

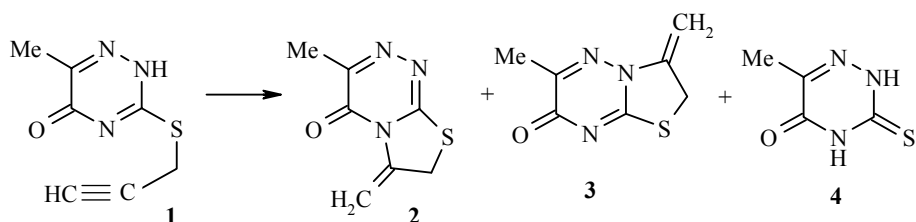
В. Ю. Смутин, В. А. Гиндин, Н. О. Саблина

НАПРАВЛЕНИЕ ИЗОМЕРИЗАЦИИ 5-ГИДРОКСИ-3-ПРОПАРГИЛТИО-1,2,4-ТРИАЗИНОВ ПО ДАННЫМ СПЕКТРОВ $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС

Изучена изомеризация 6-замещенных 5-гидрокси-3-пропаргилтио-1,2,4-триазинов при щелочном катализе. Структура образующегося региоизомера доказана на основании данных корреляционной спектроскопии ЯМР (спектры $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС). Тип образующегося региоизомера – 3,6-диметилтиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-она – позволяет утверждать, что изомеризация протекает как прямая пропиновая перегруппировка.

Ключевые слова: 5-гидрокси-3-пропаргил-1,2,4-триазин, 3-метил-7Н-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-оны, перегруппировка, региоизомер, спектры $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС.

Процесс изомеризации ароматических и гетероциклических пропаргилловых эфиров и тиозэфиров, в частности перегруппировки Кляйзена и Коупа, до настоящего времени активно исследуется. Существенной является препаративная значимость этих процессов для получения шести- и пятичленных конденсированных гетероциклов. Результаты подобных исследований отражены в монографиях и обзорах [1, 2]. Изомеризация гетероциклических тиопропаргилловых эфиров, особенно содержащих несколько центров, по которым возможно замыкание цикла, изучена значительно менее подробно, чем ароматических. Замещенные 5-гидрокси-3-пропаргилтио-1,2,4-триазины относятся именно к таким соединениям. Впервые попытка обсудить региохимию процесса изомеризации 6-метил-3-пропаргил-1,2,4-триазин-5(2H)она (**1a**) была предпринята в работе [3]. Авторы стремились выяснить происходит ли [3,3]-сигматропная перегруппировка или имеет место прямое нуклеофильное присоединение амидной функции к ацетиленовому фрагменту. Реакция проводилась как в апротонных, так и в протонных растворителях при температуре их кипения и в присутствии комплекса Pd(II) в качестве катализатора. Согласно результатам исследования [3], в присутствии $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ образуется смесь продуктов **2–4**.



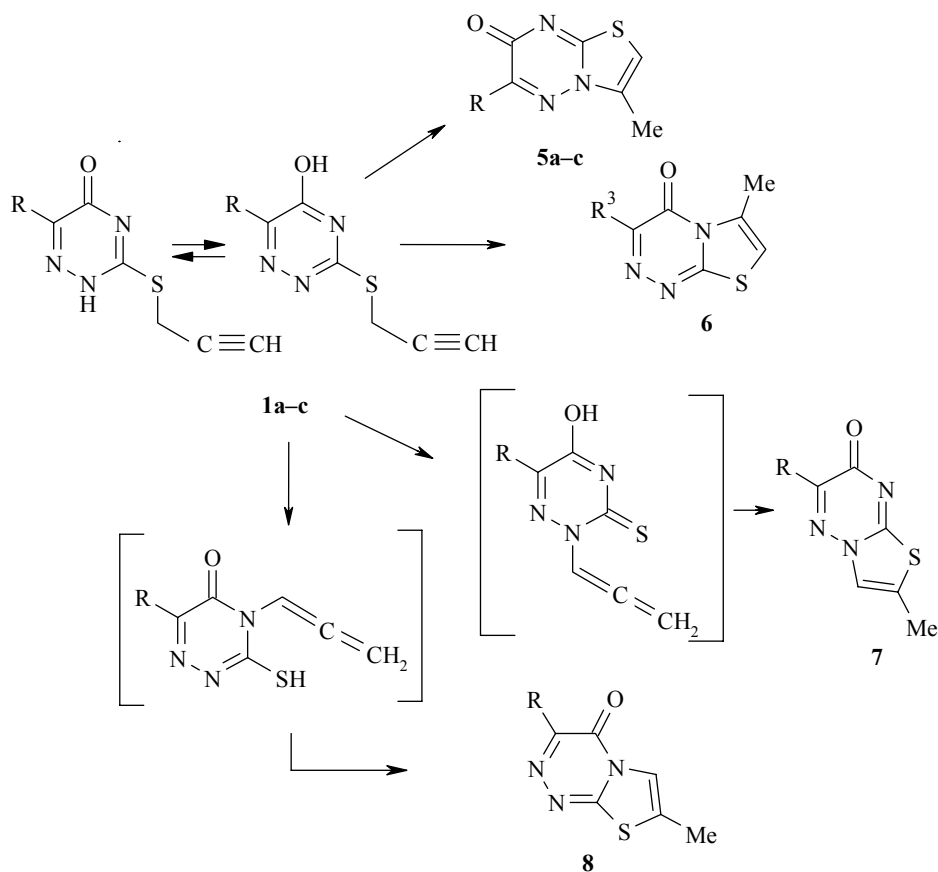
Соединение **3**, как отмечают авторы, может быть и единственным

продуктом, если циклизация катализируется NaOH.

Следует отметить, что авторы работы [3] выделяют промежуточные продукты **2** и **3**, т. е. реакция не достигает стадии ароматизации метилдентиазолинового фрагмента. Это обеспечивается использованием растворителей с умеренной основностью при достаточной продолжительности реакции. Подобный режим реакции, по-видимому, в значительной мере обусловлен проблемой структурной идентификации образующихся изомеров. Последняя базируется на данных спектров ЯМР ^1H – для соединения **2** значения химических сдвигов протонов экзо-метиленового фрагмента различаются примерно на 1.4 м. д. Для его изомера **3** химические сдвиги этих сигналов мало различимы.

В процессе изучения различных 6-замещенных 5-гидрокси-3-пропаргилтио-1,2,4-триазинов **1a–c** мы также обнаружили, что продукты реакции имеют бициклическое строение, причем изомеризация в водной щелочи протекает с количественным выходом уже при комнатной температуре практически мгновенно. С целью исследования постадийного образования бициклического продукта было получено модельное соединение – пропаргилтио-1,2,4-триазин **1a** – и изучен процесс его циклизации.

Теоретически возможные пути изомеризации этого соединения показаны на схеме.

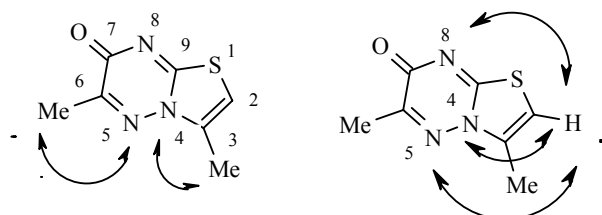


a R = Me, **b** R = Ph, **c** R = 2- $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

Образование продукта с тиазиновым, а не тиазольным циклом здесь не рассматривается, поскольку анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C позволяет

уверенно утверждать, что происходит замыкание пятичленного цикла: в спектре ЯМР ^1H сигнал 7.04 м. д. соответствует ароматическому протону тиазольного цикла, в спектре ЯМР ^{13}C сигналы при 103 и 135 м. д. отвечают атомам углерода тиазольного цикла. Структуры соединений **5–8**, региоизомеров, отличает положение как метильной группы, так и протона тиазольного цикла относительно каждого из атомов азота триазинового кольца. Определив же какой из региоизомеров образуется, можем установить не только направление циклизации (по N(2) или N(4) триазинового кольца), но и характер изомеризации – по типу перегруппировки Кляйзена или как прямая пропинильная перегруппировка.

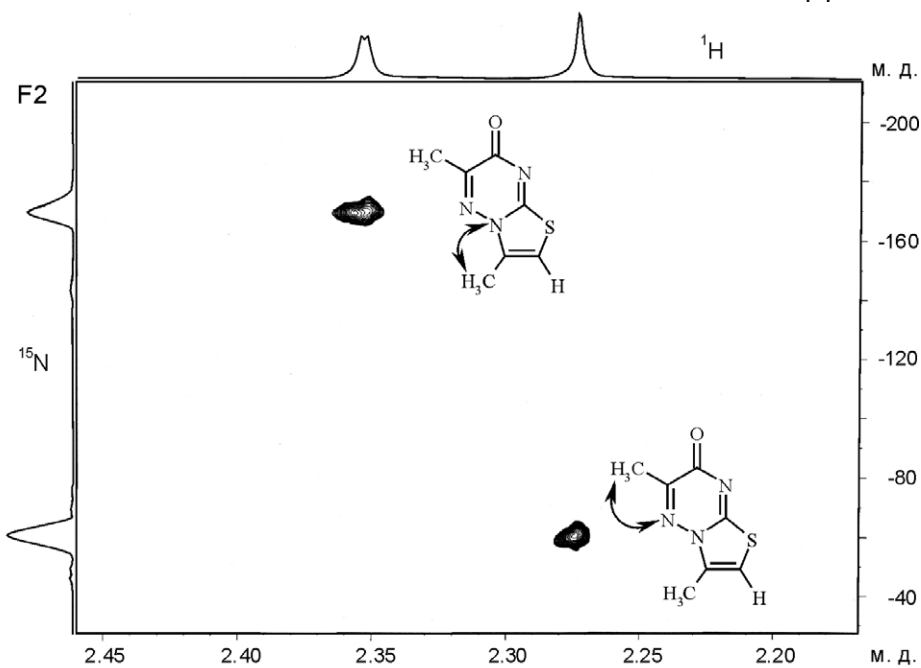
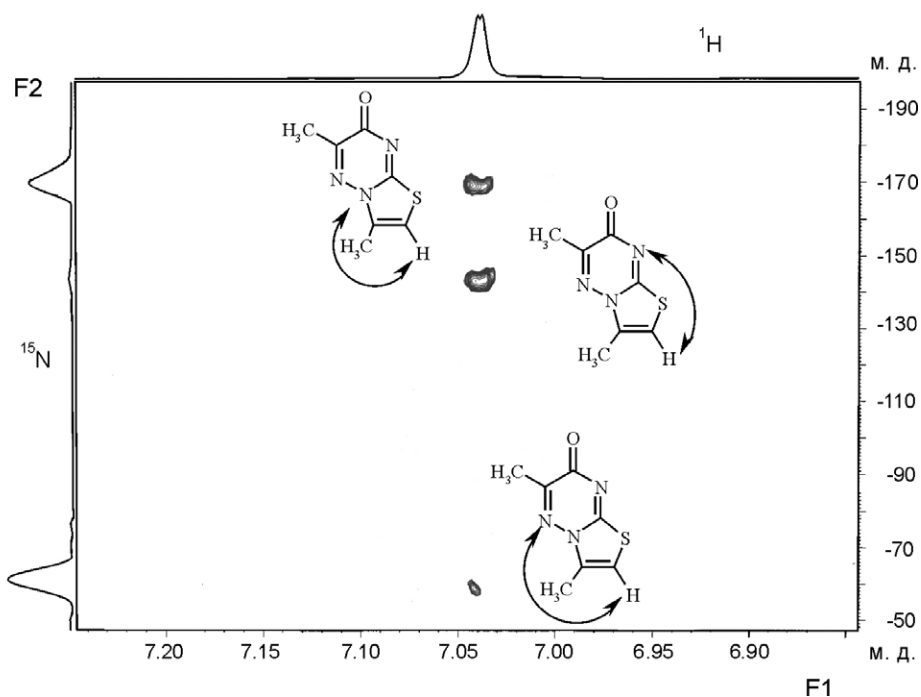
Известно [4, 5], что для решения подобных задач успешно используют спектры $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС. В зависимости от величины задержки τ_{mb} , выбранной в последовательности импульсов НМВС, в таком спектре можно наблюдать корреляционные взаимодействия ядерных спинов через интересующее число связей. В рассматриваемом случае интерес представляют КССВ через три и четыре связи – $^3J(\text{N,H})$, $^4J(\text{N,H})$. Согласно данным [6, 7], в замещенных шестичленных азотных гетероциклах $^3J(\text{N,H}) \approx 3$, а $^4J(\text{N,H}) \approx 1$ Гц. Таким образом, целесообразно выбрать величину задержки в $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС эксперименте, соответствующую этому интервалу КССВ. На схеме показаны трех- и четырехсвязевые $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ корреляции 3,6-диметил-7Н-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-она.



Корреляционные спектры $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС приведены на рис. В данных спектрах можно наблюдать кросс-пики, возникающие вследствие взаимодействия между ароматическим протоном тиазольного цикла и N(5) (7.04 по F1 и –64 м. д. по F2), N(8) (7.04 по F1 и –146 м. д. по F2) и N(4) (7.04 по F1 и –170 м. д. по F2) и кросс-пики от взаимодействия между протонами метильных групп при атомах C(6) и N(5) (2.27 по F1 и –60 м. д. по F2), а также при C(3) и N(4) (2.37 по F1 и –170 м. д. по F2).

Корреляции $^1\text{H}/^{15}\text{N}$, найденные в спектре $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС 3,6-диметил-7Н-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-она (5а)

Спектр ЯМР, δ , м. д.						Путь взаимодействия
^{15}N			^1H			
N(5)	N(8)	N(4)	6-CH ₃	3-CH ₃	2-CH ₃	
–60	–140	–170			7.04	N5 \leftrightarrow H2, N8 \leftrightarrow H2, N4 \leftrightarrow H2
–60		–170	2.27	2.36		N4 \leftrightarrow C3-CH ₃ N5 \leftrightarrow C6-CH ₃



Спектр $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС 3,6-диметил-7Н-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-она

Таким образом, наблюдаемые в спектре $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС 3,6-диметил-7Н-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-она корреляции для протонов метильных групп из возможных четырех структур позволяют выделить как возможные две (**5** и **6**). Для ароматического протона тиазольного цикла в спектре наблюдаются три корреляционных пика, поскольку условия регистрации спектра позволяют наблюдать корреляции лишь через три и четыре связи, можно однозначно отдать предпочтение структуре **5**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре DPX-300 Bruker (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-d_6 . Химические сдвиги измерены относительно остаточного сигнала растворителя (в спектре ^1H – 2.50 м. д., в спектре ^{13}C – 39.6 м. д.). Корреляции химических сдвигов ^1H и ^{15}N через дальние КССВ получены с помощью метода НМВС на спектрометре AMX-500 Bruker (500 для ^1H и 50 МГц для ^{15}N соответственно) с использованием 5-мм инверсного датчика (4% вес. раствор в DMSO-d_6 при комнатной температуре). Для увеличения чувствительности и устранения артефактов, связанных с циклированием фазы, применена модифицированная импульсная программа НМВС с использованием импульсных градиентных полей gs-НМВС [8–10] (invietgs в библиотеке программ приборов фирмы Bruker). Задержка (d4 в этой программе) принята равной 0.109 с, что соответствует предполагаемому КССВ $J = 2.3$ Гц. Достаточное соотношение сигнал/шум получено при 16 повторениях в каждом из 68 экспериментов. Спектральные диапазоны 3822 Гц для ^1H и 19 212 Гц для ^{15}N . В спектре ^{15}N химические сдвиги измерены относительно жидкого NH_3 (0 м. д. при 25 °С).

3,6-Диметил-7Н-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-он (5a). Растворяют 1 г (5.5 ммоль) триазина **1a** при комнатной температуре в 15 мл 9% водного раствора NaOH. Уже через 1 мин начинает образовываться белый осадок, реакционную смесь оставляют на 2–3 ч, после чего осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.7 г (70%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, CH_3); 2.37 (3H, д, $^4J = 1$, CH_3); 7.04 (1H, к, $^4J = 1$, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.0 (CH_3); 18.2 (CH_3); 103.9 (C-2); 135.2 (C-3); 152.9 (C-6); 159.4 (C-7); 164.8 (C-9).

3-Метил-6-фенил-7Н-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-он (5b) получают аналогично исходя из 5-гидрокси-3-пропаргилтио-6-фенил-1,2,4-триазина. Выход 75%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.5 (3H, с, CH_3); 7.05 (1H, с, H-2); 7.5 (3H, м, Ar); 8.2 (2H, м, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.5 (CH_3); 104.1 (C-2); 127.6, 128.9, 130.2, 132.2, 134.5 (C-3); 147.8 (C-6); 157.3 (C-7); 163.2 (C-9).

6-(2'-Аминофенил)-3-метил-7Н-тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазин-7-он (5c). Раствор 1 г (4.5 ммоль) 6-(2'-аминофенил)-5-гидрокси-1,2,4-триазин-3-тиола в 10 мл 9% водного KOH перемешивают с 0.35 г (4.7 ммоль) пропаргилхлорида в течение 3 ч при ~ 20 °С. Образовавшийся осадок выделяют через 12 ч, перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.8 г (69%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.4 (3H, с, CH_3); 5.4 (2H, с, NH_2); 6.6 (1H, т, $J = 7.6$, $J = 8.1$); 6.75 (1H, д, $J = 9.1$); 7.05 (1H, с, H-2); 7.15 (1H, т, $J = 7.4$, $J = 7.6$); 7.5 (1H, д, $J = 8.5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (CH_3); 104.7 (C-2); 116.2, 117.1, 117.2, 131.4, 131.9, 135.8 (C-3); 148.7 (C-6); 151.7, 158.7 (C-7); 164.0 (C-9).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Barnet, *Targets Heterocycl. Syst.*, **3**, 1 (1999).
2. *The Chemistry of the Allenes*, S. R. Lander (Ed.), London, 1982.
3. M. Mizutani, Yu. Sanemitsu, *Tetrahedron*, **42**, 305 (1986).
4. A. Vax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2093 (1986).
5. A. Vax, D. Marion, *J. Magn. Reson.*, **78**, 186 (1988).
6. S. Tobias, M. Schmitt, H. Gunter, *Chem. Ber.*, **115**, 2015 (1982).
7. W. Stadel, P. Bigler, W. von Philipsborn, *Org. Magn. Reson.*, **16**, 170 (1981).
8. P. Barker, R. Freeman, *J. Magn. Reson.*, **64**, 334 (1985).
9. R. E. Hurd, B. K. John, *J. Magn. Reson.*, **91**, 648 (1991).
10. P. A. McDannel, A. D. Gauthier, M. P. Ferro, *Magn. Reson. Chem.*, **36**, 35 (1998).

Научно-исследовательский институт химии
Санкт-Петербургского государственного
университета,
Санкт-Петербург 198504, Петродворец, Россия
e-mail: NMR@paloma.spbu.ru,
e-mail: rdch@sab.usr.pu.ru

Поступило в редакцию 01.04.2003