

УДК 547.873

ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 6-АРИЛ-3-(6-МЕТОКСИКАРБОНИЛПИРИДИН-2-ИЛ)-1,2,4-ТРИАЗИНОВ

© 2020 г. Я. К. Штайц^a, М. И. Савчук^a, Д. С. Копчук^{a, b}, О. С. Тания^{a, b}, С. Сантра^a, Г. В. Зырянов^{a, b, *}, А. И. Суворова^a, В. Л. Русинов^{a, b}, О. Н. Чупахин^{a, b}

^a ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

^b ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (ИОС УрО РАН), 620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской 22/20

Поступила в редакцию 28 октября 2019 г.

После доработки 20 января 2020 г.

Принята к публикации 20 января 2020 г.

Конденсацией замещенных в ароматическом цикле 2-бромацетофенонов с метил 6-(гидразинокарбонил)-пиколилатом в ДМФА одностадийно с выходами до 70% синтезированы соответствующие 6-арил-3-(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)-1,2,4-триазины. В смеси этанола и ледяной уксусной кислоты аналогичная реакция с участием 2-бром-4'-метилтиоацетофенона приводит к образованию исключительно бис[(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)карбонил]гидразона (4-метилтиофенил)глиоксаля.

Ключевые слова: 1,2,4-триазины, гетероциклизация, 2-бромацетофеноны, метил-6-(гидразинокарбонил)-пиколилат, влияние растворителя, оптимизация.

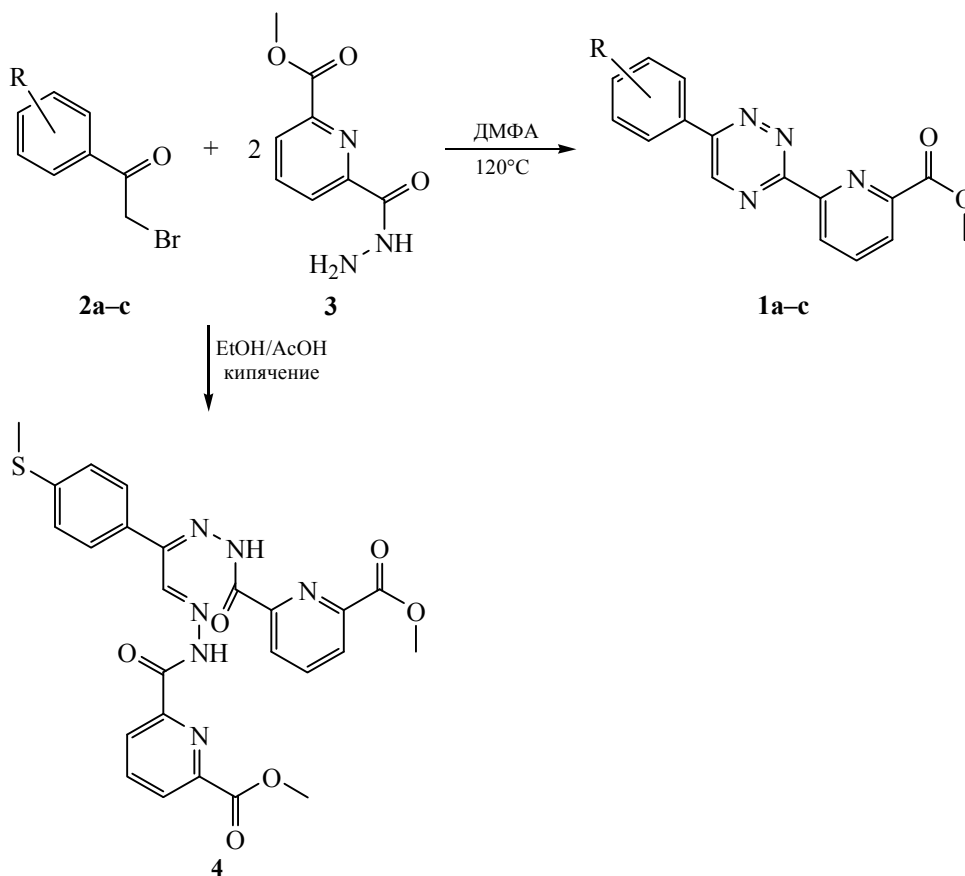
DOI: 10.31857/S0514749220030210

Производные 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов представляют практический интерес в качестве лигандов, в частности, для экстракции катионов лантанидов и актинидов [1], с точки зрения биологической активности [2]. Также они являются удобными прекурсорами для создания разнообразных лигандов 2,2'-бипиридинового ряда [3]. При этом дополнительная функционализация остатка 2-пиридила позволяет в дальнейшем проводить модификацию 2,2'-бипиридинового ядра с целью получения соединений различного назначения [4–7].

В частности, введение сложноэфирной группы в положении С⁶ этого фрагмента позволяет далее получать лиганды 2,2'-бипиридинового ряда с дополнительным координационным узлом, например, карбоксильная группа [8] или остаток полиаминокربонной кислоты [9] служат для конструирования на основе полученных лигандов

люминесцентных комплексов с катионами лантанидов, а остаток дипиколиламина [10] служит для получения люминесцентных сенсоров на катионы цинка. Ранее для получения таких 1,2,4-триазинов, незамещенных по положению С⁵, в основном была использована конденсация гидразонов изонитрозоацетофенонов с 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбальдегидом с применением различных условий и реагентов [8, 9, 11, 12]. Однако, синтез гидразонов изонитрозоацетофенонов является многостадийным, а в ряде случаев он затруднен. Альтернативным методом получения 3,6-дизамещенных 1,2,4-триазинов является конденсация 2-бромацетофенонов с двойным избытком гидразидов карбоновых кислот [13]. Несмотря на то, что при таком взаимодействии в ряде случаев имеет место образование побочных дигидразонов производных глиоксаля [14–16], настоящий метод представляет интерес, в частности, благодаря большей доступности исходных соеди-

Схема 1.



R = 4-SMe (a), 4-CN (b), 3,4-(MeO)₂ (c).

нений. Однако его применение для синтеза 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов ранее было крайне ограниченным [17], а получение таких соединений со сложной группой в положении C⁶ остатка 2-пиридила описано лишь единичным примером [9], и при этом выход продукта составляет лишь 22%. В данной статье нами разработан эффективный метод получения 6-арил-3-(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)-1,2,4-триазинов с использованием одностадийной и одnoreакторной конденсации α-бромацетофенонов с метил 6-(гидразинокрбонил)пиколинатом.

Известно [14], что за счет изменения природы растворителей можно влиять на соотношение продуктов реакции и тем самым повышать выход целевого 1,2,4-триазина и снижать выход дигидразона. С целью оптимизации условий гетероциклизации нами был произведен подбор растворителя. А именно, ранее описанная [9] процедура продемонстрировала свою неэффективность, и все попытки синтеза 1,2,4-триазинов 1 конденсацией

соединений 2 и 3 в смеси этанола и уксусной кислоты (4:1) в присутствии ацетата натрия давали лишь следовые выходы продуктов, а при использовании 2-бром-4'-метилтиоацетофенона (2a) наблюдалось образование исключительно дигидразона арилглиоксаля 4 (схема 1). Использование описанной [13] системы «уксусная кислота–ацетат натрия» также привело к образованию 1,2,4-триазинов 1 лишь в следовых количествах. Аналогичный результат был получен и при попытке синтеза в условиях отсутствия растворителя. Лишь проведение реакции в ДМФА при 120°C в отсутствие ацетата натрия [13] позволило синтезировать триазины 1a–c с выходами до 70% (схема 1). Выделение продуктов осуществлялось удалением растворителя и последующей обработкой этанолом.

Структура 1,2,4-триазинов 1a–c была подтверждена данными спектроскопии ЯМР ¹H, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, спектры ЯМР ¹H содержат характеристичный

синглет протона в положении C⁵ триазина, сигналы протонов ароматического заместителя в положении C⁶ 1,2,4-триазина, пиридинового кольца и сложноэфирной группы, что коррелирует с ранее опубликованными спектральными данными схожих триазинов [8, 9]. Спектр ЯМР ¹H продукта **4** также коррелирует с таковым для аналогичных соединений, описанных ранее [14].

Таким образом, нами предложен эффективный метод синтеза замещенных в ароматическом заместителе 6-арил-3-(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)-1,2,4-триазинов – предшественников лигандов 2,2'-бипиридинового ряда различного назначения – конденсацией 2-бромацетофенонов и 2 эквивалентов метил 6-(гидразинокрбонил)пиколината.

Исходный гидразид 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты получен по описанному методу [18].

Общая методика получения пиридилтриазинов 1a–c. Смесь 2 ммоль соответствующего 2-бромацетофенонона **1**, 0.78 г (4 ммоль) гидразида 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты (**3**) и 25 мл ДМФА нагревали при 120°C в атмосфере аргона в течение 10 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток обрабатывали этанолом, образовавшийся осадок отфильтровывали. Аналитический образец получали перекристаллизацией из этанола.

Метилловый эфир 6-[6-(4-метилтиофенил)-1,2,4-триазин-3-ил]пиколиновой кислоты (1a). Выход 370 мг (1.1 ммоль, 55%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.57 с (3H, SMe), 3.98 с (3H, OMe), 7.42–7.46 м (2H, 4-SMeC₆H₄), 8.17–8.29 м (4H, 4-SMeC₆H₄, H^{4,5}), 8.69–8.73 м (1H, H³), 9.51 с [H, H⁵ (триазин)] Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 339.09 (100) [*M* + H]⁺. *M*_{выч} 339.09. Найдено, %: C 60.54; H 4.01; N 16.34. C₁₇H₁₄N₄O₂S. Вычислено, %: C 60.34; H 4.17; N 16.56.

Метилловый эфир 6-[6-(4-цианофенил)-1,2,4-триазин-3-ил]пиколиновой кислоты (1b). Выход 445 мг (1.4 ммоль, 70%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.98 с (3H, OMe), 8.02–8.06 м (2H, 4-NCC₆H₄), 8.23–8.25 м (2H, H^{4,5}), 8.50–8.54 м (2H, 4-NCC₆H₄), 8.73–8.75 м (1H, H³), 9.66 с [1H, H⁵ (триазин)]. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 318.10 (100) [*M* + H]⁺. *M*_{выч} 318.10. Найдено, %: C 64.28; H 3.60; N 21.88. C₁₇H₁₁N₅O₂. Вычислено, %: C 64.35; H 3.49; N 22.07.

Метилловый эфир 6-[6-(3,4-диметоксифенил)-1,2,4-триазин-3-ил]пиколиновой кислоты (1c). Выход 315 мг (0.9 ммоль, 45%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.90 с (3H, OMe), 3.93 с (3H, OMe), 3.98 с (3H, OMe), 7.13 д [1H, H⁵ (диметоксифенил), *J* 8.8 Гц], 7.86–7.90 м [2H, H^{2,6} (диметоксифенил)], 8.15–8.29 м (2H, H^{4,5}), 8.68–8.70 м (1H, H³), 9.51 с [1H, H⁵ (триазин)]. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 353.12 (100) [*M* + H]⁺. *M*_{выч} 353.12. Найдено, %: C 61.17; H 4.34; N 16.08. C₁₈H₁₆N₄O₄. Вычислено, %: C 61.36; H 4.58; N 15.90.

Бис[(6-метоксикарбонилпиридин-2-ил)карбонил]гидразон (4-метилтиофенил)глиоксала (4). Смесь 0.49 г (2 ммоль) 2-бром-4'-метилтиоацетофенонона (**2a**) и 0.78 г (4 ммоль) гидразида 6-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты (**3**) растворяли в смеси этанола (25 мл) и ледяной уксусной кислоты (8 мл). Добавляли ацетат натрия (200 мг, 2.4 ммоль). Полученную смесь кипятили в атмосфере аргона в течение 10 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток обрабатывали этанолом, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом. Выход 590 мг (1.1 ммоль, 55%). Аналитический образец получали перекристаллизацией из этанола. Выход 0.36 г (0.68 ммоль, 34%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.61 с (3H, SMe), 3.87 с (3H, OMe), 3.98 с (3H, OMe), 7.40–7.44 м (2H, 4-SMeC₆H₄), 7.49–7.53 м (2H, 4-SMeC₆H₄), 8.16–8.28 м (5H, Py), 8.32–8.34 м (1H, Py), 8.67 с (1H, CH=N), 11.35 с (1H, NH), 12.09 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 535.14 (100) [*M* + H]⁺. *M*_{выч} 535.14. Найдено, %: C 56.00; H 3.93; N 15.49. C₂₅H₂₂N₆O₆S. Вычислено, %: C 56.17; H 4.15; N 15.72.

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц) (Германия), внутренний стандарт – SiMe₄. Температуры плавления измеряли на приборе Voëtius (Германия). Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II фирмы «Bruker Daltonics» (Бремен, Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer (США).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Narbutt J., Krejzler J. *Radiochim. Acta.* **2008**, *96*, 219–223. doi 10.1524/ract.2008.1482
- Katugampala S., Perera I.C., Nanayakkara C., Perera T. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2018**, *2018*, ID 2530851. doi 10.1155/2018/2530851
- Kozhevnikov V.N., Shabunina O.V., Kopchuk D.S., Ustinova M.M., König B., Kozhevnikov D.N. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 8963–8973. doi 10.1016/j.tet.2008.06.040
- Savchuk M.I., Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *AIP Conf. Proc.* **2019**, *2063*, 040048. doi 10.1063/1.5087380
- Kopchuk D.S., Pavlyuk D.E., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Can. J. Chem.* **2016**, *94*, 599–603. doi 10.1139/cjc-2015-0576
- Kopchuk D.S., Kim G.A., Kovalev I.S., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Can. J. Chem.* **2018**, *96*, 419–424. doi 10.1139/cjc-2017-0485
- Krinochkin A.P., Kopchuk D.S., Khasanov A.F., Chepchugov N.V., Kovalev I.S., Santra S., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Can. J. Chem.* **2017**, *95*, 851–857. doi 10.1139/cjc-2017-0195
- Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Kozhevnikov D.N., Slepukhin P.A. *Polyhedron.* **2016**, *118*, 30–36. doi 10.1016/j.poly.2016.07.025
- Prokhorov A.M., Kozhevnikov V.N., Kopchuk D.S., Bernard H., Le Bris N., Tripier R., Handel H., Köenig B., Kozhevnikov D.N. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 597–607. doi 10.1016/j.tet.2010.11.058
- Kopchuk D.S., Prokhorov A.M., Slepukhin P.A., Kozhevnikov D.N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6265–6268. doi 10.1016/j.tetlet.2012.09.027
- Шабунина О.В., Старновская Е.С., Штайц Я.К., Копчук Д.С., Ковалев И.С., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1561–1563. [Shabunina O.V., Starnovskaya E.S., Shtaits Ya.K., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1576–1578.] doi 10.1134/S107042801810024X
- Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Kim G.A., Kozhevnikov D.N. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 394–396. doi 10.1016/j.mencom.2017.07.026
- Saraswathi T.V., Srinivasan V.R. *Tetrahedron.* **1977**, *33*, 1043–1051. doi 10.1016/0040-4020(77)80223-8
- Копчук Д.С., Ковалев И.С., Зырянов Г.В., Хасанов А.Ф., Медведевских А.С., Русинов В.Л., Чупахин О.Н. *ХГС.* **2013**, *49*, 1060–1064. [Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Khasanov A.F., Medvedevskikh A.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 988–992.] doi 10.1007/s10593-013-1336-8
- Коротких Н.И., Червинский А.Ю., Баранов С.Н., Капкан Л.М., Швайка О.П. *ЖОрХ.* **1979**, *15*, 962–971. [Korotkikh N.I., Chervinskiy A.Yu., Baranov S.N., Kapkan L.M., Shvayka O.P. *J. Org. Chem. USSR.* **1979**, *15*, 860–867.]
- Ferguson G., Lough A.J., Mackay D., Weeratunga G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1991**, 3361–3369. doi 10.1039/P19910003361
- Kozhevnikov V.N., Ustinova M.M., Slepukhin P.A., Santoro A., Bruce D.W., Kozhevnikov D.N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4096–4098. doi 10.1016/j.tetlet.2008.04.138
- Xu Z., Thompson L.K., Miller D.O. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2462–2466. doi 10.1039/B201076N

The Effective Method for the Synthesis of 6-Aryl-3-(6-methoxycarbonylpyridin-2-yl)-1,2,4-triazines

Ya. K. Shtaitz^a, M. I. Savchuk^a, D. S. Kopchuk^{a, b}, O. S. Taniya^{a, b}, S. Santra^a, G. V. Zyryanov^{a, b, *},
A. I. Suvorova^a, V. L. Rusinov^{a, b}, and O. N. Chupakhin^{a, b}

^a *Yeltsin Ural Federal University, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira 19*

**e-mail: gvzyryanov@gmail.com*

^b *Postovskii Institute of Organic Synthesis, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, 620137, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi 22/20*

Received October 28, 2019; revised January 20, 2020; accepted January 20, 2020

The 6-aryl-3-(6-methoxycarbonylpyridin-2-yl)-1,2,4-triazines were synthesized by condensation of aryl-substituted 2-bromoacetophenones with methyl 6-(hydrazinocarbonyl)picolinate in DMF in one step with yields up to 70%. In case of using the mixture of ethanol and glacial acetic acid the similar reaction with 2-bromo-4'-methylthioacetophenone results in the only product – bis[(6-methoxycarbonylpyridin-2-yl)carbonyl]hydrazone of (4-methylthiophenyl)glyoxal.

Keywords: 1,2,4-triazines, heterocyclization, 2-bromoacetophenones, methyl 6-(hydrazinocarbonyl)picolinate, influence of the solvent, optimization