

Д. С. Копчук^{1,2*}, И. С. Ковалев¹, Г. В. Зырянов^{1,2}, А. Ф. Хасанов¹,
А. С. Медведевских¹, В. Л. Русинов^{1,2}, О. Н. Чупахин^{1,2}

**ДИГИДРАЗОНЫ ФЕНИЛГЛИОКСАЛЯ КАК НЕОЖИДАННЫЕ
ПРОДУКТЫ В СИНТЕЗЕ 1,2,4-ТРИАЗИНОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ
 α -БРОМАЦЕТОФЕНОНОВ И АРИЛГИДРАЗИДОВ**

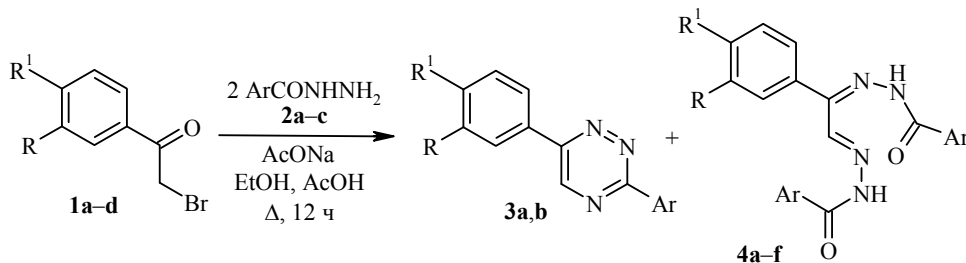
При взаимодействии α -бромацетофенонов с гидразидами ароматических карбоновых кислот в некоторых случаях наблюдалось образование двух продуктов реакции: ожидаемого 1,2,4-триазина и дигидразона фенилглиоксаля в качестве неожиданного продукта. Изучено влияние заместителей в исходных субстратах и условий проведения синтеза на направление реакции.

Ключевые слова: α -бромацетофенон, гидразиды ароматических кислот, дигидразон фенилглиоксаля, 1,2,4-триазин, конденсация.

1,2,4-Триазины представляют интерес в качестве удобных субстратов в реакциях циклоприсоединения [1–3]. Кроме этого, они интересны благодаря своей биологической активности [4–6], использованию в качестве селективных экстрагентов катионов металлов [7–10] (например актиноидов), в качестве лигандов для катионов переходных металлов [11].

Одним из традиционных методов получения 3,6-дизамещённых 1,2,4-триазинов является взаимодействие α -бромацетофенонов с двумя эквивалентами гидразидов карбоновых кислот [12]. Мы обнаружили, что в ряде случаев в этой реакции, кроме ожидаемых 1,2,4-триазинов, образуется ещё один продукт – дигидразон фенилглиоксаля.

В частности, при кипячении в атмосфере аргона α -бром-3-нитроацетофенона **1a** с гидразидами **2a,b** в смеси EtOH–AcOH, 3:1, в присутствии ацетата натрия было зафиксировано образование триазинов **3a,b** с выходами 41–45% и дигидразонов 3-нитрофенилглиоксаля **4a,b** с выходами 14–16%. При этом нами был использован эффективный метод разделения соединений **3a,b** и **4a,b**, основанный на их разной растворимости: после проведения процедуры синтеза в первую очередь наблюдается формирование осадков менее растворимых циклических триазинов **3a,b**, и лишь после длительной выдержки фильтрата происходит формирование осадков более растворимых



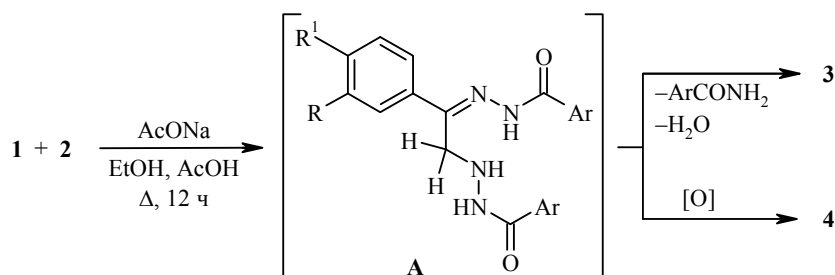
1 a R = NO₂, **b-d** R = H; **a, c** R¹ = H, **b** R¹ = NO₂, **d** R¹ = OMe; **2 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC₆H₄,
c Ar = 6-метоксикарбонилпиридин-2-ил; **3 a** R = NO₂, R¹ = H, Ar = Ph, **b** R = NO₂, R¹ = H,
Ar = 4-MeOC₆H₄; **4 a** R = NO₂, R¹ = H, Ar = Ph, **b** R = NO₂, R¹ = H, Ar = 4-MeOC₆H₄, **c** R = H,
R¹ = NO₂, Ar = Ph, **d** R = H, R¹ = NO₂, Ar = 4-MeOC₆H₄, **e** R = R¹ = H, Ar = 6-метоксикарбо-
нилпиридин-2-ил, **f** R = H, R¹ = OMe, Ar = 6-метоксикарбонилпиридин-2-ил

гидразонов **4a,b**. При проведении реакции на воздухе доля дигидразонов **4a,b** в продуктах реакции значительно возрастает (до 40–45%), а выходы триазинов **3a,b** снижаются до 10–15%.

В случае использования α -бром-4-нитроацетофенона **1b** было зафиксировано образование исключительно дигидразонов 4-нитрофенилглиоксаля **4c,d** с выходами 36–42%. Ожидаемые 1,2,4-триазины образовывались лишь в следовых количествах даже при проведении реакции в атмосфере аргона.

Ранее [13] было показано, что при взаимодействии гидразида 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты (**2c**) с α -бром-4-метоксиацетофеноном **1d** в смеси EtOH–AcOH, 4:1, с умеренным выходом может быть получен соответствующий триазин. Однако в случае использования иного соотношения растворителей (EtOH–AcOH, 1:3) единственными выделяемыми продуктами реакции являются дигидразоны **4e,f**. Проведение реакции в атмосфере аргона в данном случае не приводит к каким-либо значимым изменениям.

Очевидно, что соединения **4** являются продуктами окисления кислородом воздуха промежуточных соединений **A**, образующихся в результате алкилирования гидразида кислоты **2** бромацетофеноном **1** (альтернативный путь реакции). При этом следует отметить, что соединения **4** уже не могут быть превращены в триазины **3**.



Структуры, подобные соединениям **4**, ранее были описаны лишь в единственной публикации [14], и процедура их выделения и разделения продуктов реакции являлась более сложной, чем предложенная в рамках данной работы.

Структура полученных соединений подтверждена данными спектроскопии ИК, ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии и элементного анализа. В спектрах ЯМР однозначно можно отметить наличие двух фрагментов гидразида карбоновой кислоты. Кроме этого, характеристичными являются однопротонный синглет азометинового атома водорода в области 8.65–8.84 м. д. и два уширенных синглета протонов групп NH. ИК спектры содержат полосы, соответствующие валентным колебаниям карбонильных групп, а также групп NH. В спектре ЯМР ¹³C следует отметить слабополюсные сигналы карбонильных групп в области 160–165 м. д. В спектрах отсутствуют сигналы алифатической метиленовой группы в области 4.00–4.50 м. д., что позволяет однозначно приписать продуктам структуру **4**, но не **A**.

В случае дигидразонов **4c,d** в спектрах ЯМР ¹H было отмечено наличие двух сигналов групп NH, а в спектре соединения **4c** два сигнала наблюдались и для азометинового протона (соотношение интенсивностей сигналов близко к 1:1). Это может быть объяснено присутствием двух геометрических изомеров (*син*- и *анти*-) данных соединений. Спектры ЯМР ¹³C содержат большой набор сигналов углеродов, чем ожидалось в случае наличия одного изомера, что также подтверждает данное предположение. Следует отметить, что

подобный эффект был зафиксирован лишь для соединений **4c,d**, другие дигидразоны показали наличие лишь одного изомера.

Таким образом, при получении 3,6-дизамещённых 1,2,4-триазинов взаимодействием α -бромацетофенонов с двумя эквивалентами гидразидов карбоновых кислот необходимо учитывать возможность образования нециклических побочных продуктов – дигидразонов производных глиоксаля. Степень образования данных продуктов зависит от природы заместителей в исходных соединениях, ряд частных случаев был рассмотрен в данной работе. Так, в случае применения α -бром-4-нитроацетофенона дигидразоны арилглиоксаля являются доминирующими продуктами реакции, проведение взаимодействия в атмосфере аргона не вносит значимых изменений. Иная закономерность была отмечена при использовании α -бром-3-нитроацетофенона, в этом случае при проведении реакции в атмосфере аргона основными продуктами являются 1,2,4-триазины, дигидразоны арилглиоксаля образуются в значительно меньшей степени. Однако проведение реакции на воздухе изменяет соотношение продуктов на противоположное, основным продуктом становится дигидразон. Следовательно, в этом случае за счёт изменения природы атмосферы возможно направление данной реакции по нужному пути. При применении гидразида 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты ключевую роль в направлении реакции играет растворитель: увеличение доли этанола направляет реакцию по пути образования триазина, увеличение доли уксусной кислоты – по пути образования дигидразона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Alpha, приставка НПВО (ZnSe). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , стандарт – ТМС. Масс-спектры (ионизация электрораспылением) записаны на масс-спектрометре серии MicrOTOF-Q II (Bruker Daltonics). Элементный анализ выполнен на СНN-анализаторе Perkin Elmer PE 2400, серия II. Температуры плавления определены на приборе Voetius. ТСХ выполнена на пластинках Merck silica gel 60F254, элюент EtOAc , проявление в УФ свете.

Получение 1,2,4-триазинов 3a,b и дигидразонов 4a–d (общая методика). Смесь 8.20 ммоль нитроацетофенона **1a,b**, 16.40 ммоль гидразида карбоновой кислоты **2a,b** и 0.81 г (9.84 ммоль) NaOAc перемешивают при кипячении в 150 мл смеси EtOH-AcOH , 3:1, в течение 12 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выдерживают в течение 30 мин. В случае использования α -бром-3-нитроацетофенона **1a** выпавший осадок (1,2,4-триазины **3a,b**) отфильтровывают, промывают EtOH , сушат. Фильтрат выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч, выпавший осадок (дигидразоны **4a,b**) отфильтровывают, промывают EtOH , сушат. Аналитический образец перекристаллизовывают из EtOH . В случае использования α -бром-4-нитроацетофенона **1b** образование осадка 1,2,4-триазина не происходит, после выдержки реакционной смеси в течение 30 мин отфильтровывают осадок дигидразонов **4c,d**, промывают EtOH , сушат.

6-(3-Нитрофенил)-3-фенил-1,2,4-триазин (3a). Выход 1.03 г (45%), жёлтые кристаллы, т. пл. 226–228 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.59–7.63 (3H, м, H Ph); 7.91 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^3J = 8.0$, H-5 Ar); 8.40–8.44 (1H, м, H-6 Ar); 8.52–8.56 (2H, м, H Ph); 8.70–8.74 (1H, м, H-4 Ar); 9.11 (1H, д, д, $^4J = 2.0$, $^4J = 2.0$, H-2 Ar); 9.62 (1H, с, H-5). Найдено, %: C 64.55; H 3.49; N 20.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 64.74; H 3.62; N 20.13.

3-(4-Метоксифенил)-6-(3-нитрофенил)-1,2,4-триазин (3b). Выход 1.06 г (42%), жёлтые кристаллы, т. пл. 215–217 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.90 (3H, с, OCH_3); 7.06–7.10 (2H, м, H ArOMe); 7.88 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^3J = 8.0$, H-5 ArNO_2); 8.37–8.41 (1H, м, H-6 ArNO_2); 8.46–8.50 (2H, м, H ArOMe); 8.66–8.70 (1H, м, H-4 ArNO_2);

9.08 (1H, д. д., $^4J = 2.0$, $^4J = 2.0$, H-2 ArNO₂); 9.49 (1H, с, H-5). Найдено, %: С 62.21; Н 3.77; N 17.94. С₁₆H₁₂N₄O₃. Вычислено, %: С 62.34; Н 3.92; N 18.17.

Бисбензоилгидразон 3-нитрофенилглиоксала (4a). Выход 0.46 г (14%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 246–248 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1705 (CO), 3061 (NH), 3198 (NH), 3309 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.54–7.68 (6H, м, H Ph); 7.80 (1H, д. д., $^3J = 8.0$, $^3J = 8.0$, H-5 Ar); 8.01–8.06 (2H, м, H Ph); 8.27–8.34 (2H, м, H-4,6 Ar); 8.35–8.42 (2H, м, H Ph); 8.60 (1H, д. д., $^4J = 2.0$, $^4J = 2.0$, H-2 Ar); 8.84 (1H, с, CH=N); 12.42 (1H, уш. с, NH); 14.66 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 121.3; 124.3; 128.3; 128.4; 128.6; 129.2; 129.4; 129.7; 130.9; 132.6; 133.1; 133.2; 133.3; 133.9; 138.6; 148.5; 163.9; 164.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 416.13 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 63.40; Н 4.04; N 16.90. С₂₂H₁₇N₅O₄. Вычислено, %: С 63.61; Н 4.12; N 16.86.

Бис(4-метоксибензоил)гидразон 3-нитрофенилглиоксала (4b). Выход 0.60 г (16%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 158–160 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1676 (CO), 3149 (NH), 3406 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (3H, с, OCH₃); 3.91 (3H, с, OCH₃); 7.02–7.09 (4H, м, H ArOMe); 7.78 (1H, д. д., $^3J = 8.0$, $^3J = 8.0$, H-5 ArNO₂); 8.00–8.07 (2H, м, H ArOMe); 8.26–8.32 (2H, м, H-4,6 ArNO₂); 8.32–8.38 (2H, м, H ArOMe); 8.58 (1H, д. д., $^4J = 2.0$, $^4J = 2.0$, H-2 ArNO₂); 8.83 (1H, с, CH=N); 12.27 (1H, уш. с, NH); 14.58 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 55.5; 55.6; 113.4; 114.0; 114.1; 120.8; 123.7; 123.8; 124.1; 129.4; 130.0; 130.3; 130.4; 132.6; 138.1; 138.4; 141.2; 148.1; 162.7; 162.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 476.15 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 60.39; Н 4.27; N 14.71. С₂₄H₂₁N₅O₆. Вычислено, %: С 60.63; Н 4.45; N 14.73.

Бисбензоилгидразон 4-нитрофенилглиоксала (4c). Выход 1.23 г (36 %), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1659 (CO), 1690 (CO), 3059 (NH), 3213 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.51–7.68 (6H, м, H Ph); 7.93–8.08 (4H, м, H Ph, H ArNO₂); 8.27–8.32 (2H, м, H Ph); 8.33–8.45 (2H, м, H ArNO₂); 8.82 (0.5H, с) и 8.84 (0.5H, с, CH=N); 12.38 (0.5H, с), 12.42 (0.5H, с), 14.64 (0.5H, с) и 14.68 (0.5H, с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 123.1; 125.9; 127.4; 127.8; 128.1; 128.4; 128.6; 128.7; 128.9; 129.1; 129.2; 132.6; 132.7; 132.8; 132.9; 133.0; 138.2; 140.0; 140.4; 140.7; 142.4; 142.6; 144.6; 148.4; 164.3 (уш.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 416.14 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 63.39; Н 3.92; N 16.65. С₂₂H₁₇N₅O₄. Вычислено, %: С 63.61; Н 4.12; N 16.86.

Бис(4-метоксибензоил)гидразон 4-нитрофенилглиоксала (4d). Выход 1.64 г (42%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. >250 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1667 (CO), 1701 (CO), 3168 (NH), 3406 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (3H, с, OCH₃); 3.90 (3H, с, OCH₃); 7.01–7.10 (4H, м, H ArOMe); 7.93–8.08 (4H, м, H ArOMe, H ArNO₂); 8.24–8.42 (4H, м, H ArMeO, H ArNO₂); 8.86 (1H, с, CH=N); 12.24 (0.5H, с), 12.28 (0.5H, с), 14.55 (0.5H, с) и 14.57 (0.5H, с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 56.0; 56.1; 114.5; 114.6; 115.2; 122.9; 124.3; 124.6; 124.8; 124.9; 125.9; 127.2; 127.6; 128.0; 128.3; 130.3; 130.5; 130.7; 130.8; 138.3; 139.2; 139.6; 140.8; 141.8; 142.0; 144.4; 148.2; 163.2; 163.3; 163.5 (уш.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 476.16 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 60.33; Н 4.36; N 14.64. С₂₄H₂₁N₅O₆. Вычислено, %: С 60.63; Н 4.45; N 14.73.

Получение дигидразонов 4e,f (общая методика). Смесь 5 ммоль феноцилбромида **1c,d**, 1.95 г (10 ммоль) гидразида 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты (**2c**) и 0.49 г (6 ммоль) NaOAc кипятят в 100 мл смеси EtOH–AcOH, 1:3, в течение 12 ч. Растворители отгоняют при пониженном давлении, остаток обрабатывают EtOH. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOH, сушат. Аналитические образцы соединений **4e,f** получают перекристаллизацией из MeCN.

Бис[(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)карбонил]гидразон фенилглиоксала (4e). Выход 0.73 г (30%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 173–175 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1699 (CO), 1723 (CO), 3292 (NH), 3504 (NH), 3593 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.82 (3H, с, COOCH₃); 3.97 (3H, с, COOCH₃); 7.45–7.49 (2H, м, H Ph); 7.66–7.80 (3H, м, H Ph); 8.20–8.35 (6H, м, H Py); 8.68 (1H, с, CH=N); 11.26 (1H, с, NH); 12.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 53.1; 53.2; 126.1; 126.7; 128.1; 128.4; 129.0; 129.4; 129.8; 130.4; 140.0; 140.6; 146.6; 147.4; 148.6; 150.2; 150.6; 154.3; 158.7; 161.0; 164.5; 165.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 489.15 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 58.88; Н 3.96; N 16.94. С₂₄H₂₀N₆O₆. Вычислено, %: С 59.02; Н 4.13; N 17.21.

Бис[(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)карбонил]гидразон 4-метоксифенилглиоксалия (4f). Выход 0.74 г (29%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 181–183 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.81 (3H, с, COOCH₃); 3.93 (3H, с, ArOCH₃); 3.97 (3H, с, COOCH₃); 7.21–7.26 (2H, м, H Ar); 7.43–7.47 (2H, м, H Ar); 8.20–8.37 (6H, м, H Py); 8.65 (1H, с, CH=N); 11.33 (1H, с, NH); 12.27 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 519.16 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 57.69; H 4.17; N 16.01. C₂₅H₂₂N₆O₇. Вычислено, %: C 57.91; H 4.28; N 16.21.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (госконтракты 14.740.11.1020 и 14.A18.21.0817), РФФИ (грант 12-03-31726) и Совета по грантам Президента РФ (грант МК-1511.2013.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. R. Pabst, O. C. Pfüller, J. Sauer, *Tetrahedron*, **55**, 8045 (1999).
2. A. Rykowski, D. Branowska, J. Kielak, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3657 (2000).
3. D. N. Kozhevnikov, V. N. Kozhevnikov, M. M. Ustinova, A. Santoro, D. W. Bruce, B. Koenig, R. Czerwiec, T. Fischer, M. Zabel, H. Yersin, *Inorg. Chem.*, 4179 (2009).
4. R. M. Abdel-Rahman, *Pharmazie*, **56**, 195 (2001).
5. A. M. El Massry, A. M. Asal, S. N. Khattab, N. S. Haiba, H. A. Awny, M. Helmy, V. Langer, A. Amer, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 2624 (2012).
6. E. F. Mesaros, T. V. Thieu, G. J. Wells, C. A. Zifcsak, J. C. Wagner, H. J. Breslin, R. Tripathy, J. L. Diebold, R. J. McHugh, A. T. Wohler, M. R. Quail, W. Wan, L. Lu, Z. Huang, M. S. Albom, T. S. Angeles, K. J. Wells-Knecht, L. D. Aimone, M. Cheng, M. A. Ator, G. R. Ott, B. D. Dorsey, *J. Med. Chem.*, **55**, 115 (2012).
7. Z. Kolarik, U. Mullich, F. Gassner, *Solvent Extr. Ion Exch.*, **17**, 23 (1999).
8. Z. Kolarik, U. Mullich, F. Gassner, *Solvent Extr. Ion Exch.*, **17**, 1155 (1999).
9. F. W. Lewis, M. J. Hudson, L. M. Harwood, *Synlett*, 2609 (2011).
10. A. Zhang, Y. Zhu, Z. Chai, *J. Chem. Eng. Data*, **57**, 1267 (2012).
11. А. М. Прохоров, Д. Н. Кожевников, В. Л. Русинов, А. И. Матерн, М. М. Никитин, О. Н. Чупахин, И. Л. Еременко, Г. Г. Александров, *Журн. орган. химии*, **41**, 1736 (2005). [*Rus. J. Org. Chem.*, **41**, 1702 (2005).]
12. T. V. Saraswathi, V. R. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 2315 (1971).
13. A. M. Prokhorov, V. N. Kozhevnikov, D. S. Kopchuk, H. Bernard, N. Le Bris, R. Tripier, H. Handel, B. Koenig, D. N. Kozhevnikov, *Tetrahedron*, **67**, 597 (2011).
14. Н. И. Коротких, А. Ю. Червинский, С. Н. Баранов, Л. М. Капкан, О. П. Швайка, *Журн. орган. химии*, **15**, 962 (1979).

¹ Уральский федеральный университет,
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: dkorchuk@mail.ru

Поступило 5.06.2012
После доработки 26.12.2012

² Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / ул. Академическая, 20,
Екатеринбург 620219, Россия
e-mail: chupakhin@ios.uran.ru