

Д. Н. Кожевников, А. М. Прохоров, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин^а

**РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ НУКЛЕОФИЛЬНОЙ АТАКИ В РЕАКЦИЯХ
1,2,4-ТРИАЗИН-4-ОКСИДОВ С НЕКОТОРЫМИ
С-НУКЛЕОФИЛАМИ**

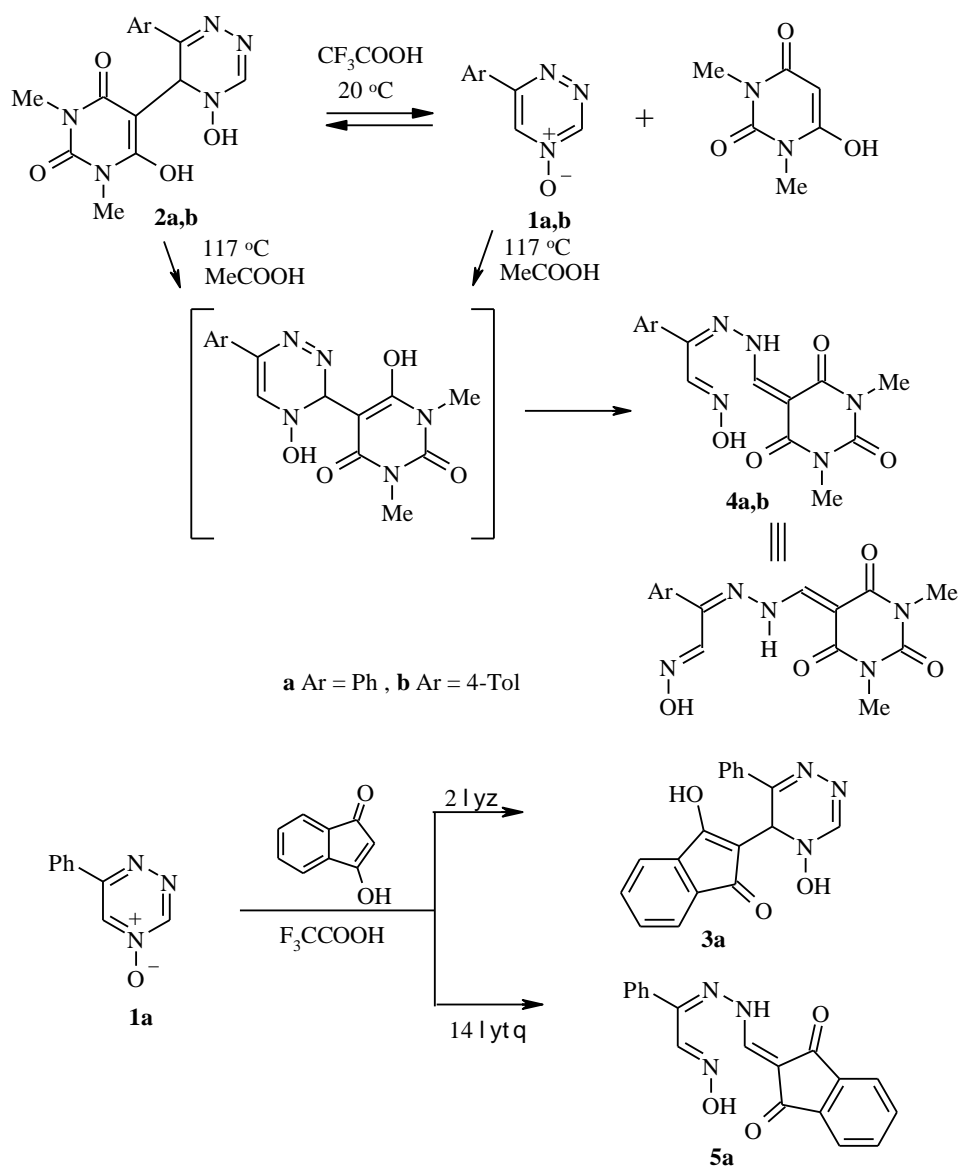
Присоединение СН-активных соединений к 6-арил-1,2,4-триазин-4-оксидам обратимо и в условиях кинетического контроля протекает по положению 5 гетероцикла с образованием циклических С(5)- σ^H -аддуктов, в то время, как в условиях термодинамического контроля нуклеофильная атака направлена в положение 3 гетероцикла и сопровождается его раскрытием с образованием более стабильных открытоцепных продуктов присоединения. Атака этилмагнийбромида направлена исключительно в 5 положение 6-арил-1,2,4-триазин-4-оксидов, что объясняется необратимостью данной реакции.

Ключевые слова: 1,3-дикетоны, магнийорганические соединения, 1,2,4-триазин, нуклеофильное замещение водорода.

Изучение региоселективности реакций полидентатных субстратов составляет важную часть химии гетероциклов, так как позволяет предсказывать соотношение региоизомеров или, что предпочтительней, управлять реакцией [1]. Это касается и превращений 6-арил-1,2,4-триазин-4-оксидов, которые зарекомендовали себя как высокоэлектрофильные субстраты в реакциях нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) с N-, S-, O- и C-нуклеофилами [2, 3]. Проведенные ранее исследования показали, что в зависимости от природы реагентов и условий реакции нуклеофильная атака направлена в 3 или 5 положения 1,2,4-триазинового цикла. Так, исключительно с присоединения нуклеофила по положению 5 гетероцикла начинаются реакции 1,2,4-триазин-4-оксидов с цианамидом [4], цианид-анионом [5], водой в присутствии хлористого бензоила [6] или индолами и фенолами в присутствии трифторуксусной кислоты [7, 8]. С другой стороны, взаимодействие отдельных СН-активных соединений с 1,2,4-триазин-4-оксидами протекает как присоединение нуклеофила по положению 3 гетероцикла с его последующим раскрытием [9, 10]. При аминировании 1,2,4-триазин-4-оксидов аммиаком или первичными и вторичными алифатическими аминами установлено, что присоединение амина по положению 5 гетероцикла является кинетически контролируемым процессом, а присоединение по положению 3 с раскрытием цикла – контролируемым термодинамически [11].

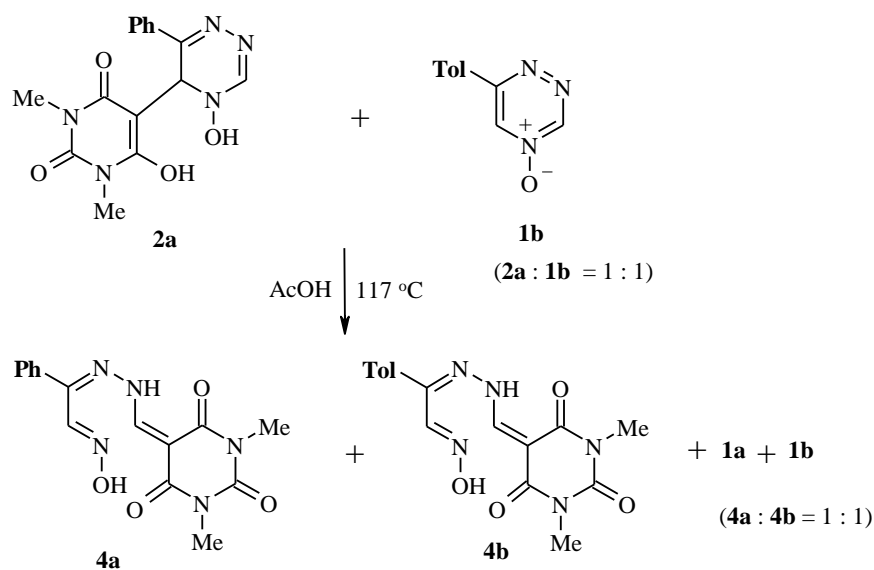
В связи с этим мы рассмотрели региоселективность присоединения С-нуклеофилов к 6-арил-1,2,4-триазин-4-оксидам **1**, так как образующаяся при этом связь С–С более прочная, чем связи С–О, С–N или С–S, и обратимые превращения региоизомеров должны протекать медленнее, что облегчает их исследование. В качестве С-нуклеофилов были выбраны циклические 1,3-дикетоны. Ранее мы уже сообщали, что при взаимодействии 1,2,4-триазин-4-оксидов **1** при комнатной температуре с

1,3-диметилбарбитуровой кислотой и индан-1,3-дионом происходит присоединение этих С-нуклеофилов по положению 5 гетероцикла с образованием С(5)- σ^H -аддуктов **2** и **3** [12]. Продолжая изучение этой реакции, мы обнаружили, что повышение температуры или увеличение продолжительности меняет направление нуклеофильной атаки. При проведении реакции в кипящей уксусной кислоте присоединение диметилбарбитуровой кислоты происходит по положению 3 триазиновой системы с образованием открытоцепных продуктов – 1-гидрокси-6-(1,3-диметил-2,4,6(1H,3H,5H)-триоксопиримидилиден-5)-1,4,5-триазагекса-1,3-диенов **4a,b** с выходом 50–60%. Аналогичный продукт – 1-гидрокси-6-(1,3-диоксииндан-2-илден)-3-фенил-1,4,5-триазагекса-1,3-диен (**5a**) был выделен при взаимодействии 1,2,4-триазин-4-оксида **1a** с индандионом в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре в течение 14 дней с выходом 55%.



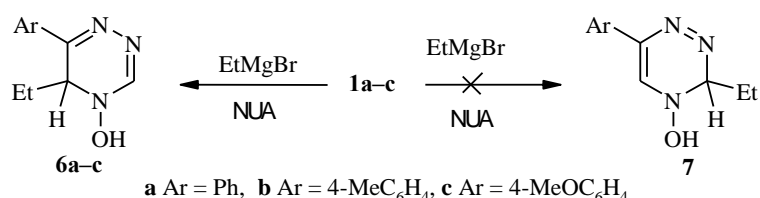
Изменение направления реакции при изменении температуры и продолжительности согласуется с предположением о кинетическом контроле нуклеофильной атаки по положению 5 и термодинамическом – по положению 3 гетероцикла. В последнем случае выигрыш в энергии, очевидно, достигается при раскрытии цикла. Для подтверждения этого мы провели следующий эксперимент. С(5)-Аддукты **2** нагревали в уксусной кислоте в течение 30 мин. В результате наблюдалась полная конверсия циклических С(5)- σ^H -аддуктов **2** в открытоцепные триазагексадиены **4**, образующиеся в результате присоединения нуклеофила по положению 3 1,2,4-триазин-4-оксида **1a**.

Такие превращения теоретически могут сопровождаться образованием исходных субстрата и нуклеофила из-за обратимости стадии присоединения или путем внутримолекулярного сигматропного сдвига в пиримидиновом фрагменте. Последний вариант кажется менее вероятным, но чтобы полностью его исключить, мы провели описанную выше трансформацию аддукта **2a** в присутствии эквимолярного количества 1,2,4-триазин-4-оксида **1b** в качестве внешней ловушки. Незначительная разница арильных заместителей в положении 6 1,2,4-триазинового цикла (фенил и *p*-толил) не оказывает существенного влияния на ход реакции в связи с удаленностью последнего от реакционных центров. Реакционная смесь в этом случае после 30 мин кипячения в уксусной кислоте состоит, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , из практически равных количеств открытоцепных продуктов **4a** и **4b**, а также 1,2,4-триазин-4-оксидов **1a** и **1b**, что говорит о межмолекулярном переносе нуклеофильного фрагмента, а значит об обратимости образования С(5)- σ^H -аддуктов **2**.



Для подтверждения предположения о кинетическом контроле нуклеофильной атаки по положению 5 гетероцикла была исследована реакция 6-арил-1,2,4-триазин-4-оксидов **1** с такими С-нуклеофилами, как магний-органические соединения. Считается, что присоединение последних является необратимым процессом [1, 13, 14], а это, в свою очередь, исключает

равновесные взаимопревращения региоизомеров. Обнаружено, что 1,2,4-триазин-4-оксиды **1** реагируют с этилмагнийбромидом с образованием только C(5)-аддуктов – 6-арил-4-гидрокси-5-этил-4,5-дигидро-1,2,4-триазинов **6a–c**. Отметим, что это первый пример реакции 1,2,4-триазин-4-оксидов с реактивами Гриньяра. Данные спектроскопии ЯМР ^1H соединений **6a–c** соответствуют приписываемому строению и существенно отличаются от спектров полученных встречным синтезом [15] альтернативных C(3)- σ^{H} -аддуктов – 5-арил-4-гидрокси-3-этил-3,4-дигидро-1,2,4-триазинов **7**.



Таким образом, можно считать, что в реакциях 1,2,4-триазин-4-оксидов с нуклеофилами наблюдаются кинетическая селективность присоединения нуклеофила по положению 5 гетероцикла и термодинамическая селективность присоединения по положению 3 гетероцикла с раскрытием последнего.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WM-250 (250 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент этилацетат, проявление УФ светом. 1,2,4-Триазин-4-оксиды **1** были синтезированы в соответствии с методикой [16].

Реакция 1,2,4-триазин-4-оксидов 1a,b с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой (общая методика). Раствор 6-арил-1,2,4-триазин-4-оксида **1** (4 ммоль) и 624 мг (4 ммоль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты кипятят 30 мин в 30 мл уксусной кислоты. Выпавший по охлаждению осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

1-Гидрокси-6-(1,3-диметил-2,4,6(1H,3H,5H)-триоксопиримидилиден-5)-3-фенил-1,4,5-триазагекса-1,3-диен (4a). Выход 1120 мг (85%), т. пл. 255–257 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.16 (3H, с, NCH₃); 3.20 (3H, с, NCH₃); 7.4 (3H, м); 7.8 (2H, м); 8.38 (1H, с); 8.44 (1H, д, J = 11.6); 12.80 (1H, с, OH); 14.13 (1H, д, J = 11.6, NH). Найдено, %: С 54.89; Н 4.49; N 21.34. С₁₅H₁₅N₅O₄. Вычислено, %: С 54.71; Н 4.59; N 21.27.

1-Гидрокси-6-(1,3-диметил-2,4,6(1H,3H,5H)-триоксопиримидилиден-5)-3-(4-толил)-1,4,5-триазагекса-1,3-диен (4b). Выход 1100 мг (80%), т. пл. >270 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.38 (3H, с, CH₃); 3.20 (3H, с, NCH₃); 3.23 (3H, с, NCH₃); 7.22 (3H, м); 7.67 (2H, м); 8.32 (1H, с); 8.46 (1H, д, J = 11.1); 12.68 (1H, с, OH); 14.15 (1H, д, J = 11.1, NH). Найдено, %: С 55.80; Н 5.18; N 20.56. С₁₆H₁₈N₅O₄. Вычислено, %: С 55.97; Н 4.99; N 20.40.

1-Гидрокси-6-(1,3-диоксоиндан-2-илиден)-3-фенил-1,4,5-триазагекса-1,3-диен (5a). Раствор 4 ммоль 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксида (**1a**) и 584 мг (4 ммоль) индандиона в трифторуксусной кислоте оставляют при комнатной температуре на 14 дней, после чего разбавляют водой и остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 700 мг (55%), т. пл. 180–181 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.4 (3H, м); 7.76 (с, 4H, индан); 7.8 (6H, м); 8.15 (1H, д, J = 11.0); 8.46 (1H, с); 12.9 (1H, с, OH); 14.0 (1H, д, J = 11.0, NH). Найдено, %: С 67.55; Н 4.26; N 13.02. С₁₈H₁₃N₃O₃. Вычислено, %: С 67.71; Н 4.10; N 13.16.

Реакции 1,2,4-триазин-4-оксидов 1a,b с этилмагнийбромидом (общая методика). Раствор этилмагнийбромид в ТГФ, полученный из 2 ммоль Mg и 2.5 ммоль бромэтана, приливают к 1 ммоль триазин-4-оксида **1** при интенсивном перемешивании. Образовавшийся раствор упаривают, к остатку приливают воду (~20 мл), смесь кипятят 5–10 мин, охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают.

4-Гидрокси-6-фенил-5-этил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (6a). Выход 70 мг (35%), т. пл. 195–197 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, т, CH_3CH_2); 1.65 и 2.05 (оба 1H, м, CH_3CH_2); 5.23 (1H, т, H(5)); 7.43 (3H, м); 7.79 (2H, м); 8.35 (1H, с, H(3)). Найдено, %: С 64.89; Н 6.49; N 20.54. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 65.01; Н 6.45; N 20.67.

4-Гидрокси-6-толил-5-этил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (6b). Выход 140 мг (65%), т. пл. 250–253 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.85 (3H, т, CH_3CH_2); 1.65 и 2.00 (оба 1H, м, CH_3CH_2); 3.36 (3H, с, CH_3); 5.41 (1H, т, H(5)); 7.32 (2H, д); 7.78 (2H, д); 9.14 (1H, с, H(3)). Найдено, %: С 66.21; Н 7.09; N 19.18. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 66.34; Н 6.96; N 19.34.

4-Гидрокси-6-(4-метоксифенил)-5-этил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (6c). Выход 120 мг (50%), т. пл. 213–215 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, т, CH_3CH_2); 1.65 и 2.05 (оба 1H, м, CH_3CH_2); 3.80 (3H, с, CH_3); 4.98 (1H, т, H(5)); 6.93 (2H, д); 7.70 (2H, д); 8.12 (1H, с, H(3)). Найдено, %: С 61.88; Н 6.34; N 17.82. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.79; Н 6.48; N 18.01.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 02-03-32627) и Уральского научно-образовательного центра (грант CRDF REC-005).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. С. Поддубный, *ХГС*, 774 (1995).
2. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, H. C. van der Plas. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Acad. Press, New York, San Diego, 1994, 367.
3. D. N. Kozhevnikov, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **82**, 261 (2002).
4. В. Н. Кожевников, А. М. Прохоров, Д. Н. Кожевников, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1128 (2000).
5. O. N. Chupakhin, V. L. Rusinov, E. N. Ulomsky, D. N. Kozhevnikov, H. Neunhoeffer, *Mendeleev Commun.*, 66 (1997).
6. H. Neunhoeffer, V. Böhnisch, *Liebigs Ann. Chem.*, 153 (1976).
7. В. Л. Русинов, Д. Н. Кожевников, Е. Н. Уломский, О. Н. Чупахин, Г. Г. Александров, Г. Нойнхёффер, *ЖОрХ*, **34**, 429 (1998).
8. D. N. Kozhevnikov, E. N. Ulomsky, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, H. Neunhoeffer, *Mendeleev Commun.*, 116 (1997).
9. Yu. A. Azev, H. Neunhoeffer, S. Foro, H. J. Lindner, S. V. Shorshnev, *Mendeleev Commun.*, 229 (1995).
10. Ю. А. Азев, О. В. Грязева, С. В. Шоршнева, *ХГС*, 564 (2001).
11. A. Rykowski, O. N. Chupakhin, D. N. Kozhevnikov, V. N. Kozhevnikov, V. L. Rusinov, H. C. van der Plas, *Heterocycles*, **55**, 127 (2001).
12. Д. Н. Кожевников, И. С. Ковалев, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *ХГС*, 1239 (2001).
13. D. Doddi, G. Ercolani, P. Mencarelli, *J. Org. Chem.*, **57**, 789 (1992).
14. Т.-Л. Но, *Tetrahedron*, **41**, 3 (1985).
15. Д. Н. Кожевников, В. Н. Кожевников, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, Е. О. Сидоров, Н. А. Ключев, *ЖОрХ*, **34**, 423 (1998).
16. H. Neunhoeffer, F. Weischedel, V. Böhnisch, *Liebigs Ann. Chem.*, **750**, 12 (1971).

Уральский государственный технический
университет,
Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: rusinov@htf.ustu.ru

Поступило в редакцию 15.07.2002

^aИнститут органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
Екатеринбург 620219
e-mail: chupakhin@ios.uran.ru