—— КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ —

УДК 547.873

ОДНОСТАДИЙНОЕ ПОЛУЧЕНИЕ 5-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗИНОВ ПУТЕМ ТРАНСФОРМАЦИИ ИХ 5-ФЕНАЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

© 2019 г. А. П. Криночкин^{a,b}, Д. С. Копчук^{a,b}, И. С. Ковалев^a, Г. В. Зырянов^{a,b}, *, В. Л. Русинов^{a,b}, О. Н. Чупахин^{a,b}

^а Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19

^b ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН), 620137, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской 22/20
*e-mail: gvzvrvanov@gmail.com

Поступила 1 августа 2018 г. После доработки 11 августа 2018 г. Принята к публикации 19 августа 2018 г.

Разработан удобный одностадийный метод получения 5-метил-1,2,4-триазинов путем трансформации 5-фенацил-1,2,4-триазинов в щелочных условиях. Продукты реакции получены с выходами до 83%.

Ключевые слова: 5-Фенацил-1,2,4-триазины, щелочи, 5-метил-1,2,4-триазины, одностадийное превращение.

DOI: 10.1134/S05147492190 20186

1,2,4-Триазины, имеющие метильную группу в положении C^5 , интересны с точки зрения возможностей их дальнейшей функционализации, в частности, в результате ее галогенирования [1], реакций с иминами Манниха [2] и т.д. Кроме того, предварительное введение метильной группы в 1,2,4-триазиновые прекурсоры целесообразно для последующего получения соответствующих пиридинов в результате реакций аза-Дильса-Альдера [3, 4], в т.ч. внутримолекулярных [5], а также перегруппировки триазинового цикла при наличии в положении C^3 остатка 2-пиридила, в т.ч. и в присутствии метильной группы в положении C^5 [6].

Что касается методов получения 5-метил-1,2,4триазинов, то литературные данные ограничиваются использованием различных вариантов гетероциклизации с применением синтонов, содержащих В ряде случаев малодоступных. В частности, были использованы конденсации алифатических 1,2-дионов [7], амидразонами a также гидразидами карбоновых кислот в присутствии ацетата аммония [8]. Кроме этого, в качестве исходного соединения может быть использован моногидразон 1,2-диона [9]. Также были описаны циклоконденсации на основе изонитрозопропиофенона [10] или его гидразона [11]. Наконец, возможно использование оригинальной реакции 2-гидроксиимино-5-имино-4-метил-3-имидазолина с соляной или бромоводородной кислотой с образованием 5-метилтриазинов [12]. 5-Метил-1,2,4-триазин-4-оксиды могут быть получены в результате конденсации гидразонов изонитрозосоединений с ортоэфирами [13]. Наконец, недавно описаны методы гетероциклизации 1,2,4-триазинового ядра, в результате чего также могут быть синтезированы 5-метилсодержащие представители этого класса [4, 14].

Дополнительно, метильная группа может быть непосредственная введена в 1,2,4-триазин посредством *ипсо-*замещения, например, действием реактивов Гриньяра на циано- [15] или хлорзамещенные [16] 1,2,4-триазины, а также замещением атома хлора под действием алкилидентрифенилфосфоранов [17].

Кроме того, в литературе представлен единичный, нетипичный пример образования 5-

$$Ar$$
 N R_1 R_2 R_2 R_3 R_4 R_4 R_5 R_6 R_7 R_8 R_8 R_8 R_8 R_8 R_9 R_9

(a) $Ar = R_1 = Tol, R_2 = Ph;$ (b) $Ar = 4-MeOC_6H_4$ $R_1 = Me, R_2 = 4-ClC_6H_4.$

метил-6-толил-3-(фурил-2)-1,2,4-триазина взаимодействии соответствующего 5-циано-1,2,4триазина трифторацетонатом натрия. генерированным *in situ* (схема 1) [18]. По мнению авторов, изначально все же происходит ипсо-замещения образование продукта трифторацетона цианогруппы на остаток последующей нуклеофильной атакой молекулы воды по активированному присутствием СГ3группы карбонильному атому углерода фрагмента трифторацетона с дальнейшим элиминированием молекулы трифторуксусной кислоты.

Нами было установлено, что трансформации в метильный фрагмент подвержены и остатки других кетонов, а именно производных фенацила в положении C^5 1,2,4-триазина, что делает данный метод универсальным и доступным. Так, взаимодействие 5-фенацил-1,2,4-триазинов 1, предварительно полученных действием соответствующих ацетофенонов на 5H-1,2,4-триазиноксиды 2 [19], с гидроксидом калия в водно-спиртовом растворе при кипячении в течение 1–2 ч с выходами до 83% приводит к соответствующим 5-метил-1,2,4-триазинам 3 (схема 1). Применимость реакции была продемонстрирована на примере соединений 1, имеющих остатки ацетофенона и 4-хлорацетофенона.

Структура продуктов подтверждена на основании данных ЯМР 1 Н спектроскопии, массспектрометрии и элементного анализа. В частности, в спектрах ЯМР 1 Н можно отметить наличие синглета протонов метильной группы в положении C^5 триазина в области 2.66-2.76 м.д., а также сигналов протонов заместителей в положениях C^3 и C^6 при отсутствии сигналов остатка фенацила.

В свете наблюдаемой нами трансформации необходимо провести аналогию с недавно

описанным методом превращения остатков ацетофенона или трифторацетона в цианогруппу в положении C^5 триазина под действием изоамилнитрита в присутствии бензойной или антраниловой кислот, причем в последнем случае одновременно реализуется реакция аза-Дильса-Альдера, приводящая к трансформации полученного 5-циано-1,2,4-триазина в соответствующий изохинолин под действием арина, генерированного *in situ* [19, 20].

Таким образом, в рамках данной работы предложен эффективный одностадийный метод получения 5-метил-1,2,4-триазинов посредством трансформации в щелочных условиях остатков ацетофенонов в данном положении. При этом целевые продукты образуются с высокими выходами, а исходные триазины с остатками ацетофенонов являются доступными соединениями.

(*Z*)-3-Метил-2-[6-(4-метоксифенил)-1-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин-5-ил]этенол (1b) был получен по ранее предложенной методике для аналогичных соединений, исходя из соответствующего 1,2,4-триазин-4-оксида **2b** [21]. Выход 68%, т. пл. 184—186°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.61 с (3H, CH₃), 6.20 с (1H, H²), 7.07 м (2H, 4-MeOC₆H₄), 7.43 м (2H, 4-ClC₆H₄), 7.62 м (2H, 4-MeOC₆H₄), 7.75 м (2H, 4-ClC₆H₄), 14.92 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 354.10 [M + H]⁺ (100).

Общая методика синтеза 5-метил-1,2,4-триазинов (3). В смеси 45 мл этилового спирта и 5 мл воды растворяют 0.35 ммоль соответствующего 5-фенацил-1,2,4-триазина, вносят 59 мг (1.05 ммоль) гидроксида калия, полученную смесь кипятят в течение 1–2 ч. Продукт экстрагируют ДХМ (3×25 мл). Полученный экстракт сушат безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Аналити-

ческие образцы получают перекристаллизацией из этанола.

- **3,5-Диметил-6-(4-метоксифенил)-1,2,4-три-азин (За).** Выход 62.5 мг (0.29 ммоль, 83%), т. пл. 63–65°С. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}), δ , м.д.: 2.55 с (ЗН, C^{3} Нз), 2.76 с (ЗН, C^{5} Нз), 7.04 м (2Н, 4-МеОС $_{6}$ Н4), 7.62 м (2Н, 4-МеОС $_{6}$ Н4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 216.11 [M + H] $^{+}$ (100). Найдено, %: С 66.87; Н 6.01; N 19.42. C_{12} Н $_{13}$ N $_{3}$ О. Вычислено, %: С 66.96; Н 6.09; N 19.52. [M + H] 216.11.
- **5-Метил-3,6-ди-***n***-толил-1,2,4-триазин (3b).** Выход 67 мг (0.24 ммоль, 69%), т. пл. 124–126°С. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.47 с (6H, Tol), 2.66 с (3H, C^5 H₃), 7.31–7.37 м (4H, Tol), 7.61 м (2H, Tol), 8.39 м (2H, Tol). Масс-спектр, m/z ($I_{\rm отн}$, %): 276.15 [M + H]⁺ (100). Найдено, %: С 78.41; Н 6.11; N 15.12. C_{18} H₁₇N₃. Вычислено, %: С 78.52, Н 6.22, N 15.26. [M + H] 276.15.

Спектры ЯМР ¹Н записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт — SiMe₄. Температуры плавления измеряли на приборе Boetius. Масс-спектры (тип ионизации — электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на СНN анализаторе РЕ 2400 II фирмы Perkin Elmer. Исходный триазин 1а [19] получен по описанной методике.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 18-73-10119).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Konno S., Sagi M., Takaharu E., Fujimura S., Hayashi K., Yamanaka H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1721. doi 10.1248/cpb.36.1721.
- Cerecetto H., González M., Risso M., Saenz P., Olea-Azar C., Bruno A.M., Azqueta A., De Ceráin A.L., Monge A. Arch. Pharm. 2004, 337, 271. doi 10.1002/ ardp.200300839.
- 3. Taylor E.C., Macor J.E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2415. doi 10.1016/S0040-4039(00)94841-X

- 4. Shi B., Lewis W., Campbell I.B., Moody C.J. *Org. Lett.* **2009**. *11*. 3686. doi 10.1021/ol901502u
- 5. Taylor E.C., Macor J.E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4984. doi 10.1021/jo00282a005
- Kopchuk D.S., Nikonov I.L., Khasanov A.F., Giri K., Santra S., Kovalev I.S., Nosova E.V., Gundala S., Venkatapuram P., Zyryanov G.V., Majeee A., Chupakhin O.N. Org. Biomol. Chem. 2018, 16, 5119. doi:10.1039/C8OB00847G
- 7. Jouha J., Buttard F., Lorion M., Berthonneau C., Khouili M., Hiebel M.-A., Guillaumet G., Brière J.-F., Suzenet F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4770. doi 10.1021/acs.orglett.7b02132
- 8. Shiraishi M., Baba M., Seto M., Aramaki Y., Kanzaki N., Miyamoto N., Iizawa Y. EU Patent no. EP1422228(A1), **2004**.
- 9. Ohsumi T., Neunhoeffer H. *Heterocycles*. **1992**, *33*, 893. doi 10.3987/COM-91-S97
- 10. Teraji T., Shiokawa Y., Okumura K., Sato Y. US Patent no. US4616014 (A), **1986**.
- 11. Шабунина О.В., Криночкин А.П., Копчук Д.С. Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. ЖорХ. **2018**, *54*, 806. [Shabunina O.V., Krinochkin A.P., Kopchuk D.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. Russ. J. Org. Chem. **2018**, *54*, 812.] doi 10.1134/S1070428018050287
- 12. Ueda T., Sakakibara J. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2863. doi 10.1248/cpb.32.2863
- Cerecetto H., González M., Onetto S., Risso M., Saenz P., Seoane G., Bruno A.M., Alarcon J., Olea-Azar C., López de Ceráin A., Ezpeleta O., Monge A. Med. Chem. Res. 2001, 10, 328.
- Crespin L., Biancalana L., Morack T., Blakemore D.C., Ley S.V. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1084. doi 10.1021/ acs.orglett.7b00101
- Ohba S., Konno S., Yamanaka H. Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 486. doi10.1248/cpb.39.486
- Sanemitsu, Y., Nakayama, Y., Tanabe, Y., Matsumoto, H., Hashimoto, S.-I. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 3367. doi 10.1271/bbb1961.54.3367
- Konno S., Sagi M., Agata M., Aizawa Y., Yamanaka H. *Heterocycles*. 1984, 22, 2241. doi 10.3987/ R-1984-10-2241
- 18. Прохоров А.М., Шумкова А.А., Устинова М.М., Кожевников Д.Н., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *Вестник УГТУ-УПИ, сер. хим.* **2003**, *3*, 82.
- Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Slepukhin P.A., Starnovskaya E.S., Mukherjee A., Rahman M., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Santra S. *Synlett.* 2018, 29, 483. doi 10.1055/s-0036-1590961

- 20. Копчук Д.С., Никонов И.Л., Криночкин А.П., Ковалев И.С., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. ЖорХ. 2017, 53, 942. [Kopchuk D.S., Nikonov I.L., Krinochkin A.P., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 959.] doi 10.1134/S1070428017060264
- 21. Прохоров А.М., Кожевников Д.Н., Русинов В.Л., Матерн А.И., Никитин М.М., Чупахин О.Н., Еременко И.Л., Александров Г.Г. ЖорХ. 2005, 41, 1736. [Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Matern A.I., Nikitin M.M., Chupakhin O.N., Eremenko I.L., Aleksandrov G.G. Russ. J. Org. Chem. 2005, 41, 1702.] doi 10.1007/s11178-006-0022-z

One-Step Preparation of 5-Methyl-1,2,4-Triazines by Transformation of Their 5-Phenacyl Substituted Derivatives

A. P. Krinochkin^{a, b}, D. S. Kpochuk^{a, b}, I. S. Kovalev^a, G. V. Zyryanov^{a, b, *}, V. L. Rusinov^{a, b}, and O. N. Chupakhin^{a, b}

^a Ural Federal University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira 19

^b Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Division, RAS,
620137, Russia, Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, ul. Sofia Kovalevskaya 22/20

*e-mail: gvzvryanov@gmail.com

Received August 1, 2018 Revised August 11, 2018 Accepted August 19, 2018

A convenient one-step method for the preparation of 5-methyl-1,2,4-triazines by transforming 5-phenacyl-1,2,4-triazines under alkaline conditions was developed. The reaction products were obtained in yields up to 83%.

Keywords: 5-Phenacyl-1,2,4-triazines, alkalies, 5-methyl-1,2,4-triazines, one-step transformation