

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  
 $\beta$ -ДИКЕТОНОВ В 1,2,4-ТРИАЗИНОВОЕ ЯДРО

Установлено, что 3-R-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксиды реагируют с циклическими  $\beta$ -дикетонами (диметилбарбитуровой кислотой, димедоном и инданом) как в кислых (активация субстрата), так и основных условиях (активация нуклеофила) с образованием  $\sigma^H$ -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  $\sigma$ -аддуктов с элиминированием бензойной кислоты приводит к соответствующим замещенным 1,2,4-триазин-4-оксидам или 1,2,4-триазинам.

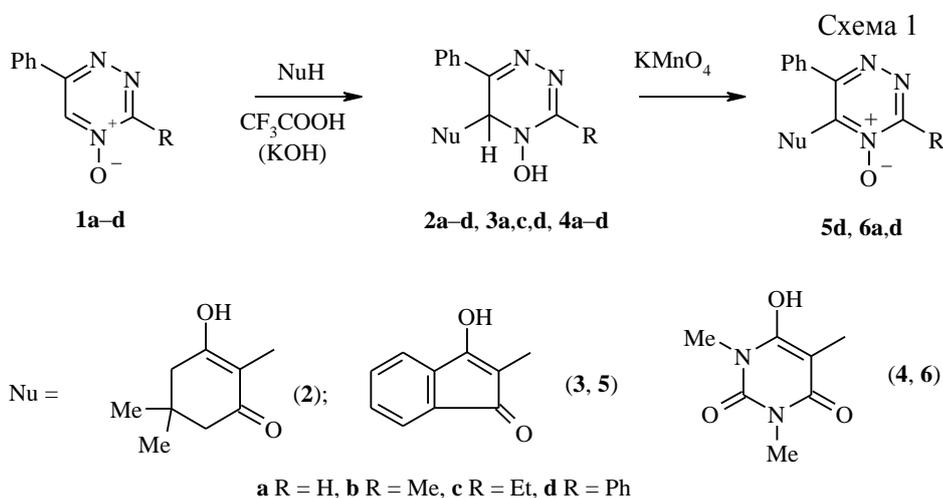
**Ключевые слова:** 1,2,4-триазины, нуклеофильное замещение водорода, циклические  $\beta$ -дикетоны.

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  $\beta$ -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<sup>H</sup>-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 <sup>1</sup>H соединений **2–4** присутствует однопротонный синглет в области 6.2–6.4 м. д., соответствующий протону около sp<sup>3</sup>-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<sub>(3)</sub> оксида **1a** с СН-активными соединениями в данных условиях реакции образование открытоцепных продуктов присоединения нуклеофилов по этому положению не было зафиксировано.

Выделенные σ<sup>H</sup>-аддукты **2–4** являются интермедиатами в реакции S<sub>N</sub><sup>H</sup>, 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 <sup>1</sup>H оксидов **5d** и **6c,d** по сравнению со спектрами предшествующих им аддуктов исчезают сигналы протона у атома C<sub>(5)</sub> 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  $\sigma^H$ -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 $\delta$ , м. д. (DMCO-d <sub>6</sub> )	
	H(5), с	другие сигналы
<b>2a</b>	6.28	0.76 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.22 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 7.36–7.75 (5H, м, Ph); 9.01 (1H, с, H(3))
<b>2b</b>	6.27	0.82 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.34 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.23 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 7.31–7.85 (5H, м, Ph); 12.6 (1H, уш. с, OH)
<b>2c</b>	6.35	0.83 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 1.3 (3H, т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.3 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 2.74 (2H, кв, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.3–7.9 (5H, м, Ph)
<b>2d</b>	6.40	0.8 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.27 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 7.40–7.83 (10H, м, 2Ph); 10.28 (1H, уш. с, OH); 12.9 (1H, уш. с, OH)
<b>3a</b>	5.74	7.08–7.97 (9H, м); 9.05 (1H, с, H(3)); 12.67 (1H, с, OH)
<b>3c</b>	5.75	1.3 (3H, т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.6 (2H, кв, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 7.0–8.1 (9H, м)
<b>3d</b>	5.86	7.15–8.08 (14H, м); 13.0 (1H, с, OH)
<b>4a</b>	6.20	3.07 (6H, с, 2NCH <sub>3</sub> ); 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)
<b>4b</b>	6.19	2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.03 (6H, с, 2NCH <sub>3</sub> ); 7.25–7.99 (5H, м, Ph); 12.36 (1H, уш. с, OH)
<b>4c</b>	6.19	1.21 (3H, т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.59 (2H, кв, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.03 (6H, с, 2NCH <sub>3</sub> ); 7.25–8.10 (5H, м, Ph); 12.33 (1H, с, OH)
<b>4d</b>	6.34	3.07 (6H, с, 2NCH <sub>3</sub> ); 7.32–8.06 (10H, м, 2Ph); 11.62 (1H, уш. с, OH); 12.78 (1H, уш. с, OH)
<b>5Ad</b> *	–	5.36 (1H, с, H-(диоксоинданил)); 7.40–8.18 (14H, м)
<b>5Bd</b> *	–	7.40–8.18 (14H, м), 12.2 (1H, уш. с, OH)
<b>6a</b>	–	2.97 (6H, с, N–CH <sub>3</sub> ); 7.38–7.63 (5H, м, Ph); 9.40 (1H, с, H(3))
<b>6d</b>	–	2.98 (1H, с, 2N–CH <sub>3</sub> ); 7.36–8.18 (10H, м, 2Ph)
<b>7d</b>	–	3.07 (6H, с, 2N–CH <sub>3</sub> ); 7.3–8.5 (10H, м, 2Ph)

\* Соединение **5d** существует в растворе DMCO-d<sub>6</sub> в виде равновесной смеси енольной **5B** и дикетонной **5A** форм в соотношении 3:7.

Схема 2

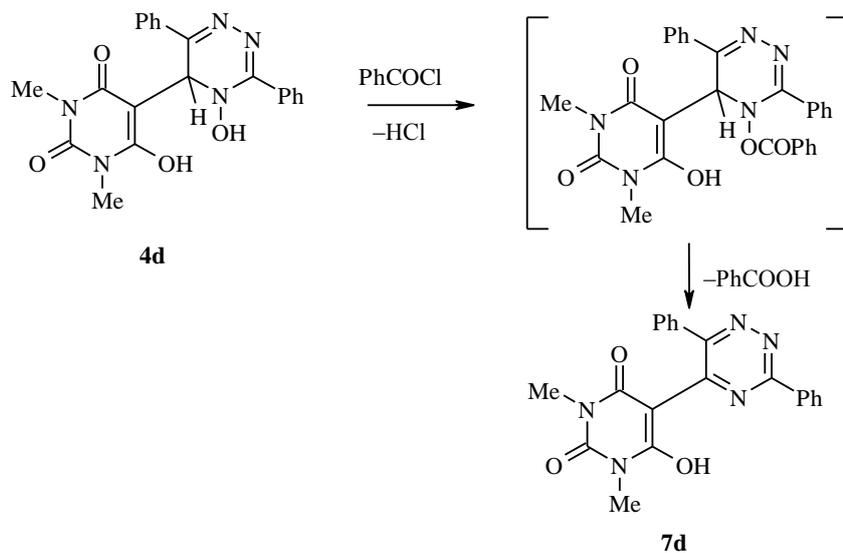
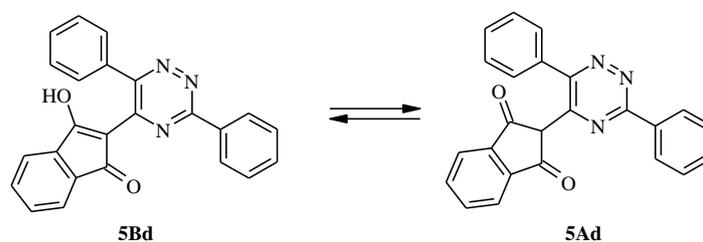


Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений 2–7

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
<b>2a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> • CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	<u>53.19</u>	<u>4.71</u>	<u>9.70</u>	156–160	71
		53.40	4.72	9.83		
<b>2b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> • CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	<u>54.21</u>	<u>5.20</u>	<u>9.39</u>	183–187	67
		54.42	5.02	9.52		
<b>2c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> • CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	<u>55.21</u>	<u>5.48</u>	<u>9.07</u>	215–219	70
		55.38	5.31	9.23		
<b>2d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> • CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	<u>59.50</u>	<u>4.99</u>	<u>8.23</u>	>250	74
		59.64	4.80	8.35		
<b>3a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.49</u>	<u>4.25</u>	<u>13.09</u>	156–159	61
		67.71	4.10	13.16		
<b>3c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>69.00</u>	<u>4.99</u>	<u>12.01</u>	173–176	58
		69.15	4.93	12.10		
<b>3d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>72.75</u>	<u>4.36</u>	<u>10.65</u>	181–185	65
		72.90	4.33	10.63		
<b>4a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	<u>54.83</u>	<u>4.41</u>	<u>21.12</u>	>250	79
		54.71	4.59	21.27		
<b>4b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	<u>55.81</u>	<u>5.12</u>	<u>20.29</u>	>250	75
		55.97	4.99	20.40		
<b>4c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	<u>57.27</u>	<u>5.28</u>	<u>19.48</u>	>250	71
		57.14	5.36	19.60		
<b>4d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	<u>62.10</u>	<u>4.85</u>	<u>17.21</u>	>250	87
		62.22	4.72	17.27		
<b>5d</b>	C <sub>24</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>73.32</u>	<u>3.79</u>	<u>10.57</u>	>250	53
		73.27	3.84	10.68		
<b>6a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	<u>55.19</u>	<u>4.15</u>	<u>21.26</u>	>250	60
		55.05	4.00	21.40		
<b>6d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	<u>62.37</u>	<u>4.33</u>	<u>17.21</u>	>250	68
		62.53	4.25	17.36		
<b>7d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	<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  $^1\text{H}$ , фрагмент  $\beta$ -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  $^1\text{H}$  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  $\beta$ -дикетонных в положение 5 1,2,4-триазинового ядра. Предложенные пути ароматизации  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов позволяют получать как функционализированные 1,2,4-триазины, так и их N-оксиды.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  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-1H-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