

В. В. Довлатян, К. А. Элиязян, В. А. Пивазян, А. П. Енгоян*

СИНТЕЗ И ТЕРМИЧЕСКАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА 2-(2-ХЛОРЭТОКСИ)-4,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ *сим*-ТРИАЗИНОВ

При термоллизе 4-метокси- и 4-алкиламино-6-морфолино(пиперидино)-2-(2-хлорэтоксид)-*сим*-триазинов в результате элиминирования хлористого метила или хлороводорода образуются соответствующие оксазоло- или имидазо-*сим*-триазины, а из 4,6-диморфолино(дипиперидино)производных – 4,6-дизамещенные 3-(2-хлорэтил)-*сим*-триазин-2-оны.

Ключевые слова: конденсированные гетероциклы, оксазоло-, имидазо-*сим*-триазины, перегруппировка, термоллиз.

Ранее мы описали перегруппировку хлоралкокси(хлоралкилтио, хлоралкиламино)-*сим*-триазинов с образованием конденсированных гетероциклических систем [1]. В настоящей статье приведены результаты исследования указанной реакции на примерах хлорэтоксипроизводных морфолино(пиперидино)-*сим*-триазинов. При этом можно было полагать, что физиологическая активность полученных соединений будет обусловлена не только их основным триазиновым фрагментом, лежащим в основе молекул многих известных триазиновых гербицидов [2–4], но и наличием остатка морфолина и пиперидина, отдельные производные которых применяются в качестве пестицидов [5, 6].

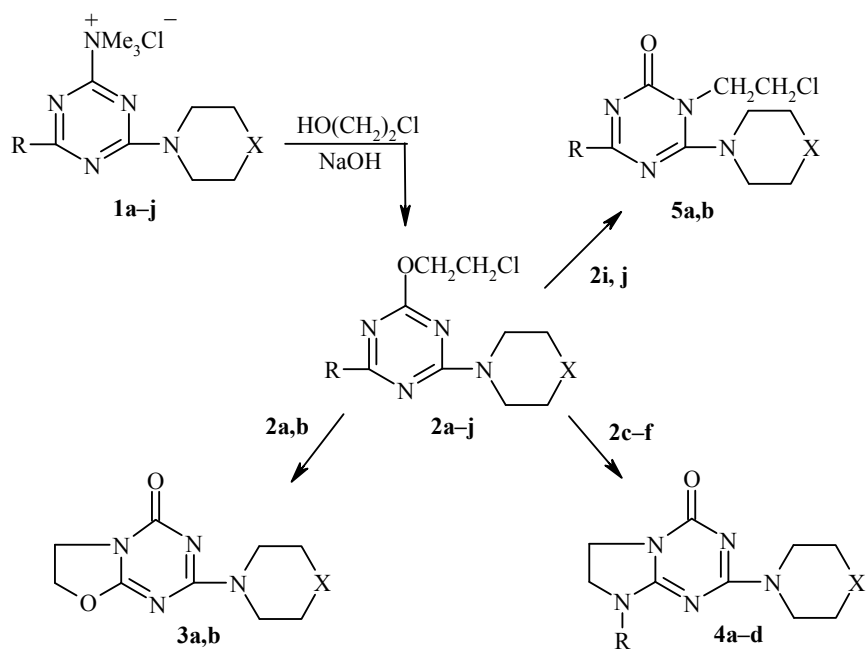
Четвертичные соли **1a–j** были синтезированы по методике, разработанной ранее [7] для соответствующих алкил- или диалкиламинопроизводных *сим*-триазина. Оказалось, что указанный метод синтеза, суть которого заключается в действии триметиламина на соответствующие хлортриазины в абсолютном бензоле при комнатной температуре, применим также при замене этих групп на пиперидиновый и морфолиновый заместители. Хлорэтоксид-*сим*-триазины **2a–j** получены действием на четвертичные аммониевые соли **1a–j** этиленхлоргидрина в присутствии щелочи при низкой температуре.

Было установлено, что соединения **2a–h** при непродолжительном нагревании в индифферентной среде при 115–120 °С подвергаются термоллизу-перегруппировке с элиминированием или хлористого метила (**2a,b**), или хлороводорода (**2c–f**), образуя, соответственно, оксазоло- (**3a,b**) или имидазо-*сим*-триазины **4a–d**. Соединения **4a,b** получают также в результате элиминирования хлористого метила из триазинов **2g,h**.

Характеристики соединений 1 а–j, 2 а–j

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл. °С	Выход, %
		Cl	N		
1a	C ₁₁ H ₂₂ ClN ₅ O ₂	<u>12.57</u>	<u>24.45</u>	153–154	86
		12.26	24.18		
1b	C ₁₂ H ₂₂ ClN ₅ O	<u>12.28</u>	<u>24.69</u>	150–151	90
		12.35	24.35		
1c	C ₁₁ H ₂₁ ClN ₆ O	<u>12.88</u>	<u>28.95</u>	168–170	90
		12.30	29.12		
1d	C ₁₂ H ₂₃ ClN ₆	<u>12.74</u>	<u>29.00</u>	144–146	84
		12.39	29.32		
1e	C ₁₂ H ₂₃ ClN ₆ O	<u>12.08</u>	<u>28.12</u>	156–158	80
		11.74	27.77		
1f	C ₁₃ H ₂₅ ClN ₆	<u>11.61</u>	<u>28.22</u>	147–148	83
		11.81	27.95		
1g	C ₁₂ H ₂₃ ClN ₆ O	<u>11.39</u>	<u>27.46</u>	160–162	80
		11.74	27.77		
1h	C ₁₃ H ₂₅ ClN ₆	<u>11.41</u>	<u>28.26</u>	130–132	75
		11.81	27.95		
1i	C ₁₄ H ₂₅ ClN ₆ O ₂	<u>10.65</u>	<u>24.59</u>	193–195	84
		10.30	24.38		
1j	C ₁₆ H ₂₉ ClN ₆	<u>10.71</u>	<u>25.00</u>	126–128	78
		10.43	24.67		
2a	C ₁₀ H ₁₅ ClN ₄ O ₃	<u>12.38</u>	<u>20.64</u>	102–103	84
		12.93	20.40		
2b	C ₁₁ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	<u>12.84</u>	<u>20.86</u>	56–57	90
		13.03	20.55		
2c	C ₁₀ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	<u>13.25</u>	<u>26.00</u>	120–122	94
		12.98	25.59		
2d	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₅ O	<u>12.80</u>	<u>25.45</u>	136–138	90
		13.07	25.78		
2e	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	<u>12.61</u>	<u>24.52</u>	126–128	96
		12.34	24.34		
2f	C ₁₂ H ₂₀ ClN ₅ O	<u>12.10</u>	<u>24.18</u>	112–114	82
		12.43	24.52		
2g	C ₁₁ H ₁₈ ClN ₅ O ₂	<u>12.59</u>	<u>24.60</u>	96–98	90
		12.34	24.34		
2h	C ₁₂ H ₂₀ ClN ₅ O	<u>12.65</u>	<u>24.82</u>	60–62	88
		12.43	24.52		
2i	C ₁₃ H ₂₀ ClN ₅ O ₃	<u>11.05</u>	<u>21.47</u>	140–142	83
		10.77	21.24		
2j	C ₁₅ H ₂₄ ClN ₅ O	<u>11.33</u>	<u>21.18</u>	88–90	83
		10.91	21.51		

Рассмотренная перегруппировка подтверждается спектральными данными. Так, в ИК спектрах соединений **3a,b**, **4a–d** исчезают полосы поглощения группы C–O–C (1065–1185 см⁻¹), характерные для соединений **2a–h**, и появляется интенсивное поглощение при 1685–1695 см⁻¹, соответствующее сопряженной группе C=O, а в спектрах ЯМР ¹H вместо сигналов протонов группировки ClCH₂CH₂O соединений **2a–h** наблюдаются сигналы метиленовых групп оксазольного или имидазольного циклов соединений **3a,b**, **4a–d** (табл. 3).



1,2 a,b R = OMe, **c,d** R = NHMe, **e,f** R = NHEt, **g,h** R = NMe₂; **1i, 2i, 5a** R = N(CH₂)₄O, **1j, 2j, 5b** R = N(CH₂)₅; **4a,b** R = Me, **c,d** R = Et; **1a-5a, 1c,e,g,i, 2c,e,g,i, 4c** X = O; **1b-5b, 1d,f,h,j, 2d,f,h,j, 4d** X = CH₂

Т а б л и ц а 2

Характеристики соединений 3-5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₃	<u>48.57</u>	<u>5.61</u>	<u>25.23</u>	208-210	83
		48.21	5.36	25.00		
3b	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₂	<u>53.83</u>	<u>6.50</u>	<u>25.51</u>	184-186	90
		54.05	6.31	25.23		
4a	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O	<u>51.00</u>	<u>6.49</u>	<u>29.11</u>	177-178	77
		50.63	6.33	29.54		
4b	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O	<u>56.52</u>	<u>7.43</u>	<u>30.04</u>	138-140	86
		56.17	7.23	29.79		
4c	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>52.11</u>	<u>6.55</u>	<u>28.12</u>	172-174	79
		52.59	6.77	27.89		
4d	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O	<u>57.56</u>	<u>7.85</u>	<u>27.76</u>	128-130	72
		57.83	7.63	28.11		
5a	C ₁₃ H ₂₀ N ₅ O ₃	<u>47.62</u>	<u>6.39</u>	<u>21.49</u>	72-74	80
		47.34	6.07	21.24		
5b	C ₁₅ H ₂₄ ClN ₅ O	<u>54.90</u>	<u>7.01</u>	<u>21.83</u>	112-114	90
		55.30	7.37	21.51		

Спектры ЯМР ^1H соединений 3–5

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*
2a	3.60–3.85 (10H, м, CH_2Cl и морфолин); 3.90 (3H, с, OCH_3); 4.52 (2H, т, $J = 6.7$, OCH_2)
2b	1.55–1.75 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 3.72–3.85 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ и CH_2Cl); 3.90 (3H, с, OCH_3); 4.50 (2H, т, $J = 6.6$, OCH_2)
2c	2.90 (3H, с, NCH_3); 3.60–3.82 (10H, м, CH_2Cl и морфолин); 4.40–4.52 (2H, м, OCH_2); 6.7, 6.9 и 7.62 (вместе 1H, уш. с, NH)
2d	1.50–1.70 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 2.92 (3H, с, NCH_3); 3.70–3.83 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ и CH_2Cl); 4.43 (2H, т, $J = 6.6$, OCH_2); 6.75, 7.00 и 7.70 (вместе 1H, уш. с, NH)
2e	1.22 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 3.40 (2H, к, $J = 7.0$, NCH_2CH_3); 3.72–3.85 (10H, м, морфолин и CH_2Cl); 4.45 (2H, т, $J = 6.7$, OCH_2); 6.80, 6.90 и 7.65 (вместе 1H, уш. с, NH)
2f	1.20 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.50–1.70 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 3.42 (2H, к, $J = 7.0$, NCH_2CH_3); 3.70–3.85 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ и CH_2Cl); 4.42 (2H, т, $J = 6.5$, OCH_2); 6.90, 7.00 и 7.80 (вместе 1H, уш. с, NH)
2g	3.10 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.60–3.77 (8H, м, морфолин); 3.79 (2H, т, $J = 6.7$, CH_2Cl); 4.43 (2H, т, $J = 6.7$, OCH_2)
2h	1.50–1.70 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 3.08 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.70–3.83 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ и CH_2Cl); 4.40 (2H, т, $J = 6.6$, OCH_2);
2i	3.60–3.76 (16H, м, морфолин); 3.79 (2H, т, $J = 6.7$, CH_2Cl); 4.43 (2H, т, $J = 6.7$, OCH_2)
2j	1.50–1.70 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6$ пиперидин); 3.70–3.82 (10H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ пиперидин и CH_2Cl); 4.45 (2H, т, $J = 6.6$, OCH_2)
3a	3.58–3.82 (8H, м, морфолин); 4.10 (2H, т, $J = 7.5$, NCH_2); 4.70 (2H, т, $J = 7.5$, OCH_2)
3b	1.50–1.75 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 3.75 (4H, м, $(\text{NCH}_2)_2$); 4.07 (2H, т, $J = 7.4$, NCH_2); 4.70 (2H, т, $J = 7.4$, OCH_2)
4a	2.95 (3H, с, NCH_3); 3.58–3.80 (8H, м, морфолин); 3.67 (2H, т, $J = 7.5$, NCH_2); 3.90 (2H, т, $J = 7.5$, NCH_2)
4b	1.50–1.72 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 3.62 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 3.72 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.90 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2)
4c	1.20 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 3.42 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3); 3.57–3.80 (8H, м, морфолин); 3.70 (2H, т, $J = 7.5$, NCH_2); 3.90 (2H, т, $J = 7.5$, NCH_2)
4d	1.22 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.50–1.75 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$ пиперидин); 3.42 (2H, к, $J = 7.0$, NCH_2CH_3); 3.60 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2); 3.72 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 3.88 (2H, т, $J = 7.3$, NCH_2)
5a	3.50–3.97 (м, CH_2Cl , NCH_2 и морфолин)
5b	1.50–1.70 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6$ пиперидин); 3.65–3.82 (10H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ пиперидин и CH_2Cl); 3.95 (2H, т, $J = 6.8$, NCH_2)

* В спектрах ЯМР ^1H соединений **2c–f** наблюдаются сигналы от различных конформеров, что связано с заторможенным вращением вокруг связи N–гетероцикл. Этот процесс подробно изучен в работе [8].

В аналогичных условиях биспиперидино- и бисморфолинопроизводные **2i,j**, структура которых исключает возможность элиминирования хлороводорода или хлористого метила, перегруппировываются в 3-(2-хлорэтил)-сим-триазины **5a,b**, что также подтверждается данными спектров ЯМР ^1H (табл. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Nexus в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре ЯМР Mercury-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществлен методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 1:1.

Характеристики синтезированных соединений **1–5** приведены в табл. 1–3.

Хлорид триметил[4-метокси-6-морфолино-сим-триазинил-2]аммония (1a). К 9.2 г (0.04 моль) 4-метокси-6-морфолино-2-хлор-сим-триазина в 30 мл абсолютного бензола при охлаждении и перемешивании прибавляют 2.4 г (0.04 моль) триметиламина в 15 мл абсолютного бензола. Смесь оставляют на ночь, выпавший осадок отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе над серной кислотой. Получают 10.0 г (86%) продукта **1a** с т. пл. 153–154 °С (разл.).

Соединения 1b–j получают аналогично.

4-Диметиламино-6-пиперидино-2-(2-хлорэтокси)-сим-триазин (2h). К смеси 6.0 г (0.02 моль) соединения **1h** и 6.4 г (0.08 моль) этиленхлоргидрина при 0–5 °С и перемешивании медленно прибавляют по каплям 0.8 г (0.02 моль) 10% водного раствора NaOH. Смесь выдерживают в этих условиях 1.5 ч, приливают 15 мл ледяной воды и отфильтровывают выпавший осадок. Получают 5.0 г (88%) продукта **2h** с т. пл. 60–62 °С (эфир).

Соединения 2a–g,i,j получают аналогично.

2-Морфолино-6,7-дигидрооксазоло[3,2-*a*]-1,3,5-триазин-4(4H)-он (3a). Раствор 2.75 г (0.01 моль) соединения **2a** в 10 мл абсолютного толуола кипятят 6 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре 10 мл эфира. Получают 2.0 г (83%) продукта **3a**, т. пл. 208–210 °С.

Соединение 3b получают аналогично.

8-Метил-4-морфолино-6,7-дигидроимидазо[1,2-*a*]-1,3,5-триазин-4(4H)-он (4a). Раствор 2.73 г (0.01 моль) соединения **2c** в 10 мл абсолютного толуола кипятят 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, фильтр промывают 10 мл эфира и получают 2.5 г (91%) гидрохлорида **4a** с т. пл. 224–226 °С (разл.), который нейтрализуют раствором NaOH до pH 6–7. Раствор упаривают досуха и соединение **4a** извлекают ацетоном. Получают 2.0 г (77%) продукта **4a** с т. пл. 177–178 °С (C_6H_6).

Соединения 4b–d получают аналогично.

4,6-Диморфолино-1-(2-хлорэтил)-1,2-дигидро-сим-триазин-2-он (5a). Раствор 3.3 г (0.01 моль) соединения **2i** в 10 мл абсолютного толуола кипятят 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают от мути, фильтрат упаривают, остаток тщательно растирают с гексаном, затем с петролейным эфиром и фильтруют. Получают 2.65 г (80%) продукта **5a** с т. пл. 72–74 °С (разл.).

Соединение 5b получают аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Довлатян, *ХГС*, 435 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 375 (1996)].
2. И. А. Мельникова, Ю. А. Баскаков, А. с. СССР 202960; *Б. И.*, № 20, 39 (1967).
3. Н. В. Константинова, Г. С. Швиндлерман, А. Ф. Васильев, Ю. А. Баскаков, *ЖОрХ*, **6**, 300 (1970).
4. Ж. З. Сапожникова, А. Ф. Прокофьева, Т. И. Королева, Н. Н. Мельников, *ХГС*, 260 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 205 (1982)].
5. Е. И. Андреева, *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **23**, 202 (1978).
6. Н. М. Гольшин, *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **29**, 74 (1984).
7. В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, *Арм. хим. журн.*, **24**, 354 (1971).
8. А. П. Енгоян, С. С. Мамян, Т. А. Гомкцян, Э. Н. Амбарцумян, А. С. Ворсканян, В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, В. А. Пивазян, *ХГС*, 1236 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1059 (2005)].

Государственный аграрный университет
Республики Армения, Ереван 0009, Армения
e-mail: ayengoyan@mail.ru

Поступило 06.04.2006
После доработки 04.07.2008