

Д. Н. Кожевников, И. С. Ковалев, В. Л. Русинов,
О. Н. Чупахин

ПРЕВРАЩЕНИЯ 1,2,4-ТРИАЗИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НУКЛЕОФИЛОВ

6*. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ S_N^H ДЛЯ ПРЯМОГО ВВЕДЕНИЯ ОСТАТКОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ β -ДИКЕТОНОВ В 1,2,4-ТРИАЗИНОВОЕ ЯДРО

Установлено, что 3-R-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксиды реагируют с циклическими β -дикетонами (диметилбарбитуровой кислотой, димедоном и инданом) как в кислых (активация субстрата), так и основных условиях (активация нуклеофила) с образованием σ^H -аддуктов – интермедиатов в реакциях нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) 3-R-5-Nu-4-гидрокси-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазинов. Окислительная ароматизация этих интермедиатов или *авто*-ароматизация ацилированных (хлористым бензоилом) по группе NOH σ -аддуктов с элиминированием бензойной кислоты приводит к соответствующим замещенным 1,2,4-триазин-4-оксидам или 1,2,4-триазинам.

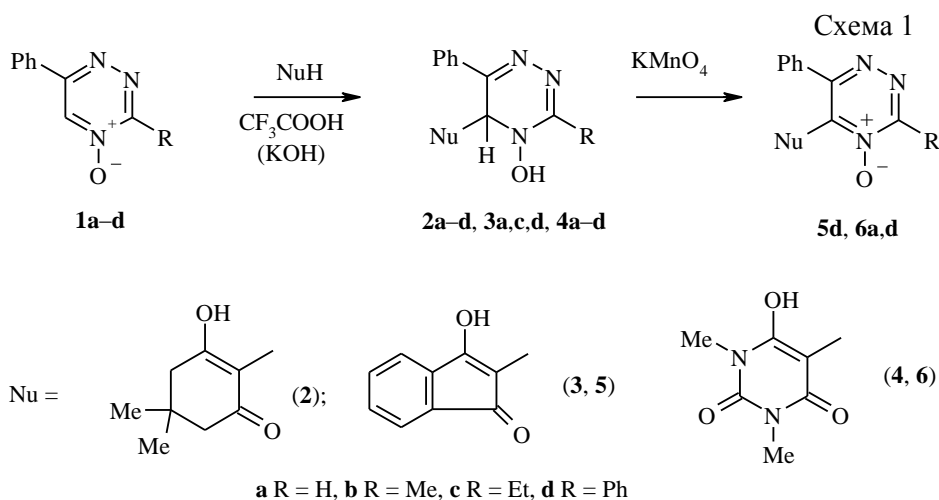
Ключевые слова: 1,2,4-триазины, нуклеофильное замещение водорода, циклические β -дикетоны.

Азин-N-оксиды достаточно легко вступают в реакции нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) с СН-активными соединениями в присутствии ацилирующих агентов с образованием соответствующих замещенных азинов и потерей N-оксидной функции [2]. В ряду 1,2,4-триазин-N-оксидов известен лишь один пример успешного проведения реакции с СН-активными соединениями. При взаимодействии 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксида с бензоилацетоном в присутствии триэтиламина происходит образование 5-бензоилметилено-3,6-дифенил-4Н-1,2,4-триазина [3]. Попытки проведения подобной реакции с незамещенным в положении 3 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксидом привели к продуктам деградации гетероцикла [4].

Данная работа посвящена изучению взаимодействия 3-R-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксидов (**1**) с циклическими β -дикетонами. Мы установили, что оксиды **1** не реагируют с димедоном, инданом и 1,3-диметилбарбитуровой кислотой без дополнительной активации реагента или субстрата. В качестве активации субстрата мы выбрали хорошо зарекомендовавший себя

* Сообщение 5 см. [1].

[1, 5] метод протонирования. Так, оксиды **1a–d** независимо от заместителя в положении 3 реагируют при комнатной температуре в присутствии трифторуксусной кислоты с циклическими β-дикетонами с образованием устойчивых σ^H-аддуктов **2–4**, причем продукты присоединения димедона выделены в виде солей с трифторуксусной кислотой **2a–d** (схема 1).



Реакция с циклическими β-дикетонами идет и при использовании основных условий, т. е. активации нуклеофила за счет образования карбаниона. Так, при взаимодействии оксидов **1** с индандион-1,3-ом в ДМСО в присутствии триэтиламина или с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой в этаноле в присутствии КОН с выходами 75–90% были выделены соответствующие 4-гидрокситриазины **3d** и **4d** (схема 1).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2–4** присутствует однопротонный синглет в области 6.2–6.4 м. д., соответствующий протону около sp³-гибризованного атома углерода в положении 5 (табл. 1), который является характеристичным для аддуктов такого рода [1, 4].

Следует отметить, что в отличие от описанных в литературе [4] примеров взаимодействия не замещенного у атома C₍₃₎ оксида **1a** с СН-активными соединениями в данных условиях реакции образование открытоцепных продуктов присоединения нуклеофилов по этому положению не было зафиксировано.

Выделенные σ^H-аддукты **2–4** являются интермедиатами в реакции S_N^H, однако свойственная для подобных реакций в ряду азин-N-оксидов спонтанная авто-ароматизация аддуктов за счет отщепления молекулы воды в рассматриваемых условиях не наблюдается. В то же время, нам удалось провести окислительную ароматизацию этих аддуктов. Так, обработка соединений **3d** и **4c,d** перманганатом калия в ацетоне приводит к соответствующим 5-замещенным оксидам **5d** и **6c,d**.

В спектрах ЯМР ¹H оксидов **5d** и **6c,d** по сравнению со спектрами предшествующих им аддуктов исчезают сигналы протона у атома C₍₅₎ в области 6.2–6.4 м. д. и протона группы N–OH в области 12.5 м. д., а сигналы протонов заместителя R претерпевают слабopольный сдвиг (табл. 1).

Ароматизация аддукта **4d** с потерей N-оксидного фрагмента легко достигается при использовании ацилирующих агентов, например хлористого бензоила. По всей видимости, в этом случае после бензоилирования группы N–OH σ^H -аддукта **4d** происходит его ароматизация с элиминированием бензойной кислоты. Так, при взаимодействии триазина **4d** с хлористым бензоилом в диоксане с выходом 67% был получен триазин **7d** (схема 2). Данные элементного анализа и спектроскопии ЯМР 1H подтверждают строение **7d** (табл. 1, 2).

Т а б л и ц а 1

Спектры ЯМР 1H соединений 2–7

| Соединение | Химический сдвиг δ , м. д. (DMCO-d ₆) | |
|--------------|--|--|
| | H(5), с | другие сигналы |
| 2a | 6.28 | 0.76 (6H, с, 2CH ₃); 2.22 (4H, с, 2CH ₂); 7.36–7.75 (5H, м, Ph); 9.01 (1H, с, H(3)) |
| 2b | 6.27 | 0.82 (6H, с, 2CH ₃); 2.34 (3H, с, CH ₃); 2.23 (4H, с, 2CH ₂); 7.31–7.85 (5H, м, Ph); 12.6 (1H, уш. с, OH) |
| 2c | 6.35 | 0.83 (6H, с, 2CH ₃); 1.3 (3H, т, CH ₃ CH ₂); 2.3 (4H, с, 2CH ₂); 2.74 (2H, кв, CH ₃ CH ₂); 7.3–7.9 (5H, м, Ph) |
| 2d | 6.40 | 0.8 (6H, с, 2CH ₃); 2.27 (4H, с, 2CH ₂); 7.40–7.83 (10H, м, 2Ph); 10.28 (1H, уш. с, OH); 12.9 (1H, уш. с, OH) |
| 3a | 5.74 | 7.08–7.97 (9H, м); 9.05 (1H, с, H(3)); 12.67 (1H, с, OH) |
| 3c | 5.75 | 1.3 (3H, т, CH ₃ CH ₂); 2.6 (2H, кв, CH ₃ CH ₂); 7.0–8.1 (9H, м) |
| 3d | 5.86 | 7.15–8.08 (14H, м); 13.0 (1H, с, OH) |
| 4a | 6.20 | 3.07 (6H, с, 2NCH ₃); 7.3–8.0 (5H, м, Ph); 8.96 (1H, д, H(3)); 11.78 (1H, уш. с, OH); 12.50 (1H, уш. д, NOH) |
| 4b | 6.19 | 2.26 (3H, с, CH ₃); 3.03 (6H, с, 2NCH ₃); 7.25–7.99 (5H, м, Ph); 12.36 (1H, уш. с, OH) |
| 4c | 6.19 | 1.21 (3H, т, CH ₃ CH ₂); 2.59 (2H, кв, CH ₃ CH ₂); 3.03 (6H, с, 2NCH ₃); 7.25–8.10 (5H, м, Ph); 12.33 (1H, с, OH) |
| 4d | 6.34 | 3.07 (6H, с, 2NCH ₃); 7.32–8.06 (10H, м, 2Ph); 11.62 (1H, уш. с, OH); 12.78 (1H, уш. с, OH) |
| 5Ad * | – | 5.36 (1H, с, H-(диоксоинданил)); 7.40–8.18 (14H, м) |
| 5Bd * | – | 7.40–8.18 (14H, м), 12.2 (1H, уш. с, OH) |
| 6a | – | 2.97 (6H, с, N–CH ₃); 7.38–7.63 (5H, м, Ph); 9.40 (1H, с, H(3)) |
| 6d | – | 2.98 (1H, с, 2N–CH ₃); 7.36–8.18 (10H, м, 2Ph) |
| 7d | – | 3.07 (6H, с, 2N–CH ₃); 7.3–8.5 (10H, м, 2Ph) |

* Соединение **5d** существует в растворе DMCO-d₆ в виде равновесной смеси енольной **5B** и дикетонной **5A** форм в соотношении 3:7.

Схема 2

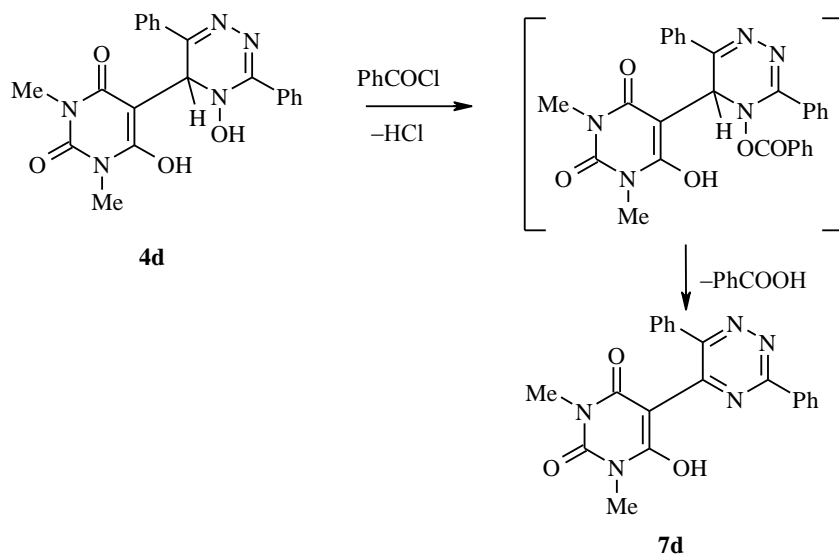
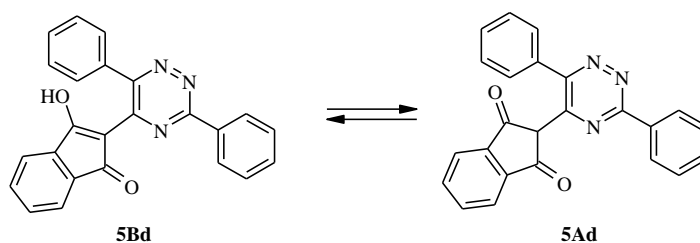


Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений 2–7

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °C | Выход, % |
|------------|--|----------------------------|-------------|--------------|---------------|-------------|
| | | C | H | N | | |
| 2a | C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ •CF ₃ CO ₂ H | <u>53.19</u> | <u>4.71</u> | <u>9.70</u> | 156–160 | 71 |
| | | 53.40 | 4.72 | 9.83 | | |
| 2b | C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ •CF ₃ CO ₂ H | <u>54.21</u> | <u>5.20</u> | <u>9.39</u> | 183–187 | 67 |
| | | 54.42 | 5.02 | 9.52 | | |
| 2c | C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃ •CF ₃ CO ₂ H | <u>55.21</u> | <u>5.48</u> | <u>9.07</u> | 215–219 | 70 |
| | | 55.38 | 5.31 | 9.23 | | |
| 2d | C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃ •CF ₃ CO ₂ H | <u>59.50</u> | <u>4.99</u> | <u>8.23</u> | >250 | 74 |
| | | 59.64 | 4.80 | 8.35 | | |
| 3a | C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ | <u>67.49</u> | <u>4.25</u> | <u>13.09</u> | 156–159 | 61 |
| | | 67.71 | 4.10 | 13.16 | | |
| 3c | C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃ | <u>69.00</u> | <u>4.99</u> | <u>12.01</u> | 173–176 | 58 |
| | | 69.15 | 4.93 | 12.10 | | |
| 3d | C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ | <u>72.75</u> | <u>4.36</u> | <u>10.65</u> | 181–185 | 65 |
| | | 72.90 | 4.33 | 10.63 | | |
| 4a | C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₄ | <u>54.83</u> | <u>4.41</u> | <u>21.12</u> | >250 | 79 |
| | | 54.71 | 4.59 | 21.27 | | |
| 4b | C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₄ | <u>55.81</u> | <u>5.12</u> | <u>20.29</u> | >250 | 75 |
| | | 55.97 | 4.99 | 20.40 | | |
| 4c | C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ | <u>57.27</u> | <u>5.28</u> | <u>19.48</u> | >250 | 71 |
| | | 57.14 | 5.36 | 19.60 | | |
| 4d | C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₄ | <u>62.10</u> | <u>4.85</u> | <u>17.21</u> | >250 | 87 |
| | | 62.22 | 4.72 | 17.27 | | |
| 5d | C ₂₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ | <u>73.32</u> | <u>3.79</u> | <u>10.57</u> | >250 | 53 |
| | | 73.27 | 3.84 | 10.68 | | |
| 6a | C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₄ | <u>55.19</u> | <u>4.15</u> | <u>21.26</u> | >250 | 60 |
| | | 55.05 | 4.00 | 21.40 | | |
| 6d | C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₄ | <u>62.37</u> | <u>4.33</u> | <u>17.21</u> | >250 | 68 |
| | | 62.53 | 4.25 | 17.36 | | |
| 7d | C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₃ | <u>65.24</u> | <u>4.56</u> | <u>18.00</u> | 228–229 | 78 |
| | | 65.11 | 4.42 | 18.08 | | |

По данным спектроскопии ЯМР ^1H , фрагмент β -дикетона в аддуктах **2–4** находится в енольной форме. Об этом говорит отсутствие спин-спинового взаимодействия между протоном в положении 5 1,2,4-триазиновой системы и протонами нуклеофильного фрагмента, а также отсутствие сигнала протона метиновой группы и присутствие сигнала протона группы OH в области 11.5–11.7 м. д. Та же картина наблюдается и для триазина **7d** и оксидов **6a,d**, содержащих остаток диметилбарбитуровой кислоты. Оксид **5d** существует в растворе ДМСО- d_6 в виде двух таутомеров, у которых фрагмент диоксиинданила находится в дикетонной **5A,d** и енольной **5B,d** формах. Так, в спектре ЯМР ^1H этого соединения кроме ароматических протонов двух фенильных групп присутствует однопротонный синглет метинового протона дикето-формы **5Ad** в области 5.36 м. д. и уширенный однопротонный синглет гидроксила енольной формы **5Bd** в области 12.2 м. д. (табл. 1). Сравнение интегральной интенсивности этих сигналов говорит о том, что соотношение таутомеров **5Ad** и **5Bd** составляет 7:3.



Таким образом, нами разработан удобный способ введения остатков циклических β -дикетонных в положение 5 1,2,4-триазинового ядра. Предложенные пути ароматизации σ^{H} -аддуктов позволяют получать как функционализированные 1,2,4-триазины, так и их N-оксиды.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WM-250 (250.135 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществлялся методом ТСХ (Silufol UV-254, этилацетат, проявление УФ светом).

Общая методика получения трифторацетатов 3-R-5-(3-гидрокси-5,5-диметил-1-оксоциклогекс-2-ен-2-ил)-4-гидрокси-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазинов (2a–d). К раствору 4 ммоль оксида **1a–d** в смеси 10 мл хлористого метилена и 0.5 мл трифторуксусной кислоты добавляют 560 мг (4 ммоль) димедона и после выдерживания в течение 72 ч при комнатной температуре осадок отфильтровывают и промывают хлористым метиленом.

Общая методика получения 3-R-5-(3-гидрокси-1H-1-оксоинден-2-ил)-4-гидрокси-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазинов (3a,c,d). А. К раствору 4 ммоль оксида **1a,c,d** в 2 мл трифторуксусной кислоты добавляют 584 мг (4 ммоль) индандиона. После выдерживания в течение 48 ч при комнатной температуре реакцию массу разбавляют 8 мл этанола, выпавший после стояния в холодильнике осадок отфильтровывают и промывают этанолом.

Б. Смесь 4 ммоль оксида **1a,c,d** и 584 мг (4 ммоль) индандиона растворяют в 2 мл ДМСО и 0.5 мл триэтиламина. После выдерживания в течение 48 ч при комнатной температуре реакцию массу разбавляют водой и подкисляют 1 мл уксусной кислоты. Осадок отфильтровывают и промывают большим количеством этанола.

Общая методика получения 3-R-5-(6-гидрокси-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-4-гидрокси-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазинов (4a-d). А. К раствору 4 ммоль оксида **1a-d** в 2 мл трифторуксусной кислоты добавляют 624 мг (4 ммоль) N,N'-диметилбарбитуровой кислоты. После выдерживания в течение 48 ч при комнатной температуре реакционную массу разбавляют водой, осадок отфильтровывают и промывают этанолом.

Б. Раствор 4 ммоль оксида **1a-d**, 624 мг (4 ммоль) N,N'-диметилбарбитуровой кислоты и 230 мг (4 ммоль) КОН в 50 мл этанола выдерживают 24 ч при комнатной температуре. Выпавший после подкисления уксусной кислотой осадок отфильтровывают и промывают этанолом.

5-(3-Гидрокси-1Н-1-оксоинден-2-ил)-3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксид (5d). К раствору 330 мг (2.1 ммоль) перманганата калия в 50 мл ацетона добавляют 1.185 г (3 ммоль) аддукта **3d**. Суспензию перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Оксид марганца отфильтровывают, фильтрат подкисляют уксусной кислотой и нагревают для удаления остатков оксида марганца. Раствор разбавляют водой, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропанола.

Общая методика получения 3-R-5-(6-гидрокси-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксидов (6a,d). К раствору 330 мг (2.1 ммоль) перманганата калия в 50 мл ацетона добавляют аддукт **4a,d** (3 ммоль). Суспензию перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Оксид марганца отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме и остаток перекристаллизовывают из *n*-бутанола.

5-(6-Гидрокси-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-3,6-дифенил-1,2,4-триазин (7d). К раствору 387 мг (1 ммоль) аддукта **4d** в 5 мл диоксана приливают 0.12 мл (1 ммоль) хлористого бензоила. Смесь оставляют на 2 ч, фильтруют и разбавляют эфиром. Выпавший желтый осадок отфильтровывают и переосаждают эфиром из диоксана.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 99-03-33034).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Н. Кожевников, В. Н. Кожевников, И. С. Ковалев, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, Г. Г. Александров, *ЖОрХ*, в печати.
2. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Acad. Press, N. Y., San Diego, 1994, 367.
3. Y. A. Azev, H. Neunhoeffler, S. V. Shorshnev, *Mendeleev Commun.*, 116 (1996).
4. Д. Н. Кожевников, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *Успехи химии*, **67**, 707 (1998).
5. В. Л. Русинов, Д. Н. Кожевников, Е. Н. Уломский, Г. Г. Александров, О. Н. Чупахин, Г. Нойнхеффер, *ЖОрХ*, **34**, 429 (1998).

Уральский государственный технический
университет,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: rusinov@htf.ustu.ru

Поступило в редакцию 25.10.99