

УДК 547.873

АЛКИЛИРОВАНИЕ 3-*трет*-БУТИЛПИРИМИДО[4',5':3,4]-ПИРАЗОЛО[5,1-*c*][1,2,4]-ТРИАЗИН-4,10(1*H*,9*H*)-ДИОНОВ (ДИТИОНОВ)

© 2019 г. Л. М. Миронович^а *, С. М. Иванов^б, Е. Д. Даева^б^а ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», 305040, Россия, г. Курск, ул.50 лет Октября 94
*e-mail: lm.mironovych@mail.ru^б ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского», 119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр. 47

Поступила в редакцию 10 декабря 2018 г.

После доработки 31 марта 2019 г.

Принята к публикации 12 апреля 2019 г.

Конденсацией 7-амино-1-*R*-3-*трет*-бутил-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила с муравьиной кислотой получен 1-*R*-3-*трет*-бутилпири미до[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10(1*H*,9*H*)-дион, который образуется и при алкилировании 3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10(1*H*,9*H*)-диола. Дальнейшее взаимодействие с алкилгалогенидами в жестких условиях приводит к замещению водорода при атоме N⁹ гетероцикла с образованием 1-*R*, 9-*R*¹-производных. Продукты алкилирования по тиоксогруппе выделены при действии алкилирующих агентов в щелочной среде на 3-*трет*-бутил-8-*R*²-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10(1*H*,9*H*)-дитионы.

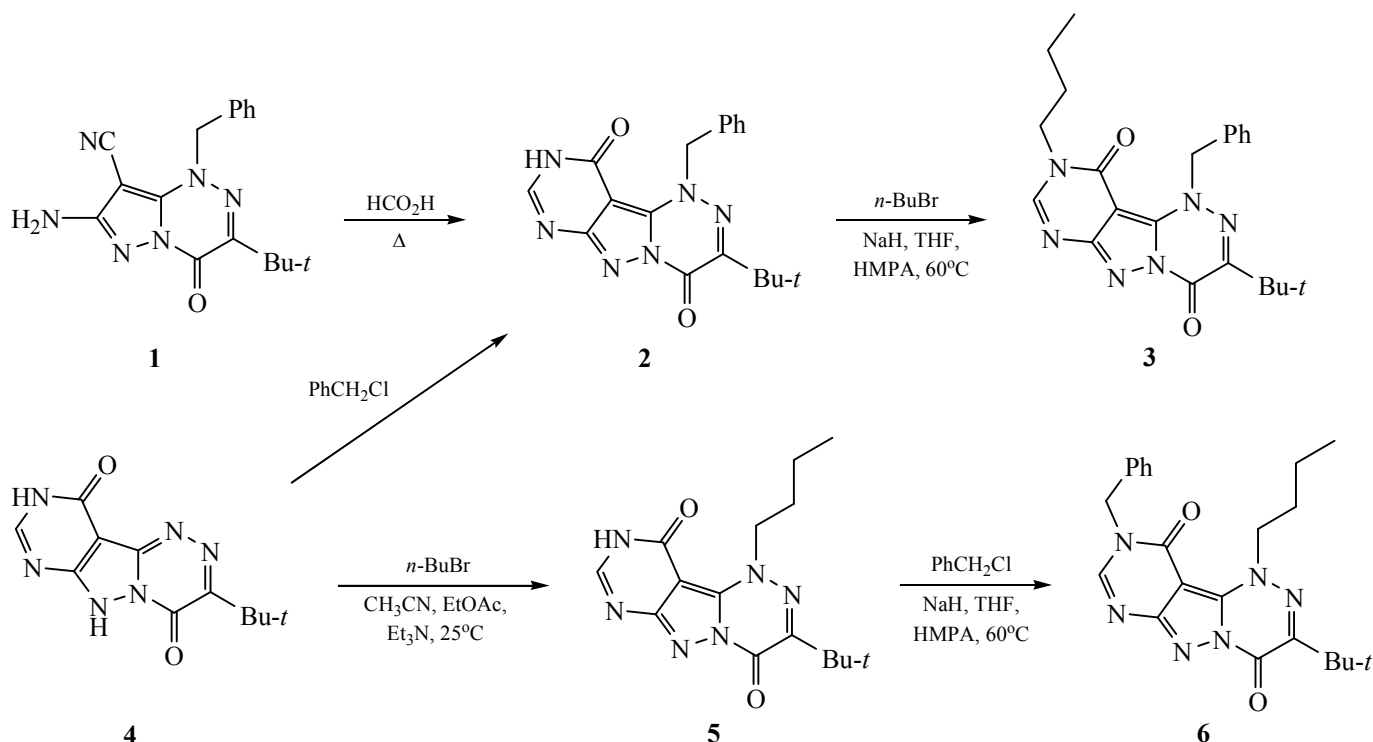
Ключевые слова: пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин; пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин; конденсация; алкилирование.

DOI: 10.1134/S0514749219070061

Различные виды активности, которые проявляют производные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов, привлекают химиков к исследованию их химических превращений [1,2]. Разнообразные трансформации соединений данного ряда представлены в недавних работах. Описано получение 8-азидокарбонил- и 7-азидопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов различными методами [3–5]. На основе 7-азидопроизводных синтезированы 1,2,3-триазилил замещенные пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов [6], а алкилирование по атому N⁷ азота триазинового цикла активирует систему к восстановлению реактивами Гриньяра [7]. Алкилирование производных, содержащих в своем составе 1,2,4-триазиновый цикл, рассмотрено в [8]. Действие димера малонитрила приводит к замыканию цикла с образованием пиридо[2',3':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина [9]. Поиск новых путей синтеза и получение ранее неописанных соединений ряда пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов по-прежнему является актуальной задачей. Целью настоящего исследования явилось изучение реакций *N*-, *S*-алкилирования производных пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина.

7-Амино-1-бензил-3-*трет*-бутил-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрил (**1**) получен алкилированием 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила бензилхлоридом [7]. Кипячение соединения **1** в муравьиной кислоте привело к замыканию цикла с образованием 1-бензил-3-*трет*-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10(1*H*,9*H*)-диола (**2**). Бензильная группа при атоме азота создала существенные стерические препятствия, что привело к заметному увеличению времени реакции с 6 ч для простейшего аналога **4** со свободным положением N⁷ до 10 сут в случае N⁷-защищенного соединения **1**. Трициклический гетероцикл **2** выделен с хорошим выходом после осуществления процедур хроматографической очистки (схема 1). Соединение **2** получено и при обработке бензилхлоридом соответствующего диола **4** в среде органического растворителя в присутствии триэтиламина (ТЭА), алкилирование по атому N⁹ не происходило (в спектре ЯМР ¹H синглет протона группы NH расположен при 12.16 м.д.).

Схема 1.

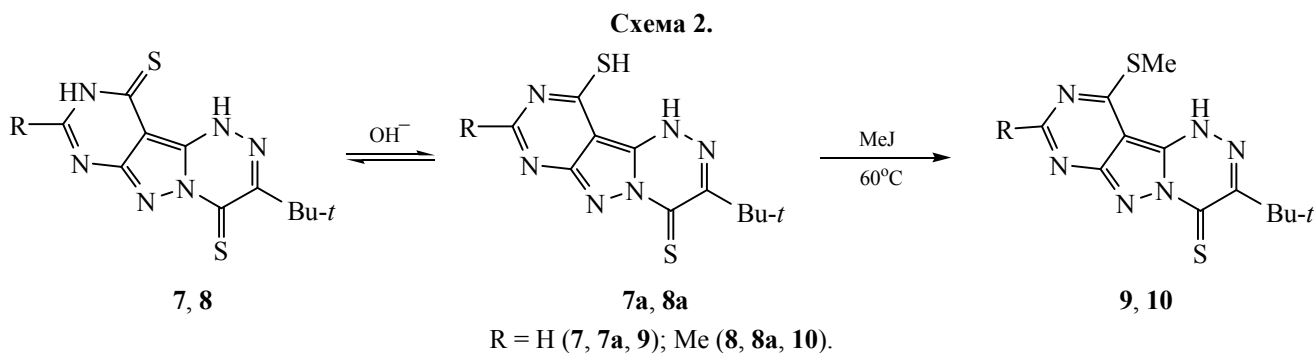


В ИК спектре продукта реакции появляется полоса поглощения группы C=O при 1687 см⁻¹, отсутствующая в исходном соединении **1**. В спектре ЯМР ¹H соединения **2** наблюдаются также синглет протонов группы CH₂ при 6.24 м.д. и мультиплет протонов фенильного заместителя при 7.25–7.5 м.д., а сигнал атома углерода в спектре ЯМР ¹³C группы CH₂ расположен при 60.18 м.д. Масс-спектр высокого разрешения подтвердил заявленную структуру **2**: *m/z* 373.1385 [*M* + Na]⁺.

Алкилирование соединения **2** метилиодидом приводило к образованию сложной смеси продуктов, которые нам не удалось идентифицировать. Однако применение *n*-бутилбромида в качестве менее активного алкилирующего агента позволило синтезировать 1-бензил-3-*tert*-бутил-9-бутилпиридино[4',5':3,4]пирозоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10(1*H*,9*H*)-дион (**3**). При этом не наблюдалось алкилирование по атомам кислорода гетероцикла. В ЯМР-спектрах продукта **3** сигналы группировки N⁹-CH₂ наблюдались при 4.03 м.д. (¹H, т) и 46.61 м.д. (¹³C), что подтверждает его строение. Масс-спектр высокого разрешения содержал ожидаемый пик иона с *m/z* 407.2186 [*M* + H]⁺.

Взаимодействие соединения **4** с *n*-бутилбромидом в смеси ацетонитрила и этилацетата в

присутствии ТЭА привело к продукту алкилирования по атому N¹ – 3-*tert*-бутил-1-бутилпиридино[4',5':3,4]пирозоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10(1*H*,9*H*)-диону (**5**). Алкилирование по атому азота N⁹ гетероцикла происходило в случае N¹ замещенного производного **2**. Действительно, при обработке соединения **5** бензилхлоридом в смеси ТГФ и ГМФТА в присутствии NaH (60% суспензия в минеральном масле) в течение 10 ч нами выделен продукт **6**, изомерный соединению **3** (протекание реакции контролировали с помощью ТСХ). Масс-спектры высокого разрешения содержали ожидаемые пики ионов с *m/z* 339.1549 [*M* + Na]⁺ (соединение **5**) и *m/z* 429.2006 [*M* + Na]⁺ (соединение **6**). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C содержали все ожидаемые сигналы. Сравнение спектров ЯМР ¹H соединений **3**, **5** и **6** показало, что триплет протонов группы N¹-CH₂- расположен при 4.94 м.д. (соединения **5** и **6**) и группы N⁹-CH₂- соединения **3** при 4.03 м.д., а синглеты протонов группы -CH₂Ph при 6.31 и 5.17 м.д., соответственно, для соединений **3** и **6**. В спектрах ЯМР ¹³C имеются сигналы атомов углерода группы N-CH₂Ph при 60.76 м.д. (соединение **3**) и 58.08 м.д. (соединение **6**). При 46.61 м.д. (соединение **3**), 49.16 м.д. (соединение **6**) и 57.46 м.д. (соединение **5**) расположены сигналы атомов углерода группы NCH₂CH₂CH₂CH₃.



Ранее нами обработкой P_2S_5 в среде пиридина 3-*трет*-бутил-8-R-пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*]-[1,2,4]триазин-4(6*H*),10(9*H*)дионов получены соответствующие дитионы (7, 8), которые представляли собой желтые кристаллические вещества [11]. В ИК спектрах имеются характеристические полосы поглощения тионных групп при 1272, 1175 cm^{-1} (соединение 7) и 1199, 1123 cm^{-1} (соединение 8). Наличие тионных групп, находящихся в щелочной среде в тиольной форме соединений 7a, 8a, позволяет проводить реакции алкилирования по тиоксогруппе. В качестве алкилирующих агентов использованы йодистый метил, *n*-бутилбромид и *n*-бутиловый эфир монохлоруксусной кислоты. Во всех случаях получены продукты алкилирования 9–12, представляющие собой кристаллические вещества, нерастворимые в воде и кислородсодержащих органических растворителях.

Метилирование йодистым метилом не затрагивает тиоксогруппу в положении 4 гетероцикла (схема 2). Продукт реакции выпадал в осадок по мере метилирования (хроматографический контроль прохождения реакции).

В ИК спектрах соединений 9, 10 сохраняется полоса поглощения при 1147 и 1156 cm^{-1} , отнесенная к колебаниям тионной группы $C^4=S$. В спектре ЯМР 1H соединения 10 синглет протонов метилмеркаптогруппы расположен при 2.75 м.д., а метильного заместителя – при 2.65 м.д. с интенсивностями 3H.

Алкилирование *n*-бутилбромидом привело к выделению 3-*трет*-бутил-10-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-она (11) вместо ожидаемого 3-*трет*-бутил-10-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тиона (схема 3). В ИК спектре соединения 11 появляется характеристическая полоса поглощения при 1709 cm^{-1} ($C=O$),

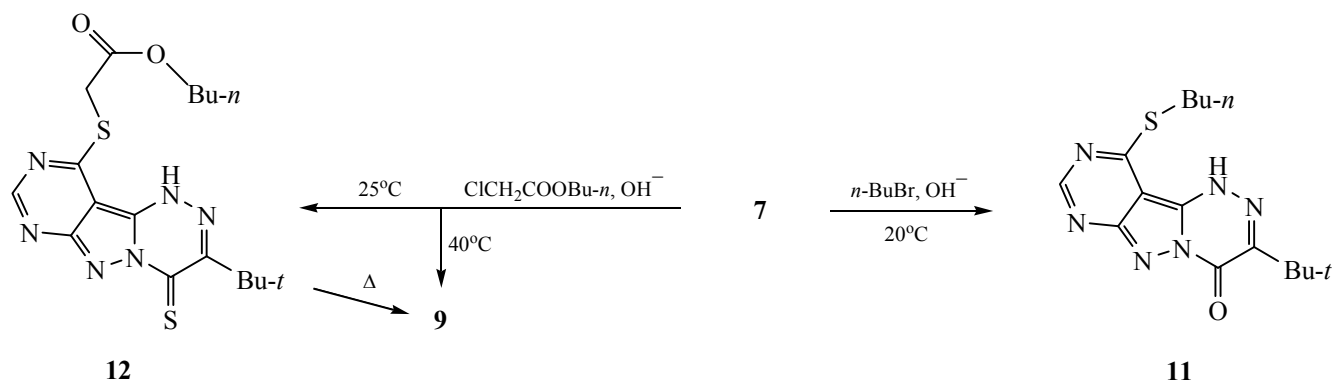
отсутствующая в ИК спектре исходного соединения 7, и исчезает полоса поглощения тионной группы. Масс-спектр высокого разрешения соединения 11 содержал ожидаемые пики ионов с m/z 333.1422 [$M + H$] $^+$, 355.1301 [$M + Na$] $^+$.

В спектре ЯМР 1H соединения 11 наблюдается синглет протонов метильной группы при 0.9 м.д. и синглет протонов *трет*-бутильного заместителя при 1.45 м.д. При 2.65–2.8 м.д. расположен мультиплет протонов интенсивностью 4H группы $CH_2 \cdot CH_2CH_2CH_3$, и триплет протонов при 3.4–3.45 м.д. (2H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$). Синглет протона C^8-H интенсивностью 1H находится при 8.8 м.д., а синглет при 13.4 м.д. отнесен к протону группы NH.

Неожиданные результаты получены при взаимодействии соединения 7 с *n*-бутиловым эфиром монохлоруксусной кислоты (схема 3). В качестве продуктов реакции в зависимости от температуры процесса выделены бутил-2-[(3-*трет*-бутил-4-тиоксо-4,6-дигидропиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-10-ил)тио]ацетат (12) и 3-*трет*-бутил-10-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*)-тион (9). Вероятно, повышение температуры реакции в условиях щелочной среды приводит к гидролизу сложноэфирной связи с последующим декарбоксилированием. Встречным синтезом – гидролизом соединения 12 – при нагревании в щелочной среде получено соединение 9. В ИК спектре соединения 12 появляется характеристическая полоса поглощения карбонильной группы при 1699 cm^{-1} и сохраняется полоса поглощения при 1232 cm^{-1} ($C^4=S$).

В результате исследования реакций алкилирования производных пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4(6*H*),11(10*H*)-дионов установлено, что алкилирование проходит по атому N^1 гетероцикла, а если это положение занято, то по

Схема 3.



атому N⁹. В случае тиоаналогов алкилирование не затрагивает атомов азота и проходит в мягких условиях по тиоксогруппе в положении 10 гетероцикла с образованием алкилмеркаптозамещенных производных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV-1800. ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Agilent Cary 660 FTIR в тонком слое. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C (АРТ, тест на связанные протоны) регистрировали на приборе «Bruker AM-300» или «Bruker DRX-500», рабочие частоты соответственно 300 (¹H), 75 или 125 (¹³C) МГц. Внутренний стандарт – ДМСО-*d*₆ или CDCl₃. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электрораспылительной ионизации. Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 В) или отрицательных (напряжение на капилляре – 3200 В) ионах. Температуры плавления определяли на приборе STUART фирмы «Melting point SMP30». Чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол (4:1), этилацетат–гексан (1:1–1:0), проявляли УФ светом. Для хроматографии использовали Merck Silica gel for chromatography 60–200 μm. Реагенты, растворители и газы (чистота 90.0–99.9%) получены из коммерческих источников («Химмед», «Acros», «Sigma-Aldrich») и при необходимости подвергались дополнительной очистке до достижения аналитической чистоты стандартным образом непосредственно перед использованием.

Получали 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 [т.пл. 221–222°C (соединение 4); т.пл. > 310°C

(разл.) (R=Me)] по методике [10], соединение 1 [т.пл. 194.6–195.2°C (разл.)] по методике [7], соединение 7 (т.пл. 289–290°C) и соединение 8 (т.пл. 159–160°C) по методике [11].

1-Бензил-3-*tert*-бутилпиримидо[4',5':3,4]-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10(1*H*,9*H*)-дион (2). а. Соединение 1 (0.5 г, 1.55 ммоль) кипятили в 50 мл муравьиной кислоты в течение 10 сут в атмосфере аргона. Охлаждали, растворитель упаривали в вакууме досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии (элюент этилацетат–гексан, 1:1–1:0). Получали белый порошок с т.пл. 232.1–232.8°C. Выход 0.45 г (83%).

б. К раствору соединения 4 (0.2 г, 0.77 ммоль) в смеси ацетонитрила (10 мл) и этилацетата (5 мл) добавляли ТЭА (0.3 мл, 2.15 ммоль) и бензилхлорид (0.15 мл, 1.30 ммоль). Полученный раствор перемешивали 2 сут при 20–25°C. Затем добавляли воду (100 мл), перемешивали и проводили экстракцию этилацетатом (5×30 мл). Объединённые органические фазы сушили безводным MgSO₄, отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали как в методе а. Получали белый порошок с т.пл. 232.1–232.8°C. Выход 0.24 г (89%). УФ спектр, λ_{max} (log ε), нм: 266.00 (0.316), 309 (0.278). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3231 (NH), 2966, 2908 (CH), 1687, 1605 (2CO), 1572, 1533, 1502, 1458, 1389, 1356, 1305, 1269, 1206, 1108, 1086, 1015, 961, 911, 825, 789, 761, 719, 698, 666, 614, 561, 540. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.38 с (9*H*, *t*-Bu), 6.24 с (2*H*, PhCH₂), 7.25–7.50 м (5*H*, Ph), 8.20 с (1*H*, C⁸-*H*), 12.16 с (1*H*, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 160.53, 158.51, 151.08 (C⁸-*H*), 149.17, 147.04, 142.15, 136.29 (C четвертичн. Ph), 128.91, 128.78, 128.42 (соотв. *o*-, *m*- и *n*-C*H*Ph), 90.34 (C^{10a}), 60.18 (PhCH₂), 37.59 [C(CH₃)₃], 27.91

[C(CH₃)₃]. Масс-спектр, m/z 373.1385 [$M + Na$]⁺. Найдено, %: С 61.68; Н 5.19; N 24.02. C₁₈H₁₈N₆O₂. Вычислено, %: С, 61.70; Н, 5.18; N, 23.99. [$M + Na$]⁺ 373.1383.

1-Бензил-3-*трет*-бутил-9-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10-(1*H*,9*H*)-дион (3). В атмосфере аргона к раствору 0.25 г соединения **2** (0.71 ммоль) в смеси 30 мл ТГФ и 1.5 мл ГМФТА добавляли NaN (60% суспензия в минеральном масле, 40 мг, 1.0 ммоль) в одну порцию. Наблюдалось выделение газа. Перемешивали 5 мин при 20°C, затем добавляли *n*-бутилбромид (0.30 мл, 2.78 ммоль). Полученную смесь кипятили в атмосфере аргона 6 ч. Охлаждали и медленно при перемешивании добавляли к охлажденному до 0°C раствору KН₂РO₄ (1 г, 7.35 ммоль) в 100 мл воды. Проводили экстракцию этилацетатом (5×30 мл). Объединённые органические фазы промывали последовательно 1% водным раствором HCl (1×100 мл), водой (1×50 мл), сушили безводным MgSO₄, отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (элюент этилацетат–гексан, 1:5–1:2). Получали вязкую оранжевую жидкость, т.пл. < 0°C. Выход 0.21 г (72%). УФ спектр, λ_{max} (log ϵ), нм: 256 (0.309). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2959, 2930 (CH), 1709, 1672 (2CO), 1603, 1562, 1533, 1475, 1456, 1378, 1357, 1305, 1189, 1163, 1116, 1091, 1027, 1007, 935, 821, 786, 759, 718, 699, 616, 536. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.01 т (3H, J 7.3 Гц, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.35–1.50 м (2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.48 с (9H, *t*-Bu), 1.71–1.85 м (2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.03 т (2H, J 7.3 Гц, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 6.31 с (2H, PhCH₂), 7.29–7.37 м, 7.43–7.50 м (5H, Ph), 8.14 с (1H, C⁸-H). Спектр ЯМР ¹³C (APT, 75 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 160.02, 157.74, 152.38 (C⁸-H), 150.30, 146.60, 141.67, 135.32 (C четвертичн. Ph), 128.86, 128.78, 128.66 (соотв. *o*-, *m*- и *p*-CH Ph), 90.27 (C^{10a}), 60.76 (PhCH₂), 46.61 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 37.99 (CMe₃), 31.82 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 27.82 [C(CH₃)₃], 19.87 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.69 (NCH₂CH₂CH₂CH₃). Масс-спектр, m/z 407.2186 [$M + H$]⁺. Найдено, %: С 65.04; Н 6.43; N 20.67. C₂₂H₂₆N₆O₂. Вычислено, %: С, 65.01; Н, 6.45; N, 20.68. [$M + H$]⁺ 407.2190.

3-*трет*-Бутил-1-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10(1*H*,9*H*)-дион (5). К раствору соединения **4** (0.3 г, 1.15 ммоль) в смеси ацетонитрила (15 мл) и этилацетата (5 мл) добавляли ТЭА (0.5 мл, 3.59 ммоль) и *n*-бутилбромид (0.6 мл, 5.55 ммоль). Полученный раствор

перемешивали 5 сут при 20–25°C. Затем добавляли воду (100 мл), перемешивали и проводили экстракцию этилацетатом (5×30 мл). Объединённые органические фазы сушили безводным MgSO₄, отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (элюент этилацетат–гексан, 1:1–2:1). Получали белый порошок с т.пл. 178.2–178.8°C. Выход 0.33 г (90 %). УФ спектр, λ_{max} (log ϵ), нм: 253 (0.357). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3221 (NH), 2960, 2932 (CH), 1688 (2CO), 1606, 1571, 1527, 1480, 1361, 1303, 1209, 1087, 957, 916, 788, 662, 592, 559. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСO-*d*₆), δ , м.д.: 0.89 т (3H, J 7.3 Гц, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.25–1.40 м (2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.40 с (9H, *t*-Bu), 1.71–1.90 м (2H, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.94 т (2H, J 7.0 Гц, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 8.14 д (1H, J 3.8 Гц, C⁸-H), 12.03 д (1H, NH, J 3.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСO-*d*₆), δ , м.д.: 160.58, 158.17, 151.03 (C⁸-H), 148.53, 147.25, 142.11, 90.28 (C^{10a}), 57.46 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 37.47 (CMe₃), 31.51 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 27.94 [C(CH₃)₃], 19.18 (NCH₂CH₂CH₂CH₃), 13.98 (NCH₂CH₂CH₂CH₃). Масс-спектр, m/z 339.1549 [$M + Na$]⁺. Найдено, %: С 56.47; Н 6.54; N 26.85. C₁₅H₂₀N₆O₂. Вычислено, %: С, 56.95; Н, 6.37; N, 26.56. [$M + Na$]⁺ 339.1540.

9-Бензил-3-*трет*-бутил-1-бутилпиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4,10-(1*H*,9*H*)-дион (6). В атмосфере аргона к раствору соединения **5** (0.2 г, 0.63 ммоль) в смеси 10 мл ТГФ и 0.5 мл ГМФТА добавляли NaN (60% суспензия в минеральном масле, 40 мг, 1.0 ммоль) в одну порцию. Наблюдалось выделение газа. Перемешивали 5 мин при 20°C, затем добавляли бензилхлорид (0.15 мл, 1.30 ммоль). Полученную смесь кипятили в атмосфере аргона 10 ч. Охлаждали и медленно при перемешивании добавляли к охлажденному до 0°C раствору KН₂РO₄ (1 г, 7.35 ммоль) в 100 мл воды. Проводили экстракцию этилацетатом (5×30 мл). Объединённые органические фазы промывали последовательно 1% водным раствором HCl (1×100 мл), водой (1×50 мл), сушили безводным MgSO₄, отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (элюент этилацетат–гексан, 1:3–1:1). Получали вязкую бесцветную жидкость с т.пл. < 0°C. Выход 0.17 г (66%). УФ спектр, λ_{max} (log ϵ), нм: 262 (0.389). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2956 (CH), 1680 (2CO), 1601, 1566 1529, 1475, 1456, 1361, 1301, 1236, 1181, 1137, 1080, 1024, 917, 787, 719, 700, 605, 580, 561. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.96 т (3H, J 7.3 Гц, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.30–1.46 м (2H,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.48 с (9H, *t*-Bu), 1.82–1.95 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.06 т (2H, J 7.0 Гц, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.17 с (2H, PhCH_2), 7.26–7.40 м (5H, Ph), 8.20 с (1H, $\text{C}^8\text{-H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (АРТ, 125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 160.00, 157.28, 152.19 ($\text{C}^8\text{-H}$), 149.73, 146.64, 141.90, 135.71 (C четвертичн. Ph), 129.07, 128.36, 127.76 (соотв. *o*-, *m*- и *p*- CPh), 90.01 (C^{10a}), 58.08 (PhCH_2), 49.16 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 37.75 (CMe_3), 31.78 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.74 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.31 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 13.70 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Масс-спектр, m/z 429.2006 [$M + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 65.23; Н 6.56; N 20.82. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 65.01; Н, 6.45; N, 20.68. [$M + \text{Na}$] $^+$ m/z 429.2009.

3-трет-Бутил-10-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тион (9). а. В водно-метанольном растворе щелочи (метанол–вода, 1:1) растворяли 0.3 г (1 ммоль) соединения **7** и при комнатной температуре прибавляли 0.1 мл (1.5 ммоль) CH_3I , перемешивали 3 ч. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой до рН 6–7 промывных вод, метанолом (1×2 мл) и сушили на воздухе. Получали белые кристаллы с т.пл. > 300°C. Выход 0.47 г (78%). Элюент для хроматографии хлороформ–метанол (4:1).

б. Кипятили 0.4 г (1 ммоль) соединения **12** в водном растворе *n*-бутилового спирта 3 ч. Охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали водой до рН 6–7 промывных вод, сушили на воздухе. Получали белые кристаллы с т.пл. > 300°C. Выход 0.19 г (66%). УФ спектр, λ_{max} (log ϵ), нм: 353.8 (1.088), 301.4 (0.611), 260.2 (0.997), 223.4 (1.522). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370, 2966, 1614, 1588, 1546, 1525, 1485, 1445, 1389, 1355, 1327, 1300, 1238, 1156 ($\text{C}=\text{S}$), 1116, 1085, 943, 801, 704. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45 с (9H, *t*-Bu), 2.63 с (3H, Me), 8.5 с (1H, CH). Найдено, %: С 47.09; Н 4.70; N 27.42. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 47.04; Н 4.61; N 27.43. M^+ 306.42

Образцы соединений, полученных по описанным выше методам, не давали температуры депрессии при смешивании образцов, а температуры плавления совпадали.

3-трет-Бутил-8-метил-10-метилмеркаптопиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6H)-тион (10). Получали аналогично соединению **9** по методу *a* бурое кристаллическое вещество с т.пл. 117–120°C (разл.). Выход 0.39 г (61%). Элюент для хроматографии хлороформ–метанол (4:1). УФ спектр, λ_{max} (log ϵ), нм: 252.6 (1.911). ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 3333, 2959, 2929, 1615, 1565, 1480, 1458, 1388, 1361, 1249, 1147 ($\text{C}=\text{S}$), 1077, 1035, 946, 775. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.45 с (9H, *t*-Bu), 2.65 с (3H, Me), 2.75 с (3H, SMe). Найдено, %: С 48.68; Н 4.97; N 26.30. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 48.73; Н 5.03; N 26.23. M 320.43

3-трет-Бутил-10-(*n*-бутилмеркапто)пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(1H)-он (11). В водно-метанольном растворе щелочи (метанол:вода = 1:1) при комнатной температуре растворяли 0.6 г (2 ммоль) соединения **7** и прибавляли 0.7 г (5 ммоль) бромистого *n*-бутила. Перемешивали 8 ч при комнатной температуре. К раствору прибавляли 7% водный HCl до рН 6–7. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой до нейтральной среды промывных вод, метанолом (1×2 мл), сушили на воздухе. Получали белое кристаллическое вещество с т.пл. 200–210°C (разл.). Выход 0.46 г (69%). Элюент для хроматографии хлороформ:метанол (4:1). УФ спектр, λ_{max} (log ϵ), нм: 364.8 (1.018), 334.8 (0.996), 299.6 (1.257), 214.8 (1.956). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3045, 2958, 2930, 2871, 1709 ($\text{C}=\text{O}$), 1640, 1614, 1584, 1541, 1507, 1482, 1455, 1407, 1361, 1336, 1184, 1158, 1119, 1063, 1004, 875, 769, 736. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.9–1.0 м (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45 с (9H, Bu-*t*), 2.65–2.8 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.4–3.45 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 8.8 с (1H, CH), 13.4 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z 333.1422 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 54.40; Н 6.09; N 25.50. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{OS}$. Вычислено, %: С 54.20; Н 6.06; N 25.28. [$M + \text{H}$] $^+$ 333.1492.

Бутил-2[(3-трет-бутил-4-тиоксо-1,4-дигидропиримидо[4',5':3,4]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-10-ил)тио]ацетат (12). К 0.87 г (3 ммоль) соединения **7** в водно-метанольном растворе щелочи (метанол–вода, 1:1) при комнатной температуре прибавляли 0.7 мл (5 ммоль) *n*-бутилового эфира монохлоруксусной кислоты и перемешивали 24 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 7% водной HCl. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой до нейтральной среды промывных вод, метанолом (1×2 мл), сушили на воздухе. Получали светло-коричневое кристаллическое вещество с т.пл. 280–285°C (осм.). Выход 0.67 г (55%). Элюент для хроматографии хлороформ–метанол (4:1). УФ спектр, λ_{max} (log ϵ), нм: 348.8 (0.437), 256.0 (0.779). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2962, 2928, 1699 ($\text{C}=\text{O}$), 1581, 1536, 1510, 1453, 1387, 1346, 1232 ($\text{C}=\text{S}$), 1171, 1137, 1081, 999, 945, 815, 790, 788. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.8–1.1 м

(3H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.4 с (9H, Bu-*t*), 2.7 с (2H, SCH₂C), 3.5–3.9 м (4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 4.1–4.3 т (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 8.6 с (1H, CH), 13 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 50.33; Н 5.52; N 20.63. С₁₇H₂₂N₆O₂S₂. Вычислено, %: С 50.23; Н 5.46; N 20.67. M406.52.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Миронович Л.М., Иванов С.М. *Пиразола*[1,2,4]-*триазины: синтез и химические свойства*. Актуальные вопросы технических наук: теоретический и практический аспекты. Коллективная монография. Уфа. АЭТЕРНА, **2017**, 51.
2. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Сиянин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.Ф., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребетский В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климошкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С., Сагитуллина Г.П., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Грачев М.К., Масленникова В.И., Коротеев М.П., Брель А.К., Лисина С.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Субоч Г.А., Товбис М.С., Миронович Л.М., Иванов С.М., Курбатов С.В., Клецкий М.Е., Буров О.Н., Кобраков К.И., Кузнецов Д.Н. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 161. [Konovalov A.I., Antipina I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangaliev A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin M.Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov Yu.I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A.Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyenin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S., Sagitullina G.P., Aksenov A.V., Akse-nov N.A., Grachev M.K., Maslennikova V.I., Koroteev M.P., Brel' A.K., Lisina S.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S., Suboch G.A., Tovbis M.S., Mironovich L.M., Ivanov S.M., Kurbatov S.V., Kletskii M.E., Burov O.N., Kobrakov K.I., Kuznetsov D.N., *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *157*.] doi: 10.1134/S107042801802001X
3. Миронович Л.М., Иванов С.М., Чижов А.О., Даева Е.Д. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 571. [Mironovich L.M., Ivanov S.M., Chizhov A.O., Daeva E.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 577.] doi 10.1134/S10704280170401334
4. Ivanov S.M., Mironovich L.M., Solyev P.N., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 545. doi 10.1002/jhet.3064
5. Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1851. doi 10.1016/j.tetlet.2017.03.083
6. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2018**, *67*, 1482. [Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2018**, *67*, 1482.] doi 10.1007/s11172-018-2243-z
7. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2018**, *67*, 1487. [Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2018**, *67*, 1487.] doi 10.1007/s11172-018-2244-y
8. Charushin V., Rusinov V., Chupakhin O. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Katritzky A.R., Ramsden C.A. Scriven E.F.V., Taylor R.J.K., Eds. Oxford: Elsevier. **2008**, *9*, 95. doi 10.1016/B978-008044992-0.00802-6.9
9. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2017**, *66*, 1126. [Ivanov S.M., Mironovich L.M., Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2017**, *66*, 1126.] doi 10.1007/s11172-017-1865-x
10. Миронович Л.М., Костина М.В., Подольникова А.Ю. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 775. [Mironovich L.M., Kostina M.V., Podol'nikova A.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 758.] doi 10.1134/S1070428013050230
11. Миронович Л.М., Подольникова А.Ю. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 411. [Mironovich L.M., Podol'nikova A.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 397.] doi 10.1134/S1070428015030197

Alkylation of 3-*tert*-Butylpyrimido[4',5':3,4]pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine-4,10(1*H*,9*H*)-diones(dithiones)

L. M. Mironovich^{a,*}, S. M. Ivanov^b, and E. D. Daeva^b

^a Southwest State University, 305040, Russia, Kursk, 50 let Oktyabrya 94
*e-mail: lm.myronovych@mail.ru

^b Zelinsky Institute of Organic Chemistry, 119991, Russia, Moscow, Leninskij pr. 47

Received December 10, 2018; revised March 31, 2019; accepted April 12, 2019

Condensation of 7-amino-1-*R*-3-*tert*-butyl-4-oxo-1,4-dihydropyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-8-carbonitrile with formic acid led to formation of 1-*R*-3-*tert*-butylpyrimido[4',5':3,4]pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4,10(1*H*,9*H*)-diones. The latter could also be prepared from 3-*tert*-butylpyrimido[4',5':3,4]pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4,10(1*H*,9*H*)-dione and alkyl halides. Further alkylation in harsh reaction conditions proceeded at the N⁹ ring position, with formation of 1-*R*, 9-*R*¹-substituted derivatives. Interaction of 3-*tert*-butyl-8-*R*²-pyrimido[4',5':3,4]pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4,10(1*H*,9*H*)-dithiones with alkyl halides in alkaline medium led to isolation of the corresponding S-alkylsubstituted products.

Keywords: pyrimido[4',5':3,4]pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine, pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazine, condensation, alkylation