

А. А. Чеснюк, С. Н. Михайличенко, В. С. Заводнов,
В. Н. Заплишний

ПРОИЗВОДНЫЕ *сим*-ТРИАЗИНА

1. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ МЕТИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 2-ХЛОР-4,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

Получены новые четвертичные аммониевые соли монохлор-4,6-дизамещенных 1,3,5-триазинов – удобные синтоны для синтеза новых циано-, алкокси- и других производных *сим*-триазина. Изучены некоторые превращения синтезированных солей. Обнаружена реакция элиминирования–изомеризации *сим*-триазинового цикла в 2-оксо-1,2-дигидро-*сим*-триазиновый.

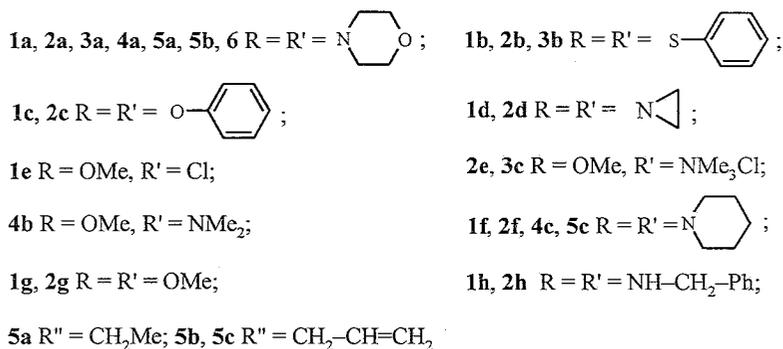
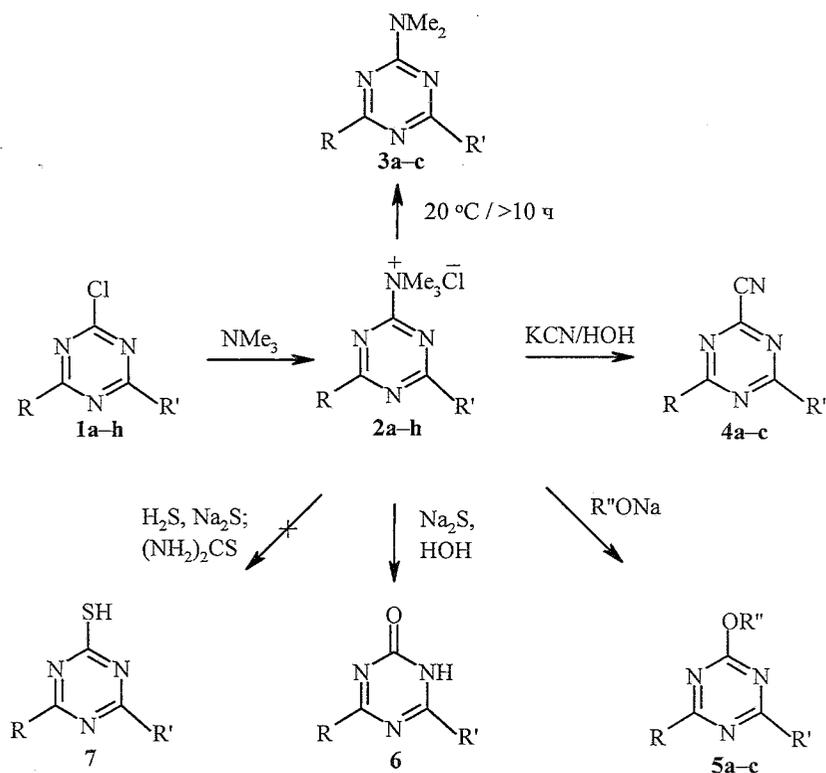
Ключевые слова: 4,6-диморфолил-2-оксо-1,2-дигидро-*сим*-триазин, 2-триметиламмонийхлорид-*сим*-триазины, 2-циано-*сим*-триазины.

Функционально замещенные 1,3,5-триазины, обладающие разнообразной физиологической активностью, широко используются в промышленности в качестве антиоксидантов, антикоррозионных, отвердителей и модификаторов реактопластов, мономеров и др. [1–3], причем природа и строение заместителей в *сим*-триазиновом цикле во многом определяют свойства этих соединений.

Наиболее часто исходным в синтезе соединений *сим*-триазинового ряда является доступный промышленный продукт – хлорангидрид циануровой кислоты, или цианурхлорид (ЦХ). Последний легко вступает в реакции нуклеофильного замещения, однако ступенчатое замещение атомов хлора в ЦХ протекает гладко лишь для первых двух атомов. Замещение же третьего атома хлора – задача проблематичная [1]. Одним из возможных путей ее решения является использование четвертичных солей метиламмония, о синтезе и свойствах которых имеются лишь единичные сообщения [2, 3]. Такие соли – вещества реакционноспособные, но чрезвычайно неустойчивые [4, 5], что затрудняет работу с ними.

Учитывая это, нами был предпринят синтез новых синтонов – четвертичных солей метиламмония – из 2-хлор-4,6-дизамещенных *сим*-триазинов и исследована их реакционная способность в некоторых реакциях нуклеофильного замещения согласно приведенной схеме.

Из 2-хлор-4,6-дизамещенных *сим*-триазинов **1a–h** при обработке их растворов сухим триметиламином получали соли **2a–h** по модифицированным методикам [4, 5]. Соединения **2a–h** представляют собой белые мелкокристаллические вещества, хорошо растворимые в воде и других полярных растворителях. Их состав и строение подтверждены элементным анализом, ИК и ЯМР ¹N спектроскопией (табл. 1–3).



Показано, что устойчивость таких солей существенным образом зависит от характера заместителей в положениях 4, 6 триазинового цикла. Так, соединения **2b,c,e,g,h** чрезвычайно неустойчивы и могут храниться продолжительное время только под слоем бензола при 5–10 °С. При комнатной температуре на воздухе они быстро (1–3 ч) элиминируют хлористый метил с образованием 2-(диметиламино)-4-R-6-R'-*сим*-триазинов **3a-c**. Для образования же подобного продукта из устойчивой соли **2a** требуется длительное (до 20 ч) кипячение в бутаноле или хранение более 20 сут на воздухе в обычных условиях. При этом в спектрах ЯМР ¹H соединений **3a-c** (табл. 3) наблюдается смещение синглетного сигнала протонов метильной группы, находящейся при атоме азота, в более сильное поле на 0,2–0,4 м. д., что характерно для группы N(CH₃)₂ и согласуется с данными [6].

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₄ H ₂₅ ClN ₆ O ₂	<u>48.89</u>	<u>7.40</u>	<u>24.52</u>	194–195	98
		48.77	7.31	24.38		
2b	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ S ₂	<u>55.41</u>	<u>4.97</u>	<u>14.54</u>	185–186	60
		55.30	4.90	14.33		
2c	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O ₂	<u>60.32</u>	<u>5.45</u>	<u>15.73</u>	178–179	96
		60.25	5.34	15.61		
2d	C ₁₀ H ₁₇ ClN ₆	<u>46.81</u>	<u>6.76</u>	<u>32.81</u>	266–267	95
		46.78	6.68	32.74		
2e	C ₁₀ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O	<u>40.33</u>	<u>7.36</u>	<u>23.62</u>	>60 (разл.)	95
		40.27	7.10	23.49		
2f	C ₁₆ H ₂₉ ClN ₆	<u>56.45</u>	<u>8.53</u>	<u>24.83</u>	135–136	93
		56.37	8.57	24.65		
2g	C ₈ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	<u>41.06</u>	<u>2.23</u>	<u>23.93</u>	>95 (разл.)	95
		40.93	2.15	23.87		
2h	C ₂₀ H ₂₅ ClN ₆	<u>62.62</u>	<u>6.60</u>	<u>21.98</u>	>120 (разл.)	96
		62.58	6.56	21.89		
3a	C ₁₃ H ₂₂ N ₆ O ₂	<u>53.10</u>	<u>7.64</u>	<u>28.54</u>	197–198	70
		52.96	7.52	28.51		
3b	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ S ₂	<u>60.15</u>	<u>4.89</u>	<u>16.59</u>	235–236	61
		59.97	4.74	16.46		
3c	C ₉ H ₁₈ ClN ₅ O	<u>43.61</u>	<u>7.55</u>	<u>28.36</u>	210–211	64
		43.49	7.30	28.18		
4a	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₂	<u>52.31</u>	<u>5.95</u>	<u>30.57</u>	205–206	75
		52.16	5.84	30.41		
4b	C ₇ H ₉ N ₅ O	<u>47.00</u>	<u>5.31</u>	<u>39.31</u>	144–145	40
		46.92	5.06	39.09		
4c	C ₁₄ H ₂₀ N ₆	<u>61.85</u>	<u>7.52</u>	<u>31.05</u>	130–131	93
		61.74	7.40	30.80		
5a	C ₁₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	<u>52.98</u>	<u>7.29</u>	<u>23.86</u>	144–145	65
		52.86	7.17	23.72		
5b	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₃	<u>54.88</u>	<u>6.93</u>	<u>22.83</u>	131–132	60
		54.71	6.89	22.79		
5c	C ₁₆ H ₂₅ N ₅ O	<u>63.65</u>	<u>8.47</u>	<u>23.31</u>	76–77	70
		63.33	8.30	23.08		
6	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O ₃	<u>49.57</u>	<u>6.63</u>	<u>26.45</u>	310–311	62
		49.42	6.41	26.20		

Синтезированные четвертичные соли **2a–h** – реакционноспособные вещества, легко вступающие в различные реакции нуклеофильного замещения. Так, при их взаимодействии с KCN в воде или ацетонитриле гладко получают соответствующие цианопроизводные **4a–c**. ИК спектры таких соединений содержат характерную для нитрильной группы довольно интенсивную полосу поглощения в области 2230–2340 см⁻¹ и сильные полосы поглощения в области 1610–1500 см⁻¹, характерные для сопряженных связей C=C и C=N (табл. 2). В спектрах ЯМР ¹H присутствуют только сигналы протонов заместителей, находящихся в положениях 4, 6 триазинового цикла (табл. 3).

ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	$\nu, \text{см}^{-1}$			
	C=C, C=N	C-N, C-O-C	C=N	Другие сигналы
2a	1580, 1560	1220, 1150, 1040	—	—
2b	1640, 1620	1260, 1170, 1110	—	—
2c	1630, 1615	1240, 1190	—	—
2d	1580, 1520	1190, 1130	—	—
2e	1630, 1580	1240, 1160, 1080	—	—
2f	1590, 1570, 1500	1240, 1190	—	—
2g	1610, 1580	1220, 1180, 1050	—	—
2h	1590, 1550, 1520	1230	—	3340 (N-H)
3a	1520	1230, 1180, 1090	—	—
3b	1640, 1520	1270, 1210, 1130	—	—
3c	1610, 1560	1220, 1180, 1050	—	—
4a	1550, 1525	1220, 1100, 1070	2330	—
4b	1620, 1590, 1550	1260, 1240, 1200, 1070	2320	—
4c	1610, 1525	1260, 1200, 1105	2305	—
5a	1550, 1510	1230, 1120, 1080, 1050	—	—
5b	1560, 1505	1240, 1110, 1080	—	1675 (C=C)
5c	1550, 1505	1220, 1140, 1100, 1070	—	1670 (C=C)
6	1590, 1540	1150, 1070	—	1660 (C=O)

Взаимодействие солей **2** с алкоголятами щелочных металлов в этиловом или аллиловом спирте гладко приводит к соответствующим алкокси-производным **5a–c** (табл. 1–3). Интересно, что при этом достаточно легко образуются и 2-аллилокси-4-R-6-R'-сим-триазины **5b,c**, которые не удается получить из соответствующих 2-хлор-4-R-6-R'-сим-триазинов **1** и аллилового спирта ввиду малой подвижности третьего атома хлора в таких соединениях [1].

Ввиду повышенного интереса исследователей к азотсодержащим гетероциклическим соединениям с экзоциклическим атомом серы представляла интерес замена атома хлора в соединениях **1** на серу с целью получения тиолов **7**. Как и следовало ожидать, несмотря на широкое варьирование условий синтеза, попытки получить 2-меркапто-4,6-дизамещенные сим-триазины **7** или изомерные им тионы непосредственным замещением атома хлора в соответствующих исходных **1a–h** не имели успеха, что согласуется с данными [1]. Неожиданным оказалось то, что реализовать структуру **7** невозможно даже при использовании высокорекреационно-способных четвертичных солей метиламмония **2**. Так, в случае относительно устойчивой соли **2a** после длительного (более 50 ч) перемешивания ее с насыщенным раствором H_2S выделено исходное соединение. Продолжительное кипячение этой соли с небольшим (0.1 моль) избытком тиомочевины в бутаноле в условиях, аналогичных [7], приводит к разрушению соли и образованию соединения **3a**. Кипячение же соли **2a** в насыщенном водном растворе сульфида натрия неожиданно привело к оксо-соединению **6**, строение которого подтверждено данными элементного анализа, ИК

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Таблица 3

Соединение	δ , м. д. (КССВ, J, Гц)				
	N-CH ₃ , с	N-CH ₂ , (8H, м)	O-CH ₂	H _{Ar} , (10H, м)	Другие протоны
2a	3.2		3.39–3.65 (16H, м)	–	–
2b	2.82	–	–	6.91–7.12	–
2c	2.87	–	–	6.85–7.06	–
2d		2.83–3.05 (17H, м)	–	–	–
2e	2.86	–	3.27 (3H, с, OCH ₃)	–	–
2f	1.89	2.94–3.5	–	–	1.28–1.62 (12H, м, CH ₂)
2g	1.94	–	2.87 (6H, с, OCH ₃)	–	–
2h	2.6	–	–	6.72–7.08	2.9 (4H, J = 6, NH-CH ₂ -C ₆ H ₅), 4.4 (2H, уш. с, NH-CH ₂ -C ₆ H ₅)
3a	2.79		3.3–3.68 (16H, м)	–	–
3b	2.63	–	–	6.85–7.0	–
3c	2.67, 2.86	–	3.28 (3H, с, OCH ₃)	–	–
4a	–		3.42–3.76 (16H, м)	–	–
4b	2.67	–	3.27 (3H, с, OCH ₃)	–	–
4c	–		3.49–3.65 (8H, м)	–	1.34–1.57 (12H, м, CH ₂)
5a	–		3.35–3.7 (16H, м)	–	1.0 (3H, т, J = 7.1, OCH ₂ CH ₃), 4.2 (2H, к, J = 7.1, OCH ₂ CH ₃)
5b	–		3.4–3.8 (16H, м)	–	4.59 (2H, л, J = 5, O-CH ₂ -CH=CH ₂), 4.8–5.26 (3H, м, O-CH ₂ -CH=CH ₂)
5c	–	3.54–3.8	4.65–4.71 (2H, д, J = 5, O-CH ₂ CH=CH ₂)	–	1.41–1.69 (12H, м, CH ₂), 5.15–5.48 (2H, д, д, J = 7, O-CH ₂ -CH=CH ₂), 5.94–6.05 (1H, м, O-CH ₂ -CH=CH ₂)
6	–		3.53–3.73 (16H, м)	–	10.52 (1H, уш. с, N-H)

и ЯМР ^1H спектроскопии (табл. 1–3). Образование соединения **6**, по-видимому, является результатом изомеризации–элиминирования экзоциклической группы из положения 2 триазинового цикла, а необычность такой изомеризации связана со щелочным характером реакционной смеси в присутствии воды и Na_2S . Подобное превращение *сим*-триазинового цикла ранее наблюдали [8] в кислой среде в условиях реакции Фриделя–Крафтса при ацилировании монозамещенными дихлортриазинами толуола и ксилолов.

Таким образом, используя модифицированную методику, с хорошими выходами синтезированы четвертичные аммониевые соли 4,6-дизамещенных *сим*-триазинов. Исследованы некоторые превращения таких солей и получен ряд новых потенциально биоактивных производных *сим*-триазина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 2-хлор-4,6-дизамещенные 1,3,5-триазины получали известными методами [1] из ЦХ, очищенного кристаллизацией из CCl_4 (т. пл. 146 °С). Органические растворители очищали и высушивали по методикам [9]. ИК спектры записаны на приборе Specord IR-75 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H сняты в DMSO-d_6 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO-d}_6$, а для соединения **6** – в CF_3COOH на приборах Bruker AC-200, Bruker DRX500 и Tesla-60 (внешний стандарт ГМДС) при 30 °С. Индивидуальность синтезированных соединений проверяли методом ТСХ (Silufol UV-vis, ацетон–гексан, 1:1, проявление парами иода в УФ свете).

4,6-Диморфолил-2-триметиламмонийхлорид-сим-триазин (2а). При перемешивании и температуре 10 °С через раствор 5 г (18 ммоль) 4,6-диморфолил-2-хлор-*сим*-триазина (**1а**) в 30 мл абс. бензола в токе азота пропускают сухой $\text{N}(\text{CH}_3)_3$. Насыщение триметиламином продолжают в течение 1 ч и оставляют реакционную смесь на 12 ч при этой температуре. Образовавшийся обильный осадок отфильтровывают, промывают абс. бензолом (3 × 25 мл) и высушивают в вакуум-эксикаторе до постоянной массы. Получают 5.4 г (98%) продукта **2а** в виде белого мелкокристаллического порошка с т. пл. 194–195 °С.

Соли **2b–h** получают аналогично.

2-(Диметиламино)-4,6-диморфолил-сим-триазин (3а). Раствор 1.9 г (6 ммоль) соли **2а** в 10–15 мл *n*-бутанола кипятят в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным этанолом, затем водой и высушивают. Получают 1.33 г (70%) продукта **3а** в виде белого мелкокристаллического порошка с т. пл. 197–198 °С.

Соединения **3b,c** получают аналогично.

4,6-Диморфолил-2-циано-сим-триазин (4а). К раствору 0.78 г (12 ммоль) KCN в 5 мл воды быстро добавляют 1.9 г (6 ммоль) соли **2а** и перемешивают в течение 1 ч при 50 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой до отсутствия в промывных водах хлорид-ионов и высушивают. Получают 0.6 г (76%) соединения **4а** в виде белого мелкокристаллического порошка с т. пл. 205–206 °С, нерастворимого в воде и гексане и хорошо растворимого в полярных органических растворителях.

Соединения **4b,c** получают аналогично.

2-Аллилокси-4,6-диморфолил-сим-триазин (5b). К раствору 0.069 г (3 ммоль) металлического Na в 10 мл аллилового спирта при перемешивании и температуре 10 °С небольшими порциями добавляют 1.0 г (3 ммоль) соли **2а** и перемешивают смесь в течение 0.5 ч. Реакционную смесь упаривают досуха в вакууме водоструйного насоса, к остатку приливают 25 мл воды, отфильтровывают, промывают водой до отсутствия в промывных водах хлорид-ионов и высушивают. Получают 0.55 г (60%) соединения **5b** в виде белого мелкокристаллического порошка с т. пл. 131–132 °С, нерастворимого в воде и гексане, хорошо растворимого в ароматических углеводородах и полярных органических растворителях.

Соединения **5a,c** получают аналогично.

4,6-Диморфолил-2-оксо-1,2-дигидро-сим-триазин (6). К раствору 0.312 г (4 ммоль) Na_2S в 10 мл воды добавляют 0.7 г (2 ммоль) соли **2a** и нагревают в течение 1.5 ч при 60 °С. Реакционную смесь подкисляют уксусной кислотой до pH 6, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до отсутствия в промывных водах хлорид-ионов и высушивают. Получают 0.3 г (55%) соединения **6** в виде белого мелкокристаллического порошка с т. пл. 310–311 °С, нерастворимого в воде и обычных органических растворителях, растворимого в ДМСО, ДМФА и удовлетворительно растворимого в хлороформе при нагревании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. М. Погосян, В. А. Панкратов, В. Н. Заплишный, С. Г. Мацюян, в кн. *Полиотриазины*, Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1987, 615.
2. В. В. Довлатян, *ХГС*, 17 (1988).
3. Н. В. Алексеева, *Успехи химии*, **59**, 888 (1990).
4. Заявка Англии № 981530, 1965; *РЖХим*, 11Н, 546 (1966).
5. В. В. Довлатян, К. А. Элиазян, *Арм. хим. журн.*, **24**, 354 (1971).
6. А. Гордон, Р. Форд, в кн. *Спутник химика*, Мир, Москва, 1974, 541.
7. E. Knuesli, W. Schaeppi, D. Berger, Pat. Switzerland 393344 (1965); *Chem. Abstr.*, **64**, 3574 (1966).
8. В. Н. Заплишный, Э. С. Аванесян, Г. М. Погосян, *ХГС*, 558 (1979).
9. А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Дж. Риддик, Э. Тупс, в кн. *Органические растворители*, ИЛ, Москва, 1958, 519.

Кубанский государственный аграрный
университет,
Краснодар 350044, Россия

Поступило в редакцию 01.11.99
После доработки 14.06.2000