

Л.М. Миронович, П.В. Афанасьев, А.Ю. Подольникова

Людмила Максимовна Миронович(✉), Анна Юрьевна Подольникова,
Павел Викторович Афанасьев

Кафедра фундаментальной химии и химической технологии, Юго-Западный государственный университет, ул.50 лет Октября, 94, Курск, Российская Федерация, 305040

E-mail: myronovych@ua.fm(✉), anyta1701@yandex.ru, pavlik.afanasev.92@mail.ru

СИНТЕЗ 3-ТРЕТ-БУТИЛ-9-R-ПИРИМИДО[4',5':3,4]ПИРАЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИН-4(6H),11(10H)-ДИОНОВ В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

В условиях микроволнового излучения синтезированы 3-tert-бутил-9-R-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),11(10H)-дионы. Определены кинетические характеристики реакций в условиях термического и микроволнового нагрева.

Ключевые слова: пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин, ацилирование, микроволновой синтез

L.M. Mironovich, P.V. Afanas`yev, A.Yu. Podol`nikova

Lyudmila M. Mironovich (✉), Anna Yu. Podol`nikova, Pavel V. Afanas'yev

Department of Fundamental Chemistry and Chemical Technology, Southwest State University of 50 year of October str., 94, Kursk, Russia, 305040

E-mail: myronovych@ua.fm, Anyta1701@yandex.ru, pavlik.afanasev.92@mail.ru

SYNTHESIS OF 3-TERT-BUTYL-9-R-PYRIMIDO[4',5':3,4]PYRAZOLO[5,1-C][1,2,4]TRIAZINE-4(6H),11(10H)-DIONES AT CONDITIONS OF MICROWAVE RADIATION

3-tert-butyl-9-R-pyrimido[4',5':3,4]pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine-4(6H),11(10H)-diones was synthesized at the conditions of microwave radiation. The reaction kinetic characteristics were obtained under conditions of thermal and microwave heating.

Keywords: pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazine, acylation, microwave synthesis

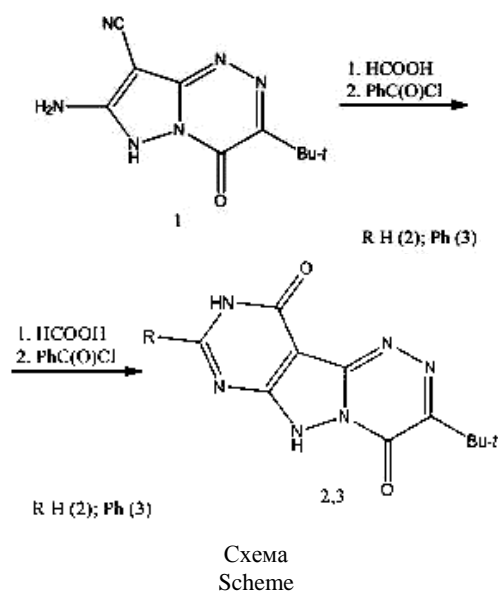
Производные 1,2,4-триазина, в том числе конденсированные системы на их основе, проявляют биологическую активность. Среди производных 1,2,4-триазина найдены соединения с пестицидной активностью (метрибузин, метамитрон), фармакологической активностью (цефтриаксон, ламотриджин), а также их применяют в качестве добавок, антиоксидантов, вулканизаторов резин [1]. Поиск новых соединений ряда 1,2,4-триазина, в том числе гетероконденсированных систем на их основе, является актуальной задачей. Большое внимание уделяется экономичности процесса. В последнее время широко используют микроволновой способ (МВ) проведения химических реакций, позволяющий осуществлять одно-

фазный синтез соединений, которые не удается получить с использованием термического метода. Кроме того, применение МВ позволяет интенсифицировать химические реакции, повышать селективность процесса, уменьшать время протекания химических реакций и проводить реакции при более низких температурах [2].

Ранее нами синтезированы производные пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазины и исследована их реакционная способность [3-6]. В связи с перспективами в плане химической активности пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, нами исследовано получение их в условиях микроволнового нагрева. Дано сравнение методов при термическом и микроволновом способе получения,

определены кинетические характеристики и энергия активации реакций.

Ранее [3] нами термическим методом получены 3-*tert*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионы (2, 3). Реакцию проводили кипячением 7-амино-3-*tert*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила (1), полученного по методике [7], с карбоксильными соединениями (муравьиной кислотой, хлористым бензоилом) в течение 3-4 ч. Выделили кристаллические соединения, выходы которых составили 74% (2) и 72% (3). Для увеличения выхода продуктов реакции и уменьшения времени прохождения реакции нами осуществлен синтез соединений (2, 3) в условиях микроволнового нагрева (схема).



Пробы смешения соединения (2) и соединения (3), полученных термическим методом и в условиях микроволнового нагрева не давали температуры депрессии. Спектральные характеристики соединений (2, 3), полученных в условиях микроволнового нагрева, совпадали с описанными в литературе для термического способа получения [3].

В ИК спектрах соединений 2, 3 валентные колебания карбонильных групп гетероцикла расположены при: 1683-1673 cm^{-1} (C^4) и 1792-1685 cm^{-1} (C^{11}). В спектре ЯМР ^1H соединения 2 синглет протона при атоме $\text{C}^9\text{-H}$ расположен при 8,1 м.д., а мультиплет протонов фенильной группы при 7,45-7,60 м.д. Синглет протонов *tert*-бутильной группы интенсивностью 9H расположен при 1,38 м.д. Синглеты протонов групп N-H находятся при 12,00 и 14,67 м.д. Масс-спектры соединений (2, 3) подтверждают их структуру [260] M^+ (2) и [336] M^+ (3).

Сравнение термического метода и метода в условиях микроволнового излучения показало, что применение микроволнового метода синтеза соединений (2,3) ведет к уменьшению времени реакции до 1 ч, а также приводит к незначительному увеличению выхода продуктов реакции – 83% (2) и 81% (3).

Нами определены кинетические характеристики протекания реакции в условиях термического и микроволнового нагрева при температурах кипения растворителя (197 °С хлористый бензоил, 100 °С муравьиная кислота) и температуре 131 °С (растворитель хлористый бензоил). Результаты представлены на рис. 1.

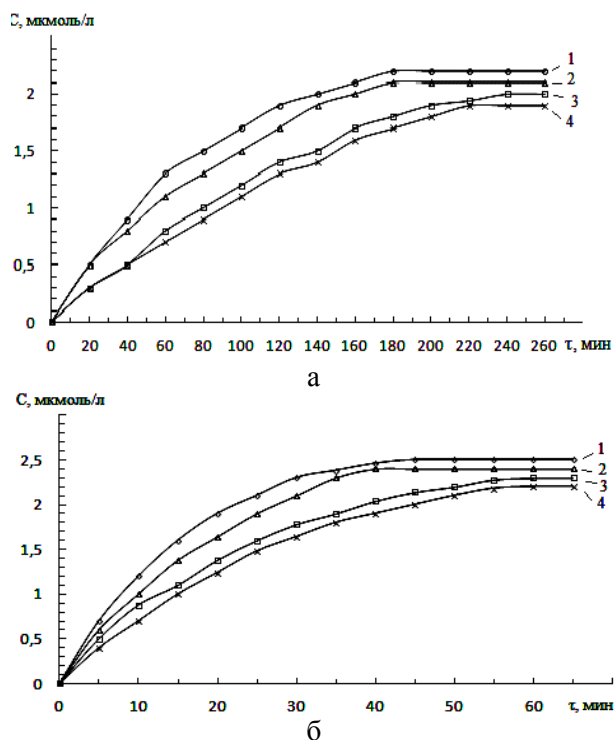


Рис. 1. Кинетические кривые образования 3-*tert*-бутил-9-*R*-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионов при термическом методе (а); методом микроволнового нагрева (б): 1 – муравьиная кислота при 131 °С; 2 – хлористый бензоил при 197 °С; 3 – муравьиная кислота при 100 °С; 4 – хлористый бензоил при 131 °С

Fig. 1. Kinetic curves of formation of 3-*tert*-butyl-9-*R*-pyrimido[4',5':3,4] pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4(6*H*),11(10*H*)-diones at the thermal method (a); at microwave heating (б): 1 - formic acid at T 131 °C; 2 - benzoyl chloride at 197 °C; 3 - formic acid at T 100 °C; 4 - benzoyl chloride at T 131 °C

Анализ данных, представленных на рис. 1а и 1б, показывает, что концентрация продуктов растет с увеличением времени протекания реакции независимо от способа получения. Время прохождения реакций зависит от метода получения, и при микроволновом методе сокращается в 3,7-4 раза. При этом выход продуктов реакций

увеличивается. Например, при использовании в реакции циклоконденсации хлористого бензоила выход меняется от 72% (термический метод) до 81% (микроволновый метод) при температуре проведения реакции 197 °С, что является неоспоримым преимуществом микроволнового метода, с учетом уменьшения времени прохождения реакции. Такая закономерность соблюдается для всех реакций, независимо от природы ацилирующего агента. В основном выход увеличивается на 9-12%.

Используя данные, представленные на рис. 1а, б, мы рассчитали константы скорости реакции (таблица). Для этого построили графики зависимости $\ln W$ от $\ln C$ (рис. 2).

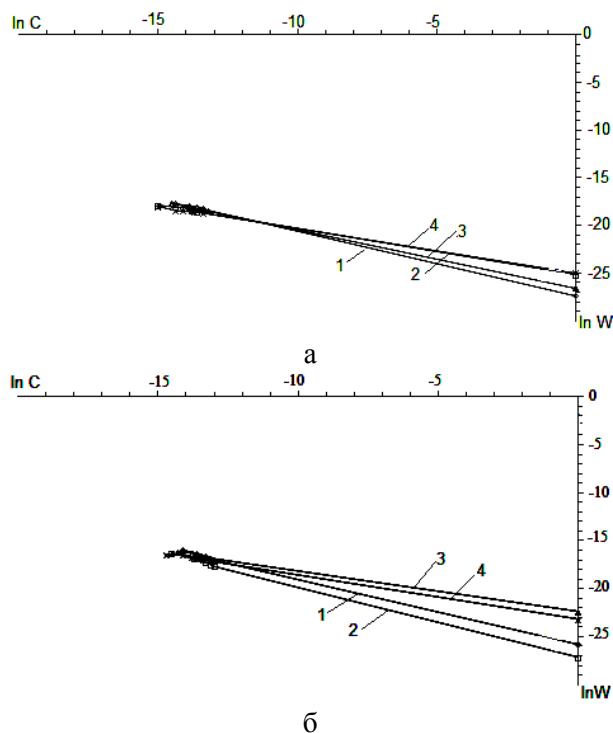


Рис. 2. Зависимость $\ln W$ от $\ln C$ при термическом методе (а); методом микроволнового нагрева (б): 1-муравьиная кислота при 100 °С; 2 – муравьиная кислота при 131°С; 3 – хлористый бензоил при 197 °С; 4 – хлористый бензоил при 131°С
Fig. 2. The dependence of $\ln W$ on C at thermal method (а); at microwave heating (б); 1 - formic acid at 100 °С; 1 - formic acid at 131 °С; 3 - benzoyl chloride at 197 °С; 4 - benzoyl chloride at 131 °С

Считают, что скорость реакции в условиях МВ (идет нагрев «изнутри») одновременно по всему объему образца) увеличивается по сравнению с термическим способом, который лимитируется низким теплопереносом.

Энергию активации в условиях термического и микроволнового нагрева рассчитывали по формуле:

$$E_{\text{акт}} = \frac{R \ln \frac{k_2}{k_1}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}$$

где k_1 и k_2 – константы скорости при температурах T_1 и T_2 ; R – газовая постоянная 8,314 Дж/(моль·К).

На основе проведенного эксперимента можно сделать вывод, что в условиях микроволнового нагрева реакции циклоконденсации пирозоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с карбонильными соединениями проходят быстрее, при этом выход реакции увеличивается по сравнению с термическим методом на 9-12 %.

Таблица

Кинетические параметры реакций конденсации в условиях термического и микроволнового нагрева
Table. Kinetic parameters of condensation reactions under thermal or microwave heating

Параметры	Муравьиная кислота		Хлористый бензоил	
	Термические условия/МВ	Термические условия/МВ	Термические условия/МВ	Термические условия/МВ
Температура T , К	373	404	470	404
Константа скорости $\ln k$, мин ⁻¹	25,2/25,8	27,4/27,2	26,6/24,4	25/23,2
Время проведения процесса τ , мин	240/60	180/45	180/40	220/60
Энергия активации E_a , кДж/моль	91,454/58,198		44,341/22,170	

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на ИК-Фурье-спектрометре Agilent Cary 660 FTIR без прессования образцов. Электронные спектры снимали на спектрофотометре Shimadzu UV-1800. Спектры ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆ получены на спектрометре Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре MS-1302. Чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV – 254 в системе: хлороформ:метанол (4:1), хлороформ:метанол (9:1).

Соединение 1 получено по методике [7] ($T_{\text{пл}} > 305$ °С (разл.)).

3-трет-Бутилпиримидо[4',5':3,4]пирозоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H),10(11H)-дион (2). Смесь 0,7 г (3 ммоль) 7-амино-3-трет-бутил-4-оксо-6H-пирозоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбонитрила и 15 мл муравьиной кислоты перемешивали в системе MARS (Microwave Acceleration Reaction System, мощность 400W) в течение 1 ч при 100 °С и при 131 °С. Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Очистку проводили перекристаллизацией из метанола. Получали светло-желтое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 221-222 °С. Выход 0,65 г (83% при 131 °С) и 0,61 г (78% при 100 °С). M 260,26. УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 225 (1,440), 261 (1,946), 333 (0,857). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3068, 2962, 2929, 1685 (C=O), 1673 (C=O), 1610, 1544,

1482, 1460, 1405, 1390, 1363, 1306, 1269, 1174, 1123, 1094, 968, 789, 740, 563, 523. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,38 с (9H, Bu-*t*); 8,1 с (1H, CH); 12,0 с (1H, NH); 14,67 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 260 (17,8) [M^+], 217 (7,2), 150 (10,4), 137 (25,6), 106 (23,9), 105 (29,7), 85 (70,6), 83 (100), 71 (24,3), 55 (47,0), 43 (81,2), 41 (49,9). Найдено, %: C 50,7; H 4,6; N 32,3. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 50,77; H 4,65; N 32,29.

3-*трет*-Бутил-9-фенил-пиримидо[4',5':3,4]-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6H),10(11H)-дион (3). Смесь 0,7 г (3 ммоль) 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила в 15 мл хлористого бензоила перемешивали в системе MARS (Microwave Acceleration Reaction System, мощность 400W) в течение

1 ч при 197 °С и при 131 °С. Выпавший осадок отфильтровывали. Промывали горячим 2-пропанолом, сушили на воздухе. Получали желтое кристаллическое вещество с $T_{\text{пл}}$ 298-302 °С (разл.). Выход 0,81 г (81% при 197 °С) и 0,77 г (76% при 131 °С). M 336,35. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3280, 2934, 1792 (C=O), 1683 (C=O), 1628, 1550, 1481, 1454, 1366, 1332, 1266, 1174, 1130, 1045, 1020, 998, 961, 877, 759, 707, 618, 516. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,4 с (9H, Bu-*t*); 7,45-7,6 м (5H, Ph); 7,7 с (уш. 1H, NH); 11,65 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 (3,1) [M^+], 335 (2,2), 321 (3,4), 227 (4,6), 106 (24,7), 105 (100), 103 (6,7), 77 (43,0), 76 (3,6). Найдено, %: C 60,7; H 4,8; N 24,9. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60,71; H 4,79; N 24,99.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Миронович Л.М., Промоненков В.К.** 1,2,4-триазины. М.: Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Органическая химия. 1990. Т. 22. 263 с.
2. **Бердонос С.С.** Микроволновая химия. М.: МГУ им. М. В. Ломоносова. 2001. №7. С. 32-38.
3. **Миронович Л.М., Костина М.В., Подольникова А.Ю.** // ЖОрХ. 2013. Т. 49. № 5. С. 775-777.
4. **Миронович Л.М., Подольникова А.Ю.** // ЖОХ. 2014. № 12. С. 2064-2066.
5. **Миронович Л.М., Щербинин Д.В.** // ЖОрХ. 2015. Т. 51. № 2. С. 302-304.
6. **Миронович Л.М., Подольникова А.Ю.** // ЖОрХ, 2015. Т. 51. № 3. С.411-414.
7. **Миронович Л.М., Костина М.В.** // ХГС. 2011. Т. 47. № 10. С. 1555-1559.

REFERENCES

1. **Mironovich L.M., Promonenkov V.K.** Itogi Nauki i Tekh. Ser. Org. Khim. 1990. V. 22. 267 p. (in Russian).
2. **Berdonosov S.S.** Microwave Chemistry. M.: MSU. 2001. N 7. P. 32-38 (in Russian).
3. **Mironovich L.M., Kostina M.V., Podolnikova A.Yu.** // J. Organic. Chem. 2013. V. 49. N 5. P. 758.
4. **Mironovich L.M., Podolnikova A.Yu.** // Russ. J. Gen. Chem. 2014. N 12. С. 2480.
5. **Mironovich L.M., Shcherbinin D.V.** // J. Organic. Chem. 2015. V. 51. N 2. P. 292.
6. **Mironovich L.M., Podolnikova A.Yu.** // J. Organic. Chem. 2015. V. 51. N 3. P. 397.
7. **Mironovich L.M., Kostina M.V.** // Chem. Heterocycl. Comp. 2011. V. 47. N 10. P. 1286.

Поступила в редакцию 10.07.2015 г.

Принята к опубликованию 03.03.2016 г.