

Ю. А. Азев, О. В. Грязева, Б. В. Голомолзин

**АЗИНЫ И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
КАК ПЕРЕНОСЧИКИ ОДНОУГЛЕРОДНОГО ФРАГМЕНТА
В РЕАКЦИЯХ С ПИРАЗОЛОНАМИ**

Реакцией 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксида с пиразолонами **2** получены энгидразинопроводные, которые при дальнейшем нагревании с пиразолонами **2** превращаются в соответствующие симметричные или несимметричные производные дипиразолилметана. Энгидразинопроводные 1,3-диметил-5-нитрозоурацила и 1,3-диметилимидазолидина взаимодействуют с 1-фенил-3-метилпиразолоном-5 (**2a**) с образованием производного дипиразолилметана. При взаимодействии соединения **2a** или 3-метил-1-(*n*-нитрофенил)пиразолона-5 с 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксидом **12** образуются соответствующие 4,4'-биспиразолонны, а в случае взаимодействия соединения **12** с 1-фенил-3-(*n*-нитрофенил)пиразолоном-5 – производное дипиразолилметана. Производное дипиразолилметана получено при нагревании с пиразолоном **2a** фервинулин-4-оксида, 2,4-диокси-5-нитропиримидина и производных 1,3,5-триазина: 6-азаурацила, 5-азаурацила, азацитозина, 2,4-диамино-*s*-триазина.

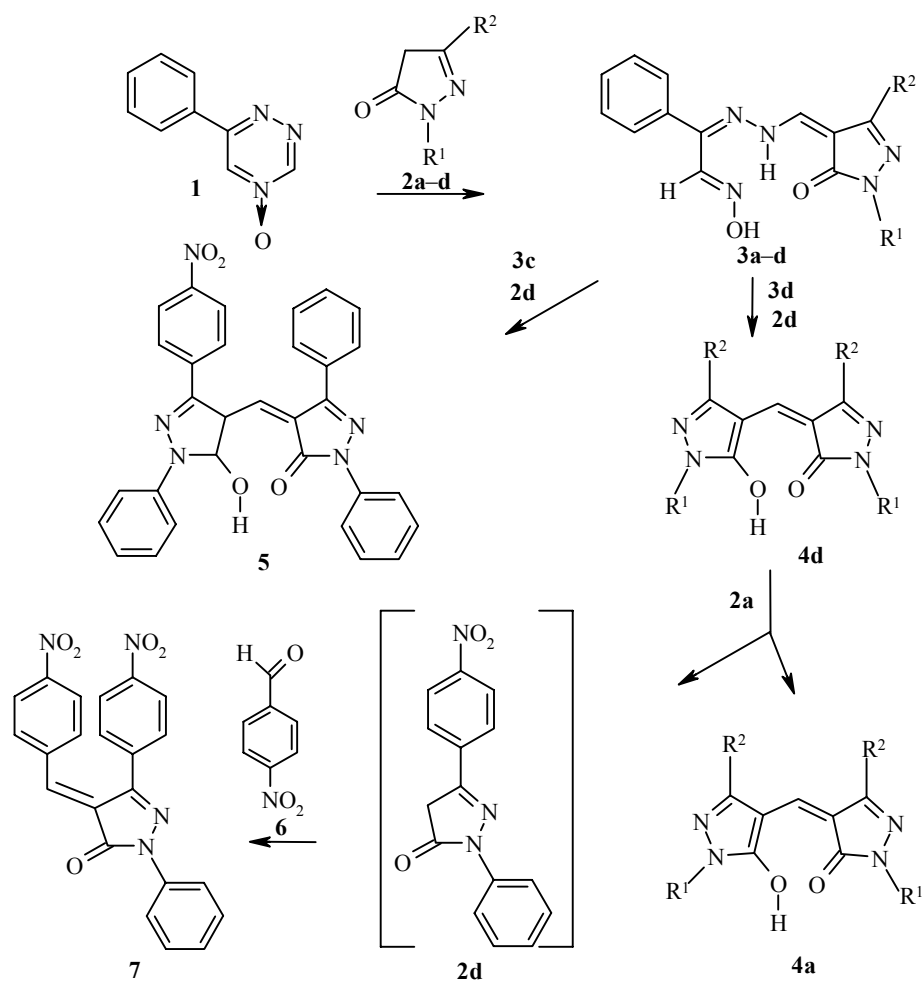
Ключевые слова: азины, пиразолонны, замещение, нуклеофильное присоединение, перенос одноуглеродного фрагмента, элиминирование.

Ранее нами было показано, что СН-кислоты взаимодействуют с 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксидом в присутствии оснований с образованием продуктов замещения атома Н-5 триазинового ядра [1]. При этом было обнаружено, что такие дикарбонильные соединения, как ацетилацетон или бензоилацетон, реагируют в присутствии основания по типу реакций "викариозного замещения" водорода с образованием производного дитриазинилметана. Нагреванием 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксида с индолами в бутаноле в присутствии трифторуксусной кислоты были получены 5-индолильные производные 3,6-дифенил-1,2,4-триазина [1]. Позднее в работе [2] было сообщено о получении устойчивых σ -аддуктов ((4-гидрокси-5-индол-3-ил)-3,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазины) взаимодействием индолов с 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксидами в хлористом метиле в присутствии трифторуксусной кислоты. При этом эти аддукты были анонсированы в качестве интермедиатов в реакции нуклеофильного замещения водорода в азин-N-оксидах. Однако странно, что авторам не удалось превратить указанные аддукты посредством их дегидратации в известные продукты замещения*. 6-Фенил-1,2,4-триазин-4-оксид реагирует с СН-кислотами в присутствии основания с раскрытием триазинового

* В конечном итоге путем окисления 4-гидроксипроводных аналогично [3] и дезоксидированием образующегося 1-метилиндолильного производного 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-N-оксида авторами работы [2] был получен 5-(1-метилиндол-3-ил)-3,6-дифенил-1,2,4-триазин, описанный ранее в работе [1].

цикла по связи $C_{(3)}-N_{(4)}$ с образованием соответствующих α -гидразиномещенных оксимов [4]. Для гидразонов α -гидразиномещенных оксимов в принципе возможна кольчато-цепная изомерия типа гидразон-1,2,4-триазин-4-оксид. Подобная таутомерия для гидразонов *E*-изомеров α -гидразиномещенных оксимов описана в [5]. Гетероциклизацию производных 1,2-дикетон-*Z*-гидразон-*E*-оксимов до 1,2,4-триазин-4-оксидов и таутомерное равновесие последних с 4-гидрокси-1,2,4-триазином описали немецкие химики [6]. Окислением 4-гидрокси-1,2,4-триазинов получают соответствующие 4-*N*-оксиды [3]. К сожалению, авторы работы [7] не обратили внимания на публикации [3, 5, 6] и представили результаты своих исследований кольчато-цепной таутомерии в ряду 4-гидрокси-1,2,4-триазинов без учета упомянутых выше работ.

В предварительном сообщении [8] мы описали, что 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксид **1** взаимодействует с пиразолонами **2a-d** при нагревании в бутаноле в отсутствие основания с образованием гидразинопроводных **3a-d**.



2, 3 a $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$; **b** $R^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}p$, $R^2 = \text{Me}$; **c** $R^1 = R^2 = \text{Ph}$;

d $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}p$

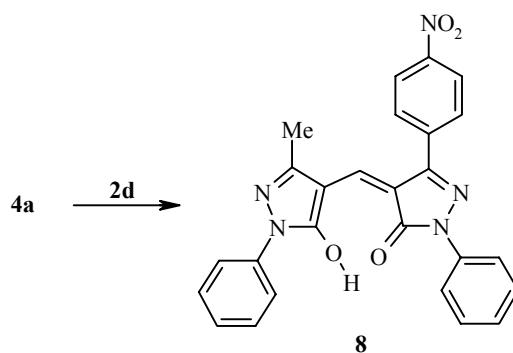
Полученные гидразинопроизводные **3** существуют в хлороформном растворе в виде ациклических энгидразинов, которые, очевидно, стабилизируются посредством образования псевдополициклических систем с участием водородных связей. Строение такого типа соединений исследовалось нами в растворах с помощью спектроскопии ЯМР ^1H [3], а в кристаллическом состоянии с помощью РСА [9].

При длительном нагревании энгидразинов **3** с пиразолонами **2** происходит вытеснение как гидразинного, так и карбонильного фрагментов молекул **3**, с образованием симметричных **4** или несимметричных **5** производных дипиразолилметана. Так, при нагревании гидразинопроизводного **3d** с пиразолоном **2d** выделено соответствующее симметричное производное дипиразолилметана **4d** [8].

Несимметричное производное дипиразолилметана **5** получено нами при нагревании энгидразина **3c** с пиразолоном **2d**. Молекулярная масса соединения **5**, определенная масс-спектрометрически, соответствует расчетной для предложенной структуры. Очевидно, что образование продукта **5** происходит в результате замещения остатка гидразина молекулы соединения **3c**.

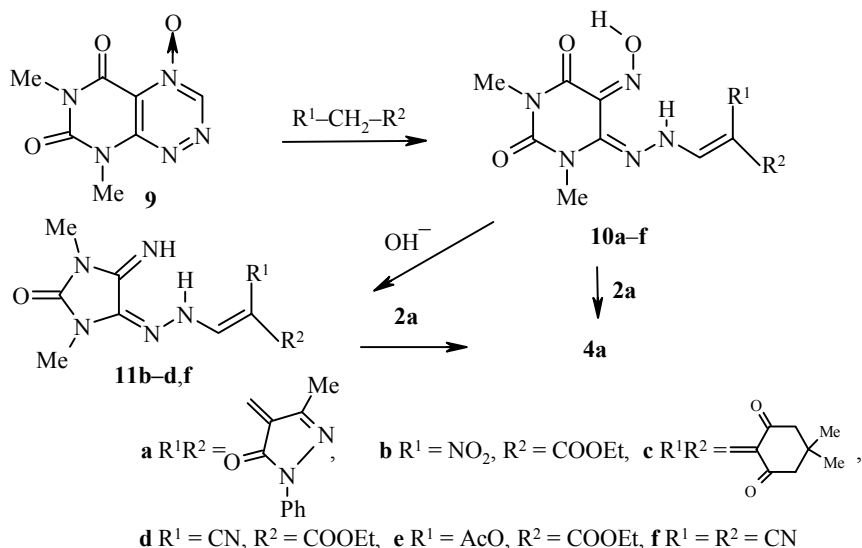
Интересно, что производное дипиразолилметана **4a** образуется с выходом 50–55% при нагревании другого симметричного производного **4d** с пиразолоном **2a**. После отделения **4a** в результате обработки маточника реакционной массы *n*-нитробензальдегидом **6** получено *n*-нитробензильденное производное пиразолона **7**. Это свидетельствует о вытеснении остатка пиразолона **2d** из молекулы **4d** в неизменном виде.

Следует отметить, что в аналогичных условиях производное **4a** реагирует с двукратным избытком пиразолона **2d** с образованием лишь небольшого количества несимметричного производного **8**.

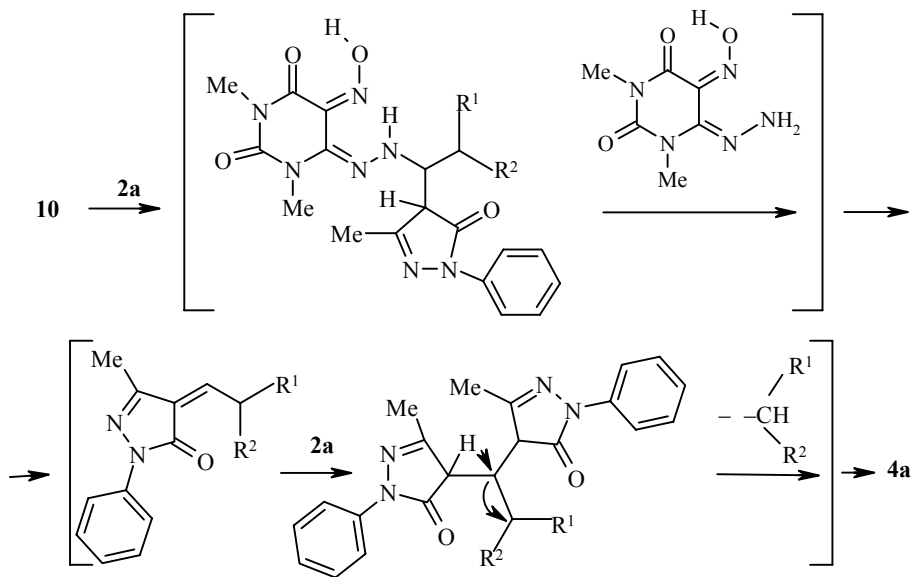


Строение некоторых производных дипиразолилметана изучалось ранее с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ИК. Было показано, что эти соединения существуют в виде *Z-s-cis*-изомеров с центральным Н-связанным восьмичленным циклом [10]. Позднее для кристаллов 4,4'-метиленис(3-метил-1-фенилпиразолона-5) **4a** был выполнен РСА и установлено, что молекула **4a** симметрична относительно оси, проходящей через $\text{C}_{(1)}$ и Н-связывающие атомы. Центральный Н-связанный восьмичленный цикл характеризуется копланарным расположением неводородных атомов. Атом водорода находится на середине расстояния между атомами кислорода пиразольных фрагментов [3].

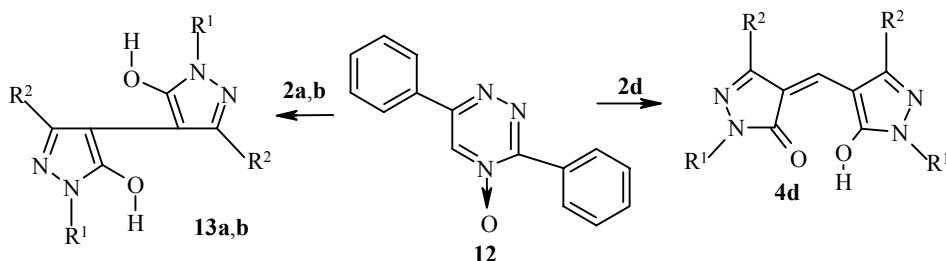
Аналогично 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксиду **1** реагирует с пиразолонами **2** фервинулин-4-оксид **9**. Так при взаимодействии соединения **9** с СН-кислотами в ДМСО в присутствии основания получены энгидразинопредельные **10** [11], которые при нагревании с пиразолоном **2a** превращаются в известный дипиразолилметан **4a**.



Энгидразинопредельные 1,3-диметилурацила **10b–d,f** расщепляются водной щелочью до соответствующих энгидразинопредельных имидазолидинов **11**. Энгидразины **11** также реагируют с пиразолоном **2a** с образованием известного дипиразолилметана **4a** (из **11b** – 20, **11c** – 70, **11d** – 50%). Очевидно, что образование соединения **4a** возможно в результате последовательных стадий: нуклеофильного присоединения пиразолона **2a** по двойной связи энгидразинного фрагмента молекул **10** (или **11**) и последующих расщеплений аддуктов с вытеснением как гидразинного, так и карбонильных остатков, по схеме



Иначе реагируют пиразолонны **2** с 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксидом **12**. В результате реакции в этом случае в зависимости от природы нуклеофила наблюдается либо окислительная димеризация пиразолонов, либо образование соответствующего дипиразолметана. Так, в случае реакции **12** с пиразолоном **2d** образуется дипиразолметан **4d**, а в случае **2a,b** – биспиразолонны **13a,b**.

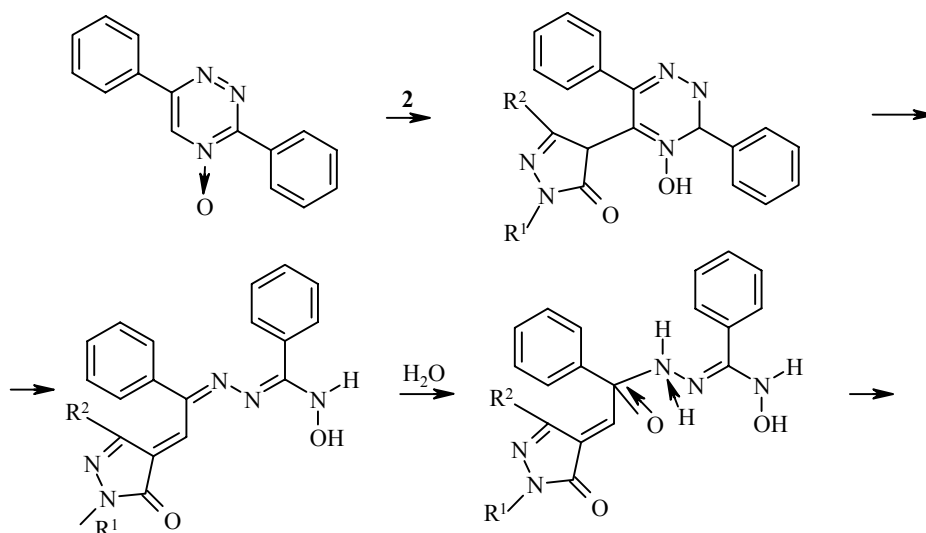


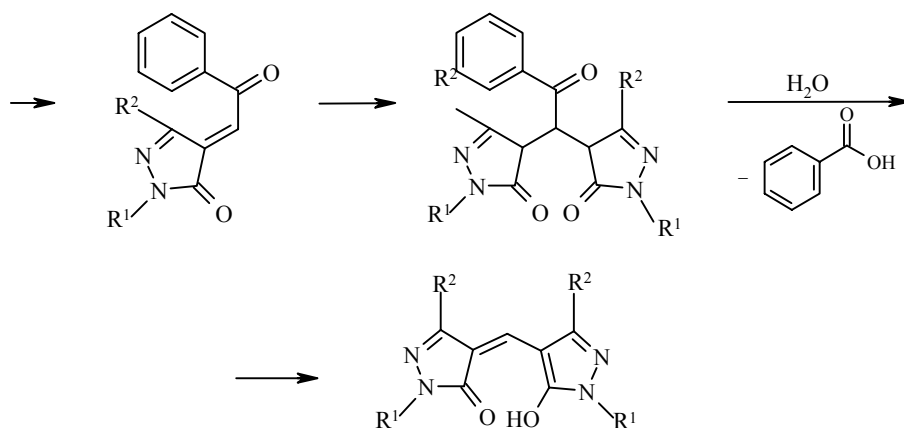
a $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, **b** $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}p$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, **d** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}p$

Молекулярная масса соединений **13**, определенная масс-спектрометрически, соответствует расчетной. В спектрах ЯМР ^1H соединений **13** имеются сигналы протонов всех групп в соответствии с предлагаемой структурой.

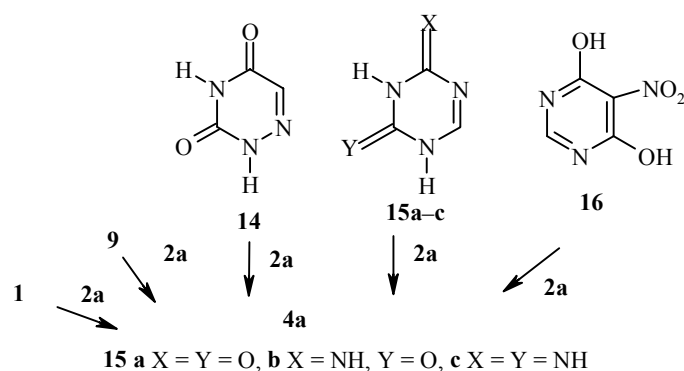
Следует отметить, что реакция соединения **12** с пиразолоном **2d** протекает заметно медленнее, чем аналогичные реакции **2** с соединением **1**.

Различие в скорости превращений 1,2,4-триазин-4-оксидов **1** и **12** может быть обусловлено различием механизмов расщепления промежуточных $\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(5)}$ аддуктов. Как видно из предложенной схемы трансформация триазина **1** с пиразолонами происходит в результате расщепления в конечном итоге двух связей $\text{C}-\text{N}$ ($\text{C}_{(3)}-\text{N}_{(2)}$ и $\text{C}_{(3)}-\text{N}_{(5)}$) триазинового цикла. В то же время для трансформации триазина **12** в производные дипиразолметана необходимо расщепление связи $\text{C}-\text{N}$ ($\text{N}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$) и $\text{C}-\text{C}$ ($\text{C}_{(5)}-\text{C}_{(6)}$).

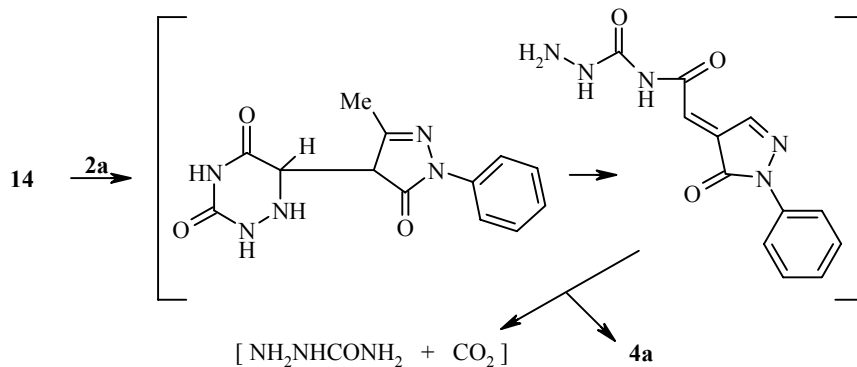




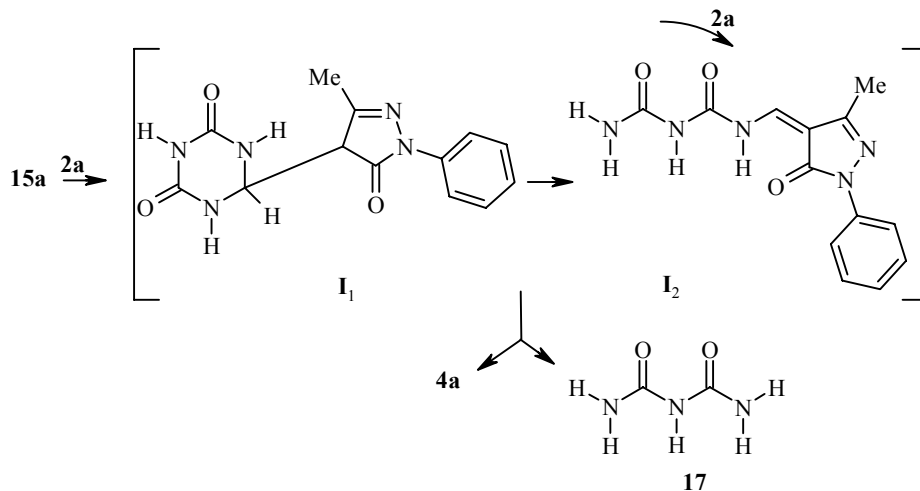
В ходе дальнейшей работы было установлено, что другие азины также реагируют с пиразолоном **2a** с образованием производного дипиразолилметана **4a**. Так, в случае реакций 6-азаурацила **14**, а также производных 1,3,5-триазина (5-азаурацила **15a** [12], азацитозина **15b** [13] и 2,4-диамино-1,3,5-триазина **15c**) с пиразолоном **2a** выделен продукт **4a**. Образование соединения **4a** наблюдалось нами в настоящей работе также при взаимодействии пиразолона **2a** с 2,4-дигидрокси-5-нитропиримидином **16**.



Образование дипиразолилметана **4a** в случае превращений 6-азаурацила **14** можно представить в виде последовательных стадий: первичной нуклеофильной атаки по атому C₍₆₎, раскрытия триазинового цикла, расщепления связи C–N, повторной нуклеофильной атаки и трансформации образовавшегося интермедиата до конечных продуктов по схеме



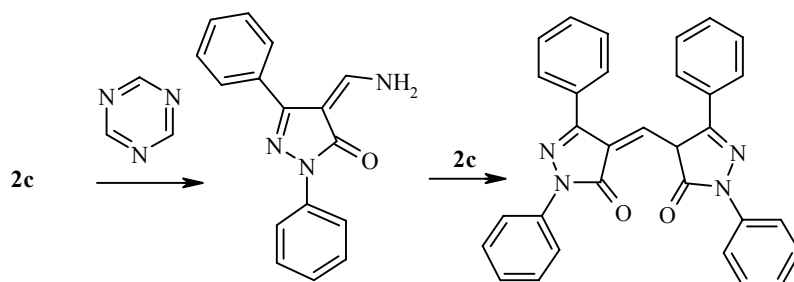
Механизм трансформации 1,3,5-триазинов **15** с пиразолонами **2** может быть представлен на примере превращения **15a**, описанного нами в кратком сообщении [12].



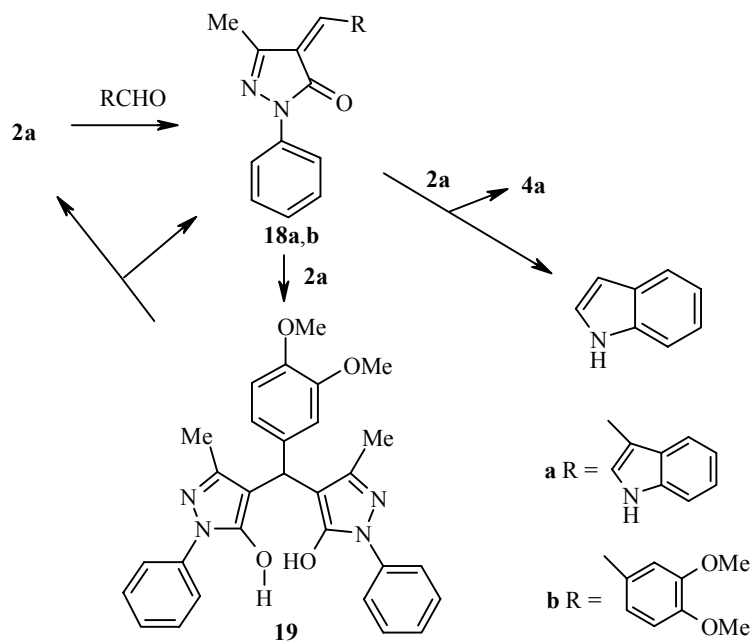
Образование дипиразолилметана **4a** вероятно происходит через стадию образования интермедиата **I₁** в результате нуклеофильного присоединения пиразолона **2a** по атому C₍₆₎ азаурацила **15a**.

Далее происходит расщепление связи C₍₆₎-N₍₁₎ (или C₍₆₎-N₍₅₎) и последующая атака интермедиата **I₂** второй молекулой пиразолона с образованием продуктов **4a** и **17**. При этом образование в результате реакции биурета **17** подтверждает то, что первичная нуклеофильная атака пиразолоном происходит по атому C₍₆₎ 5-азаурацила.

Подобный механизм образования дипиразолилметанов, по-видимому, имеет место в случае реакции незамещенного 1,3,5-триазина с 1,3-дифенилпиразолоном-5 [14].



Интересно, что 3-метил-1-фенилпиразолон-5 **2a** взаимодействует с модельным метилиденом **18a** с образованием известного дипиразолилметана **4a** и незамещенного индола [15].



Подобная реакция переноса одноуглеродного фрагмента, по-видимому, имеет место и при взаимодействии 2-метил-3-формилиндола с избытком пиразолона **2a** [16]. В результате этой реакции также образуются дипиразолилметан **4a** и 2-метилиндол.

Арилиденпроизводное **18b** реагирует с пиразолоном **2a** в аналогичных условиях с образованием бесцветного дипиразолиларилметана **19**, который при перекристаллизации из уксусной кислоты превращается в исходный продукт **18** [17].

В целом очевидно, что описанные превращения ди- и триазинов можно рассматривать как составную часть многоступенчатых трансформаций этих соединений с пиразолонами, что представляет интерес для понимания их механизмов. Интересно, что азины, их циклические или ациклические аддукты, по существу, играют роль донора, а пиразолоны – акцептора одноуглеродного фрагмента $-\text{CH}=\text{O}$. Причем замещение (или перезамещение) гидразинных и карбонильных фрагментов энгидразинов (енаминов), вероятно, происходит через стадии образования промежуточных аддуктов типа модельных арилпиразолилметанов **19**. При этом стадии присоединения пиразолонов по двойной связи энгидразинов аналогичны реакциям Михаэля.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на импульсном спектрометре Bruker WH-90 (90 МГц). Масс-спектры получали на приборе Finigan MAT-8200 в стандартных условиях.

Синтез энгидразинопроводных имидазолидина 11. Перемешивают 0.3 ммоль соответствующего соединения **10** 45–50 мин в 5 мл 5% водного раствора NaOH. Реакционную массу подкисляют конц. HCl до pH 4–5. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Приведены: номера соединения, т. пл., °С, выход, %: **11b**, 132–133, 45–50; **11c**, 222–223, 55–60; **11d**, 189–190, 50–55; **11f**, 144–156, 40–45.

Реакция энгидразинопроводных 1,3-диметил-5-нитрозоурацила 10 с пиразолоном 2a. Кипятят 0.5 ммоль соответствующего энгидразина **10** в 3 мл бутанола с 1.0 ммоль пиразолона **2a** в течение 10 ч. Реакционную массу охлаждают, осадок **4a** отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного ДМФА. Выход **4a** составляет: из **10a** – 50, **10b** – 65, **10c** – 80, **10d** – 60%.

Реакцию энгидразинопроводных 1,3-диметилимидазолидинов 11 с пиразолоном 2a проводят аналогично реакции **10** с **2a**. Выход **4a** из **11b** – 20, **11c** – 70, **11d** – 50%.

Реакция 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксида 12 с пиразолонами 2. А. Кипятят 0.125 г (0.5 ммоль) соединения **12** с 0.174 г (1.0 ммоль) пиразолона **2a** в 3 мл бутанола в течение 3 ч. Из горячей реакционной массы отфильтровывают осадок **13a**. Выход 0.070 г (28%). Т. пл. >300 °С. Масс-спектр, *m/e* 346 (M^+). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.15 (3H, с, CH_3); 7.15–7.30 (1H, м, 4-H аром.); 7.45–7.55 (2H, м, 3-, 5-CH аром.); 7.65–7.80 (2H, м, 2-, 6-H аром.); 11.3 (1H, уш. с, OH).

Реакцию 12 с 2b проводят аналогично. Выход **13b** 0.020 г (18%). Т. пл. >300 °С. Масс-спектр, *m/e* 436 (M^+).

Б. Кипятят 0.5 ммоль соединения **12** в 3 мл бутанола с 0.5 ммоль пиразолона **2d** в течение 3 ч. Из горячей реакционной массы отфильтровывают осадок **4d**. Выход 0.010 г (3.5%).

Реакция 6-азаурацила 14 с пиразолоном 2a. Кипятят 0.2 г (1.75 ммоль) 6-азаурацила **14** и 0.6 г (3.5 ммоль) пиразолона **2a** в 12 мл бутанола в течение 6 ч. Реакционную массу охлаждают, отфильтровывают 0.12 г непрореагировавшего исходного. Маточник реакционной массы упаривают под вакуумом. Твердый остаток перекристаллизовывают из водного ДМФА. Получают 0.01 г (4%) соединения **4a**.

Реакция 2,4-диамино-1,3,5-триазина 15c с пиразолоном 2a. Кипятят 0.222 г (2.0 ммоль) соединения **15c** и 0.7 г (4.0 ммоль) пиразолона **2a** в 10 мл бутанола в течение 6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного ДМФА. Получают 0.086 г (12%) соединения **4a**.

Реакция 2,4-дигидрокси-4-нитропиримидина 16 с пиразолоном 2a. Кипятят 0.125 г (1.0 ммоль) 2,4-диокси-4-нитропиримидина **16** в 3 мл бутанола с 0.358 г (2.0 ммоль) соединения **2a** в течение 5 ч. Из горячей реакционной массы отфильтровывают осадок **4a**. Выход 0.109 г (31%).

Синтез пиразолиденов 18a,b. Кипятят 6.0 ммоль пиразолона **2a** с 6.0 ммоль соответствующего альдегида в 15 мл этанола в течение 1 ч. Осадок **18** отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход **18a** 75%, т. пл. 239–240 °С (из ДМФА). Выход **18b** 40%, т. пл. 160–161 °С (из этанола).

Реакция соединения 18a с 2a. Кипятят 0.200 г (0.66 ммоль) метилидена **18a** с 0.24 г (1.36 ммоль) **2a** в течение 7 ч. Реакционную массу охлаждают, осадок **4a** отфильтровывают. Выход 0.153 г (65%). Реакционную массу упаривают под вакуумом досуха. Твердый остаток перемешивают в 5 мл 5% водного раствора NaOH, отфильтровывают осадок индола, перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.010 г (13%).

Реакция соединения 18b с 2a. Кипятят 0.322 г (1.0 ммоль) пиразолидена **18b** с 0.174 г (1.0 ммоль) пиразолона **2a** в 10 мл этанола в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают 10 мл этанола. Получают 0.320 г соединения **19**, т. пл. 185–186 °С (65%). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.31 (6H, с, 2 \times $CSCH_3$); 3.69 (3H, с, OCH_3); 3.72 (3H, с, OCH_3); 4.80 (1H, с, CH); 6.70–7.80 (13H, м, CH аром.); 11.5 (1H, уш. с, OH); 13.70 (1H, уш. с, OH). При перекристаллизации **19** из водной уксусной кислоты получают пиразолиден **18b** с выходом 75%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yu. A. Azev, H. Neunhoefffer, S. V. Shorshnev, *Mendeleev Commun.*, 116 (1996).
2. В. Л. Русинов, Д. Н. Кожевников, Е. Н. Уломский, О. Н. Чупахин, А. А. Александров, Г. Нойнхеффер, *ЖОрХ*, **34**, 429 (1998).
3. Т. К. Севастьянова, Л. Б. Володарский, *ХГС*, 134 (1973).
4. Yu. A. Azev, H. Neunhoefffer, S. Foro, H. J. Lindner, S. V. Shorshnev, *Mendeleev Commun.*, 229 (1995).
5. В. А. Докичев, А. А. Потехин, *ЖОрХ*, **13**, 2617 (1977).

6. H. Gnichtel, B. Töpper, *Liebigs Ann. Chem.*, 1071 (1989).
7. Д. Н. Кожевников, В. Н. Кожевников, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, Е. О. Сидоров, Н. А. Клюев, *ЖОрХ*, **34**, 423 (1998).
8. Yu. A. Azev, I. V. Teplyashina, S. V. Shorshnev, *Mendeleev Commun.*, 199 (1998).
9. Ю. А. Азев, Г. Г. Александров, *Хим.-фарм. журн.*, № 1, 49 (1997).
10. W. Hänsel, *Liebigs Ann. Chem.*, 1680 (1976).
11. Ю. А. Азев, И. В. Тепляшина, *Хим.-фарм. журн.*, № 2, 42 (1998).
12. Yu. A. Azev, *Mendeleev Commun.*, 164 (1997).
13. Ю. А. Азев, И. В. Тепляшина, Б. В. Голомолзин, *ХГС*, 1273 (1997).
14. A. Kreuzberger, E. Kreuzberger, *Arch. Pharm.*, **307**, 836 (1974).
15. Yu. A. Azev, O. V. Gryazeva, in *Abstracts of 13-th International Conference on Organic Synthesis*, Warsaw, Poland, 2000, 126.
16. Т. Джейкобс, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, **5**, 42.
17. О. В. Грязева, Ю. А. Азев, в кн. *Молодежная школа по органической химии*. Тез. пленарных и стендовых докл., Екатеринбург, 2000, 232.

Уральский научно-исследовательский
институт технологии медицинских
препаратов, Екатеринбург 620219,
Россия
e-mail: azural@dialup.utk.ru

Поступило в редакцию 19.12.2000