

В. Н. Кожевников, Д. Н. Кожевников, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин

ПРЕВРАЩЕНИЯ 1,2,4-ТРИАЗИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НУКЛЕОФИЛОВ*

3**. ANRORC-СУЖЕНИЕ ЦИКЛА В РЕАКЦИИ 6-АРИЛ-3-ДИМЕТИЛАМИНО-1,2,4-ТРИАЗИН-4-ОКСИДОВ С KCN

При взаимодействии 6-арил-3-диметиламино-1,2,4-триазин-4-оксидов с KCN происходит сужение гетероцикла с образованием 3-амино-5-арил-4-нитрозо-пиразолов. Показано, в том числе с использованием меченого $K^{13}C^{15}N$, что данное взаимодействие протекает по ANRORC-механизму.

Характерным свойством π -дефицитных азиновых систем, в том числе 1,2,4-триазин-N-оксидов, является легкое присоединение нуклеофилов. Дальнейшие превращения аддуктов зависят от места атаки, строения реагентов и включают их ароматизацию за счет окисления либо автоароматизации с *ипсо*- или *теле*-элиминированием нуклеофуга [2]. Помимо этого сравнительно часто нуклеофильная атака на незамещенный атом углерода сопровождается раскрытием азинового цикла или его трансформацией. Если же в последнем случае в состав нового гетероцикла входит фрагмент нуклеофила, то мы имеем дело с реакциями, протекающими по так называемому ANRORC-механизму [3]. Превращения такого типа могут сопровождаться элиминированием не только нуклеофуга, но и целых фрагментов гетероцикла [4].

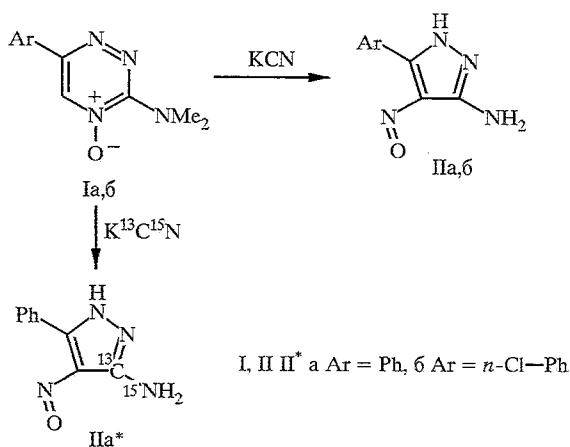
Именно по такому сценарию протекает взаимодействие 6-арил-3-диметиламино-1,2,4-триазин-4-оксидов Ia,б с цианид-анионом. При нагревании соединений Ia,б с цианистым калием в метаноле происходит образование 5-арил-3-амино-4-нитрозопиразолов IIa,б с выходом 50...60% (схема 1).

В спектрах ЯМР 1H соединений IIa,б присутствуют сигналы протонов ароматического заместителя и уширенные синглеты протонов групп NH и NH₂ в области 12,3 и 6,2 м. д. соответственно (табл. 2). Спектр ЯМР ^{13}C соединения IIa помимо сигналов углеродов фенильного кольца содержит сигналы атомов пиразола, связанных с аминогруппой (137,49 м. д.), фенильным фрагментом (148,70 м. д.) и нитрозогруппой (150,59 м. д.) (табл. 2). В ИК спектре пиразола IIa присутствуют полосы, которые можно отнести к валентным колебаниям групп C=N, N=O (димер) и NH₂ (табл. 1). Наличие нитрозогруппы подтверждается и тем, что оранжевые в кристаллическом состоянии пиразолы II дают интенсивно зеленые растворы.

Наблюдаемое превращение протекает по ANRORC схеме. Так, после присоединения нуклеофила по положению 5 1,2,4-триазина (Addition of Nucleophile) следует перестройка молекулы аддукта А с [1,5]-сигматропным сдвигом водорода. Подобный гидридный сдвиг доказан для *теле*-замещения диалкиламиногруппы при аминировании 3-диалкиламино-1,2,4-триазин-4-оксидов [5]. Дальнейшее раскрытие 3,4-дигидротриазина В с типичным для таких систем [1, 6] разрывом связи C³—N⁴ (Ring Opening) и циклизация интермедиата В (Ring Closure) с потерей фрагмента C³—NMe₂ 1,2,4-триазинового цикла приводит к образованию 3-амино-5-арил-4-гидроксилиминопиразолов, существующих в виде нитрозоизомеров IIa,б.

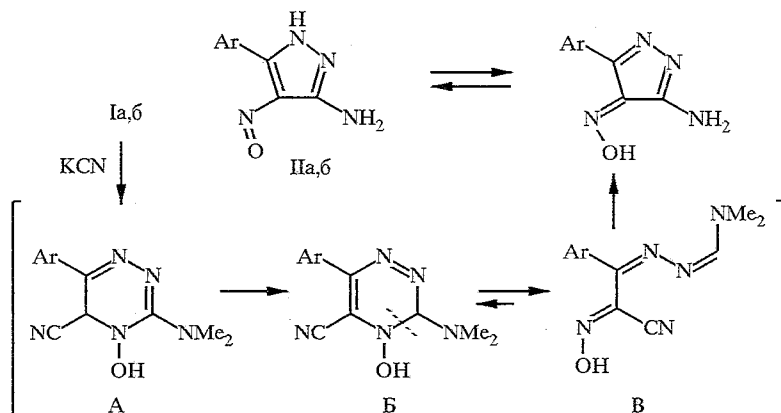
* 70-летию профессора Х. ван дер Пласа посвящается.

** Сообщение 2 см. [1].



Для подтверждения этого механизма в реакцию с 3-диметиламино-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксидом Ia был введен KCN с повышенным содержанием изотопов ^{13}C (60%) и ^{15}N (80%). В спектре ЯМР ^1H продукта реакции IIa* сигнал аминогруппы выглядит как двухпротонный дублет из-за ССВ между протонами и атомом ^{15}N аминогруппы с КССВ $J^1 = 91$ Гц (табл. 2). Все сигналы атомов углерода пиразольного цикла для обогащенного образца в спектре ЯМР ^{13}C представлены в виде дублетов (табл. 2): C(3), КССВ с атомом азота ^{15}N аминогруппы $J(\text{CN}) = 17,8$ Гц; C(4), КССВ с атомом ^{13}C (3) $J(\text{CC}) = 56,3$ Гц; C(5), КССВ с атомом ^{13}C (3), $J(\text{CCC}) = 13,1$ Гц (табл. 2). Атом азота аминогруппы в спектре ^{15}N ЯМР резонирует в виде дублета с химическим сдвигом относительно жидкого аммиака 62,74 м. д. и КССВ с атомом ^{13}C (3) $J(\text{CN}) = 17,8$ Гц и синглетом для необогащенного по ^{13}C изомера. В ИК спектре обогащенного изотопами ^{13}C и ^{15}N пиразола IIa наблюдается смещение полосы валентных колебаний C=N на 40 см^{-1} (табл. 1). Исходя из этого можно заключить, что в результате реакции Ia с $\text{K}^{13}\text{C}^{15}\text{N}$ образовался 3- ^{15}N -амино-4-нитрозо-5-фенилпиразол-3- ^{13}C IIa*, т. е. атом углерода нитрильной группы вошел в пиразольный цикл, а атом азота — в состав аминогруппы. Такое расположение изотопных меток в соединении IIa* возможно только при протекании реакции по ANRORC-механизму (схема 2).

Схема 2



Анализируя причины трансформации 1,2,4-триазинового цикла, следует отметить два факта. С одной стороны, известно [7], что взаимодействие 3-незамещенных или 3-алкил-1,2,4-триазин-4-оксидов с цианид-анионом протекает по схеме нуклеофильного замещения водорода с образованием 3-циано-1,2,4-триазинов. Присутствие диметиламиногруппы в положении 3

Характеристики синтезированных соединений Па,б, Па*

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} °C	ИК спектры, ν , см ⁻¹				Масс-спектры, m/z (I _{отн.} %)	Выход, %
			NH ₂	NH	C=N	N=O		
Па	C ₉ H ₈ N ₄ O	275...276 (разл.)	3400	3250	1640	1210	51(13), 77(28), 91(7), 103(17), 104(26), 118(10), 119(7), 128(32), 129(17), 130(15), 188(100), 189(11)	57
Пб	C ₉ H ₇ ClN ₄ O	272...273 (разл.)					75(13), 102(11), 111(14), 137(19), 138(23), 162(28), 163(13), 164(18), 222(100), 223(13), 224(34)	62
Па*	C ₉ H ₈ N ₄ O	275...276 (разл.)	3400	3250	1600	1210	51(17), 77(44), 91(11), 103(24), 104(42), 118(17), 119(11), 129(28), 130(32), 131(12), 188(25), 189(77), 190(100)	52

Таблица 2

Данные спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C полученных соединений Па,б, Па*

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-D ₆), δ , м. д.			Спектр ЯМР ¹³ C (DMCO-D ₆), δ , м. д.				
	Ar	NH ₂ (2H)	NH (1H, уш. с)	C—NO	C—Ph	C—NH ₂	Ph	
Па	7,4...7,6 (2H, м) 8,1...8,3 (3H, м)	8,09 уш. с	12,29	150,67	148,68	137,49	131,71, 128,97;	128,42; 127,78
Пб	7,56 (2H, д), 8,28 (2H, д)	8,20 уш. с	12,36					
Па*	7,4...7,6 (2H, м) 8,1...8,3 (3H, м)	8,09 уш. д J _(HN) 91 Гц	12,29	150,68 ^a д, J _(CC) 56,3 Гц	148,68 ^a д, J _(CCC) 13,1 Гц	137,74 ^a д, J _(CN) 17,8 Гц	131,61; 129,06;	128,49; 127,82

^a Приведены сигналы только обогащенного по ¹³C изомера.

1,2,4-триазин-4-оксидов I приводит к тому, что трансформация цикла после присоединения нуклеофила протекает быстрее, чем автоароматизация σ -аддуктов А с отщеплением воды. С другой стороны, показано [8], что взаимодействие 3-хлор-1,2,4-триазина, лишённого N-оксидной группы, с анионом фенилацетонитрила идет через раскрытие гетероцикла с разрывом N^4-C^5 связи и дальнейшую рециклизацию до 3-амино-4-фенилпиридазина с потерей двух атомов (C^3-N^4) 1,2,4-триазиновой системы. Наличие N-оксидной группы приводит к изменению характера раскрытия цикла и сохранению атома N^4 в продукте трансформации 1,2,4-триазин-4-оксидов Ia,б, хотя и в составе экзоциклической нитрозогруппы. Таким образом, уникальное сочетание диметиламиногруппы в положении 3 и N-оксидной функции в 1,2,4-триазиновом кольце и решает судьбу σ -аддуктов в пользу трансформации цикла, а не их ароматизации до продуктов реакции нуклеофильного замещения водорода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H записаны на спектрометре Bruker WM-250 (250,1 МГц), внутренний стандарт ТМС, спектры ЯМР ^{13}C — на спектрометре Bruker DRX-500 (125,8 МГц), внутренний стандарт ТМС, спектры ЯМР ^{15}N — на спектрометре Bruker DRX-500 (50,7 МГц), внутренний стандарт NH_3 . Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311A (ионизация потоком электронов), ускоряющее напряжение 3 кВ, ток эмиссии катода 1А, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, прямой ввод образцов. ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75 в таблетках KBr. Контроль за чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-245, элюент этилацетат, проявление УФ светом. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Общая методика получения 3-амино-4-нитрозо-5-фенил- или 5-(4-хлорфенил)пиразолов Па,б, Па*. Смесь 1 ммоль 3-диметиламино-6-фенил или 6-*n*-хлорфенил-1,2,4-триазин-4-оксида и 75 мг (1,5 ммоль) цианистого калия или цианистого $^{15}C-^{15}N$ калия в 2 мл метанола перемешивают 1 ч при комнатной температуре. По окончании реакции добавляют 2 мл воды, а затем 0,2 мл уксусной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизуют из этанола. Для соединения Па. Найдено, %: С 57,28; Н 4,19; N 29,80. $C_9H_8N_4O$. Вычислено, %: С 57,44; Н 4,28; N 29,77. Для соединения Паб. Найдено, %: С 48,37; Н 3,29; N 25,29. $C_9H_7ClN_4O$. Вычислено, %: С 48,55; Н 3,17; N 25,17. Для соединения Па*. Найдено, %: С 57,39; Н 4,12; N 29,87. $C_9H_8N_4O$. Вычислено, %: С 57,31; Н 4,25; N 29,99.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чупахин О. Н., Кожевников В. Н., Кожевников Д. Н., Русинов В. Л. // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34. — С. 418.
2. Chupakhin O. N., Charushin V. N., H. C. van der Plas. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen. — N. Y.; San Diego: Acad. Press, 1994.
3. H. C. van der Plas // Acc. Chem. Res. — 1978. — Vol. 11. — P. 462.
4. H. C. van der Plas. Ring Transformations of Heterocycles. — N. Y.: Acad. Press, 1973.
5. Кожевников В. Н., Кожевников Д. Н., Ковалев И. С., Русинов В. Л., Чупахин О. Н. // Международная научная конференция «Органический синтез и комбинаторная химия»: Тез. докл. — Москва, Звенигород, 4—7 марта 1999.
6. Кожевников Д. Н., Кожевников В. Н., Русинов В. Л., Чупахин О. Н., Сидоров Е. О., Клюев Н. А. // ЖОрХ. — 1998. — Т. 34. — С. 423.
7. Chupakhin O. N., Rusinov V. L., Ulomsky E. N., Kojevnikov D. N., Neunhoeffler H. // Mendeleev Commun. — 1997. — N 2. — P. 66.
8. Rykowski A., Wolinska E. // Tetrah. Lett. — 1996. — Vol. 37. — P. 5795.