

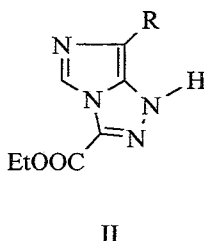
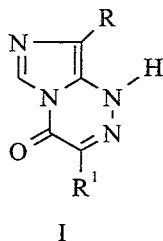
М. А. Безматерных, В. С. Мокрушин, Т. А. Поспелова

**СИНТЕЗ
1,4-ДИГИДРОИМИДАЗО[5,1-с]-1,2,4-ТРИАЗИН-4-ОНОВ
И ИМИДАЗО[5,1-с]-1,2,4-ТРИАЗОЛОВ**

Азосоединения, полученные сочетанием 5-диазоимидазолов с диэтиловыми эфирами нитро-, хлор-, бром- и ацетиламиномалоновых кислот при основном катализе циклизуются в 1,4-дигидроимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-оны или имидазо[5,1-с]-1,2,4-триазолы. В полученных бициклах хлор-, бром- и нитро-группы легко замещаются под действием нуклеофилов. При взаимодействии с хлористым тионилем или оксохлоридом фосфора имидазотриазиноны превращаются в хлоримидазотриазины.

При сочетании диазоазолов с производными циануксусного, малонового, ацетоуксусного эфиров и ацетилацетона образуются гидразоны, которые в зависимости от условий циклизуются в азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины либо азоло[5,1-с]-1,2,4-триазолы. Эти реакции хорошо изучены для производных пиразола, 1,2,3- и 1,2,4-триазола [1—3]. В продолжение работы [4] по получению имидазотриазиннов и изучению их свойств представляет интерес синтез этих бициклических продуктов, содержащих нитро-, хлор-, бром-, меркапто-, гидразино- и ацетиламиногруппы в триазиновом кольце.

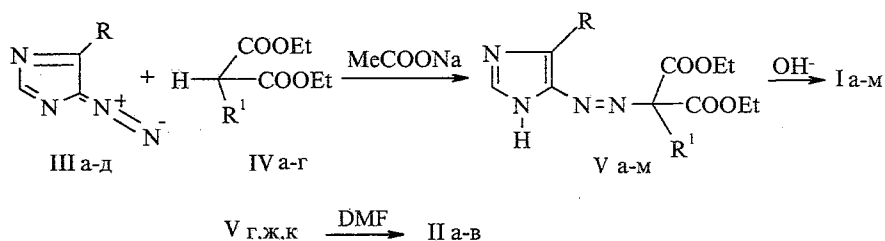
Задача настоящей работы состояла в получении новых производных имидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4(Н)-она (I) и этилового эфира имидазо[5,1-с]-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (II) как потенциально биологически активных соединений.



I а, б R = CONH₂, а R¹ = NO₂, б R¹ = Cl, в, г R = CONHMe, в R¹ = NO₂, г R¹ = Cl,
д—з R = COOEt, д R¹ = NO₂, е R¹ = Cl, ж R¹ = Br, з R¹ = NHCOMe, и—л R = NO₂, и R¹ = Cl, к R¹ = Br,
л R¹ = NHCOMe, м R = COOH, R¹ = NO₂;
II а R = CONHMe, б R = COOEt, в R = NO₂

Для выполнения поставленной задачи по описанным ранее методикам [6—14] были синтезированы известные замещенные 5-диазоимидазолы Ша—д. В условиях, описанных в статье [4], проведено азосочетание соединений Ша—д с производными малоновой кислоты IVа—г.

Полученные азосоединения в 1% спиртовом КОН циклизируются в имидазотриазиноны Ia—м. При проведении циклизации соединения Vм наблюдался гидролиз карбоксазидной группы и был выделен карбоксиимидазотриазинон Im.

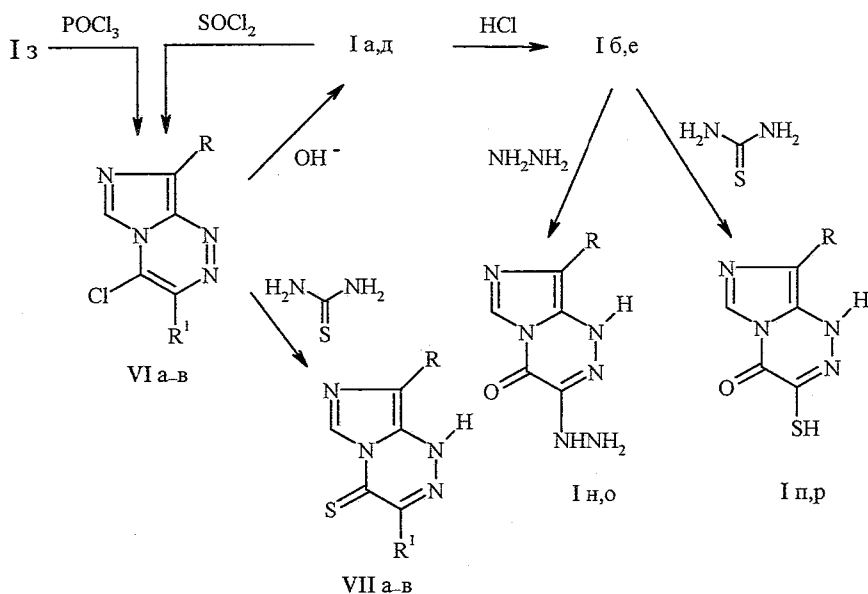


III a R = CONH₂, б R = CONHMe, в R = COOEt, г R = NO₂, д R = CON₃;

IV а R¹ = NO₂, б R¹ = Cl, в R¹ = Br, г R¹ = NHCOMe;

V а,б R = CONH₂, а R¹ = NO₂, б R¹ = Cl, в,г R = CONHMe, в R¹ = NO₂, г R¹ = Cl,
 д—з R = COOEt, д R¹ = NO₂, е R¹ = Cl, ж R¹ = Br, з R¹ = NHCOMe, и—л R = NO₂, и R¹ = Cl,
 к R¹ = Br, л R¹ = NHCOMe, м R = CON₃, R¹ = NO₂

Пиразолилазomalонатгалогениды при кипячении в бензоле с добавлением триэтиламина превращаются в пиразолотриазолы [5]. В аналогичных условиях циклизация азосоединений Vг,ж,к не наблюдалась. Синтез имидазотриазолов IIа—в удалось осуществить, хотя и с невысоким выходом, при длительном нагревании азогалогенмалонатов Vг,ж,к в диметилформамиде с триэтиламинои. Превратить нитропроизводные V в имидазотриазолы II в тех же условиях не удалось.



I н,п R = CONH₂, о,р R = COOEt;

VI, VII а,б R¹ = NO₂, а R = CONH₂, б R = COOEt, в R¹ = NHCOMe, R = COOEt

Таблица I

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				R_f (CHCl ₃ -EtOH)	$T_{пл}$, °C	Выход, %
		C	H	N	S/Cl/Br			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ia	C ₆ H ₄ N ₆ O ₄	<u>32.7</u>	<u>1.7</u>	<u>37.9</u>		0,35	280...281	60
		32,1	1,8	37,5				
Iб	C ₆ H ₄ ClN ₅ O ₂	<u>34.2</u>	<u>1.8</u>	<u>32.7</u>	<u>16.5</u>	0,23	255...257	70
		33,7	1,9	32,8	16,6			
Iв	C ₇ H ₆ N ₆ O ₄	<u>35.4</u>	<u>2.7</u>	<u>35.75</u>		0,27	298...300	57
		35,3	2,5	35,3				
Iг	C ₇ H ₆ ClN ₅ O ₂	<u>37.1</u>	<u>2.5</u>	<u>30.9</u>	<u>15.65</u>	0,34	254...256	68
		36,9	2,6	30,8	15,6			
Iд	C ₈ H ₇ N ₅ O ₅	<u>38.0</u>	<u>2.8</u>	<u>27.8</u>		0,4	269...271	56
		37,95	2,8	27,7				
Iе	C ₈ H ₇ ClN ₄ O ₃	<u>39.7</u>	<u>3.0</u>	<u>23.3</u>	<u>14.7</u>	0,46	259...262	72
		39,6	2,9	23,1	14,6			
Iж	C ₈ H ₇ BrN ₄ O ₃	<u>33.8</u>	<u>2.5</u>	<u>20.0</u>	<u>28.0</u>	0,3	295...298	75
		33,45	2,4	19,5	27,9			
Iз	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₄	<u>45.5</u>	<u>4.1</u>	<u>26.7</u>		0,17	279...281	65
		45,3	4,15	26,4				
Iи	C ₅ H ₂ ClN ₅ O ₃	<u>27.9</u>	<u>1.2</u>	<u>32.7</u>	<u>16.7</u>	0,25	276...277	67
		27,8	0,9	32,5	16,5			
Iк	C ₅ H ₂ BrN ₅ O ₃	<u>23.5</u>	<u>0.85</u>	<u>27.2</u>	<u>31.2</u>	0,43	254...255	65
		23,1	0,8	26,9	30,8			
Iл	C ₇ H ₆ N ₆ O ₄	<u>35.5</u>	<u>2.6</u>	<u>35.7</u>		0,37	186...189	58
		35,3	2,5	35,3				
Iм	C ₆ H ₃ N ₅ O ₅	<u>32.5</u>	<u>1.4</u>	<u>31.5</u>		0,23	197...199	60
		32,0	1,3	31,1				
Iн	C ₆ H ₇ N ₇ O ₂	<u>34.6</u>	<u>3.5</u>	<u>47.2</u>		0,67	268...270	77
		34,45	3,4	46,9				
Iо	C ₈ H ₁₀ N ₆ O ₃	<u>40.7</u>	<u>4.1</u>	<u>35.9</u>		0,46	214...216	75
		40,34	4,2	35,3				
Iп	C ₆ H ₅ N ₅ O ₂ S	<u>34.4</u>	<u>2.5</u>	<u>33.4</u>	<u>15.5</u>	0,34	205...207	52
		34,1	2,4	33,2	15,2			
Iр	C ₈ H ₈ N ₄ O ₃ S	<u>39.6</u>	<u>3.3</u>	<u>23.4</u>	<u>13.4</u>	0,48	197...199	52
		40,0	3,3	23,3	13,3			
IIa	C ₉ H ₁₁ N ₅ O ₃	<u>45.7</u>	<u>4.6</u>	<u>30.0</u>		0,17	156	42
		45,6	4,6	29,5				
IIб	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₄	<u>47.9</u>	<u>4.9</u>	<u>22.5</u>		0,2	160	45
		47,6	4,8	22,2				
IIв	C ₇ H ₇ N ₅ O ₄	<u>37.5</u>	<u>3.2</u>	<u>31.1</u>		0,19	148	42
		37,3	3,1	31,1				

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Va	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O ₇	<u>38.9</u> 38,6	<u>4.3</u> 4,1	<u>24.9</u> 24,6		0,76	174...177	65
Vб	C ₁₁ H ₁₄ ClN ₅ O ₅	<u>40.0</u> 39,8	<u>4.3</u> 4,2	<u>21.4</u> 21,1	<u>10.7</u> 10,7	0,7	159...161	74
Vв	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₇	<u>40.7</u> 40,45	<u>4.5</u> 4,5	<u>23.8</u> 23,6		0,8	158...160	60
Vг	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₅ O ₅	<u>42.1</u> 41,7	<u>4.7</u> 4,6	<u>20.5</u> 20,3	<u>10.35</u> 10,3	0,69	164...167	70
Vд	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₈	<u>42.5</u> 42,05	<u>4.6</u> 4,6	<u>19.0</u> 18,9		0,67	156...158	64
Ve	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₄ O ₆	<u>43.0</u> 43,3	<u>4.6</u> 4,7	<u>16.0</u> 15,5	<u>10.0</u> 9,85	0,87	139...141	74
Vж	C ₁₃ H ₁₇ BrN ₄ O ₆	<u>38.7</u> 38,5	<u>4.4</u> 4,2	<u>13.9</u> 13,8	<u>19.9</u> 19,75	0,67	153...155	80
Vз	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₇	<u>47.3</u> 47,0	<u>5.5</u> 5,5	<u>18.5</u> 18,3		0,7	176...178	87
Vи	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₅ O ₆	<u>36.4</u> 36,0	<u>3.3</u> 3,6	<u>21.3</u> 20,9	<u>10.7</u> 10,65	0,64	155...157	70
Vк	C ₁₀ H ₁₂ BrN ₅ O ₆	<u>31.7</u> 31,75	<u>3.3</u> 3,2	<u>18.5</u> 18,5	<u>21.4</u> 21,2	0,78	140...142	73
Vл	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₇	<u>40.55</u> 40,45	<u>4.7</u> 4,5	<u>23.3</u> 23,6		0,64	187...189	86
Vм	C ₁₁ H ₁₂ N ₈ O ₇	<u>36.1</u> 35,9	<u>3.0</u> 3,3	<u>30.7</u> 30,4		0,67	134 (с разл.)	58
VIa	C ₆ H ₃ ClN ₆ O ₃	<u>30.0</u> 29,7	<u>1.4</u> 1,2	<u>34.7</u> 34,6	<u>14.8</u> 14,6	0,45	248...250	60
VIб	C ₈ H ₆ ClN ₅ O ₄	<u>35.7</u> 35,4	<u>2.4</u> 2,2	<u>25.9</u> 25,8	<u>12.8</u> 13,1	0,37	235...238	62
VIв	C ₁₀ H ₁₀ ClN ₅ O ₃	<u>42.7</u> 42,3	<u>3.2</u> 3,5	<u>24.9</u> 24,7	<u>12.85</u> 12,5	0,39	265...268	70
VIIa	C ₆ H ₄ N ₆ O ₃ S	<u>29.8</u> 30,0	<u>1.9</u> 1,7	<u>35.5</u> 35,0	<u>12.9</u> 13,3	0,27	238...240	58
VIIб	C ₈ H ₇ N ₅ O ₄ S	<u>35.95</u> 35,7	<u>2.7</u> 2,6	<u>25.7</u> 26,0	<u>11.9</u> 11,6	0,36	278...281	56
VIIв	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	<u>43.35</u> 42,7	<u>4.0</u> 3,9	<u>24.9</u> 24,9	<u>11.9</u> 11,4	0,38	256...257	57

Нитрогруппа в соединениях Ia,d достаточно подвижна и легко замещается под действием нуклеофилов. Так, при нагревании этих соединений в спиртовом растворе хлористого водорода образуются хлоримидазотризины Ib,e, идентичные полученным при циклизации соединений Vб,e ($T_{пл}$, R_f , ИК спектр, данные ПМР). Известно, что при кипячении азолотризинов в гидразингидрате происходит разложение тризинового цикла [11]. В нашем же случае перемешивание при комнат-

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ПМР, δ , м. д., КССВ (J), Гц
	C=O	NH	NO ₂	
I а	1650, 1700	3380...3400	1360, 1540	9,70 (1H, с, NH); 8,40 (1H, с, 6-H); 7,90 (2H, уш. с, CONH ₂)
I б	1650, 1710	3350...3400		9,40 (1H, с, NH); 8,50 (1H, с, 6-H); 7,70 (2H, уш. с, CONH ₂)
I в	1650, 1710	3370, 3410	1380, 1540	9,85 (1H, к, $J=4,9$, NH); 9,39 (1H, с, CONH), 8,75 (1H, с, 6-H); 3,89 (3H, $J=4,9$, д, CH ₃)
I г	1660, 1700	3270, 3345		9,36 (1H, к, $J=4,8$, NH); 9,36 (1H, с, CONH), 8,87 (1H, с, 6-H); 3,74 (3H, $J=4,8$, д, CH ₃)
I д	1700, 1730	3370	1360, 1540	10,08 (1H, с, NH); 8,45 (1H, с, 6-H); 4,32 (2H, к, $J=8,0$, CH ₂); 1,22 (3H, т, $J=8,0$, CH ₃)
I е	1700, 1720	3380		10,18 (1H, с, NH); 8,48 (1H, с, 6-H); 4,25 (2H, к, $J=7,8$, CH ₂); 1,25 (3H, т, $J=7,8$, CH ₃)
I ж	1700, 1720	3350		10,35 (1H, с, NH); 8,37 (1H, с, 6-H); 4,33 (2H, к, $J=7,7$, CH ₂); 1,17 (3H, т, $J=7,7$, CH ₃)
I з	1690, 1700, 1720	3320, 3400		10,74 (1H, уш.с, NHCO); 10,44 (1H, с, NH); 8,55 (1H, с, 6-H); 4,23 (2H, к, $J=7,9$, CH ₂); 2,09 (3H, с, COCH ₃); 1,18 (3H, т, $J=7,9$, CH ₃)
I и	1690	3360	1345, 1560	10,35 (1H, с, NH); 8,37 (1H, с, 6-H)
I к	1700	3360	1360, 1560	9,85 (1H, с, NH); 8,65 (1H, с, 6-H)
I л	1690, 1710	3320, 3400	1350, 1560	10,95 (1H, уш.с, NHCO); 10,65 (1H, с, NH); 8,67 (1H, с, 6-H); 2,19 (3H, с, CH ₃)
I м	1690, 1720	3430	1380, 1540	10,65 (1H, с, NH); 9,80 (1H, с, COOH); 8,75 (1H, с, 6-H)
I н	1650, 1700	3290, 3350...3400		10,90 (1H, с, NH); 9,56 (1H, уш. с, NH); 8,67 (1H, с, 6-H); 7,9 (2H, уш. с, CONH ₂); 6,79 (2H, уш. с, NH ₂)
I о	1700, 1725	3330, 3400...3450		10,54 (1H, с, NH); 9,47 (1H, уш. с, NH); 8,45 (1H, с, 6-H); 6,79 (2H, уш. с, NH ₂); 4,28 (2H, к, $J=7,4$, CH ₂); 1,27 (3H, т, $J=7,4$, CH ₃)

И п	1650, 1700	3270, 3450* ²		10,69 (1H, c, NH); 8,47 (1H, c, 6-H); 8,05 (2H, уш. c, CONH ₂); 1,25 (1H, c, SH)
И р	1700, 1730	3400* ²		10,54 (1H, c, NH); 9,47 (1H, уш. c, NH); 8,45 (1H, c, 6-H); 6,79 (2H, уш. c, NH ₂); 4,28 (2H, κ, J = 7,4, CH ₂); 1,27 (3H, τ, J = 7,4, CH ₃); 1,19 (1H, c, SH)
И а	1660, 1720	3330, 3400		10,2 (1H, c, NH); 9,80 (1H, κ, J = 4,8, <u>NHCH₃</u>); 8,49 (1H, c, 5-H); 4,25 (2H, κ, J = 7,2, CH ₂); 3,74 (3H, д, J = 4,78, <u>NHCH₃</u>); 1,33 (3H, τ, J = 7,2, CH ₃)
И б	1720, 1730	3370		10,27 (1H, c, NH); 8,27 (1H, c, 5-H); 4,34 (2H, κ, J = 7,8, CH ₂); 4,25 (2H, κ, J = 7,5, CH ₂); 1,33 (3H, τ, J = 7,8, CH ₃); 1,25 (3H, τ, J = 7,5, CH ₃)
И в	1720	3340	1380, 1560	9,25 (1H, c, NH); 8,79 (1H, c, 5-H); 4,45 (2H, κ, J = 7,2, CH ₂); 1,40 (3H, τ, J = 7,2, CH ₃)
V а	1650, 1720, 1730	3345, 3400	1370, 1560	8,83 (1H, c, 2-H); 7,87 (2H, уш. c, CONH ₂); 4,54, 4,45 (4H, 2κ, J = 7,2, 7,05, 2CH ₂); 1,37, 1,33 (6H, 2τ, J = 7,2, 7,0, 2CH ₃)*
V б	1650, 1710, 1730	3360		8,80 (1H, c, 2-H); 7,85 (2H, уш. c, CONH ₂); 4,44, 4,35 (4H, 2κ, J = 7,2, 7,1, 2CH ₂); 1,39, 1,36 (6H, 2τ, J = 7,2, 7,1, CH ₃)*
V в	1660, 1700, 1725	3330, 3390	1360, 1540	9,40 (1H, κ, J = 4,9, <u>NHCH₃</u>); 8,70 (1H, c, 2-H); 4,34, 4,36 (4H, 2κ, J = 7,4, 7,3, 2CH ₂); 3,67 (3H, д, J = 4,9, <u>NHCH₃</u>); 1,30, 1,28 (6H, 2τ, J = 7,4, 7,3, 2CH ₃)*
V г	1660, 1710, 1720	3280, 3360		9,80 (1H, κ, J = 4,8, <u>NHCH₃</u>); 8,90 (1H, c, 2-H); 4,40, 4,38 (4H, 2κ, J = 7,5, 7,4, 2CH ₂); 3,47 (3H, д, J = 4,8, <u>NHCH₃</u>); 1,36, 1,33 (6H, 2τ, J = 7,5, 7,4, 2CH ₃)*
V д	1720, 1730, 1735	3340	1370, 1560	8,94 (1H, c, 2-H); 4,35, 4,32, 4,28 (6H, 3κ, J = 7,8, 7,7, 7,6, 3CH ₂); 1,5, 1,47, 1,44 (9H, 3τ, J = 7,8, 7,7, 7,6, 3CH ₃)*
V е	1720, 1730, 1735	3450		8,64 (1H, c, 2-H); 4,15, 4,17, 4,23 (6H, 3κ, J = 7,0, 7,1, 7,2, 3CH ₂); 1,25, 1,28, 1,32 (9H, 3τ, J = 7,0, 7,1, 7,2, 3CH ₃)*
V ж	1710, 1720, 1740	3400		8,76 (1H, c, 2-H); 4,18, 4,24, 4,35 (6H, 3κ, J = 7,0, 7,1, 7,2, 3CH ₂); 1,28, 1,34, 1,37 (9H, 3τ, J = 7,0, 7,1, 7,2, 3CH ₃)*

1	2	3	4	5
V з	1690, 1710, 1720, 1740	3300, 3420		10,95 (1H, уш.с. NHCO); 8,66 (1H, с, 2-H); 4,28 (6H, 3к, $J=7,2, 7,3, 7,3, 3\text{CH}_2$); 2,19 (3H, с, COCH_3); 1,19, 1,23, 1,25 (9H, 3т, $J=7,2, 7,3, 7,6, \text{CH}_3$)*
V и	1720, 1730	3460	1370, 1560	8,70 (1H, с, 2-H); 4,28, 4,30 (4H, 2к, $J=7,0, 6,97, 2\text{CH}_2$); 1,21, 1,23 (6H, 2т, $J=7,0, 6,97, 2\text{CH}_3$)*
V к	1720, 1730	3440	1370, 1560	8,78 (1H, с, 2-H); 4,24, 4,26 (4H, 2к, $J=7,0, 7,1, 2\text{CH}_2$); 1,23, 1,27 (6H, 2т, $J=7,0, 7,1, 2\text{CH}_3$)*
V л	1690, 1720, 1725	3330, 3400	1370, 1560	9,70 (1H, уш. с, NH); 8,90 (1H, с, 2-H); 4,20 (4H, 2к, $J=7,2, 7,1, 2\text{CH}_2$); 2,24 (3H, с, COCH_3); 1,30 (6H, 2т, $J=7,2, 7,1, 2\text{CH}_3$)*
V м	1670, 1700, 1720	3450	1370, 1560 * ³	8,56 (1H, с, 2-H); 4,27,4,25 (4H, 2к, $J=7,0, 7,1, 2\text{CH}_2$); 1,23 (6H, 2т, $J=7,0, 7,1, 2\text{CH}_3$)*
VI а	1650	3300	1370, 1540	8,70 (1H, с, 6-H); 7,50 (2H, уш. с, CONH_2)
VI б	1720		1380, 1540	8,67 (1H, с, 6-H); 4,30 (2H, к, $J=7,1, \text{CH}_2$); 1,22 (3H, т, $J=7,1 \text{CH}_3$)
VI в	1700, 1730	3310		9,70 (1H, уш. с, NH); 8,57 (1H, с, 6-H); 4,32 (2H, к, $J=7,1, \text{CH}_2$); 2,26 (3H, с, COCH_3); 1,25 (3H, т, $J=7,1, \text{CH}_3$)
VII а	1650	3330...3390	1360, 1560	10,40 (1H, уш. с, NH); 8,54 (1H, с, 6-H); 7,80 (1H, уш. с, CONH_2)
VII б	1720	3380	1370, 1560	10,54 (1H, уш. с, NH); 8,62 (1H, с, 6-H); 4,25 (2H, к, $J=7,5, \text{CH}_2$); 1,35 (3H, т, $J=7,5, \text{CH}_3$)
VII в	1700, 1720	3330, 3390		10,50 (1H, уш. с, NH); 9,80 (1H, уш. с, NHCO); 8,56 (1H, с, 6-H); 4,50 (2H, к, $J=7,7, \text{CH}_2$); 1,35 (3H, т, $J=7,7, \text{CH}_3$); 2,24 (3H, с, COCH_3)

* Из-за сильного уширения спектра не виден сигнал группы NH имидазольного цикла.

² В спектре имеется также полоса колебаний группы SH при 2540 (сл) см^{-1} .

³ Спектр содержит также полосу колебаний группы N_3 при 2155 см^{-1} .

ной температуре в гидразингидрате или кипячение 3-хлоримидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4(Н)-онов Ib,e в этаноле с тиомочевинной приводит к образованию 3-гидразино- и 3-меркаптоимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4(Н)-она (In,o—p), соответственно. При обработке соединений Ia,d хлористым тиониллом происходит замена оксогруппы на хлор с образованием соединений VIa,b, что подтверждается отсутствием сигнала группы NH при 9,5 м.д. в спектре ПМР. Для подтверждения строения соединений VIa,b с помощью гидролиза они были превращены в исходные имидазотриазиноны Ia,d. При проведении реакции соединения Ia с хлорокисью фосфора также наблюдалось образование имидазотриазинового цикла — соединения VIв.

При кипячении с тиомочевинной имидазо[5,1-с]-1,2,4-триазины VIa—в превращались в соответствующие имидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4(1H)-тионы VIIa—в. Полученные имидазотриазиноны I, имидазотриазолы II, имидазотриазины VI, имидазотриазин-4(1H)-тионы VII идентифицированы с помощью ИК спектров и данных ПМР.

Таким образом, установлено, что азопроизводные имидазолилов V включаются в реакции циклизации по сложноэфирной группировке с образованием имидазотриазинонов I, а азосоединения V, содержащие бром- или хлоргруппу при длительном нагревании в диметилформамиде превращаются в имидазотриазолы II. Установлено, что галогенимидазотриазиноны I и галогенимидазотриазины VI легко вступают в реакции с нуклеофилами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений записаны на приборе Specord IR-75 (в таблетках KBr). Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WR-80 (80 МГц) в ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС. Для контроля за ходом реакции и чистотой полученных соединений использовался метод ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Sorbfil UV-254 (сорбент — силикагель СТХ-1А) в системе хлороформ — этанол. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, данные ПМР и ИК спектров — в табл. 2.

8-R-3-R¹-1,4-Дигидроимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-оны (Ia—м). К 30 мл 1% спиртового раствора КОН добавляют 1,2 ммоль азосоединения Va—м. Полученную смесь кипятят 1,5 ч, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 1н. раствор HCl до pH 6,5 и перемешивают при комнатной температуре 0,5 ч. Выпавший осадок продукта I отфильтровывают, кристаллизуют из 70% водного спирта.

8-R-3-Хлор-1,4-дигидроимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-оны (Ib,e). Суспензию 3,95 ммоль соединения Ia,d в 50 мл абс. этанола охлаждают до 5...7 °С и при перемешивании в течение 6 ч пропускают сухой хлористый водород. Образовавшийся осадок продукта Ib,e отфильтровывают, промывают водой. Соединения Ib,e по спектральным характеристикам и $T_{пл}$ идентичны имидазотриазинонам Ib,e, полученным циклизацией азопроизводных Vb,e.

8-R-3-Нитро-1,4-дигидроимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-оны (Ia,d). Суспензию 3,64 ммоль хлоримидазотриазина VIa,b в 15 мл 2н. метанольного раствора NaOH выдерживают 15 мин при 50 °С, затем быстро охлаждают и добавляют 2н. раствор HCl до pH 5,5. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из метанола. Соединения Ia,d по спектральным характеристикам и $T_{пл}$ идентичны имидазотриазинонам Ia,d, полученным при циклизации азопроизводных Va,d.

8-R-3-Гидразино-1,4-дигидроимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-оны (In,o). К охлажденному до 10 °С раствору 8,25 ммоль соединения Ib,e в 40 мл этанола добавляют 3 мл 85 % гидразингидрата и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавший осадок продукта In,o отфильтровывают, кристаллизуют из 70% водного этанола.

8-R-3-Меркапто-1,4-дигидроимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-оны (Iп,р). К раствору 8,25 ммоль соединения Iб,е в 30 мл абсолютного этанола прибавляют 9,9 ммоль тиомочевины и 2 капли 88% муравьиной кислоты. Реакционную массу кипятят 10 ч, упаривают в вакууме досуха, остаток кристаллизуют из метанола.

Этиловые эфиры 7-R-имидазо[5,1-с]-1,2,4-триазол-3-карбоновых кислот (IIа—в). К 5 мл диметилформамида добавляют 1,2 ммоль азопроизводного имидазола VIг,ж,к и 0,2 мл триэтиламина. Реакционную массу кипятят 12...14 ч, упаривают в вакууме досуха, остаток растирают с эфиром, отфильтровывают, промывают эфиром.

Диэтиловые эфиры (4-R-имидазол-5-азо)нитромалоновых кислот (Va,в,д). К раствору 7,3 ммоль 5-диазоимидазола IIIа—в в 30 мл ацетона при температуре не выше 5 °С и при интенсивном перемешивании добавляют 8,8 ммоль диэтилнитромалоната IVа и 3 ммоль ацетата натрия. Реакционную массу перемешивают при той же температуре 12 ч, добавляют 5 мл охлажденной воды. Выпавший осадок продукта Va,в,д отфильтровывают, промывают 60 % водным этанолом, кристаллизуют из спирта.

Диэтиловые эфиры (4-R-имидазол-5-азо)хлормалоновых кислот (Vб,г,е,и). К раствору 7,3 ммоль 5-диазоимидазола IIIа—г в 50 мл ацетона добавляют 10 ммоль диэтилхлормалоната IVб и 3 ммоль ацетата натрия. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 3 ч, выпавший осадок продукта Vб,г,е,и отфильтровывают, кристаллизуют из 70% водного этанола.

Диэтиловые эфиры (4-R-имидазол-5-азо)броммалоновых кислот (Vж,к). К раствору 7,3 ммоль 5-диазоимидазола IIIв,г в 50 мл ацетона добавляют 11 ммоль диэтилброммалоната IVв и 3 ммоль ацетата натрия. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 1,5 ч, выпавший осадок продукта Vж,к отфильтровывают, кристаллизуют из 70 % водного этанола.

Диэтиловый эфир (4-азидокарбонилимидазол-5-азо)нитромалоновой кислоты (Vm). К раствору 1 г (6,14 ммоль) 4-азидокарбонил-5-диазоимидазола IIIд в 35 мл ацетона добавляют 1,2 мл (6,75 ммоль) диэтилнитромалоната IVа и 0,15 г (1,83 ммоль) ацетата натрия. Реакционную массу перемешивают 10 ч при 3...5 °С, приливают 5 мл охлажденной воды, выпавший осадок продукта Vm отфильтровывают, промывают водой и небольшим количеством эфира.

8-R-3-Нитро-4-хлоримидазо[5,1-с]-1,2,4-триазины (VIа,б). К раствору 3,95 ммоль соединения Iа,д в 30 мл абсолютного бензола добавляют 1 мл хлористого тионила. Реакционную массу кипятят 3 ч, упаривают в вакууме досуха, остаток растирают с небольшим количеством эфира.

3-Ацетиламино-4-хлор-8-этоксикарбонилимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин (VIв). Смесь 1 г (3,77 ммоль) 3-ацетиламино-1,4-дигидро[5,1-с]-[1,2,4]триазин-4-она Iз, 0,6 мл N,N-диметиланилина и 25 мл хлорокси фосфора нагревают при перемешивании 30 мин. Избыток хлорокси фосфора отгоняют. Полученное масло экстрагируют хлороформом, который отгоняют в вакууме, остаток растирают с небольшим количеством эфира.

8-R-3-R¹-1,4-Дигидроимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазин-4-тионы (VIIа—в). К раствору 7,36 ммоль соединения VIа—в в 30 мл абсолютного этанола добавляют 8,8 ммоль тиомочевины и 2 капли 88% муравьиной кислоты. Реакционную массу кипятят 10 ч, упаривают в вакууме досуха, кристаллизуют из метанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Тшлер М., Становник Б.* // ХГС. — 1980. — № 5. — С. 579.
2. *Elnagdi M. H., Zayed E. M., Abdou S.* // Heterocycles. — 1982. — Vol. 19. — P. 559.
3. *Русинов В. Л., Чупахин О. Н.* Нитроазины. — Новосибирск: Наука, 1991.
4. *Безматерных М. А., Мокрушин В. С., Поспелова Т. А., Ельцов О. С.* // ХГС. — 1998. — № 6. — С. 805.
5. *Elnagdi M. N., Elmoghayar M. R. H., Kandeel E. M., Ibrahim M. K. A.* // J. Heterocycl. Chem. — 1977. — Vol. 14. — P. 227.
6. *Stevens M. F. G., Baig G. U.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1981. — N 5. — P. 665.
7. *Kocevar M., Kolman D., Polanc S., Porovne B., Stanovnic B., Tisler M.* // Tetrahedron. — 1976. — Vol. 32. — P. 725.
8. *Baig G. U., Stevens M. F. G., Stone R., Lunt E.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1982. — N 8. — P. 1811.

9. *Novinson T., Okabe T., Robins R. K., Matthews T. R.* // J. Med. Chem. — 1976. — Vol. 19. — P. 517.
10. *Shealy J. F., Struck R. F., Holum L. B., Montgomery J. A.* // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 2396.
11. *Мокрушин В. С., Офицеров В. И., Репакова Т. В., Цаур А. Г., Пушкарева З. В.* // ХГС. — 1976. — № 4. — С. 556.
12. *Мокрушин В. С., Селезнева И. С., Поспелова Т. А., Усова В. К., Малинская С. М., Аношина Г. М., Зубова Т.Э., Пушкарева З. В.* // Хим. фарм. журн. — 1982. — № 3. — С. 303.
13. *Нифонтов В. И., Селезнева И. С., Мокрушин В. С., Пушкарева З. В., Трофимов В. А.* // ХГС. — 1979. — № 7. — С. 984.
14. *Shealy J. F., Krauth C. A., Pitillo R., Hunt D. E.* // J. Pharm. Sci. — 1967. — Vol. 56. — P. 147.
15. *Stevens M. F. G., Hickman J. A., Gibson N. W., Baig G. U., Lant E., Newton C. G.* // J. Med. Chem. — 1984. — Vol. 27. — P. 196.

Уральский государственный
технический университет — УПИ,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: mokr@htf.ustu.ru

Поступило в редакцию 24.07.98
После переработки 14.02.99
