

И. М. Базавова, В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский

СИНТЕЗ 4-АМИНО-6-R-4,5-ДИГИДРО-3-ФЕНАЦИЛТИО-1,2,4-ТРИАЗИН-5-ОНОВ И 8Н-3-R-7-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗИНО-[3,4-*b*][1,3,4]ТИАДИАЗИН-4-ОНОВ

Исследовано взаимодействие 4-амино-6-R-2,3,4,5-тетрагидро-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-онов с галогенкетонами в щелочной среде. При этом образуются 4-амино-6-R-4,5-дигидро-3-фенацилтио-1,2,4-триазин-5-оны, которые затем превращаются в 8Н-3-R-7-арил-1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-4-оны

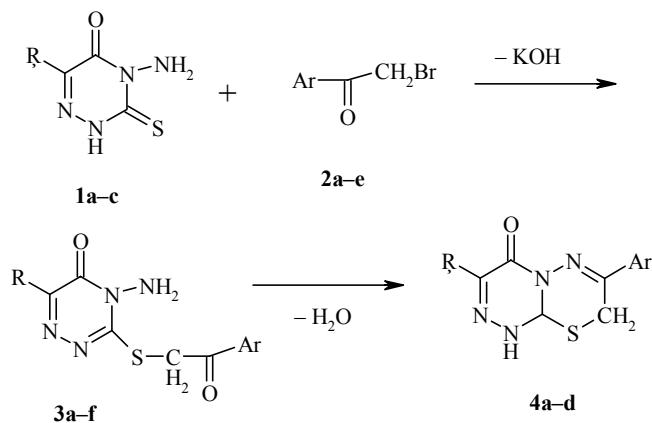
Ключевые слова: 4-амино-6-R-2,3,4,5-тетрагидро-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-оны, 4-амино-6-R-4,5-дигидро-3-фенацилтио-1,2,4-триазин-5-оны, 8Н-3-R-7-арил-1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-4-оны.

4-Амино-6-R-2,3,4,5-тетрагидро-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-оны содержат два реакционных центра – тиоксо- и аминогруппы и могут использоваться для синтеза конденсированных гетероциклов [1–3]. 3-Алкилтио-4-амино-4,5-дигидро-6-R-1,2,4-триазин-5-оны проявляют высокую гербицидную активность, в частности 4-амино-6-(*трет*-бутил)-4,5-дигидро-3-метилтио-1,2,4-триазин-5-он применяется в сельском хозяйстве как гербицид [4, 5]. Поэтому исследование химических свойств и получение новых производных 4-амино-6-R-2,3,4,5-тетрагидро-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-онов актуальны.

Нами установлено, что взаимодействие 4-амино-6-R-2,3,4,5-тетрагидро-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-онов **1a–c** с галогенкетонами **2a–e** в щелочной среде приводит к образованию 4-амино-6-R-4,5-дигидро-3-фенацилтио-1,2,4-триазин-5-онов **3a–f** с выходом 55–91%, которые затем превращаются в 8Н-3-R-7-арил-1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-4-оны **4a–d** с выходом 48–93%.

В спектрах ЯМР ^1H тиоэфиров **3a–f** характеристическими являются сигналы групп SCH_2CO и NH_2 (соответственно, 4.75–4.90 и 6.04–6.18 м. д.), а в ИК спектрах имеются полосы поглощения карбонильных групп ($1690\text{--}1700$ и $1650\text{--}1680\text{ см}^{-1}$) и первичной аминогруппы ($3200\text{--}3300\text{ см}^{-1}$). В спектрах ЯМР ^1H продуктов гетероциклизации **4a–d** наблюдаются сигналы группы SCH_2 (4.35–4.45 м. д.), а в ИК спектрах отсутствуют полосы поглощения групп C=O ($1650\text{--}1680\text{ см}^{-1}$) и NH_2 .

Следует отметить, что заместители, находящиеся в триазиновом и бензольном кольцах, существенно влияют на процесс гетероциклизации. Так, при перекристаллизации из 2-пропанола тиоэфир **3a** на 40% (по данным спектроскопии ЯМР ^1H) переходит в продукт **4a**, а полное превращение в триазиотиадиазин **4a** происходит при кипячении тиоэфира **3a** в толуоле.



1a, 3a-c, d, 4a-d R = *t*-Bu; **1b, 3e** R = Me; **1c, 3f** R = Ph; **2a, 3a, e, f, 4a** Ar = Ph;
2b-4b Ar = *m*-O₂NC₆H₄; **2c-4c** Ar = *p*-ClC₆H₄; **2d, 3d** Ar = *p*-MeOC₆H₄;
2e, 4d Ar = *p*-FC₆H₄

Соединение **4d** образуется сразу же при взаимодействии триазина **1a** с *n*-фтор-2-бромацетофеноном **2e** на холоду, и нам не удалось выделить из реакционной массы 4-амино-6-*трет*-бутил-4,5-дигидро-3-(*n*-фторфенил)тио-1,2,4-триазин-5-он, который, по всей видимости, является интермедиатом в данной реакции. При взаимодействии триазина **1a** с *m*-нитро-2-бромацетофеноном **2b** образуется смесь соединений **3b** и **4b** (2:1), а полное превращение тиоэфира **3b** в продукт **4b** протекает при перекристаллизации соединения **3b** из ацетонитрила.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений **3a-f, 4a-d**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
3a	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	<u>56.51</u>	<u>5.54</u>	<u>17.48</u>	144–145	65
		56.60	5.66	17.61		
3b*	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	<u>49.32</u>	<u>4.50</u>	<u>19.11</u>	145–146	55
		49.59	4.68	19.28		
3c	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ S	<u>51.28</u>	<u>4.97</u>	<u>15.98</u>	141–142	79
		51.06	4.82	15.89		
3d	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	<u>55.31</u>	<u>5.61</u>	<u>16.30</u>	159–160	81
		55.17	5.75	16.09		
3e	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	<u>52.29</u>	<u>4.22</u>	<u>20.36</u>	181–182	91
		52.17	4.35	20.29		
3f	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	<u>60.20</u>	<u>3.93</u>	<u>16.41</u>	209–210	89
		60.36	4.14	16.57		
4a	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS	<u>60.30</u>	<u>5.48</u>	<u>18.82</u>	186–187	73
		60.00	5.33	18.67		
4b	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	<u>52.11</u>	<u>4.39</u>	<u>20.41</u>	212–214	86
		52.17	4.35	20.29		
4c	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₄ OS	<u>53.55</u>	<u>4.56</u>	<u>16.53</u>	203–205	48
		53.81	4.48	16.74		
4d	C ₁₅ H ₁₅ FN ₄ OS	<u>56.76</u>	<u>4.79</u>	<u>17.45</u>	199–200	93
		56.60	4.72	17.61		

* Образуется также соединение **4b** с выходом 27%.

Образование триазинодиадиазина **4с** протекает в более жестких условиях – при нагревании тиоэфира **3с** в толуоле с добавкой пиперидинацетата в течение 1 ч. Превратить тиоэфиры **3d–f** в соответствующие триазинодиадиазины нам не удалось даже при нагревании их в смеси толуол–уксусный ангидрид, так как в мягких условиях (90 °С, 1 ч) реакция не идет, а в более жестких (120 °С, 3 ч) протекает неоднозначно с образованием смеси неидентифицированных продуктов.

Такое различие в реакционной способности тиоэфиров **3** объясняется тем, что электронодонорные группы (CH₃O, H, Cl), находящиеся в арильном кольце, пассивируют карбонильную группу по отношению к нуклеофильному агенту (аминогруппе) вследствие уменьшения положительного заряда на карбонильном атоме углерода. Наличие электроноакцепторных групп (NO₂) уменьшает электронную плотность на карбонильном атоме углерода, что способствует атаке группы C=O аминогруппой. Существенное влияние на скорость гетероциклизации оказывает также заместитель в триазиновом кольце: чем большими электронодонорными свойствами он обладает (*t*-Bu > Me, Ph), тем выше нуклеофильность и, соответственно, реакционная способность аминогруппы, а наличие карбонильной группы в положении 4 триазинового кольца уменьшает нуклеофильность аминогруппы, связанной с этим кольцом.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **3, 4**

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м. д. (<i>J</i> , Гц)
3a	3300 (NH ₂), 2950, 1700 (C=O), 1650 (C=O), 1610, 1540, 1480	1.31 (9H, с, (CH ₃) ₃ C); 4.80 (2H, с, SCH ₂ CO); 6.06 (2H, с, NH ₂); 7.58–7.69 (3H, м, C ₆ H ₅); 8.06 (2H, д, <i>J</i> = 8.3, C ₆ H ₅)
3b	3300 (NH ₂), 2950, 1700 (C=O), 1680 (C=O), 1620, 1550, 1480	1.33 (9H, с, (CH ₃) ₃ C); 4.88 (2H, с, SCH ₂ CO); 6.08 (2H, с, NH ₂); 7.91 (1H, т, <i>J</i> = 8.4, <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄); 8.58 (2H, т, <i>J</i> = 8.4, <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄); 8.87 (1H, с, <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄)
3c	3200 (NH ₂), 3000, 1700 (C=O), 1650 (C=O), 1600, 1530, 1470	1.31 (9H, с, (CH ₃) ₃ C); 4.78 (2H, с, SCH ₂ CO); 6.07 (2H, с, NH ₂); 7.67 (2H, д, <i>J</i> = 10.5, <i>p</i> -ClC ₆ H ₄); 8.10 (2H, д, <i>J</i> = 10.5, <i>p</i> -ClC ₆ H ₄)
3d	3300 (NH ₂), 2950, 1700 (C=O), 1680 (C=O), 1610, 1540, 1480	1.34 (9H, с, (CH ₃) ₃ C); 3.87 (3H, с, CH ₃ O); 4.75 (2H, с, SCH ₂ CO); 6.04 (2H, с, NH ₂); 7.07 (2H, д, <i>J</i> = 11.3, <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄); 8.03 (2H, д, <i>J</i> = 11.3, <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄)
3e	3300 (NH ₂), 3000, 1690 (C=O), 1650 (C=O), 1600, 1550, 1490	2.21 (3H, с, CH ₃); 4.75 (2H, с, SCH ₂ CO); 6.05 (2H, с, NH ₂); 7.59–7.65 (3H, м, C ₆ H ₅); 8.04 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, C ₆ H ₅)
3f	3300 (NH ₂), 3100, 1700 (C=O), 1680 (C=O), 1600, 1510, 1460	4.88 (2H, с, SCH ₂ CO); 6.18 (2H, с, NH ₂); 7.47–7.76 (6H, м, C ₆ H ₅); 8.08 (4H, д, C ₆ H ₅)
4a	3000, 1720 (C=O), 1610, 1520, 1470	1.41 (9H, с, (CH ₃) ₃ C); 4.36 (2H, с, SCH ₂); 7.61 (3H, м, C ₆ H ₅); 8.03 (2H, д, <i>J</i> = 8.8, C ₆ H ₅)
4b	2950, 1700 (C=O), 1610, 1540, 1480	1.40 (9H, с, (CH ₃) ₃ C); 4.45 (2H, с, SCH ₂); 7.90 (1H, т, <i>J</i> = 8.4, <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄); 8.44 (2H, д, <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄); 8.82 (1H, с, <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄)
4c	3000, 1700 (C=O), 1600, 1520, 1460	1.40 (9H, с, (CH ₃) ₃ C); 4.35 (2H, с, SCH ₂ C); 7.70 (2H, д, <i>J</i> = 11.0, <i>p</i> -ClC ₆ H ₄); 8.05 (2H, д, <i>J</i> = 11.0, <i>p</i> -ClC ₆ H ₄)
4d	3000, 1700 (C=O), 1600, 1590, 1530, 1470	1.39 (9H, с, (CH ₃) ₃ C); 4.37 (2H, с, SCH ₂); 7.45 (2H, т, <i>J</i> = 13.0, <i>p</i> -FC ₆ H ₄); 8.17 (2H, м, <i>p</i> -FC ₆ H ₄)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian-300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС, ИК спектры — на приборе Spesord IR-75 в таблетках КВг.

4-Амино-6-*R*-4,5-дигидро-3-фенацилтио-1,2,4-триазин-5-оны 3a–f (общая методика) и 8H-3-(*трет*-бутил)-7-(*n*-фторфенил)-1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-4-он (4d). К раствору, содержащему 10 ммоль соответствующего 4-амино-6-*R*-3-тиоксо-1,2,4-триазин-5-она **1** и 10 ммоль гидроксида калия в 10 мл этанола, приливают раствор 10 ммоль α -галогенкетона **2** в 10 мл этанола. Смесь нагревают 20 мин при 80 °С, затем выдерживают 24 ч при 15 °С. Раствор разбавляют 50 мл воды, осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выходы и температура плавления соединений **3a–f** и **4d** приведены в табл. 1.

8H-3-(*трет*-Бутил)-7-фенил-1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-4-он (4a). Раствор 3.18 г (10 ммоль) соединения **3a** в 100 мл толуола кипятят 1.5 ч, затем отгоняют 90 мл толуола. Остаток охлаждают. Выпавший осадок сушат и перекристаллизовывают из этанола.

8H-3-(*трет*-Бутил)-7-(*m*-нитрофенил)-1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-4-он (4b). Растворяют 3.63 г (10 ммоль) соединения **3b** в 50 мл ацетонитрила, раствор кипятят 5 мин и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат.

8H-3-(*трет*-Бутил)-7-(*n*-хлорфенил)-1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-4-он (4c). Раствор 3.53 г (10 ммоль) соединения **3c** и 0.5 ммоль пиперидинацетата в 80 мл толуола кипятят 3 ч, затем отгоняют 70 мл толуола. Остаток охлаждают. Выпавший осадок сушат и перекристаллизовывают из этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Dornow, H. Menzel, P. Marx, *Chem. Ber.*, **97**, 2173 (1964).
2. S. Bala, R. P. Gupta, M. L. Sachdeva, A. Singh, H. K. Pujari, *Indian. J. Chem.*, **16B**, 481 (1978).
3. M. Mizutani, I. Sanemitsu, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1577 (1982).
4. E. Kranz, K. Findeisen, R. Schmidt, L. Eue, Eur. Pat. Appl. EP 49416 (1982); *Chem. Abstr.*, **97**, 72392 (1982).
5. Н. Н. Мельников, *Пестициды*, Химия, Москва, 1987, 660.

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: ioch.kie@ukrpack.net

Поступило в редакцию 13.02.2001