С. Н. Иванов, Б. В. Личицкий, А. А. Дудинов, А. Ю. Мартынкин, М. М. Краюшкин

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗИНОВ НА ОСНОВЕ 1,2-БИС(2,5-ДИМЕТИЛ-3-ТИЕНИЛ)ЭТАНДИОНА

Разработан новый удобный метод синтеза 1,2-бис(2,5-диметил-3-тиенил)этандиона, на основе которого получены 5,6-бис(2,5-диметил-3-тиенил)-1,2,4-триазины – аналоги фотохромных 1,2-диарилэтенов. Исследована принципиальная возможность использования полученных 1,2,4-триазинов в качестве фотохромных агентов.

Ключевые слова: 1,2-диарилэтены, α -дикетон, 1,2-дитиенилэтены, 1,2,4-триазины, фотохромы.

1,2,4-Триазины сравнительно мало исследованы, но тем не менее они весьма перспективны в отношении поиска новых биологически активных веществ, поскольку среди их производных известны высокоэффективные пестициды (метрибузин, метамитрон и др.) и фармацевтические препараты [1].

Один из классических методов синтеза 1,2,4-триазинов основан на использовании α-дикетонов [1] и позволяет получать 1,2,4-триазины, содержащие различные заместители в положениях 5 и 6, предварительно введенные на стадии синтеза α-дикетона. Целью настоящей работы является синтез не описанных в литературе разнообразных 3-замещенных 5,6-ди(2,5-диметил-3-тиенил)-1,2,4-триазинов на основе 1,2-бис(2,5-диметил-3-тиенил)этандиона (1) [2]. Последний получен нами по схеме 1:

Синтез промежуточного ацилоина **2** осуществлен по описанной в литературе принципиальной схеме [3]. При этом для получения исходного 2,5-диметилтиофена (**3**) нами была разработана оригинальная методика. В отличие от хорошо известного в литературе получения

2,5-диметилтиофена взаимодействием гександиона-2,5 с пентасульфидом фосфора в достаточно жестких условиях и без растворителя [4] мы проводили реакцию этих компонентов в тетрахлориде углерода, что существенно облегчает выделение целевого продукта. Соединение 4 выделено в виде гидрата и использовалось для дальнейших превращений без дополнительной очистки. Образование ацилоина 2 и его окисление действием CuSO₄ в пиридине в целевой дикетон 1 протекает с количественным выходом.

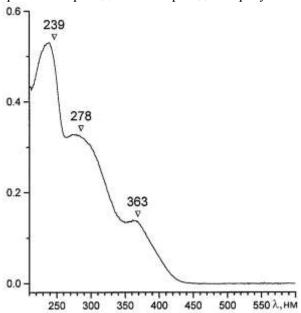
Соединение 1 было использовано для синтеза различных производных 5,6-дитиенил-1,2,4-триазина согласно схеме 2.

Схема 2

Так, конденсацией α-дикетона **1** с тиосемикарбазидом в присутствии карбоната калия без выделения промежуточно образующегося тиосемикарбазона с высоким выходом был получен 1,2,4-триазин-3-тион (**5**). Действие на последний различных алкилирующих агентов в щелочной среде приводит к образованию соответствующих 3-алкилтио-1,2,4-триазинов **6а–d**. Условия проведения реакции существенно зависят от природы алкилирующего агента (см. также [5]). Алкилирование иодистым метилом протекает в воде; с бромистым бензилом, его 4-F и 3-CF₃-замещенными реакция проводилась в ДМФА. Тиоксогруппа в положении 3 триазинового кольца легко замещается на гидразиновую функцию при 90

кипячении раствора тиона **5** в спирте с избытком гидразингидрата, что наблюдалось и ранее на других примерах [6]. Образовавшийся гидразин **7** в свою очередь, по аналогии с данными работы [7], при действии избытка уксусной кислоты циклизуется с образованием замещенного триазолотриазина **8**. Конденсация α-дикетона **1** с гидразидами ароматических карбоновых кислот в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония приводит к 3-арил-1,2,4-триазинам **9** с выходами 51–60%.

Вследствие структурной близости синтезированных 5,6-бис(2,5-диметил-3-тиенил)-1,2,4-триазинов с фотохромными дигетарилэтенами [8] нами было проведено фотохимическое исследование растворов соединений **5–9** в ацетонитриле. Характерный спектр соединения **5** приведен на рисунке.



Спектр поглощения 5,6-бис(2,5-диметил-3-тиенил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (**5**) в ацетонитриле

В спектре поглощения описанного в литературе 3,5,6-трифенил-1,2,4-триазина присутствуют три полосы поглощения: 227, 261 и 386 нм. Полосы первых двух групп, по-видимому, обусловлены π - π *-переходами, а менее интенсивные полосы третьей группы – n- π *-переходами [1]. В спектрах поглощения синтезированных нами триазинов 5–9 также можно выделить три группы полос: 220–250, 260–290 и 340–380 нм (таблица).

Полосы спектров поглощения замещенных 5,6-бис(2,5-диметил-3-тиенил)-1,2,4-триазинов 5–9

Соеди-	Полосы спектра поглощения, нм		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
5	239	278	263
6	225, 250	270	365
7	238	272	359
8	229	270	370
9a	219, 250	270	345 плечо
9b	227	284	350 плечо
9c	230	300	

В целом можно отметить, что различия в строении триазиновых соединений 5–9 заметно влияют на положение полос в спектрах поглощения, однако не искажают эти спектры, что, видимо, свидетельствует об однотипности характера сопряжения триазинового и тиофенового циклов.

Под действием УФ излучения изменение структуры 1,2,4-триазинов **5–9** не происходит, т. е. они не являются фотохромами, тогда как бистиенилазолы — фотохромные аналоги диарилэтенов [9] — проявляют фотохромные свойства [10].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1 Н зарегистрированы на приборах Bruker AM-300 и Bruker WM-250 в ДМСО- d_6 и CDCI $_3$. Температуры плавления измерены на нагревательном столике Boetius и не корректировались. Анализ реакционных смесей и контроль чистоты выделенных продуктов проведены методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент EtOAc—гексан. Облучение образцов осуществляли ртутной лампой ДРШ-500 с использованием светофильтров для выделения линий ртутного спектра (313 и 365 нм). Интенсивность излучения ртутной лампы определяли с помощью фотоэлемента Φ 4, прокалиброванного по ферриоксалатному актинометру [11]. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV-2101PC. Для определения квантового выхода раствор вещества в ацетонитриле облучали светом (λ = 313 или 365 нм).

2,5-Диметилтиофен (3). К раствору 47.08 г (0.41 моль) ацетонилацетона в 70 мл ${\rm CCl_4}$ добавляют 36.25 г (0.16 моль) пентасульфида фосфора и полученную смесь кипятят 4 ч при интенсивном перемешивании. Затем реакционную массу охлаждают, осадок отфильтровывают, фильтрат перегоняют, собирая фракцию с т. кип. 133–135 °C. Получают 35.21 г (76%) продукта **3**, $n_D^{20}=1.5127$, лит. $n_D^{20}=1.5120$ [4].

2-(2,5-Диметил-3-тиенил)-2-оксоацетальдегид (4). К раствору 5.89 г (0.053 моль) диоксида селена в 45 мл диоксана и 2 мл воды при 60 °C добавляют 8.18 г (0.053 моль) 2,5-диметил-3-ацетилтиофена, синтезированного по методике [12]. Полученную смесь кипятят при перемешивании 3 ч, затем фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из воды и получают 6.11 г (62%) кристаллогидрата кетоальдегида **4**, т. пл. 135–137 °C.

1,2-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-2-гидрокси-1-этанон (2). К раствору 1.89 г (0.01 моль) гидрата глиоксаля **4** и 1.23 г (0.011 моль) 2,5-диметилтиофена **3** в 50 мл бензола при перемешивании добавляют по каплям раствор 2.61 г (0.01 моль) SnCl₄ в 20 мл бензола. Полученную смесь выдерживают при комнатной температуре 3 ч, затем осторожно выливают в 50–60 мл воды и экстрагируют эфиром (3 × 20 мл). Экстракт промывают водой, раствором соды, водой, сушат MgSO₄ и упаривают. Остаток кристаллизуют из уксусной кислоты. Получают 2.5 г (95 %) ацилоина **2**, т. пл. 135–137 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м. д., J (Γ п): 2.31 (3H, c, CH₃); 2.32 (3H, c, CH₃); 2.50 (3H, c, CH₃); 2.73 (3H, c, CH₃); 4.43 (1H, д, J = 5.9, OH); 5.52 (1H, д, J = 5.9, OCH); 6.32 (1H, c, H_{Het}); 6.68 (1H, c, H_{Het}). Найдено, %: C 59.81; H 5.70; S 22.69. C₁₄H₁₆O₂S₂. Вычислено, %: C 59.97; H 5.75; S 22.87.

1,2-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)этандион (1). К раствору 26 г (0.104 моль) пентагидрата сульфата меди(II) в 26 мл пиридина и 20 мл воды добавляют раствор 3.41 г (0.012 моль) бензоина **2** в 10 мл пиридина. Смесь перемешивают 2 ч при 70–80 °C (водяная баня). Продукт экстрагируют эфиром (3 \times 15 мл), экстракт промывают 10 % раствором HCl, водой, сушат MgSO₄, упаривают. Остаток кристаллизуют из уксусной кислоты. Получают 3.14 г (93 %) дикетона **1**, т. пл. 64–65 °C, лит. т. пл. 64.5–65.5 °C [2].

5,6-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тион (5). Смесь 0.56 г (0.002 моль) дикетона **1** в 5 мл этанола и 0.18 г (0.002 моль) тиосемикарбазида кипятят 30 мин. Затем к реакционной массе добавляют 0.55 г (4 ммоль) K_2CO_3 , смесь кипятят 5 ч, охлаждают, разбавляют водой и подкисляют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре небольшим количеством этанола. Получают

0.62 г (93 %) триазинтиона **5**, т.пл. 175–177 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО-d₆) δ , м. д.: 2.00 (3H, c, CH₃); 2.12 (3H, c, CH₃); 2.20 (3H, c, CH₃); 2.35 (3H, c, CH₃); 6.20 (1H, c, H_{Het}); 6.62 (1H, c, H_{Het}). Найдено, %: С 54.02; Н 4.53; N 12.60; S 28.55. $C_{15}H_{15}N_3S_3$. Вычислено, %: С 54.02; Н 4.53; N 12.60; S 28.84.

5,6-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-3-метилтио-1,2,4-триазин (6а). К раствору $0.20\ r$ ($0.61\ ммоль$) тиона **5** и $0.08\ r$ ($0.002\ моль$) NaOH в 3 мл воды добавляют $0.10\ r$ ($0.65\ моль$) иодистого метила и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре небольшим количеством этанола. Получают $0.195\ r$ ($92\ %$) продукта **6а**, т. пл. $110-112\ °$ C. Спектр ЯМР 1 H (CDCl₃), δ , м. д.: $2.15\ (3H,\ c,\ CH_3);\ 2.31\ (3H,\ c,\ CH_3);\ 2.32\ (3H,\ c,\ CH_3);\ 2.40\ (3H,\ c,\ CH_3);\ 2.70\ (3H,\ c,\ SCH_3);\ 6.42\ (1H,\ c,\ H_{Het});\ 6.55\ (1H,\ c,\ H_{Het}).$ Найдено, %: C 55.05; H 4.89; N 12.27; S 27.55. С $_{16}$ H $_{17}$ N $_3$ S $_3$. Вычислено, %: C 55.30; H 4.93; N 12.09; S 27.68.

Алкилирование 5,6-бис(2,5-диметил-3-тиенил)-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3-тиона (5) (общая методика). К раствору 0.6 ммоль триазинтиона 5 в 4 мл ДМФА добавляют раствор 0.07 г КОН в 1 мл воды и 0.6 ммоль алкилирующего агента. Реакционную массу перемешивают 6 ч, затем добавляют воду и отфильтровывают осадок продукта.

3-Бензилтио-5,6-бис(2,5-диметил-3-тиенил)-1,2,4-триазин (6b). Получают из тиона **5** и бензилбромида. Выход 72 %, т. пл. 101-103 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО-d₆), δ , м. д., J (Гц): 2.08 (3H, c, CH₃); 2.22 (3H, c, CH₃); 2.30 (3H, c, CH₃); 2.38 (3H, c, CH₃); 4.55 (2H, c, SCH₂); 6.42 (1H, c, H_{Het}); 6.60 (1H, c, H_{Het}); 7.35 (3H, м, H_{Ar}); 7.50 (2H, д, J=6.7, Haйдено, %: C 62.25; H 5.05; N 9.54; S 22.52. C₂₂H₂₁N₃S₃. Вычислено: %: C 62.38; H 5.00; N 9.25; S 22.71.

5,6-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-3-(4-фторбензилтио)-1,2,4-триазин (6с). Получают из тиона **5** и 4-фторбензилбромида. Выход 78 %, т. пл. 105-107 °C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 2.08 (3H, c, CH₃); 2.22 (3H, c, CH₃); 2.30 (3H, c, CH₃); 2.36 (3H, c, CH₃); 4.56 (2H, c, SCH₂); 6.42 (1H, c, H_{Het}); 6.60 (1H, c, H_{Het}); 7.17 (2H, м, H_{Ar}); 7.55 (2H, м, H_{Ar}). Найдено, %: С 59.66; H 4.49; N 9.19; S 21.55. $C_{22}H_{20}FN_3$. Вычислено, %: С 59.84; H 4.56; N 9.52; S 21.78.

5,6-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-3-[3-(трифторметил)бензилтио]-1,2,4-триазин (6d). Получают из тиона **5** и **3-**(трифторметил)бензилбромида. Выход 67 %, т. пл. 75–77 °С. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 4 d, 6 8, м. д.: 2.05 (3H, c, CH₃); 2.18 (3H, c, CH₃); 2.28 (3H, c, CH₃); 2.33 (3H, c, CH₃); 4.65 (2H, c, SCH₂); 6.45 (1H, c, H_{Het}); 6.60 (1H, c, H_{Het}); 7.60 (2H, м, H_{Ar}); 7.82 (2H, м, H_{Ar}). Найдено, %: С 56.02; Н 4.14; N 8.22; S 19.33. $C_{23}H_{20}F_{3}N_{3}S_{3}$. Вычислено: %: С 56.19; Н 4.10; N 8.55; S 19.57.

5,6-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-3-гидразино-1,2,4-триазин (7). Раствор 0.46 г (1.3 ммоль) триазинтиона **5** в 4 мл этанола и 0.5 мл (8.2 ммоль) 80 % водного раствора гидразингидрата кипятят 3 ч. Выпавший после охлаждения осадок продукта отфильтровывают. Получают 0.431 г (98 %) гидразина **7**, т. пл 157–159 °С. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 2.00 (3H, c, CH₃); 2.25 (3H, c, CH₃); 2.30 (3H, c, CH₃); 2.35 (3H, c, CH₃); 6.40 (1H, c, H_{Het}); 6.58 (1H, c, H_{Het}); 8.80 (1H, c, NH). Найдено, %: C 54.19; H 5.12; N 21.35; S 19.21. $C_{15}H_{17}N_{5}S_{2}$. Вычислено, %: C 54.35; H 5.17; N 21.13; S 19.35.

6,7-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-3-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b***][1,2,4]триазин (8).** Раствор 0.25 г (0.75 ммоль) гидразина **7** в 3 мл уксусной кислоты кипятят 4 ч, далее охлаждают и отфильтровывают продукт. Получают 0.23 г (87 %) триазолотриазина **8**, т. пл. 202—204 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 2.20 (3H, c, CH₃); 2.29 (3H, c, CH₃); 2.30 (3H, c, CH₃); 2.33 (3H, c, CH₃); 2.72 (3H, c, CH₃); 6.38 (1H, c, H_{Het}); 6.49 (1H, c, H_{Het}). Найдено, %: C 57.25; H 4.75; N 19.55; S 18.23. C₁₇H₁₇N₅S₂. Вычислено, %: C 57.44; H 4.82; N 19.70; S 18.04.

3-Арил-5,6-бис(2,5-диметил-3-тиенил)-1,2,4-триазин (9а-с) (общая методика). Смесь 2.4 ммоль дикетона **1**, 5 ммоль гидразида соответствующей ароматической карбоновой кислоты, 3 г ацетата аммония в 5 мл уксусной кислоты и 0.5 мл воды кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения осадок продукта отфильтровывают и кристаллизуют из уксусной кислоты.

5,6-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-3-фенил-1,2,4-триазин (9а). Получают из дикетона **1** и гидразида бензойной кислоты. Выход 60 %, т. пл. 113–114 °C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.12 (3H, c, CH₃); 2.32 (3H, c, CH₃); 2.39 (3H, c, CH₃); 2.41 (3H, c, CH₃); 6.52 (1H, c, H_{Het}); 6.72 (1H, c, H_{Het}); 7.62 (3H, м, H_{Ar}); 8.50 (2H, м, H_{Ar}). Найдено, %: С 66.65; H 5.00; N 11.25; S 16.82. $C_{21}H_{19}N_3S_2$. Вычислено, %: С 66.81; H 5.07; N 11.13; S 16.99.

5,6-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-3-(4-нитрофенил)-1,2,4-триазин (9b). Получают из дикетона **1** и гидразида 4-нитробензойной кислоты. Выход 56 %, т. пл. 170–172 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- 1 Н (д, н., и., и., и., и., и.) (СП): 2.15 (3H, с, СН3); 2.33 (3H, с, СН3); 2.39 (3H, с, СН3); 2.41 (3H, с, СН3); 6.55 (1H, с, H_{Het}); 6.75 (1H, с, H_{Het}); 8.45 (2H, д, и., и., и.) 2 = 8.8, H_{Ar}). Найдено, %: С 59.51; Н 4.20; N 13.09; S 15.29. С 1 11 С 1 11 С 1 12 Вычислено, %: С 58.70; Н 4.29; N 13.26; S 15.18.

5,6-Бис(2,5-диметил-3-тиенил)-3-(2-фурил)-1,2,4-триазин (9с). Получают из дикетона **1** и гидразида 2-фуранкарбоновой кислоты. Выход 51 %, т .пл. 105-106 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО-d₆), δ , м. д.: 2.10 (3H, c, CH₃); 2.30 (3H, c, CH₃); 2.31 (3H, c, CH₃); 2.38 (3H, c, CH₃); 6.48 (1H, c, H_{Het}); 6.65 (1H, c, H_{Het}); 6.80 (1H, м, H_{Fur}); 7.50 (1H, м, H_{Fur}); 8.08 (1H, м, H_{Fur}). Найдено, %: C 62.28; H 4.70; N 11.09; S 17.26. C₁₉H₁₇N₃OS₂. Вычислено, %: C 62.10; H 4.66; N 11.43; S 17.45.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Л. М. Миронович, В. К. Промоненков, *1,2,4-Триазины. Итоги науки и техники*, ВИНИТИ, Сер. Органическая химия, Москва, 1990.
- 2. В. З. Ширинян, Н. В. Костерина, А. В. Колотаев, Л. И. Беленький, М. М. Краюшкин, *XTC*, 431 (2000).
- 3. K. Uchida, G. Masuda, Y. Aoi, K. Nakayama, M. Irea, Chem. Lett., 1071 (1999).
- 4. G. N. Jean, F. F. Nord, J. Org. Chem., 20, 1363 (1955).
- 5. K. Joshi, K. Dudey, A. Dandia, J. Indian Chem. Soc., 60, 369 (1983).
- 6. K. Kalfus, Collect. Czech. Chem. Commun., 33, 2513 (1968).
- R. I. Trust, J. D. Albridght, F. M. Lovell, N. A. Perkinson, *J. Heterocycl. Chem.*, 16, 1393 (1979).
- 8. M. M. Krayushkin, B. M. Uzhinov, A. Yu. Martynkin, D. L. Dzhavadov, M. A. Kalik, V. L. Ivanov, F. M. Stoyanovich, L. D. Uzhinova, O. Yu. Zolotarskaya, *Int. J. of Photoenergy*, **1**, 183 (1999).
- 9. М. М. Краюшкин, ХГС, в печати.
- 10. М. М. Краюшкин, С. Н. Иванов, А. Ю. Мартынкин, Б. В. Личицкий, А. А. Дудинов, Б. М. Ужинов, *Изв. РАН, Сер. хим.*, в печати.
- 11. C. B. Hatchard, C. A. Parker, Proc. Roy. Soc., A235, 518 (1956).
- 12. Я. Л. Гольдфарб, И. С. Корсакова, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 564 (1954).

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва 117913 e-mail: mkray@ioc.ac.ru Поступило в редакцию 16.08.2000