

- Сер. Хим. -1951. -77, № 1. -С. 65—68.
 5. Jones R.G. // J. Amer. Chem. Soc. -1949. -71, № 12. -P. 3394—4000.
 6. Letsinger R.L., Collat I. // Ibid. -1952. -74, № 3. -P. 621—623.
 7. Cohen S.G., Groszos S.J., Sparrov D.B. // Ibid. -1950.

- 72, № 9. -P. 3947—3951.
 8. French C.M., Harrison D. // J. Chem. Soc. -1955. -№ 10. -P. 3513—3517.
 9. Koenigs E., Miels M., Gurlt H. // Ber. -1924. -57. -S. 1179—1187.
 10. Bremer O. // Ann. -1935. -518. -S. 274—289.

Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л.М. Литвиненко НАН Украины, Донецк

Поступила 25.07.2005

УДК 547.873 + 547.779.1

В.М. Брицун, А.М. Єсипенко, М.О. Лозинський

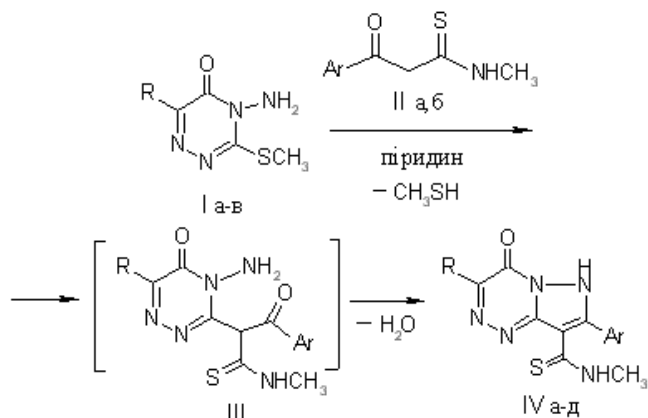
СИНТЕЗ 3-*R*-8-(*N*-МЕТИЛАМІНОТІОКАРБОНІЛ)-7-АРИЛ-1,4-ДИГІДРОПІРАЗОЛО-[5,1-*c*][1,2,4]ТРИАЗИН-4-ОНІВ

4-Аміно-3-метилтіо-6-*R*-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-они в присутності піридину реагують з такими СН-кислотами, як 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоаміди, утворюючи при цьому 3-*R*-8-(*N*-метиламінотіокарбоніл)-7-арил-4,6-дигідропіразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-они, структуру яких доведено за допомогою ІЧ- та ЯМР ¹Н-спектроскопії.

Похідні 1,2,4-триазину мають велике практичне значення і можуть застосовуватись як пестициди, барвники та лікарські засоби (антибактеріальні, антивірусні, протитуберкульозні), а також для гравиметричного визначення важких металів (талію, паладію, осмію) [1]. Тому пошук нових методів синтезу і функціоналізації 1,2,4-триазинів є важливим напрямком у сучасній органічній хімії.

Раніше [2—4] було показано, що 4-аміно-3-метилтіо-6-*R*-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-они в основному середовищі конденсуються з такими СН-кислотами, як малондинітрил [2], ацетил-ацетон і ацетооцтовий естер [3], арилсульфоніл-ацетонітрили [4] з утворенням дигідропіразоло-[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онів. Продовжуючи дослідження реакцій гетероциклізації в ряду 1,2,4-триазин-5-онів [4, 5] і 3-оксо-3-*R*¹-*N*-*R*²-пропантіоамідів [6—8], ми встановили, що в якості СН-кислот, придатних для циклоконденсацій, можна використовувати також 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоаміди.

Нами показано, що 4-аміно-3-метилтіо-6-*R*-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-они (I а-в) в киплячому піридині реагують з 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоамідами (II а,б) з утворенням 3-*R*-8-(*N*-метиламінотіокарбоніл)-7-арил-4,6-дигідропіразоло-[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-онів (IV а-д), виходи яких становлять 36—62 %:



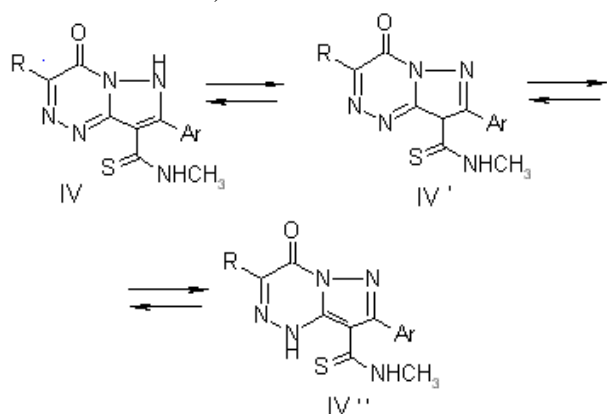
I а, IV а,г: R = C(CH₃)₃; I б, IV б,д: R = CH₃; I в, IV в: R = C₆H₅; II а, IV а-в: Ar = C₆H₅; II б, IV г,д: Ar = 4-ClC₆H₄.

Дигідропіразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-они (IV а-д) — високоплавкі забарвлені речовини, які мають колір від жовтого до кремового і дуже погано розчиняються у полярних органічних розчинниках.

Слід відзначити, що в цю реакцію вступають тільки 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоаміди, але не ізомерні їм *N*-арил-3-оксобутантіоаміди. Ймовірно, цей факт пояснюється більшою кислотністю СН₂-групи 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоамідів у порівнянні з кислотністю цієї ж групи *N*-арил-3-оксобутантіоамідів [9].

© В.М. Брицун, А.М. Єсипенко, М.О. Лозинський, 2007

У спектрах ЯМР ^1H дигідропіразоло[5,1-с]-[1,2,4]тріазин-4-онів (IV а–д) характеристичними є сигнали протонів N-метилтіокарбонільної, арильної і NH-груп (відповідно 3.07—3.10, 10.09—10.29, 7.45—8.03 і 13.51—14.17 м.ч.). В ІЧ-спектрах сполук IV а–д спостерігаються смуги коливань груп NH, Ar і C=O (відповідно 3200, 3000 і 1720—1700 cm^{-1}).



Слід відзначити, що водень NH-групи в гетеросистемах такого типу рухомий, внаслідок чого дигідропіразоло[5,1-с]-[1,2,4]тріазин-4-они (IV а–д) можуть існувати в трьох таутомерних формах (IV, IV', IV''). Але в роботах [2—4], присвячених синтезу цієї гетероциклічної системи, це питання не було висвітлене.

Протони, які в спектрах ЯМР ^1H мають інтервал значень хімічного зсуву 13.51—14.17 м.ч., знаходяться в дуже слабкому полі, і, відповідно, можуть належати тільки NH-групам структур IV і IV'' [10]. Сигнали протонів NH-груп є доволі вузькими (напівширина сигналу становить 8.8—10.6 Гц), що свідчить про низьку швидкість обміну і наявність однієї таутомерної форми. Більш імовірно є існування піразоло[5,1-с]-[1,2,4]тріазин-4-онів у формі IV, тому що у випадку такої структури довжина ланцюга спряження більша, ніж у випадку структури IV' і IV'', що енергетично вигідніше. Вірогідно, в сполуках IV а–д існує спряження карбонільної групи з азотом N-6 через систему подвійних зв'язків, що спричиняє підвищення електронної густини на кисні за рахунок зменшення її на N-6, що, в свою чергу, і робить протон NH-6 більш рухомих.

Імовірно, при дії піридину на 3-оксопропантіоамід (II) спочатку відбувається генерування карбаніону, який нуклеофільно атакує 1,2,4-тріазин-5-он (I) по місцю низької електронної густини — по вуглецю C-3. При цьому протікає елімінування метилтіогрупи і, вірогідно, утворюється

інтермедіат (III), в якому перебігає внутрішньо-молекулярна конденсація аміногрупи NH_2 -5 і карбонільної групи, що приводить до утворення дигідропіразоло[5,1-с]-[1,2,4]тріазин-4-ону (IV).

Таким чином, нами показано, що 3-оксо-3- R^1 -N- R^2 -пропантіоаміди можуть використовуватись як поліфункціональні СН-кислоти, що дозволяє синтезувати конденсовані гетероцикли, які містять N-алкілтіоамідний фрагмент.

Спектри ЯМР ^1H записані на приладі Varian -300 (робоча частота 300 МГц), внутрішній стандарт ТМС. ІЧ-спектри зареєстровані на приладі UR-20 в таблетках KBr.

Синтез 3- R -8-(N-метиламінотіокарбоніл)-7-арил-4,6-дигідропіразоло[5,1-с]-[1,2,4]тріазин-4-онів (IV а–д). Розчин 0.001 моль 4-аміно-3-метилтіо-6- R -4,5-дигідро-1,2,4-тріазин-5-онів (I а–в) і 0.001 моль 3-арил-N-метил-3-оксопропантіоамідів (II а,б) в 3 мл піридину кип'ятили 8 год, охолоджували, відфільтровували осад піразоло[5,1-с]-[1,2,4]тріазин-4-ону (IV а–д), промивали його етанолом (2x3 мл) і сушили.

*3-(*m*-Бутил)-8-(N-метиламінотіокарбоніл)-7-феніл-1,4-дигідропіразоло[5,1-с]-[1,2,4]тріазин-4-он (IV а).* Вихід 0.211 г (62 %), т.пл. 325 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., $\text{DMCO-}d_6$, J, Гц): 1.41 с (9H, $(\text{CH}_2)_3\text{C}$), 3.07 д (3H, NHCH_3 , J=3.9 Гц), 7.45 м (3H, C_6H_5), 7.67 м (2H, C_6H_5), 10.16 шир.с (1H, NHCH_3), 13.69 с (1H, NH-6). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}) 3200, 3100, 3000, 1715, 1610, 1580, 1545, 1455, 1390, 1370.

Знайдено, %: C 59.70; H 5.50; N 20.60; S 9.64. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$. Розраховано, %: C 59.80; H 5.61; N 20.51; S 9.39.

3-Метил-8-(N-метиламінотіокарбоніл)-7-феніл-1,4-дигідропіразоло[5,1-с]-[1,2,4]тріазин-4-он (IV б). Вихід 0.170 г (57 %), т.пл. 350—352 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., $\text{DMCO-}d_6$, J, Гц): 2.34 с (3H, CH_3), 3.07 д (3H, NHCH_3 , J=3.3 Гц), 7.46 м (3H, C_6H_5), 7.68 м (2H, C_6H_5), 10.09 шир.с (1H, NHCH_3), 13.51 с (1H, NH-6). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}) 3200, 3100, 3000, 1710, 1620, 1570, 1500, 1460, 1380, 1360.

Знайдено, %: C 55.88; H 4.54; N 23.64. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$. Розраховано, %: C 56.17; H 4.38; N 23.40.

8-(N-Метиламінотіокарбоніл)-3,7-дифеніл-1,4-дигідропіразоло[5,1-с]-[1,2,4]тріазин-4-он (IV в). Вихід 0.130 г (36 %), т.пл. 355—358 °С. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч., $\text{DMCO-}d_6$, J, Гц): 3.10 д (3H, NHCH_3 , J=3.5 Гц), 7.49 м (6H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.74 м (2H, C_6H_5), 8.03 м (2H, C_6H_5), 10.29 шир.с (1H, NHCH_3), 14.17 с (1H, NH-6). ІЧ-спектр (KBr, ν , cm^{-1}) 3200, 3100, 3000, 1710, 1620, 1520, 1467, 1380.

Знайдено, %: С 62.80; Н 3.95; N 19.65. С₁₉H₁₅N₅OS. Розраховано, %: С 63.14; Н 4.18; N 19.38.

3-(*m*-Бутил)-8-(*N*-метиламінотіокарбоніл)-7-(4-хлорфеніл)-1,4-дигідропіразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он (IV з). Вихід 0.169 г (45 %), т.пл. 330—332 °С. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., ДМСО-*d*₆, J, Гц): 1.41 с (9H, (CH₃)₃C), 3.08 д (3H, NHCH₃, J=3.8 Гц), 7.55 д (2H, *n*-C₆H₄, J=8.4 Гц), 7.70 д (2H, *n*-C₆H₄, J=8.4 Гц), 10.22 шир.с (1H, NHCH₃), 13.74 с (1H, NH-6). ІЧ-спектр (KBr, ν, см⁻¹) 3200, 3100, 3000, 1720, 1610, 1570, 1500, 1440, 1395, 1370.

Знайдено, %: С 54.05; Н 5.02; N 18.57. С₁₇H₁₈ClN₅OS. Розраховано, %: С 54.32; Н 4.83; N 18.63.

3-Метил-8-(*N*-метиламінотіокарбоніл)-7-(4-хлорфеніл)-1,4-дигідропіразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он (IV д). Вихід 0.143 г (43 %), т.пл. 361—363 °С. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.ч., ДМСО-*d*₆, J, Гц): 2.34 с (3H, CH₃), 3.08 д (3H, NHCH₃, J=3.5 Гц), 7.55 м (2H, *n*-C₆H₄, J=8.0 Гц), 7.69 м (2H, *n*-C₆H₄, J=8.0 Гц), 10.17 шир.с (1H, NHCH₃), 13.60 с (1H, NH-6). ІЧ-спектр (KBr, ν, см⁻¹) 3200, 3100, 3000, 1700, 1610, 1570, 1500, 1440, 1370, 1350.

Знайдено, %: С 50.56; Н 3.34; N 21.24. С₁₄H₁₂ClN₅OS. Розраховано, %: С 50.38; Н 3.62; N 20.98.

РЕЗЮМЕ. 4-Аміно-3-метилтіо-6-*R*-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-они в присутствіі піридина реагують с такими СН-кислотами, как 3-арил-*N*-метил-3-оксопропантіоаміди, превращаясь при этом в 3-*R*-8-(*N*-метиламінотіокарбоніл)-7-арил-4,6-дигідропіразоло[5,1-с]-1,2,4]триазин-4-оны, структура которых доказана с помощью ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопии.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

SUMMARY. 4-Amino-3-methylthio-6-*R*-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-ones react with such CH-acids as 3-aryl-*N*-methyl-3-oxopropanthioamides in the presence of pyridine. The products of this transformation are 3-*R*-8-(*N*-methylaminothiocarbonyl)-7-aryl-1,4-dihydropyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazin-4-ones. Their structure was proved by IR and NMR ¹H spectroscopy.

1. Neunhoeffer H., Wiley P.F. Chemistry of 1,2,3-triazines and 1,2,4-triazines, tetrazines and pentazines. -New-York-Chichester: J. Wiley & Sons. -1978. -P. 1001—1004.
2. Dornow A., Pietsch H. // Ber. -1967. -**100**. -S. 2585—2592.
3. El-Barbary A.A., Mahmoud A., Loksha Y.M., Yasser M. // J. Heterocycl. Chem. -2001. -**38**, № 3. -P. 711—716.
4. Брицун В.Н., Базавова И.М., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // Химия гетероцикл. соединений. -2003. -№ 12. -С. 1844—1848.
5. Базавова И.М., Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Лозинский М.О. // Там же. -2003. -№ 6. -С. 937—940.
6. Брицун В.Н., Базавова И.М., Боднар В.Н. и др. // Химия гетероцикл. соединений. -2005. -№ 1. -С. 120—126.
7. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // Журн. орган. химии. -2005. -41, № 2. -С. 292—296.
8. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С. и др. // Изв. АН. Сер. Хим. -2005. -№ 3. -С. 757—760.
9. Брицун В.Н., Борисевич А.Н., Самойленко Л.С., Лозинский М.О. // Укр. хим. журн. -2005. -**71**, № 8. -С. 111—116.
10. The Aldrich Library of NMR Spectra. -EdII, Vol.2. Milwaukee: Aldrich Chem. Company, Inc. -1983. -P. 480—486.

Надійшла 17.03.2006