

В. В. Алексеев\*, А. Г. Саминская, С. И. Якимович<sup>а</sup>

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАРБОГИДРАЗИДА С 1,2-ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

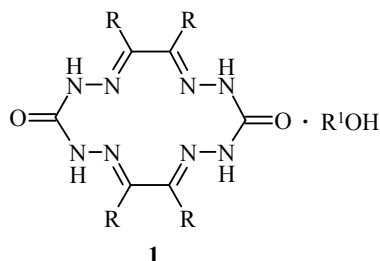
В реакции карбогидразида с 1,2-дикарбонильными соединениями получен ряд илиденовых производных, которые в зависимости от структуры дикарбонильного соединения и природы растворителя представляют собой моно- или бисгидразоны, 5-гидрокси-, 5-алкокси- или 5-метилен-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-оны.

**Ключевые слова:** 1,2-дикарбонильные соединения, карбогидразоны, 1,2,4-триазины.

На основании данных спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и масс-спектрометрии нами было показано [1], что взаимодействием 1,2-дикарбонильных соединений с тиокарбогидразидом и его 1- и 1,4-замещёнными аналогами может быть получен ряд производных, строение которых зависит как от структуры реагирующих веществ, так и от природы применяемого растворителя. Так, например, при использовании диацетила образуются соединения с моногидразонным строением и 5-метилен-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тионы. Реакция фенолглиоксала и бензила с тиокарбогидразидом в спиртовых растворах приводит к соответствующим 5-алкокси-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тионам. Производные, возникающие при взаимодействии фенолглиоксала и бензила с 1,1-диметилтиокарбогидразидом, в растворах проявляют оригинальное кольчато-цепное таутомерное равновесие с участием тиокарбогидразонов и 5-гидрокси-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-тионов.

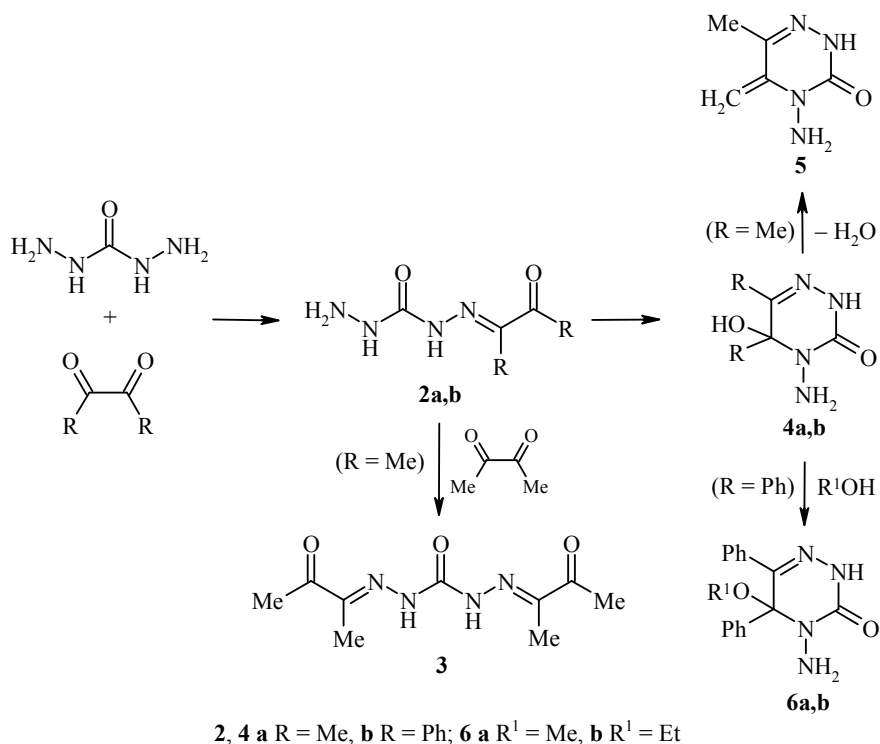
В продолжение этих исследований мы предприняли изучение взаимодействия 1,2-дикарбонильных соединений с карбогидразидом, кислородным аналогом ранее использованного полинуклеофила. В качестве первоначальных объектов нами были выбраны диацетил и бензил. В ранних работах продукты конденсации этих 1,2-дикетонов с карбогидразидом определялись как соответствующие гидразоны [2].

В более поздних исследованиях соединениям, выделяемым после проведения реакции в метаноле в присутствии соляной кислоты, приписывают макрогетероциклическую структуру **1** [3–8], в формировании которой принимают участие по две молекулы субстрата и полинуклеофила.



Наше исследование показало, что конечный результат взаимодействия диацетила с карбогидразидом существенным образом зависит от выбранных

реакционных условий. Так, после выдерживания эквивалентных количеств реагентов в воде при комнатной температуре в качестве продукта реакции был выделен бискарбогидразон диацетила **3**, образующийся вследствие конденсации двух функций  $\text{NH}_2$  карбогидразида с двумя молекулами 1,2-дикетона. Это следует, прежде всего, из данных элементного анализа (табл. 1) и масс-спектрометрии ( $m/z$  226  $[\text{M}]^+$ ). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  раствора выделенного производного **3** в  $\text{DMSO-d}_6$  имеются сигналы при 1.94, 2.39 и 10.29 м. д. с соотношением интенсивностей 3:3:1. Они вполне могут быть отнесены к протонам метильных групп при связях  $\text{C}=\text{N}$  и  $\text{C}=\text{O}$  и протонам при атомах азота. Наиболее вероятной представляется симметричное (*Z,Z*)-конфигурационное построение относительно связей  $\text{C}=\text{N}$ , допускающее образование хелатных внутримолекулярных связей. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  бискарбогидразона **3** находится в согласии с предложенной структурой (табл. 2). Отметим, что вид спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **3** не меняется во времени, что указывает на отсутствие переходов в альтернативные геометрические изомеры относительно связей  $\text{C}=\text{N}$ . Соединение **3** образуется и при проведении реакции в метаноле при охлаждении льдом с использованием молярного соотношения карбогидразид–диацетил, 1:2.



Реакция равномолярных количеств диацетила и карбогидразида в более мягких условиях (при охлаждении льдом в метаноле или воде) приводит к выпадению осадка. На основании данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (табл. 2) этот осадок представляет собой смесь, состоящую из бискарбогидразона диацетила **3**, 5-гидрокси-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-она **4a** и соединения, которое по спектральным характеристикам похоже на вещество **1**, изученное в упомянутых выше работах [3–5]. Соотношение указанных соединений **1**, **3** и **4a** в выделенной реакционной смеси составляло примерно 2:2:1. Бисгидразон

Физико-химические характеристики синтезированных соединений **3**, **4b**, **6a**, **6b**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>3</b>	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>47.65</u>	<u>6.34</u>	<u>24.85</u>	195–196	78
		47.78	6.24	24.76		
<b>4b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>63.68</u>	<u>5.16</u>	<u>19.69</u>	233–235	68
		63.82	5.00	19.85		
<b>6a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>64.98</u>	<u>5.56</u>	<u>18.79</u>	180–182	76
		64.85	5.44	18.91		
<b>6b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>65.88</u>	<u>5.76</u>	<u>18.19</u>	218–220	49
		65.79	5.85	18.05		

идентифицируется по наличию в спектре ЯМР <sup>1</sup>H раствора этой смеси сигналов метильных групп при 1.94 и 2.39 м. д. и по наличию сигналов атомов углерода связей C=N и C=O при 147.7, 150.5 и 197.0 м. д. в спектре ЯМР <sup>13</sup>C, что полностью совпадает с рассмотренными ранее спектрами соединения **3**, выделенного в индивидуальном виде после проведения реакции в воде.

5-Гидрокситетрагидротриазиновый компонент смеси **4a** надёжно идентифицируется по наличию в спектре ЯМР <sup>1</sup>H сигнала гидроксильного протона в области 7.80 м. д. и характеристического резонансного сигнала четвертичного атома C-5 при 86.7 м. д. в спектре ЯМР <sup>13</sup>C [7, 8].

В отличие от чистого соединения **3**, вид спектра ЯМР <sup>1</sup>H обсуждаемой смеси продуктов взаимодействия диацетила с карбогидразидом меняется во времени. При выдерживании раствора в ДМСО-d<sub>6</sub> в его спектре возникают два дублетных сигнала при 4.25 и 4.63 м. д. с КССВ 0.9 Гц, что свидетельствует о появлении новой структуры (около 10%), 5-метилен-4,5-дигидро-2H-[1,2,4]триазин-3-она (**5**) (табл. 2), благодаря дегидратации соединения **4a**. Отмеченные выше дублетные сигналы вполне могут быть отнесены геминальным протонам при связи C=C(5). Подтверждение мы находим в сравнении со спектральными свойствами 5-метилен-4,5-дигидро-2H-[1,2,4]триазин-3-тиона, полученного и выделенного в индивидуальном виде при взаимодействии диацетила с тиокарбогидразидом [1].

К сожалению, разделить на отдельные составляющие смесь, образующуюся в реакции диацетила с карбогидразидом, с помощью перекристаллизации или хроматографии не удалось.

Синтез соединений **1**, **3** и **4a**, естественно, протекает через первоначальное образование моногидразона **2a**. Так, макроциклическая структура **1** может образоваться за счёт перехода моногидразона **2a** в бисгидразон **3** при взаимодействии с ещё одной молекулой диацетила, последующая конденсация которого со вторым эквивалентом карбогидразида по одной из карбонильных функций и дальнейшая внутримолекулярная циклизация и приводит к макроциклу **1**. Соединение **4a**, являясь циклическим таутомером моногидразона **2a**, образуется циклизацией благодаря атаке амидной группы NH по карбонильной функции.

Синтез в кипящем этаноле приводит к образованию осадка, который, как ранее было указано и в работе [2], практически не растворяется в обычных растворителях. Авторы работы [2] описывали его как монокарбогидразон диацетила.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений **1**, **3–6**

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)				
	Спектр ЯМР $^1\text{H}$		Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$		
	R, $\text{CH}_2$	NH, OH (с)	C=O	C-5, C=N	R
<b>1</b>	2.15 (12H, с, 4 $\text{CH}_3$ )	9.98 (4NH)	159.6	137.9	10.8
<b>3</b>	1.94 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.39 (6H, с, 2 $\text{COCH}_3$ )	10.29 (2H, 2NH)	150.5; 197.0	147.7	9.3; 24.4
<b>4a</b>	1.90 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.04 (3H, с, $\text{CH}_3$ )	4.15 (2H, $\text{NH}_2$ ); 7.80 (1H, OH); 9.61 (1H, NH)	151.3	86.7; 141.9	10.8; 18.8
<b>4b</b>	7.10–7.60 (10H, м, H Ph)	4.05 (2H, $\text{NH}_2$ ); 7.90 (1H, OH); 10.68 (1H, NH)	150.2	81.8; 141.7	126.5–141.9
<b>5</b>	2.03 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 4.25 (1H, д, $J_{\text{gem}} = 0.9$ ) и 4.63 (1H, д, $J_{\text{gem}} = 0.9$ , = $\text{CH}_2$ )	4.95 (2H, $\text{NH}_2$ ); 10.70 (1H, NH)			
<b>6a*</b>	7.10–7.60 (10H, м, H Ph)	4.14 (2H, $\text{NH}_2$ ); 11.03 (1H, NH)	150.9	91.4; 140.2	126.6–140.8
<b>6b**</b>	7.10–7.60 (10H, м, H Ph)	4.08 (2H, $\text{NH}_2$ ); 11.07 (1H, NH)	150.8	90.7; 141.2	126.6–141.2

\* Сигнал метоксигруппы: протонов – 3.24, атомов углерода – 50.1 м. д.

\*\* Сигналы этоксигруппы: протонов – 1.27 (3H, т,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 3.30 (1H, д, к,  $J = 8.9$ ,  $J = 6.9$ ) и 3.51 м. д. (1H, д, к,  $J = 8.9$ ,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_2$ ); атомов углерода – 14.7, 58.2 м. д.

Однако плохая растворимость и высокая температура плавления (285–288 °С) говорят скорее о его олигомерном строении, что ранее отмечалось для его серных аналогов – производных тиокарбогидразида с глиоксалем [3, 4]. Схожая ситуация наблюдалась нами и при попытке получить макроцикл **1** взаимодействием бискарбогидразона диацетила **3** с карбогидразидом в метаноле.

Взаимодействие в метаноле в присутствии соляной кислоты (около 5 объёмных %) по аналогии с работами [3–5] приводит к образованию сложной смеси соединений, которую нам не удалось разделить и идентифицировать.

Реакция бензила (1,2-дифенилэтан-1,2-диона) с карбогидразидом в различных растворителях протекает крайне медленно даже при повышенных температурах. При взаимодействии в кипящем бензоле в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты в качестве продукта реакции образуется 5-гидрокси-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-он **4b**. О циклической триазиновой структуре полученного производного говорит наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  уширенного сигнала при 7.90 м. д., который можно отнести к протону группы OH. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдается резонансный сигнал при 81.8 м. д., однозначно свидетельствующий о циклической структуре продукта реакции (четвертичный атом C-5 цикла) [1, 5, 9]. Добавим, что сигналы атомов углерода групп C=N и C=O находятся при 141.7 и 150.2 м. д. соответственно.

Проведение реакции в метаноле или этаноле позволяет получить 5-алкоксипроизводные **6a, b** (табл. 1, 2) ( $m/z$  296  $[\text{M}]^+$  и 310  $[\text{M}]^+$  соответственно). Их 5-алкокси-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-оновое строение следует из данных спектров ЯМР. В частности, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присут-

ствуют резонансные сигналы протонов аминогруппы в области 4.08–4.14 и амидного протона при 11.0 м. д., в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеется сигнал атома С-5 в области 90–91 м. д. Эти результаты в значительной степени подобны данным для аналогичных циклических 5-алкоксипроизводных, образующихся при взаимодействии 1,2-дикарбонильных соединений с семи- и тиосемикарбазидами [7–9] и тиокарбогидразидом [1].

Образование соединений **6a,b**, очевидно, происходит благодаря нуклеофильному замещению гидроксигруппы на алкоксигруппу в промежуточно образующемся 5-гидрокси-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-оне **4b**. Это положение было дополнительно доказано практически количественным образованием соединения **6a** при кипячении соединения **4b** в метаноле в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты в течение 5 ч.

При взаимодействии бензила с карбогидразидом не наблюдалось даже частичного образования продукта взаимодействия реагентов в соотношении 2:1, что является характерным для реакции диацетила с этим полинуклеофилом. Возможно, это отражает полную неспособность циклической формы **4b** хотя бы к частичному переходу в открытую моногидразонную структуру, где группа  $\text{NH}_2$  пространственно гораздо более доступна для конденсации со второй молекулой 1,2-дикетона.

Проведённые исследования показывают, что взаимодействие 1,2-дикарбонильных соединений с карбогидразидом при правильном подборе реакционных условий может быть использовано для синтеза триазиновых гетероциклов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker WM-400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$  0.05 м. д.). Масс-спектры ЭУ зарегистрированы на масс-спектрометре Finnigan MAT 95, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ полученных соединений проводили на анализаторах фирмы Carlo Erba Strumentazione (модель 1106). Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, проявление в парах иода.

Характеристики синтезированных соединений **3**, **4b** и **6a,b** приведены в табл. 1.

**Взаимодействие карбогидразида с диацетилом.** Суспензию 0.180 г (2 ммоль) карбогидразида в 10 мл  $\text{MeOH}$  смешивают при охлаждении льдом с 10 мл раствора 0.172 г (0.18 мл, 2 ммоль) диацетила в  $\text{MeOH}$ . Смесь оставляют на 1 сут при 0 °С, осадок отфильтровывают, промывают  $\text{MeOH}$  и  $\text{Et}_2\text{O}$ . Получают 0.270 г смеси соединений **1**, **3** и **4a** в соотношении приблизительно 2:2:1 по данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$ .

**Бискарбогидразон диацетила (3).** Суспензию 0.180 г (2 ммоль) карбогидразида в 10 мл воды смешивают при комнатной температуре с 5 мл раствора 0.344 г (0.35 мл, 4 ммоль) диацетила в воде. Смесь оставляют на 1 сут при этой температуре, осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Получают 0.350 г (78%) соединения **3**.

**4-Амино-5-гидрокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-он (4b).** Смесь 0.18 г (2 ммоль) карбогидразида с раствором 0.42 г (2 ммоль) бензила в 20 мл бензола кипятят 15 ч с добавлением каталитического количества трифторуксусной кислоты. Осадок отфильтровывают, промывают бензолом и сушат в вакууме. Получают 0.38 г (68%) соединения **4b**.

**4-Амино-5-метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазин-3-он (6a).** А. Раствор 0.18 г (2 ммоль) карбогидразида и 0.42 г (2 ммоль) бензила в 20 мл  $\text{MeOH}$  кипятят 15 ч с добавкой каталитического количества трифторуксусной кислоты. Из маточника удаляют растворитель в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из

смеси бензол–гексан, 1:4. Сушат в вакууме. Получают 0.45 г (76%) соединения **6a** ( $R_f$  0.55, элюент бензол–ацетон, 1:1).

Б. Суспензию 0.282 г (1 ммоль) соединения **4b** в 20 мл MeOH с добавкой каталитического количества трифторуксусной кислоты кипятят 30 мин, после чего раствор становится прозрачным. Кипячение продолжают ещё 4.5 ч. Из маточника удаляют растворитель в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан, 1:4. Сушат в вакууме. Получают 0.275 г (93%) соединения **6a**.

**4-Амино-5,6-дифенил-5-этокси-4,5-дигидро-2H-[1,2,4]триазин-3-он (6b)**. Раствор 0.180 г (2 ммоль) карбогидразида и 0.420 г (2 ммоль) бензила в 20 мл EtOH кипятят 15 ч с добавкой каталитического количества трифторуксусной кислоты. Осадок (0.110 г) отделяют. Из маточника удаляют растворитель в вакууме. Остаток объединяют с осадком и перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан, 1:3. Сушат в вакууме. Получают 0.305 г (49%) соединения **6b** ( $R_f$  0.60, элюент бензол–ацетон, 1:1).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Алексеев, И. В. Лагода, С. И. Якимович, М. Б. Егорова, *XTC*, 1202 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 971 (2010).]
2. P. Ch. Guha, S. K. Roy-Choudhury, *J. Indian Chem. Soc.*, **5**, 149 (1928).
3. R. H. Wiley, *J. Macromol. Sci., Chem.*, **A25**, 231 (1988).
4. U. K. Pandey, O. P. Pandey, S. K. Sengupta, S. C. Tripathi, *Polyhedron*, **6**, 1611 (1987).
5. H. D. S. Yadava, S. K. Sengupta, S. C. Tripathi, *Inorg. Chim. Acta*, **128**, 1 (1987).
6. U. K. Pandey, O. P. Pandey, S. K. Sengupta, S. C. Tripathi, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **17**, 567 (1987).
7. P. Souza, M. A. Mendiola, A. Arquero, V. Fernandez, E. Gutierrez-Puebla, C. Ruiz-Valero, *Z. Naturforsch.*, **49B**, 263 (1994).
8. P. Souza, M. A. Mendiola, A. I. Matesanz, V. Fernandez, A. Arquero, *Transition Met. Chem.*, **20**, 157 (1995).
9. К. Н. Зеленин, О. Б. Кузнецова, В. В. Алексеев, *XTC*, 1418 (1992). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 1211 (1992).]

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,  
ул. Академика Лебедева, 6,  
Санкт-Петербург 194044, Россия  
e-mail: alekseyev.v@mail.ru

Поступило 24.03.2011

<sup>a</sup> Санкт-Петербургский  
государственный университет,  
Университетский пр., 2,  
Санкт-Петербург 198504, Россия  
e-mail: viktoriapakalnis@mail.ru