

БАКАЛАВРИАТ И СПЕЦИАЛИТЕТ

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ТРЕМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

А. М. Миронович



www.e.lanbook.com



**ЭБС
ЛАНЬ**

Л. М. МИРОНОВИЧ

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ТРЕМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

ДОПУЩЕНО

*Федеральным УМО в системе высшего образования
по укрупненной группе специальностей и направлений
подготовки «Химия» в качестве учебного пособия
для обучающихся по основным образовательным программам
высшего образования уровня бакалавриат, магистратура
и специалитет по направлению подготовки «Химия»
и специальности «Фундаментальная и прикладная химия»*



• САНКТ-ПЕТЕРБУРГ •
• МОСКВА • КРАСНОДАР •
• 2017 •

ББК 24.236я73

М 64

Миронович Л. М.

М 64 Гетероциклические соединения с тремя и более гетероатомами: Учебное пособие. — СПб.: Издательство «Лань», 2017. — 208 с.: ил. — (Учебники для вузов. Специальная литература).

ISBN 978-5-8114-2613-3

В учебном пособии излагаются основы химии гетероциклических соединений, имеющих в своем составе три и более гетероатома. Представлены основные способы получения оксадиазолов, тиадиазолов, триазолов, тетразолов, оксадиазинов, тиадиазинов, триазинов, тетразинов, их химические превращения, а также применение в различных областях. Учебный материал систематизирован по классам гетероциклических соединений. Приведены лабораторные методики получения некоторых представителей гетероциклических соединений с использованием доступных реагентов.

Учебное пособие соответствует требованиям программы, утвержденной учебно-методическим объединением по курсу «Химия» для студентов направления подготовки «Химия», специальности «Фундаментальная и прикладная химия».

Для студентов, аспирантов и преподавателей химических факультетов университетов и химико-технологических вузов.

ББК 24.236я73

Рецензенты:

В. В. МОСКВА — доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Российского химико-технологического университета им Д. И. Менделеева.

Х. С. ШИХАЛИЕВ — доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии Воронежского государственного университета.

Обложка

Е. А. ВЛАСОВА

© Издательство «Лань», 2017

© Л. М. Миронович, 2017

© Издательство «Лань»,
художественное оформление, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения и обозначения.	5
Предисловие.	6
Введение.	7
Глава 1. Пятичленные гетероциклы с тремя и более гетероатомами.	8
1.1. Оксадиазолы.	8
1.1.1. Способы получения оксадиазолов.	9
1.1.2. Химические свойства оксадиазолов.	12
1.2. Тиadiaзолы.	21
1.2.1. Способы получения тиadiaзолов.	23
1.2.2. Химические свойства тиadiaзолов.	27
1.3. Триазолы.	35
1.3.1. 1,2,3-Триазолы.	36
1.3.2. Получение 1,2,3-триазолов.	37
1.3.3. Химические свойства 1,2,3-триазолов.	41
1.4. 1,2,4-Триазолы.	49
1.4.1. Получение 1,2,4-триазолов.	49
1.4.2. Химические свойства 1,2,4-триазолов.	52
1.5. Тетразолы.	61
1.5.1. Получение тетразолов.	62
1.5.2. Химические свойства тетразолов.	67
1.6. Сидноны.	73
1.7. Дитиазолы.	81
Практикум.	85
Упражнения.	90
Глава 2. Шестичленные гетероциклы, содержащие различные гетероатомы.	93
2.1. Тиadiaзины.	93
2.1.1. Способы получения тиadiaзинов.	93
2.1.2. Химические свойства тиadiaзинов.	100
2.1.3. Бензотиadiaзины.	103
2.2. Дитиазины.	112
2.3. Оксатиазины.	121
Практикум.	125
Упражнения.	127

Глава 3. Шестичленные гетероциклы

с тремя и более атомами азота.	129
3.1. 1,2,3-Триазины.	131
3.1.1. Неконденсированные 1,2,3-триазины.	131
3.1.2. 1,2,3-Бензотриазины.	133
3.2. 1,2,4-Триазины.	139
3.2.1. Способы получения производных 1,2,4-триазинов. . . .	140
3.2.2. Химические свойства.	143
3.3. 1,3,5-Триазины.	165
3.3.1. Способы получения производных 1,3,5-триазина.	166
3.3.2. Химические свойства.	175
3.4. Тетразины.	188
3.4.1. Способы получения тетразинов.	189
3.4.2. Химические свойства.	190
Практикум.	196
Упражнения.	201
Литература.	205

СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

Alk – алкил

Ar – арил

Ac – ацил

Bn – бензил

Me – метил

Ts – тозил

Ph – фенил

Pu – пиридил

Et – этил

виц – вицинальный

гем – геминальный

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

м – мета

н – нормальный

о – орто

п – пара

ПФК – полифосфорная кислота

трет – третичный

ТГФ – тетрагидрофуран

ТМС – тетраметилсилан

УФ-спектроскопия – ультрафиолетовая спектроскопия

^1H ЯМР-спектроскопия – спектроскопия протонного магнитного резонанса

^{13}C ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах углерода ^{13}C

ПРЕДИСЛОВИЕ

Целью издания настоящего учебного пособия является углубленное изучение свойств гетероциклических соединений, содержащих в цикле три и более гетероатома.

Предлагаемое учебное пособие не только знакомит студента с получением и химическими свойствами пяти- и шестичленных гетероциклических соединений: оксадиазолов, тиадиазолов, триазолов, тетразолов, оксадиазинов, тиадиазинов, триазинов, тетразинов, но и показывает их связь с медициной, биохимией, защитой окружающей среды, а также с технологиями создания новых материалов.

Представленный в учебном пособии материал систематизирован и построен классически: рассмотрены общие свойства данного класса гетероциклических соединений; их получение, в том числе в промышленных масштабах; химические свойства, охватывающие кислотно-основные свойства, электрофильное и нуклеофильное замещение, а также реакции окисления, восстановления, фотолиза, термоллиза и образования новых конденсированных систем, идущих как с внутримолекулярной циклизацией, так и рециклизацией; рассмотрено практическое применение представителей данного класса гетероциклов, и заканчивается изучение данного класса соединений примерами лабораторных методик синтеза гетероциклических соединений и вопросами для самоподготовки. Материал учебного пособия носит обучающий характер и методически выдержан с учетом двухуровневой системы образования и будет полезен студентам-химикам.

Учебное пособие предназначено для углубленного изучения отдельных представителей химии гетероциклических соединений, являющихся неотъемлемой частью курса «Химия гетероциклических соединений» направления подготовки 04.03.01 «Химия», 04.04.01 «Химия» и специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия», а также для всех заинтересованных специалистов, работающих в области химии гетероциклических соединений.

Надеемся, что данное учебное пособие будет способствовать более глубокому изучению материала, касающегося гетероциклических соединений, имеющих три и более гетероатома в цикле.

ВВЕДЕНИЕ

Подготовка химика-органика, специализирующегося в области синтеза гетероциклических соединений, которые являются основой многих биологически активных веществ, нашедших широкое применение в фармакологии и сельском хозяйстве, не может осуществляться без углубленного изучения отдельных классов гетероциклических соединений. Гетероциклические соединения обладают и другими полезными свойствами: являются техническими и пищевыми красителями, антиоксидантами, фотоактивными материалами, присадками к топливам и маслам, используются в качестве полупроводниковых и фотоактивных материалов, а также взрывчатых веществ и во многих областях промышленности.

Лучший зарубежный учебник Дж. Джоуля и К. Миллса «Химия гетероциклических соединений» является «путеводителем» по современной химии гетероциклических соединений, в котором рассмотрены современные методы синтеза, в том числе катализируемые металлами, с использованием магнийорганических соединений, новейшие достижения в исследовании реакционной способности, и является фундаментальным учебным изданием для студентов и аспирантов химических вузов. Достаточное количество информации имеется в журнальных статьях, но не всегда доступных для студента, несмотря на сеть Интернет, и зачастую носит специфический характер.

В предлагаемом учебном пособии рассмотрены более подробно и доступно гетероциклические соединения, с тремя и более гетероатомами. Представленная в учебном пособии информация по отдельным классам гетероциклических соединений позволит студенту более глубоко изучить физические и спектральные характеристики, основные и специфические способы получения, а также реакционную способность в условиях современного органического синтеза, усвоить необходимость получения новых гетероциклических соединений исходя из практического их применения, особенно как биологически активных соединений (фармпрепаратов, пестицидов, антиоксидантов, добавок) и синтонов органического синтеза.

Автору трудно судить, насколько удачной оказалась реализация замысла, и он с искренней благодарностью примет любые замечания и предложения по усовершенствованию издания.

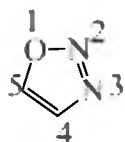
ГЛАВА 1. ПЯТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ТРЕМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

Пятичленные гетероциклы с тремя и более гетероатомами представлены в данном пособии оксадиазолами, тиадиазолами, триазолами, тетразолами, которые наиболее изучены в химии гетероциклических соединений и находят практическое применение в качестве биологически активных соединений.

Названия пятичленных гетероциклических соединений в системе Ганча – Видемана строятся следующим образом. Природу гетероатома отображают в префиксе окса- (O), тиа- (S), аза- (N); размер цикла составляет корень -ол (пять). Мера насыщенности определяется суффиксами -ол (ненасыщенный цикл), -олан или -олидин (насыщенный цикл). Число гетероатомов одного элемента обозначается в названии префиксами ди-, три-, тетра- и др. Нумерацию атомов в цикле ведут с атома кислорода или атома серы к ближайшему атому азота.

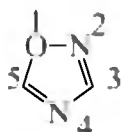
1.1. ОКСАДИАЗОЛЫ

Оксадиазолы представляют собой пятичленные гетероциклические системы, имеющие в своем составе один двухвалентный гетероатом (кислород) и два атома азота. Структура оксадиазолов представлена следующими формулами:



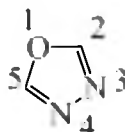
1.1.1

1,2,3-оксадиазол



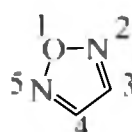
1.1.2

1,2,4-оксадиазол,
азоксим



1.1.3

1,3,4-оксадиазол



1.1.4

1,2,5-оксадиазол,
фуразан

Природные вещества, содержащие оксадиазольные циклы, неизвестны и синтезированы в лабораториях.

Независимо от расположения атомов азота в гетероцикле все оксадиазолы – слабые основания, что обусловлено индуктивным эффектом атома кислорода. Связь N-O сильно поляризована и под действием кислот или щелочей размыкается, иногда самопроизвольно, в отличие от оксазолов, которые устойчивы в щелочной среде. Введение атома

кислорода в гетероцикл уменьшает нуклеофильность по сравнению с азолами. Легко образует оксониевые соединения. Ароматические свойства выражены слабо. В отличие от азолов, оксадиазолы не имеют N-водородных атомов, поэтому реакции, протекающие с образованием N-анионов, невозможны.

В чистом виде 1,2,3-оксадиазол не выделен. 1,2,3-Оксадиазолы, структура которых установлена, имеют строение сиднонов (см. п. 1.6). Производные 1,3,4-оксадиазолов обладают термической стабильностью. 1,3,4-Оксадиазол – бесцветная жидкость с температурой кипения 150°C. 2-R-5-R-1,3,4-Оксадиазолы – бесцветные вещества: низшие алкилпроизводные оксадиазола – жидкости, которые при перегонке не разлагаются. Замена алкильного радикала арильным повышает температуры плавления и кипения. Нессимметрично замещенные 1,3,4-оксадиазолы плавятся и кипят при более низких температурах по сравнению с симметрично замещенными 1,3,4-оксадиазолами. Растворимость в воде неодинакова и зависит от природы заместителей.

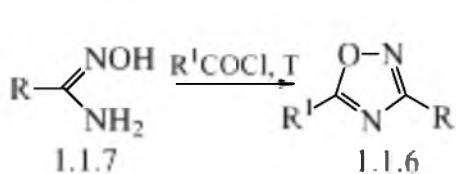
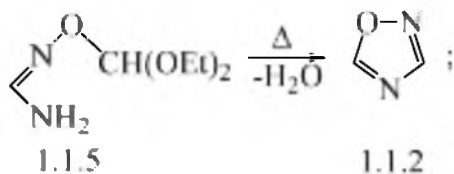
1,2,5-Оксадиазол – бесцветная жидкость с температурой кипения 98°C, нерастворима в воде, но хорошо растворима в органических растворителях.

1,2,4-Оксадиазол является неустойчивой жидкостью, но образует устойчивые комплексы с ионами тяжелых металлов. Устойчивы 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы.

Изучение УФ-спектров показало наличие π -сопряженной системы в оксадиазолах. Для 1,2,4-оксадиазола синглеты протонов в спектре ЯМР ^1H расположены при 8,7 м.д. (H-3) и 8,2 м.д. (H-5).

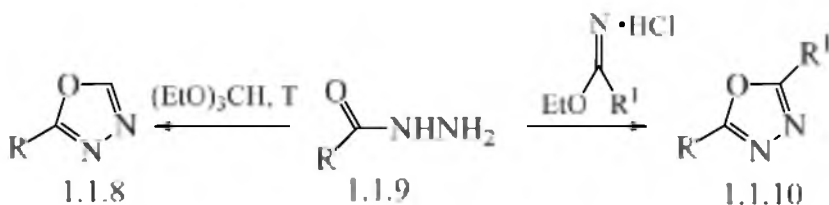
1.1.1. Способы получения оксадиазолов

В зависимости от расположения гетероатомов в циклической системе способы получения оксадиазолов различны. Мы остановимся на классических способах получения оксадиазолов.



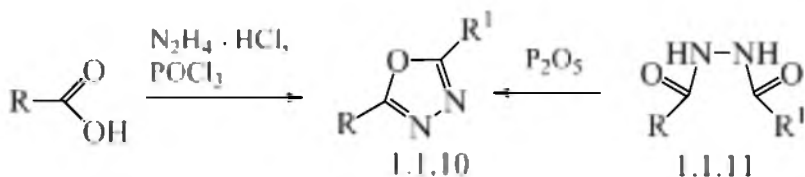
1,2,4-Оксадiazол (1.1.2) получен в 1884 г пиролизом незамещенных амидинов или их сложных эфиров (1.1.5). В случае замещенных амидинов выделяют 3-замещенные 1,2,4-оксадiazолы.

3- R -5- R^1 -1,2,4-оксадiazолы (1.1.6) получают ацилированием хлорангидридами кислот, карбоновыми кислотами замещенных амидоксимов (1.1.7) при нагревании. Модификацией метода является взаимодействие амидоксима, органической кислоты (в случае миндальной кислоты реакция протекает стереоселективно) и пептидного сочетающего агента.

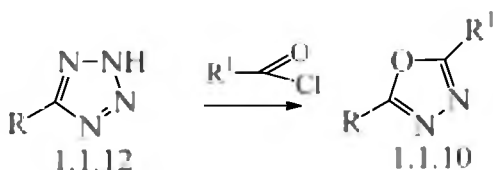


2- R -1,3,4-оксадiazолы (1.1.8) получают при кипячении N -ацилгидразинов (1.1.9) с избытком ортоэтилформиата (1:3). 2- R -5- R^1 -1,3,4-Оксадiazолы (1.1.10) с хорошим выходом получают реакцией конденсации N -ацилгидразинов (1.1.9) с гидрохлоридами иминоэфиров.

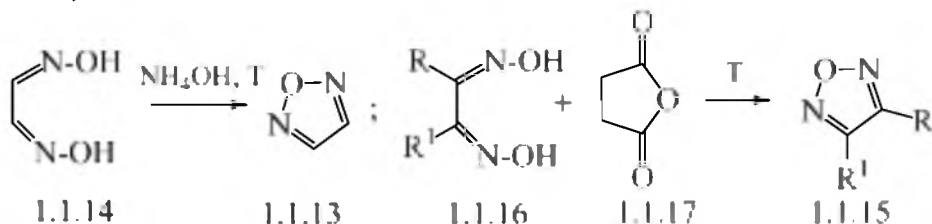
Отщеплением сероводорода от тиосемикарбазида в присутствии оксида свинца (II) в этаноле получают 2-амино-1,3,4-оксадiazол. Широко используют циклизацию N,N' -диацилгидразинов (1.1.11) в присутствии дегидратирующих агентов (конц. H_2SO_4 , P_2O_5) для получения 2- R^1 -5- R -1,3,4-оксадiazолов (1.1.10). Их можно получать и взаимодействием карбоновых кислот с солянокислым гидразином в присутствии POCl_3 .



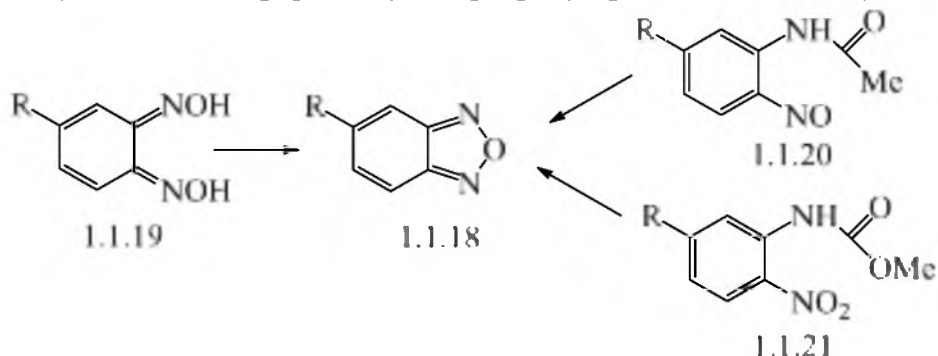
Описаны реакции получения 2- R^1 -5- R -1,3,4-оксадiazолов (1.1.10) с использованием азотсодержащих гетероциклических соединений. Так, при нагревании 2 H -тетразолов (1.1.12) с хлорангидридами кислот выделяют 2- R^1 -5- R -1,3,4-оксадiazол (1.1.10).



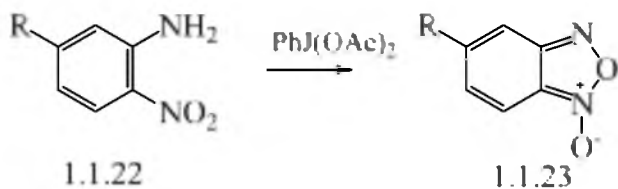
Основным способом получения 1,2,5-оксадиазолов является циклизация с использованием глиоксима и ангидридов кислот. 1,2,5-Оксадiazол (1.1.13) получают при нагревании глиоксима (1.1.14) в водном растворе аммиака или в щелочной среде. 3-R-4-R¹-1,2,5-оксадиазолы (1.1.15) получают при нагревании (150-170°C) замещенного глиоксима (1.1.16) с уксусным ангидридом или ангидридом янтарной кислоты (1.1.17).



Среди бензаннелированных производных оксадиазолов наиболее изучены бензофуразаны. Бензофуразаны (1.1.18) получают циклизацией α-диоксимов (1.1.19) или N-ацетил-*o*-нитробензамида (1.1.20) в присутствии гипохлорита натрия. Используют также термолиз (250-270°C) метиловых эфиров N-(*o*-нитроарил)карбоновых кислот (1.1.21).



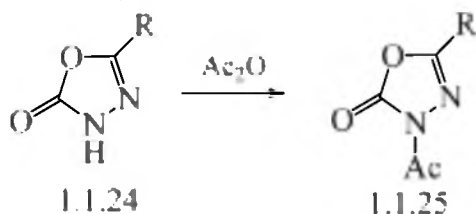
В случае циклизации *o*-нитроаминов (1.1.22) выделяют бензофу-роксаны (бензо-2,1,3-оксадiazол-N-оксиды) (1.1.23).



Существует много модификаций описанных методов получения производных оксадиазолов, а также специфических методов.

1.1.2. Химические свойства оксадиазолов

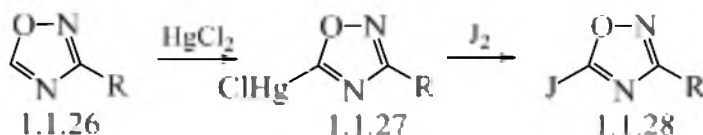
Оксадиазолы являются очень слабыми основаниями. Образование оксониевых соединений при действии электрофильных реагентов дестабилизируют цикл. Так, при действии электрофильных агентов на 1,3,4-оксадиазол в кислой среде происходит протонирование по атому кислорода с дальнейшим раскрытием оксониевого цикла. Нитрование и сульфирование для 1,3,4-оксадиазолов нехарактерно, но при наличии фенильных заместителей нитрование и сульфирование протекает в ароматическое кольцо. В случае оксо-, тиоксо-, amino-1,3,4-оксадиазолов возможно прохождение реакций алкилирования и ацилирования по атомам азота кольца.



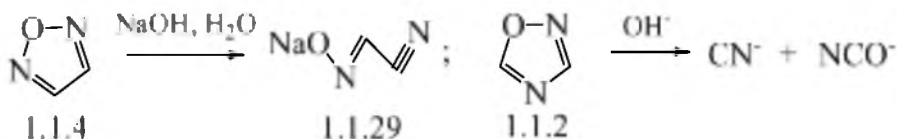
Так, при ацилировании уксусным ангидридом 5-оксо-3-R-1,3,4-оксадиазола (1.1.24) выделен 4-ацил-5-оксо-3-R-1,3,4-оксадиазол (1.1.25). В случае аминозамещенного 1,3,4-оксадиазола происходит алкилирование как по атому азота в положение 4 гетероцикла, так и по аминогруппе в зависимости от условий проведения реакции и применяемых реагентов.

1,2,4-Оксадиазол в водных растворах кислот и щелочей неустойчив, и поэтому реакции электрофильного замещения по атомам углерода практически не описаны, за исключением реакций меркурирования. Меркурирующие агенты являются слабыми электрофилами, но

реагируют с электронодефицитными гетероциклическими соединениями, в том числе оксадиазолами. Так, при действии дихлорида ртути (К.Моуссбосу) на 3-фенил-1,2,4-оксадиазол (1.1.26) в водной среде в присутствии ацетата натрия при комнатной температуре в течение месяца выделен 3-метил-5-хлормеркурий-1,2,4-оксадиазол (1.1.27), который реагирует с галогенами (кроме брома) с образованием галогенпроизводных – 3-метил-5-йод-1,2,4-оксадиазола (1.1.28). Замещение йодом проводят в водной среде в присутствии KJ при комнатной температуре.

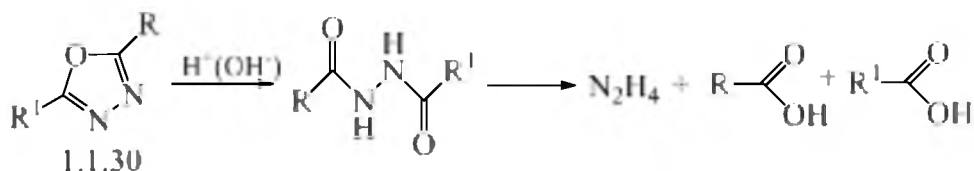


Для оксадиазолов характерны реакции нуклеофильного замещения. В большинстве случаев оксадиазолы под действием кислот или водной щелочи раскрывают цикл. Для большинства оксадиазолов раскрытие цикла проходит при комнатной температуре в течение небольшого промежутка времени. Так, 1,2,5-оксадиазол (1.1.4) в течение нескольких минут под действием водного раствора щелочи разрушается с образованием соответствующего цианопроизводного (1.1.29). 3,4-Дизамещенные-1,2,5-оксадиазолы устойчивы к действию щелочей и не претерпевают раскрытия цикла. Раскрытие цикла происходит и при действии щелочных растворов на 1,2,4-оксадиазолы (1.1.2).

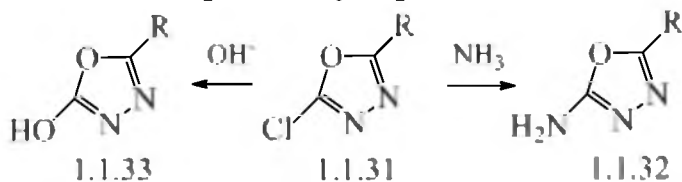


Установлено, что при действии на 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазол концентрированной серной кислоты не происходит сульфирование и размыкание цикла, а образуется двойная сернокислая соль, которая в разбавленных водных растворах гидролизуетсся с выделением исходного соединения.

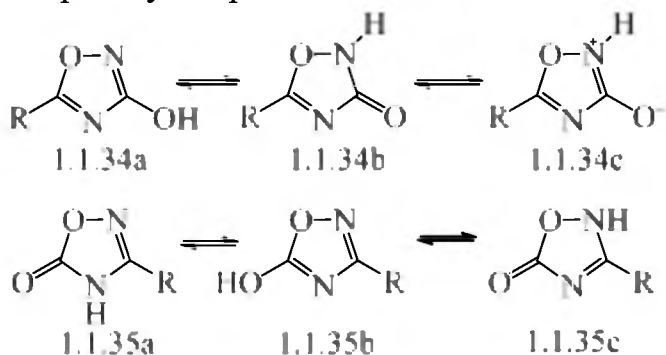
Основания и минеральные кислоты приводят к раскрытию цикла 2-R-5-R¹-1,3,4-оксадиазолов (1.1.30) с образованием смеси кислот и гидразина.



Описано нуклеофильное замещение галогена в оксадиазолах на amino-, гидрокси-, алкоксигруппы. Так, при нагревании 5-хлор-2-R-1,3,4-оксадиазола (1.1.31) с аммиаком или замещенными аминами выделяют 5-амино-2-R-1,3,4-оксадиазолы (1.1.32), а гидролиз соединения (1.1.31) приводит к 5-гидроксид-2-R-1,3,4-оксадиазолу (1.1.33). Установлено, что галоген, находящийся в положении 5 гетероцикла, легче подвергается нуклеофильному замещению по сравнению с галогеном, расположенным при атоме углерода в положении 2.



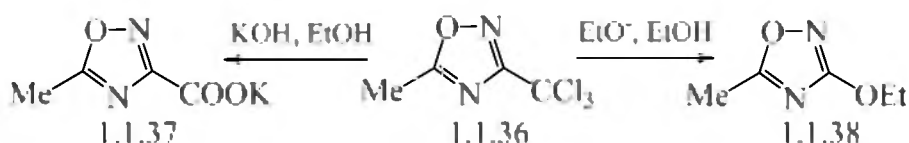
Аналогично проходит нуклеофильное замещение галогенов в 1,2,4-оксазолах. Для 3(5)-гидроксид-5(6)-R-1,2,4-оксадиазолов (1.1.34), (1.1.35) характерна таутомерия.



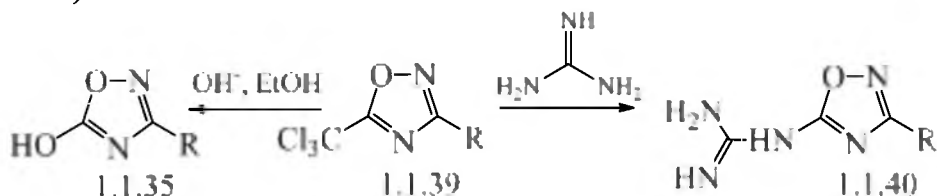
Установлено, что на преобладание таутомерной формы оказывает влияние природа растворителя. Так, в кристаллическом состоянии или хлороформе соединение (1.1.34) находится в форме оксосоедине-

ния (1.1.34б), а в ацетоне, этаноле преобладает форма (1.1.34а). Для соединения (1.1.35) преобладает оксоформа (1.1.35а). Таутомерия характерна для всех оксо- и аминоксадиазолов.

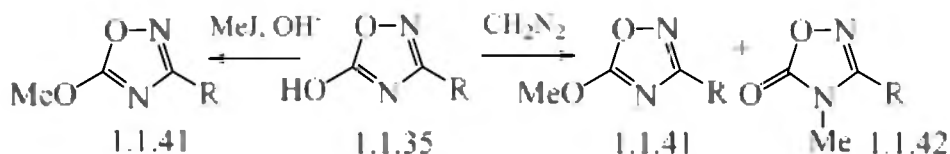
Легкоподвижной в реакциях нуклеофильного замещения является трихлорметильная группа в положениях 3 или 5 1,2,4-оксадиазолов. Так, гидролиз в щелочной спиртовой среде 5-метил-3-трихлорметил-1,2,4-оксадиазола (1.1.36) приводит к калиевой соли 3-карбокси-5-метил-1,2,4-оксадиазола (1.1.37), а нагревание с этилатом натрия в этаноле ведет к замещению группы $-CCl_3$ на этоксигруппу с выделением 5-метил-3-этокси-1,2,4-оксадиазола (1.1.38).



Если трихлорметильная группа находится в положении 5 гетероцикла, то гидролиз в щелочной спиртовой среде приводит к 5-гидрокси-3-R-1,2,4-оксадиазолу (1.1.35). Кипячение с гуанидином соединения (1.1.39) в спиртовой среде приводит к замещению трихлорметильной группы на амино с получением замещенного гуанидина (1.1.40).

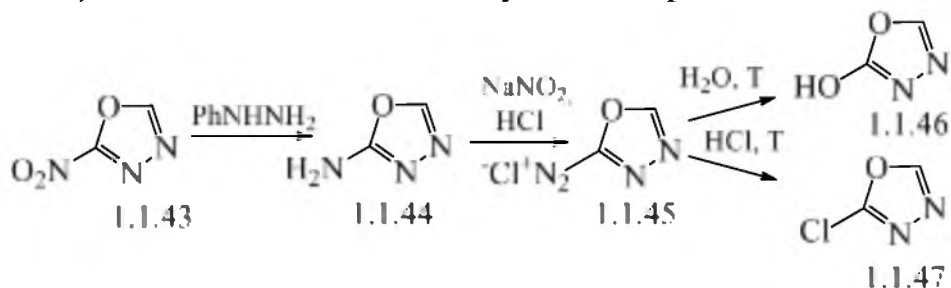


5-Метокси-3-R-1,2,4-оксадиазол (1.1.41) получают при действии диазометаном в эфире на 5-гидрокси-3-R-1,2,4-оксадиазол (1.1.35), в качестве побочного продукта выделен 4-метил-5-оксо-3-R-1,2,4-оксадиазол (1.1.42).

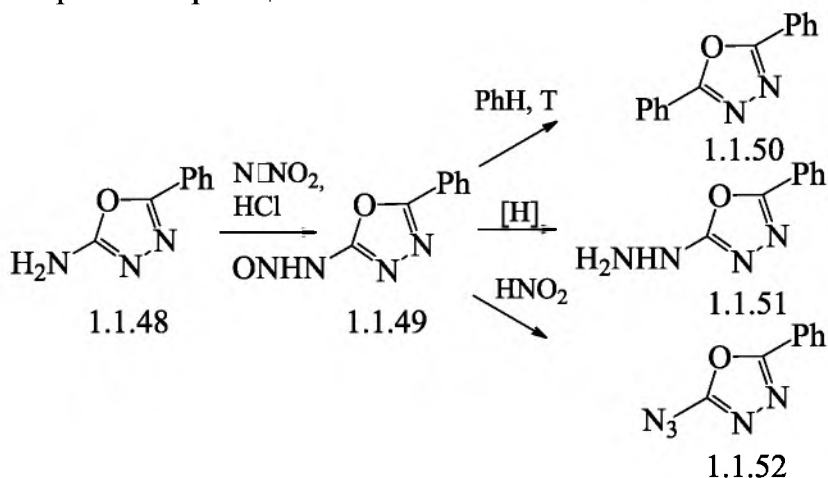


Соединение 1.1.41 с хорошим выходом получено при обработке йодистым метилом 5-гидрокси-3-*R*-1,2,4-оксадиазола (1.1.35).

Для получения разнообразных производных оксадиазолов используют реакции функционализации, например, аминогрупп. Многообразие химических превращений по аминогруппе рассмотрим на примере аминопроизводных оксадиазола. Нитрогруппа 2-нитро-1,3,4-оксадиазола (1.1.43) восстанавливается фенилгидразином до аминогруппы с выделением 2-амино-1,3,4-оксадиазола (1.1.44), восстановление цинком соединения (1.1.43) в соляной кислоте приводит к раскрытию цикла. Диазотирование нитрита натрия в соляной кислоте при 0-5°C приводит к диазосоединению (1.1.45), дальнейшее нагревание которого в воде позволяет выделить 5-гидрокси-1,3,4-оксадиазол (1.1.46), а кипячение в водной соляной кислоте позволяет выделить 2-хлор-1,3,4-оксадиазол (1.1.47). Диазопроизводное 1,3,4-оксадиазола (1.1.45) можно использовать для получения азокрасителей.

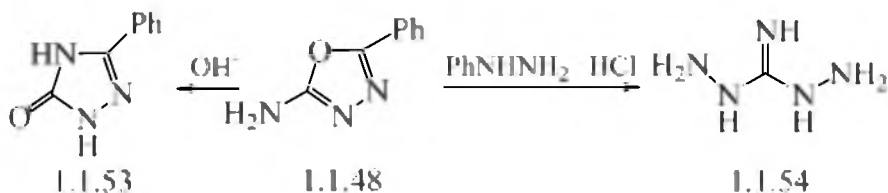


При наличии заместителя в положении 5 в 2-амино-1,3,4-оксадиазоле направление реакций меняется.

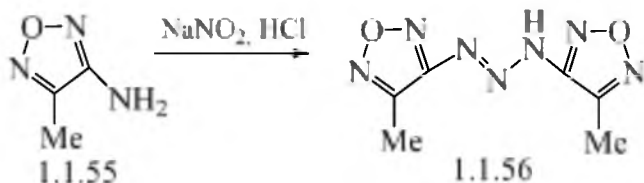


Так, 2-амино-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (1.1.48) при обработке нитритом натрия в соляной кислоте при 0-5°C превращается в 2-нитрозоамино-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (1.1.49), который при кипячении в бензоле образует 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазол (1.1.50), а восстановление позволяет получить 2-гидразино-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (1.1.51). Дальнейшая обработка соединения (1.1.49) азотистой кислотой приводит к выделению 2-азидо-5-фенил-1,3,4-оксадиазола (1.1.52).

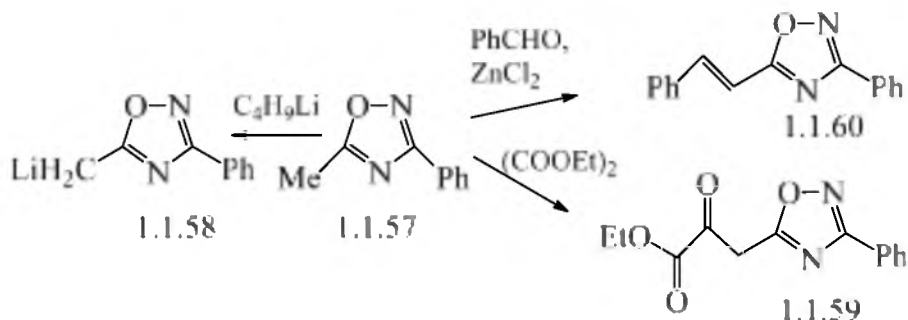
Нагревание 2-амино-5-фенил-1,3,4-оксадиазола (1.1.48) в щелочной среде ведет к перегруппировке с выделением 5-оксо-2-фенил-1,3,4-триазола (1.1.53), а нагревание с солянокислым фенилгидразином соединения (1.1.48) приводит к раскрытию цикла с получением диаминогуанидина (1.1.54).



При достаточной кислотности среды диазотирование 3-амино-4-метил-1,2,5-оксадиазола (1.1.55) приводит к продукту азосочетания – триазену (1.1.56).

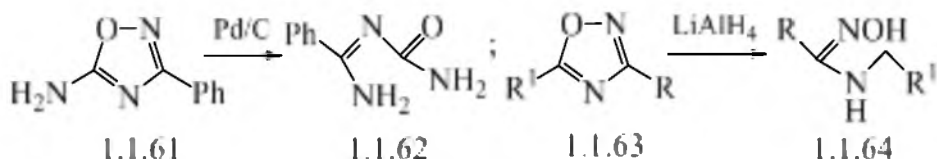


Метильная группа в 5-метил-3-фенил-1,2,4-оксадиазолах (1.1.57) является активной и литируется *n*-бутиллитием с образованием литиевого производного (1.1.58); вступает в конденсацию Кляйзена при нагревании с диэтилоксалатом с выделением этилового эфира 3-(3-фенил-1,2,4-оксадиазолил-5)пропанон-2-овой кислоты (1.1.59).

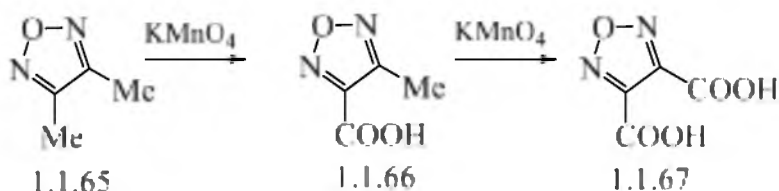


Кипячение 5-метил-3-фенил-1,2,4-оксадиазола (1.1.57) с бензальдегидом в присутствии хлористого цинка приводит к 1-фенил-2(3-фенил-1,2,4-оксадиазолил-5)этену (1.1.60).

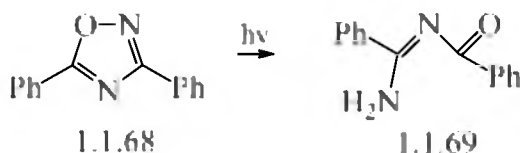
Восстановление гетероциклического кольца оксадиазолов не характерно. Обычно реакции восстановления приводят к раскрытию цикла. Так, 5-амино-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (1.1.61) при каталитическом восстановлении на Pd/C претерпевает раскрытие цикла по связи N-O с образованием ациламидоксимонов (1.1.62). Алюмогидрид лития вызывает расщепление цикла по связи C-O в 3-R-5-R-1,2,4-оксадиазолах (1.1.63) с образованием производных амидинов (1.1.64).



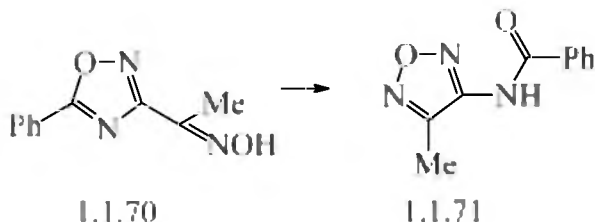
При наличии метильных групп в оксадиазолах происходит их окисление. Так, 3,4-диметил-1,2,5-оксадиазол (1.1.65) при окислении перманганатом калия последовательно окисляется до 4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (1.1.66) и 1,2,5-оксадиазол-3,4-дикарбоновой кислоты (1.1.67).



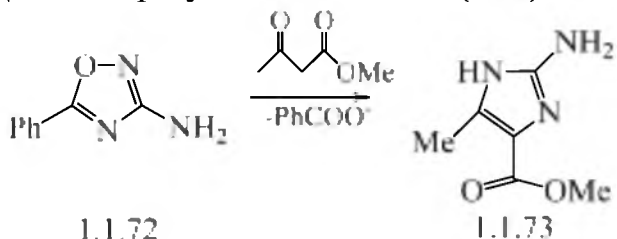
Фотолиз 3,5-дифенил-1,2,4-оксадиазола (1.1.68) происходит с разрывом связи N-O с образованием N-бензоилбензамидина (1.1.69).



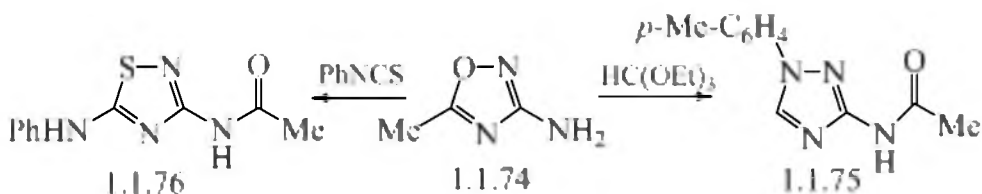
В некоторых случаях термоллиз приводит к перегруппировке. Г. Понцио и П. Грамантери исследовали термоллиз замещенного 1,2,4-оксадиазола (1.1.70) и показали, что происходит перегруппировка в 3-(N-бензоиламино)-4-метил-1,2,5-оксадиазол (1.1.71).



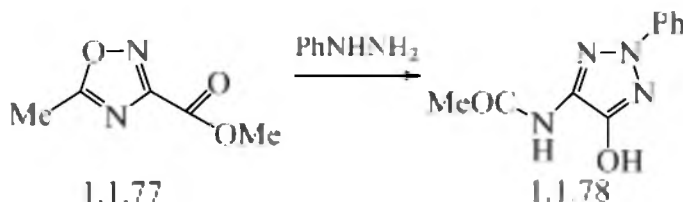
Наиболее исследованы многочисленные перегруппировки замещенных 1,2,4-оксадиазолов, в результате которых получены разнообразные гетероциклические соединения. Описана (М. Раций) трансформация 3-амино-5-фенил-1,2,4-оксадиазола (1.1.72) в метиловый эфир (2-амино-5-метил-1,3-дiazолил-4)карбоновой кислоты (1.1.73). Реакции ведут в ДМФА в присутствии основания (EtO^-) и нагревании.



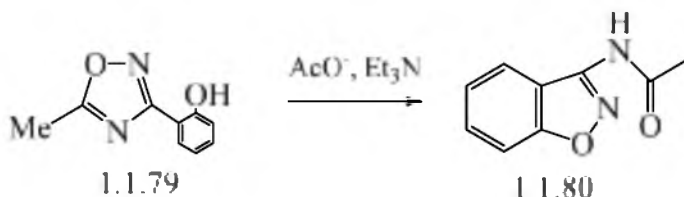
Наличие метильного заместителя в положении 5 гетероцикла приводит к трансформации 3-амино-5-метил-1,2,4-оксадиазола (1.1.74) под действием ортоэтилформиата с выделением замещенного 1,2,4-триазола (1.1.75), а кипячение с фенилизотиоцианатом ведет к выделению 3-ацетиламино-5-фениламино-1,2,4-тиадиазола (1.1.76).



Исследована (П. Грамантери и М. Раций) перегруппировка замещенного 1,2,4-оксадиазола (1.1.77) под действием фенилгидразина в 5-ацетиламино-4-гидрокси-2-фенил-2*H*-1,2,3-триазол (1.1.78).



На основе 5-метил-3(*o*-гидроксифенил)-1,2,4-оксадиазола (1.1.79) получен 3-ацетиламинобензоксазол (1.1.80). Реакцию проводили при pH 8,4 в уксусной кислоте в присутствии триэтиламина.

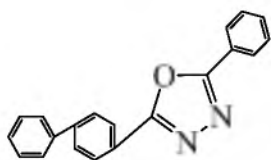


Производные оксадиазолов нашли широкое применение в качестве фармацевтических препаратов, пестицидов, добавок в полимерных материалах, красителях.

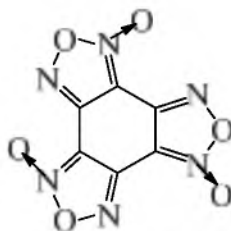
Приведем некоторые варианты применения оксадиазолов в различных областях. 2-Фенил-5-бифенилил-1,3,4-оксадиазол (PBD) (1.1.81) и 2-(4-бифенилил)-5-(1-нафтил)-1,3,4-оксадиазол применяют как сцинтилляторы для фиксирования β -излучения из космоса, γ -лучей и быстрых нейтронов. Применяют в химии полимеров как пестициды.

В качестве высокоэнергетических веществ применяют производные фурананов, содержащих нитро-, азидо-, нитраминогруппы. Бензотрифуроксан (бензо-трис-(1,2,5-оксадиазолил)-2-оксид, БТФ) (1.1.82)

является мощным взрывчатым веществом и применяется в смеси с другими ВВ и как детонатор.



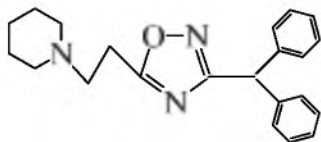
1.1.81



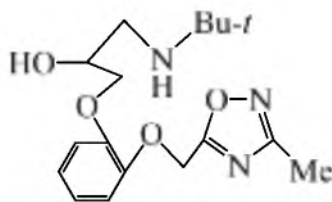
1.1.82

Найдены среди производных 1,2,4-оксадиазолов соединения с гербицидной активностью.

Производные 1,2,4-оксадиазолов являются противовоспалительными, анальгетирующими, жаропонижающими средствами. Найдены сосудорасширяющие, противоаллергические, противораковые средства. Широко применяют «Проксодиазин» (либексин) (1.1.83) как ненаркотическое противокашлевое средство. В качестве гипотензивного средства широко применяют «Проксодолол» (1.1.84), являющийся эффективным α - и β -адренблокатором.



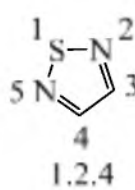
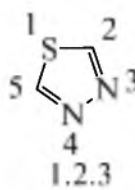
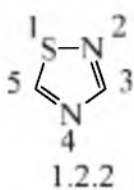
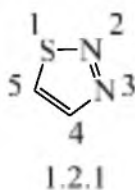
1.1.83



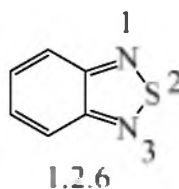
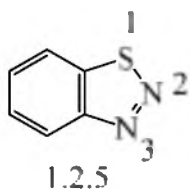
1.1.84

1.2. ТИАДИАЗОЛЫ

Тиадиазолы – гетероциклические соединения, содержащие в пятичленном кольце атом серы и два атома азота. Исследованы следующие структуры: 1,2,3-тиадиазол (1.2.1), 1,2,4-тиадиазол (1.2.2), 1,3,4-тиадиазол (1.2.3), 1,2,5-тиадиазол (1.2.4).



Широко распространены бензотиазолы: бензо[1,2,3]тиадиазол (1.2.5) и бензо[2,1,3]тиадиазол (1.2.6).



Тиадиазолы получены синтетическим путем. Неизвестны вещества природного происхождения, содержащие тиадиазольный цикл.

1,2,3-Тиадиазол устойчив к действию кислот, но разрушается под действием оснований с выделением азота.

1,2,4-Тиадиазол – жидкость с температурой кипения 121°C. 1,2,4-Тиадиазол хотя и обладает термической лабильностью, но разрушается под действием кислот и щелочей. 1,2,4-Тиадиазол – слабое основание и образует с кислотами легко гидролизующиеся соли.

1,2,5-Тиадиазол (получен в 1957 г.) является жидкостью с температурой кипения 94°C. Обладает высокой термостабильностью (не разлагается при нагревании до 350°C), устойчив к действию кислот щелочей, окислителей, но разрушается под действием восстановительных агентов. Является очень слабым основанием. Соли легко гидролизуются. Имеет плоскую структуру молекулы.

1,3,4-Тиадиазол (получен в 1882 г.) является ароматическим соединением, но по величине энергии делокализации электронов уступает 1,2,5-тиадиазолу. Распределение электронной плотности на атомах гетероцикла следующее: S(1) +0,086; C(2) +0,099; N(3) –0,142. Длины связей между атомами в гетероцикле, Å: S-C 0,571; C-N 0,730; N-N 0,584. Дипольный момент равен 3,28 D.

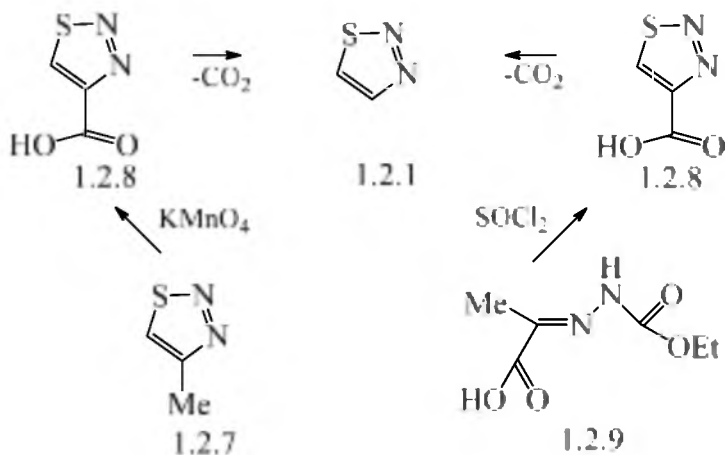
По уменьшению ароматичности в зависимости от расположения атомов в тиадиазолах их можно расположить в следующий ряд: 1,2,5-тиадиазол > 1,3,4-тиадиазол.

Бензо[2,1,3]тиадиазол – бесцветные кристаллы с температурой плавления 44°C, температурой кипения 206°C. Растворим в органических растворителях, перегоняется с водяным паром. Является слабым основанием, но протонируется 96%-ной серной кислотой.

1.2.1. Способы получения тиadiaзолов

Способы получения тиadiaзолов зависят от расположения атомов азота в гетероцикле и представлены многочисленными примерами. Мы рассмотрим наиболее широко применяемые способы получения.

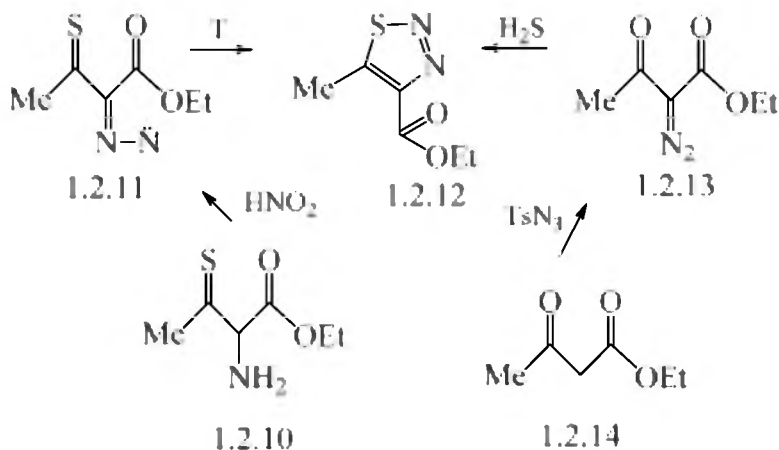
Незамещенный 1,2,3-тиадиазол (1.2.1) впервые получен окислением 4-метил-1,2,3-тиадиазола (1.2.7) в водной среде KMnO_4 ($\text{pH} < 7$) с последующим декарбоксилированием при повышенных температурах 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (1.2.8). К основным способам получения относят взаимодействие замещенных гидразонов (1.2.9) с хлористым тионилем.



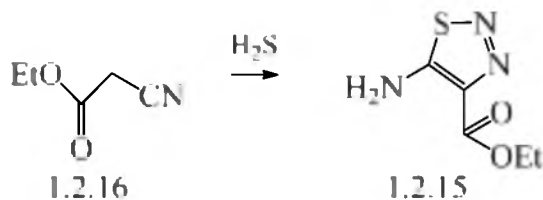
Распространенным методом получения является циклизация нитреннов (1.2.11), получаемых диазотированием этилового эфира α -тиоацетилглицина (1.2.10), с выделением 5-метил-4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазола (1.2.12).

Модификацией метода является использование диазоацетоуксусного эфира (1.2.13), легко получаемого из ацетоуксусного эфира (1.2.14) обработкой тозилат азидом в абсолютном эфире в присутствии

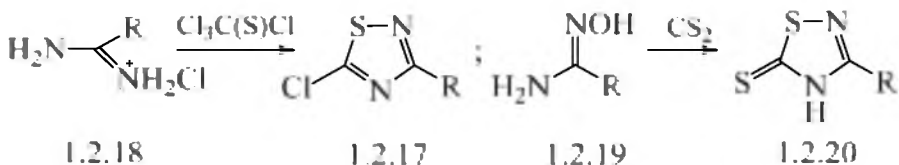
Et_3N . Пропускание сероводорода через раствор соединения (1.2.13) в щелочной среде (NH_4OH) приводит к соединению (1.2.12).



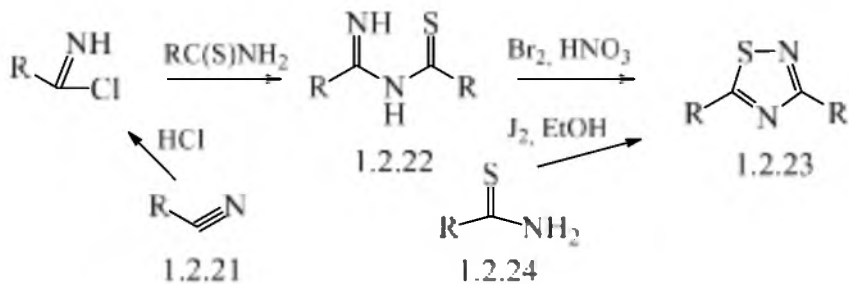
Используя различные агенты, можно вводить в тиадиазольный цикл различные заместители. 5-Амино-4-этоксикарбонил-1,2,3-тиадиазол (1.2.15) с хорошим выходом получают при пропускании H_2S под давлением через раствор цианоуксусного эфира (1.2.16) с последующим интенсивным перемешиванием полупродукта реакции в толуоле в присутствии Et_3N при охлаждении.



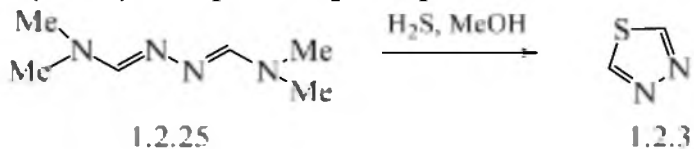
Для получения замещенных 1,2,4-тиадиазолов используют нитрилы, тиамины, амидины, амидоксиды и другие реагенты. Так, 5-хлор-3-R-1,2,4-тиадиазолы (1.2.17) легко получают при взаимодействии амидинов (1.2.18) с перхлорметилмеркаптаном в водном щелочном растворе при невысоких температурах (8°C). Если обрабатывать амидоксиды (1.2.19) сероуглеродом в среде полярного растворителя, то выделяют 5-тиоксо-3-R-1,2,4-тиадиазол (1.2.20).



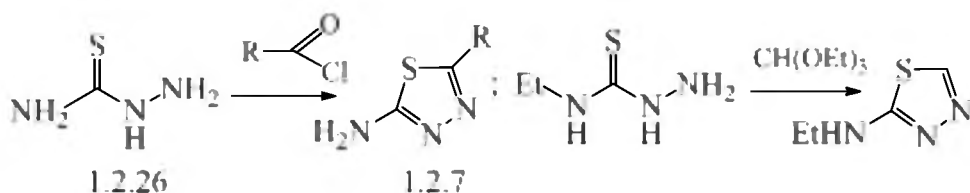
3,5-Дизамещенные 1,2,4-тиадиазолы обычно получают конденсацией замещенного нитрила (1.2.21) с тиоамидом в абсолютном эфире в присутствии HCl. Реакция протекает через образование N-тиоациламидинов (1.2.22), которые окисляют (чаще всего галогенами) до 3-R-5-R-1,2,4-тиадиазолов (1.2.23). Можно использовать окисление тиоамидов (1.2.24) галогенами, а также пероксидом водорода, озоном. Реакцию проводят в спиртовой среде. Аналогичные соединения получают и при использовании тиомочевин.



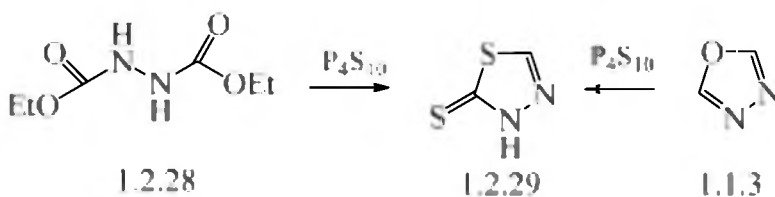
Производные 1,3,4-тиадиазола в основном получают циклизацией различных производных гидразина. Незамещенный 1,3,4-тиадиазол (1.2.3) получен взаимодействием сероводорода с N,N-диметилформамидином (1.2.25) в спиртовой среде при комнатной температуре.



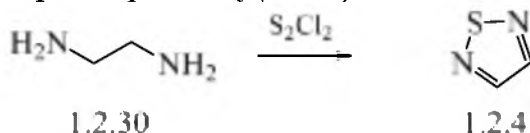
Широко применяют циклизацию тиосемикарбазида (1.2.26) с хлорангидридами кислот для получения 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазолов (1.2.7). Можно использовать муравьиную кислоту, сероуглерод, ортомуравьиный эфир в качестве циклизующего агента. В случае использования ортоэтилформиата при нагревании до 80°C получают аминокзамещенные тиадиазолы.



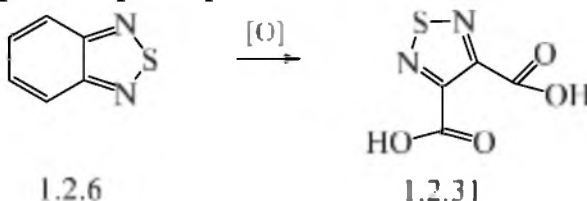
Для получения серосодержащих тиадиазолов используют N,N'-диацилгидразины (1.2.28), которые при нагревании в ксилоле с сульфидами фосфора приводят к 2-тиоксо-3H-1,3,4-тиадиазолам (1.2.29). Описан метод получения 2-тиоксо-3H-1,3,4-тиадиазолов (1.2.29) обработкой сульфидами фосфора соответствующего 1,3,4-оксадиазола (1.1.3).



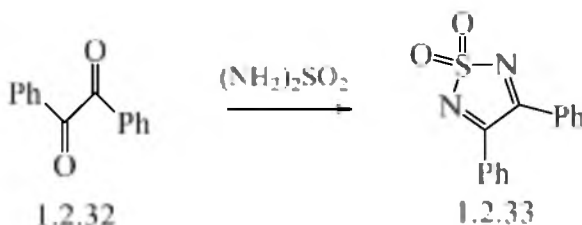
Незамещенный 1,2,5-тиадиазол (1.2.4) получают окислительной циклизацией 1,2-диаминоэтана (1.2.30). В качестве окислителей применяют двухлористую серу, тионил хлорид. Реакцию ведут при нагревании в полярном растворителе (ДМФА).



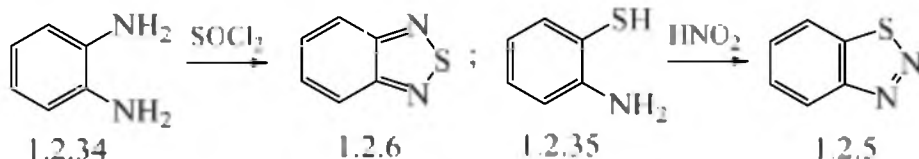
Наиболее распространенным методом синтеза 1,2,5-тиадиазолов является окисление (KMnO₄, O₃, H₂CrO₄) бензо[2,1,3]тиадиазола (1.2.6), идущее с раскрытием цикла и выделением 1,2,5-тиадиазоло-3,4-дикарбоновой кислоты (1.2.31), которую можно последовательно декарбоксилировать при нагревании.



В качестве исходного агента для циклизации можно использовать α -дикетоны (1.2.32), которые при комнатной температуре под действием $(\text{NH}_2)_2\text{SO}_2$ в спиртовой среде в присутствии HCl образуют 1,2,5-тиадиазолдиоксид-1,1 (1.2.33).



Бензо[2,1,3]тиадиазол (1.2.6) с хорошими выходами образуется при нагревании тионил хлорида с *o*-диаминобензолом (1.2.34).



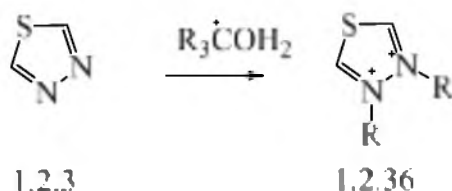
Модификацией метода является использование SO_3 . В случае *o*-аминотиофенола (1.2.35) с использованием реакции диазотирования (нитритом натрия в соляной кислоте или нитритом натрия в уксусной кислоте) выделяют бензо[1,2,3]тиадиазол (1.2.5). Заместители в бензольном кольце не влияют на процесс циклизации.

1.2.2. Химические свойства тиадиазолов

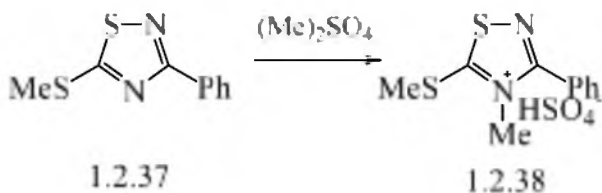
Тиадиазолы – очень слабые основания, что обусловлено индуктивными эффектами гетероатомов. Тиадиазолы – более устойчивые системы по сравнению с оксадиазолами. Отношение к кислотам и щелочам неоднозначно. Так, 1,2,3-тиадиазолы устойчивы к действию кислот, но разрушаются под действием оснований с выделением азота. 1,2,4-Тиадиазол и 1,2,5-тиадиазол разрушаются под действием кислот

и щелочей, при этом 1,2,4-тиадиазол образует с кислотами легко гидролизующиеся соли. Наличие заместителей в тиадиазольном цикле повышает устойчивость их к действию кислот, оснований.

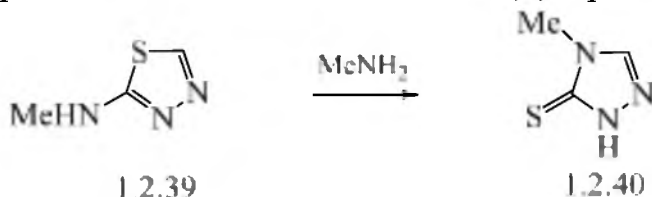
Реакции электрофильного замещения по атомам углерода тиадиазольного цикла практически не описаны. Электрофильное замещение протекает в бензольное кольцо при наличии фенильного заместителя в гетероцикле. Например, нитрование протекает в бензольное кольцо. Описано электрофильное дейтерирование для 1,2,5-тиадиазола при действии D_3PO_4 ($250^\circ C$). При использовании сильных алкилирующих агентов (например, соли триалкилоксония) возможно получение дичетвертичных солей (1.2.36) на основе 1,3,4-тиадиазола (1.2.3).



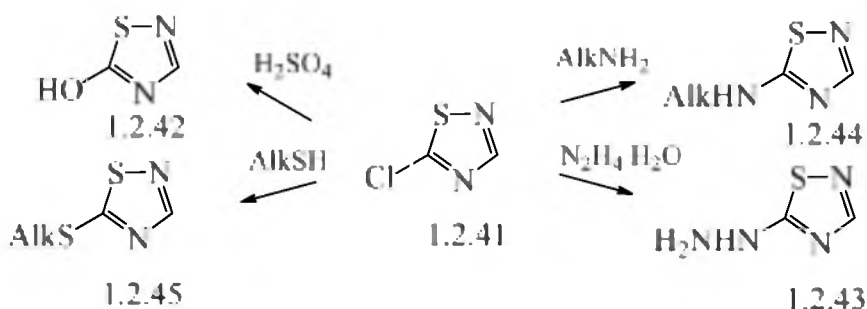
5-Метилмеркапто-3-фенил-1,2,4-тиадиазол (1.2.37) при обработке диметилсульфатом приводит к получению соли тиадиазолия (1.2.38).



Нуклеофильные реагенты могут вызывать раскрытие цикла, особенно незамещенных тиадиазолов, с элиминированием азота. Иногда сильные нуклеофилы ведут к перегруппировкам. Так, 2-метиламино-1,3,4-тиадиазол (1.2.39) при действии метиламина в метаноле ($150^\circ C$) перегруппировывается в 4-метил-3-тиоксо-2H-1,2,4-триазол (1.2.40).

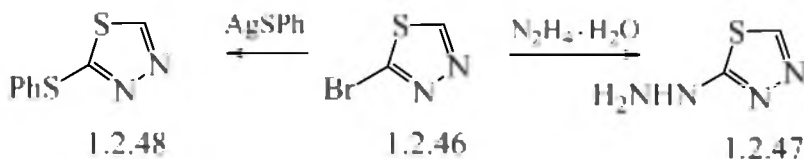


Наиболее характерно замещение галогена в тиадиазольных циклах под действием нуклеофильных агентов. Легкость нуклеофильного замещения галогена зависит от расположения гетероатомов в цикле и положения галогена. Атом галогена в положении 3 в 1,2,4-тиадиазоле инертен и не вступает в реакции нуклеофильного замещения, но описаны некоторые реакции нуклеофильного замещения под действием сильных нуклеофилов (алкоксидов). Галоген в положении 5 в 1,2,4-тиадиазоле (1.2.41) является реакционноспособным и легко подвергается нуклеофильному замещению: гидролизуется под действием концентрированной серной кислоты до 5-гидрокси-1,2,4-тиадиазола (1.2.42); при кипячении с гидразингидратом выделены 5-гидразино-1,2,4-тиадиазолы (1.2.43); при нагревании с аммиаком или аминами в растворителе получены 5-алкиламино-1,2,4-тиадиазолы (1.2.44), а обработка меркаптанами ведет к выделению 5-алкилмеркапто-1,2,4-тиадиазолов (1.2.45).

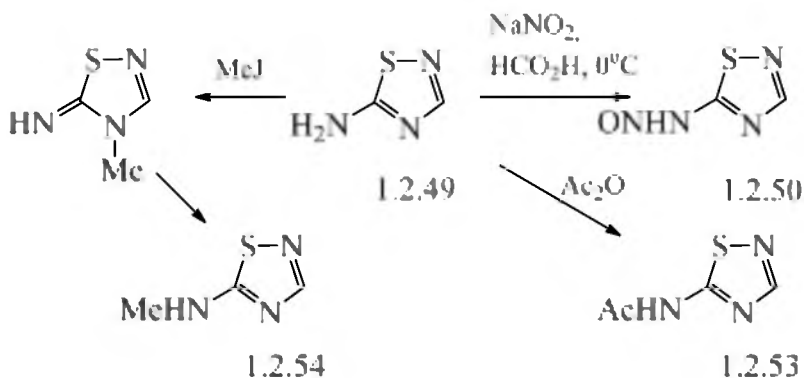


Отношение констант скоростей реакций нуклеофильного замещения для 5-хлор-3-фенил-1,2,4-тиадиазола, 5-хлор-2-фенил-1,2,4-тиадиазола и 3-хлор-5-фенил-1,2,4-тиадиазола составляет 7000:64:1.

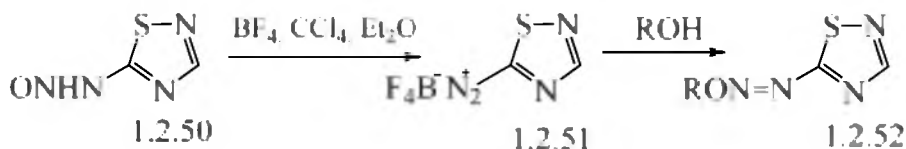
Нуклеофильное замещение хорошо уходящих групп легко протекает и для галогензамещенных 1,3,4-тиадиазола, 1,2,5-тиадиазола. Нагревание с гидразингидратом 5-бром-1,3,4-тиадиазола (1.2.46) приводит к 5-гидразино-1,3,4-тиадиазолу (1.2.47), а при обработке тиофенолятом серебра выделен 5-фенилмеркапто-1,3,4-тиадиазол (1.2.48).



Большинство реакций заместителей в тиадиазольном кольце аналогичны превращениям других ароматических систем. Приведем примеры для типичных реакций по аминогруппе в тиадиазоле на примере 5-амино-1,2,4-тиадиазола (1.2.49).



Аминогруппа диазотируется в обычных условиях с получением солей диазония, но в случае 5-амино-1,2,4-тиадиазола при действии нитрита натрия в муравьиной кислоте при 0°C получают устойчивый 5(N-нитрозоамино)-1,2,4-тиадиазол (1.2.50), который превращается в соль диазония (1.2.51) только при дальнейшей обработке сильной кислотой.



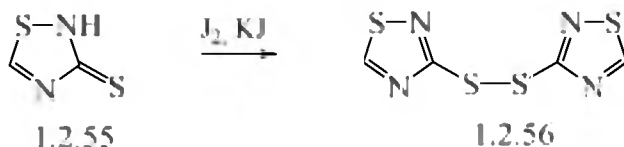
Соль диазония (1.2.51) можно выделить при обработке 5-амино-1,2,4-тиадиазола (1.2.49) тетрафторборатом диазония в одну стадию. Соль диазония (1.2.51) при действии спиртов превращается в диазосоединение (1.2.52). Можно ввести различные заместители, варьируя условия. Вступают в реакции азосочетания, например, с фенолами, образуя азокрасители.

Ацилирование распространенными ацилирующими агентами проходит по аминогруппе с образованием 5-ациламино-1,2,4-тиадиазола (1.2.53), при этом атомы азота гетероцикла не ацилируются. Метилирование проходит по атому N-4 гетероцикла, но при стоянии про-

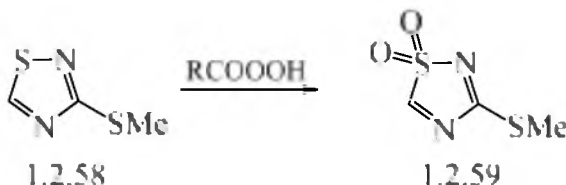
исходит перегруппировка с выделением 5-метиламино-1,2,4-тиадиазола (1.2.54). Легко проходят реакции с альдегидами и кетонами по аминогруппе при нагревании с выделением соответствующих иминов. Метильная группа в тиадиазолах является активной и может галогенироваться с дальнейшим превращением в гидроксиметильную группу. Метильные заместители в 5-метил-1,2,4-тиадиазолах реагируют с *n*-бутиллитием с образованием 5-литийметил-1,2,4-тиадиазола. Метильные группы в тиадиазолах могут вступать в реакции конденсации.

В основном тиадиазолы устойчивы к действию восстановителей, но описано, что при действии никеля Ренея на 2-гидрокси-5-фениламино-1,2,4-тиадиазол происходит раскрытие цикла с образованием 1-фенил-2-тиобиурета.

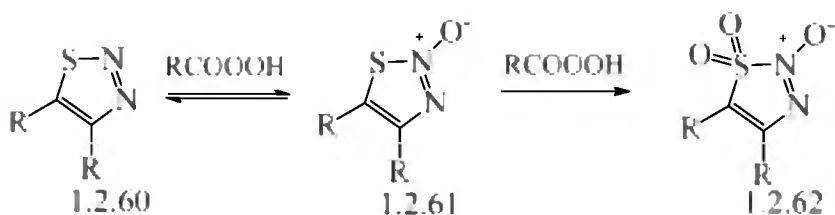
Реакции окисления не типичны для тиадиазолов, но возможно окисление метильных групп тиадиазола до соответствующих тиадиазолкарбоновых кислот при окислении перманганатом калия. Окисление 3-тиоксо-1,2,4-тиадиазолов (1.2.55) раствором Люголя приводит к выделению дисульфидов (1.2.56).



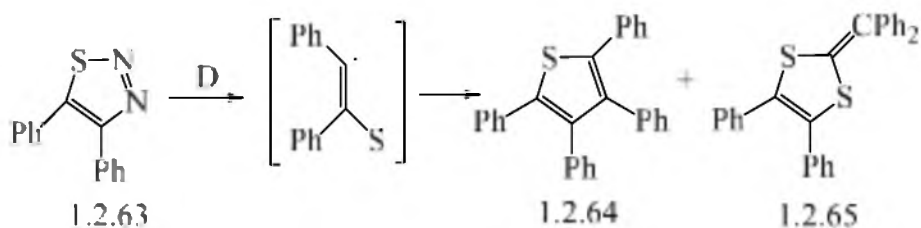
Применение надкислот (или хлорной воды) при окислении 3-алкилмеркапто-1,2,4-тиадиазолов (1.2.58) позволяет получить соответствующие сульфоксиды или сульфоны (1.2.59).



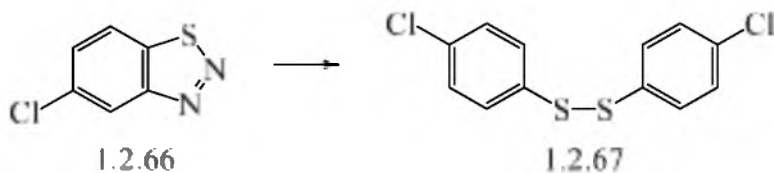
При действии надкислот на 4-R-5-R-1,2,3-тиадиазолы (1.2.60) выделяют 2-оксид-4-R-5-R-1,2,3-тиадиазола (1.2.61), который при избытке надкислоты окисляется далее до сульфонов (1.2.62).



Изучены реакции термоллиза и фотолиза тиадиазолов. 1,2,5-Тиадиазол термически устойчив. При нагревании 4,5-дифенил-1,2,3-тиадиазола (1.2.63), происходит раскрытие цикла с элиминированием азота и циклизацией промежуточного бирадикала с выделением 2,3,4,5-тетрафенилтиофена (1.2.64) и 4,5-дифенил-2-дифенилметилден-1,3-дитиола (1.2.65). Пиролизом замещенных 1,2,3-тиадиазолов получают труднодоступные тиацилкарбены, а также тиокетены.

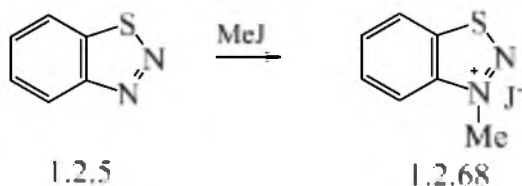


Химические свойства бензотиадиазолов зависят от заместителей в бензольном кольце. Так, 5-хлорбензо[1,2,3]тиадиазол (1.2.66) под действием нуклеофилов в водном диметилсульфоксиде претерпевает раскрытие тиадиазольного кольца с образованием 4,4'-дихлордифенилдисульфида (1.2.67).

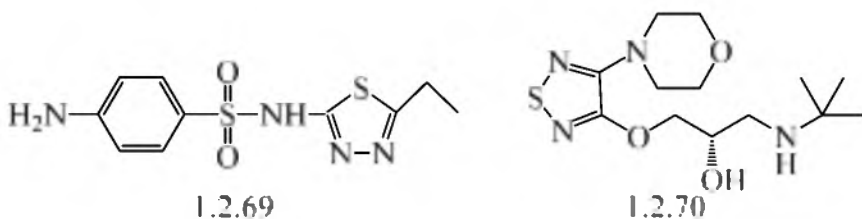


Кватернизация бензо[1,2,3]тиадиазола (1.2.5) под действием электрофильных агентов (диметилсульфата, галогеналканов) проходит по атому азота в положение 3 гетероцикла с образованием солей

бензо[1,2,3]тиадиазолия (1.2.68). Действие других электрофилов приводит к электрофильному замещению в положении 4(7) бензольного кольца бензо[1,2,3]тиадиазола.

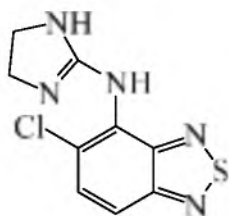


Производные тиадиазола находят разнообразное применение. Описано применение производных тиадиазола в качестве лекарственных препаратов с различной фармакологической активностью. В качестве сульфаниламидного препарата применяют этазол (1.2.69), в состав которого входит 1,3,4-тиадиазольный цикл, обладающий антибактериальной активностью в отношении стрептококков, пневмококков.

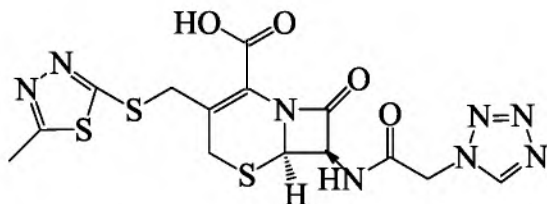


1,2,5-Тиадиазольный цикл входит в состав тимолола (1.2.70), применяемого в каплях для глаз и являющегося бета-андреблокатором, оказывающим противоглаукомное, гипотензивное действие. Тиазанидин (1.2.71) – производное бензо[2,1,3]тиадиазола – является миорелаксантом центрального действия и подавляет полисинаптические и спинномозговые рефлексy.

Замещенные 1,2,4-тиадиазолы применяют для лечения нейрогенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера. Так, хорошо известен цефазолин (1.2.72) – антибиотик первого поколения цефалоспоринов, оказывающий антимикробное (бактерицидное) действие.

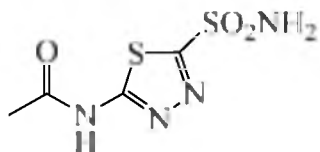


2.1.71

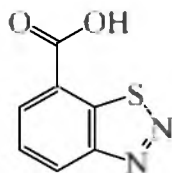


1.2.72

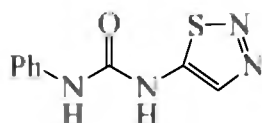
Диакарб (1.2.73) оказывает мочегонный эффект, является противосудорожным средством и проявляет противоглаукомное действие. 3,5-Диамино-1,2,4-тиадиазол (Ампизол) (1.2.74) является эффективным антигипоксантом.



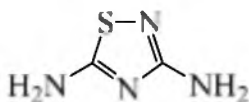
1.2.73



1.2.76



1.2.75



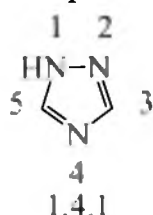
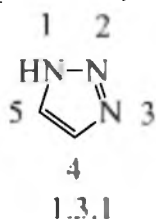
1.2.74

Некоторые тиадиазолы применяют в качестве пестицидов. Производное 1,2,3-тиадиазола – тиадизурон (дропп) (1.2.75) является дефолиантом для средневолокнистого хлопка. Бензо[1,2,3]тиадиазол-7-карбоновая кислота (1.2.76) применяется в качестве пестицида.

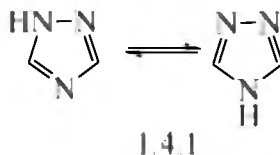
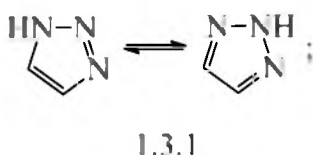
На основе amino-1,2,4-тиадиазолов получены красители. Замещенные 2-амино-1,3,4-тиадиазолов используют в качестве синтетических красителей (ярко-красные оттенки) для крашения полиэфирных тканей. На основе 1,3,4-тиадиазолов получены полимерные материалы. Нашли применение тиадиазолы и в аналитической практике.

1.3. ТРИАЗОЛЫ

Триазолы – пятичленные ароматические гетероциклические соединения, имеющие в гетероцикле два атома углерода и три атома азота. В зависимости от расположения атомов азота в гетероцикле различают: 1,2,3-триазол (озотриазол, вицинальный триазол) (1.3.1) и 1,2,4-триазол (пирродиазол, симметричный триазол) (1.4.1).



Незамещенные или С-замещенные триазолы могут существовать в двух таутомерных формах:



1H-1,2,3-триазол 2H-1,2,3-триазол 1H-1,2,4-триазол 4H-1,2,4-триазол

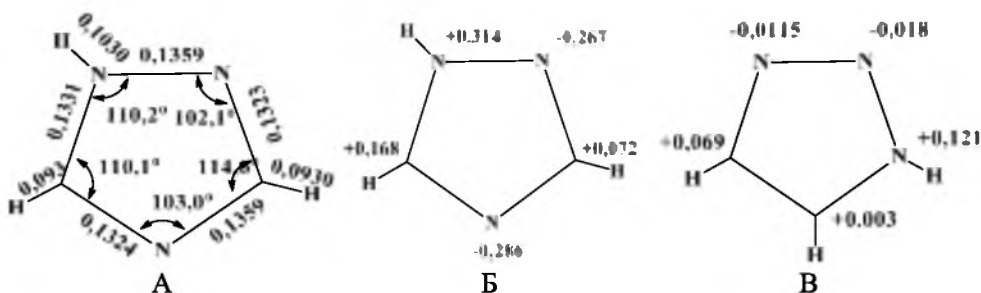
Триазолы являются ароматическими системами и представляют собой планарную бл-электронную систему. Способность к реакциям электрофильного замещения по атомам углерода триазольного кольца падает по сравнению с диазолами, но увеличивается вероятность электрофильного замещения по атому азота за счет неподеленных пар электронов на нем. Возможно образование четвертичных солей. На реакционную способность триазолов оказывает влияние расположение атомов азота в гетероцикле. Триазолы, за некоторым исключением, устойчивы к действию кислот, окислителей и нагреванию.

Молекулы триазолов полярны, и дипольные моменты составляют для: 1,2,3-триазола – 5,9 D, а для 1,2,4-триазола – 10,57 D.

Триазолы, не имеющие заместителей при атомах азота кольца, проявляют как кислотные, так и основные свойства. Эффект снижения основности при введении третьего атома азота наиболее выражен у 1,2,3-триазола по сравнению с диазолами, при этом кислотность соединений увеличивается. По кислотности триазолы сравнимы с фенолом,

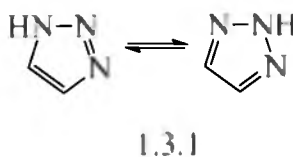
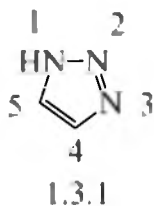
но как основания уступают пиразолу. Для 1,2,3-триазола pK_a составляет 9,4, pK_{BH^+} 1,17; для 1,2,4-триазола соответственно 10,3 и 2,2. Основность триазолов уменьшается в ряду: 1,2,4-триазол > 1,2,3-триазол.

Распределение электронной плотности на атомах гетероцикла неравномерно. Длины связей, валентные углы в гетероцикле по данным рентгеноструктурного анализа представлены для 1,2,4-триазола на диаграмме А, распределение электронной плотности на атомах гетероцикла – на диаграмме Б для 1,2,4-триазола и на диаграмме В для 1,2,3-триазола.



Величины химических сдвигов протонов в спектрах ЯМР 1H следующие: для 1,2,3-триазола 7,75 м.д.(DMSO- d_6), 7,9 м.д.(CDCl $_3$); для 1,2,4-триазола – 7,9 м.д. (C-3) и 8,85 м.д. (C-5). Спектр 1H ЯМР 1,2,3-триазола, снятый в дейтероацетоне, показал температурную зависимость сдвигов протонов, что подтверждает одновременное существование 1*H* – и 2*H*-форм при низких температурах растворов.

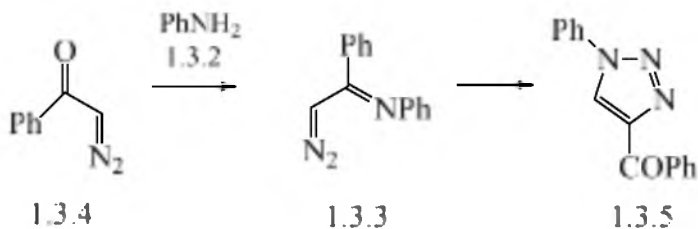
1.3.1. 1,2,3-Триазолы



1,2,3-Триазол (1*H*-1,2,3-триазол) – кристаллическое вещество с температурой плавления 23-25°C и температурой кипения 203°C (752 мм. рт. ст.). Растворим в воде и большинстве органических растворителей. Плотность 1,498 г/мл. Проявляет амфотерные свойства. Термически стабилен.

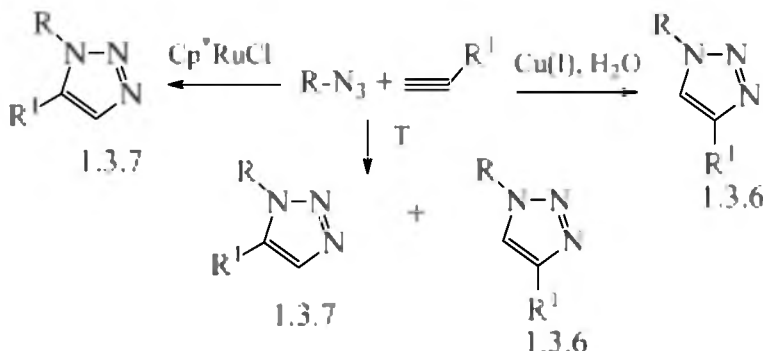
1.3.2. Получение 1,2,3-триазолов

Способы получения 1,2,3-триазолов разнообразны. Наиболее распространенный метод получения замещенных и незамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов (1.3.5) заключается в замыкании цикла α -диазоимinov (1.3.3), получаемых действием аминов (1.3.2) на α -диазокетоны (1.3.4). Аналогично проходит замыкание цикла α -диазоамидов.

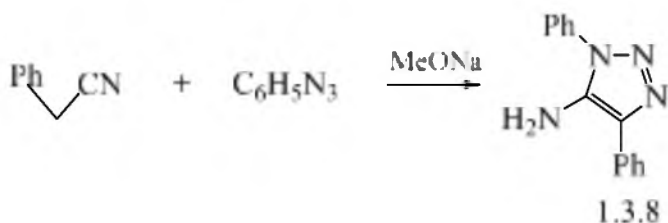


Широко применяют метод получения 1-алкил-1*H*-1,2,3-триазолов, используя алкилазиды и производные ацетилен. Впервые замещенный 1*H*-1,2,3-триазол с использованием азидов и производных ацетилен был синтезирован Михаэлем (1893 г.) выдерживанием на свету эфирного раствора фенилазида и диметилового эфира бутин-2-дикарбоновой кислоты. Реакцию можно проводить нагреванием в запаянной ампуле. На основе алкилазидов и производных ацетилен, имеющих концевую СН-группу, предложено получение различных производных 1,2,3-триазола. В зависимости от условий проведения реакции выделяют 1-*R*-4-*R*¹-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.6) или 1-*R*-5-*R*¹-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.7). Реакции проходят по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения, который зависит от условий проведения реакции. Проведение циклоприсоединения алкилазидов к производным ацетилен в условиях термического нагрева (92°C, 18 ч) приводит к смеси 1-*R*-4-*R*¹-1*H*-1,2,3-триазола и 1-*R*-5-*R*¹-1*H*-1,2,3-триазола. Недостаток метода – использование несимметричных или терминальных алкинов с азидами приводит к смеси двух изомерных 1*H*-1,2,3-триазолов, зачастую трудноразделимых. Соотношение продуктов реакции зависит от природы заместителей и условий проведения реакции. Описаны модификации 1,3-диполярного циклоприсоединения алкил(арил)азидов с производными ацетиленов. Так, применение в качестве катализатора солей меди (I) в водно-спиртовой среде дает возможность селективного получения 1-*R*-4-*R*¹-1*H*-1,2,3-триазола. В случае

катализатора пентаметилциклопентадиенил рутений хлорида в ксилоле или диоксане выделяют 1-R-5-R¹-1*H*-1,2,3-триазол. Применяют в качестве катализатора соли одновалентной меди.

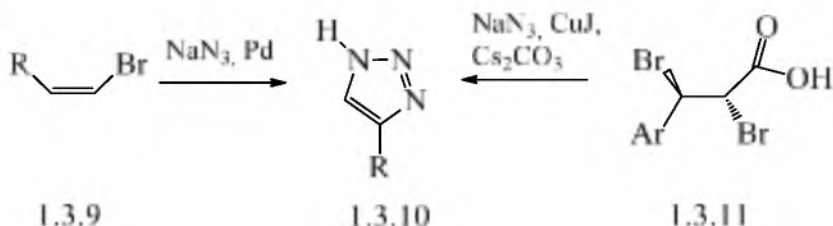


Ацетилен с алкилазидами в присутствии катализатора (CuI) в ДМФА приводит к 1-R-1*H*-1,2,3-триазолу. Реакции можно проводить в присутствии карбида кальция, который является источником ацетилена. Замещенный 1-R-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.8) можно получать при взаимодействии фенилазида с фенилацетонитрилом.

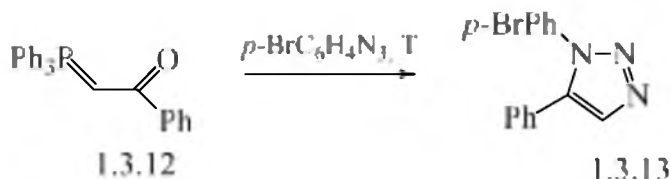


Азид натрия в присутствии палладиевого катализатора реагирует с алкенилгалогенами (1.3.9) в ДМСО или диоксане при 90-110°C с образованием 4-R-1*H*-1,2,3-триазола (1.3.10). Условия реакции зависят от природы алкенилгалогена (арил-, алкил).

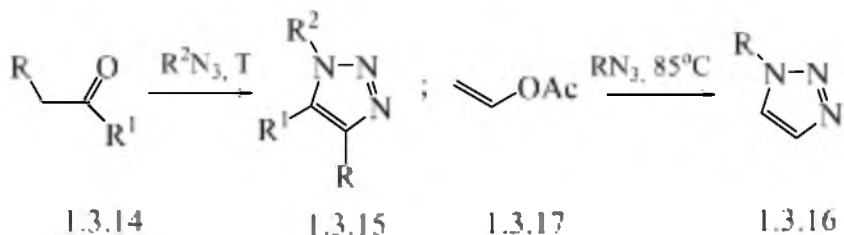
Реакции протекают в течение 16-24 ч. 4-Арил-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.10) можно синтезировать из *анти*-3-арил-2,3-дибромпропановой кислоты (1.3.11) и азида натрия в присутствии CuI и карбоната цезия в ДМСО.



Конденсация азидов с ацильными реагентами Виттига (1.3.12) приводит к 1,5-дизамещенным 1*H*-1,2,3-триазолам (1.3.13), причем реакции протекают со 100%-ной региоселективностью.

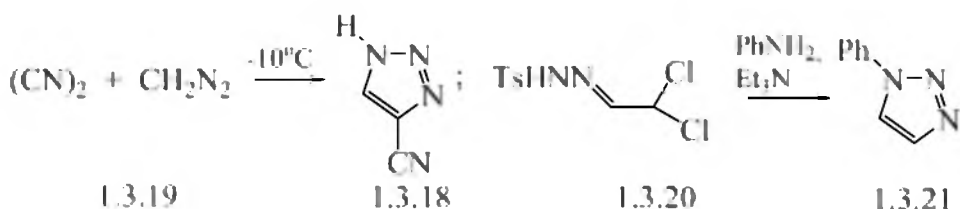


Можно использовать метиленактивные соединения (1.3.14), которые в присутствии оснований циклизируются с азидом до 4-*R*-5-*R*¹-1-*R*²-1*H*-1,2,3-триазолов (1.3.15). Для получения *C*-незамещенных 1*H*-1,2,3-триазинов (1.3.16) используют метод циклизации винилацетата (1.3.17) с замещенными азидом. Реакцию ведут при нагревании до 85°C. Вместо винилацетата можно использовать енамины, эфиры енолов.

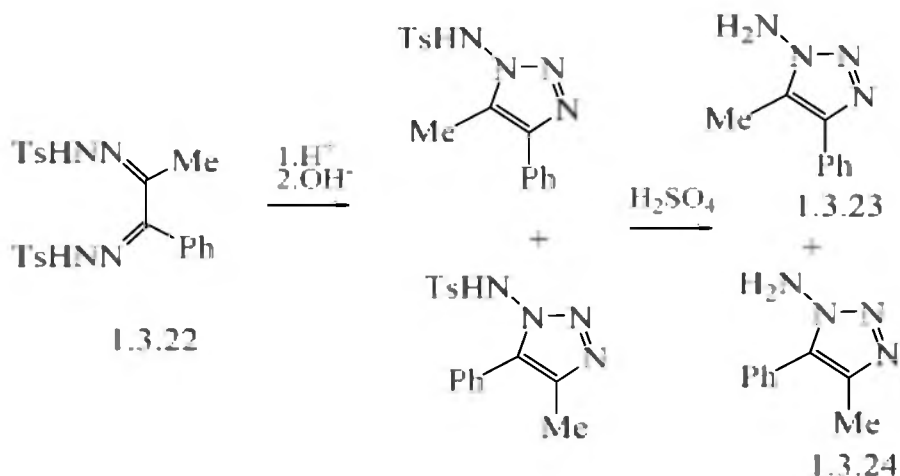


Взаимодействие диазоалканов с активными нитрилами (дициан, галогенцианы, эфиры циановой кислоты) приводит к замещенному 1*H*-1,2,3-триазолу. Так, при взаимодействии дициана (1.3.19) с диазо-метаном при температуре −10°C получают 4-циано-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.18). В некоторых случаях применяют катализаторы (алюминий алкилы).

В качестве исходного соединения можно использовать тозилгидразон дихлорацетальдегида (1.3.20), который при температурах 40-50°C циклизуется с аминами, например анилином, до 1-фенил-1*H*-1,2,3-триазола (1.3.21). Реакции проводят в спиртовой среде в присутствии триэтиламина.

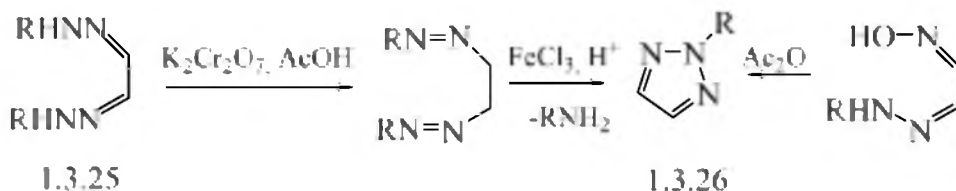


4,5-Дизамещенные-1-амино-1*H*-1,2,3-триазолы получают окислением бисгидразонов α -дикетонов.



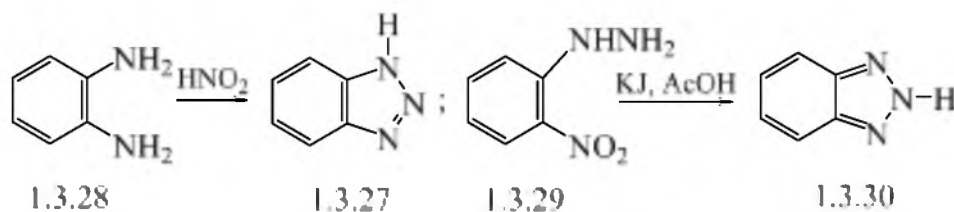
Реакция очень чувствительна к окислителям, в связи с окислением бисгидразонов до производных ацетилена. Чаще всего применяют *n*-толуолсульфонилгидразоны (1.3.22), которые циклируются в кислой или основной средах до производных 1*H*-1,2,3-триазолов. Получают два изомерных продукта, обработка которых серной кислотой приводит к 5-метил-4-фенил-1-амино-1*H*-1,2,3-триазолу (1.3.23) и 4-метил-5-фенил-1-амино-1*H*-1,2,3-триазолу (1.3.24) с отщеплением ацетилтозила.

Методы получения 2*H*-1,2,3-триазолов отличаются от методов получения 1*H*-1,2,3-триазолов. Наиболее распространен способ получения 2-*R*-2*H*-1,2,3-триазола (1.3.26), заключающийся в окислении озазонов (1.3.25) бихроматом калия в уксусной кислоте с последующей циклизацией продукта окисления при нагревании в кислой среде в присутствии FeCl₃. Реакция идет с отщеплением замещенного амина. В качестве окислителя можно использовать соли меди (II), диоксид марганца, йод, оксид ртути. Таким методом Пехманом (1888 г.) впервые синтезированы 2*H*-1,2,3-триазолы.



2*H*-1,2,3-Триазолы получают и внутримолекулярным отщеплением воды от соседних гидразонной и оксимной группировок озазонов в отсутствие окислителя. В присутствии окислителя одновременно идет образование N-оксидов-1,2,3-триазолов.

Классический метод получения 1*H*-1,2,3-бензотриазолов (1.3.27) заключается в диазотировании *o*-фенилендиамина (1.3.28) или его производных. Реакции проводят на холоду. 2*H*-1,2,3-Бензотриазолы (1.3.30) получают окислительной или восстановительной циклизацией 2-гидразионитробензола (1.3.29).



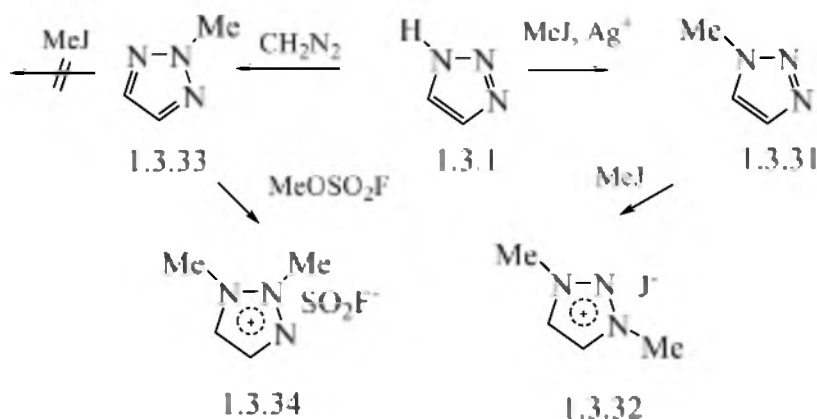
1.3.3. Химические свойства 1,2,3-триазолов

1,2,3-Триазолы являются слабыми основаниями в водных растворах и не образуют устойчивых солей. Проявляют слабые кислотные

свойства в водных растворах. Триазольный цикл устойчив при нагревании, и поэтому многие его производные можно перегонять без разложения цикла. При вакуумном пиролизе в тонком слое при 500°C происходит элиминирование азота с сужением цикла и образованием 2H-азиринов.

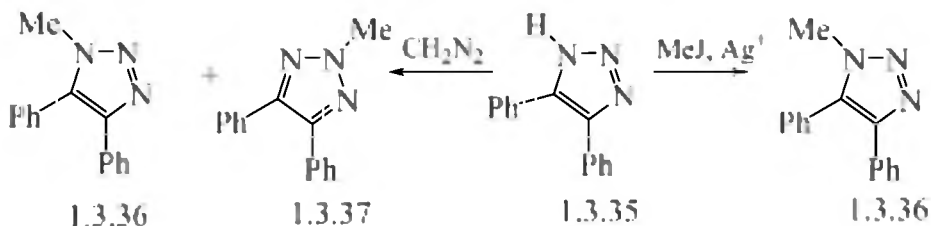
Характерны реакции электрофильного замещения. Наиболее изучено N- и C-алкилирование 1H-1,2,3-триазолов. Алкилирование незамещенного 1H-1,2,3-триазола происходит по атомам азота триазольного цикла, и направление алкилирования зависит от природы алкилирующего агента, а также условий проведения реакции. В качестве наиболее применимых алкилирующих агентов используют алкилгалогениды, диазометан, диметилсульфат.

При обработке 1H-1,2,3-триазола (1.3.1) йодистым метилом в присутствии солей серебра или в щелочной среде образуется 1-метил-1H-1,2,3-триазол (1.3.31), дальнейшее метилирование которого приводит к соли 1,3-диметил-1H-1,2,3-триазолия (1.3.32).



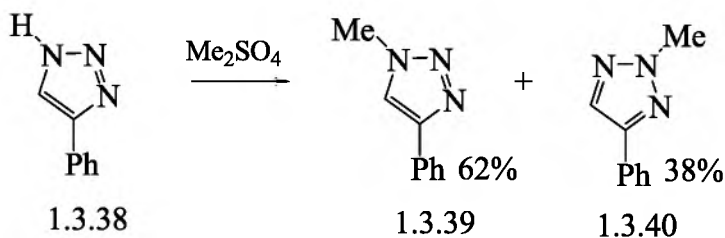
Диазометан метилирует по положению 2 гетероцикла с выделением 2-метил-2H-1,2,3-триазола (1.3.33), дальнейшее метилирование которого CH₃I не приводит к образованию новых продуктов метилирования. Для метилирования 2-метил-2H-1,2,3-триазола (1.3.33) применяют сильные метилирующие агенты, которые позволяют вводить метильный заместитель при 20°C в положение 1 гетероцикла с образованием соли 1,2-диметил-1,2,3-триазолия (1.3.34).

В случае C-замещенных 1H-1,2,3-триазолов ориентация метилирования (алкилирования) зависит от природы заместителя в гетероцикле.

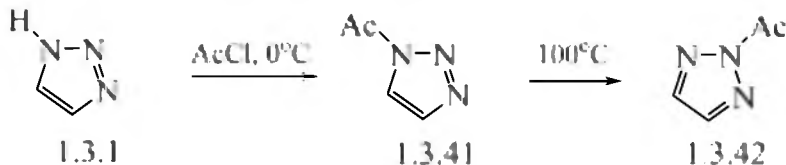


Оказывает влияние стерический фактор, но общие закономерности сохраняются: метилирование в присутствии солей серебра (I) CH_3J проходит по атому азота N-1, а метилирование диазометаном приводит к смеси продуктов метилирования по атомам азота N-1 и N-2. Так, метилирование 4,5-дифенил-1*H*-1,2,3-триазола (1.3.35) в зависимости от метилирующего агента приводит к 1-метил-4,5-дифенил-1*H*-1,2,3-триазолу (1.3.36) или к смеси 1-метил-4,5-дифенил-1*H*-1,2,3-триазола (1.3.36) и 2-метил-4,5-дифенил-2*H*-1,2,3-триазола (1.3.37).

4-Фенил-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.38) метилируется диметилсульфатом в полярном растворителе с образованием смеси продуктов: 1-метил-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола (1.3.39) и 2-метил-4-фенил-2*H*-1,2,3-триазола (1.3.40).



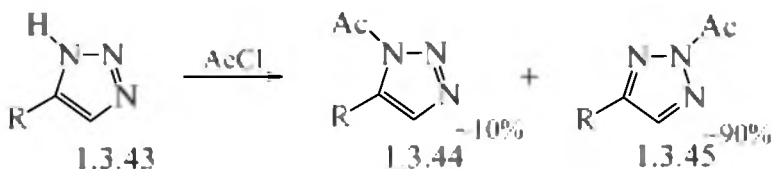
Ацилирование 1*H*-1,2,3-триазола проходит по атомам азота гетероцикла.



Ацилирование ацетилхлоридом 1*H*-1,2,3-триазола на холоду (0°C, бензол) приводит к 1-ацетил-1*H*-1,2,3-триазолу (1.3.41), который

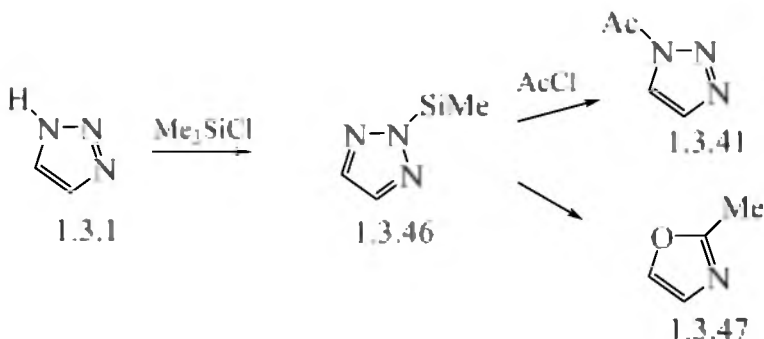
при нагревании выше 100°C перегруппировывается с образованием 2-ацетил-2*H*-1,2,3-триазола (1.3.42).

Несимметричные 1*H*-1,2,3-триазолы при ацетилировании образуют смесь 1-ацетил- и 2-ацетилпроизводных.



При ацетилировании 5-*R-1H-1,2,3*-триазола (1.3.43) выделяют смесь 1-ацетил-5*R-1H-1,2,3*-триазола (1.3.44) и 2-ацетил-5-*R-2H-1,2,3*-триазола (1.3.45). Установлено, что в равновесной смеси преобладает 2-ацетил-5-*R-2H-1,2,3*-триазол.

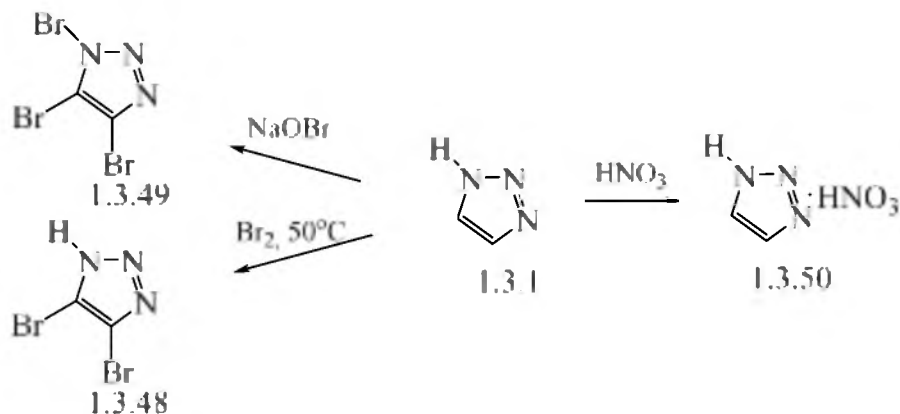
Широко применяют триметилсилилирование для получения 2-триметилсилил-2*H*-1,2,3-триазола (1.3.46), который используют для получения 1-ацетил-1*H*-1,2,3-триазола (1.3.41) действием, например, ацетилхлорида, при этом триметилсилильная группа отщепляется.



При нагревании соединения 1.3.46 или его С-замещенных в сульфолане происходит рециклизация триазольного кольца с образованием 1,3-оксазола (1.3.47). Данный метод широко применяют для получения производных 1,3-оксазола.

Имеются немногочисленные сведения о реакциях электрофильного замещения по атомам углерода триазольного цикла для незамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов (1.3.1). Незамещенный 1*H*-1,2,3-триазол бромруется бромом с выделением 4,5-дибром-1*H*-1,2,3-триазола

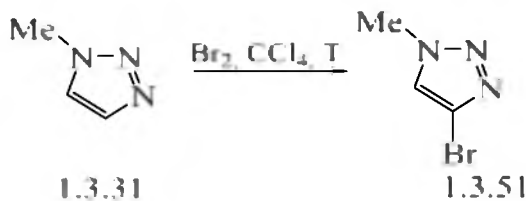
(1.3.48). Бромирование избытком гипобромита натрия приводит к 1,4,5-трибром-1*H*-1,2,3-триазолу (1.3.49).



В случае хлорирования 1*H*-1,2,3-триазола образуются HCl -соли. Обработка азотной кислотой 1*H*-1,2,3-триазола приводит к азотнокислым солям (1.3.50).

Введение электронодонорного заместителя в триазольный цикл увеличивает реакционную способность 1,2,3-триазолов в реакциях электрофильного замещения.

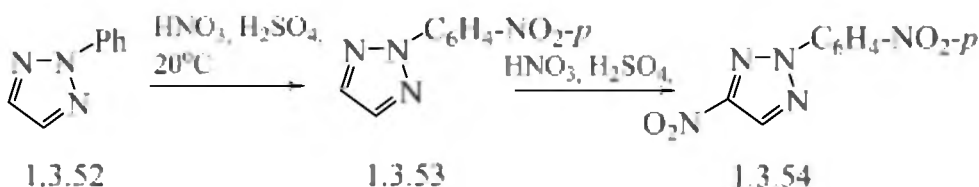
Электрофильное замещение у атомов углерода триазольного цикла характерно для *N*-замещенных 1,2,3-триазолов. 1-метил-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.31) бромится по положению 4 гетероцикла. Реакцию проводят при нагревании с бромом в CCl_4 и выделяют 4-бром-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.51).



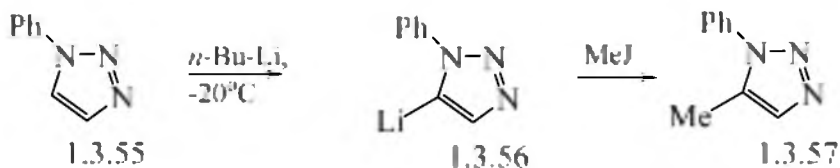
Аналогично проходит хлорирование 1-метил-1*H*-1,2,3-триазола. В случае 2-метил-2*H*-1,2,3-триазола бромирование проводят бромом в присутствии катализатора, например железа. Хлорирование 2-метил-2*H*-1,2,3-триазола приводит к выделению HCl -соли.

В случае наличия фенильного заместителя при атомах азота нитрование и бромирование преимущественно протекает по бензольному

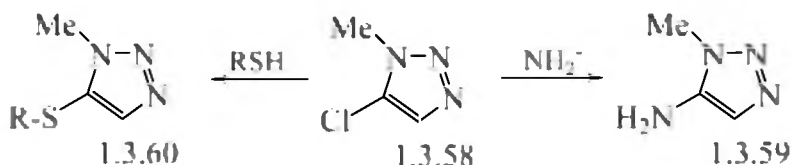
кольцу. При нитровании 2-фенил-2*H*-1,2,3-триазола (1.3.52) нитрующей смесью при температуре 20°C выделяют 2-(*n*-нитрофенил)-2*H*-1,2,3-триазол (1.3.53), дальнейшее нитрование которого при нагревании приводит к нитрованию по атому С-5 с образованием 5-нитро-2-(*n*-нитрофенил)-2*H*-1,2,3-триазола (1.3.54).



N-Замещенные 1,2,3-триазолы литируются по атому углерода. Литийпроизводные 1,2,3-триазола используют для введения алкильного заместителя по атомам углерода в триазольное кольцо. При действии *n*-бутилата лития в ТГФ при низких температурах (–20°) на 1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.55) получают 5-литий-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.56), который при нагревании с йодистым метилом образует 5-метил-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазол (1.3.57). Литийпроизводные 1,2,3-триазола при повышенных температурах могут раскрывать цикл.



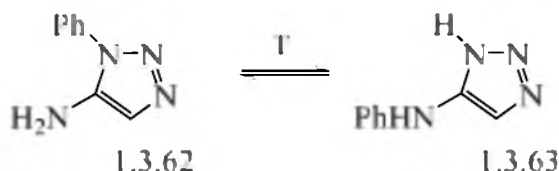
Под действием щелочей замещенные 1,2,3-триазолы претерпевают раскрытие цикла. Прямое нуклеофильное замещение, в частности аминирование, в литературе не описано. Описано аминирование хлорсодержащих 1,2,3-триазолов. При аминировании 1-метил-5-хлор-1*H*-1,2,3-триазола (1.3.58) происходит замещение хлора на аминогруппу с выделением 5-амино-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола (1.3.59). Действие алкилмеркаптанов на соединение 1.3.58 приводит к введению алкилмеркаптогруппы в триазольное кольцо (1.3.60). Хлор можно заместить на цианогруппу.



1H-1,2,3-Триазолы устойчивы к действию окислителей и восстановителей. 1H-1,2,3-Триазол вступает в реакцию с формальдегидом, причем заместитель вводится в положение 1 гетероцикла с образованием 1-оксиметил-1H-1,2,3-триазола (1.3.61).

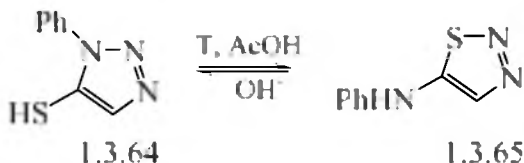


Перегруппировка Димрота (1909 г.) была впервые исследована в ряду триазола и представляет собой перегруппировку алкильных (арильных) заместителей между эндо- и экзоциклическими атомами азота в гетероциклических соединениях. При нагревании 5-амино-1-фенил-1H-1,2,3-триазола (1.3.62) устанавливается равновесие с 5-фениламино-1H-1,2,3-триазолом (1.3.63), преобладающего в основных средах. Предполагают, что перегруппировка протекает через интермедиат диазоамин.

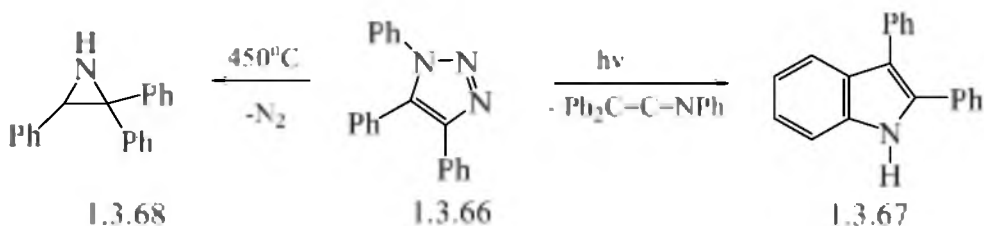


Установлено, что на положение равновесия влияет основность растворителя, но само равновесие устанавливается термически. С ростом основности растворителя в равновесной смеси растет концентрация 1,2,3-триазола, имеющего более кислую NH-группу. Оказывают влияние на преобладание таутомерной формы и заместители в триазольном кольце. Алкильные заместители сдвигают равновесие в сторону таутомера, у которого они расположены при эндоциклическом

атоме азота. Равновесие сдвигается в сторону таутомера с заместителями при экзоциклических атомах азота в случае объемных или электроноакцепторных заместителей. При нагревании 5-меркапто-1-фенил-1*H*-1,2,3-триазола (1.3.64) в среде уксусной кислоты проходит перегруппировка Димрота с образованием 5-фениламино-1,2,3-тиадиазола (1.3.65). В щелочной среде происходит обратный переход.



Описаны фотохимические реакции для 1*H*-1,2,3-триазолов. Реакции проходят с элиминированием азота. Считают, что для 1-*R*-4-*R*-5-*R*-1*H*-1,2,3-триазолов (1.3.66) происходит фотохимическая перегруппировка Вольфа через промежуточный интермедиат (иминокарбен, цвиттер-ион, бирадикал) с замыканием нового цикла – 2,3-дифенилиндола (1.3.67). При нагревании соединения 1.3.66 происходит сужение цикла в результате элиминирования азота и образования в конечном результате 2,2,3-трифенилазиридина (1.3.68).

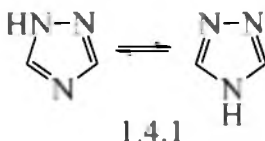


Производные 1,2,3-триазолов и их бензоаналогов обладают анти-микробной, противовирусной, антипролиферирующей, анти-ВИЧ активностями. На основе 1,2,3-триазолов получены ковалентные конъюгаты биомолекул, применяемые в качестве лекарственных препаратов, медицинской диагностики, инструментов исследования в молекулярной биологии. Находят применение в фотографии и аналитической химии в результате способности к комплексообразованию с металлами. Описано их применение в качестве регуляторов роста растений,

инсектицидов, фунгицидов. 2-Арил-2*H*-1,2,3-триазол проявляет флуоресцентные свойства.

1.4. 1,2,4-ТРИАЗОЛЫ

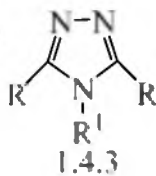
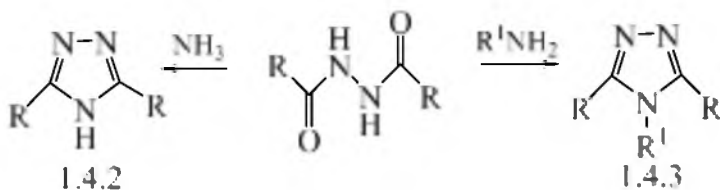
1,2,4-Триазол представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 120-121°C и температурой кипения 250°C. Растворим в воде и большинстве органических растворителей.



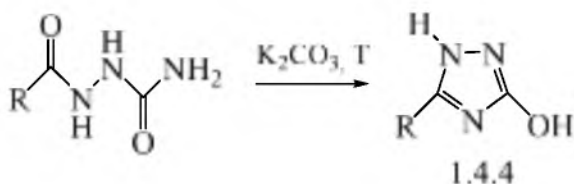
Существует в двух таутомерных формах. Методом спектроскопии ЯМР ^1H доказано, что предпочтительна 1*H*-форма. 1,2,4-Триазол обладает сильно выраженными ароматическими свойствами, проявляет амфотерные свойства (pK_{BH^+} 2,2, pK_a 10), причем 1,2,4-триазол имеет пониженную основность по сравнению с имидазолом.

1.4.1. Получение 1,2,4-триазолов

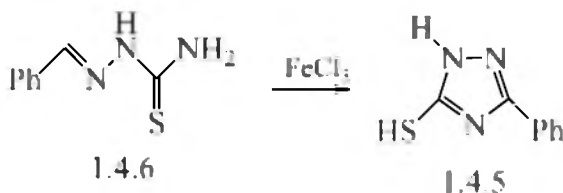
1,2,4-Триазолы получают различными методами. Наиболее простым методом является конденсация диацетилгидразинов с аммиаком или аминами. Реакции ведут при нагревании (автоклав) или в присутствии дегидрирующих агентов и выделяют в случае аминов – 3-R-5-R-4*H*-1,2,4-триазолы (1.4.2) или в случае алкиламинов – 3-R-5-R-4-R¹-4*H*-1,2,4-триазолы (1.4.3).



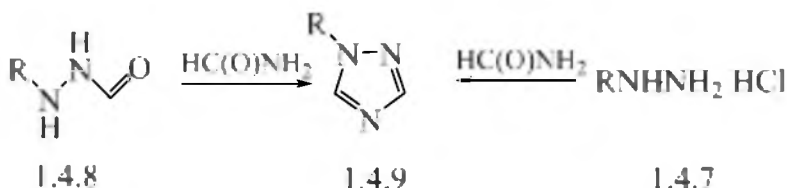
Распространенным методом получения замещенных 1*H*-1,2,4-триазолов (1.4.4) является внутримолекулярная конденсация ацилированных семикарбазидов, тиосемикарбазидов, аминогванидинов в щелочной среде при нагревании. Можно проводить конденсацию и в кислой среде, но в случае применения ацилированных тиосемикарбазидов в большинстве случаев выделяют производные тиадиазола, но описаны случаи получения и производных 1*H*-1,2,4-триазолов.



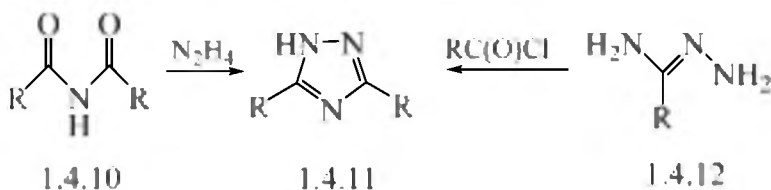
Меркапто-1,2,4-триазолы (1.4.5) обычно получают окислительной циклизацией тиосемикарбазилбензальдегида (1.4.6). Реакции проводят в присутствии окислителя или термическим методом.



Для получения 1-R-1H-1,2,4-триазолов (1.4.9) используют реакцию Поллицари, которая заключается во взаимодействии формамида с замещенными гидразингидрохлоридами (1.4.7) или N-формил-N'-R-гидразинами (1.4.8).

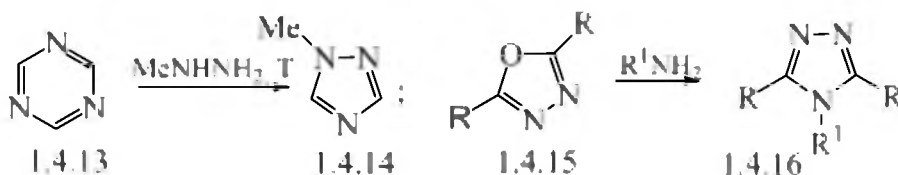


Взаимодействие гидразинов и диацетилов (амидов кислот) (1.4.10) в среде органической кислоты в присутствии хлоргидрата пиридина приводит к 3-R-5-R-1H-1,2,4-триазолам (1.4.11) (реакция Эйнхорна – Бруннера).

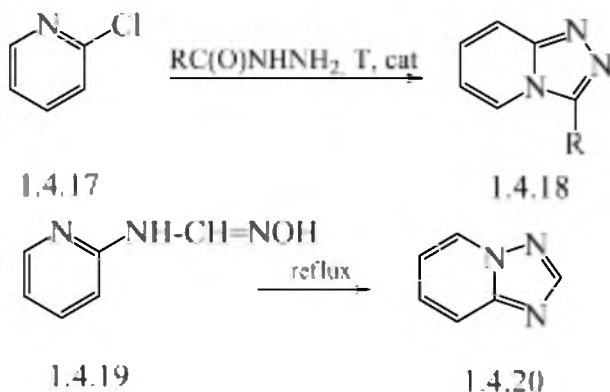


Взаимодействие карбоновых кислот (хлорангидридов кислот, ангидридов кислот) с амидразонами (1.4.12) приводит к симметричным 1,2,4-триазолам (1.4.11).

Описаны многочисленные перегруппировки гетероциклических соединений различных классов, например, триазинов, тетразинов, тетразолов, приводящие к получению производных 1,2,4-триазола. Так, при нагревании 1,3,5-триазина (1.4.13) с метилгидразином происходит молекулярная перегруппировка с получением 1-метил-1*H*-1,2,4-триазола (1.4.14). Рециклизация замещенных 1,3,4-оксадиазолов (1.4.15) при нагревании под действием замещенных аминов приводит к 3*R*-5-*R*¹-4*H*-1,2,4-триазолам (1.4.16).



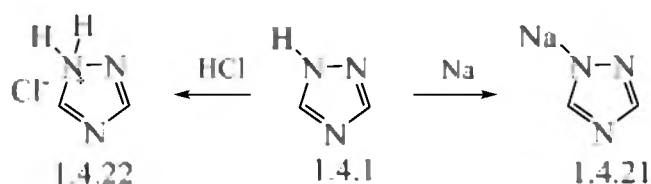
Исходя из структуры 1,2,4-триазола получение бензотриазолов невозможно, но широко описаны методы получения замещенных 1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридинов и 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиридинов. Например, 3-*R*-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридины (1.4.18) с хорошим выходом выделяют при взаимодействии 2-хлорпиридина (1.4.17) с ацилгидразидами в присутствии палладиевого катализатора с последующей дегидратацией промежуточного ацилгидразида в среде уксусной кислоты.



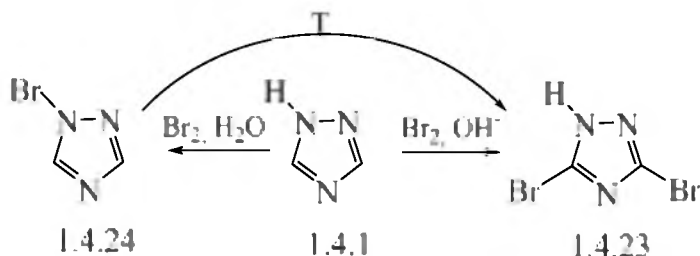
1,2,4-Триазоло[1,5-а]пиридины (1.4.20) можно получать циклизацией *N*-(пирид-2-ил)формаимидоксида (1.4.19) в среде ангидрида фторуксусной кислоты при нагревании.

1.4.2. Химические свойства 1,2,4-триазолов

Незамещенные 1,2,4-триазолы проявляют амфотерные свойства и могут отдавать или присоединять протон. Кислотный характер 1,2,4-триазола подтверждается образованием натриевой или серебряной соли (1.4.21). Кватернизация 1*H*-1,2,4-триазола (1.4.1) проходит по атому азота в положение 1 с образованием солей триазолия (1.4.22). В случае 3-*R*-5-*R*-1*H*-1,2,4-триазолов кватернизация под действием сильных минеральных кислот происходит в положение 4 триазольного цикла с выделением солей триазолия.



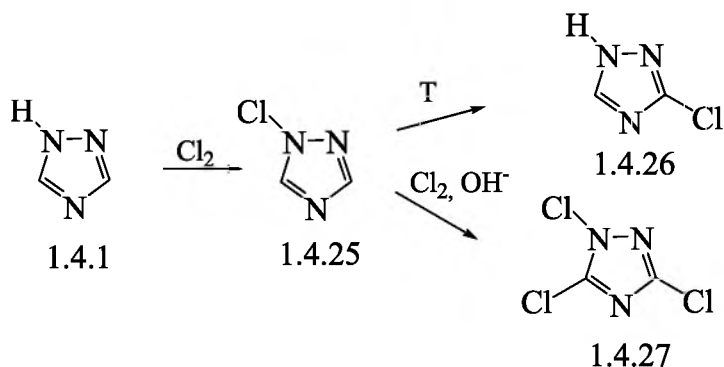
Наиболее характерны реакции N-электрофильного замещения. Реакции электрофильного замещения по атомам углерода протекают с трудом. В кислой среде электрофильное замещение 1,2,4-триазолов не происходит, вследствие образования неактивных триазолиевых катионов. Так, при нитровании 1*H*-1,2,4-триазола концентрированной азотной кислотой происходит кватернизация по атому азота в положение 1 с выделением азотнокислой соли триазолия. В случае фенильного заместителя в триазольном цикле нитрование протекает в фенильное кольцо.



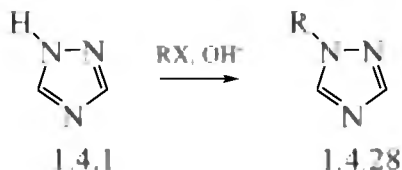
Бромирование по атомам углерода проходит под действием брома в щелочной среде при комнатной температуре с выделением 3,5-дибром-1*H*-1,2,4-триазола (1.4.23). Проведение бромирования в водной среде приводит к 1-бром-1*H*-1,2,4-триазолу (1.4.24), который при

нагревании перегруппировывается 3,5-дибром-1*H*-1,2,4-триазол, в качестве побочного продукта выделен 1*H*-1,2,4-триазол.

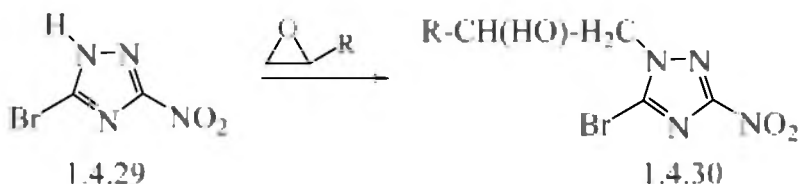
Хлорирование 1*H*-1,2,4-триазола хлором в органическом растворителе или слабощелочной среде (KHCO_3) приводит к 1-хлор-1*H*-1,2,4-триазолу (1.4.25), который перегруппировывается при нагревании в 3-хлор-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.26). При хлорировании 1.4.25 в щелочной среде выделяют 1,3,5-трихлор-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.27). *N*-Йод-, *N*-бромпроизводные получают обработкой 1*H*-1,2,4-триазола KI или KBr в щелочной среде, при этом нагревание не приводит к перегруппировке.



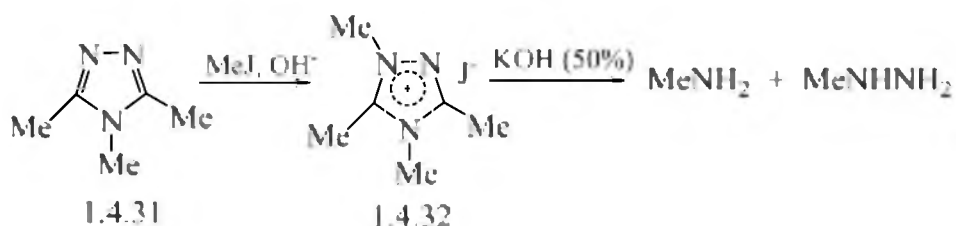
N-Алкилирование 1*H*-1,2,4-триазолов проводят диазометаном (диазоэтаном), алкилгалогенидами в водной щелочи или в метаноле в присутствии метилата натрия и выделяют 1-*R*-1*H*-1,2,4-триазолы (1.4.28).



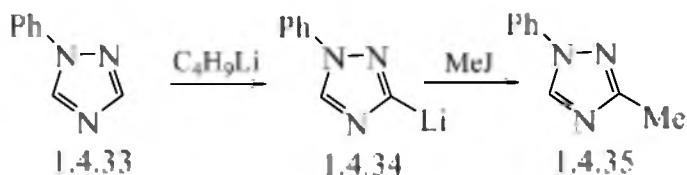
Широко применяют алкилирование производных 1*H*-1,2,4-триазолов замещенными эпоксидами. Так, алкилирование 5-бром-3-нитро-1*H*-1,2,4-триазола (1.4.29) алкилэпоксидами проходит по атому азота в положение 1, и выделяют 5-бром-3-нитро-1-(β -оксиалкил)-1*H*-1,2,4-триазолы (1.4.30). Наличие заместителей при атомах углерода не влияет на направление алкилирования.



N-Замещенные 1,2,4-триазолы с алкилгалогенидами образуют соли триазолия. Метилирование 3,4,5-триметил-4*H*-1,2,4-триазола (1.4.31) в щелочной среде MeI приводит к триазолий йодиду (1.4.32), который при обработке крепкой щелочью разрушается с образованием метиламина и метилгидразина.

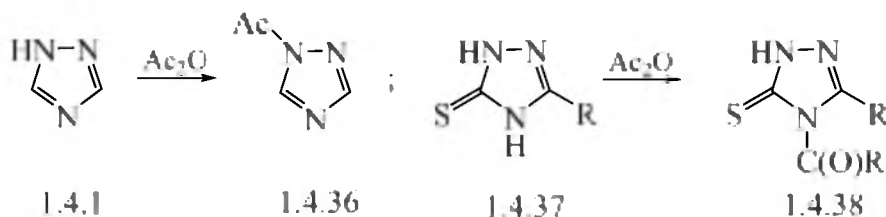


C-Метилирование происходит при обработке *n*-бутиллитием и йодистым метилом. Например, 1-фенил-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.33) при действии *n*-бутиллития в ТГФ при очень низких температурах (-78°C) образует 3-литий-1-фенил-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.34), который при обработке йодистым метилом приводит к замещению лития и выделению 3-метил-1-фенил-1*H*-1,2,4-триазола (1.4.35). Описано введение триметилстанильной группы аналогичным методом.

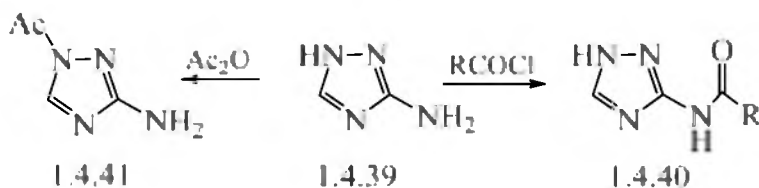


Ацетилирование 1,2,4-триазолов и их производных уксусным ангидридом приводит к 1-ацетил-1*H*-1,2,4-триазолу (1.4.36). В качестве ацилирующих агентов широко используют ацилхлориды и реакции ведут в среде пиридина. N-Ацилпроизводные 1,2,4-триазола неустойчивы и легко гидролизуются в нейтральной, кислой или основной средах, так как увеличение числа атомов азота в гетероцикле повышает

скорость гидролиза. Наличие функциональных групп в гетероцикле влияет на направление ацилирования. Ацилирование уксусным ангидридом (хлористым бензоилом) 5-тиоксо-3-*R*-1*H*,4*H*-1,2,4-триазола (1.4.37) приводит к замещению атома водорода по N-4 триазольного кольца с получением 4-ацил-3-тиоксо-3-*R*-1*H*,4*H*-1,2,4-триазола (1.4.38).



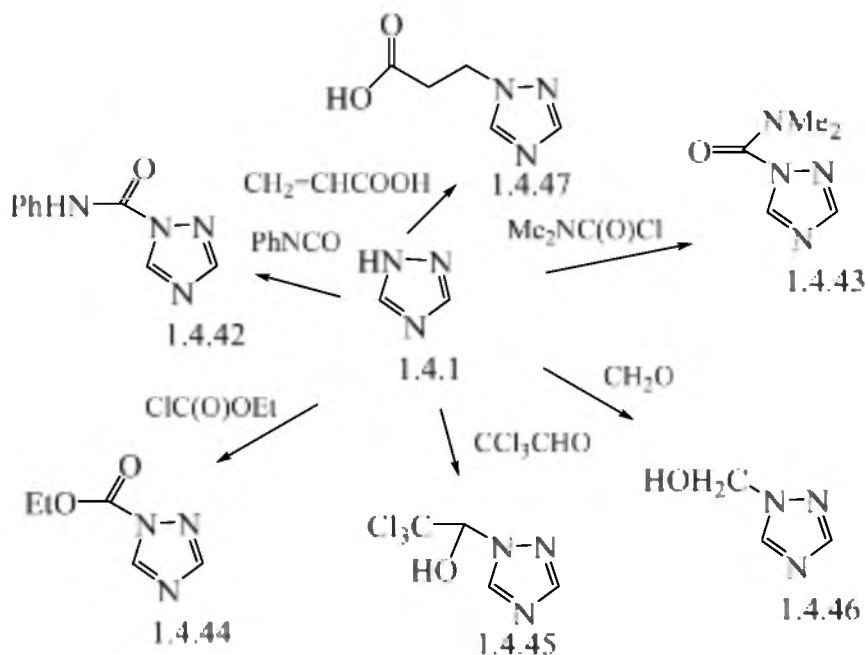
В случае наличия аминогруппы в триазольном цикле (1.4.39) ацилирование хлорангидридами сильных органических кислот (CCl_3COCl , CF_3COCl) происходит по аминогруппе с выделением 3-ациламино-1*H*-1,2,4-триазола (1.4.40). Применение других ацилирующих агентов, например уксусного ангидрида, приводит к N-ацилированию по атому азота в положение 1, аминогруппа не вступает в реакцию ацилирования, и выделяют 3-амино-1-ацетил-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.41).



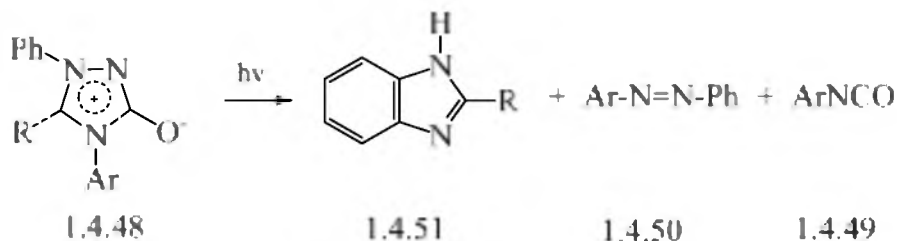
Многообразие химических превращений 1*H*-1,2,4-триазола приведено ниже. Фенилизоцианаты, карбамоилгалогениды образуют производные мочевины – N-фенил-N'-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)мочевину (1.4.42) и N,N-диметил-N'-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)мочевину (1.4.43).

Взаимодействие с этилхлорформиатом приводит к выделению этилового эфира (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)карбоновой кислоты (1.4.44). Действие хлораля позволяет получить 1-(1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил)-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.45).

Оксиметилирование формалином проходит по атому азота в положении 1 триазольного цикла с выделением 1-оксиметил-1*H*-1,2,4-триазола (1.4.46).



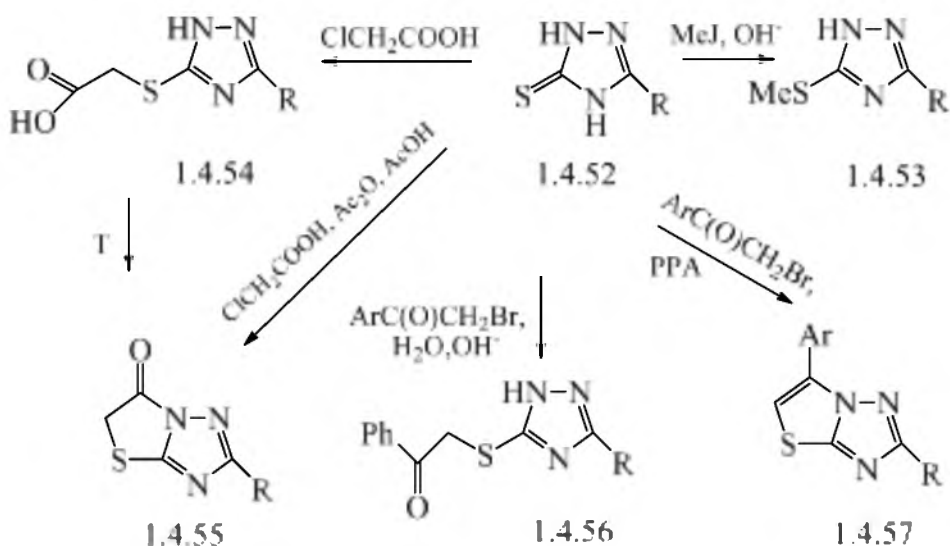
При обработке смеси 1*H*-1,2,4-триазола и 4-амино-4*H*-1,2,4-триазола образуется бициклическое соединение Манниха. Взаимодействие с акриловой кислотой происходит с раскрытием двойной связи и выделением 3(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пропановой кислоты (1.4.47).



Описан фотолиз для мезоионных 1,2,4-триазолов. Так, фотолиз 4-Ar-1-Ph-5-R-1,2,4-триазолов-3 (1.4.48) приводит к арилизоцианатам (1.4.49), азосоединениям (1.4.50) и бензимидазолам (1.4.51).

Нуклеофильное замещение характерно для функциональнозамещенных 1,2,4-триазолов, что позволяет получать большое многообразие новых соединений ряда 1,2,4-триазолов. Наиболее изучено нуклеофильное замещение амина-, тиоксо-1,2,4-триазолов.

Многообразие химических превращений тиоксо-1,2,4-триазолов рассмотрим на примере 3-*R*-5-тиоксо-1*H*,4*H*-1,2,4-триазола (1.4.52). Алкилирование по тиоксогруппе, даже в присутствии аминогруппы, происходит при действии галогеналкилов или галогенариллов в щелочной среде с выделением 5-алкил(арил)меркапто-3-*R*-1*H*-1,2,4-триазолов (1.4.53).



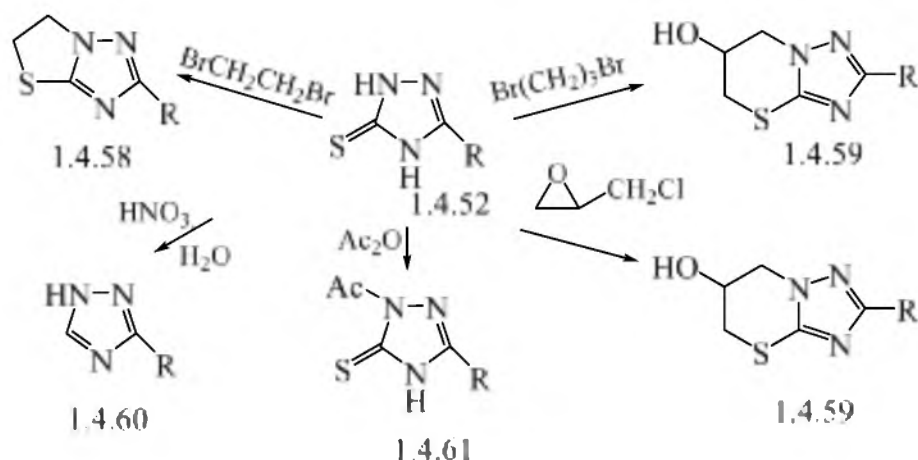
Бизлектрофильные реагенты (эпихлоргидрин, галогенуксусные кислоты, α -галогенкетоны) реагируют вначале по атому серы, как наиболее нуклеофильному и стерически доступному реакционному центру. Замыкание цикла происходит региоспецифично и зависит от условий проведения реакции. Так, действие хлоруксусной кислоты проходит как с алкилированием тиоксогруппы (в среде ледяной уксусной кислоты) и выделением (3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)тиоуксусной кислоты (1.4.54), так и с замыканием цикла в случае кипячения (в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты) с образованием бициклической системы – 2-*R*-6-оксо-5*H*[1,3]тиазоло[2,3-*d*][1,2,4]триазола (1.4.55).

При действии бромметиларилкетонов в водной щелочной среде на соединение 1.4.52 происходит алкилирование по меркаптогруппе

(1.4.56), а при проведении реакции в среде полифосфорной кислоты (ПФК) происходит внутримолекулярная циклизация по атому азота в положение 1 триазольного цикла с выделением 2-R-6-Ar[1,3]тиазоло[2,3-d][1,2,4]триазола (1.4.57).

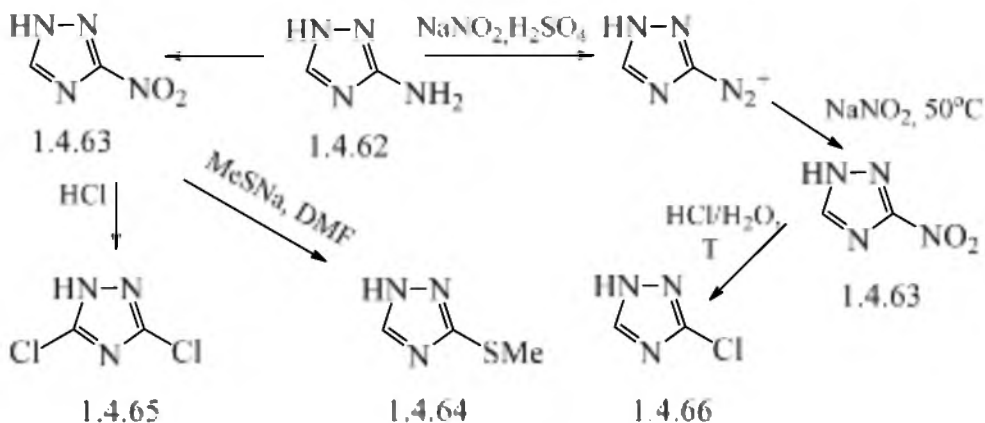
При кипячении 1,2-дибромэтана с 5-тиоксо-3-R-1*H*,4*H*-1,2,4-триазолом (1.4.52) происходит образование бициклической системы. Вначале протекает алкилирование по тиоксогруппе гетероцикла с последующей внутримолекулярной циклизацией с участием атома азота в положении 1 и выделением 2-R-5*H*,6*H*[1,3]тиазоло[2,3-d][1,2,4]триазола (1.4.58). В случае применения 1,3-дибромпропана выделяют 6-гидрокси-2-R-5*H*,6*H*,7*H*[1,3]тиазино[2,3-d][1,2,4]триазол (1.4.59). Аналогичный тиазинотриазин получают и при обработке 5-тиоксо-3-R-1*H*,4*H*-1,2,4-триазола хлорметилоксираном (эпихлоргидрином).

Возможно десульфирование. Например, при обработке азотной кислотой в водной среде при 45°C тиоксотриазола выделяют 3-R-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.60).

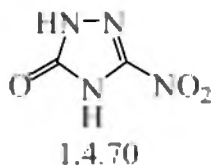
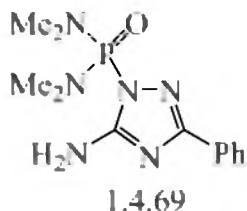
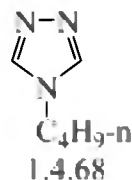
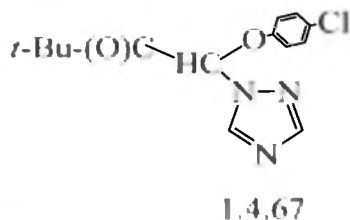
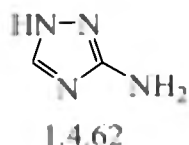


Ацилирование соединения 1.4.52 проходит по атому азота в положение 1 гетероцикла с выделением 1-ацетил-5-тиоксо-2-R-4*H*-1,2,4-триазола (1.4.61). Спектральными методами, в том числе рентгено-структурным анализом, для некоторых бициклических систем доказано, что замыкание нового цикла проходит по атому азота в положение 1 триазольного кольца, а не по атому азота в положение 4 гетероцикла.

Описано диазотирование 3-амино-1*H*-1,2,4-триазола (1.4.62) NaNO_2 в концентрированной серной кислоте с получением диазосоединения, которое при дальнейшем действии нитрита натрия при 50°C превращается в 5-нитро-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.63), который можно получить также окислением соединения 1.4.62 надтрифторуксусной кислотой. За счет введения нитрогруппы в триазольный цикл происходит перераспределение электронной плотности, и триазольное кольцо заряжается положительно, поэтому является донором электронов. Триазольное кольцо является хорошим объектом нуклеофильного замещения. Нитрогруппа инертна к действию нуклеофильных агентов, но подвергается нуклеофильному замещению при действии меркаптида натрия при комнатной температуре в среде ДМФА с получением 3-метилмеркапто-1*H*-1,2,4-триазола (1.4.64). При обработке хлористым водородом соединения 1.4.63 выделяют 3,5-дихлор-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.65), а при кипячении соединения 1.4.63 с концентрированной HCl происходит замещение нитрогруппы с получением 3-хлор-1*H*-1,2,4-триазола (1.4.66).

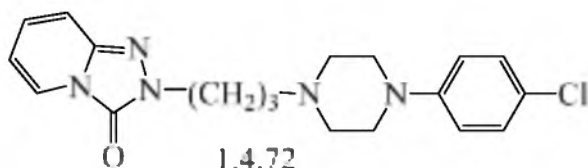
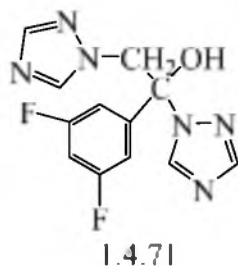


Среди производных 1,2,4-триазола широко применяют 3-амино-1*H*-1,2,4-триазол (1.4.62) под различными торговыми названиями (амерол, амизол, цитрол и др) в качестве пестицидов (гербицид, дефолиант, регулятор роста растений), а также в фотографии. Нашли практическое применение в качестве фунгицидов системного действия *N*-замещенные 1,2,4-триазолы: байлетон (1.4.67), тилт, индар (1.4.68), трициклазол и другие. Триамфос (1.4.69) кроме фунгицидных свойств проявляет ярко выраженные инсектицидные и акарицидные свойства.



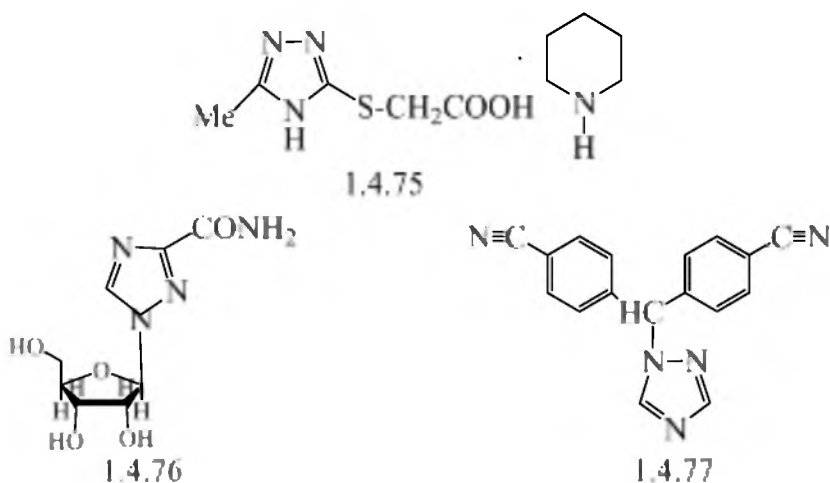
3-Пикриламино-1,2,4-триазол (торговое название РАТ, РАТО) применяют в качестве термостойкого взрывчатого вещества. 5-оксо-3-нитро-1*H*,4*H*-1,2,4-триазол (НТО-123) (1.4.70) широко используется как взрывчатое вещество.

Производные 1,2,4-триазола применяют в качестве фармацевтических препаратов.



Для лечения грибковых инфекций применяют дифлюкан, флуконазол (1.4.71), итроконзал, терканозол. Для лечения психических расстройств применяют trazodon (1.4.72), нефазодон, альпрозолам, а сердечно-сосудистой системы – тиотриазолин (1.4.75).

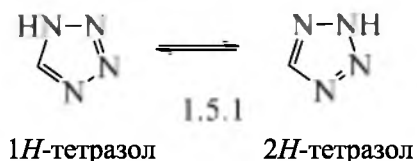
В качестве противоишемического препарата используют кардиотрил. На основе 1,2,4-триазолов разработаны препараты против вирусных инфекций, например рибавирин (1.4.76), для лечения рака груди применяют анастрозол, летрозол (1.4.77).



Синтезированы производные 1,2,4-триазола, проявляющие антибактериальную, местноанестезирующую, противовоспалительную, анальгезирующую, антигипертензивную, жаропонижающую, кардиопротекторную, гепатопротекторную, антиоксидантную и другие виды активности.

1.5. ТЕТРАЗОЛЫ

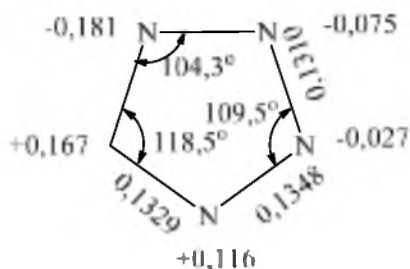
Тетразол – пятичленный ароматический гетероцикл с четырьмя атомами азота. Открыт в 1885 г. Бладином в Упсальском университете. Существует в двух таутомерных формах:



Представляет собой бесцветные листовидные кристаллы, растворимые в воде, ацетоне, этаноле, плохо растворимые в неполярных растворителях. Температура плавления 1H-тетразола 156°C. При 150-200°C происходит термическое разложение тетразольного цикла. При температуре выше 160°C тетразольный цикл раскрывается при действии сильных кислот или водных растворов щелочей.

По данным спектральных исследований предпочтительна *1H*-таутомерная форма. В газовой фазе более устойчив *2H*-таутомер. Синглет протона С-Н в спектре ЯМР ^1H расположен при 9,5 м.д. ($\text{DMSO-}d_6$). Тетразол ароматичен. Протон перемещается по атомам азота кольца через образование межмолекулярных водородных связей.

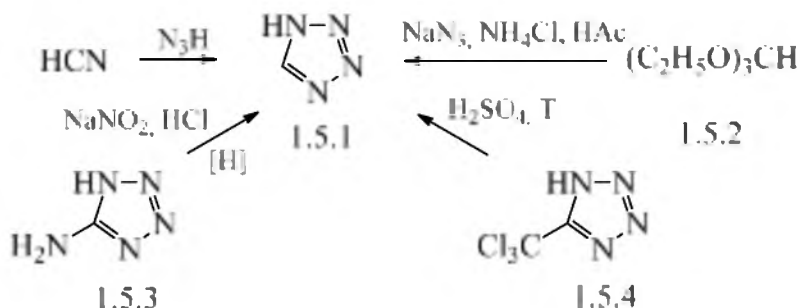
Дипольный момент 5,11 Д и больше, чем у триазолов, что связано с проявлением поляризационного эффекта неподеленных пар атомов азота. Распределение электронной плотности по атомам тетразольного кольца неравномерно. Небольшой положительный заряд на атоме N-1 объясняется частичной компенсацией дефицита электронов, возникающего в результате участия группы N-H в образовании ароматической системы σ -электронами связи N-H. Значительный положительный заряд на атоме С-5 может быть объяснен действием сильного индуктивного эффекта атома N-4, направленного вдоль поляризованной связи N-C. На диаграмме представлены длины связей между атомами в тетразоле и значения углов.



Тетразол проявляет амфотерные свойства. Является сильной NH-кислотой ($\text{p}K_a = 4,89$) и слабым органическим основанием ($\text{p}K_{BH^+} = -2,68$). В молекуле тетразола содержится 80% связанного азота. Стандартная энтальпия образования в кристаллическом и газообразном состояниях равны 236,1 кДж/моль и 327,2 кДж/моль соответственно, что указывает на высокое значение запасенной химической энергии. По сравнению с линейными аналогами (азидами) является более стабильным, малотоксичным и безопасным в обращении соединением.

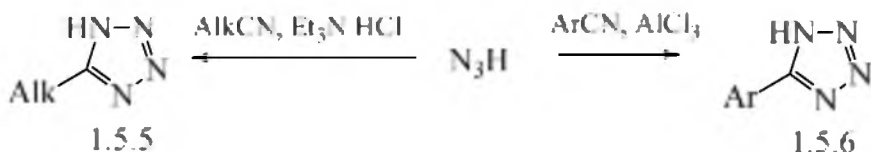
1.5.1. Получение тетразолов

Классическим методом получения *1H*-тетразола (1.5.1) является взаимодействие синильной кислоты с азотистоводородной кислотой в спиртовой среде.

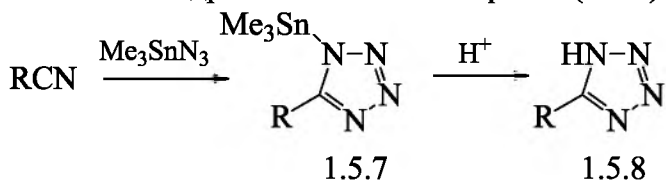


Широко применяют взаимодействие этилортоформиата (1.5.2) с азидом натрия и хлористым аммонием в уксусной кислоте, а также диазотирование 5-амино-1*H*-тетразола (1.5.3) в присутствии восстановителей. При нагревании 5-трихлорметил-1*H*-тетразола (1.5.4) в 85%-ной серной кислоте выделяют 1*H*-тетразол с хорошим выходом.

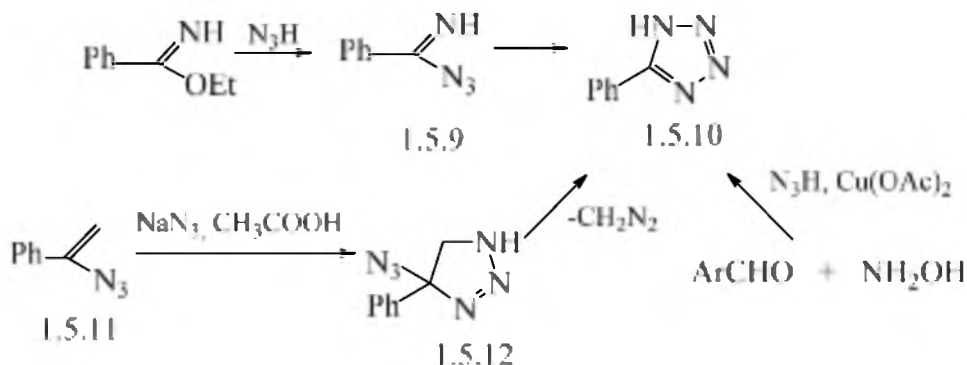
В случае применения алкил(арил)нитрилов, а также гетероциклических нитрилов взаимодействие с солями азотистоводородной кислоты приводит к 5-*R*-1*H*-тетразолам (1.5.5, 1.5.6). Реакции обычно проводят в *n*-бутаноле или ДМФА. В случае алкилнитрилов для предотвращения сублимации азидов используют хлорид этиламмония. Кислоты Льюиса используют при проведении реакции с арилнитрилами.



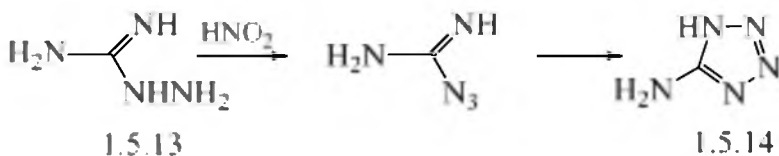
Модификацией метода является использование вместо азотистоводородной кислоты триметилсилилазида или триметил(трибутил)станнилазидов для увеличения безопасности проведения реакции. Так, при взаимодействии алкилцианидов с триметилстаннилазидом образуется 1-триметилстаннил-5-*R*-1*H*-тетразол (1.5.7), превращающийся при кислотном гидролизе в 5-*R*-1*H*-тетразол (1.5.8).



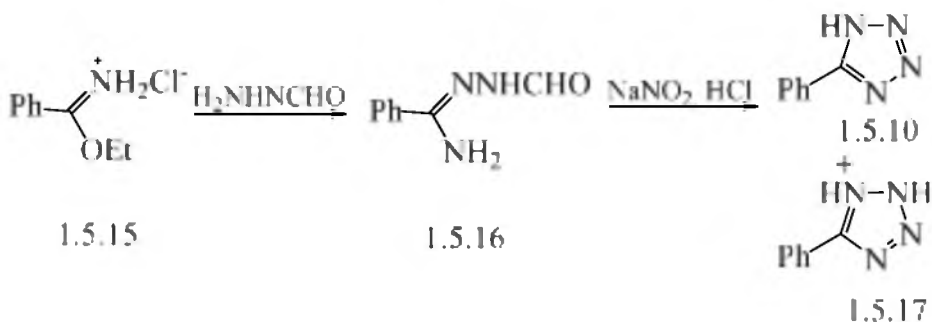
Описано взаимодействие имидохлоридов с азидами. Предполагают, что вначале происходит нуклеофильное замещение хлора с образованием имидазиды (1.5.9), который легко циклизуется в 5-фенил-1*H*-тетразол (1.5.10). Хорошей уходящей группой является этокси-группа. 5-Фенил-1*H*-тетразол (1.5.10) хорошо получается при взаимодействии азида натрия с 1-фенил-1-азидоэтиленом (1.5.11) в уксусной кислоте через промежуточный замещенный 1,2,3-триазол (1.5.12), который элиминирует диазометан. Можно использовать для получения 5-фенил(арил)-1*H*-триазолов смесь ароматического альдегида, гидроксиламина и азотистоводородной кислоты в присутствии ацетата меди.



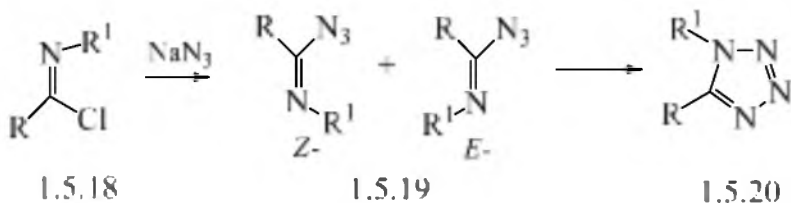
5-Амино-1*H*-тетразол (1.5.14) получают при действии азотистой кислоты на гидразидины (1.5.13).



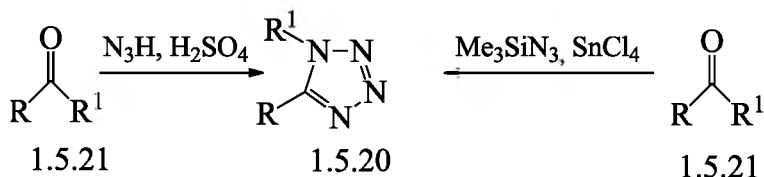
Взаимодействие амидинов (1.5.15) с формилгидразином в среде пиридина с последующим нитрозированием амидразона (1.5.16) приводит к смеси 5-фенил-1*H*-тетразола (1.5.10) и 5-фенил-2*H*-тетразола (1.5.17).



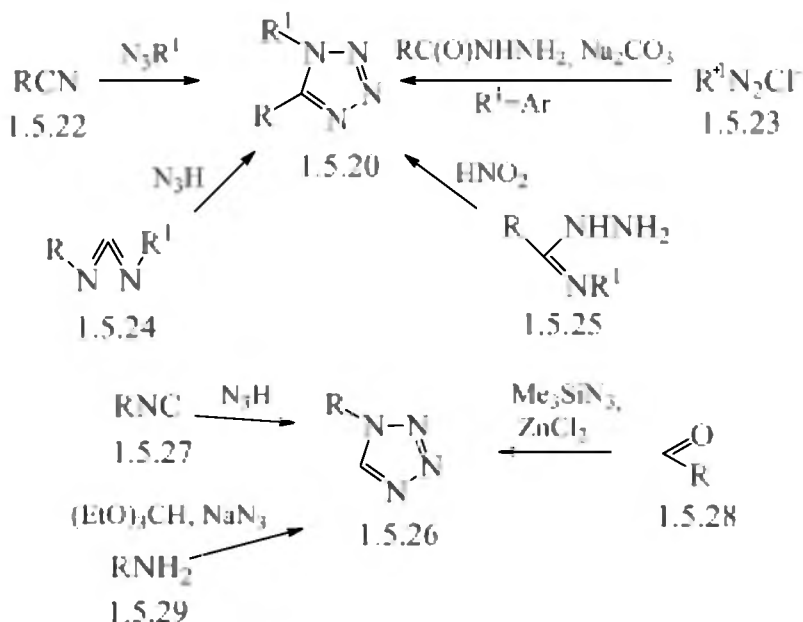
Универсальным методом получения 1,5-дизамещенных тетразолов, содержащих разнообразные функциональные группы, является взаимодействие имидоилхлоридов (1.5.18) с азотистоводородной кислотой. Реакция протекает через стадию образования *Z*- и *E*-конформеров имидоилазида (1.5.19). Установлено, что только *E*-конформер превращается в 1-*R*-5-*R*¹-1*H*-тетразол (1.5.20). Модификацией метода является использование азидов натрия. Недостатком метода является плохая растворимость реагентов, что снижает выход продукта реакции и усложняет проведение реакции. Поэтому реакции с азидом натрия проводят в присутствии катализаторов межфазного переноса (например, тетраметиламмоний бромид), при этом выход конечного продукта повышается до 87-90%. Вместо неорганических азидов можно использовать триметилсилилазид.



Широко применяют метод получения 1-*R*-5-*R*¹-1*H*-тетразолов (1.5.20) по реакции Шмидта взаимодействием кетонов (1.5.21) с азотистоводородной кислотой. Реакцию проводят в присутствии сильных минеральных кислот (серная кислота, трифторуксусная кислота). Кислоты катализируют переход карбонильного соединения в ион карбония, который легко присоединяет молекулу N_3H и дальнейшее элиминирование азота приводит к замещенному тетразолу. Модификацией метода является применение триметилсилилазида в присутствии хлорида олова или трифторуксусной кислоты.

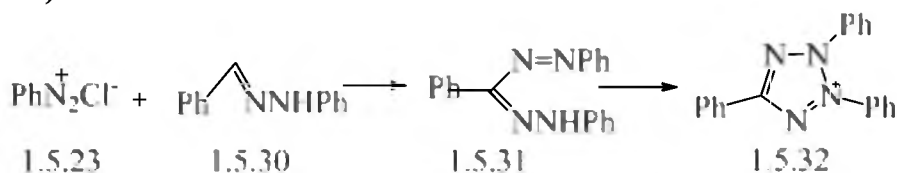


Удобным методом получения 1-R-5-R¹-1H-тетразолов (1.5.20) является взаимодействие нитрилов (1.5.22) с алифатическими или ароматическими азидами; взаимодействие диазониевых солей (1.5.23) с производными гидразина; реакции карбодиимидов (1.5.24) с азотистоводородной кислотой (в условиях межфазного катализа можно использовать азид натрия); обработка амидразонов (1.5.25) азотистой кислотой.



1-R-1H-Тетразолы (1.5.26) удобно получать взаимодействием изонитрилов (1.5.27) с азотистоводородной кислотой; взаимодействием альдегидов (1.5.28) с триметилсилилазидом; взаимодействием алифатических или ароматических аминов (1.5.29) с этилортоформиатом и азидом натрия в присутствии катализатора.

Взаимодействие солей диазония (1.5.23) с арилгидразонами альдегидов (1.5.30) приводит к формазанам (1.5.31), которые при действии мягких окислителей образуют 2,3-замещенные соли тетразолия (1.5.32).

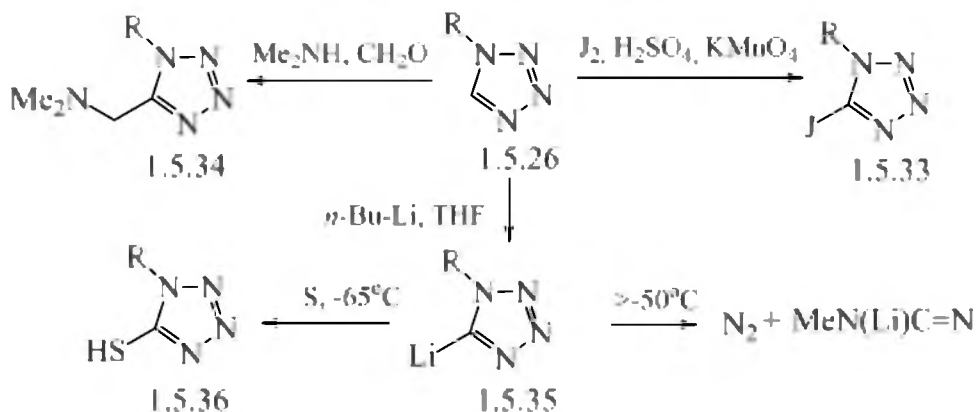


Описано много модификаций синтеза замещенных тетразолов. Одним из методов является замещение атома водорода в тетразолах под действием электрофильных агентов.

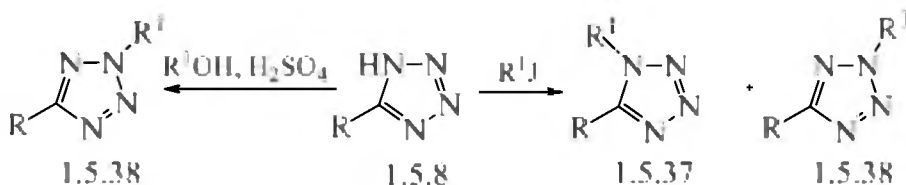
1.5.2. Химические свойства тетразолов

1*H*-Тетразол проявляет амфотерные свойства и протонируется по атому N-4 под действием сильных минеральных кислот, а также отщепляет протон от атома N-1 с образованием солей под действием щелочных и щелочноземельных металлов. Нагревание 1*H*-тетразола с соляной или серной кислотой приводит к разрушению цикла с образованием CO₂, N₂, NH₃.

Электрофильное замещение по атому C-5 изучено недостаточно ввиду выраженной дезактивации тетразольного цикла под действием аннулярных атомов азота. Описано бромирование, йодирование 1-*R*-1*H*-тетразолов (1.5.26). Так, йодирование проводят йодом в растворе серной кислоты в присутствии перманганата калия и выделяют 5-*J*-1*H*-тетразол (1.5.33). Нитрование не описано. В случае фенильного заместителя в положении 5 1*H*-тетразола нитрование проходит по бензольному кольцу. 1-*R*-1*H*-тетразолы вступают в реакцию Манниха при действии аминов и формальдегида в водной среде и нагревании с образованием 5,5-диметиламинометил-1-*R*-1*H*-тетразола (1.5.34). Легко происходит C-литилирование под действием *трет*-бутиллития в тетрагидрофуране с выделением 5-Li-1-*R*-1*H*-тетразола (1.5.35), который легко подвергается циклореверсии или вступает в реакции с электрофилами, например, серой при низких температурах с выделением 5-меркапто-1-*R*-1*H*-тетразола (1.5.36).



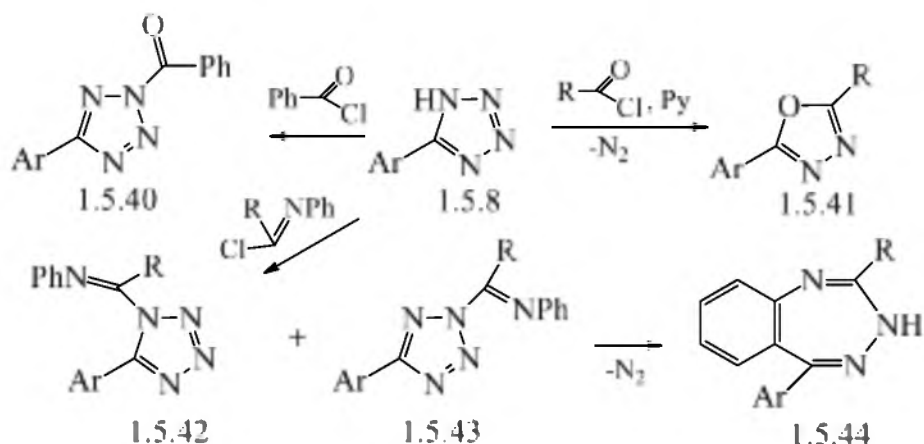
Наиболее типичны реакции N-алкилирования по атомам азота гетероцикла для 1*H*-тетразолов, 5-*R*-1*H*-тетразолов и их солей. В качестве алкилирующих агентов применяют галогеналканы; алкилсульфаты; соединения, содержащие активированные кратные связи; непредельные соединения (пропилен, изобутилен); спирты; ацетаты нитроаминспиртов и другие. Легче всего алкилируются соли тетразолия. 1*H*-Тетразол легко метилируется диазометаном. Установлено, что алкилирование 5-*R*-1*H*-тетразолов (1.5.8) галогеналканами приводит к смеси продуктов алкилирования по атомам азота в положение 1 или 2 тетразольного цикла: 1-*R*¹-5-*R*-1*H*-тетразолу (1.5.37) и 2-*R*¹-5-*R*-2*H*-тетразолу (1.5.38). Селективность реакции алкилирования зависит от природы заместителя в положении 5 тетразольного кольца.



Электронодонорные заместители увеличивают селективность алкилирования по атому N-1, а электроноакцепторные увеличивают селективность алкилирования по атому N-2 тетразольного кольца. 2-Замещенные тетразолы (1.5.38) образуются при алкилировании спиртами. Можно проводить реакции алкилирования в условиях межфазного катализа.

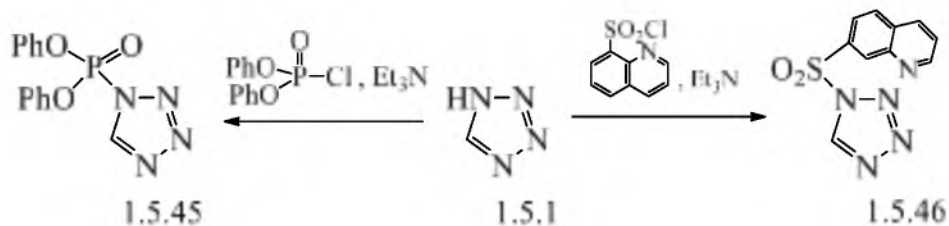
Ацилирование, в отличие от алкилирования, более селективно. Протекает в положение 2 тетразольного кольца. Например, при ацилировании 5-*Ar*-1*H*-тетразолов (1.5.8) хлорангидридами замещенных

бензойных кислот выделяют 5-Ar-2-бензоил-2*H*-тетразол (1.5.40). Ацилирование тетразолов хлорангидридами органических кислот в присутствии оснований или ангидридами карбоновых кислот применяют для получения 2-R-5-Ar-1,3,4-оксадиазолов (1.5.41). Применение в качестве ацилирующих агентов имидоилхлоридов в пиридине приводит к смеси 1-имидоилтетразола (1.5.42) и 2-имидоилтетразола (1.5.43), которые при нагревании в толуоле (ксилоле, диоксане) превращаются в 2-R-5-Ar-3*H*-1,3,4-бензотриазепины (1.5.44).

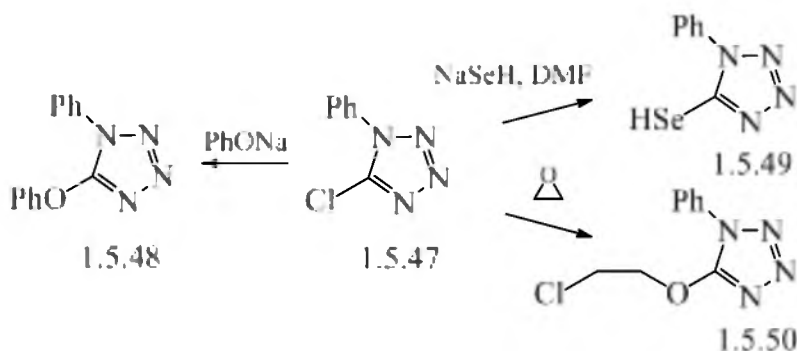


Фосфорилирование, сульфонирование и силилирование 1*H*-тетразолов (1.5.1) приводит к продуктам замещения по атому азота в положение 1 гетероцикла.

Силилирование лучше проходит в случае натриевой соли тетразолия, в качестве растворителя применяют хлористый метилен. Сульфонирование проводят хинолин-8-сульфохлоридом в присутствии триэтиламина (1.5.46). В присутствии триэтиламина проводят и фосфорилирование (1.5.45).

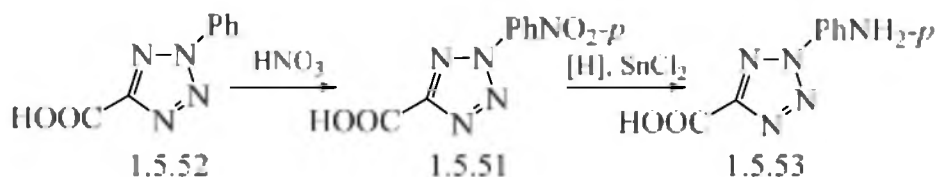


Нуклеофильное замещение характерно для тетразолов, имеющих в качестве заместителя галоген, тиоксогруппу. Реакции нуклеофильного замещения для 1-R-5-X-1*H*-тетразолов протекают легче по сравнению с 2-R-5-X-2*H*-тетразолами. Соли тетразолия еще более активны при нуклеофильной атаке (часто проходят с расщеплением тетразольного цикла). Интересны реакции нуклеофильного замещения в 5-меркапто-1-R-1*H*-тетразолах, позволяющие получать соединения, обладающие выраженной биологической активностью. Так, при действии фенолятов щелочных металлов в ацетонитриле атом хлора в 1-фенил-5-хлор-1*H*-тетразоле (1.5.47) замещается на феноксигруппу, и выделяют 1-фенил-5-фенокси-1*H*-тетразол (1.5.48).

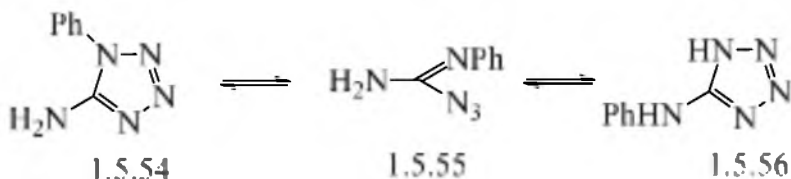


При взаимодействии с селенидом натрия в ДМФА при нагревании выделяют 5-селенил-1-фенил-1*H*-тетразол (1.5.49), а простые эфиры (1.5.50) могут быть получены обработкой 1-фенил-5-хлор-1*H*-тетразола (1.5.47) эпоксисоединениями, например оксираном, в условиях межфазного катализа.

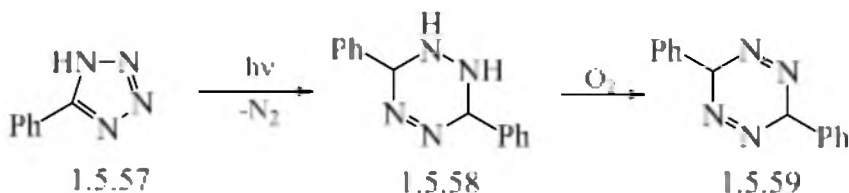
Тетразольный цикл устойчив к действию окислителей. При действии сильных окислителей происходят превращения по заместителям тетразольного цикла. Например, при действии концентрированной азотной кислоты на 2-фенил-1-карбокси-2*H*-тетразол (1.5.51) происходит нитрование по фенильному кольцу с образованием 2(*n*-нитрофенил)-1-карбокси-2*H*-тетразола (1.5.52), восстановление которого хлоридом олова (II) приводит к 2(*n*-аминофенил)-5-карбокси-2*H*-тетразолу (1.5.53). Тетразольный цикл в реакциях восстановления обычно не затрагивается.



Для замещенных тетразолов характерны перегруппировки, проходящие с раскрытием цикла. Характерна перегруппировка Димрота, которая в ряду тетразолов описана в 1953 г. На ход перегруппировки влияет природа заместителей в тетразоле и растворители. Установлено, что раскрытие цикла приводит к С-азидоформаминам (1.5.55), которые замыкают новый цикл. Так, 5-амино-1-фенил-1*H*-тетразол (1.5.54) при нагревании изомеризуется в 5-фениламино-1*H*-тетразол (1.5.56).



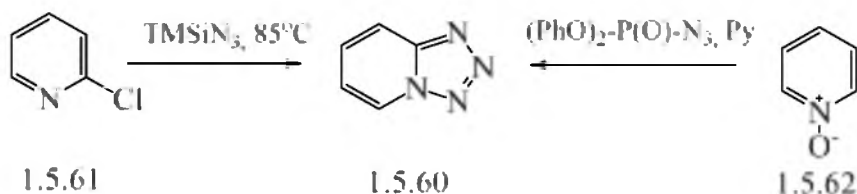
При фотолизе тетразолов происходит отщепление молекулы азота и образование новой гетероциклической системы. Структура нового гетероциклического соединения зависит от природы заместителей и их расположения в тетразольном цикле. Так, при фотолизе 5-фенил-1*H*-тетразола (1.5.57) элиминирует молекулу азота и образует 3,6-дифенил-1*H*,2*H*,3*H*,6*H*-1,2,4,5-тетразин (1.5.58), который окисляется до 3,6-дифенил-3*H*,6*H*-1,2,4,5-тетразина (1.5.59). В качестве побочных продуктов выделены бензонитрил и замещенный 1,2,4-триазол.



1,5-Диарил-1*H*-тетразолы при фотолизе переходят в замещенные бензимидазолы. Тетразолпиридины при фотолизе образуют производные 1,3-дiazепинов.

Описаны некоторые реакции циклоприсоединения, а также полимеризации 1-винил- и 5-винилтетразолов и сополимеризации их с акриловой и метакриловой кислотами. Тетразолы и соли тетразолия образуют комплексы с металлами и являются монодентатными лигандами.

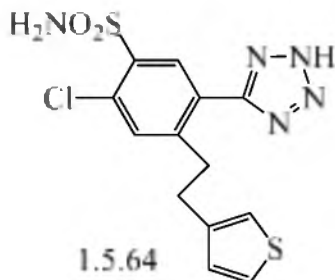
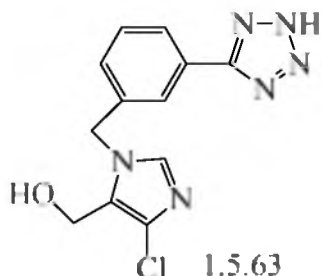
Среди конденсированных тетразолов наиболее изучены тетразоло[5,1-а]пиридины (1.5.60). Получают исходя из 2-хлорпиридинов (1.5.61) действием триметилсилилазида при 85°C. Можно использовать N-оксид пиридина (1.5.62), при обработке которого фосфорилиазилом (дифенил фосфоазидатом) в пиридине при 120°C получают тетразоло[5,1-а]пиридин (1.5.60).



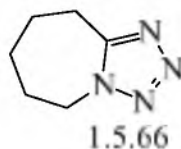
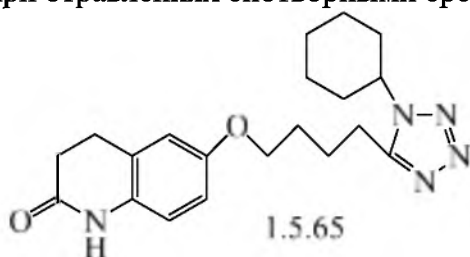
Тетразолы имеют важное значение в синтетической химии и используются в синтезе азотсодержащих гетероциклов: 1,3,4-оксадиазолов, имидазолов, пиразолов, 1,2,4-триазолов. Применение тетразолов огромно: тетразол является конденсирующим агентом в синтезе олигонуклеотидов, а также применяется в синтезе полинуклеотидов. Цефазолин обладает пролонгированным действием и относится к антибиотикам первого поколения цефалоспоринового ряда.

Среди фармацевтических препаратов широкое применение нашли 5-замещенные тетразолы: лозартан (1.5.63), оказывающий гипотензивное действие; азосемид (1.5.64) являющийся диуретиком; пранлукаст, обладающий антиаллергенным действием.

Описаны соединения на основе тетразола, обладающие противотуберкулезной, радиопротекторной, противовирусной (в том числе ингибиторов ферментов ВИЧ/СПИДа) активностью и другими активностями.



Нашел практическое применение цилостазол (1.5.65), являющийся ингибитором фосфодиэстеразы. Ранее применялся коразол (1.5.66) при отравлениях снотворными средствами.

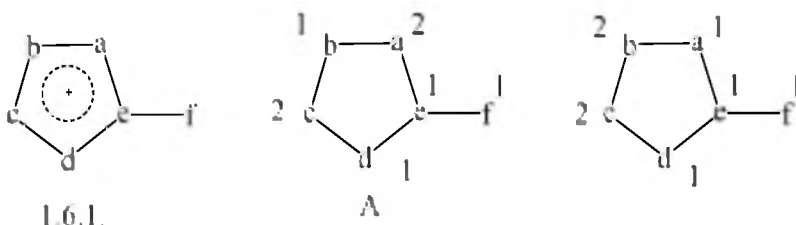


Используют как тетразольный краситель для колориметрического анализа при оценке жизнеспособности клеток (МТТ-анализ). Производные тетразола нашли применение в качестве пестицидов. Как системный гербицид используют азимсульфурон. Являются эффективными ингибиторами коррозии, компонентами взрывчатых веществ.

1.6. СИДНОНЫ

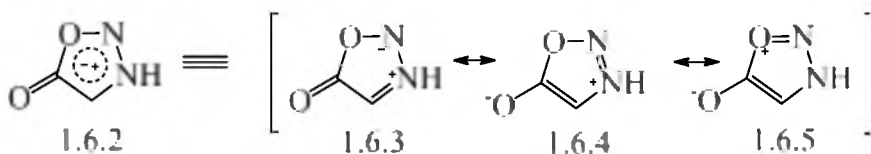
Биполярные пяти- и шестичленные гетероциклические соединения, имеющие экзоциклические атомы азота и халькогенов, в которых отрицательный и положительный заряды делокализованы таким образом, что их строение невозможно удовлетворительно описать никакой ковалентной и полярной структурой, называют мезоионными соединениями.

Наиболее изучены мезоионные пятичленные гетероциклические системы, которые представляют общую формулу (1.6.1), где а, b, с, d, е, f – атомы и группы, составленные из подходящим образом замещенных атомов углерода или гетероатомов.



Мезоионные соединения (1.6.1), могут быть двух типов (А и Б) и имеют различные электронные структуры (цифры у атомов а-ф показывают число электронов, формально принадлежащих каждому из них). Для мезоионных соединений типа А возможны 144 структуры, а для мезоионных соединений типа Б возможны 84 структуры.

Широко изучены сидноны – мезоионные пятичленные гетероциклические соединения, названные в честь Сиднейского университета, в котором они были впервые синтезированы, и представляющие собой 1,2,3-оксадиазолийолаты-5 (1.6.2). Сидноны можно представить в виде изомерных структур (1.6.3–1.6.5), но чаще всего их изображают биполярной структурой (1.6.2) и относят к мезоионным соединениям типа А. Для сиднонов предложено 12 таутомеров с различным вкладом каждой из канонических структур.

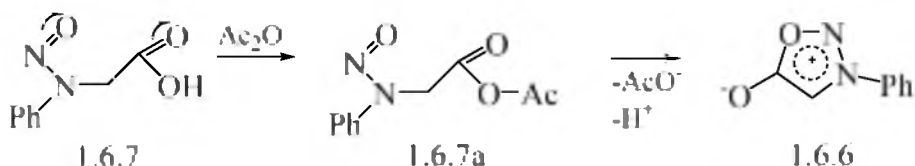


Сидноны представляют собой бесцветные кристаллические соединения, термически устойчивые. Возможно, что сидноны можно рассматривать как ароматические соединения, так как пятичленный цикл содержит π -электронов (4 электрона фрагмента $C=N-N$ и 2 р-электрона кислородного атома цикла). Некоторые считают, что сидноны являются небензоидными ароматическими соединениями.

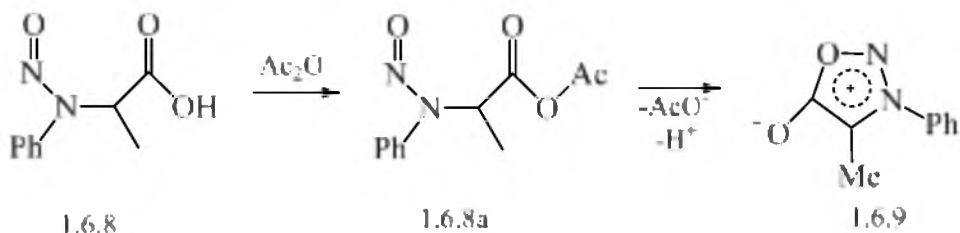
Электронная плотность повышена на атомах N-2 (-0,10) и C-4 (-0,38) и понижена на атомах O-1 (+0,20); N- (+0,66) и C-5 (+0,16), что определяет прохождение реакций нуклеофильного и электрофильного замещения. Экспериментально определены длины связей в сидноне, которые составляют соответственно Å: O-1 – N-2 1,34; N-2 – N-3 1,31; N-3 – C-4 1,33; C-4 – C-5 1,38; C-5 – O-1 1,41 и связи $C=O$ – 1,20. Кристаллические структуры сиднонов показывают, что геометрия согла-

суется с планарной оксадиазолиевой структурой. Рентгеноструктурный анализ подтвердил, что длина экзоциклической связи C-O обычна для нормальной карбонильной группы. Для незамещенного сиднона наблюдается последовательная фрагментация с потерей NO, CO, HCN в масс-спектре. В ИК-спектрах частота валентных колебаний карбонильной группы большинства сиднонов проявляется в области 1770-1750 см⁻¹, что близко к значениям валентных колебаний карбонильной группы для других γ-лактонов.

Классическим методом получения сиднонов является циклодегидратация N-нитрозо-α-аминокислот под действием уксусного ангидрида при нагревании. Эрл и Макией (1935 г.) впервые синтезировали 3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолат-5 (1.6.6) обработкой нитрозоглицина (1.6.7) уксусным ангидридом. Получение сиднонов данным методом основано на нуклеофильном характере нитрозогруппы и протекает через образование смешанного ангидрида (1.6.7а), который при комнатной температуре последовательно отщепляет ацетат-ион и протон.



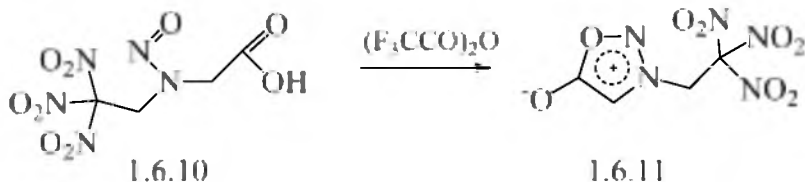
Данный метод позволяет получать сидноны, имеющие заместители в положениях 3 и 4 гетероцикла, и является классическим.



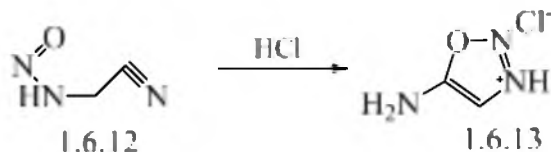
Например, 4-метил-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолат-5 (1.6.9) получают нагреванием N-фенил-N-нитрозоаминометилэтановой кислоты (1.6.8) с уксусным ангидридом. Легко получают сидноны, не имеющие заместитель в положении 4 гетероцикла.

Для проведения реакций циклизации можно применять ангидрид трифторуксусной кислоты, хлористый тионил, N,N'-диизопропилкар-

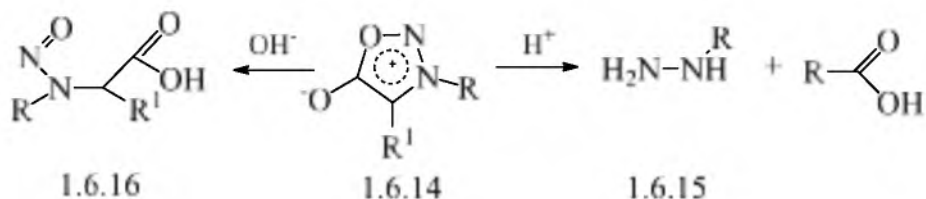
бодиимид. Так, для циклизации полинитроалкил-N-нитрозоаминоуксусных кислот (1.6.10) используют трифторуксусный ангидрид (усиливается электрофильность карбонильного углерода) и получают 3(2,2,2-тринитроэтил)-1,2,3-оксадиазолийолат-5 (1.6.11).



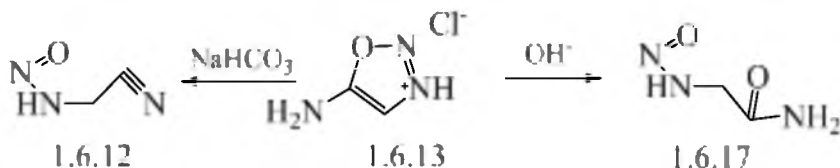
Можно использовать нитрилы α -нитрозоаминокарбоновых кислот, например нитрил- α -нитрозоаминоэтановой кислоты (1.6.12), который при обработке хлористым водородом или оксидами азота приводит к выделению сиднонимина – 5-амино-1,2,3-оксадиазолийхлорида (1.6.13). Замещенные нитрилы α -нитрозоаминокарбоновых кислот позволяют получать разнообразные производные сиднонимин, имеющих заместители в положениях 3 и 4 гетероцикла.



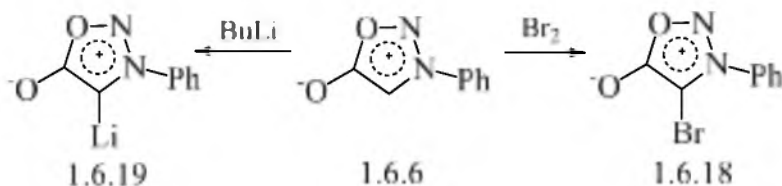
При изучении спектра ЯМР ^1H 3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолат-5 (1.6.6) установлено, что в растворе «суперкислоты» ($\text{FSO}_3\text{H}\cdot\text{SbF}_5$) протонируется экзоциклический атом кислорода. Гидролиз 3-R-4-R¹-1,2,3-оксадиазолийолат-5 (1.6.14) в кислой среде приводит к алкил(арил)гидразинам (1.6.15) и карбоновым кислотам. Данный метод используют для получения труднодоступных замещенных гидразинов. В случае основного гидролиза выделяют N-нитрозо-N-R-амино-2-R¹-этановую кислоту (1.6.16).



Гидролиз сиднониминов в щелочной среде на холоду, например 5-амино-1,2,3-оксадиазолийхлорида (1.6.13), приводит к амидам (1.6.17). Если гидролиз проводить бикарбонатом натрия в эфирном растворе сиднонимина, то выделяется соответствующий нитрил (1.6.12).



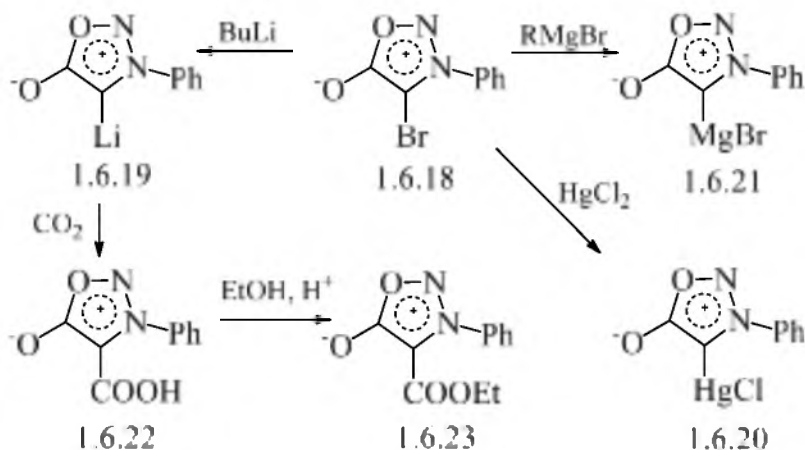
Сидноны и сиднонимины являются реакционноспособными мезоионными соединениями ароматического характера. Электрофильное замещение в ряду сиднонов легче всего проходит по атому С-4, имеющему повышенную электронную плотность. 3-Фенил-1,2,3-оксадиазолийолат-5 (1.6.6) под действием брома (или N-бромсукцинимид) бромится в положение 4 с выделением 4-бром-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолат-5 (1.6.18). Можно получить 4-хлор(йод, нитро, ацил, формил, сульфонил)-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолаты-5. Действие *n*-бутиллития на соединение 1.6.6 приводит к 4-литий-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолату-5 (1.6.19).



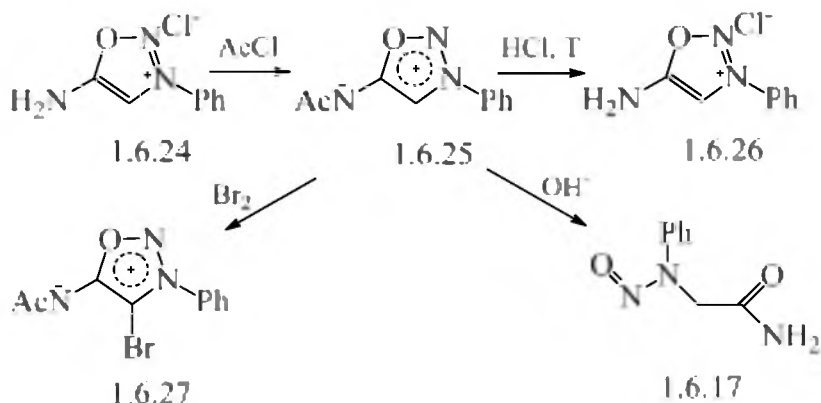
Прохождение нитрования зависит от природы заместителей в положении 3 и 4 сиднона. В случае фенильного заместителя (N-3) и метильного заместителя (С-4) нитрование идет в бензольное кольцо. При нитровании 3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолат-5 (1.6.6) проходит электрофильное замещение водорода в положение 4 сиднона.

Бром в сидноне легко подвергается нуклеофильному замещению с получением разнообразных производных. Взаимодействие хлорида ртути (II) с 4-бром-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолатом-5 (1.6.18) в присутствии ацетата натрия приводит к 4-хлормеркур-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолату-5 (1.6.20).

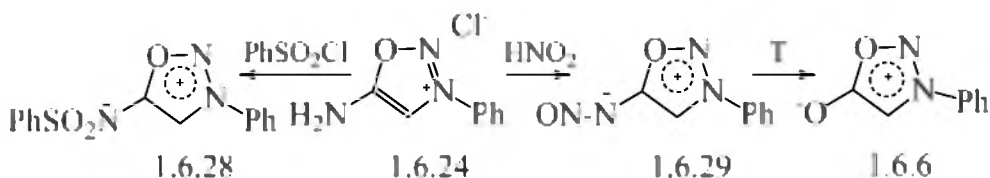
Действие реагентов Гриньяра позволяет получать магнийорганические соединения (1.6.21). Взаимодействие с *n*-бутиллитием приводит к 4-литий-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолату-5 (1.6.19), обработка которого диоксидом углерода позволяет ввести карбоксильную группу в положение 4 сиднона (1.6.22), на основе которой получены многочисленные эфиры (1.6.23), амиды, гидразиды, хлорангидриды. Взаимодействие с кетонами 4-литий-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолата-5 (1.6.19) позволяет выделить третичные спирты.



В случае сиднониминов реакции нуклеофильного замещения протекают по экзоциклическому атому азота. Взаимодействие ацетилхлорида с 5-амино-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийхлоридом (1.6.24) в среде пиридина приводит к устойчивому 5(N-ацетиламино)-3-фенил-1,2,3-оксадиазолию (1.6.25). Возможно ацилирование бензоилхлоридом и другими ацилирующими агентами. Под действием минеральных кислот 5(N-ацетиламино)-3-фенил-1,2,3-оксадиазолий (1.6.25) на холоду кватернизируется по экзоциклическому атому азота, а при действии горячих растворов минеральных кислот происходит гидролиз с образованием 5-амино-3-фенил-1,2,3-оксадиазолиевых солей (1.6.26). Действие щелочей приводит к раскрытию цикла с выделением амида (1.6.17), возможно также образование кислот. Обработка бромом в эфирном растворе в присутствии NaHCO_3 5(N-ацетиламино)-3-фенил-1,2,3-оксадиазолия (1.6.25) приводит к нуклеофильному замещению атома водорода на бром в положение 4 гетероцикла с выделением 5(N-ацетиламино)-4-бром-3-фенил-1,2,3-оксадиазолия (1.6.27).



Сульфонильные производные – 5(N-бензоилсульфонамино)-3-фенил-1,2,3-оксадиазолий (1.6.28) – выделены при нагревании, например, бензоилсульфохлорида с 5-амино-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийхлоридом (1.6.24).

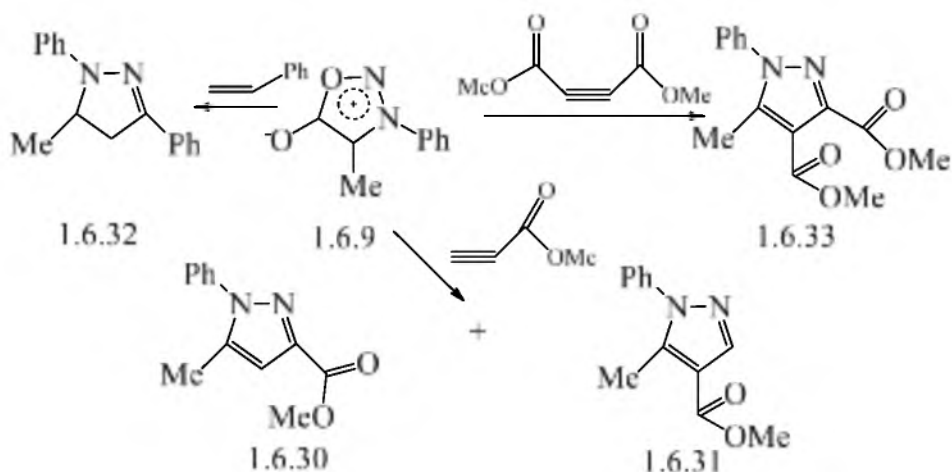


Действие нитрита натрия в соляной кислоте на 5-амино-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийхлорид (1.6.24) при пониженных температурах приводит к выделению N-нитрозоамино-3-фенил-1,2,3-оксадиазолия (1.6.29), при нагревании переходящего в 3-фенил-1,2,3-оксадиазолий-олат-5 (1.6.6).

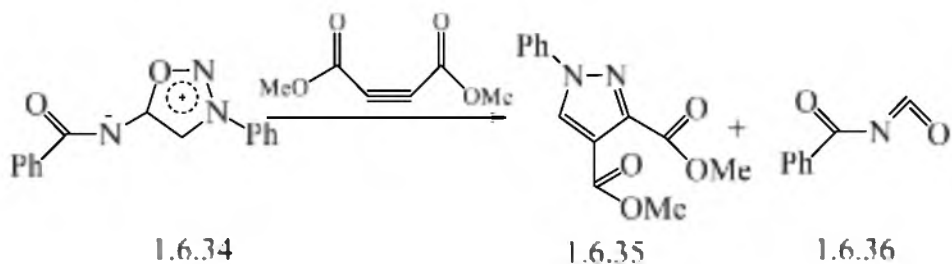
Стабильность сиднонов определяется наличием электроноакцепторных и электронодонорных заместителей. Действие окислителей в основном приводит к раскрытию цикла.

Сидноны и сиднонимины склонны к реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения с непредельными соединениями. Хорошо исследованы реакции с ацетиленовыми и этиленовыми диенофилами, но можно применять и изоцианаты, нитрилы, 1,4-хиноны, дегидробензол. Взаимодействие 4-метил-3-фенил-1,2,3-оксадиазолийолата-5 (1.6.9) с

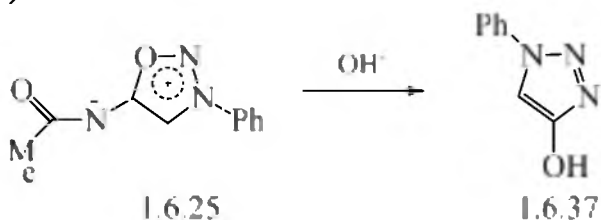
симметричными алкинами (например, диметилowym эфиром ацетиленкарбоновой кислоты) приводит к 3,4-диметкарбокси-5-метил-1-фенил-1,2-дiazолу (1.6.33). В случае концевой связи ($\equiv\text{CH}$) выделяют смесь изомерных 1,2-дiazолов. 2-Пиразолины получают при циклоконденсации с олефиновыми диенофилами. 4-Метил-3-фенил-1,2,3-оксадiazолийолат-5 (1.6.9) при действии метилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты в ксилоле при нагревании образует смесь 1,2-дiazолов: 3-меткарбокси-5-метил-1-фенил-1,2-дiazол (1.6.30) и 4-меткарбокси-5-метил-1-фенил-1,2-дiazол (1.6.31). Нагревание стирола с 4-метил-3-фенил-1,2,3-оксадiazолийолатом-5 (1.6.9) приводит к 5-метил-1,3-дифенил-1*H*,4*H*,5*H*-1,2-дiazолу (1.6.32).



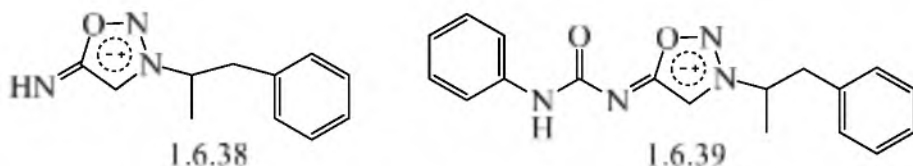
Изучена реакция циклоприсоединения диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты к *N*-бензоил-3-фенилсиднонимину (1.6.34), приводящая к 3,4-диметкарбокси-1-фенил-1,2-дiazолу (1.6.35) и бензоилизоцианату (1.6.36).



N-Ацетил-3-фенилсиднонимин (1.6.25) претерпевает перегруппировку под действием водной щелочи в 4-гидрокси-1-фенил-1,2,3-триазол (1.6.37).



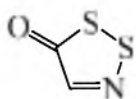
Термолиз и фотолиз сиднонов и сиднониминов проходит с разрушением гетероцикла, в некоторых случаях наблюдаются перегруппировки.



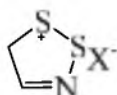
Сидноны и сиднонимины проявляют антибактериальную, противовоспалительную активности, являются анальгетиками и противомаларийными агентами, а также инсектицидами. Сиднофен (1.6.38) и сиднокарб (1.6.39) нашли применение в качестве психостимуляторов, проявляющих выраженную антидепрессивную активность. N-(Этоксикарбонил)-3-(4-морфолинил)сиднонимин (молсидомин) проявляет антиангинальное, сосудорасширяющее, обезболивающее действие.

1.7. ДИТИАЗОЛЫ

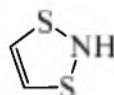
Дитиазолы в последнее время интенсивно изучаются вследствие биологической активности их производных и возможности разнообразия их химических превращений. Наиболее изучены 1,2,3-дитиазол-5-оны (1.7.1) и их тиоаналоги, галогениды 1,2,3-дитиазолия (1.7.2), 1,3,2-дитиазол (1.7.3). 1,3,2-Дитиазолы представлены 6 структурами, две из которых являются катионами и две – радикалами.



1.7.1



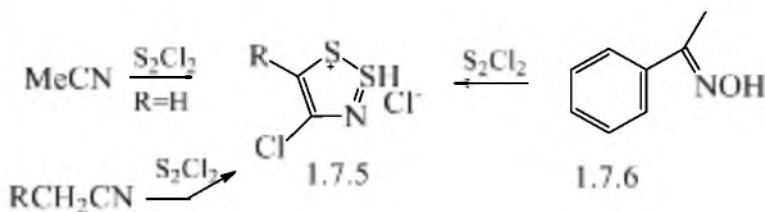
1.7.2



1.7.3

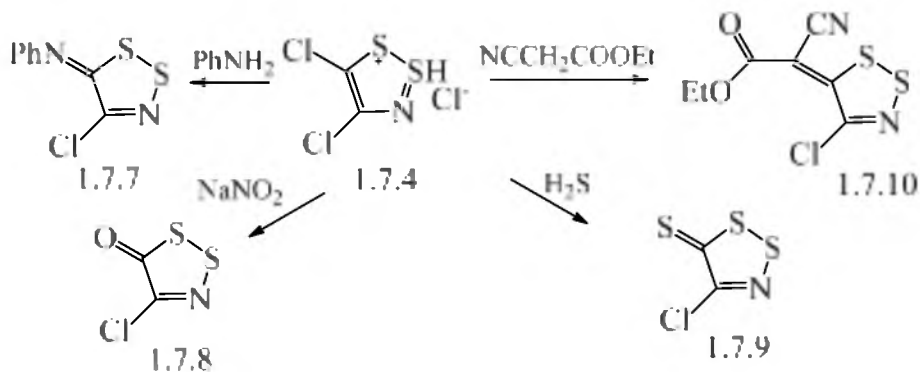
Изучены их спектральные характеристики. В спектрах ЯМР ^{13}C для солей 1,2,3-дитиазолия (1.7.2) сигнал атома С-4 проявляется при 146-157 м.д., а атома С-5 – при 178-193 м.д., в зависимости от заместителей в цикле. Химические сдвиги атома азота в спектрах ЯМР ^{14}N для 1,2,3-дитиазолов расположены при 319-332 м.д. В УФ спектрах, например для 4-хлор-1,2,3-дитиазола, характерно поглощение в области 423-431 нм и более слабое – около 330 нм.

Основным методом получения 1,2,3-дитиазолов является использование солей Аппеля. Солью Аппеля является хлорид 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазолия (1.7.4). Основным методом получения хлорида 4-хлор-5-*R*-1,2,4-дитиазолия (1.7.5) является взаимодействие ацетонитрила с монохлоридом серы. Вместо ацетонитрила можно использовать хлорацетонитрил или монозамещенный ацетонитрил. Описано использование оксимов ацетофенонов (1.7.6), фторсульфозамещенных енаминов.

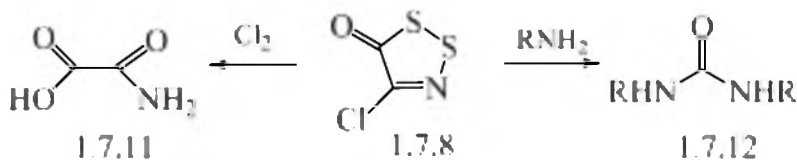


Соль Аппеля легко подвергается атаке нуклеофила по атому углерода в положение 5 гетероцикла, на этом основано получение разнообразных производных 1,2,3-дитиазолов. Методы получения замещенных 1,2,3-дитиазолов покажем на примере использования хлорида 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазолия (1.7.4). Действие замещенных аминов (алкил, арил, гетерил) на соединение 1.7.4, например анилина, приводит к 5-фенилимино-4-хлор-1,2,3-дитиазолу (1.7.7). 4-Хлор-1,2,3-дитиазол-5-он (1.7.8) получают действием NaNO_2 в хлористом метиле на хлорид 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазолия (1.7.4). Аналогичный 1,2,3-дитиазол

получают при действии карбоновых кислот на хлорид 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазолия (1.7.4) с последующей обработкой спиртовым раствором промежуточного продукта. Действие сероводорода в ацетонитриле на исходную соль при комнатной температуре приводит к 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-тиону (1.7.9). Применяют и метиленактивные соединения, например, при действии цианоуксусного эфира на соль Аппеля выделяют соответствующий илиден (1.7.10).



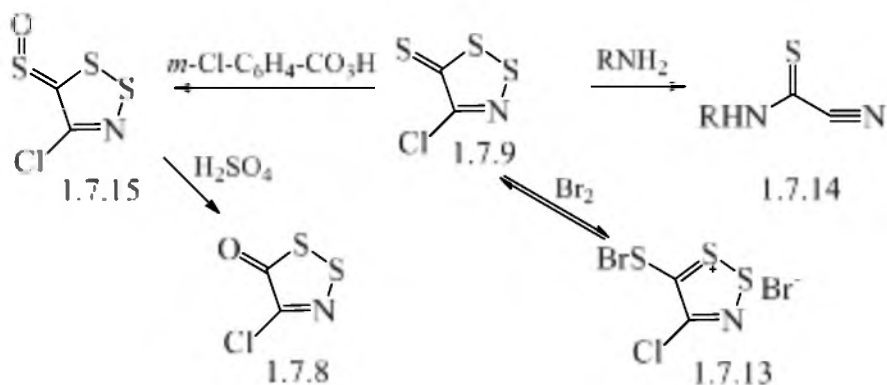
Для дитиазолов характерны реакции с нуклеофильными реагентами, при этом часто проходит раскрытие цикла с элиминированием атомов серы. Атака нуклеофила может проходить по атомам углерода и серы. Обработка хлором 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-она (1.7.8) приводит к раскрытию цикла с выделением в качестве продукта реакции моноамида щавелевой кислоты (1.7.11), действие первичных аминов приводит к N-R-N'-R-мочевине (1.7.12). Применение вторичных аминов приводит к тетразамещенной мочеvine.



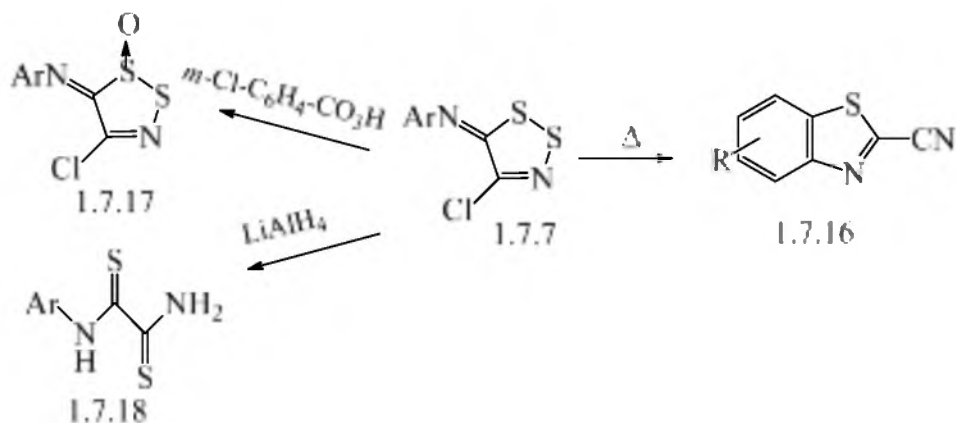
Взаимодействие брома с 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-тионом (1.7.9) проходит с бромированием по тионной группе и выделением бромида 5-бромсульфанил-4-хлор-1,2,3-дитиазолия (1.7.13).

Соединение 1.7.13 неустойчиво и на воздухе переходит в исходный дитиазол (хранят в атмосфере инертного газа). Действие вторичных аминов на 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-тион приводит к раскрытию цикла с образованием монодиалкилцианотиоформамида (1.7.14).

Окисление перкислотами (чаще всего применяют *m*-хлорпероксибензойную кислоту) 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-тиона при охлаждении в CH_2Cl_2 приводит к сульфину (1.7.15), который легко гидролизуется в кислой среде до 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-она (1.7.8).



5-Арилимино-4-хлор-1,2,3-дитиазолы (1.7.7) подвергаются термолизу (185-250°C) с образованием 2-цианобензтиазолов (1.7.16), в качестве побочных продуктов выделены производные ароматических аминов.



5-Алкилимино-4-хлор-1,2,3-дитиазолы разлагаются при более низких температурах. Окисление перкислотами (м-хлорпероксибензойной) в хлористом метиле соединения 1.7.7 приводит к 5-арилимино-4-хлор-1,2,3-дитиазолу-1 (1.7.17). Восстановление алюмогидридом лития 5-арилимино-4-хлор-1,2,3-дитиазолов проходит с раскрытием цикла и образованием N-арилдитиооксамидов (1.7.18).

Среди бензаннелированных дитиазолов широкое распространение получили соли Герца – бензо[d][1,2,3]дитиазолы (1.7.19). Соли Герца, имеющие в положении 6 атомы хлора, являются реакционно-способными и реагируют с метиленактивными соединениями, например, малонитрилом с образованием илиденов (1.7.20).



5-Арилимино-1,2,3-дитиазолы проявляют антибактериальную активность. 5-Гетерилимино-1,2,3-дитиазолы являются эффективными фунгицидами и оказывают противоопухолевое действие. Перспективным является применение органических радикалов, имеющих 1,2,3-дитиазольный фрагмент, в качестве синтетических проводящих и магнитных материалов.

Практикум

2-Амино-5-фенил-1,3,4-оксадиазол

К суспензии 16,3 г (0,1 моль) семикарбазона бензальдегида и 16,4 г (0,2 моль) уксуснокислого натрия в 100 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании прикапывали раствор 8 г (0,1 моль) брома в 20 мл ледяной уксусной кислоты. Перемешивали 6 ч. Реакционную массу выливали в 1,5 л холодной воды, осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Получали кристаллы массой 5 г с температурой плавления 245°C. Выход 62%.

2,5-Дифенил-1,3,4-оксадиазол

К раствору 10 г 98%-ного гидразингидрата в 200 мл сухого пиридина медленно добавляли 56 г (0,4 моль) бензоилхлорида. После добавления реакционную смесь кипятили 20 мин и выливали в 500 мл холодной воды. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили и получали 1,2-дibenзоилгидразин с температурой плавления 237°C. Кипятили 24 г (0,1 моль) 1,2-дibenзоилгидразина в 80 мл хлорокиси фосфора 1 ч. Далее отгоняли 40 мл хлорокиси фосфора, а остаток осторожно выливали в пятикратное количество холодной воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Получали кристаллы массой 19 г с температурой плавления 137°C. Выход 91%.

3-(3-Нитрофенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол

Растворяли 55,8 г (0,31 моль) 3-нитробензамидоксима в 900 мл ТГФ и при перемешивании добавляли в течение 1 ч 43,1 мл (0,31 моль) трифторуксусного ангидрида. Перемешивали 3 ч. Реакционную смесь выливали в 2 л ледяной воды. Экстрагировали этилацетатом, этилацетатную фазу промывали водой, сушили над сульфатом магния и центрифугировали. Получали кристаллы массой 52,8 г с температурой плавления 77-78°C. Выход 65,7%.

2-Фенил-2H-1,2,3-триазол

В колбу Вюрца помещали хорошо перемешанную смесь фенилозона глиоксаля 1 г (4,2 ммоль) и 0,05 г (0,14 ммоль) трифлата меди $\text{Cu}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$. Реакционную смесь нагревали в токе аргона до 130°C (до полного расплавления фенилозона глиоксаля) с последующей отгонкой дистилята (2-фенил-2H-1,2,3-триазол – анилин) при 130°C/90 мм. рт. ст. – 105°C/17 мм. рт. ст. Общее время процесса 50 мин, которое включает время расплавления исходного фенилозона глиоксаля, сам процесс его циклизации и отгонку дистилята. Далее проводили процесс выделения целевого продукта: в полученный дистилят добавляли серный эфир; эфирный раствор обрабатывали 10%-ной соляной кислотой в делительной воронке для удаления анилина, промывали дистиллированной водой до отрицательной реакции на ион хлора, су-

шили над прокаленным углекислым калием. После отгонки эфира вещество перегоняли в вакууме. Получили бесцветную жидкость массой 0,5 г с температурой кипения 96°C/10 мм рт. ст., $n_D^{20} = 1,5880$. Выход 82%. $R_f = 0,84$. Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии, используя пластинки с закрепленным слоем Silufol, элюент: гексан-серный эфир (1:2).

1-(1,3-Динитроазетидин-3-ил)-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол

Кипятили 0,2 г (1,06 ммоль) 3-азидо-1,3-динитроазетидина, 0,14 г (1,35 ммоль) фенилацетилена в 30 мл толуола 6 ч. Охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали толуолом, сушили на воздухе. Получали светло-желтые кристаллы массой 0,13 г с температурой плавления 193,5-195°C. Выход 41%.

5-Оксо-1*H*,4*H*-1,2,4-триазол

В реактор емкостью 500 мл, снабженный мешалкой, обратным холодильником, термометром и нагревательной системой, помещали 115 мл 85%-ной муравьиной кислоты. Перемешивали и нагревали до 70-75°C. Добавляли порциями 111,5 г (1 моль) гидрохлорид семикарбазида. Наблюдали выделение HCl. После добавления гидрохлорид семикарбазида реакционную смесь нагревали при 85-90°C в течение 6-8 ч. Охлаждали и выпаривали досуха. Продукт растворяли в 200 мл дистиллированной воды, а затем выпаривали опять досуха (повторяли операцию дважды). Далее продукт растворяли в 140 мл дистиллированной воды при 90°C и охлаждали до 10°C. Осадок отфильтровывали и промывали водой со льдом. Сушили на воздухе и получали кристаллы массой 57,6 г с температурой плавления 234°C. Выход 80%.

5-Амино-1*H*-тетразол

В колбу, снабженную мешалкой, нисходящим холодильником и капельной воронкой, наливали 100 мл дистиллированной воды и нагревали до 50°C, добавляли 8,4 г (0,1 моль) дициандиамида и 13,0 г (0,2 моль) азидата натрия. При непрерывном перемешивании добавляли небольшими порциями 17,2 мл концентрированной HCl. Выключали мешалку и оставляли стоять на 4-5 суток. Для начала кристаллизации

терли стеклянной палочкой по внутренней стенке сосуда (полное окончание кристаллизации наблюдали примерно через 12 ч). Осадок отфильтровывали, промывали ледяной дистиллированной водой и сушили в сушильном шкафу при 100°C. Получали бесцветные кристаллы с температурой плавления 200-203°C. Выход 97%. (Выход зависит от времени выдержки, уменьшение времени ведет к уменьшению выхода до 65%.)

1-(*o*-Хлорфенил)-5-фенил-1*H*-тетразол

К раствору 10,8 г (0,0465 моль) *o*-хлоранилида бензойной кислоты в 50 мл абсолютного метиленхлорида добавляли 9,75 г (0,0465 моль) PCl_5 и кипятили до прекращения выделения HCl . Раствор упаривали, POCl_3 удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 30 мл абсолютного ДМФА и при перемешивании прикапывали 4,3 г (0,061 моль) азида натрия в 50 мл абсолютного ДМФА. Перемешивали 1 ч, реакционную массу выливали в 500 мл холодной воды. Осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из 2-пропанола и получали кристаллы массой 9,45 г с температурой плавления 107-108°C. Выход 82%.

5-Хлорметил-1*H*-тетразол

К смеси 26,6 г (0,2 моль) AlCl_3 и 450 мл сухого ТГФ при перемешивании добавляли одной порцией 57,2 г (0,88 моль) NaN_3 . Перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли 15,1 г (0,2 моль) ClCH_2CN . Кипятили при перемешивании в течение 24 ч, затем добавляли 300 мл 15%-ного раствора HCl . Нагревали двухфазную смесь на водяной бане в течение 15 мин для удаления HN_3 . Разделяли смесь на две фазы в делительной воронке.

Водную фазу промывали три раза порциями по 100 мл этилацетата, а затем сушили над безводным Na_2SO_4 .

Удаляли растворитель из органической фазы при пониженном давлении и получали 26,07 г черного воска, который растворяли в 25 мл дистиллированной воды и добавляли раствор NaOH до pH 10. Водный щелочной раствор экстрагировали три раза 100 мл порциями эфира. Водную фазу доводили до pH 2 с помощью 15%-ного раствора

HCl, а затем насыщали NaCl. Экстрагировали продукт 3 раза по 100 мл этилацетата.

Этилацетатные фазы объединяли, промывали насыщенным раствором поваренной соли, а затем сушили над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении получали 17 г коричневого твердого вещества, перекристаллизовывали из 1,2-дихлорэтана. Получали 9,74 г коричневого твердого вещества с температурой плавления 72-79°C. Перекристаллизовывали из CHCl₃ и получали кристаллы массой 5,33 г с температурой плавления 88,5-90,5°C. Выход 23%.

5-Оксо-3-нитро-1*H*,4*H*-1,2,4-триазол

При перемешивании в течение 15-25 мин вводили 17,0 г (0,2 моль) 5-оксо-1*H*,4*H*-1,2,4-триазола в 75,0 мл азотной кислоты 98%, поддерживая температуру 5-10°C (ледяная баня). Далее перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем медленно выливали в 60 мл ледяной воды и оставляли стоять в течение двенадцати часов. Отфильтровывали, сушили и получали белые кристаллы массой 16,64 г с температурой плавления 270°C (разл.). Выход 64%.

1-Винил-1*H*-1,2,4-триазол

В колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником, термометром, барботером, отводной трубкой помещали 2,76 г (0,049 моль) 40 мас.% едкого кали, 60 мл (0,62 моль) сульфолана, 6,9 г (0,1 моль) 1*H*-1,2,4-триазола. Реакционную смесь нагревали до 205°C и пропускали непрерывный ток ацетилен в течение 12 ч до исчезновения 1*H*-1,2,4-триазола (хроматографический контроль, в системе растворителей ацетон:бензол = 1:1 на пластинках Silufol UV-254). Количество пропущенного ацетилена 25 г (1 моль). Молярное соотношение 1*H*-1,2,4-триазол:ацетилен = 1:10. Из охлажденных продуктов винилирования вакуумной разгонкой выделяли чистую фракцию 1-винил-1*H*-1,2,4-триазола. Получали бесцветную прозрачную жидкость массой 7,8 г с температурой кипения 59°C/3 мм. рт. ст. Выход 82%.

1-(Диметиламинометил)-1*H*-1,2,4-триазол

В реактор объемом 1,5 л, снабженный мешалкой, термометром, обратным холодильником, делительной воронкой, помещали 69 г

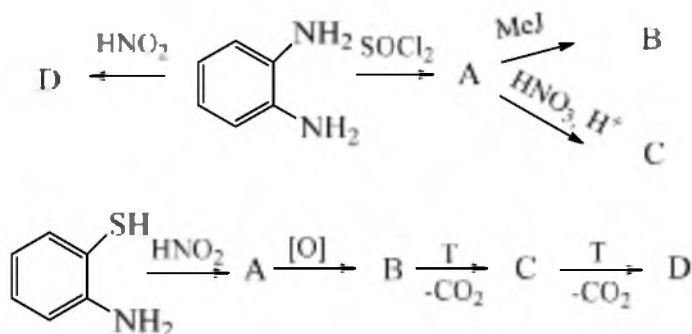
(1 моль) 1*H*-1,2,4-триазола и 100 мл толуола, перемешивали, добавляли 0,0002 моль катализатора $\text{Pd}(\text{acac})_2$, нагревали до 90°C и прикпывали 108 г (1,05 моль) $\text{N,N}'$ -тетраметилметилендиамин. При постоянном перемешивании реакционную массу выдерживали в течение 3 ч, охлаждали, отгоняли толуол, остаток перегоняли в вакууме, выделяли бесцветную жидкость массой 123 г с температурой кипения 79-81°C/5-6 мм рт. ст., n_D^{20} 1,4792. Выход 98%.

3-Бензил-4-(*n*-метоксифенил)сиднон

К раствору 33 г (0,33 моль) бензиламина в 25 мл воды при 15-20°C и перемешивании приливали 30 мл концентрированной соляной кислоты, 21 г (0,3 моль) цианистого калия в 50 мл воды, затем добавляли 40 мл (0,33 моль) анисового альдегида и перемешивали 5 ч. Оставляли на ночь. При охлаждении добавляли 30 мл концентрированной соляной кислоты, понижали температуру до 5-10°C и добавляли раствор 21 г (0,3 моль) нитрита натрия в 40 мл воды. Через 2 ч смесь экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт насыщали хлористым водородом и оставляли на ночь. Экстрагировали раствор ледяной водой и насыпали около 45 г нитрита натрия порциями до pH 7. Выдерживали 1 ч, осадок отфильтровывали и получали 67 г *N*-нитрозопроизводного 3-бензил-4-(*n*-метоксифенил)сиднонимина. Кипятили 10 мин 15 г неочищенного нитрозопроизводного в 150 мл ДМФА. Охлаждали, добавляли воду, выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Перекристаллизовывали из метанола. Получали кристаллы массой 11,5 г с температурой плавления 102-104°C. Выход 60,5%.

Упражнения

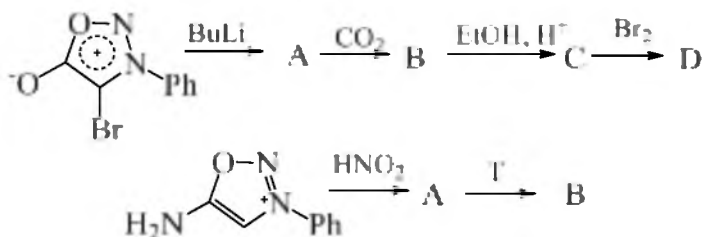
1. Напишите реакции, по которым можно получить пятичленные гетероциклические соединения на основе замещенных амидоксимов при: а) обработке сероуглеродом в полярном растворителе; б) ацилированием хлорангидридом уксусной кислоты при нагревании. Назовите их.
2. Напишите реакции получения из $\text{N,N}'$ -дацилгидразинов пятичленных гетероциклов: а) дегидратацией в присутствии P_2O_5 ; б) нагреванием с пентасульфидом фосфора в ксилоле. Назовите продукты реакции.
3. Напишите реакции в схеме превращений:



Назовите продукты превращений.

4. Напишите реакции раскрытия цикла оксадиазолов различного строения под действием оснований и минеральных кислот.
5. Напишите таутомерные формы 3-амино-5-R-1,2,4-оксадиазола.
6. Какие гетероциклические соединения можно получить, используя перегруппировки 1,2,4-оксадиазола в различных условиях. Напишите реакции.
7. Предложите метод получения 2-хлор-1,3,4-оксадиазола исходя из 2-амино-1,3,4-оксадиазола. Напишите реакции и укажите условия их протекания.
8. Какие 1,2,3-триазолы можно получить при взаимодействии этилазида с пропином при проведении реакции: а) в присутствии катализатора (CuI); б) в условиях термического нагрева; в) в присутствии катализатора пентаметилциклопентафенилрутений хлорида (C^{*}pRuCl).
9. При действии диазометана или йодистого метила в щелочной среде на 1H-1,2,3-триазол выделяют различные продукты метилирования. Напишите реакции. Влияет ли наличие заместителей при атомах углерода гетероцикла на селективность метилирования. Приведите примеры.
10. Исходя из тозилгидразондихлорацетальдегида предложите метод получения 5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазола. Напишите реакции и назовите продукты превращений.
11. Для 5-амино-1-метил-1H-1,2,3-триазола и 5-амино-1-фенил-1H-тетразола характерна перегруппировка Димрота. Напишите реакции.
12. При нагревании под давлением аммиака или метиламина с диацетилгидразином происходит конденсация до производных 1,2,4-триазола. Напишите реакции и назовите продукты конденсации.

13. Известно, что 1*H*-1,2,4-триазол обладает амфотерностью. При помощи каких реакций можно доказать его амфотерность?
14. Электрофильное замещение в кислой среде в 1*H*-1,2,4-триазоле не происходит. Объясните на примере нитрования 1*H*-1,2,4-триазола. Напишите реакции.
15. Какие продукты хлорирования можно получить при обработке хлором 1*H*-1,2,4-триазола, варьируя условия проведения реакций. Напишите реакции и укажите условия протекания их.
16. Ацилирование 3-амино-1*H*-1,2,4-триазола хлорангидридом трихлоруксусной кислоты или уксусным ангидридом проходит селективно. Напишите реакции и назовите продукты.
17. Напишите реакции оксиметилирования 1*H*-1,2,3-триазола и 1*H*-1,2,4-триазола.
18. Используя различные агенты, получите 3-хлор-1*H*-1,2,4-триазол и 3,5-дихлор-1*H*-1,2,4-триазол, если в качестве исходного соединения выбран 3-амино-1*H*-1,2,4-триазол.
19. Предложите методы получения 1*H*-тетразолов и их производных с использованием азотистоводородной кислоты.
20. По реакции Шмидта получите 1,5-диметил-1*H*-тетразол.
21. Какие продукты получают при действии соляной кислоты на 1*H*-тетразол при нагревании и при комнатной температуре? Напишите реакции.
22. Описано получение 2-метил-5-фенил-1,3,4-оксадиазола из 5-фенил-1*H*-тетразола. Напишите реакцию и укажите условия ее проведения.
23. Напишите реакции в схеме превращений:

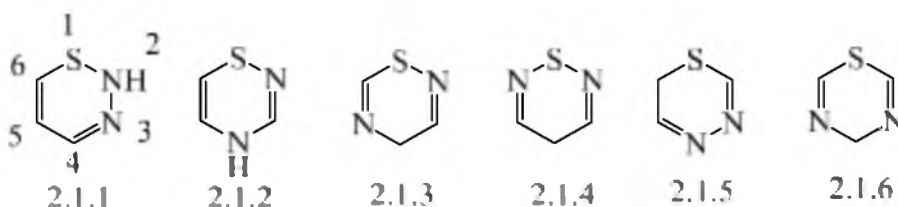


24. Напишите канонические структуры 1,2,3-оксадиазолийолата-5.
25. Покажите различие электронных структур мезоионных соединений типа А и типа Б на конкретных примерах.

ГЛАВА 2. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ РАЗЛИЧНЫЕ ГЕТЕРОАТОМЫ

2.1. ТИАДИАЗИНЫ

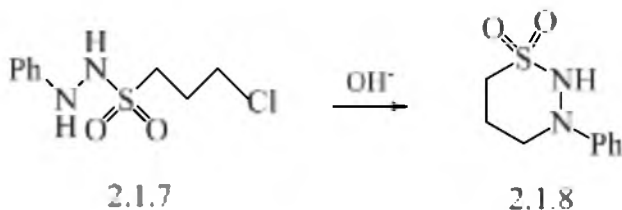
К тиадiazинам относят соединения, имеющие в составе кольца атом серы и два атома азота. Для тиадiazинов известны шесть изомерных гетероциклических систем: 2*H*-1,2,3-тиадiazин (2.1.1); 4*H*-1,2,4-тиадiazин (2.1.2); 4*H*-1,2,5-тиадiazин (2.1.3); 4*H*-1,2,6-тиадiazин (2.1.4); 6*H*-1,3,4-тиадiazин (2.1.5); 4*H*-1,3,5-тиадiazин (2.1.6), но в чистом виде получены не все представленные структуры. В основном описаны различные устойчивые их производные.



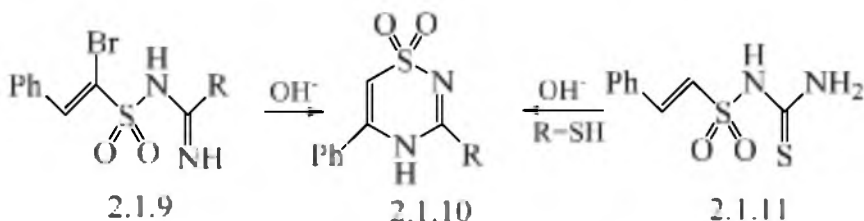
2.1.1. Способы получения тиадiazинов

Описано много методов получения тиадiazинов, способы которых зависят от расположения атомов азота и серы в гетероцикле. В данном учебном пособии приведены наиболее типичные методы получения.

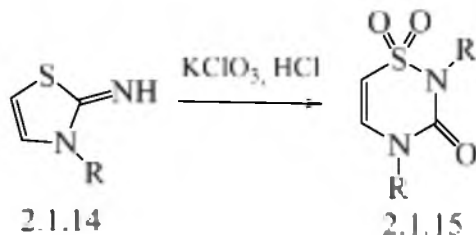
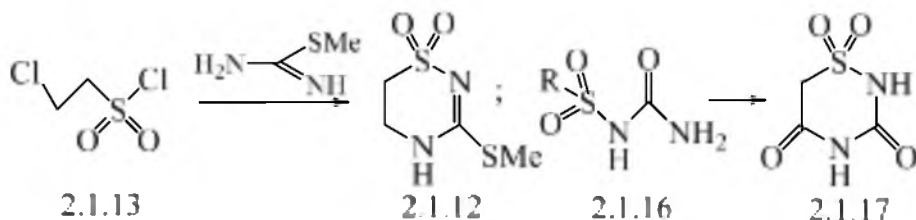
Для 2*H*-1,2,3-тиадiazинов типичными представителями являются 1,2,3-тиадiazиндиоксиды-1,1, которые, например, получают циклизацией *N*-фенил-*N'*-3-хлорпропилсульфонилгидрида (2.1.7) в щелочной среде и выделяют тетрагидро-3-фенил-1,2,3-тиадiazиндиоксид-1,1 (2.1.8).



Класс 1,2,4-тиадиазинов также представлен соответствующими 1,2,4-тиадазиндиоксидами-1,1, для которых разработаны различные методы получения. Наиболее распространенным методом является использование амидин сульфонилхлоридов. Так, при обработке щелочью бензамидина α -бромстирол- α -сульфонилхлорида (2.1.9) выделяют тиадазин, имеющий заместители в положениях 3 и 5 – 3R-5-Ph-4H-1,2,4-тиадазиндиоксид-1,1 (2.1.10). Использование стиrolсульфонилтиомочевины (2.1.11) позволяет получать тиадазины, имеющие тиоксогруппу в положении 3 гетероцикла.



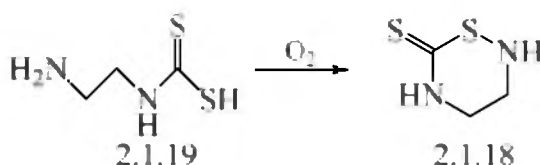
5,6-Дигидро-3-метилмеркапто-4H-1,2,4-тиадазиндиоксид-1,1 (2.1.12) получают в щелочной среде взаимодействием S-метилизотиомочевины с 2-хлорэтансульфонилхлоридом (2.1.13).



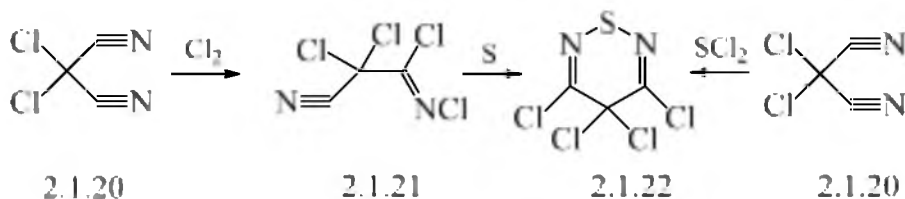
Для введения оксогруппы в положение 3 гетероцикла используют 2-иминотиазолины (2.1.14), которые окисляют в соляной кислоте хло-

ратом калия и выделяют 3-оксо-2*R*,4*R*-2*H*,4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.15), а при использовании сульфонилмочевины (2.1.16) в присутствии этоксида натрия происходит циклизация с выделением 3,5-диоксо-2*H*,4*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.17).

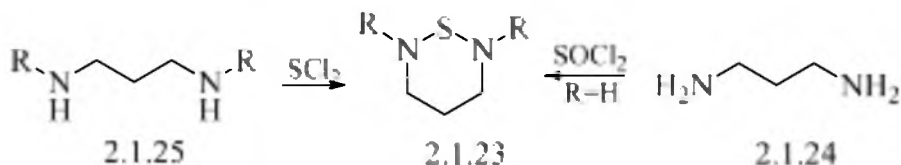
Описан метод получения тетрагидро-6-тиоксо-1,2,5-тиадиазина (2.1.18) окислением кислородом воздуха (2-аминоэтил)дитиокарбаминной кислоты (2.1.19). В случае заместителей при аминогруппах получают 1,2,5-тиадиазины, имеющие заместители при атомах азота гетероцикла.



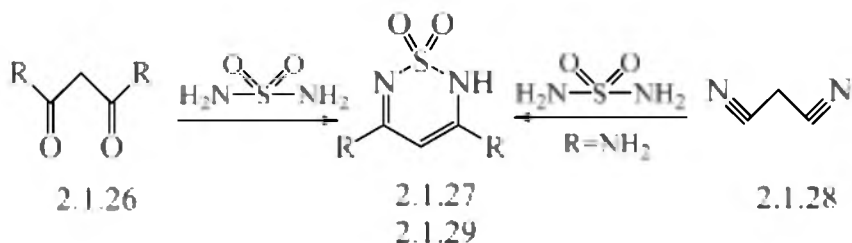
Основным методом получения разнообразных производных 1,2,6-тиадиазинов является взаимодействие дихлормалононитрила (2.1.20) с дихлоридом серы или хлором с дальнейшей обработкой продукта хлорирования — N,2,2-трихлорцианоацетимидоилхлорида (2.1.21) серой с выделением 3,4,4,5-тетрахлор-4*H*-1,2,6-тиадиазина (2.1.22).



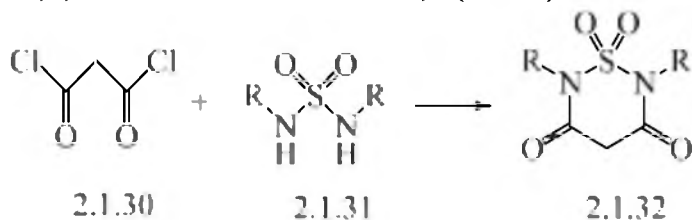
Распространен метод получения тетрагидро-2-*R*,6-*R*-1,2,6-тиадиазинов (2.1.23) взаимодействием 1,3-диаминопропанов (2.1.24), а также N-замещенных-1,3-диаминопропанов (2.1.25) с дихлоридом серы или тионилхлоридом (сульфурилхлоридом).



Методы получения замещенных 1,2,6-тиадазиндиоксидов-1,1 отличаются от описанных выше. Реакции проводят конденсацией 1,3-дикарбонильных соединений (2.1.26) с сульфамидом в присутствии кислоты и выделяют 3-R-5-R-2H-1,2,6-тиадазиндиоксиды-1,1 (2.1.27). В случае применения 2,2-дизамещенных 1,3-дикетонов получают 1,2,6-тиадазиндиоксиды-1,1, имеющие заместители в положении 4 гетероцикла. Взаимодействие малондинитрила (2.1.28) с сульфамидом позволяет получать 3,5-диамино-2H-1,2,6-тиадазиндиоксид-1,1 (2.1.29).

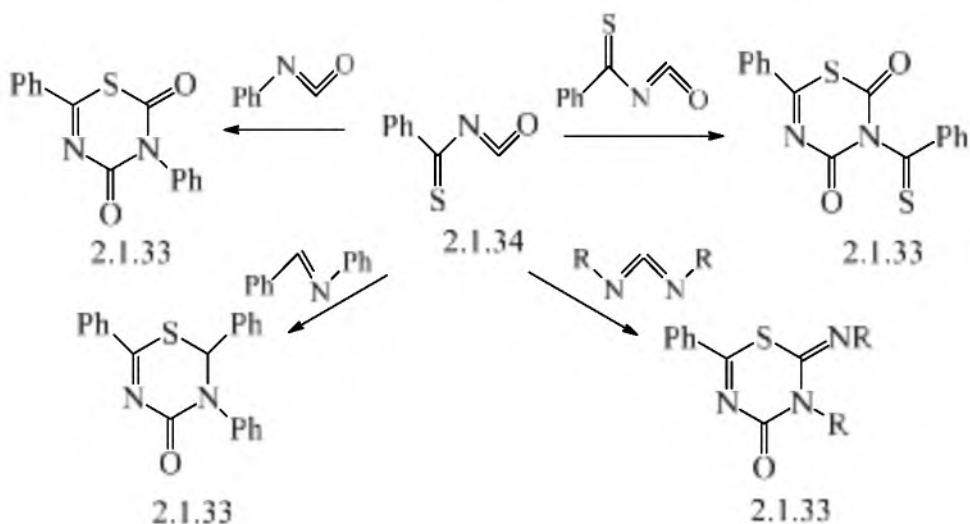


Взаимодействие малонилхлорида (2.1.30) с сульфамидом или N-замещенным сульфамидом (2.1.31) приводит к 2-R-3-R-3,5-диоксотетрагидро-1,2,6-тиадазиндиоксидам-1,1 (2.1.32).

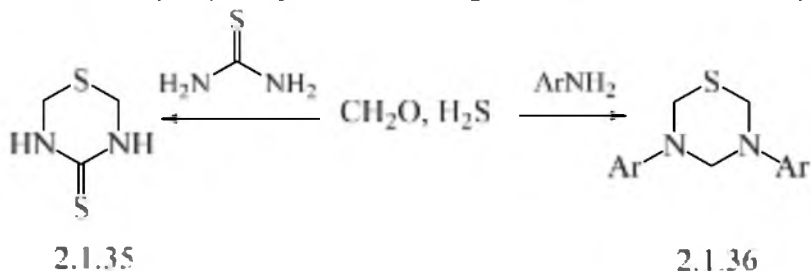


4-Оксо-5-фенил-2-R-3-R¹-1,3,5-тиадазины (2.1.33) хорошо получают при взаимодействии тиобензоилизоцианата (2.1.34) с изоцианатами, азометинами, карбодимидами, фенилизотиоцианатами, кетонами.

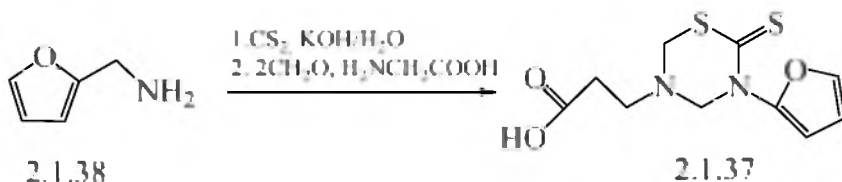
Широко применяют метод получения 1,3,5-тиадазинов с использованием формалина, сероводорода и тиокарбамида (карбамида, ариламина). Реакции проводят в насыщенном сероводородом водном 37%-ном растворе формальдегида.



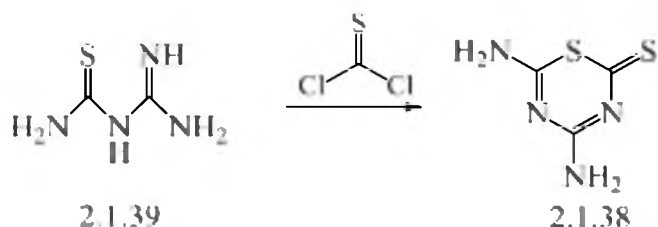
Так, в случае тиокарбамида при нагревании (70-90°C) в присутствии *n*-бутилата натрия выделяют 4-тиоксо-1,3,5-тиадиазинан (2.1.35), а при взаимодействии ариламина в водно-этанольной среде при охлаждении (0°C) получают 3,5-диарил-1,3,5-тиадиазинан (2.1.36).



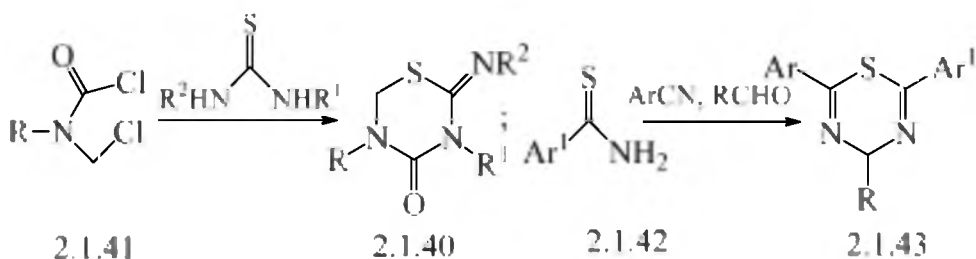
Можно использовать гетериламины, например фурфуриламин. Реакцию проводят в две стадии. Вначале фурфуриламин (2.1.38) обрабатывают сероуглеродом в водной щелочи с последующей циклизацией промежуточного продукта с формальдегидом и β-аланином (2:1) до 3-(фуранил-2)-5-(карбоксипропил-3)-2-тиоксо-1,3,5-тиадиазинана (2.1.37). Установлено, что на прохождение реакции сильное влияние оказывает соотношение реагентов. 2-Тиоксо-1,3,5-тиадиазинаны обычно получают взаимодействием аминов, формальдегида и сероуглерода.



Взаимодействие амидинотиомочевины (2.1.39) (или ее N-замещенных) с тиофосгеном приводит к 4,6-диамино-2-тиоксо-1,3,5-тиадиазину (2.1.38).

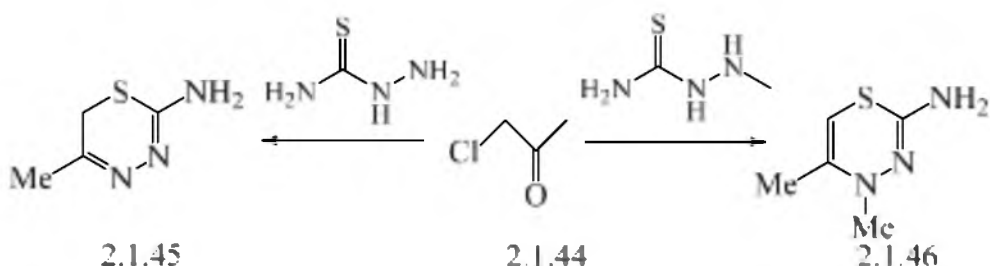


1,3,5-Тиадiazин (2.1.40), имеющий иминогруппу в положении 2 гетероцикла, можно получить взаимодействием тиомочевины с хлорметилкарбамид хлоридом (2.1.41). Нагревание нитрилов, альдегидов и тиоамидов (2.1.42) в присутствии катализатора BF_3 приводит к 2- Ar^1 -6- Ar^1 -4-R-1,3,5-тиадиазинам (2.1.43).

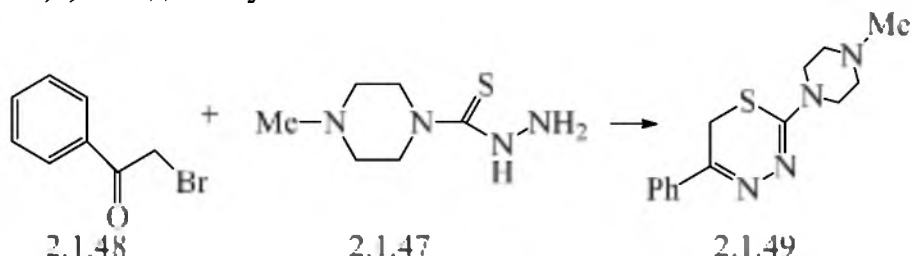


К основным способам получения замещенных 1,3,4-тиадиазин относятся взаимодействие тиосемикарбазида (4-R-тиосемикарбазидов) с α -галогенкарбонильными соединениями. Реакция проходит в две стадии: вначале тиосемикарбазид реагирует с α -галогенкарбонильными соединениями в разбавленной соляной кислоте с образованием тиосемикарбазон галогенкетона, который при нагревании в спиртовой среде циклизуется до 1,3,4-тиадиазина. В основном данным методом полу-

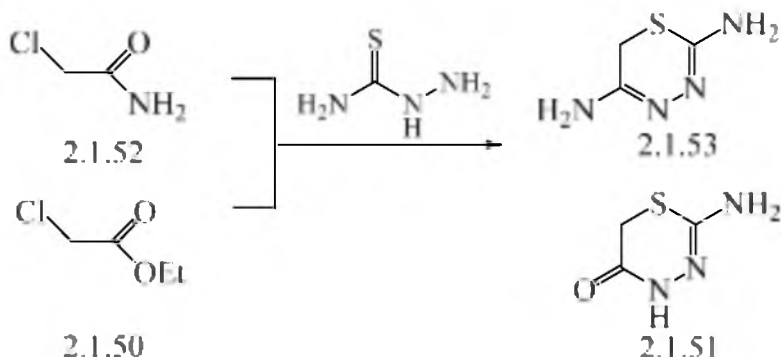
чают 2-аминопроизводные тиадиазинов. Так, при взаимодействии тиосемикарбазида с хлорацетоном (2.1.44) получают 2-амино-5-метил-6*H*-1,3,4-тиадиазин (2.1.45), а в случае 4-метилтиосемикарбазида с хлорацетоном выделяют 2-амино-4,5-диметил-4*H*-1,3,4-тиадиазин (2.1.46).



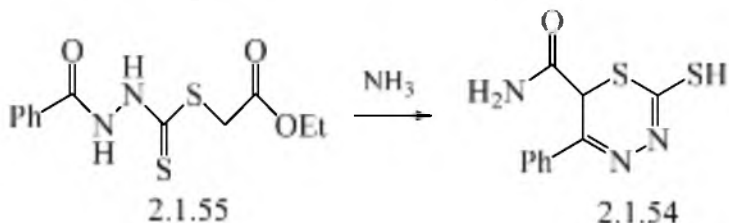
Использование тиосемикарбазидов, имеющих заместитель в положении 1, позволяет получать различные 2-N-замещенные тиадиазины. При использовании, например, N-метилпиперазида тиокарбазиновой кислоты (2.1.47) с бромметилфенилкетонам (2.1.48) выделяют 2(4-метилпиперазинил-1)-5-фенил-6*H*-1,3,4-тиадиазин (2.1.49). Описано взаимодействие α-галогенкетонс с N-метилпиперазидом тиокарбазиновой кислоты в щелочной среде, которое приводит к 2-метилтио-6-R-1,3,4-тиадиазину.



Модификацией метода является использование эфиров α-галогенкарбоновых кислот или амидов α-галогенкарбоновых кислот, которые при взаимодействии с тиосемикарбазидом позволяют получать 1,3,4-тиадиазины, содержащие аминогруппы или оксогруппы в положениях 2 и 5 гетероцикла. В качестве примера приведем взаимодействие тиосемикарбазида с этилхлорацетатом (2.1.50), ведущее к выделению 2-амино-5-оксо-4*H*,6*H*-1,3,4-тиадиазинону (2.1.51), а в случае хлорацетамида (2.1.52) выделяют соответствующий 2,5-диамино-6*H*-1,3,4-тиадиазин (2.1.53).



Описан метод получения 6-карбамоил-2-меркапто-5-фенил-6*H*-1,3,4-тиадиазина (2.1.54) конденсацией ω -этоксикарбонилметилового эфира бензоилдитиокарбазиновой кислоты (2.1.55) с аммиаком.



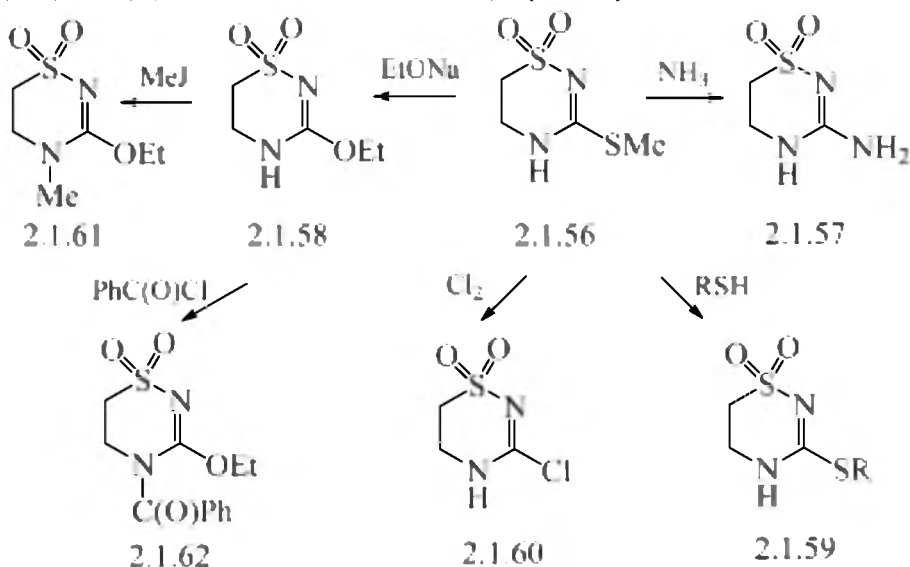
Существует много методов получения производных тиадиазинов, которые в данном учебном пособии не рассмотрены в связи со специфичностью их получения.

2.1.2. Химические свойства тиадиазинов

Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения по атомам углерода тиадиазинов нехарактерны. Описаны многочисленные реакции нуклеофильного замещения хорошо уходящих групп в тиадиазинах. Многообразие реакций нуклеофильного замещения рассмотрим на примере 3-метилтио-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.56).

Метилмеркаптогруппа легко подвергается нуклеофильному замещению на аммиак (при насыщении раствора) или замещенные амины (при нагревании) с образованием 3-амино-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.57). Действие алкоксидов натрия, например

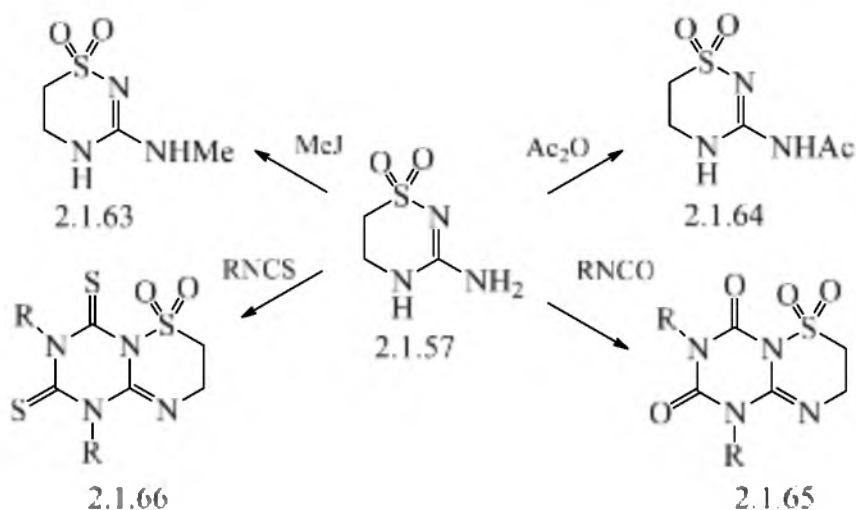
этоксид натрия, при нагревании приводит к выделению 3-этокси-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.58).



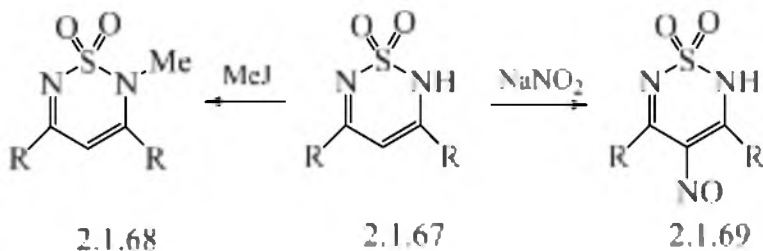
Алкилмеркаптогруппу (2.1.59) в положение 3 гетероцикла можно ввести действием алкил(арил)меркаптанов на соединение (2.1.56) при нагревании в полярном растворителе. Хлорирование соединения 2.1.56 хлором в растворителе в отсутствие влаги позволяет получить 3-хлор-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.60). Реакции алкилирования и ацилирования для описанных соединений, кроме аминопроизводного, проходят по атому азота в положение 4 гетероцикла. Так, при действии йодистого метила в водно-спиртовом растворе на 3-этокси-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.58) с хорошим выходом выделяют продукт N-алкилирования – 4-метил-3-этокси-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.61), а при кипячении с хлористым бензоилом образуется 4-бензоил-3-этокси-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.62).

В случае наличия аминогруппы в тиadiaзине алкилирование и ацилирование проходит по аминогруппе, а атомы азота кольца не затрагиваются. Так, метилирование йодистым метилом в водно-метанольном растворе 3-амино-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.57) при комнатной температуре приводит к 3-метиламино-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксиду-1,1 (2.1.63), а обработка уксусным ангидридом в отсутствие растворителя дает возможность выделить

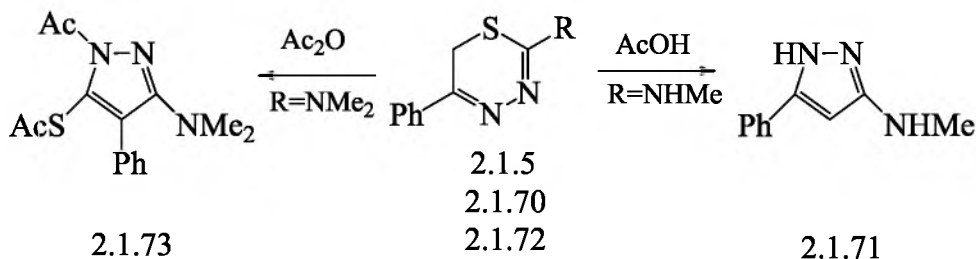
3-ацетиламино-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.64). Амино-группа является реакционноспособной и позволяет проводить многочисленные реакции с карбонильными соединениями, сульфохлоридами. Использование изоцианатов (изотиоцианатов) приводит к внутримолекулярной циклизации с выделением бициклических систем: 6-*R*-8-*R*-7,9-диоксо-2*H*,3*H*[1,3,5]триазин[3,4-*b*][1,2,4]тиадиазиндиоксиду-1,1 (2.1.65) и 6-*R*-8-*R*-7,9-дитиоксо-2*H*,3*H*[1,3,5]триазин[3,4-*b*][1,2,4]тиадиазиндиоксиду-1,1 (2.1.66).



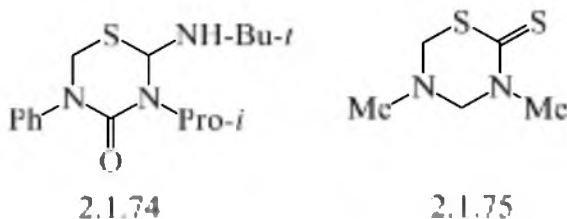
Для 3-*R*-5-*R*-2*H*-1,2,6-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.67) реакции алкилирования, например йодистым метилом, протекают по атому азота в положение 2 гетероцикла с выделением 2-метил-3-*R*-5-*R*-2*H*-1,2,6-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.68), а также характерны реакции по метиленактивной группе (нитрозирования, азосочетания). При действии нитрита натрия в солянокислой среде на соединение 2.1.67 выделяют 4-нитрозо-3-*R*-5-*R*-2*H*-1,2,6-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.69).



Описаны для тиадиазинов перегруппировки. Кипячение в ледяной уксусной кислоте 2-метиламино-5-фенил-6*H*-1,3,4-тиадиазина (2.1.70) приводит к 3-метиламино-5-фенил-1*H*-1,2-дiazолу (2.1.71), а кипячение в уксусном ангидриде 3-диметиламино-5-фенил-6*H*-1,3,4-тиадиазина (2.1.72) позволяет выделить 1-ацетил-5-ацетилмеркапто-3-диметиламино-4-фенил-1*H*-1,2-дiazол (2.1.73).



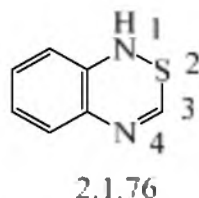
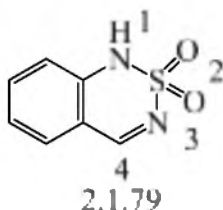
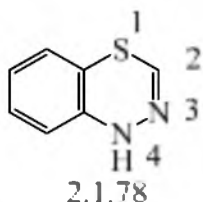
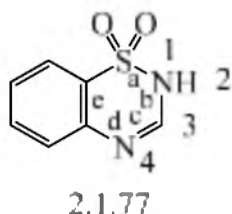
Производные тиadiaзинов находят практическое применение. Многие производные тиadiaзинов проявляют антиаритмическую, антибактериальную, противовоспалительную, противовирусную активности; оказывают анальгизирующее, сердечно-сосудистое действие, активны против тромбоза. В последнее время много публикаций посвящено производным 1,3,5-тиadiaзина, оказывающим выраженные антиагрегационные свойства. Среди замещенных 1,3,5-тиadiaзинов найдены пестициды: бупрофезин (2.1.74) применяется для борьбы с вредными насекомыми, ингибирует синтез хитина; дазомет (2.1.75) применяют для общего обеззараживания почвы.



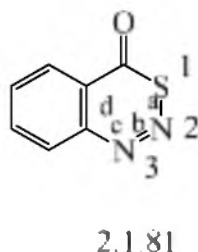
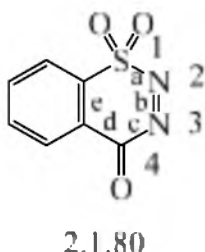
2.1.3. Бензотиадиазины

Для тиадiazинов существуют и широко описаны бензаннелированные системы. В основном они существуют в виде бензо[е]тиадiazинов, причем многие из них являются бензо[е]тиадiazиндиоксидами-1(2),1(2). Приведем структуры типичных бензотиадiazинов: 2*H*-

бензо[е]1,2,4-тиадазиндиоксид-1,1 (2.1.77); 4*H*-бензо[е]1,3,4-тиадазин (2.1.78); 1*H*-бензо[е]2,1,3-тиадазиндиоксид-2,2 (2.1.79); 1*H*-бензо[е]2,1,4-тиадазин (2.1.76).



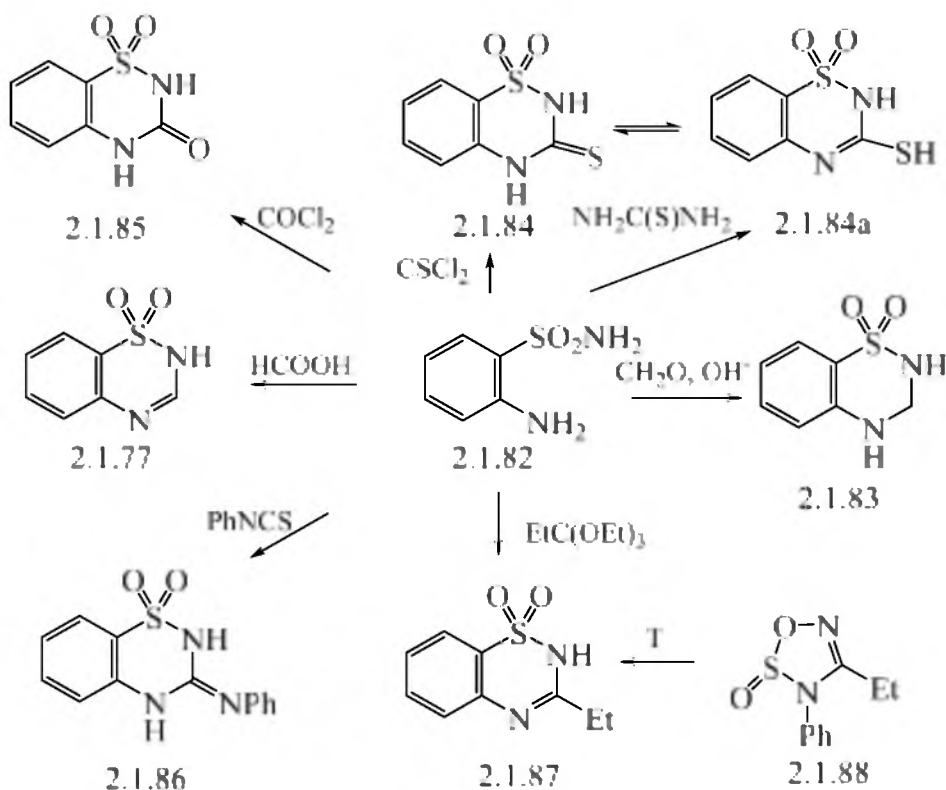
Кроме бензо[е]тиадазинов могут существовать и другие бензан-нелированные системы: 4-оксобензо[е]1,2,3-тиадазиндиоксид-1,1 (2.1.80); 8-оксобензо[д]1,2,3-тиадазин (2.1.81).



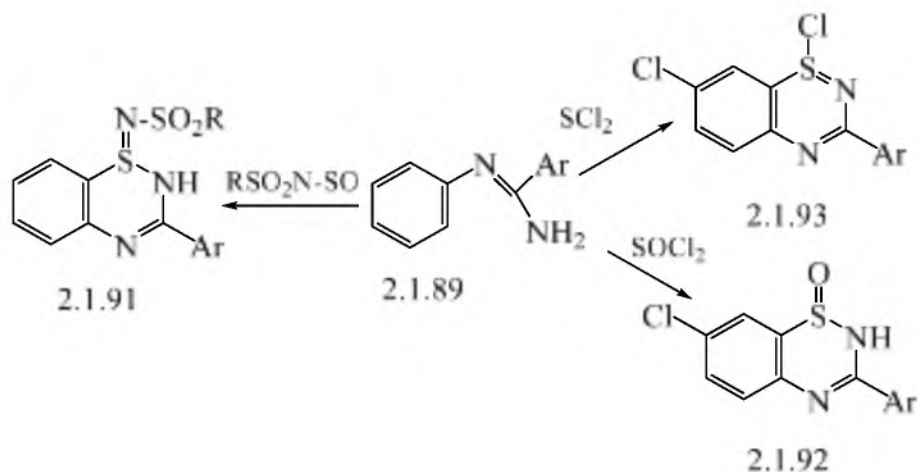
Способы получения бензотиадазинов различны и зависят от строения получаемого соединения. Наиболее изучены способы получения бензо[е]1,2,4-тиадазинов, вследствие широкого практического применения их в качестве лекарственных препаратов. Основным методом получения бензо[е]1,2,4-тиадазиндиоксидов-1,1 (2.1.77) и их различных замещенных является взаимодействие *o*-аминобензолсульфонамида (2.1.82) с муравьиной кислотой. Данным способом (1902 г.) впервые получены соединения такого типа.

При обработке *o*-аминобензолсульфонамида (2.1.82) формальдегидом в щелочной среде выделен 2*H*,3*H*,4*H*-бензо[е]1,2,4-тиадазиндиоксид-1,1 (2.1.83). Применение других реагентов позволяет вводить тиоксо-, amino-, алкильные группы. При обработке тиофосгеном соединения 2.1.82 или тиомочевинной выделяют 3-тиоксо-2*H*,4*H*-бензо[е]1,2,4-тиадазиндиоксид-1,1 (2.1.84), который находится преимущественно в таутомерной меркаптоформе (2.1.84а).

Нагревание *o*-аминобензолсульфонамидов с мочевиной или фосгеном позволяет получать 3-оксо-2*H*,4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксиды-1,1 (2.1.85), а действие фенилизоцианата на соединение 2.1.82 приводит к 3-фенилимино-2*H*,4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксиду-1,1 (2.1.86). Обработка ортоэфиром позволяет вводить алкильный заместитель в положение 3 гетероцикла с выделением 3-этил-2*H*,4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.87), который легко получается и при нагревании в толуоле 3-фенил-5-этил-3*H*-1,2,3,5-оксатиадиазиноксида-2 (2.1.88).



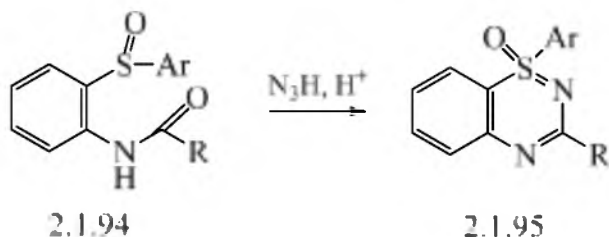
Наличие заместителей в бензольном кольце *o*-аминобензолсульфонамида позволяет получать бензо[*e*]1,2,4-тиадиазины, имеющие заместители в бензольном кольце гетероцикла, что значительно расширяет спектр соединений данного класса.



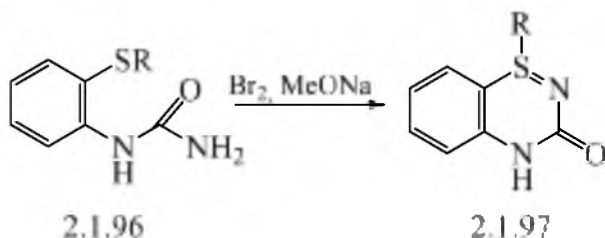
Способы получения бензо[*e*]1,2,4-тиадазинов, содержащие иные заместители при атоме азота основаны на использовании других реагентов.

Взаимодействие *N*-фенилариламидинов (2.1.89) и *N*-сульфонилсульфонамидов дает возможность получить 1-сульфониламидо-3-арил-2*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадазин (2.1.91). В случае применения тионилсульхохлорида выделяют 3-арил-7-хлор-2*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадазиноксид-1 (2.1.92), а обработка дихлоридом серы соединения (2.1.89) приводит к 3-арил-1,7-дихлорбензо[*e*]1,2,4-тиадазину (2.1.93).

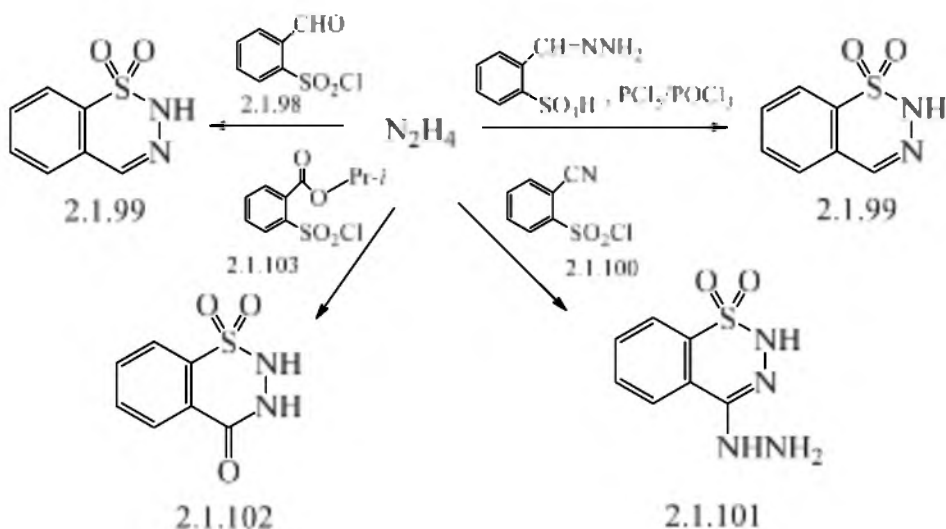
O-Ациламинофенилсульфоксиды (2.1.94) при действии N_3H в растворе концентрированной серной кислоты переходят в 1-арил-3-*R*-бензо[*e*]1,2,4-тиадазиноксиды-1 (2.1.95).



Обработка бромом в метаноле в присутствии метилата натрия *N*(2-алкилтиофенил-1)мочевины (2.1.96) позволяет получать 3-оксо-1-*R*-4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадазины (2.1.97).



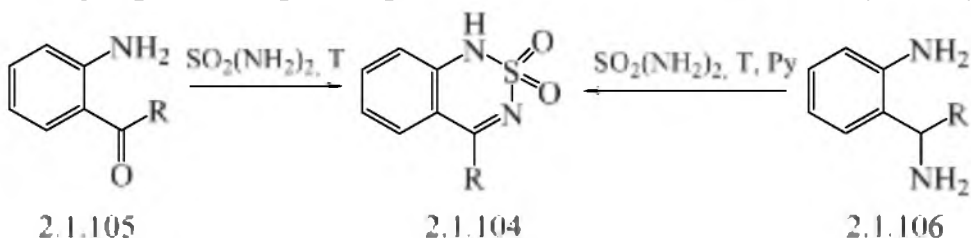
Замещенные бензо[*e*]1,2,3-тиадиазиндиоксиды-1,1 получают взаимодействием производных бензолсульфонилхлорида с гидразином. В зависимости от заместителей в бензолсульфохлориде можно выделить бензо[*e*]1,2,3-тиадиазиндиоксиды-1,1, содержащие арильные, гидразиновые, оксогруппы и другие в положении 4 гетероцикла. Так, при кипячении гидразина с *o*-формилбензолсульфонилхлоридом (2.1.98) выделяют 2*H*-бензо[*e*]1,2,3-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.99).



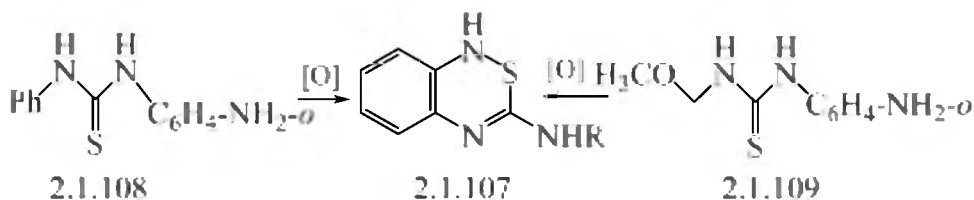
Соединение (2.1.99) можно получать и действием $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ на гидразон *o*-сульфобензальдегида, но выход низок. В случае использования 2-хлорсульфонилбензофенонов при обработке гидразином выделяют 4-фенил-2*H*-бензо[*e*]1,2,3-тиадиазиндиоксиды-1,1. Действие гидразина на 2-цианобензолсульфонилхлорид (2.1.100) дает возможность ввести гидразиновую группу в положение 4 гетероцикла с выделением 4-гидразино-2*H*-бензо[*e*]1,2,3-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.101),

а 4-оксо-2*H*-3*H*-бензо[*e*]1,2,3-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.102) выделяют при циклизации гидразина с изопропиловым эфиром 2-хлорсульфонилбензойной кислоты (2.1.103).

4-*R*-1*H*-Бензо[*e*]2,1,3-тиадиазиндиоксиды-2,2 (2.1.104) получают взаимодействием сульфамидов с *o*-аминоарилкетонами (например, *o*-аминофенилкетонов (2.1.105)), а также при нагревании или кипячении сульфида в среде пиридина с *o*-аминобензиламинами (2.1.106).

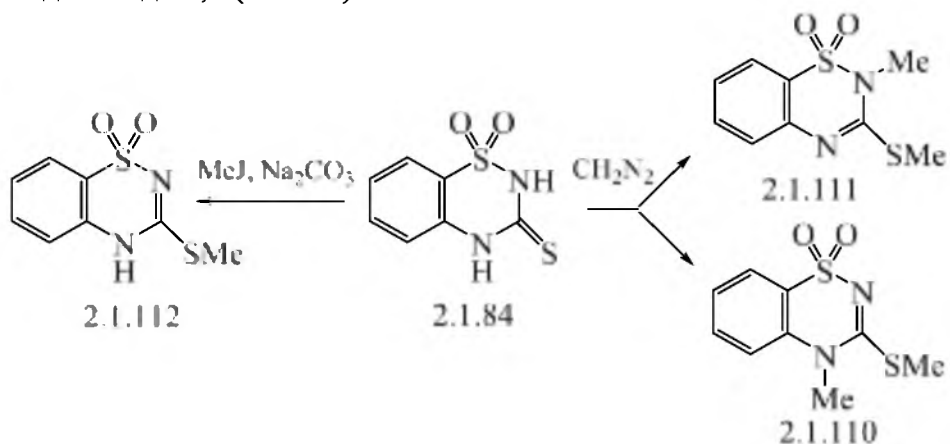


3-*R*-Амино-1*H*-бензо[*e*]2,1,4-тиадиазин (2.1.107) получают окислением производных тиомочевина. Окисление хлоридом железа (III) *N*-(2-аминофенил)-*N*'-фенилтиомочевина (2.1.108) приводит к соединению (2.1.107), а окисление *N*-(2-аминофенил)-*N*'-метоксикарбонилтиомочевина (2.1.109) *N*-хлорсукцинимидом позволяет вводить в положение 3 метоксикарбониламиногруппу.

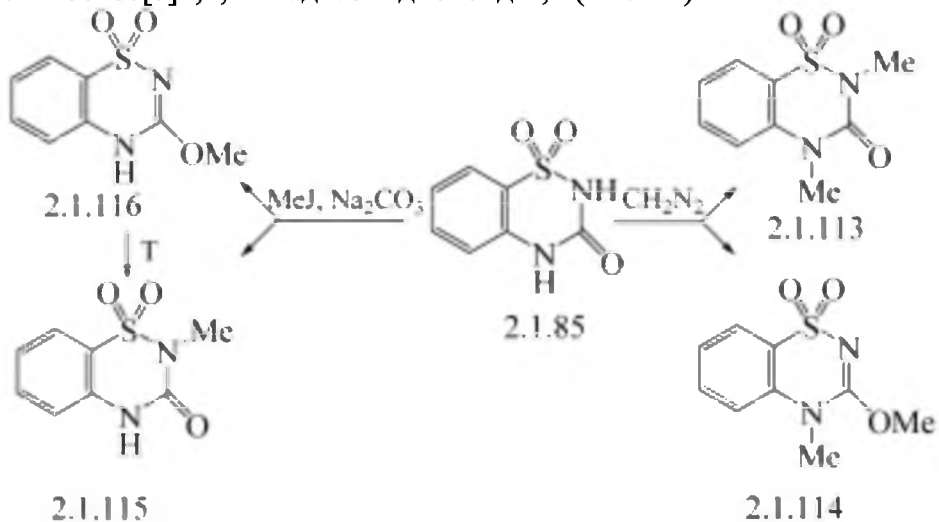


Химические свойства бензотиадазинов зависят от расположения гетероатомов. Для них характерны реакции алкилирования, ацилирования, нуклеофильного замещения функциональных групп, изомеризации, рециклизации с расширением или сужением цикла, окисления, восстановления. Рассмотрим реакции алкилирования на примере 3-тиоксо (оксо, amino)-2*H*,4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1. Метилирование диазометаном 3-тиоксо-2*H*,4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.84) приводит к смеси продуктов метилирования: 3-метилмеркапто-4-метилбензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксиду-1,1 (2.1.110) и 3-метилмеркапто-2-метилбензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксиду-1,1 (2.1.111).

Использование йодистого метила в водной среде в присутствии карбоната натрия меняет направление метилирование, которое проходит по тиоксогруппе с выделением 3-метилмеркапто-4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиндиоксида-1,1 (2.1.112).



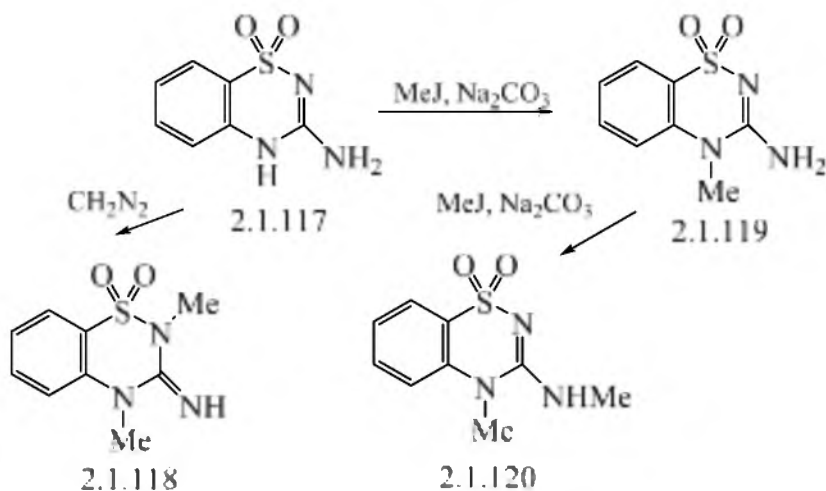
Диазометан метилирует атомы азота в 3-оксо-2*H*,4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиндиоксиде-1,1 (2.1.85) с выделением 3-оксо-2,4-диметилбензо[*e*]1,2,4-тиадиндиоксида-1,1 (2.1.113), в качестве побочного продукта выделен продукт *O*-метилирования – 3-метокси-4-метилбензо[*e*]1,2,4-тиадиндиоксид-1,1 (2.1.114).



Метилирование диметилсульфатом или йодистым метилом дает возможность получить еще два продукта метилирования: 3-оксо-2-метил-4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.115) и 3-метокси-4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.116).

Таким образом, можно выделить 4 продукта метилирования, используя различные метилирующие агенты. Описано, что 3-метокси-4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.116) при нагревании подвергается изомеризации с образованием 3-оксо-2-метил-4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.115).

В случае 3-амино-4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.117) метилирование диазометаном приводит к 3-имино-2,4-диметилбензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксиду-1,1 (2.1.118).

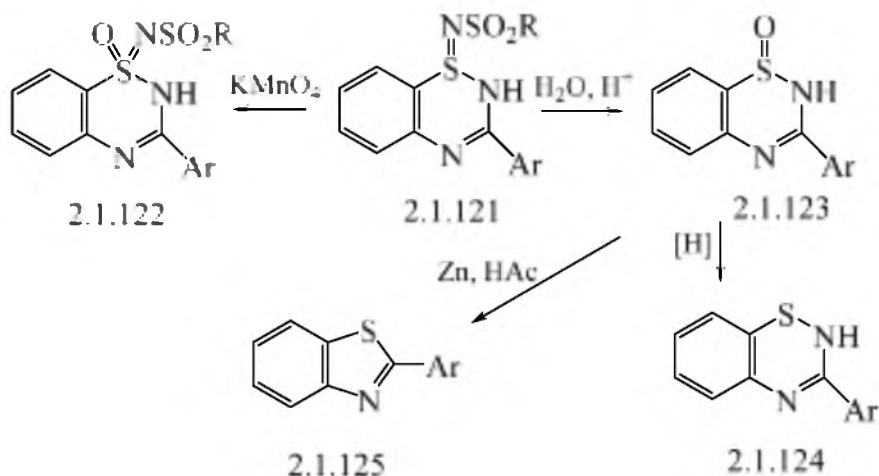


Метилирование йодистым метилом в водной среде в присутствии карбоната натрия позволяет выделить 3-амино-4-метилбензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.119), который может подвергаться дальнейшему метилированию по аминогруппе с образованием 3-метиламино-4-метилбензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.120).

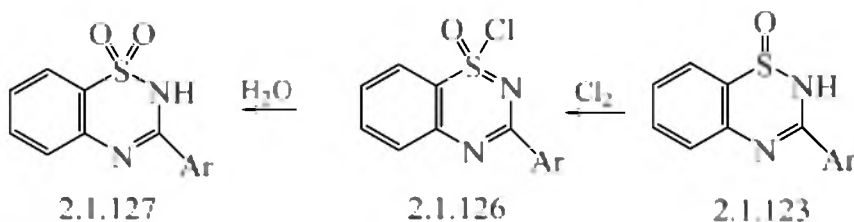
Другие химические превращения покажем на примере 1-сульфонилимидо-3-Ar-2*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазина (2.1.121). Окисление перманганатом калия приводит к выделению 1-сульфоксимино-3-Ar-2*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазина (2.1.122), а гидролиз в щелочной среде позволяет получить 3-Ar-2*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксид-1 (2.1.123).

3-Ar-2*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиноксид-1 (2.1.123) подвергается восстановлению до 3-Ar-2*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазина (2.1.124).

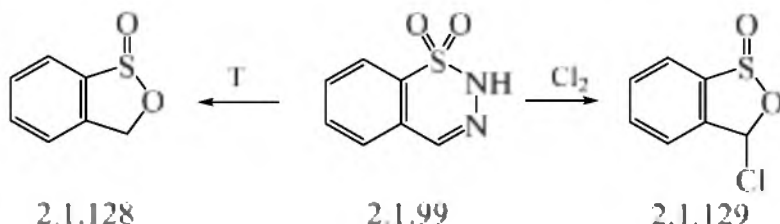
Если применять в качестве восстановителя Zn в среде уксусной кислоты или SnCl₂ в среде соляной кислоты, то наблюдается сужение цикла с получением 2-Ar-бензо[*d*]1,3-тиазола (2.1.125).



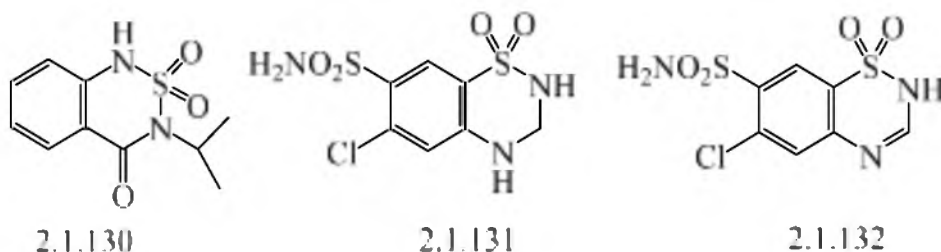
Хлорирование 3-Ar-2*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиноксида-1 (2.1.123) приводит к 1-хлор-3-Ar-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиноксиду-1 (2.1.126), который легко гидролизуется до 3-Ar-бензо[*e*]1,2,4-тиадиазиндиоксида-1,1 (2.1.127), а также вступает в реакции с замещенными аминами с участием галогена.



Для бензотиадиазинов широко распространены реакции, проходящие с сужением цикла. Так, 2-*H*-бензо[*e*]1,2,3-тиадиазиндиоксид-1,1 (2.1.99) при нагревании переходит в 3*H*-бензо[*d*]2,1-оксатиолоксид-1 (2.1.128), а при обработке хлором превращается в 3-хлор-3*H*-бензо[*d*]2,1-оксатиолоксид-1 (2.1.129).



Производные бензотиадиазинов нашли практическое применение.

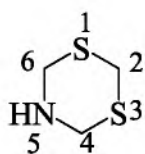


В качестве контактного послевсходового гербицида для борьбы с сорной растительностью нашел применение базагран (бентазон) (2.1.130). Кроме этого, среди производных бензотиадиазинов найдены соединения, обладающие фунгицидным действием.

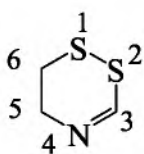
Производные бензотиадиазолов проявляют широкий спектр фармакологической активности: обладают антиаритмической, антибактериальной, противовирусной, противовоспалительной активностями; применяются против тромбоза; обладают сердечно-сосудистым действием. Являются высокоактивными диуретическими средствами, содержащими сульфоамонийную группу в гетероцикле. Наиболее применим дихлотиазид (2.1.131), хлоротиазид (2.1.132).

2.2. ДИТИАЗИНЫ

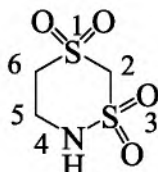
Для дитиазинов возможно 6 таутомерных структур, из которых получены представители 5 структур. Приведены примеры наиболее распространенных представителей данного класса: 1,3,5-дитиазинан (2.2.1), 5*H*,6*H*-1,2,4-дитиазин (2.2.2). Производные 1,3,4-дитиазин существуют в основном в виде сульфонов – 2*H*,4*H*,5*H*,6*H*-1,3,4-дитиазинтетраоксид-1,1,3,3 (2.2.3). 1,3,2-Дитиазины известны только в виде 2*H*,4*H*,5*H*,6*H*-1,3,2-дитиазин-тетраоксидов-1,1/3,3 (2.2.4). Получены также производные дигидро-1,4,2-дитиазиндиоксидов-1,1 (2.2.5).



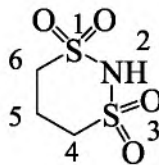
2.2.1



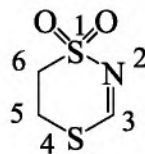
2.2.2



2.2.3

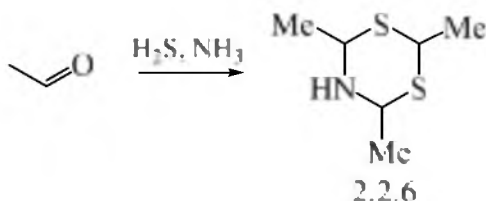


2.2.4



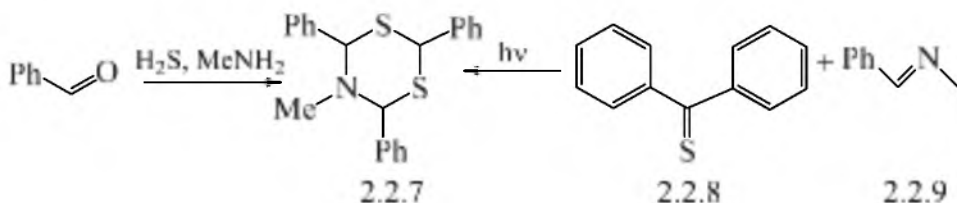
2.2.5

Наиболее широко изучены производные 1,3,5-дитиазина. 2,4,6-Триметил-1,3,5-тиадиазинан (тиальдин) (2.2.6) получен в 1847 г взаимодействием ацетальдегида, аммиака и сероводорода.



2.2.6

1,3,5-Дитиазины, имеющие различные заместители в гетероцикле, получают взаимодействием сероводорода, алкил(арил)аминов и алифатических (ароматических) альдегидов.



2.2.7

2.2.8

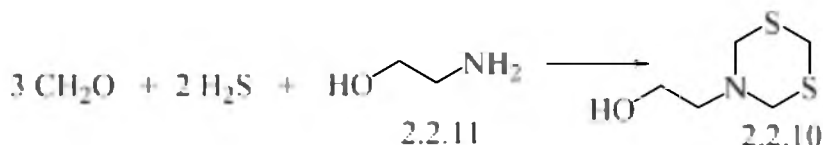
2.2.9

При взаимодействии метиламина с бензальдегидом и сероводородом получают 4-метил-2,4,6-трифенил-1,3,5-дитиазинан (2.2.7). Аналогичный 1,3,5-дитиазинан хорошо получается и при фотохимическом присоединении тиобензофенона к бензальдиминам.

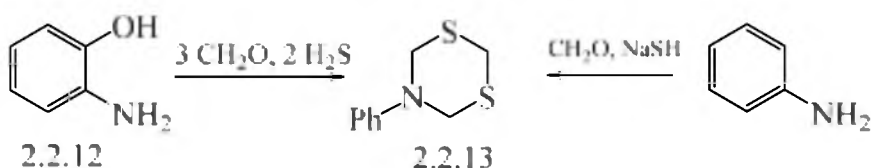
В качестве побочного продукта выделяют 4-метил-2,2,4,6-тетрафенил-1,3,5-дитиазинан.

N-Замещенные 1,3,5-дитиазины с хорошими выходами получают при взаимодействии насыщенного сероводородом водного раствора 37% формалина с аминспиртами или *o*-аминофенолом. Реакции

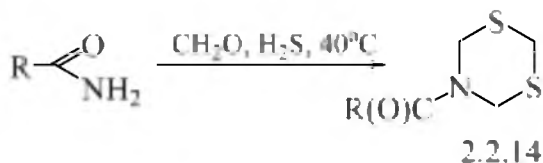
обычно проводят при комнатной температуре и соотношении формалин:сероводород:амин = 3:2:1. Так, при взаимодействии формалина, сероводорода и этаноламина (2.2.11) выделяют 5-(2-гидроксиэтил)-1,3,5-дитиазинан (2.2.10).



При взаимодействии насыщенного сероводородом водного раствора 37% формалина с *o*(*n*)-аминофенолами (2.2.12) выделяют 5-фенил-1,3,5-дитиазинан (2.2.13). Установлено, что ароматические соединения более активно вступают в реакцию. Модификацией метода является применение гидросульфита натрия и ароматического амина, реакцию ведут при нагревании и выделяют соединение (2.2.13).

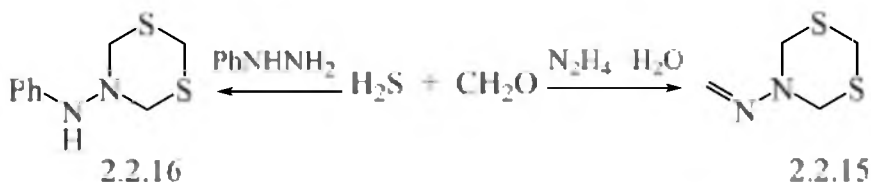


Взаимодействие амидов кислот (*n*-бутанол + *n*-бутилат калия) с насыщенным сероводородом водным раствором формалина при невысоких температурах (40°C) позволяет вводить ацильный остаток при атоме азота гетероцикла (в случае формамида вводится формильная группа) с получением N-ацил-1,3,5-дитиазинана (2.2.14).

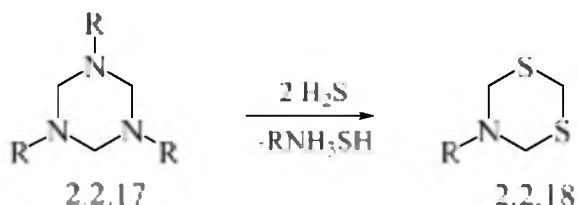


Описано применение гидразина и фенилгидразина для получения 1,3,5-дитиазинов в насыщенном сероводородом водном растворе формалина. N-Метилен-(пергидро-1,3,5-дитиазин-5-ил)амин (2.2.15) получают взаимодействием гидразина с H₂S с CH₂O в щелочной среде

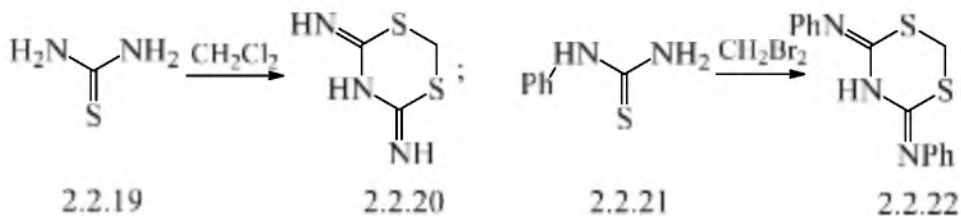
(*n*-BuONa, 1:2:4:4). Можно использовать фенилгидразин, но реакцию проводят в кислой среде и выделяют N-фенил-(пергидро-1,3,5-дителиазин-5-ил)амин (2.2.16).



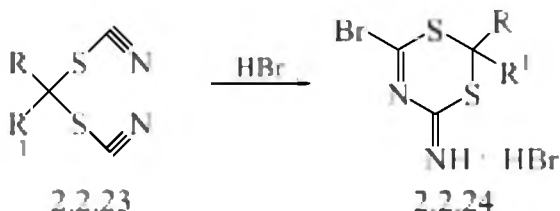
Известны перегруппировки гетероциклических соединений, приводящие 1,3,5-дителиазанам. Так, практическое применение N-замещенных 1,3,5-триазинов (2.2.17) в качестве сорбентов сероводорода из нефти основано на химическом взаимодействии сорбента с сероводородом с образованием 3-R-1,3,5-дителиазинана (2.2.18).



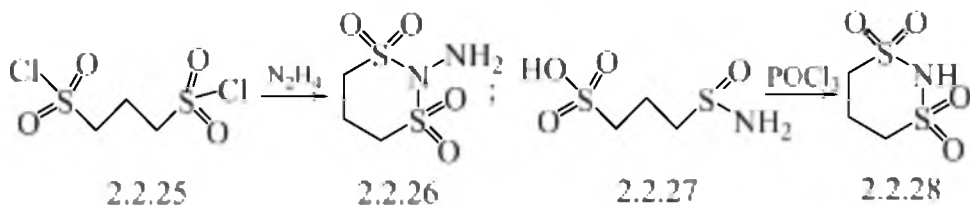
4,6-Диимино-2*H*,4*H*-1,3,5-дителиазин (2.2.20) получают взаимодействием тиомочевины (2.2.19) с дихлорметаном (в случае бензильденхлорида выделяют 4,6-диимино-2-фенил-2*H*,4*H*-1,3,5-дителиазин), через промежуточную соль метилендиизотиурония, которая циклизуется с отщеплением аммиака. Дийод(бром)метан с фенилтиомочевинной (2.2.21) при нагревании позволяет выделить стабильное соединение – 4,6-ди(фенилимино)-2*H*,4*H*-1,3,5-дителиазин (2.2.22).



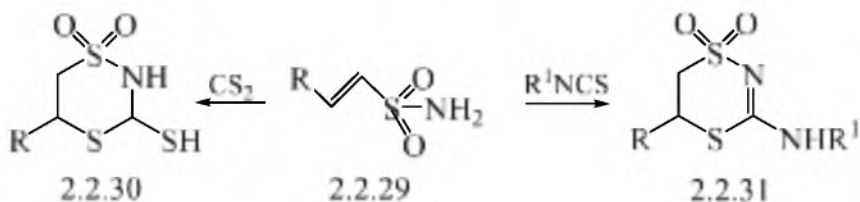
Бромистоводородную или йодоводородную соль 4-имино-6-бром(йод)-2-*R*-2-*R*¹-1,3,5-дитиазина (2.2.24) получают взаимодействием бис(тиоцианатов) (2.2.23) с бромоводородом или йодоводородом в инертном растворителе.



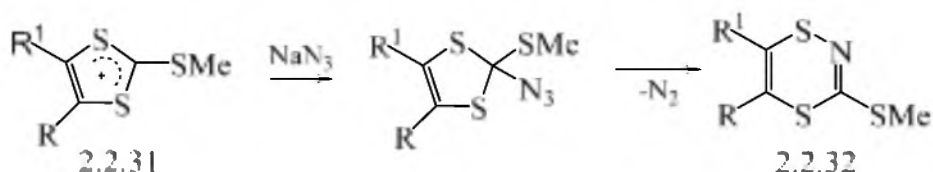
Для 1,3,2-дитиазинов описаны их 1,1,3,3-тетраоксиды. При взаимодействии гидразина с пропан-1,3-дисульфокислотами (1.2.25) выделяют 2-амино-4*H*,5*H*,6*H*-1,3,2-дитиазинтетраоксид-1,1,3,3 (2.2.26), а при действии фосфорилхлорида на 3-сульфопропансульфоамид (2.2.27) получают 2*H*,4*H*,5*H*,6*H*-1,3,2-дитиазинтетраоксид-1,1,3,3 (2.2.28).



Производные 1,4,2-дитиазинов представлены их 1,1-диоксидами. Методы получения заключаются во взаимодействии сульфонамидов (2.2.29) с сероуглеродом или изотиоцианатами в присутствии оснований с выделением производных: 3-меркапто-5-*R*-5*H*,6*H*-1,4,2-дитиазиндиоксида-1,1 (2.2.30) и 3-(*R*¹-амино)-5-*R*-5*H*,6*H*-1,4,2-дитиазиндиоксида-1,1 (2.2.31) соответственно.

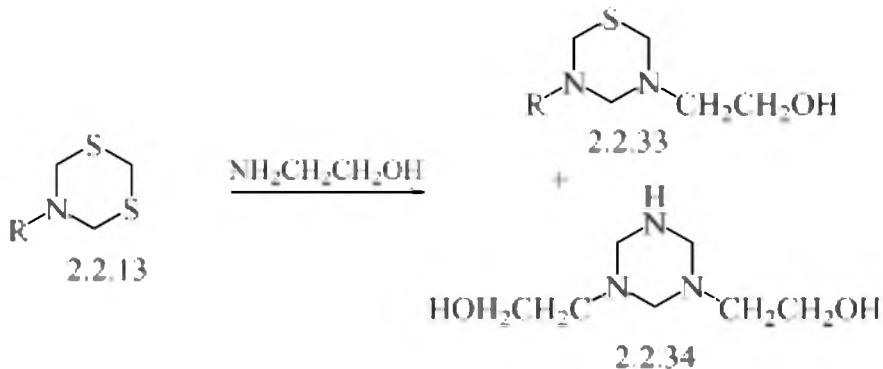


Описан метод получения 3-метилмеркапто-5-R-6-R¹-1,4,2-дитиазина (2.2.32) обработкой азидом натрия соли 2-метилмеркапто-1,3-дитиолия (2.2.31), которая присоединяют азидную группу с образованием нестойкого соединения, способного при комнатной температуре отщеплять молекулу азота.

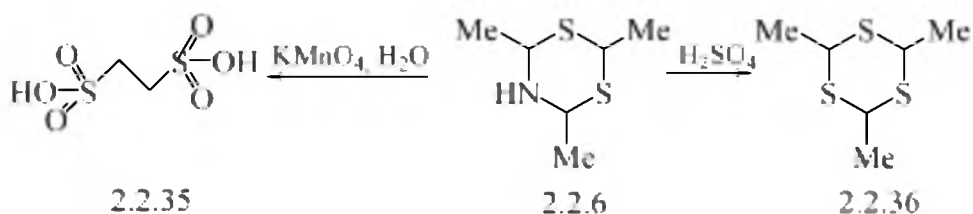


Описано получение производного 1,2,4-дитиазина действием хлороводородной кислоты на 2-фенилтиоуреидоэтилтиосульфат, а также производного 1,3,4-дитиазина, получаемого взаимодействием бензоилсульфена и дифенилкарбодиимида.

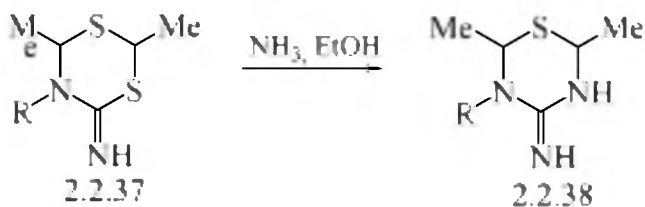
Химические свойства дитиазинов изучены недостаточно. Для производных дитиазинов наиболее характерны реакции, идущие с перегруппировками, но описаны реакции окисления, алкилирования и другие. Ход направления реакции зависит от наличия функциональных групп в гетероцикле. Наиболее изучены химические свойства 1,3,5-дитиазинов. Взаимодействием этаноламина в 6N растворе NaOH при 80°C с 5-R-1,3,5-дитиазином (2.2.13) происходит перегруппировка с выделением 3-(2-гидроксиэтил-1)-5-R-1,3,5-тиадиазинана (2.2.33) и пергидро-3,5-ди(2-гидроксиэтил-1)-1,3,5-триазина (2.2.34).



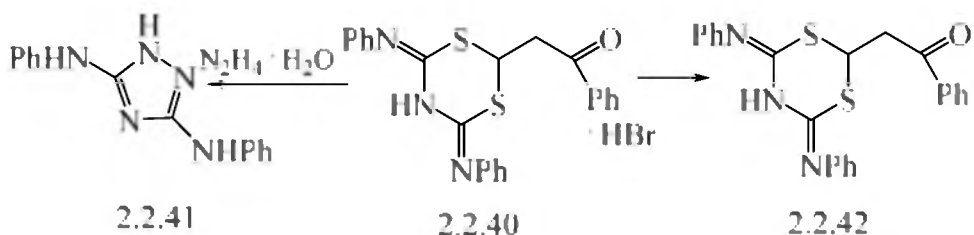
Обработка 2,4,6-триметилдiazинана (2.2.6) водным раствором перманганата калия приводит к раскрытию цикла с образованием этандисульфокислоты (2.2.35), а нагревание в разбавленной серной кислоте также происходит с раскрытием цикла, но образуется тритиопаральдегид (2.2.36).



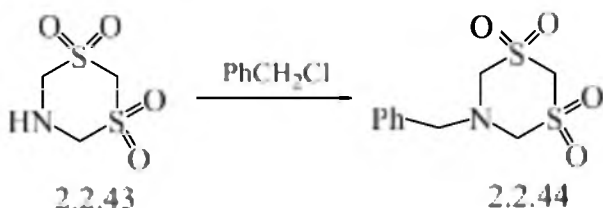
Действие аммиака при комнатной температуре на 4-имино-2,6-диметил-2*H*,6*H*-1,3,5-дитиазин (2.2.37) в спиртовой среде приводит к перегруппировке с выделением 4-имино-2,6-диметил-2*H*,6*H*-1,3,5-тиадиазина (2.2.38).



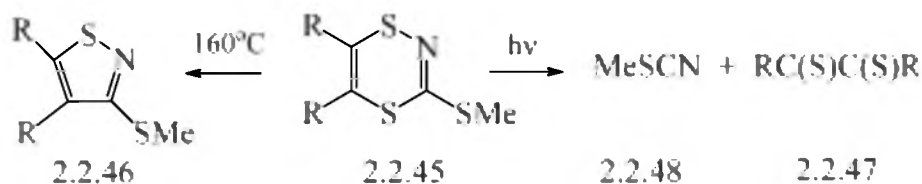
Гидробромид 2-бензоилметил-4,6-ди(фенилимино)-2*H*,5*H*-1,3,5-дитиазиния (2.2.40) при обработке гидразингидратом в спиртовой среде перегруппировывается в 3,5-дифениламино-1*H*-1,2,4-триазол (2.2.41), а при нагревании в водной щелочи образует свободное основание — 2-бензоилметил-4,6-ди(фенилимино)-2*H*,5*H*-1,3,5-дитиазин (2.2.42). Кипячение соединения 2.2.42 в безводном бензоле приводит к раскрытию цикла с образованием замещенной тиомочевины, а кипячение в уксусной кислоте проходит с перегруппировкой до производного 1,3,5-триазина.



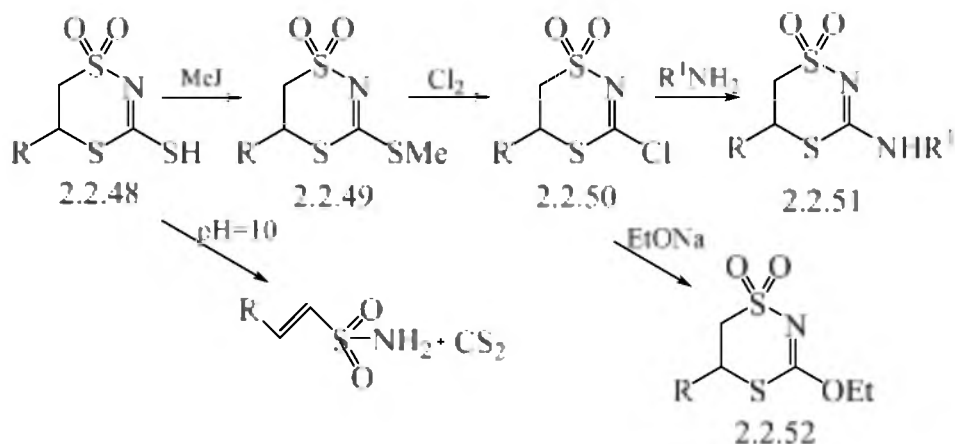
2*H*,4*H*,5*H*,6*H*-1,3,5-Дитиазинтетраоксид-1,1,3,3 (2.2.43) алкилируется по атому азота при действии хлористого бензила с получением *N*-бензил-2*H*,4*H*,5*H*,6*H*-1,3,5-дитиазинтетраоксида-1,1,3,3 (2.2.44).



3-Метилмеркапто-5-*R*-6-*R*-1,4,2-дитиазин (2.2.45) при нагревании до 160°C перегруппировывается с образованием 3-метилмеркапто-4-*R*-5-*R*-1,2-тиазола (2.2.46) и выделением свободной серы. При фотохимическом разложении образуется 1,2-дитион (2.2.47) и метилизоцианат (2.2.48).



Меркаптогруппа в дитиазинах подвергается нуклеофильному замещению.



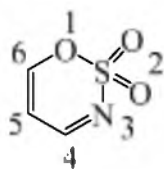
Так, 3-мерkapто-5-R-1,4,2-дитиазиндиоксид-1,1 (2.2.48) при обработке йодистым метилом в щелочной среде метилируется по меркаптогруппе с образованием 3-метилмеркапто-5-R-1,4,2-дитиазиндиоксида-1,1 (2.2.49), дальнейшее хлорирование которого хлором приводит к 3-хлор-5-R-1,4,2-дитиазиндиоксиду-1,1 (2.2.50).

Действие замещенных аминов на соединение 2.2.50 позволяет вводить алкиламиногруппы в дитиазиновый цикл с получением аминозамещенного (2.2.51), а нагревание 3-хлор-5-R-1,4,2-дитиазиндиоксида-1,1 со спиртами в присутствии алкоголятов приводит к 3-алкокси-5-R-1,4,2-дитиазиндиоксиду-1,1 (2.2.52). 3-Меркапто-5-R-1,4,2-дитиазиндиоксид-1,1 (2.2.48) при высоких pH раскрывает цикл с образованием этиленсульфонамида и сероуглерода.

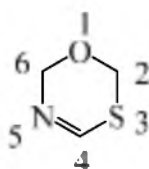
N-Замещенные 1,3,5-дитиазины нашли практическое применение в качестве сорбентов ионов золота, серебра, а также являются биологически активными веществами по отношению к сульфатредуцирующим бактериям в нефтяной промышленности. Производные 1,3,5-дитиазинов являются агентами, усиливающими запах (тиальдин – запах мясного бульона). Некоторые нашли применение в качестве пестицидов и агентов для вулканизации резин.

2.3. ОКСАТИАЗИНЫ

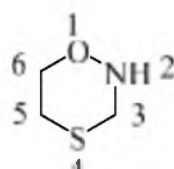
Оксатиазины относятся к мало изученному классу гетероциклических соединений. Среди представителей данного класса можно выделить следующие структуры: 1,2,3-оксатиазиндиоксиды-2,2 (2.3.1), 1,3,5-оксатиазины (2.3.2), 1,4,2-оксатиазины (2.3.3), а также их оксиды и диоксиды (2.3.4).



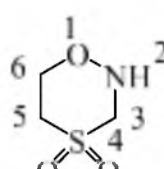
2.3.1



2.3.2

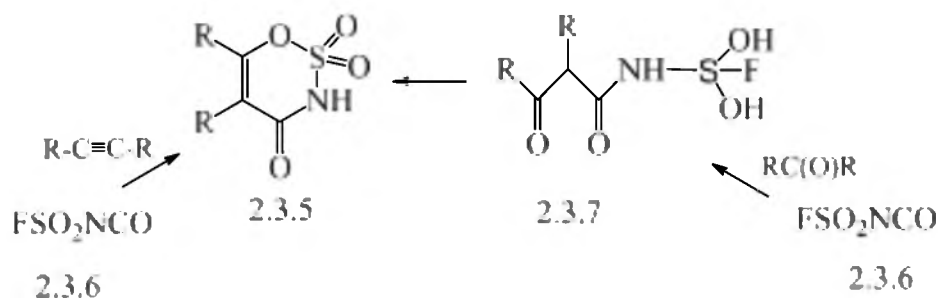


2.3.3

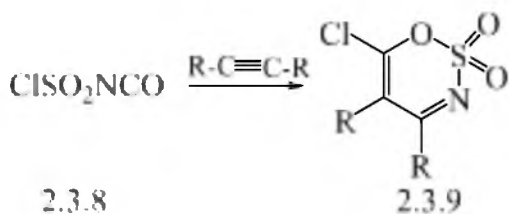


2.3.4

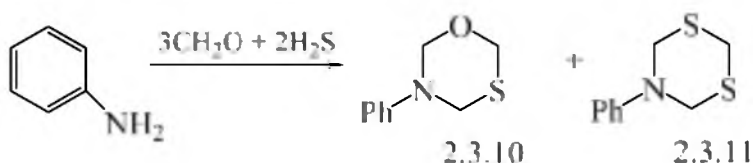
Способы получения зависят от расположения гетероатомов в цикле. Широко используют метод получения 5-R-6-R-4-оксо-2H-1,2,3-оксатиазиндиоксидов-2,2 (2.3.5) взаимодействием замещенных ацетиленов с фторсульфонилоцианатом (2.3.6). Модификацией метода является использование кетонов, β-дикетонов, β-оксокарбоновых кислот и их эфиров с фторсульфонилоцианатом. Реакции идут через образование N-фторсульфонил-β-оксокарбоксамидов (2.3.7), которые циклизуются до 5-R-6-R-4-оксо-2H-1,2,3-оксатиазиндиоксидов-2,2 (2.3.5).



Применение хлорсульфонилоцианата (2.3.8) в реакциях с производными ацетилена приводит к получению 6-хлор-4-R-5-R-1,2,3-оксатиазиндиоксидов-2,2 (2.3.9).

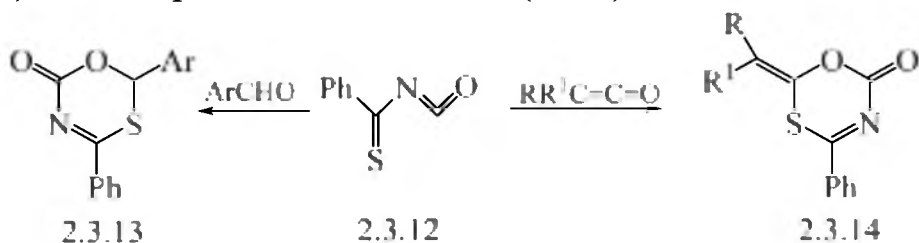


5-*R*-2*H*,4*H*,6*H*-1,3,5-оксатиазины (2.3.10) получают в качестве побочного продукта при циклометилировании замещенных аминов (лучше всего ариламинов, например анилина) с насыщенным сероводородом водным раствором 37%-ного формалина (1:2:3).

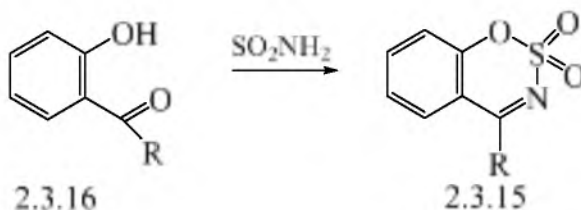


Основным продуктом реакции является 5-фенил-2*H*,4*H*,6*H*-1,3,5-дитиазин (2.3.11)

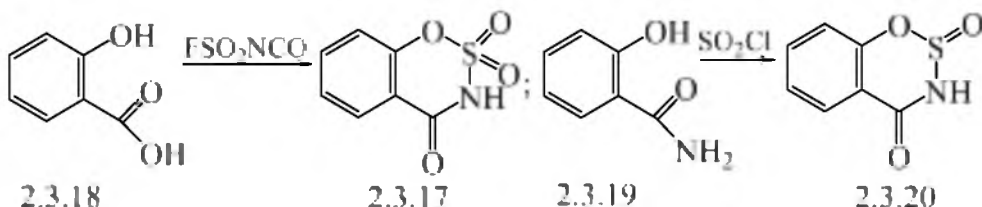
Широко применяют метод получения 1,3,5-оксатиазинов с использованием тиобензоилизоцианата (2.3.12). Тиобензоилизоцианат вступает в реакцию [4+2]циклоприсоединения при нагревании в толуоле с ароматическими альдегидами, кетонами, кетенами с получением 2-арил-6-оксо-4-фенил-2*H*-1,3,5-оксатиазина (2.3.13) и 2(*R*,*R*¹-метилен)-6-оксо-4-фенил-1,3,5-оксатиазина (2.3.14).



4-*R*-1,2,3-Бензооксатиазиндиоксид-2,2 (2.3.15) с хорошими выходами получают сплавлением (130-180°C) *o*-гидроксиарилкетон (2.3.16) с сульфамидом. В случае *N*-замещенных сульфамидов получают 3-*R*¹-4-*R*-1,2,3-бензооксатиазиндиоксид-2,2.

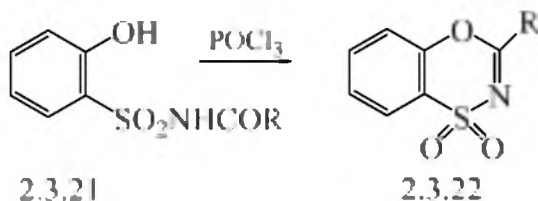


4-Оксо-3*H*-1,2,3-бензооксатиазиндиоксид-2,2 (2.3.17) выделяют при взаимодействии фторсульфонилоцианата с *o*-оксибензойной кислотой (2.3.18).

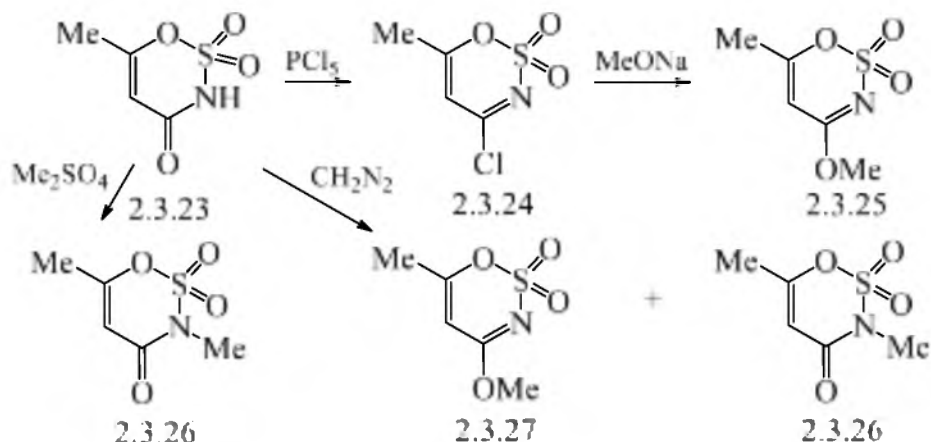


Кипячение в избытке хлористого тионила салициламида (2.3.19) приводит к 3*H*-1,2,3-бензооксатиазиноксиду-2 (2.3.20).

Циклизация *N*-ацил-*o*-гидроксibenзолсульфонамидов (2.3.21) в присутствии POCl_3 при нагревании позволяет получать 2-*R*-1,4,3-бензооксатиазиндиоксиды-4,4 (2.3.22).

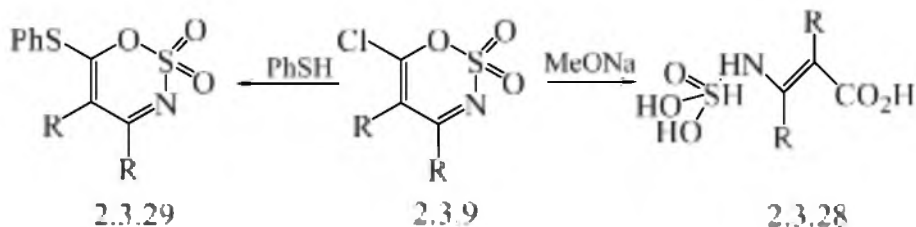


Химические свойства оксатиазинов зависят от их структуры. Характерны реакции, идущие с раскрытием цикла, алкилирования, восстановления, гидролиза. Для галогензамещенных оксатиазинов характерны реакции нуклеофильного замещения галогена. 6-Метил-4-оксо-3*H*-1,2,3-оксатиазиндиоксид-2,2 (2.3.23) гидролизуеться в водной среде при нагревании до ацетона. Кипячение его с PCl_5 приводит к замещению оксогруппы на хлор с выделением 6-метил-4-хлор-1,2,3-оксатиазиндиоксида-2,2 (2.3.24).



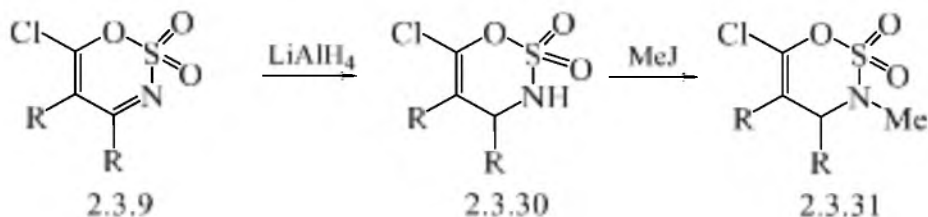
Хлор является легкоподвижным и вступает в реакции нуклеофильного замещения. Нагревание 6-метил-4-хлор-1,2,3-оксатиазиндиоксида-2,2 (2.3.24) в метаноле в присутствии метоксида натрия приводит к 6-метил-4-метокси-1,2,3-оксатиазиндиоксиду-2,2 (2.3.25). Можно использовать в качестве нуклеофильных агентов аммиак и замещенные амины. Легко протекает метилирование 6-метил-4-оксо-3*H*-1,2,3-оксатиазиндиоксида-2,2 по атому азота гетероцикла. Метилирование диметилсульфатом происходит селективно с образованием 3,6-диметил-4-оксо-1,2,3-оксатиазиндиоксида-2,2 (2.3.26), а обработка диазометаном в эфире дает продукты О- и N-метилирования: 6-метил-4-метокси-1,2,3-оксатиазиндиоксид-2,2 (2.3.27) и соединение (2.3.26).

Нуклеофильное замещение хлора на метоксигруппу в 6-хлор-4-*R*-5-*R*-1,2,3-оксатиазиндиоксиде-2,2 (2.3.9) не происходит, цикл раскрывается с образованием β-амино(*N*-сульфо)акриловой кислоты (2.3.28).



Легко замещается хлор на арилтиоляты, например, тиофенол с получением 6-фенилмеркапто-4-*R*-5-*R*-1,2,3-оксатиазиндиоксида-2,2 (2.3.29).

Восстановление алюмогидридом лития 6-хлор-4-*R*-5-*R*-1,2,3-оксатиазиндиоксида-2,2 (2.3.9) происходит по связи N-3 – C-4 с выделением 6-хлор-4-*R*-5-*R*-3*H*,4*H*-1,2,3-оксатиазиндиоксида-2,2 (2.3.30), который легко метилируется CH_3I в щелочной среде по атому азота гетероцикла с образованием 3-метил-6-хлор-4-*R*-5-*R*-4*H*-1,2,3-оксатиазиндиоксида-2,2 (2.3.31). В щелочной среде (NaHCO_3) происходит раскрытие цикла с выделением метанола, кетона и β -кетоксира.



Замещенные 1,4,2-оксатиазиндиоксиды-4,4 и 1,4,2-оксатиазиноксиды-4 являются консервантами для древесины, находят применение в качестве добавок для повышения самополирующих свойств необрастающих красок.

Практикум

3,5-Дихлор-1,2,6-тиадиазин-4-он

Продували струей сухого азота 20 мл муравьиной кислоты в колбе на 50 мл и прикапывали 6,3 г (0,026 моль) 3,4,4,5-тетрахлор-1,2,6-тиадиазина, не прекращая продувку азотом, при температуре 10°C. Далее перемешивали смесь при этой температуре 2 ч, а затем 64 ч при комнатной температуре. Выливали смесь в 60 мл холодной воды, осадок отфильтровывали, промывали холодной водой. Получали кристаллы светло-желтого цвета массой 2,2 г с температурой плавления 81-82°C. Выход 46%.

3-Изопропил-1*H*-бензо-2,1,3-тиадиазинон-4-диоксид-2,2

Перемешивали 10,0 г (0,037 моль) *N*-(2-карбметоксифенил)-*N'*-изопропилсульфонилдиамида в 50 мл ДМФА, 5,0 г (0,088 моль) едкого кали при температуре 80°C в течение 30 мин. Затем растворитель отгоняли, остаток обрабатывали 100 мл воды и подкисляли 16 мл

20%-ной соляной кислоты до pH 1. Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Получали кристаллы массой 8,4 г с температурой плавления 137-138°C. Выход 95%.

5-Ацил-1,3,5-дитиазинан

В стеклянный реактор, снабженный магнитной мешалкой, обратным холодильником, газопроводящей трубкой и капельной воронкой, при температуре 40°C помещали 9 г (0,3 моль) формальдегида (37%-ный водный раствор), барботированием насыщали раствор формальдегида сероводородом в течение 2 ч. Параллельно в стеклянном стакане формамид при постоянном перемешивании смешивали со свежеприготовленным раствором бутилата натрия в бутаноле в мольном соотношении компонентов 1:2. Приготовленный раствор прикапывали в реактор с насыщенным сероводородом формалином и перемешивали 4 ч, поддерживая необходимую температуру (40°C). Фильтровали, сушили на воздухе и получали кристаллы массой 19,5 г с температурой плавления 84-86°C. Выход 40%.

2-(3,4-диметоксифенил)-4-фенил-2*H*-1,3,5-оксатиазин-6-он

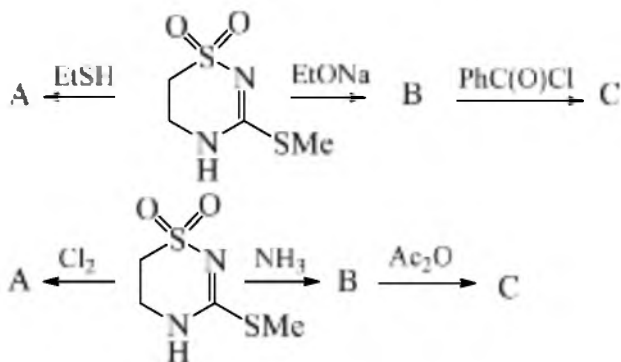
Смесь 0,43 г (2,6 ммоль) вератрового альдегида и 0,5 г (2,6 ммоль) 2-фенилтиазолин-4,5-диона кипятили 10 мин в 15 мл абсолютного толуола. Реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из смеси этилацетата и петролейного эфира и получали кристаллы массой 0,19 г с температурой плавления 98-98,5°C. Выход 23%.

2-(*N*-метилпиперазин)-5-фенил-6*H*-1,3,4-тиадиазин дигидробромид

Нагревали на водяной бане в течение 20 мин 2 г (0,01 моль) бром-ацетофенона и 1,74 г (0,01 моль) *N*-метилпиперазинида тиокарбазиновой кислоты в 30 мл этанола и 1,4 мл (0,01 моль) НВг конц. Реакционную смесь охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 2-пропанола с добавлением воды (20:1) и нескольких капель НВг конц. Сушили и получали бесцветные кристаллы массой 3,5 г с температурой плавления 198-200°C. Выход 81%.

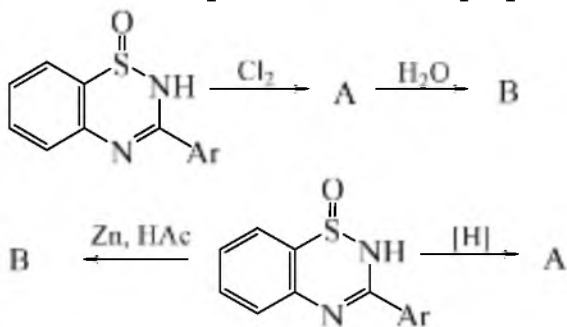
Упражнения

- Предложите методы получения замещенного 1,2,6-тиадиазина и 1,2,6-тиадазиндиоксида-1,1 взаимодействием малондинитрила с различными агентами. Напишите реакции.
- Напишите реакции циклизации тиобензоилизоцианата с фенилизотиоцианатом и кетенамином. Назовите продукты реакции.
- Какой тиадазин получают при циклизации тиокарбамида, формалина и сероводорода при нагревании в присутствии *n*-бутилата натрия? Напишите реакцию и назовите полученное соединение.
- 1,3,4-Тиадазины получают на основе тиосемикарбазида. Предложите несколько методов получения с использованием различных агентов и напишите уравнения реакций.
- 1,3,5-Дитиазинаны получают взаимодействием насыщенного сероводородом водного раствора формалина с: а) формалином; б) этаноламином; в) *o*-аминофенолом. Напишите реакции.
- Приведите структурные формулы 4-оксобензо[*e*][1,2,3]тиадазиндиоксида-1,1 и 3-амино-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадазиндиоксида-1,1.
- Напишите возможные структуры дитиазинов. Какие из них нашли практическое применение и где?
- Направление алкилирования и ацилирования тиадазин-1,1-диоксидов зависит от природы заместителя в гетероцикле. Подтвердите сказанное выше, написав реакции метилирования и ацетилирования для 3-этоксид-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадазиндиоксида-1,1 и 3-амино-4*H*,5*H*,6*H*-1,2,4-тиадазиндиоксида-1,1.
- Напишите реакции в схеме превращений:



10. Какие продукты метилирования можно получить при действии йодистого метила в щелочной среде и диазометана на 3-тиоксо-2*H*,4*H*-бензо[*e*]1,2,4-тиадазиндиоксид-1,1?

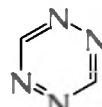
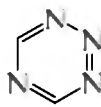
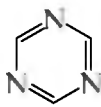
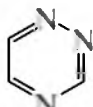
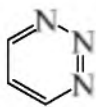
12. Напишите реакции в схеме превращений:



Назовите продукты.

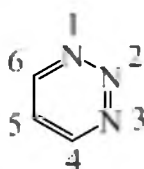
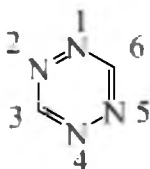
ГЛАВА 3. ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ С ТРЕМЯ И БОЛЕЕ АТОМАМИ АЗОТА

В химии гетероциклических соединений широко изучены шести-членные гетероциклы с тремя и более атомами азота в кольце, имеющие название азины. Структура азинов представлена следующими формулами:



1,2,3-триазин 1,2,4-триазин 1,3,5-триазин 1,2,3,5-тетразин 1,2,4,5-тетразин

Названия азинов в системе Ганча – Видемана строятся следующим образом. Природу гетероатома отображают в префиксе аза- (N); размер цикла составляет корень -ин- (шесть). Мера насыщенности определяется суффиксами -ин (ненасыщенный цикл), -пергидро, -ин (насыщенный цикл). Число гетероатомов одного элемента обозначается в названии префиксами ди-, три-, тетра- и др. Нумерацию атомов в цикле ведут с верхнего крайнего атома азота к ближайшему атому азота.



Незамещенные азины являются ароматическими соединениями, что доказано рентгеноструктурным анализом. Стабильность незамещенных азинов зависит от их строения. С введением в гетероцикл заместителей стабильность азинов повышается.

Энергия резонанса для 1,2,4-триазина составляет 75 кДж/моль (пиридина – 96,2 кДж/моль, бензола – 150,6 кДж/моль). Расчетные величины суммарной энергии связей в молекулах составляют, кДж/моль: 1,2,4-триазин – 1215,9; 1,3,5-триазин – 1031,4; 1,2,3-триазин – 1170,7. Видно, что молекула 1,2,4-триазина более прочна по сравнению с молекулами 1,2,3-триазина и 1,3,5-триазина. Термическая стабильность незамещенных триазинов колеблется от 200°C (1,2,3-триазин) до 600°C

(1,3,5-триазин). 1,2,4-Триазин имеет дипольный момент 3,34 D, а 1,3,5-триазин – 0 D.

Структура азинов определяется спектральными методами анализа и данными элементного анализа. Информативным является спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Так, в спектре ЯМР ^1H 1,2,4-триазина химические сдвиги протонов, м.д.: 9,6 (H-3); 8,5 (H-5); 9,2 (H-6), а для 1,3,5-триазина химические сдвиги протонов при атомах углерода расположены при 9,2 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C химические сдвиги атомов углерода для 1,2,4-триазина находятся при 158 м.д. (C-3); 150 м.д. (C-5); 151 м.д. (C-6). Химический сдвиг атома углерода 1,3,5-триазина в спектре ЯМР ^{13}C расположен при 166 м.д., а для 1,2,3-триазина соответственно при 150 м.д. (C-4) и 118 м.д. (C-5).

ИК спектры азинов подобны спектрам азотсодержащих гетероциклических соединений. Так, в ИК спектре 1,2,4-триазина имеются характеристические полосы поглощения (КВг): 3090, 3060, 3035, 1560, 1529, 1435, 1380, 1295, 1163, 1136, 1050, 955, 851, 768, 713 см^{-1} . Отнесение полос поглощения следующее: валентным колебаниям связи C-H соответствуют полосы поглощения 3090, 3060, 3035 см^{-1} , а деформационным колебаниями связи C-H соответствуют 1163, 1136, 1173 см^{-1} (плоскостные) и 851, 768, 713 см^{-1} (внеплоскостные). Полосы поглощения при 1050, 955 см^{-1} относят к колебаниям триазинового скелета. К валентным колебаниям связей C=C, C=N, N=N отнесены полосы поглощения при 1560, 1529, 1435, 1380 и 1295 см^{-1} .

В ИК спектрах 1,3,5-триазина имеются в наличии характеристические полосы поглощения в интервале 1000-1050, 1320-1350, 1400-1420, 1510-1530 см^{-1} , отнесенные к колебаниям 1,3,5-триазинового кольца («дышащие»). Интенсивные полосы поглощения при 800-820 см^{-1} мало зависят от природы заместителей в триазиновом кольце (внеплоскостные деформационные колебания цикла), а полосы поглощения в области 700-720 см^{-1} соответствуют плоскостным деформационным колебаниям 1,3,5-триазинового кольца.

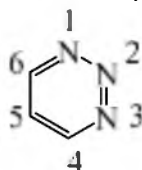
Положения максимумов поглощения азинов колеблются в широких пределах от 200 до 400 нм и зависят от природы растворителя, а также pH. Так, в УФ спектре 1,2,4-триазина (метанол) имеется 2 максимума поглощения: 374 нм ($n\text{-}\pi^*$ -электронный переход) и 247,8 нм ($\pi\text{-}\pi^*$ -электронный переход в сопряженной системе кольца). В УФ-спектре 1,3,5-триазина имеются максимумы поглощения при 272 нм ($\pi\text{-}\pi^*$ -электронный переход в сопряженной системе кольца) и 320 нм ($n\text{-}\pi^*$ -электронный переход). В зависимости от заместителей в

1,2,3-триазилах максимумы поглощения в УФ спектрах расположены: для 4,5,6-триалкил-1,2,3-триазина при 217 нм и 278 нм; 4,5,6-триарил-1,2,3-триазинов в области 259-286 нм; а для 2,4-дифенил-1,2,3-триазина всего лишь один максимум поглощения при 251 нм.

3.1. 1,2,3-ТРИАЗИНЫ

3.1.1. Неконденсированные 1,2,3-триазины

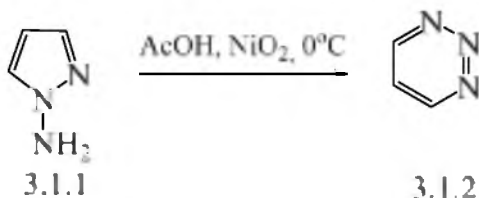
1,2,3-Триазины изучены недостаточно, что связано с малой стабильностью их при хранении и сложностью получения. Часто их называют вицинальными 1,2,3-триазинами (*виц*).



Наиболее изучены конденсированные 1,2,3-триазины.

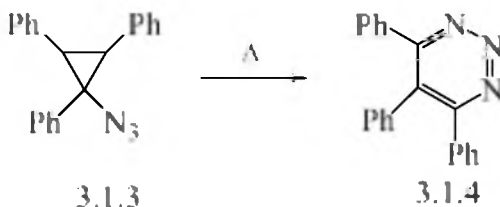
Незамещенный 1,2,3-триазин представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 69,5-71°C. 1,2,3-Триазин нестабилен при хранении, возгоняется в вакууме.

Незамещенный 1,2,3-триазин (3.1.2) получен в 1981 г. окислением 1-аминопиразола (3.1.1) при 0°C.



Модификацией метода для получения алкил(арил)замещенных 1,2,3-триазинов является окисление соответствующих замещенных 1-аминопиразола пероксидами.

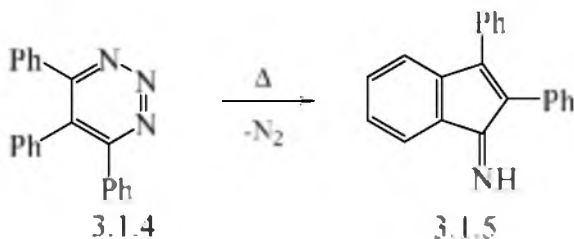
Общим методом получения замещенных алкил-, арил-1,2,3-триазинов является термическая перегруппировка циклопропанилазидов. Следует обратить внимание на то, что азиды взрывоопасны. Из 1,2,3-трифенилциклопропанилазида (3.1.3) термоллизом получено первое производное 1,2,3-триазина – 4,5,6-трифенил-1,2,3-триазин (3.1.4).



В случае алкильных заместителей в пропанилазиде реакцию проводят при комнатной температуре в течение нескольких суток.

Применяют метод получения производных 1,2,3-триазина циклизацией 2-аминобензиламинов (амидов, гидразидов).

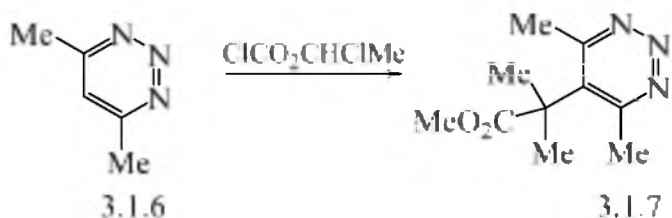
Для незамещенного 1,2,3-триазина не характерны реакции электрофильного и нуклеофильного замещения. Введение заместителя в триазиновый цикл повышает его реакционную способность. Для замещенных 1,2,3-триазинов характерны реакции термоллиза, фотолиза и гидролиза. В зависимости от природы заместителя в гетероцикле реакции проходят по различным направлениям. Так, 4,5,6-трифенил-1,2,3-триазин (3.1.4) при термоллизе образует имин дифенилинданона (3.1.5) и азот.



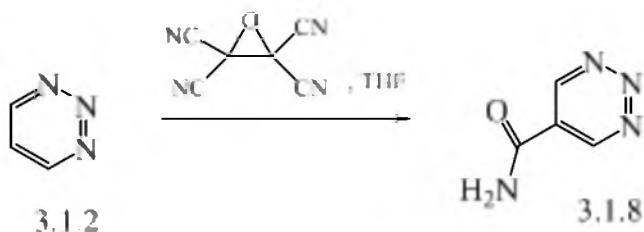
В случае 4,5,6-триметил-1,2,3-триазина термоллиз приводит к раскрытию цикла с образованием замещенного этина, нитрила и азота. Гидролиз в основном приводит к раскрытию цикла с образованием производных 1,3-дикетонов.

Раскрытие цикла происходит и при реакции производных 1,2,3-триазина с нуклеофилами за счет атаки нуклеофила по атому углерода в положение 4 кольца. Некоторые нуклеофилы атакуют атом азота в положении 2 гетероцикла, в этом случае проходит активация по положению 5 кольца, и нуклеофильное замещение происходит. Описано нуклеофильное замещение 4,6-диметил-1,2,3-триазина (3.1.6) хлорформиатом с образованием 5-замещенных-4,6-диметил-1,2,3-триазина

(3.1.7). Реакция идет через образование 2,5-дигидропроизводного, который восстанавливают до соединения 3.1.7 церрий (IV) аммоний нитратом в ацетонитриле.



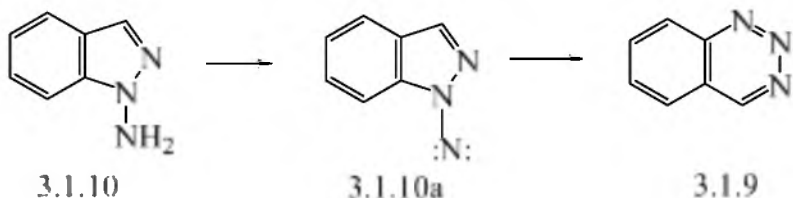
Описана активация незамещенного 1,2,3-триазина (3.1.2) к атаке нуклеофильного реагента с получением 1,2,3-триазин-5-карбамида (3.1.8):



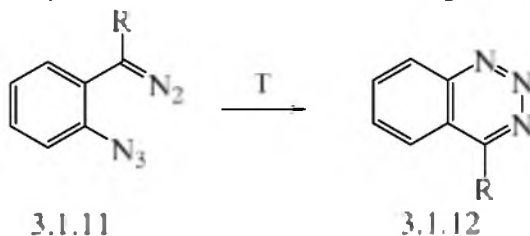
3.1.2. 1,2,3-Бензотриазины

Более широко изучены производные 1,2,3-бензотриазины вследствие наличия спектра биологической активности. Существует много методов получения 1,2,3-бензотриазин. К основным методам относятся: диазотирование замещенных *o*-анилинов, а также аминзамещенных гетероциклических соединений.

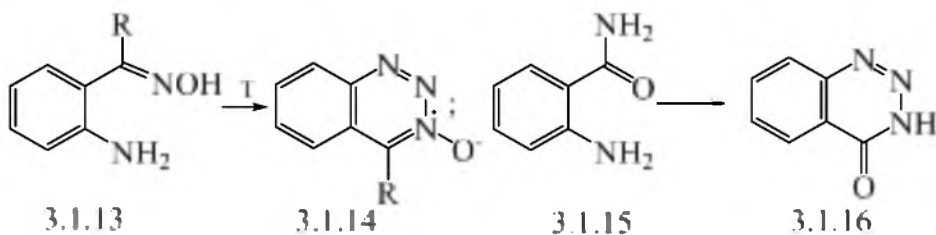
1,2,3-Бензотриазин (3.1.9) получают окислением 1-амино(2-амино)бензо[*c*]1,2-диазола (3.1.10) через промежуточный нитрен (3.1.10a). Реакции проходят с расширением цикла и выделяют 1,2,3-бензотриазин.



В случае производных *o*-анилина через соответствующие диазосоединения получают разнообразные замещенные 1,2,3-бензотриазина. Так, при нагревании диазоазида (3.1.11) в среде инертного растворителя (бензола) выделяют 4-*R*-1,2,3-бензотриазин (3.1.12).



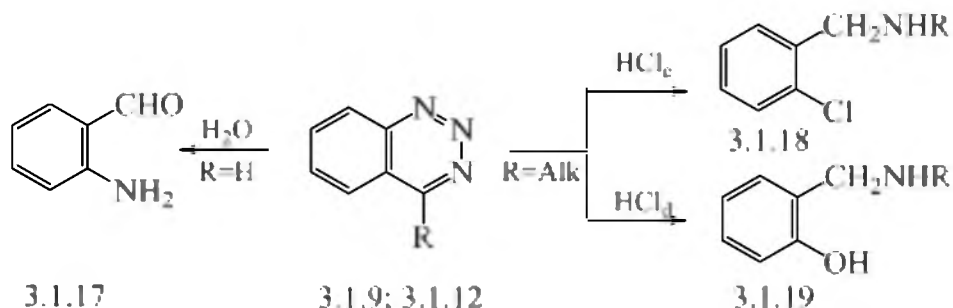
Диазотирование *o*-аминофенилкетоксимв (3.1.13) приводит к выделению 4-*R*-1,2,3-бензотриазин-3-оксидов (3.1.14). Диазотирование антраниламида (3.1.15) позволяет получать 4-оксо-1,2,3-бензотриазины (3.1.16). Диазотирование проводят нитритом натрия в солянокислой среде при температурах 0-5°C.



Химические свойства замещенных 1,2,3-бензотриазин многообразны и в основном приводят к раскрытию цикла.

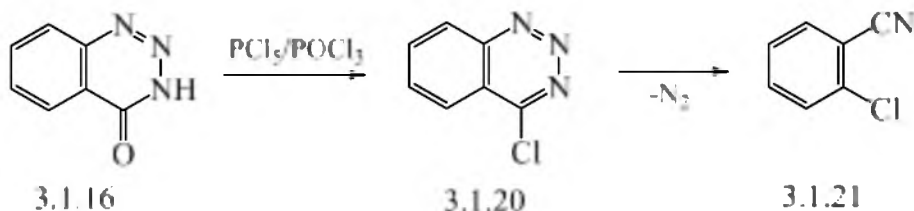
Наиболее характерна реакция гидролиза, которая обычно протекает с раскрытием гетероциклического кольца. Легкость протекания гидролиза зависит от природы заместителя (в положении 3 или 4) в цикле и от pH среды. Установлено, что гидролиз в щелочной среде приводит к разрыву связи N-3 – C-4, а гидролиз в кислой среде приводит к разрыву связей N-2 – N-3 с образованием промежуточных солей диазония.

Так, 1,2,3-бензотриазин (3.1.9) при нагревании в воде гидролизуется до *o*-аминобензальдегида (3.1.17). 4-*R*-1,2,3-Бензотриазин (3.1.12) в концентрированной соляной кислоте гидролизуется до *o*-хлорбензил-N-алкиламина (3.1.18), а проведение гидролиза в разбавленной соляной кислоте приводит к *o*-гидроксibenзил-N-алкиламину (3.1.19).

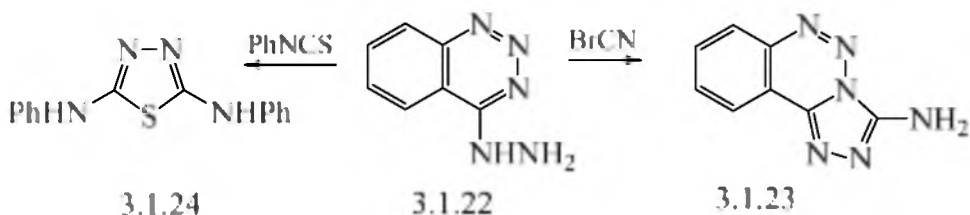


В случае 4-R-1,2,3-бензотриазиноксида-3 (3.1.14) гидролиз в щелочной или кислой среде приводит к соответствующему *o*-азидокарбонильному соединению.

При кипячении в смеси $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ 4-оксо-1,2,3-бензотриазина (3.1.16) происходит замещение оксогруппы на хлор с образованием 4-хлор-1,2,3-бензотриазина (3.1.20), который через соль диазония переходит в *o*-хлорбензонитрил (3.1.21).

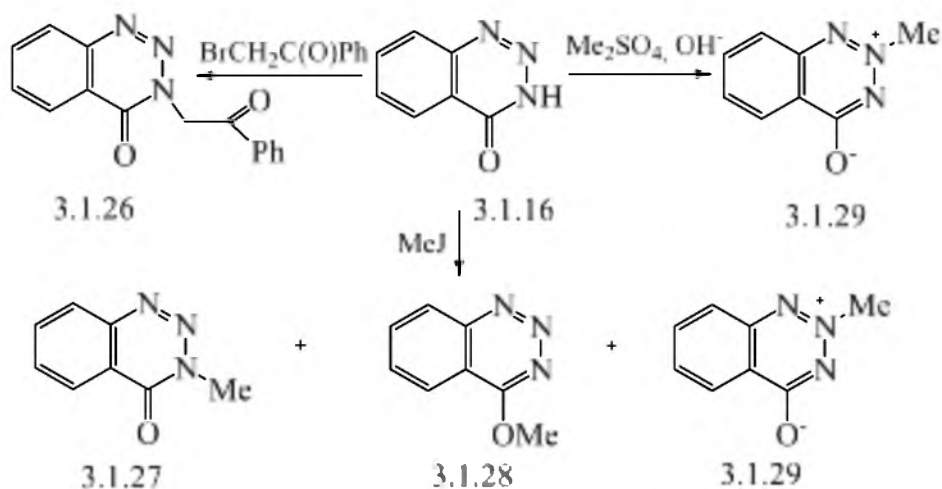


4-Гидразино(амино)-1,2,3-бензотриазины (3.1.22) при кипячении с диэтоксиметилацетатом или бромцианом трансформируются до соответствующих 1,2,4-триазоло[4,3-с][1,2,3]-бензотриазина (3.1.23). Обработка фенилизотиоцианатом соединения 3.1.22 приводит к раскрытию цикла с выделением 2,5-бис(фениламино)-1,3,4-тиадиазола (3.1.24).

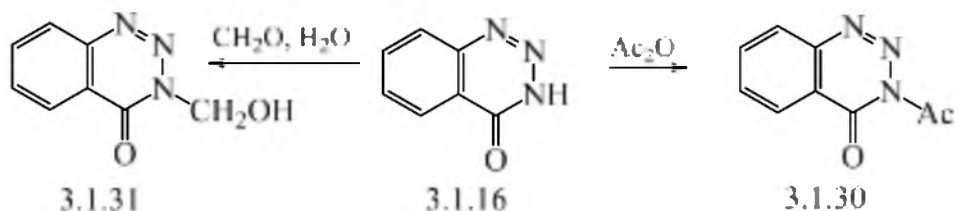


Для замещенных 1,2,3-бензотриазинов характерно O-, S-, N-алкилирование. Направление алкилирования определяется природой заместителя в бициклической системе, природой алкилирующего агента и среды.

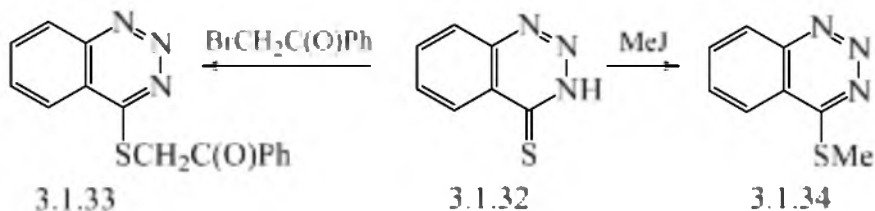
Так, 4-оксо-3*H*-1,2,3-бензотриазин (3.1.16) алкилируется по атому азота кольца в положение 3 при обработке фенацилбромидом с образованием 4-оксо-3-фенацил-1,2,3-бензотриазина (3.1.26). Действие йодистого метила приводит к выделению продуктов O- и N-алкилирования: основной продукт – 3-метил-4-оксо-1,2,3-бензотриазин (3.1.27); побочные продукты – 4-метокси-1,2,3-бензотриазин (3.1.28) и 2-метилбетаин (3.1.29). При проведении метилирования диметилсульфатом в щелочной среде выделен продукт N-метилирования – соединение 3.1.29.



Ацилирование 4-оксо-3*H*-1,2,3-бензотриазина протекает по атому азота в положение 3 кольца с образованием 3-ацетил-4-оксо-3*H*-1,2,3-бензотриазина (3.1.30), а при обработке соединения 3.1.16 водным раствором формальдегида получен 3-гидроксиметил-4-оксо-3*H*-1,2,3-бензотриазин (3.1.31).



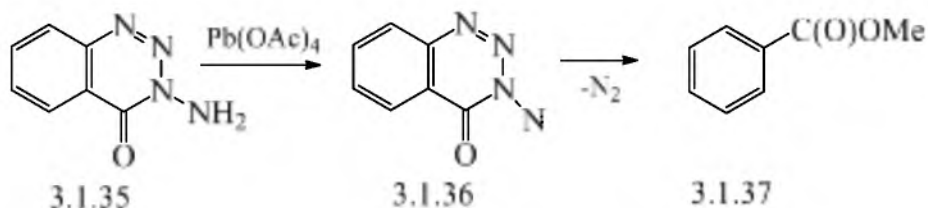
Наличие в 1,2,3-бензотриазине тиоксогруппы приводит к выделению продуктов S-алкилирования. Так, при действии фенацилбромиды на 4-тиоксо-3H-1,2,3-бензотриазин (3.1.32) образуется 4-фенацилмеркапто-1,2,3-бензотриазин (3.1.33). Метилирование йодистым метилом приводит также к продукту S-метилирования – 4-метилмеркапто-1,2,3-бензотриазину (3.1.34).



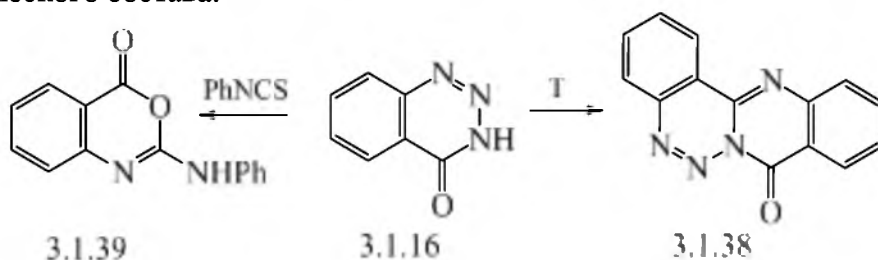
Метилирование 4-имино-3-R-1,2,3-бензотриазина йодистым метилом в этилате натрия приводит к раскрытию гетероциклического цикла и выделению замещенных азопроизводных бензола.

Восстановление производных 1,2,3-бензотриазина идет с раскрытием триазинового цикла и образованием разнообразных производных. Используют широкий спектр восстановителей: амальгаму натрия, хлорид олова, смесь никель/Ренея-гидразин, цинк в уксусной кислоте, водно-спиртовую щелочь и др.

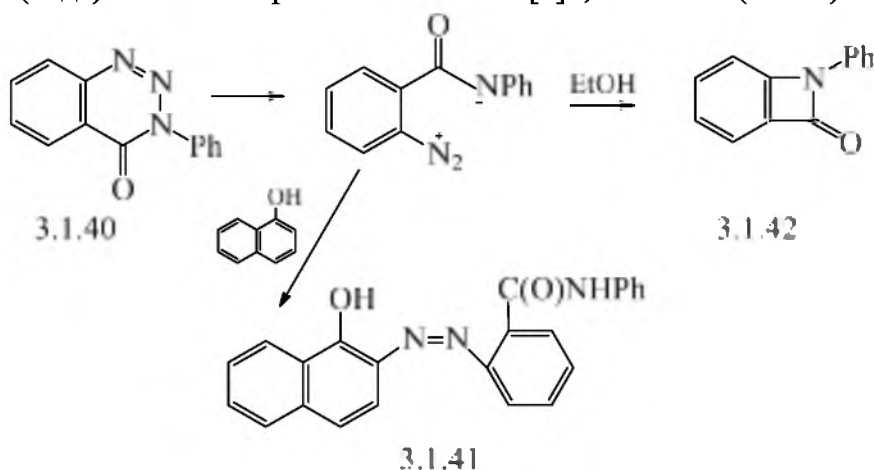
Окисление не является характерной реакцией для 1,2,3-бензотриазин и приводит в основном к раскрытию цикла. Природа продуктов реакции окисления зависит от окислителя и растворителя, а также природы самого 1,2,3-бензотриазина. В качестве примера приведено окисление 3-амино-4-оксо-1,2,3-бензотриазина (3.1.35) тетраацетатом свинца в дихлорметане. Установлено, что окисление проходит через образование промежуточного нитрена (3.1.36), элиминирование азота от которого приводит к метилбензоату (3.1.37). Применение иных растворителей приводит к другим продуктам окисления.



Для замещенных 1,2,3-бензотриазинов характерны реакции термоллиза и фотолиза. Термоллиз проводят при высоких температурах (чаще всего 200-250°C). В зависимости от заместителя в положении 3 кольца и природы растворителя получают продукты различного химического состава.



Так, при проведении термоллиза 4-оксо-3H-1,2,3-бензотриазина (3.1.16) в диметилевого эфира диэтиленгликоля выделяют соединение (3.1.38), а при проведении термоллиза в присутствии фенилизотиоцианата (вода) – 1-оксо-3-фениламино-бензо[d]1,3-оксазин (3.1.39).



Фотолиз обычно проходит с образованием продуктов через промежуточные соли диазония. Так, фотолиз 4-оксо-3-фенил-1,2,3-бензотриазина (3.1.40) проходит по двум направлениям. Соли диазония

могут вступать в реакции с соответствующими азосоставляющими (α -нафтолом) с образованием азокрасителей (3.1.41). В случае использования спиртов выделяют 2-оксо-1-фенилбензо[b]азетидин (3.1.42). Фотоллиз обычно сопровождается элиминированием азота.

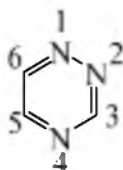
4-Оксо-3-R-1,2,3-бензотриазины обладают ярко выраженными инсектицидными свойствами и находят практическое применение в сельском хозяйстве, причем многие из них являются синергистами.

Замещенные 1,2,3-бензотриазины обладают выраженной фармакологической активностью. Обнаружены противовирусная, гипнотическая, диуретическая активности. Проявляют противосудорожное, снотворное, наркотическое, мочегонное действие. Являются транквилизаторами. Ингибируют холинэстеразу, химотрипсин. Являются более сильным обезболивающим средством по сравнению с аминопиринном, фенацетином.

Некоторые производные применяют в промышленности в качестве красителей, антиоксидантов полимеров, стабилизаторов олефиновых полимеров, пенообразующих агентов для синтетических волокон (найлон), вспенивающих агентов для термопластов.

3.2. 1,2,4-ТРИАЗИНЫ

Химия 1,2,4-триазинов интенсивно развивается. 1,2,4-Триазины называют также ассиметричными триазинами. Первая публикация, посвященная 1,2,4-триазинам, появилась в 1898 г., но интенсивно химия 1,2,4-триазинов начала изучаться в 50-60-е гг. XX столетия, особенно после синтеза производных 4-амино-1,2,4-триазинов (Dognow A. и сотр., 1964 г.), послуживших синтонами для получения пестицидов, лекарственных препаратов. Незамещенный 1,2,4-триазин получен в 1966 г.



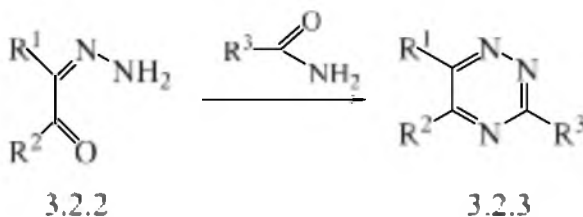
1,2,4-Триазин (3.2.1) представляет собой жидкость (температура плавления 16-17°C), которая при стоянии на воздухе превращается в твердую смолу состава 1,2,4-триазин·H₂O.

Обычно незамещенный 1,2,4-триазин выделяют в виде солей состава: 1,2,4-триазин·HCl (температура плавления 101-103°C (разл.)) или 1,2,4-триазин·2HCl. Алкил(арил)-1,2,4-триазины – твердые вещества, стабильные при хранении. Амино(гидразино)-1,2,4-триазины – твердые кристаллические вещества с довольно высокими температурами плавления. Амино-1,2,4-триазины часто существуют в виде солей. Дихлор-, трихлор-1,2,4-триазины разлагаются в течение нескольких дней даже на холоду. Замещенные 1,2,4-триазины(тионы) представляют бесцветные или окрашенные (тионы) кристаллические вещества с высокими температурами плавления, которые стабильны при хранении. Устойчивы в кислых, нейтральных средах, а в щелочной среде растворяются за счет перехода в таутомерную енольную (тиольную) форму. Триазинкарбоновые кислоты представляют собой бесцветные или слабо окрашенные кристаллические соединения, как правило, неустойчивы при хранении, но хорошо растворимы в воде.

3.2.1. Способы получения производных 1,2,4-триазинов

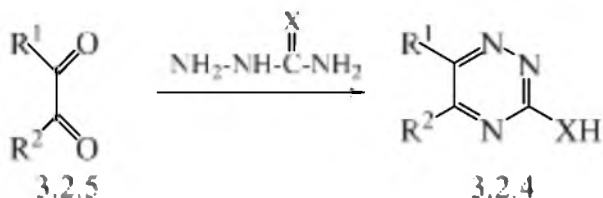
Способы получения производных 1,2,4-триазинов многообразны и зависят от строения 1,2,4-триазинов. В общем случае их получают конденсацией соответствующих реагентов или превращениями 1,2,4-триазинов, содержащих функциональные группы.

Алкил(арил)-1,2,4-триазины (3.2.3) получают классическим методом: конденсацией моногидразонов α -дикарбонильных соединений (3.2.2) с амидами или имидами в спиртовой среде при нагревании.

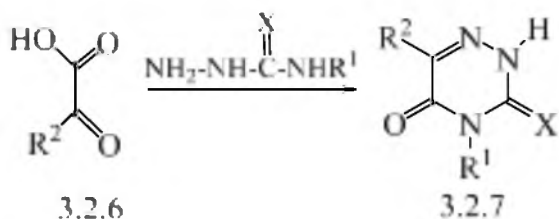


Незамещенный 1,2,4-триазин получают конденсацией гидрохлорида формамидразона с глиоксалем в спиртовой среде при комнатной температуре (реагенты перед смешиванием охлаждают предварительно до низких температур -50...-75°C).

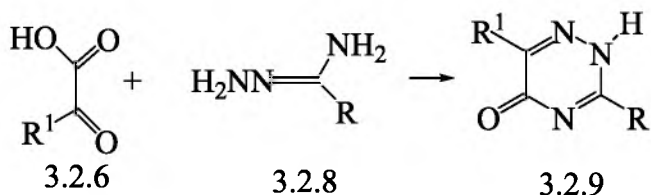
3-Меркапто(гидрокси, амино)-5- R^1 -6- R^2 -1,2,4-триазины (3.2.4) получают конденсацией α -дикарбонильных соединений (3.2.5) с производными гидразина (аминогуанидином, семикарбазидом, тиосемикарбазидом) в щелочной среде при кипячении.



Использование для конденсации α -кетокислот (3.2.6) и их производных с производными гидразина, в том числе карбгидразида, тиокарбгидразида, бигуанидина приводит к образованию 5-оксо-3- X -4- R^1 -6- R^2 -2 H -1,2,4-триазина (3.2.7), где $X = O, S, NH$. Реакцию проводят в щелочной водной среде при кипячении.

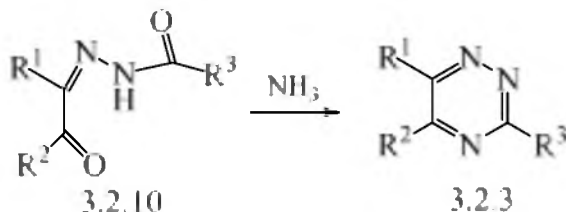


Существует много модификаций данного метода, позволяющих использовать не саму α -кетокислоту, а ее производные: эфиры, амиды, эфиры α -оксими, α -иминонитрилы и др.

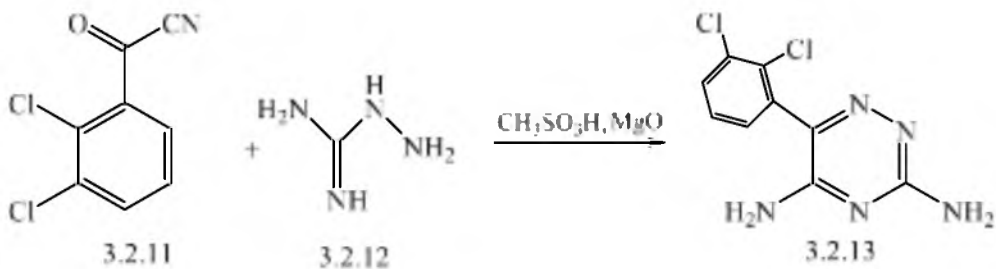


Конденсация α -кетокислот (3.2.6) с амидразонами (3.2.8) при кипячении в ДМФА приводит к получению 3- R -6- R^1 -5-оксо-2 H -1,2,4-триазинов (3.2.9).

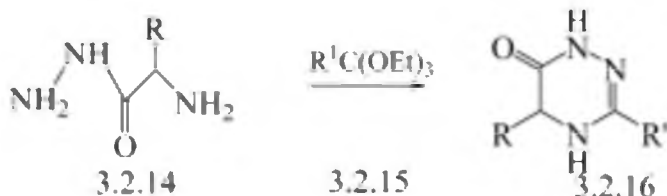
Принципиально отличной является схема получения алкил(арил, гетерил)производных 1,2,4-триазинов (3.2.3) конденсацией моноацилгидразонов α -дикарбонильных соединений (3.2.10) с аммиаком в спиртовой среде при температуре 130-150°C.



3,5-Диамино-6-R-1,2,4-триазины, среди которых 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин (ламотриджин) нашел практическое применение в качестве антиэпилептического средства, получают различными методами. Например, взаимодействие 2,3-дихлорбензоилцианида (3.2.11) с эквивалентными количествами димезилатной соли аминоксидина (3.2.12) в присутствии метансульфокислоты и оксида магния приводит к образованию 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина (3.2.13).



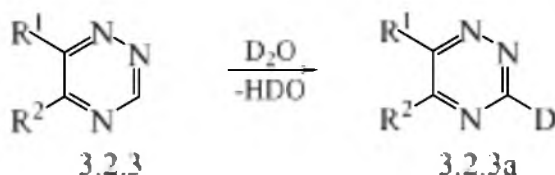
Хиральные 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6(1H)-оны (3.2.16) получают при взаимодействии эфиров α -аминокислот с нитрилами или кипячением 2-аминоацилгидразина (3.2.14) в ДМФА со сложными эфирами (3.2.15):



Галогензамещенные 1,2,4-триазины, карбоксилсодержащие 1,2,4-триазины, гидразино-1,2,4-триазины и восстановленные 1,2,4-триазины в основном получают заменой функциональных групп в кольце или восстановлением различными восстановителями (см. 3.2.2).

3.2.2. Химические свойства

Для некоторых алкил(арил)замещенных 1,2,4-триазинов в нейтральной и щелочной среде обнаружен дейтерообмен.



Триазиновое кольцо электронодефицитно. Введение галогена в триазиновое кольцо дестабилизирует его и повышает реакционную способность. За счет сопряжения неподеленных пар электронов экзотриазинных атомов азота в аминах-1,2,4-триазиновое кольцо увеличивается, и на аминогруппе фиксируется частичный положительный заряд, что уменьшает основность аминотриазинных по сравнению с аминами ароматического ряда. Основные свойства аминотриазинных выражены сильнее по сравнению с гидразинотриазинами. Поэтому они часто существуют в виде солей. Основность амина(гидразин)-1,2,4-триазинных зависит от положения аминогруппы в кольце. Так, pK_a 3-амино-5-оксо-2H-1,2,4-триазина равно 1,55, а для 4-амино-3,5-диоксо-6-R-1,2,4-триазина pK_a составляет 9,30.

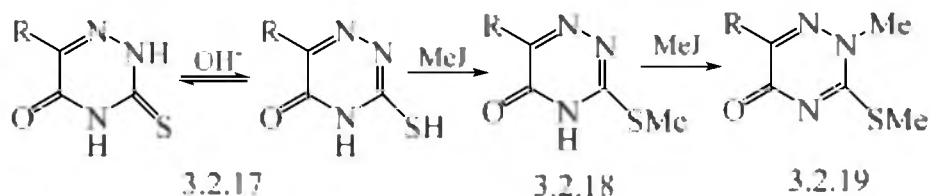
Хорошо выраженными кислотными свойствами обладают 6-галоген-3,5-диоксо-2H,4H-1,2,4-триазины, причем pK_a зависит от природы галогена и в ряду Cl > Br > J возрастает. Уменьшение кислотности,

наверное, связано с уменьшением индукционного эффекта заместителя в ряду $\text{Cl} > \text{Br} > \text{J}$ (6-хлор-3,5-диоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин имеет pK_a 5,8; 6-бром-3,5-диоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин – 6,05 и 6-йод-3,5-диоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин – 6,27).

Кислород(серо)содержащие-1,2,4-триазины (3.2.4, 3.2.7, 3.2.9) обладают кислотными свойствами, причем для серосодержащих 1,2,4-триазинов кислотность более выражена. Так, для 3,5-диоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазина (6-азаурацил) $pK_a = 7$, а для 3,5-дитиоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазина $pK_a = 5,66$. Введение заместителей в триазиновое кольцо влияет на величину кислотности. Триазинкарбоновые кислоты проявляют кислотные свойства, увеличение количества карбоксильных групп приводит к увеличению кислотности (3,5-диоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин-5-карбоновая кислота в водной среде имеет $pK_{a1} = 2,1$ и $pK_{a2} = 7,1$).

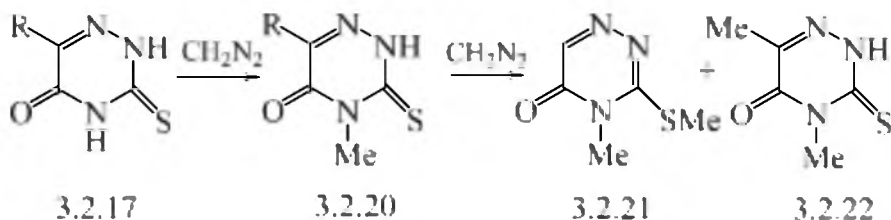
Химические свойства производных 1,2,4-триазинов определяет природа функциональных групп.

Для серосодержащих 1,2,4-триазинов независимо от положения тиоксогруппы в триазиновом кольце характерна реакция алкилирования по тиоксогруппе (чаще всего проводят метилирование). Метилирование проводят йодистым метилом, диметилсульфатом в щелочной среде. Щелочная среда необходима для перевода тионной формы триазина в тиольную. Оптимальным является применение водно-метанольного раствора щелочи. Возможно и метилирование по атому азота в положении 2 триазинового кольца. Так, при метилировании избытком йодистого метила 5-оксо-3-тиоксо-6-*R*-2*H*,4*H*-1,2,4-триазина (3.2.17) выделяют два продукта: 3-метилмеркапто-5-оксо-6-*R*-2*H*-1,2,4-триазин (3.2.18) и 2-метил-3-метилмеркапто-5-оксо-6-*R*-1,2,4-триазин (3.2.19).



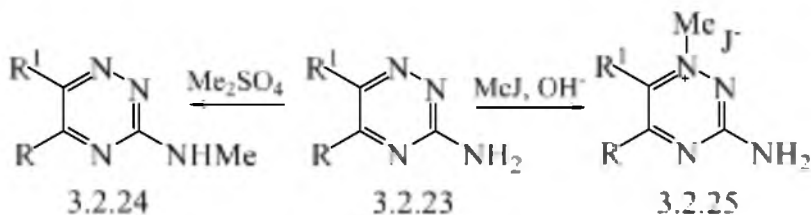
Применение в качестве метилирующего агента диазометана в диэтиловом эфире меняет направление метилирования: вначале происходит метилирование по атому азота в положение 4 кольца с выделением 4-метил-5-оксо-3-тиоксо-6-*R*-2*H*,4*H*-1,2,4-триазина (3.2.20), а при

действии избытка диазометана выделяют смесь продуктов метилирования – 2,4-диметил-5-оксо-3-тиоксо-6-R-1,2,4-триазин (3.2.22) и 4-метил-3-метилмеркапто-5-оксо-6-R-1,2,4-триазин (3.2.21).



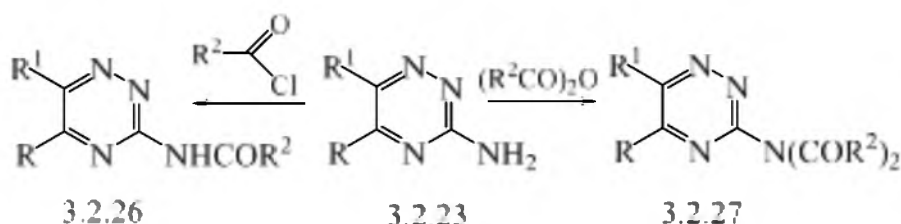
Метилирование оксопроизводных 1,2,4-триазинов диазометаном приводит к продуктам метилирования по атомам азота триазинового кольца. *O*-Метилирование не происходит.

Аминотриазины подвергаются алкилированию по аминогруппе или по атомам азота кольца в зависимости от природы алкилирующего агента и условий проведения реакции. При метилировании диметилсульфатом в аммиачном растворе 3-амино-5-*R*-6-*R*¹-1,2,4-триазина (3.2.23) замещение идет по аминогруппе с образованием 3-метил-амино(диметиламино)-5-*R*-6-*R*¹-1,2,4-триазина (3.2.24), а при действии йодистого метила в щелочной среде выделяют 1-метил-3-амино-5-*R*-6-*R*¹-1,2,4-триазиний йодид (3.2.25).

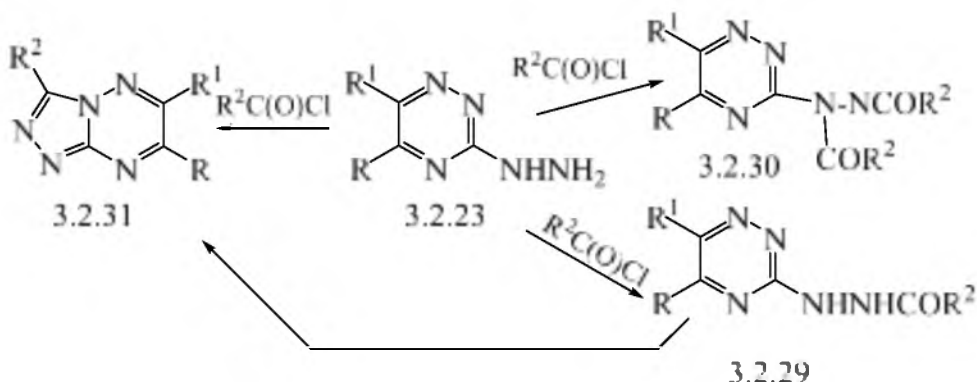


Для амино(гидразино)-1,2,4-триазинов, 3(5)-оксо-5(3)-тиоксо-1,2,4-триазинов, 3,5-диоксо(тиоксо)-1,2,4-триазинов характерны реакции ацилирования. В качестве ацилирующих агентов применяют уксусный ангидрид, галогенангидриды алифатических и ароматических кислот, арилсульфохлориды, кислоты. Ацилирование ангидридами кислот ведут в присутствии акцептора кислоты. Галогенангидридами чаще всего ацилируют в среде пиридина или инертных растворителях в присутствии триэтиламина. В зависимости от природы 1,2,4-триазина может проходить моно- и диацилирование по аминогруппе или

ацилирование по атомам азота кольца. При ацилировании 3-амино-5-R-6-R¹-1,2,4-триазина (3.2.23) хлорангидридами кислот в среде пиридина в качестве основного продукта получен 3-ациламино-5-R-6-R¹-1,2,4-триазин (3.2.26), а при ацилировании уксусным ангидридом проходит дальнейшее ацилирование продукта моноацилирования с образованием 3-(диациламино)-5-R-6-R¹-1,2,4-триазина (3.2.27).



В случае гидразино-1,2,4-триазинов наряду с моноацилированием по гидразиновой группе (продукт образуется быстро и можно выделить) происходит замыкание цикла по соседнему атому азота кольца (в зависимости от положения гидразиновой группы в кольце по атомам N-2, N-4 или N-1 триазинового кольца) с образованием триазолотриазинов. Так, при ацилировании хлорангидридами кислот 3-гидразино-5-R-6-R¹-1,2,4-триазина (3.2.28) выделяют продукт моноацилирования (3.2.29) (в отсутствии растворителя), а при дальнейшем кипячении в течение нескольких часов реакционной смеси выделяют 2-R-3-R¹-5-R²-[1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазин (3.2.31).



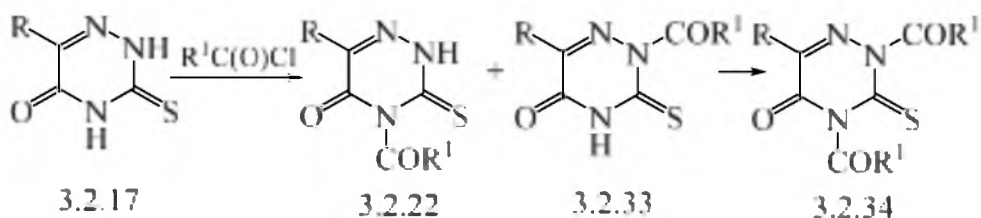
Продукт диацилирования (3.2.30) получают при проведении реакции ацилирования в бензоле. Соединение 3.2.31 можно получить

действием хлорангидридов кислот в сероуглероде на исходный гидразинотриазин.

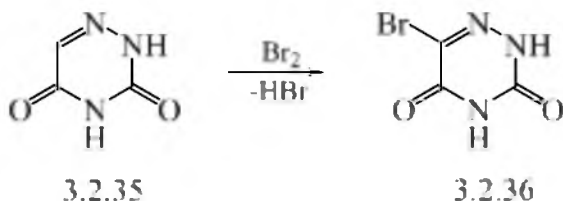
В случае 4-амино-3-гидразино-1,2,4-триазинов ацилирование проходит по гидразиновой группе, при этом выделяют продукт моноацилирования, который циклизуется до производного [1,2,4]триазоло[4,3-b][1,2,4]триазина. Аминогруппа в условиях эксперимента проявляет инертность.

В условиях реакции Фриделя – Крафтса *C*-ацилирование для 1,2,4-триазинов, имеющих незамещенный атом углерода в кольце, не проходит.

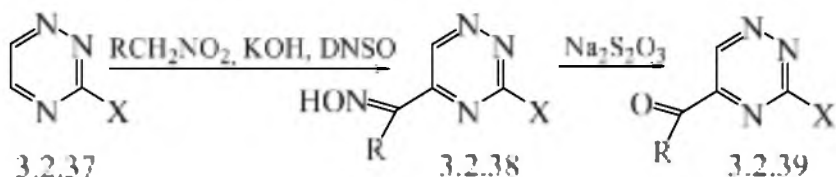
Для 3,5-диоксо(тиоксо)-1,2,4-триазинов (3.2.17) характерно *N*-ацилирование галогенангидридами кислот по атомам N-2, N-4 триазинового кольца с получением 2-ацил- и 4-ацил-1,2,4-триазинов, с дальнейшим ацилированием до 2,4-диацил-1,2,4-триазинов.



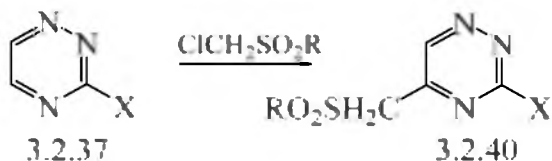
Реакции электрофильного замещения не характерны для 1,2,4-триазинов, имеющих незамещенный атом углерода в триазиновом кольце. Чаще всего проводят галогенирование. Замещение водорода на фтор происходит энергично, поэтому реакцию проводят в разбавленных растворах и медленном добавлении фтора. Для йодирования используют раствор Люголя. Замещение хлором проводят в щелочной среде. Бромирование проводят бромом в водной среде. Установлено, что бромирование проходит в соответствии с классическим механизмом электрофильного замещения в ароматическом ряду. Применение катализатора (кислоты Льюиса) не требуется ввиду возможности образования катиона с рассредоточенным зарядом (аммонийного типа). Так, при бромировании 3,5-диоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазина (3.2.35) бромом в водной среде получают 6-бром-3,5-диоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин (3.2.36).



Реакции нуклеофильного замещения характерны для 1,2,4-триазинов, имеющих тиоксо-, метилмеркаптогруппу, галоген, аминогруппу или замещенный амин. Однако описано прямое нуклеофильное замещение в триазиновое кольцо. Так, при взаимодействии 3-X-1,2,4-триазинов (3.2.37) (где X = SMe, OMe, H, Me, Et) с первичными нитроалканами в среде диметилсульфоксида в присутствии избытка порошкообразного KOH с хорошими выходами получают оксимы 5-ацил-3-X-1,2,4-триазинов (3.2.38), которые при обработке раствором гипосульфита натрия превращаются в соответствующие 5-ацил-3-X-1,2,4-триазины (3.2.39).

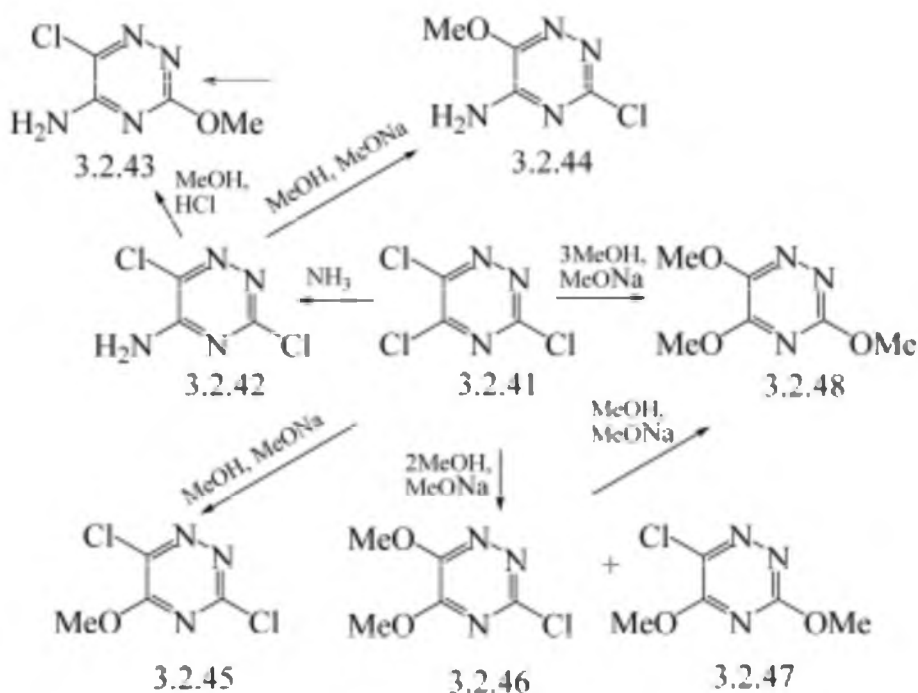


Общим методом является активированное нуклеофильное замещение водорода, осуществляемое при действии хлорметилфенилсульфонов в сильно основной среде. Если в положении 5 кольца нет заместителя, то проходит нуклеофильное замещение водорода по атому С-5. В случае наличия заместителя в положении 5 кольца происходит замещение легкоподвижных групп в положении 3 триазинового кольца, а затем в положении 6 кольца.



В химии 1,2,4-триазинов широко применяют реакции нуклеофильного замещения функциональных групп.

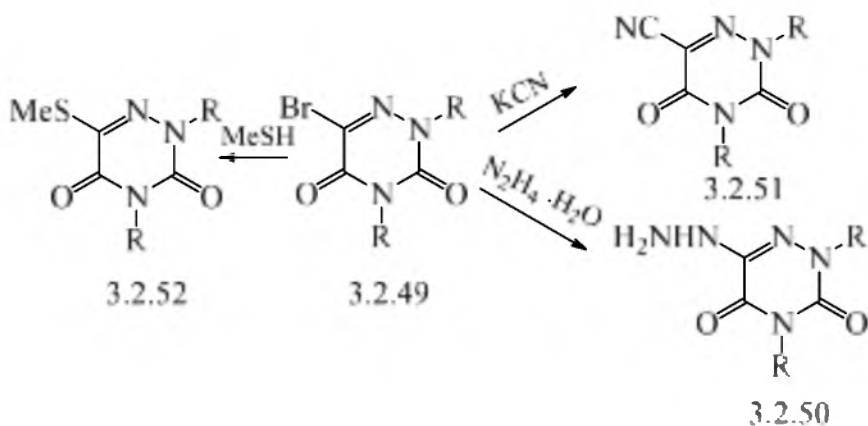
Наиболее характерно нуклеофильное замещение галогена в триазиновом кольце. Галоген в триазиновом кольце легко замещается на амино-, метокси-, гидразино-, метилмеркаптогруппы. Подвижность галогена можно объяснить электронным дефицитом триазинового кольца, обусловленного индуктивным эффектом, создаваемым электроотрицательными атомами (азотами). Многообразие продуктов нуклеофильного замещения хлора можно проиллюстрировать на примере 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина (3.2.41). При взаимодействии эквимольных количеств 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина и аммиака выделяют 5-амино-3,5-дихлор-1,2,4-триазин (3.2.42). Замена хлора на алкиламиногруппы проходит в малополярных растворителях при комнатных температурах или охлаждении в присутствии основания.



При действии на соединение 3.2.42 метанолом в присутствии HCl замещение идет по положению 3 гетероцикла с получением 5-амино-3-метокси-6-хлор-1,2,4-триазина (3.2.43), а при проведении реакции в метаноле в присутствии метилата натрия выделяют 5-амино-6-метокси-3-хлор-1,2,4-триазин (3.2.44).

Замена хлора на метоксигруппу при действии одного моля реагента проходит в положение 5 кольца с выделением 5-метокси-3,6-дихлор-1,2,4-триазина (3.2.45). При двукратном избытке реагента выделяют смесь 5,6-диметокси-3-хлор-1,2,4-триазина (3.2.46) и 3,5-диметокси-6-хлор-1,2,4-триазина (3.2.47). Полное замещение атомов хлора на метоксигруппы происходит при действии трехкратного избытка (соединение (3.2.48)). Обычно реакции проводят в метаноле в присутствии метилата натрия.

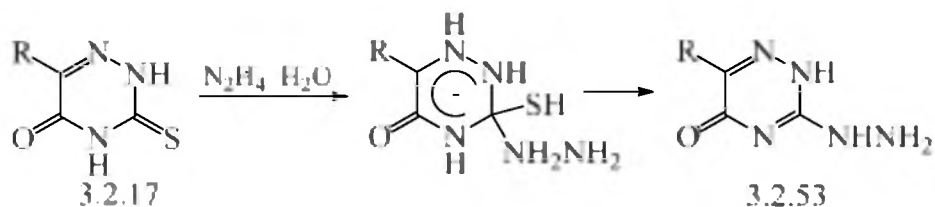
Для моногалогензамещенных 1,2,4-триазинов не характерно замещение на меркаптогруппу, гидразин. Исключение составляет бром, который легко замещается на гидразин или цианогруппу, например, в 6-бром-3,5-диоксо-2-R-4-R-1,2,4-триазине (3.2.49) при действии гидразингидрата в воде при длительном перемешивании или солей (KCN) с получением 6-гидразино--3,5-диоксо-2-R-4-R-1,2,4-триазина (3.2.50) или 6-циано--3,5-диоксо-2-R-4-R-1,2,4-триазина (3.2.51).



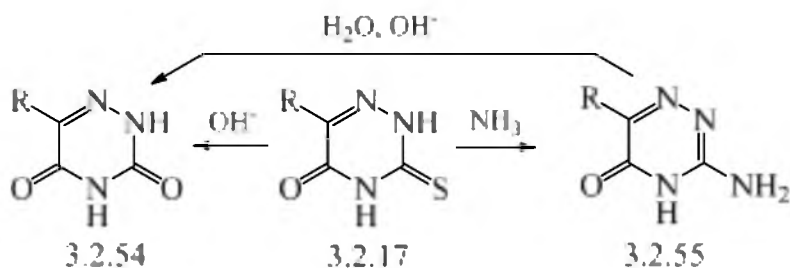
При действии тиометилата натрия в метаноле на соединение 3.2.49 выделяют 6-меркапто-3,5-диоксо-2-R-4-R-1,2,4-триазин (3.2.52), который можно получить и при длительном кипячении тиомочевины с 6-бром-3,5-диоксо-2-R-4-R-1,2,4-триазином (3.2.49) в спирте с последующим гидролизом соли изотиурония.

Тиоксо(метилмеркапто)группа легко подвергается нуклеофильному замещению на гидразин или его производные. Реакции обычно проводят в органическом полярном растворителе при кипячении или нагревании на водяной бане, используя 2-3-кратный избыток 85%-ного

гидразингидрата. В случае 3,5-дитиоксо(метилмеркапто)-1,2,4-триазинов замещение проходит селективно в положение 5 триазинового кольца, дальнейший гидразинолиз позволяет провести замещение тиоксогруппы и в положение 3 кольца. Так, при кипячении 5-оксо-3-тиоксо-6-R-2*H*,4*H*-1,2,4-триазина (3.2.17) в 2-пропанол с гидразингидратом выделяют 3-гидразино-5-оксо-6-R-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин (3.2.53). Предполагают, что нуклеофильное замещение метилмеркаптогруппы на гидразиновую происходит через комплекс Мейзенгеймера.



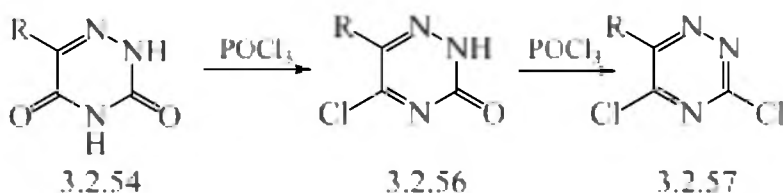
Характерной реакцией является аминотиз тиоксо(метилмеркапто)группы при действии аммиака и замещенных аминов, но реакции проводят в более жестких условиях, иногда под давлением и при повышенных температурах. Так, при кипячении соединения (3.2.17) в насыщенном аммиаке метаноле под давлением выделяют 3-амино-5-оксо-6-R-4*H*-1,2,4-триазин (3.2.55). Аналогично проходит реакция с гидроксиламином. Метанолиз серосодержащих 1,2,4-триазинов проводят в метаноле в присутствии метилата натрия с выделением метоксипроизводных 1,2,4-триазина.



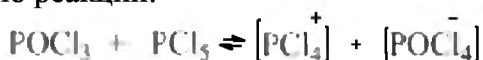
Серосодержащие 1,2,4-триазины подвергаются гидролизу. Гидролиз обычно проводят в щелочной среде при нагревании или кипячении. Еще легче гидролиз протекает для метилмеркаптопроизводных 1,2,4-триазинов (даже при кипячении в воде). Так, при кипячении в водно-щелочной среде 5-оксо-3-тиоксо-6-R-2*H*,4*H*-1,2,4-триазина (3.2.17) выделяют 3,5-диоксо-6-R-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин (3.2.54).

3-Амино(гидразино)-1,2,4-триазины подвергаются нуклеофильному замещению по аминогруппе на оксогруппу при действии щелочи или кислоты.

Оксогруппа замещается на хлор при действии POCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 , для увеличения выхода чаще всего применяют смесь $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$. Реакции обычно проводят в инертном растворителе в присутствии основного катализатора (замещенные амины). Применение POCl_3 не требует растворителя, реакции с SOCl_2 часто проводят в ДМФА. Применение POBr_3 позволяет получить бромпроизводные 1,2,4-триазина. Так, при нагревании POCl_3 и соединения 3.2.54 в присутствии ТЭА происходит замещение оксогруппы в положении 5 гетероцикла с выделением 3-оксо-5-хлор-6-*R*-2*H*-1,2,4-триазина (3.2.56), реакция на этом не заканчивается, и происходит замещение оксогруппы в положении 3 триазинового кольца с получением 3,5-дихлор-6-*R*-1,2,4-триазина (3.2.57).



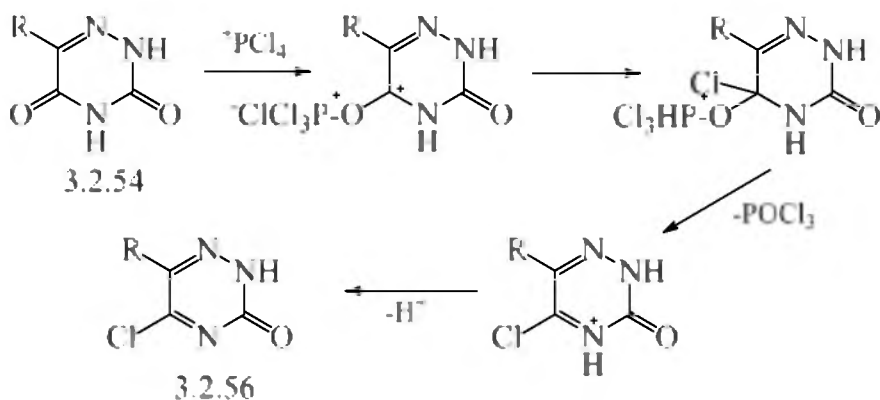
Предложен следующий механизм замещения оксогруппы на хлор, например, при действии смеси $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$. Электрофильный реагент образуется по реакции:



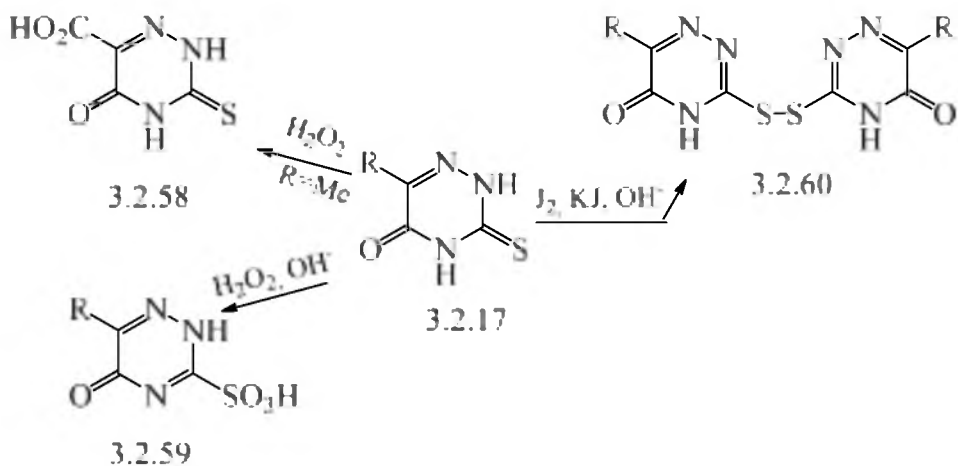
Карбонильный кислород в положении 5 триазинового кольца атакуется катионом $^+\text{PCl}_4$ с образованием промежуточного оксониевого иона, который неустойчив и перегруппировывается в аммонийный ион с положительным зарядом на атоме азота в положении 4 триазинового кольца. Далее следует перегруппировка, связанная с миграцией Cl^- к углероду с нейтрализацией положительного заряда на азоте.

Элиминирование нейтральной молекулы POCl_3 приводит к появлению положительного заряда на атоме азота в положении 4 кольца. Стабилизация молекулы происходит за счет отщепления протона с получением 3-оксо-5-хлор-6-*R*-2*H*-1,2,4-триазина (3.2.56). Считают, что

отщепление протона является лимитирующей стадией, поэтому реакцию ведут в присутствии основного катализатора, облегчающего отрыв протона. Последующие стадии повторяют вышеописанное.



Следует отметить, что широко применяется замещение оксогруппы, независимо от расположения в триазиновом кольце, на тиоксогруппу при обработке пентасульфидом фосфора. Реакции обычно проводят при кипячении в пиридине.



Производные 1,2,4-триазина подвергаются окислению. Продукты окисления зависят от природы окисляющихся групп. Окисление серо-содержащих 1,2,4-триазинов в зависимости от природы окислителя и условий проведения процесса может привести к получению, дисульфидов, сульфокислот, сульфонов. При окислении соединений (3.2.17)

($R = CH_3$) пероксидом водорода в нейтральной или кислой средах происходит окисление метильной группы с получением 5-оксо-3-тиоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (3.2.58).

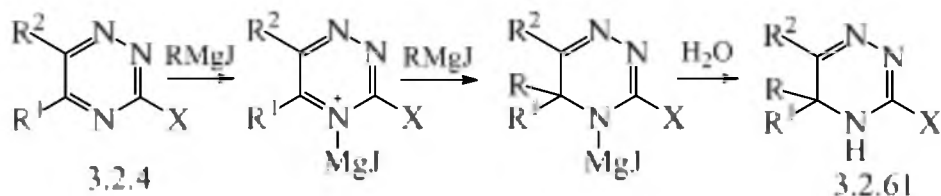
Окисление соединений типа 3.2.17 пероксидом водорода в щелочной среде приводит к 5-оксо-6-*R*-1,2,4-триазин-3-сульфокислотам (3.2.59). При окислении раствором Люголя 5-оксо-3-тиоксо-6-*R*-2*H*,4*H*-1,2,4-триазина в щелочной среде (2%-ный раствор карбоната натрия) получают 3,3'-[бис-6-*R*-1,2,4-триазин-5-он]дисульфид (3.2.60).

Окислению подвергаются и другие функциональные группы. Окисление надкислотами приводит к образованию N-оксидов.

Восстановление замещенных 1,2,4-триазинов описано довольно широко, и продукты восстановления в зависимости от степени насыщения представлены дигидро-, тетрагидро-, пергидро-1,2,4-триазинами. Получают их конденсацией соответствующих агентов (основной метод получения) или восстановлением замещенных 1,2,4-триазинов. В качестве восстанавливающих агентов применяют реактивы Гриньяра, алюмогидрид лития, цинк в кислой среде, водород на никеле Ренея, амальгаму натрия, гидроксид палладия и другие. Распространено электрохимическое восстановление. В зависимости от природы восстановителя и наличия заместителей в триазиновом кольце, а также условий получения выделяют различные продукты восстановления.

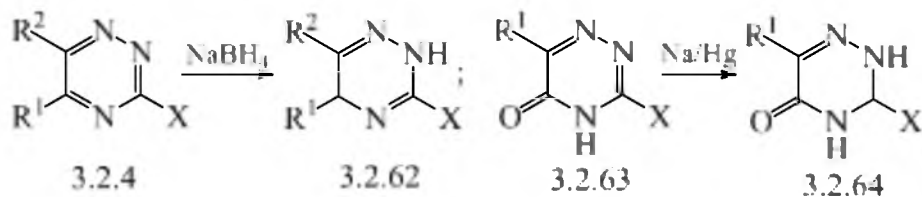
Реактив Гриньяра используют для восстановления 1,2,4-триазинов, имеющих в положении 3 триазинового кольца такие функциональные группы, как алкил-, оксо-, тиоксо-, метилмеркапто-, которые не участвуют в процессе восстановления и приводят к образованию 4,5-дигидротриазинов. В случае галогена одновременно проходит гидролиз с выделением 4,5-дигидро-3-оксо-1,2,4-триазинов. В случае 5-оксо-3-тиоксо-1,2,4-триазинов вначале происходит замещение оксогруппы на алкильный (арильный) заместитель, а затем восстановление по связи N-4 – C-5. Реакции проводят при нагревании в инертном сухом растворителе (бензол, тетрагидрофуран). По-видимому, взаимодействие триазинов с реактивами Гриньяра протекает по общему механизму электрофильного замещения. Вначале проходит атака по второму или четвертому атомам азота кольца с появлением положительного заряда на атоме азота, а затем присоединение алкильного (арильного) заместителя по положению 5 гетероцикла. Последующий гидролиз ведет к отщеплению MgX . Так, при нагревании 3-*X*-5- R^1 -6- R^2 -1,2,4-триазина (3.2.4) ($X = SH, OH, SMe, Alk, Ph$) с реактивом Гриньяра в безводном бензоле с последующим разложением продукта водным

раствором NH_4Cl выделяют 3-X-5-R-5-R¹-6-R²-4H-1,2,4-триазин (3.2.61).

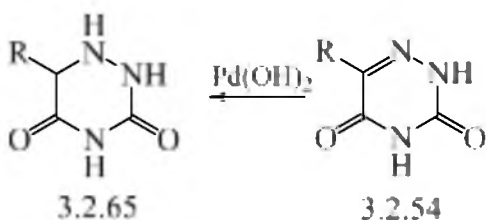


3-X-5-R-5-R¹-6-R²-4H-1,2,4-триазин (3.2.61) получают и при восстановлении алюмогидридом лития при кипячении в ТГФ, боргидридом натрия в ТГФ под током инертного газа (например, аргона), нагревании с цинком в уксусной кислоте, восстановлением на никеле Ренея водородом соответствующего 3-X-5-R¹-6-R²-1,2,4-триазина.

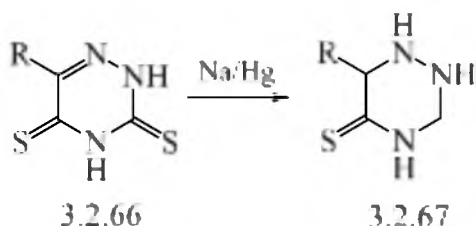
При восстановлении 3-X-5-R¹-6-R²-1,2,4-триазина (3.2.4) боргидридом натрия в смеси тетрагидрофуран – метанол выделяют 3-X-5-R¹-6-R²-2H,5H-1,2,4-триазин (3.2.62) (X= SH, OH, SMe, Alk, Ph). Действие боргидрида натрия в метаноле (ДМФА) или амальгамы натрия на 5-оксо-3-X-2-R-6-R¹-1,2,4-триазин (3.2.63) приводит к 5-оксо-3-X-2-R-6-R¹-3H,4H-1,2,4-триазину (3.2.64), восстановление проходит по N-4 – C-3 связи.



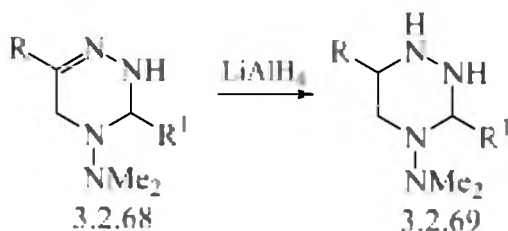
Восстановление цинком в разбавленной HCl 3,5-диоксо-6-R-2H,4H-1,2,4-триазина (3.2.54) приводит к 3,5-диоксо-6-R-1H,2H,4H,6H-1,2,4-триазину (3.2.65).



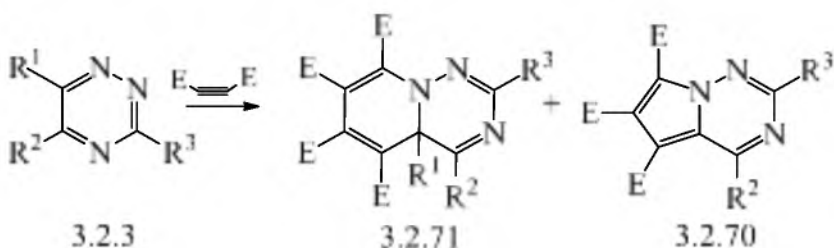
Восстановление можно проводить гидроксидом палладия (II), а также амальгамой натрия. 3,5-Дитиоксо-6-R-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин (3.2.66) восстанавливается на никеле Ренея до 5-тиоксо-6-R-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,6*H*-1,2,4-триазина (3.2.67) с десульфированием атома серы в положении 3 триазинового кольца.



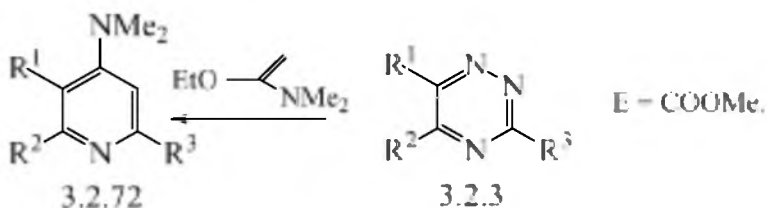
4-Диалкиламино-3-R¹-6-R-2*H*,3*H*,5*H*-1,2,4-триазины (3.2.68) под действием алюмогидрида лития восстанавливаются до соответствующего пергидро-1,2,4-триазина (3.2.69).



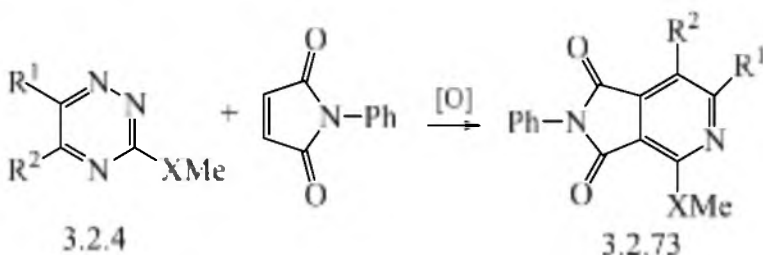
Алкил(арил)-1,2,4-триазины вступают в реакцию Дильса – Альдера. В качестве диенофилов выступают олефины с высокой электронной плотностью (производные кетена, енамины, простые и сложные виниловые эфиры, производные ацетилена и др.). В результате реакции Дильса-Альдера образуются производные пиридина, пиримидина, пиролотриазина, пирidotриазина и др.



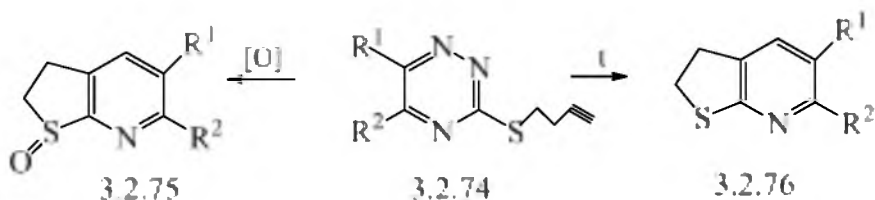
Так, при действии замещенного этина на алкил(арил)-1,2,4-триазин (3.2.3) выделен замещенный пироло[2,1-f]1,2,4-триазин (3.2.70) и замещенный пиридо[2,1-f]1,2,4-триазин (3.2.71), а при действии замещенного этена происходит раскрытие цикла с образованием производного пиридина (3.2.72):



Реакции Дильса – Альдера протекают и с 1,2,4-триазинами, имеющими в качестве заместителей метокси(метилмеркапто)группы. Так, при взаимодействии 3-X-5-R¹-6-R²-1,2,4-триазинов (3.2.4) (X = O, S) с N-фенилмалеинимидом получен замещенный пирроло[3,4-c]пиридин (3.2.73):

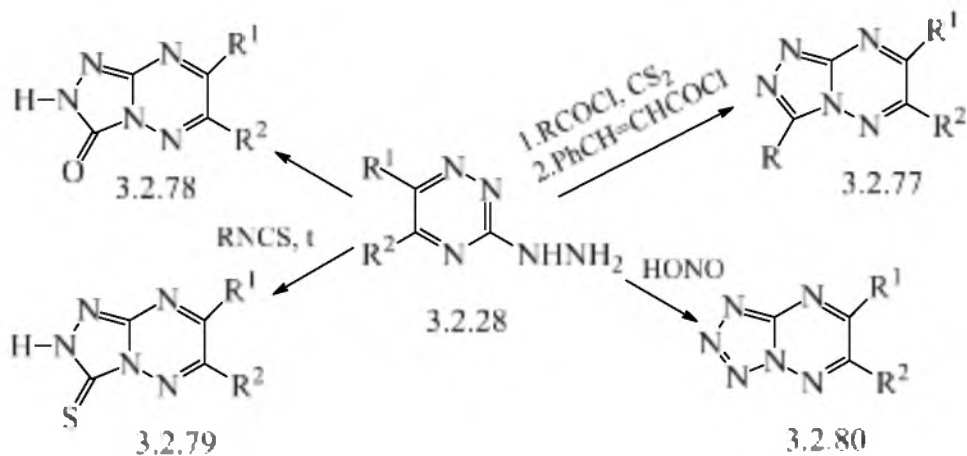


Реакция Дильса – Альдера протекает и для 1,2,4-триазинов, имеющих в качестве заместителя концевую тройную связь. Происходит в результате взаимодействия по тройной связи алкильного радикала с триазиновым ядром. В зависимости от расположения радикала с концевой тройной связью присоединение проходит по различным атомам триазинового кольца. Так, например, при окислении *m*-хлорпероксибензойной кислотой 3(4-бутенилмеркапто)-5-R¹-6-R²-1,2,4-триазина (3.2.74) выделяют соответствующее производное 7-оксо-5*H*,6*H*-тиено[2,3-*b*]пиридина (3.2.75), а при нагревании образуется замещенный 5*H*,6*H*-тиено[2,3-*b*]пиридин (3.2.76).



Наличие в триазиновом кольце нескольких реакционных центров: атомы азота кольца, оксо-, тиоксо-, аминогруппы, гидразиновая группа и другие – позволяет получать очень многообразный класс бициклических гетероциклов. Получены и описаны: пирролотриазины, тиазолотриазины, диазолотриазины, триазолотриазины, пиридоотриазины, тетразинотриазины и другие.

В зависимости от природы функциональных групп и в основном ацилирующего агента условия проведения реакций различны. Обычно реакции ведут при кипячении в полярных или инертных растворителях. Можно выделить промежуточные продукты, которые в дальнейшем используют для внутримолекулярной циклизации, в первую очередь с участием атомов азота триазинового кольца.

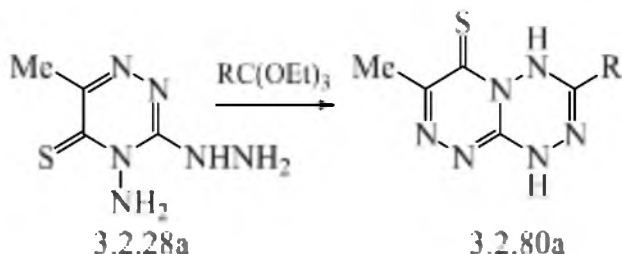


Рассмотрим некоторые случаи гетероконденсации функционально замещенных 1,2,4-триазинов. Наиболее характерно замыкание цикла для 1,2,4-триазинов, имеющих гидразиновую группу в гетероцикле. Так, при ацилировании 3-гидразино-5- R^1 -6- R^2 -1,2,4-триазина (3.2.28) хлорангидридами карбоновых кислот в сероуглероде или цин-

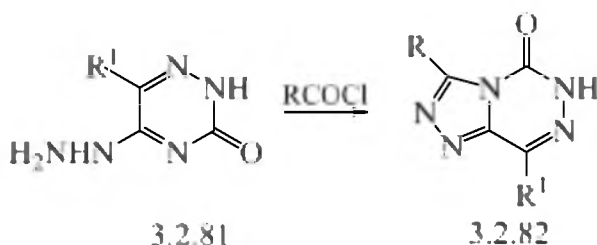
номоилхлоридом в безводном пиридине в качестве конечного продукта выделен 2-R¹-3-R²-5-R-1,2,4-триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин (3.2.77).

Ацилирование этилхлорформиаом соединения 3.2.28 в сухом пиридине приводит к 5-оксо-2- R^1 -3- R^2 -6*H*-1,2,4-триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазиу (3.2.78). 5-Тиоксо-2- R^1 -3- R^2 -6*H*-1,2,4-триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин (3.2.79) получают последовательно при кипячении 3-гидразино-5- R^1 -6- R^2 -1,2,4-триазина (3.2.28) с изотиоцианатом в этаноле с выделением замещенного гидразина, который в бутаноле при кипячении подвергается внутримолекулярной гетероциклизации по атому азота в положении 2 гетероцикла. При действии на соединение 3.2.28 азотистой кислоты при 0-5°C через промежуточный азид выделяют 2- R^1 -3- R^2 -тетразоло[1,5-*b*][1,2,4]триазины (3.2.80).

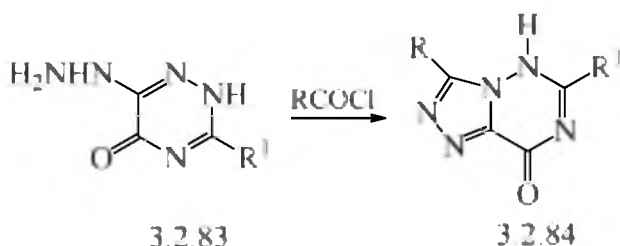
Наличие аминогруппы в положении 4 гетероцикла не влияет на ход ацилирования 4-амино-3-гидразино-1,2,4-триазинов: протекает ацилирование по гидразиновой группе с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией по атому азота в положении 2 триазинового кольца с получением замещенных 1,2,4-триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазина. При действии на 4-амино-3-гидразино-1,2,4-триазин азотистой кислоты при 0-5°C выделяют замещенный тетразоло[5,4-*c*][1,2,4]триазин, а не тетразоло[1,5-*b*][1,2,4]триазин, при этом аминогруппа отщепляется. При действии триэтилформиата, триэтилортоацетата в этаноле на 4-амино-3-гидразино-5-тиоксо-6-метил-1,2,4-триазин (3.2.28а) выделен 9-тиоксо-8-метил-1*H*,4*H*-1,2,4-триазино[3,4-*b*][1,2,4,5]тетразин (3.2.80а).



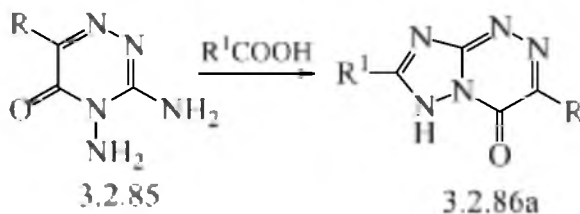
При ацилировании производных 5-гидразино-1,2,4-триазина (3.2.81) хлорангидридами карбоновых кислот получены замещенные 1,2,4-триазоло[4,3-*d'*][1,2,4]триазина (3.2.82).



При ацилировании (например, карбоновыми кислотами) замещенного 6-гидразино-1,2,4-триазина (3.2.83) получены производные 1,2,4-триазоло[4,3-*f*][1,2,4]триазина (3.2.84).

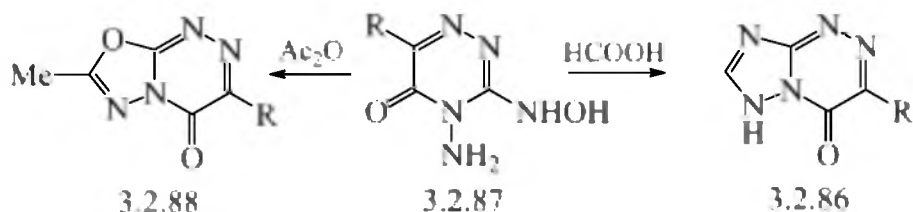


Для 4-амино-1,2,4-триазинов, имеющих в положении 3 гетероцикла алкильные заместители, гидроксиламиногруппу, аминогруппу, серосодержащие группы и другие, замыкание цикла под действием различных агентов приводит к различным бициклическим соединениям. Так, при действии ацилирующих агентов (карбоновых кислот) на 3,4-диамино-5-оксо-6-*R*-1,2,4-триазин (3.2.85) выделяют замещенный 1,2,4-триазоло[3,2-*c*][1,2,4]триазин (3.2.86a).

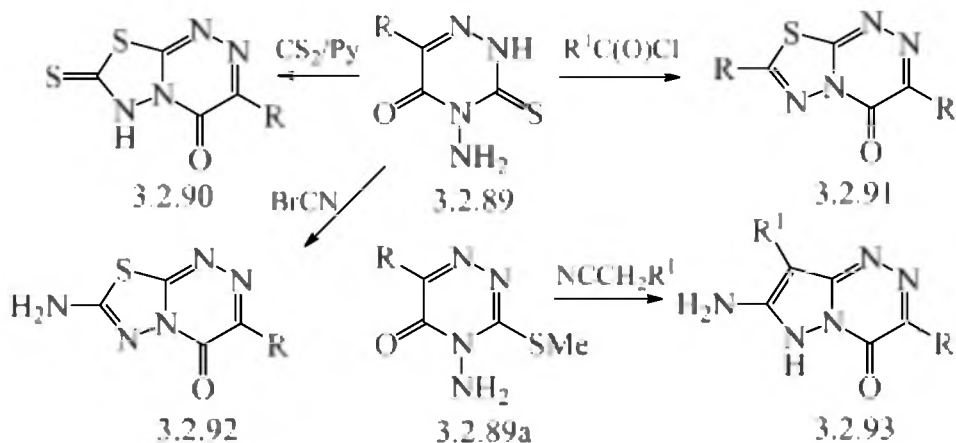


Аналогичный 1,2,4-триазоло[3,2-*c*][1,2,4]триазин получают и в случае замещенного амина в положении 3 кольца, но в этом случае используют трифенилфосфинбромид в бензоле с последующей обработкой продукта реакции изоцианатом при нагревании.

В случае заместителя в положении 3 гидроксиламиновой группы при кипячении с уксусным ангидридом образуются замещенные 1,3,4-оксадиазоло[2,3-с][1,2,4]триазины (3.2.88). При действии муравьиной кислоты выделяют производное 1,2,4-триазоло[3,2-с][1,2,4]триазина (3.2.86).



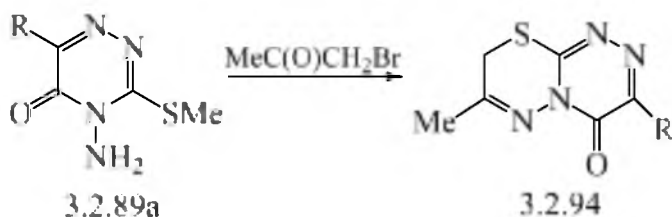
4-Оксо-6-тиоксо-3-*R*-5*H*-1,3,4-тиадиазоло[2,3-с][1,2,4]триазины (3.2.90) получают при обработке сероводородом в пиридине соединения 3.2.89. Наличие в положении 3 кольца серосодержащей группы приводит к образованию тиадиазолотриазинов.



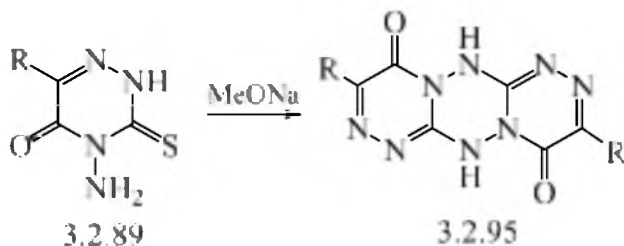
При действии тиомочевины или сероуглерода в безводном пиридине на 4-амино-3-тиоксо(метилмеркапто)-5-оксо-6-*R*-2*H*-1,2,4-триазин (3.2.89) выделяют 4-оксо-7-тиоксо-3-*R*-6*H*-1,3,4-тиадиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин (3.2.90). Замещенные 1,3,4-тиадиазоло[2,3-с][1,2,4]триазины, не содержащие тиоксогруппу в положении 7 бициклической системы, получают при кипячении соединения 3.2.89 с кислотами в присутствии POCl_3 или при действии бромциана: 4-оксо-3-*R*-7-*R*¹-

1,3,4-тиадиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин (3.2.91) и 7-амино-4-оксо-3-*R*-1,3,4-тиадиазоло[2,3-с][1,2,4]триазин (3.2.92) соответственно. Кипячение соединения 3.2.89а с метиленактивными соединениями, содержащими цианогруппу, в пиридине приводит к выделению 7-амино-4-оксо-3-*R*-8-*R*¹-6*H*-1,2-диазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов (3.2.93).

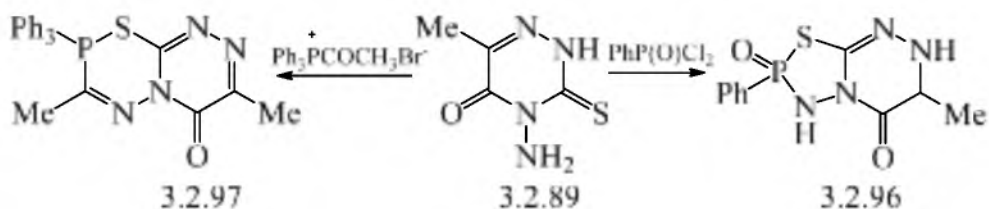
Взаимодействие соединения 3.2.89а в водно-метанольном растворе щелочи с α-галогензамещенными карбонильными соединениями, например бромацетоном, приводит к внутримолекулярной конденсации с получением 7,8-диметил-4-оксо-3-*R*-8*H*-1,3,4-триадиазино[2,3-*c*][1,2,4]триазина (3.2.94).



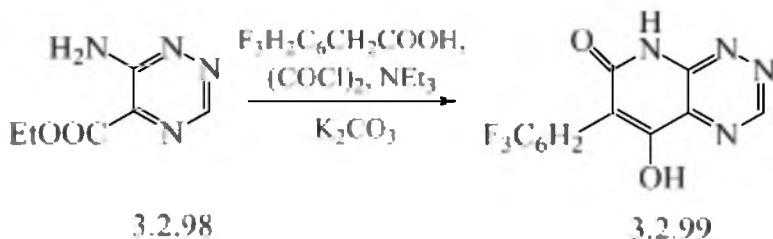
Бис(4-оксо-3-*R*-1,2,4-триазино)[4,3-*b*:4',3'-*b'*][1,2,3,5]тетразин (3.2.95) получают при кипячении соединения (3.2.89) в метаноле в присутствии метилата натрия.



На основе 4-амино-5-оксо-3-тиоксо-6-*R*-1,2,4-триазина (3.2.89) и фосфорсодержащих веществ (например, фенацитрифенилфосфат бромиды или фенилфосфанилдихлорида) получены соответственно замещенные 1,3,4,5-тиадиазофосфоло[2,3-*c*][1,2,4]триазины (3.2.96) и 1,3,4,6-тиадиазофосфино[3,4-*b*][1,2,4]триазины (3.2.97).



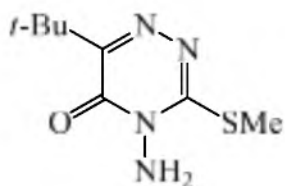
При совместном присутствии в 1,2,4-триазине карбоксилсодержащей группы и аминогруппы, расположенных около соседних атомов углерода в гетероцикле, возможно образование новой бициклической системы путем ацилирования в щелочной среде 2,4,6-трифторфенил-ацетилхлоридом 6-амино-5-карбэтоксиг-1,2,4-триазина (3.2.98) и выделения 6-гидрокси-8-оксо-7-трифторфенил-9H-пиридо[3,2-e][1,2,4]триазина (3.2.99).



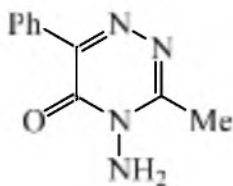
На основе 1,2,4-триазинов получено большое количество гетероконденсированных систем различного типа, но еще большее количество гетероконденсированных систем получено на основе других гетероциклических соединений под действием различных агентов, ведущих к образованию триазинового кольца, которые здесь не рассматриваются.

Производные 1,2,4-триазинов находят широкое применение в сельском хозяйстве, в качестве гербицидов и регуляторов роста растений, инсектицидов и фунгицидов. Практическое применение нашли производные 4-амино-1,2,4-триазина в качестве гербицидов. Метрибузин (4-амино-6-трет-бутил-5-оксо-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин) (3.2.100) используется для борьбы с сорными растениями в соевых, картофельных, томатных, тростниковых, люцерновых, спаржевых,

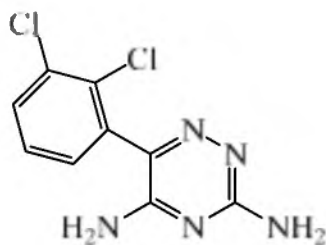
маисовых и овсяных плантациях; метамитрон (4-амино-5-оксо-3-метил-6-фенил-1,2,4-триазин) (3.2.101) – селективный гербицид комбинированного действия для борьбы с однолетними двудольными сорняками в посевах сахарной и кормовой свеклы.



3.2.100



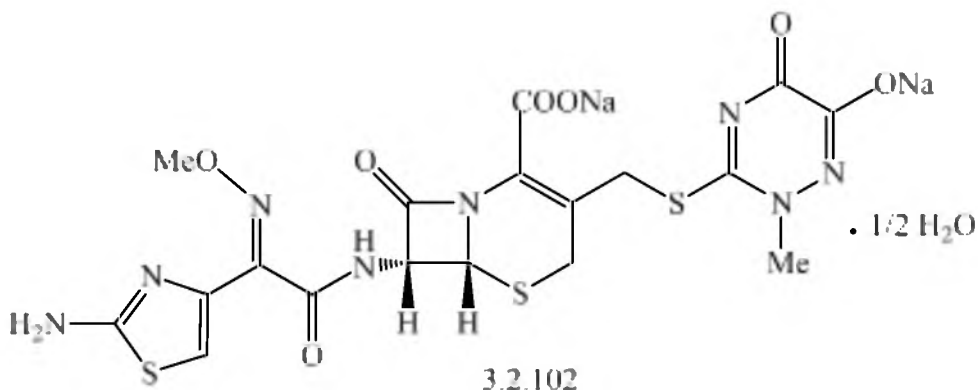
3.2.101



3.2.13

Ламотриджин (3.2.13) — новый противоэпилептический препарат, оказывает противосудорожное действие при неэффективности других противоэпилептических лекарственных средств. К противовирусным препаратам на основе производных 1,2,4-триазинов можно отнести триазавирин – российский противовирусный препарат прямого действия, который эффективен против 15 видов гриппа, включая вирус A/H₁N₁ (свиного гриппа) и H₅N₁ (птичьего гриппа) на любой стадии болезни.

Среди противоопухолевых препаратов применяют Реумицин (Reumycinum) – 6,8-дигидро-6-метилпиримидо[5,6-*e*]-1,2,4-триазин-5,7-дион, обладающий противоопухолевой активностью, главным образом при злокачественных новообразованиях (глиомы и др.) головного мозга. Антибиотик цефалоспоринового ряда цефтриаксон (динатриевая соль гемигептагидрата 7-[[2-аминотиазол-4-ил]-2-син-метоксиимино]ацетамидо}-3-[[2,5-дигидро-6-гидрокси-2-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-3-ил]тио]метил}-3-цефем-4-карбоновой кислоты) (3.2.102).

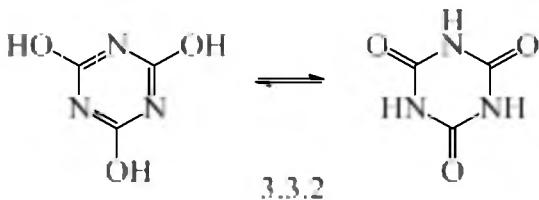
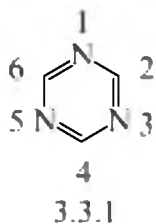


Это и противовирусные препараты, которые проявляют активность в отношении вирусов герписа, ВЭЛ (венесуэльский энцефаломиелит лошадей), ЛДР (лихорадки долины Рифт), Синдбис, ВБА (вирус болезни Ауески), активные противовоспалительные жаропонижающие, гипотензивные и антибактериальные препараты. Также соединения на основе несимметричных триазинов применяются как диуретики и для лечения расстройств центральной нервной системы

Для аналитического определения Fe, Co, Ni, Zn, Cr и других металлов используют 3- и 5-замещенные 1,2,4-триазины.

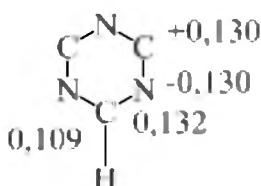
3.3. 1,3,5-ТРИАЗИНЫ

1,3,5-Триазины – довольно изученный класс гетероциклических соединений в связи с большим практическим значением его производных. 1,3,5-Триазины часто называют симметричными триазинами (*сим-*). Незамещенный 1,3,5-триазин (3.3.1) был синтезирован в 1895 г. (Неф), но точное строение установлено в 1954 г. Первый представитель данного класса – 2,4,6-тригидрокси-1,3,5-триазин (циануровая кислота) (3.3.2) – получен в 1776 г. (Шееле) пиролизом мочевого кислоты.



Незамещенный 1,3,5-триазин представляет собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 86°C, температурой кипения 114°C. Хорошо растворим в этаноле, диэтиловом эфире, с кислотами образует соли, водой легко гидролизуется.

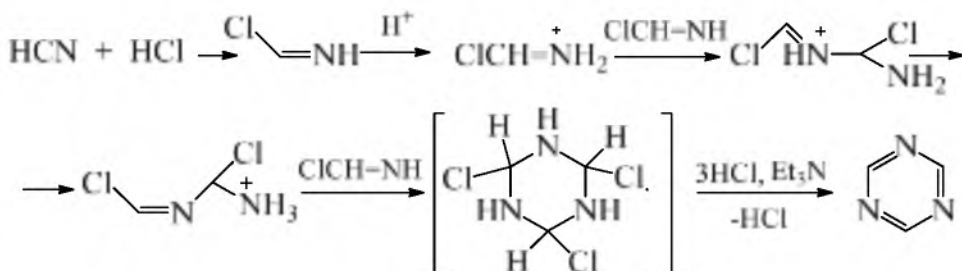
Угол N-C-N в молекуле 1,3,5-триазина составляет 127°. Распределение электронной плотности и длины связей между атомами приведены на диаграмме.



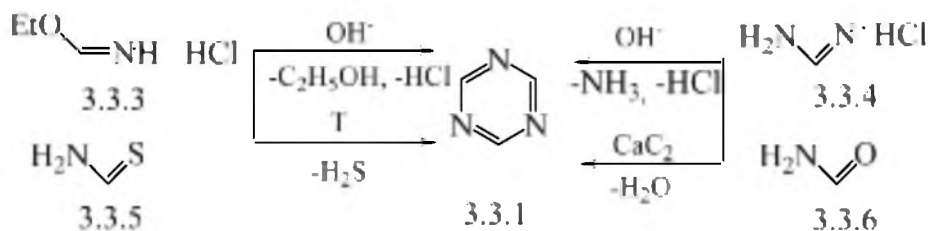
1,3,5-Триазин ароматичен. Неподеленные пары электронов атомов азота гетероцикла ослабляют π -сопряженную систему кольца, поэтому под действием нуклеофильных агентов довольно часто происходит раскрытие цикла. Трудно реагирует с электрофильными агентами. 1,3,5-Триазин обладает основными и кислотными свойствами. Кислотные свойства обусловлены подвижностью атомов водорода при атомах углерода кольца, находящихся между двумя электроотрицательными атомами азота. Основные свойства обусловлены наличием неподделенной пары электронов на атомах азота гетероцикла. 1,3,5-Триазин не имеет дипольного момента.

3.3.1. Способы получения производных 1,3,5-триазина

Наиболее распространен метод получения незамещенного 1,3,5-триазина, основан на тримеризации синильной кислоты в присутствии катализатора (HCl). Предложен следующий механизм (Грундман и Кройтцбергер): взаимодействием соляной кислоты и синильной кислоты вначале получают хлорид формамида, который протонируется по атому азота. Далее происходит наращивание цепи за счет присоединения свободного основания хлорида формамида к продукту протонирования с получением сесквигидрохлорида синильной кислоты, который при нагревании с третичными аминами образует 1,3,5-триазин. Выход составляет около 60%.

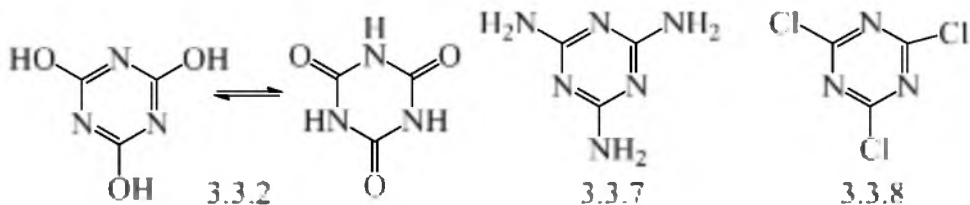


Наиболее старый метод заключается в обработке хлористоводородной соли этилового формиминоэфира (3.3.3) твердым NaOH в среде эфира (можно использовать *n*-трибутиламин). Модификацией метода является использование производных формамида. При нагревании до 150-250°C (или в присутствии сильного основания) хлористоводородной соли формамида (3.3.4) получают 1,3,5-триазин. В случае тиоформамида (3.3.5) реакцию проводят при нагревании (80°C), отщепление сероводорода приводит к 1,3,5-триадину. Реакцию циклизации формамида (3.3.6) проводят в присутствии карбида кальция и получают 1,3,5-триазин в результате отщепления воды. Конденсацией ацетата аммония с триэтилортоформиатом также выделяют 1,3,5-триазин.



Методы получения производных 1,3,5-триаина можно разбить на две большие группы. К первой группе относят методы получения симметрично замещенных 1,3,5-триазинов, а ко второй группе относят методы получения несимметрично замещенных 1,3,5-триазинов.

Методы получения симметричных 1,3,5-триазинов. К симметричным 1,3,5-триазином, в первую очередь, относят 2,4,6-тригидрокси-1,3,5-триазин – циануровую кислоту (3.3.2), 2,4,6-триамино-1,3,5-триазин – меламина (3.3.7) и 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин – хлористый цианур (3.3.8).

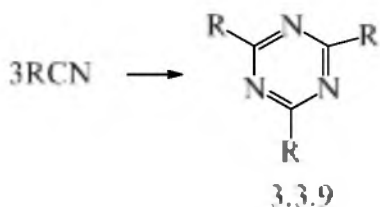


Циануровая кислота состоит из двух форм: лактимной (3.3.2а) и лактамной (изоциануровая кислота) (3.3.2б). Кристаллическое вещество белого цвета. Плавится с разложением при $T > 360^{\circ}\text{C}$. Плохо растворима в воде, хорошо растворима в ДМФА, ДМСО, бензоле, но нерастворима в ацетоне, спирте, диэтиловом эфире. В кристаллическом виде существует в лактамной таутомерной форме. Циануровая кислота кристаллизуется из воды с двумя молекулами кристаллизационной воды.

Меламин – бесцветные кристаллы, плавятся с разложением при 345°C , плохо растворимы в воде, нерастворимы в органических растворителях.

Цианурхлорид – бесцветные кристаллы со слабым неприятным запахом и температурой плавления 146°C . Нерастворим в холодной воде, во влажном воздухе гидролизуетс с образованием HCl .

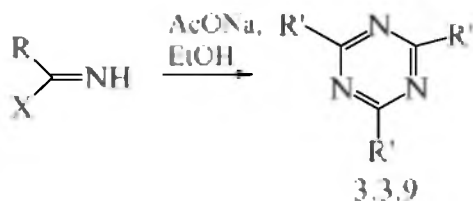
Основным методом получения симметрично замещенных 1,3,5-триазинов (3.3.9) является тримеризация производных нитрила.



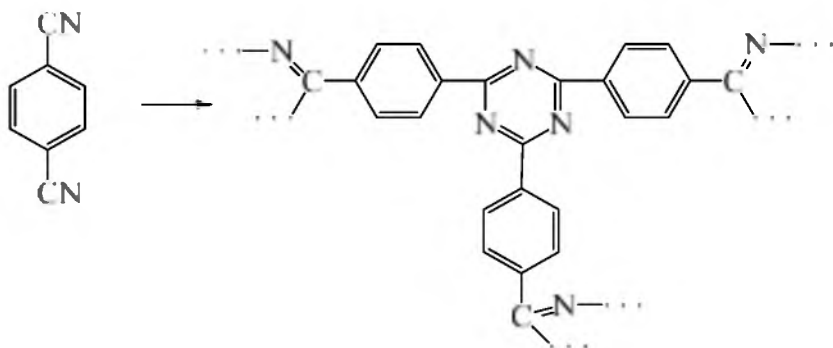
В зависимости от природы заместителя в нитриле реакции проводят в различных условиях. В случае алкилнитрилов реакции проводят в растворах первичных спиртов (метаноле, этаноле) под высоким давлением (100 МПа) и температурах $120\text{--}130^{\circ}\text{C}$. Введение в α -положение алкилнитрила галогена позволяет проводить реакции при кислотном катализе (H_2SO_4 , AlCl_3) и температурах $140\text{--}150^{\circ}\text{C}$. Арилнитрилы циклизуются в присутствии катализаторов (кислот Льюиса), в случае бензонитрила реакцию можно проводить в присутствии натрия (1868 г.). Гетерилнитрилы циклизуются при высоком давлении в присутствии

катализатора (аминов и спиртов). Цианамид циклизуется в расплаве при $T > 150^{\circ}\text{C}$ с получением 2,4,6-триамино-1,3,5-триазина (3.3.7). 2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин (3.3.8) получают трициклизацией галогенонитрилов в присутствии катализаторов (кислот, оксидов, цеолитов и др.). Алкилтиоцианаты трициклизуются в присутствии кислых катализаторов при нагревании. Алкил(арил)цианаты трициклизуются в присутствии катализатора (протонных и апротонных кислот или оснований). Предполагают, что в зависимости от природы нитрила реакции тримеризации протекают по различным механизмам.

Другой путь синтеза симметрично замещенных 1,3,5-триазинов заключается в циклоконденсации замещенных имидатов. Реакции обычно проводят в спиртовой среде в присутствии ацетата натрия при комнатной температуре (невысоких температурах).



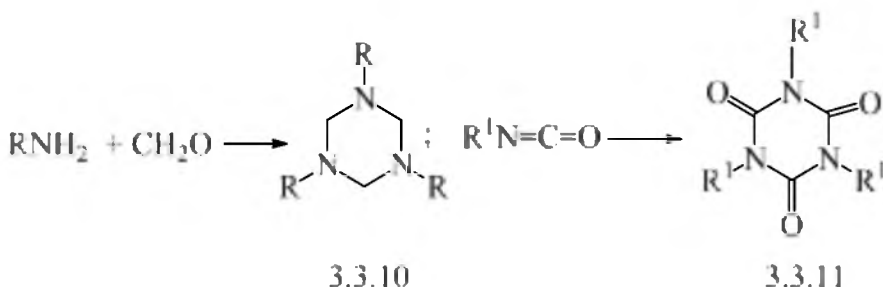
В случае динитрилов может проходить образование 1,3,5-триазина с последующей полимеризацией и получением полимеров.



Так, при взаимодействии ароматических динитрилов с монофункциональным нитрилом (бензонитрилом) в присутствии хлорсульфоновой кислоты на холоду образуются термостойкие полимеры с сетчатой структурой, содержащие триазиновый цикл.

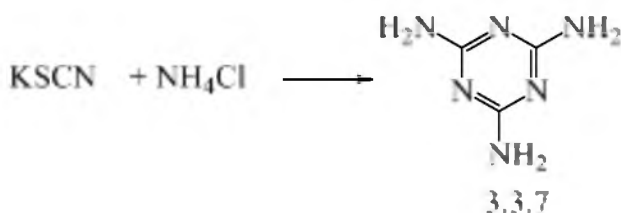
Симметрично замещенные 1,3,5-триазины (3.3.10) по атомам азота кольца получают конденсацией аминов (алканоламинов) с фор-

мальдегидом. Наиболее известен пергидро-1,3,5-тринитро-1,3,5-триазин (гексоген, практически получают действием концентрированной азотной кислоты на уротропин), представляющий собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 205,5°C, температурой кипения 234°C, не имеет вкуса, запаха, в воде нерастворим, негигроскопичен. Бризантное взрывчатое вещество. При каталитической тримеризации изоцианатов получают замещенные 1,3,5-триазины по всем атомам кольца (3.3.11). Аллилцианураты, аллилизотиоцианураты применяют в качестве модификаторов в производстве смол.

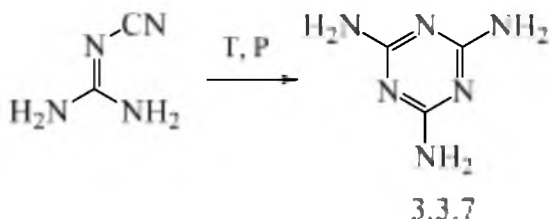


Методы получения симметрично замещенных 1,3,5-триазинов путем замещения функциональных групп в гетероцикле рассмотрены подробно в химических свойствах 1,3,5-триазинов (п. 3.3.2).

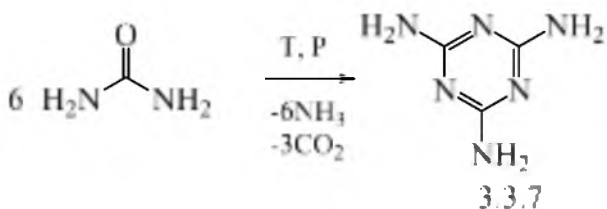
Получение отдельных представителей. 2,4,6-Триамино-1,3,5-триазин – меламина (3.3.7) – впервые получен Ю. Либихом (1834 г.) сплавлением тиоцианата калия с хлоридом аммония.



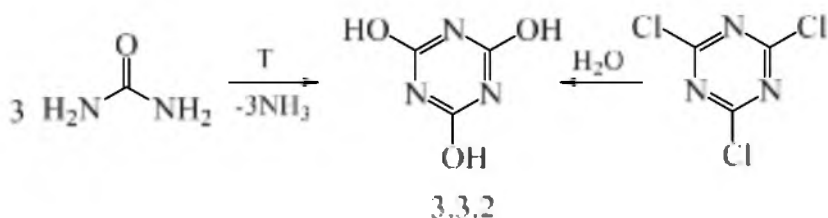
Первый промышленный метод получения меламина заключался в циклизации дициандиамида в жидком аммиаке при температуре 180-500°C и давлении 4-20 МПа (Штоле, Краух, 1913 г.).



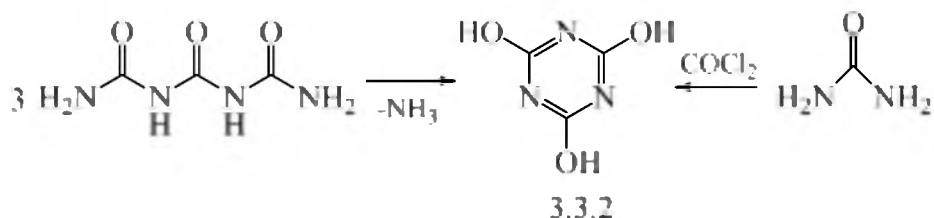
Современный промышленный метод получения меламина заключается в обработке мочевины при 350-450°C и давлении 50-200 МПа (при низком давлении реакцию проводят в присутствии катализаторов на основе оксида алюминия, а при высоком давлении катализатор не требуется).



2,4,6-Тригидрокси-1,3,5-триазин – циануровая кислота (3.3.2) – впервые выделена Шееле в продуктах сухой перегонки мочевой кислоты, а синтезирована при обработке трихлортрициана водой Серюлом (1828 г.).

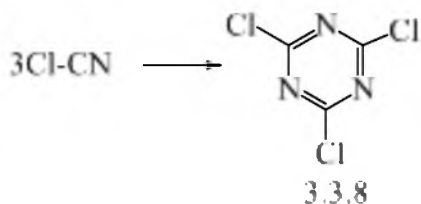


Наиболее распространенный метод получения циануровой кислоты заключается в нагревании мочевины (Велер). Модификацией метода является обработка мочевины фосгеном при температуре 130-140°C.

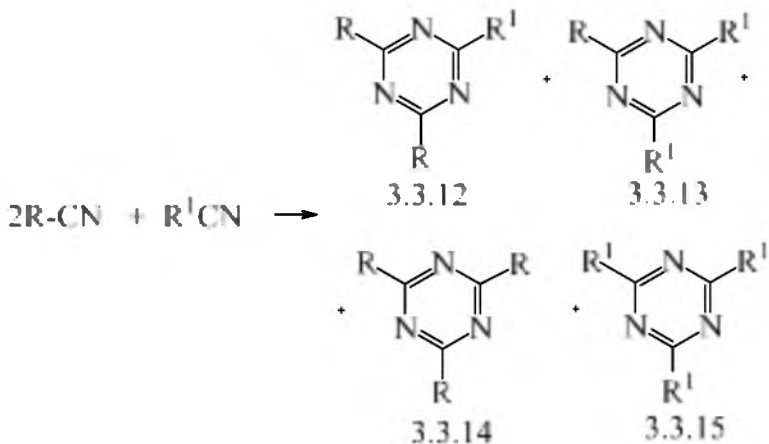


Можно использовать карбонилдимочевину, которая при нагревании циклизуется в циануровую кислоту. При нагревании мочевины с раствором фосгена в толуоле при 190-230°C происходит циклизация в циануровую кислоту с отщеплением хлористого водорода.

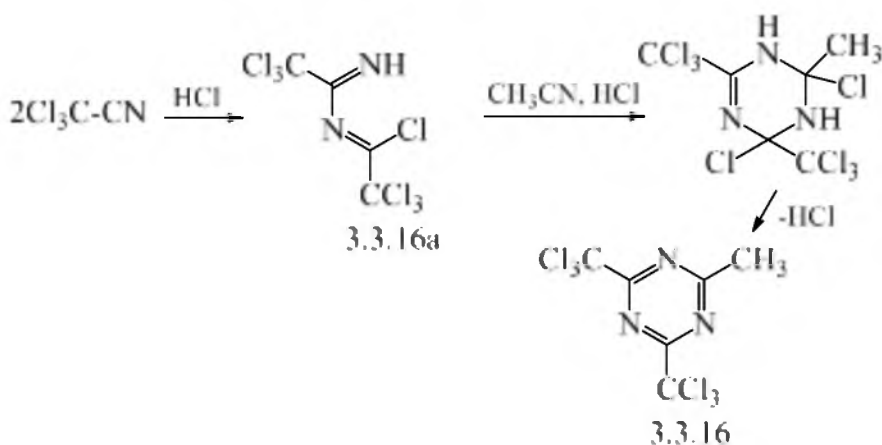
2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин – хлористый цианур (3.3.8) – получают классическим методом из хлорциана в присутствии катализаторов (кислот, оксидов, цеолитов).



Методы получения несимметричных 1,3,5-триазинов. Методом получения несимметрично замещенных 1,3,5-триазинов служит тримеризация двух- или трех нитрилов, имеющих различные заместители. В случае тримеризации двух различных замещенных нитрилов получают смесь 4 различных 1,3,5-триазинов (соединения 3.3.12-3.3.15), а в случае совместной тримеризации трех различных нитрилов теоретически можно выделить десять различных замещенных 1,3,5-триазинов.



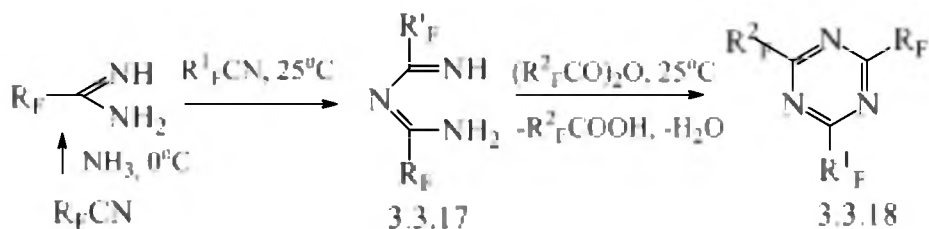
Реакции обычно проводят в присутствии кислот Бренстеда или Льюиса. Наиболее удачным является сочетание HCl + кислота Льюиса. Успешное протекание селективной смешанной тримеризации зависит от способности замещенных нитрилов образовывать диены и от соотношения их диенофильной активности. Например, при взаимодействии 2 молей трихлорацетонитрила с 1 молем ацетонитрила в присутствии HCl реакция протекает через образование диена (3.3.16a) из двух молекул трихлорацетонитрила с последующим присоединением ацетонитрила и выделением 2-метил-4,6-трихлорметил-1,3,5-триазина (3.3.16) в результате отщепления хлористого водорода.



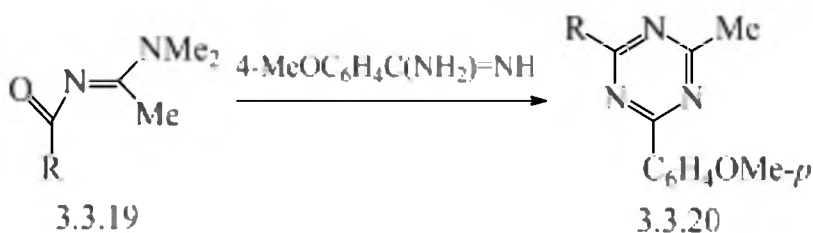
Если оба замещенных нитрила способны образовывать диены, то могут образовываться четыре структуры (3.3.12-3.3.15). Количество выделяемых несимметричных 1,3,5-триазинов зависит от природы замещенных нитрилов, их соотношения, катализатора. Метод является перспективным для получения несимметрично замещенных 1,3,5-триазинов вследствие простоты и технологичности процесса, а также доступности сырья.

Возможно получение несимметричных 1,3,5-триазинов из бигуанидинов. Так, при взаимодействии замещенного гуанидина (3.3.17), полученного цепочкой превращений из перфторалкилнитрила обработкой аммиаком с последующим присоединением фторзамещенного алкилнитрила, с ангидридами кислот при комнатной температуре вы-

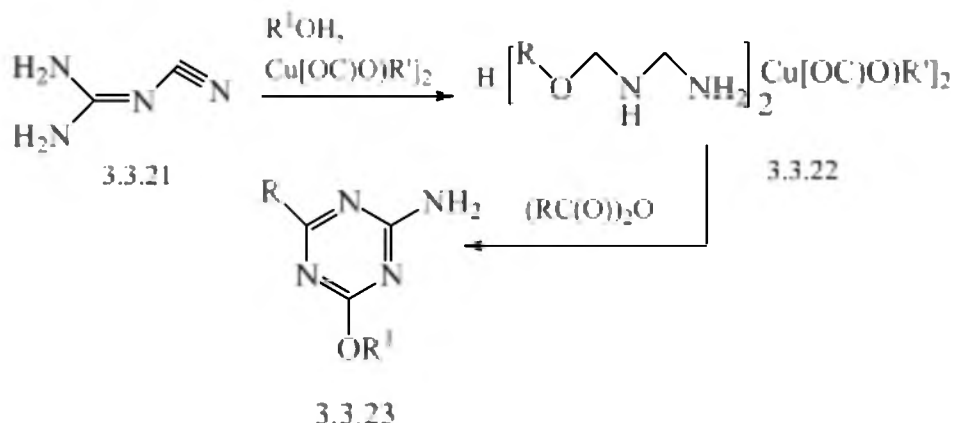
деляют соединение 3.3.18. Можно использовать замещенные динитрилы, при этом могут образоваться полимеры или бис-1,3,5-триазины.



В качестве исходных соединений можно использовать замещенные амидины. Так, при кипячении в диоксане N'-ацил-N,N-диметиламидина (3.3.19) с замещенным гуанидином выделяют 2-метил-4-(4-метоксифенил)-6-R-1,3,5-триазин (3.3.20).



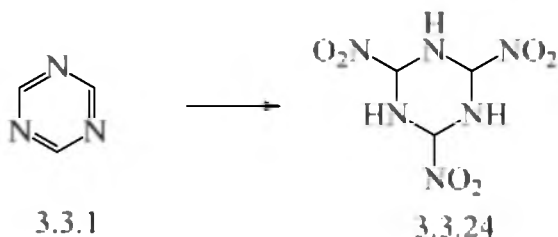
В случае применения замещенного дициандиамида (3.3.21) при действии спиртов в полярном растворителе (например, N,N-диметилформамиде) в присутствии солей двухвалентной меди происходит образование медного бис-комплекса (3.3.22), который при взаимодействии с ангидридами карбоновых кислот приводит к 2-амино-4-алкокси-6-R-1,3,5-триазины (3.3.23). Модификацией метода является использование циангуанидинов в условиях эксперимента (получают 2-алкиламино-4-алкокси-6-R 1,3,5-триазин).



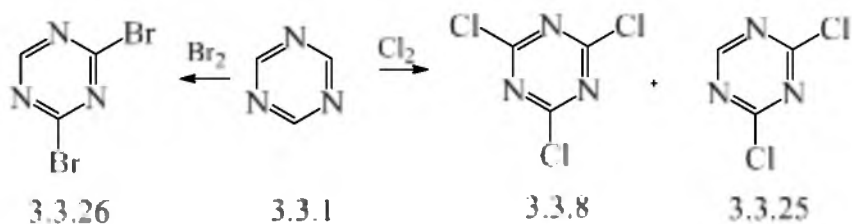
Описано много методов получения несимметричных 1,3,5-триазинов путем тримеризации или циклизации различных агентов, но широко применяют введение заместителей в триазиновое кольцо, используя реакции электрофильного замещения атомов водорода гетероцикла или нуклеофильного замещения функциональных групп (см. п. 3.3.2).

3.3.2. Химические свойства

1,3,5-Триазин обладает основными и кислыми свойствами. Протонируется под действием сильных кислот по атомам азота кольца. В реакции электрофильного замещения незамещенный 1,3,5-триазин вступает с трудом. Сульфирование 1,3,5-триазина (3.3.1) приводит к раскрытию цикла. Электрофильное нитрование 1,3,5-триазина проводят в кислой среде, что затрудняет прохождение реакции вследствие протонирования атомов азота кольца. Считают, что нитрование протекает как сопряженное присоединение нитрата нитрония по связи $\text{N}=\text{C}$. В результате выделены два изомерных продукта (3.3.24): *транс*-пергидро-2,4,6-тринитро-1,3,5-триазин и *цис*-пергидро-2,4,6-тринитро-1,3,5-триазин.



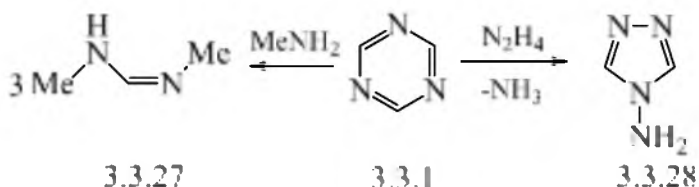
Из всех реакций электрофильного замещения наиболее полно представлено галогенирование. Прямое йодирование не описано. При действии хлора на 1,3,5-триазин в CCl_4 (запаянная трубка, $T = 140\text{--}200^\circ\text{C}$) выделяют 2,4-дихлор-1,3,5-триазин (3.3.25) и 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (3.3.8) с небольшими выходами. 2,4-Дибром-1,3,5-триазин (3.3.26) получают с хорошими выходами при действии брома в CCl_4 и нагревании ($115\text{--}120^\circ\text{C}$). Фторзамещенные 1,3,5-триазина получают нуклеофильным замещением хлора в цианурхлориде (3.3.8) под действием SF_4 или HF .



Реакции нуклеофильного замещения. 1,3,5-Триазин легко подвергается атаке нуклеофилов. Действие оснований вызывает раскрытие триазинового цикла. Так, в 10%-ном водном растворе основания 1,3,5-триазин в течение 10 мин полностью гидролизуеться до формиата аммония. В качестве оснований применяют производные аммиака (аммиак, первичные амины, гидразин и их производные, гидроксилламин). Обычно под действием азотсодержащих нуклеофилов проходит разрыв цикла с образованием чаще всего замещенных формамидинов, а также 1,3,5-триазины претерпевают перегруппировку с образованием гетероциклических соединений различных классов.

Так, при обработке первичными аминами, например метиламином, 1,3,5-триазина в растворителях происходит разрыв триазинового кольца с образованием диметилформамидина (3.3.27), а при обработке

безводным гидразином 1,3,5-триазина при 0°C происходит перегруппировка в 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол (3.3.28) с отщеплением от промежуточного продукта аммиака.

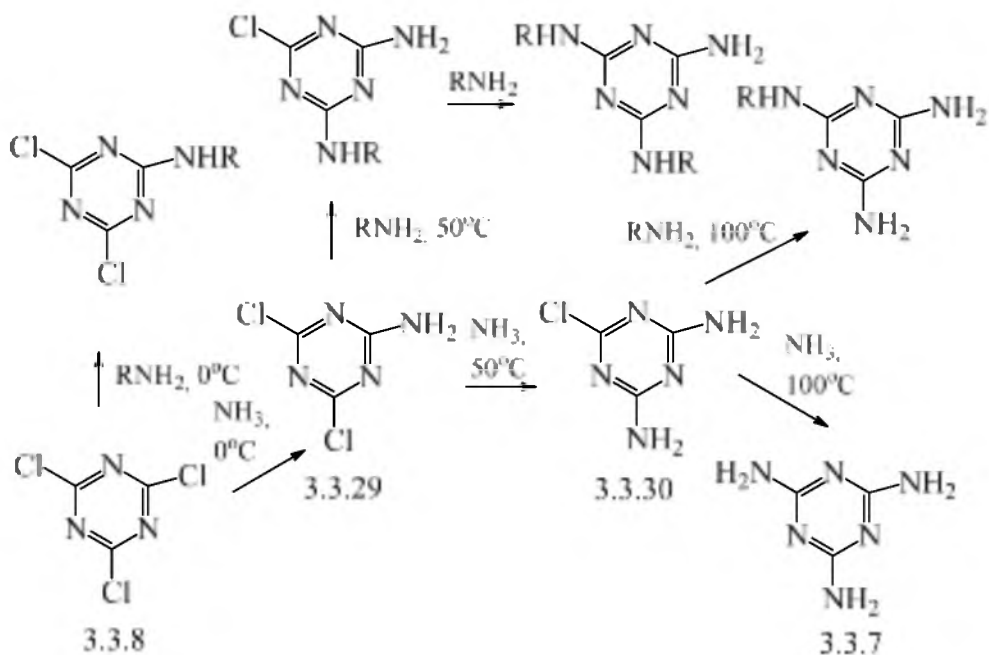


Нуклеофильное замещение наиболее характерно для замещенных 1,3,5-триазинов. Наибольший интерес представляет 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (цианурхлорид). Цианурхлорид является слабым основанием за счет дезактивации неподеленных электронных пар атомов азота хлором, поэтому не протонируется по атомам азота под действием кислот. Введение других заместителей увеличивает основность. Основность увеличивается при увеличении количества заместителей в цианурхлориде в ряду: 2-*R*-4-*R'*-6-хлор-1,3,5-триазин > 2-*R*-4,6-дихлор-1,3,5-триазин > 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин. Атомы хлора более подвижны по сравнению с атомом хлора в бензоле, что связано с частичным взаимодействием несвязанной пары электронов атомов хлора цианурхлорида общей электронной плотностью π -сопряженной системы триазинового кольца.

Замещение одного или двух атомов хлора в цианурхлориде на электроноакцепторные группы увеличивает эффект сопряжения и понижает подвижность атомов хлора. Электронодонорные группы увеличивают электронную плотность на атомах углерода триазинового цикла, что приводит к выравниванию общей электронной плотности кольца и тем самым снижению подвижности атомов хлора. При замещении одного атома хлора какой-нибудь группой активность других атомов хлора в молекуле понижается. В результате уменьшения электронной плотности на атомах углерода в молекуле 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина атомы хлора являются подвижными и замещаются при действии нуклеофильных агентов, в первую очередь имеющих NH₂-, SH-группы и активированные метиленовые группы (-CH₂-).

Реакции с аммиаком и аминами цианурхлорида проходят поэтапно с выделением моно-, ди- и тризамещенных amino-1,3,5-триазинов. При барботировании аммиака через раствор цианурхлорида в

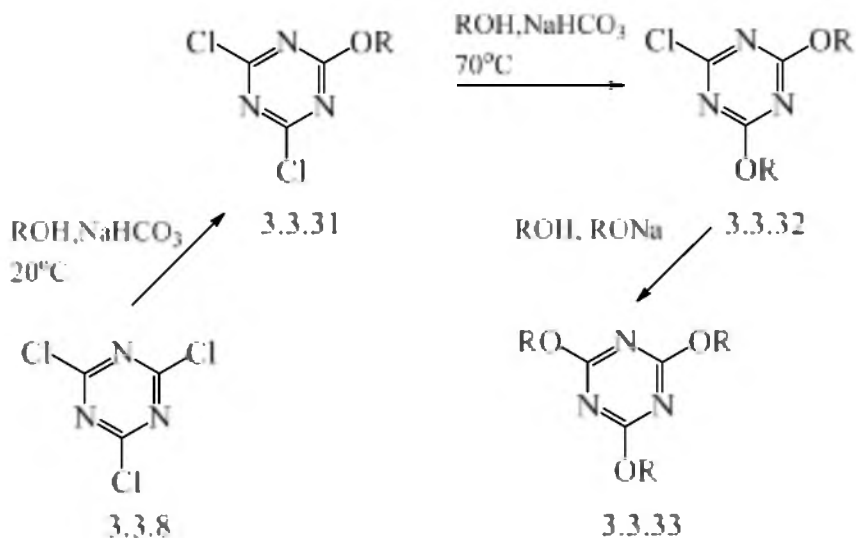
ДМФА, охлажденный до -5°C , выделяют 2-амино-4,6-дихлор-1,3,5-триазин (3.3.29).



Для замещения другого атома хлора необходимо проводить реакцию при 50°C , при этом выделяют 2,4-диамино-6-хлор-1,3,5-триазин (3.3.30). Полное замещение хлора на аммиак проходит при температурах до 100°C с выделением 2,4,6-триамино-1,3,5-триазина (3.3.7).

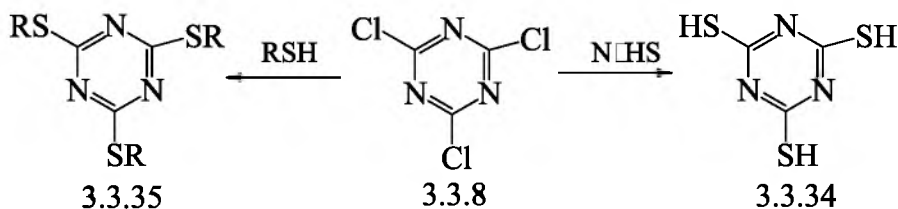
В аналогичных условиях проходят реакции с замещенными аминами. Для связывания выделяющегося хлористого водорода используют триэтиламин, пиридин. Реакции аминирования проходят по механизму нуклеофильного замещения, чаще всего $\text{S}_{\text{N}}2$. Возможно получение разнообразных замещенных амино-1,3,5-триазинов, если при каждом последующем замещении хлора варьировать условия проведения реакции и использовать различные замещенные амины. Некоторые реакции нуклеофильного замещения хлора на аминогруппу приведены ниже.

Цианурхлорид реагирует со спиртами. 2-Алкокси-4,6-дихлор-1,3,5-триазин (3.3.31) получают при взаимодействии спирта (например, метанола, этанола) с цианурхлоридом в присутствии бикарбоната натрия при комнатной температуре.

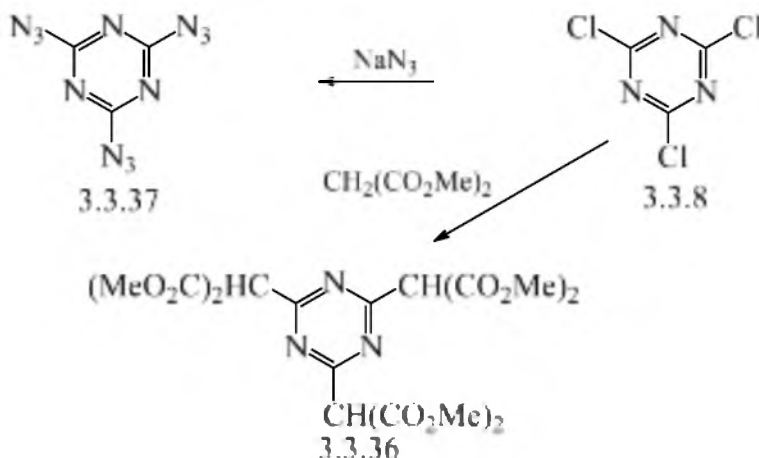


Для введения второй алкоксильной группы необходимо поднять температуру реакции до 70°C , и в присутствии бикарбоната натрия выделяют 2,4-диалкокси-6-хлор-1,3,5-триазин (3.3.32). Для получения 2,4,6-триалкокси-1,3,5-триазина (3.3.33) реакцию проводят под действием алкоксидов натрия в спиртовой среде на соединение 3.3.32.

Нуклеофильными агентами выступают серосодержащие соединения. При действии гидросульфита натрия на цианурхлорид в растворе выделяют 2,4,6-тримеркато-1,3,5-триазин (тиоциануровая кислота) (3.3.34). При обработке алкил(арил)меркаптанами происходит замещение атомов хлора на алкил(арил)меркаптогруппы с образованием в качестве конечного продукта 2,4,6-алкил(арил)меркапто-1,3,5-триазинов (3.3.35). Варьирование условий проведения реакций позволяет получать большое количество различных меркаптопроизводных триазина.

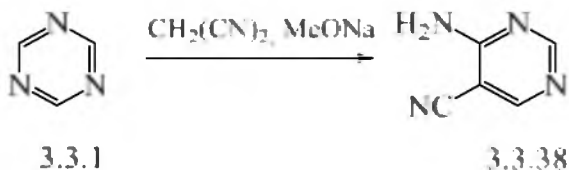


Возможно замещение атомов хлора соединениями, содержащими активную метиленовую группу. Так, при действии малонового эфира на соединение 3.3.8 выделяют соответствующий малонат (3.3.36).

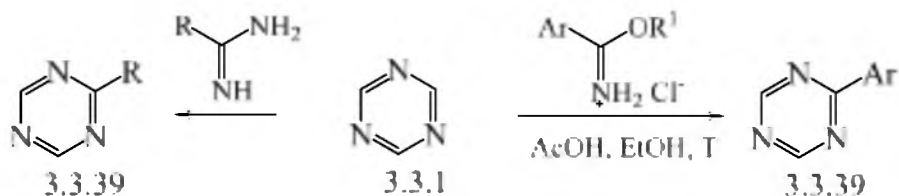


Обработка азидом натрия цианурхлорида приводит к полному замещению атомов хлора на азидные группы с выделением 2,4,6-триазидо-1,3,5-триазина (3.3.37).

Незамещенный 1,3,5-триазин в реакциях с метиленактивными соединениями, например малондинитрилом в растворе метилата натрия, претерпевает рециклизацию с последующим замыканием цикла промежуточного продукта и выделением производного пиримидина (3.3.38).



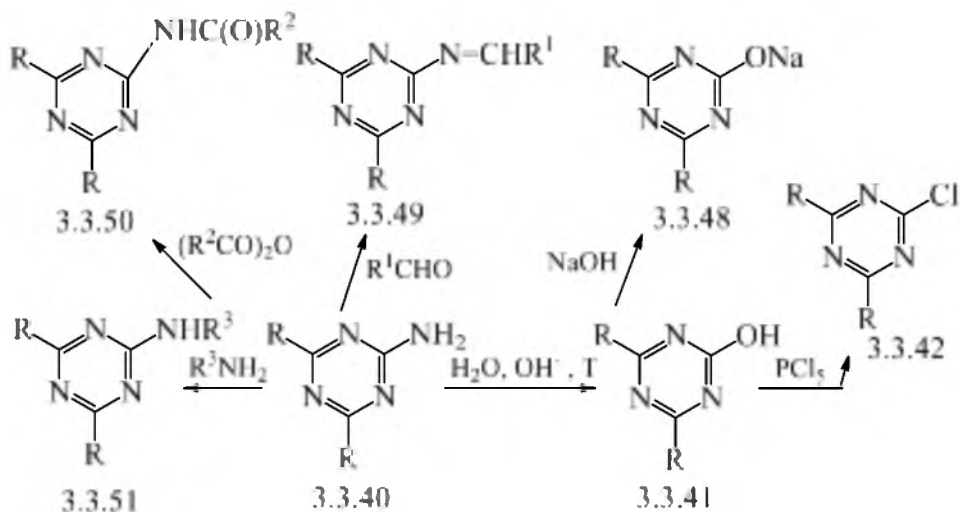
Нуклеофильное замещение атома водорода в незамещенном 1,3,5-триазине может проходить под действием имидатов или амидинов с образованием монозамещенных алкил(арил)-1,3,5-триазинов (3.3.39).



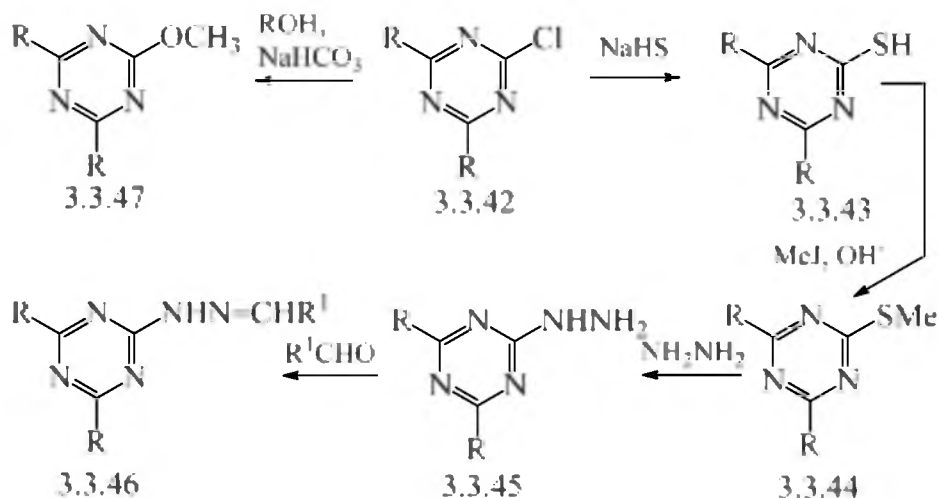
Реакции нуклеофильного замещения атомов водорода, хлора, меркапто-, аминогрупп очень многочисленны и позволяют получить огромное количество несимметричных 1,3,5-триазинов, которые служат синтонами для получения разнообразных производных 1,3,5-триазина.

Реакции функциональных групп 1,3,5-триазина. На примере 2-амино-4-R-6-R-1,3,5-триазина (3.3.40) рассмотрим возможности синтеза производных 1,3,5-триазина, используя функционализацию групп.

При нагревании в водной щелочи соединения 3.3.40 выделяют 2-гидрокси-4-R-6-R-1,3,5-триазин (3.3.41). Наличие гидроксигруппы в триазиновом кольце позволяет получать цианураты (3.3.48) при взаимодействии со щелочными, щелочноземельными металлами. Кипячением соединения 3.3.41 с PCl_5 в инертном растворителе выделяют 2-хлор-4-R-6-R-1,3,5-триазин (3.3.42). В случае циануровой кислоты выделяют цианурхлорид при действии избытка PCl_5 .



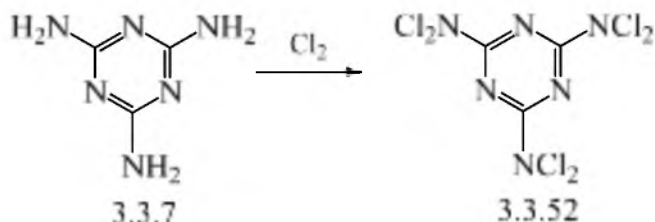
Замещение хлора на тиоксогруппу в 2-хлор-4-R-6-R-1,3,5-триазине (3.3.42) происходит при действии гидросульфита натрия с выделением 2-меркапто-4-R-6-R-1,3,5-триазина (3.3.43). Меркаптогруппа в соединении 3.3.43 легко алкилируется различными алкилирующими агентами (например, йодистым метилом в водно-метанольном растворе щелочи) с выделением соответствующих алкилмеркаптопроизводных, например, 3-метилмеркапто-4-R-6-R-1,3,5-триазина (3.3.44).



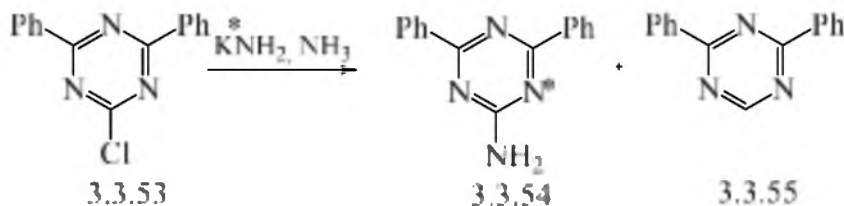
Метилмеркапто(тиоксо)группа в триазиновом кольце подвергается нуклеофильному замещению на гидразиновую или ее производные. Кипячение соединения 3.3.44 с гидразингидратом в спиртовой среде приводит к 2-гидразино-4-R-6-R-1,3,5-триазину (3.3.45). Наличие гидразиновой группы позволяет проводить типичные реакции нуклеофильного замещения с альдегидами, кетонами. Например, при кипячении альдегидов с 2-гидразино-4-R-6-R-1,3,5-триазинами (3.3.45) в спиртовой среде с хорошими выходами выделяют производные гидразонов (3.3.46). Аналогично в реакции с карбонильными соединениями (альдегидами, кетонами) вступает аминогруппа соединения 3.3.40 с образованием альдиминов (3.3.49). Происходит ацилирование по аминогруппе с образованием 2-ациламинов-4-R-6-R-1,3,5-триазинов (3.3.50) либо с образованием конденсированных систем (на схеме не

показано). Можно вводить алкиламиногруппы при действии алкиламинов на 2-амино-4-R-6-R-1,3,5-триазин (3.3.40) с образованием 2-алкиламино-4-R-6-R-1,3,5-триазинов (3.3.51).

Интересным примером является образование гексахлорметилмеламина (3.3.52), который с хорошими выходами получают из меламина обработкой хлором.



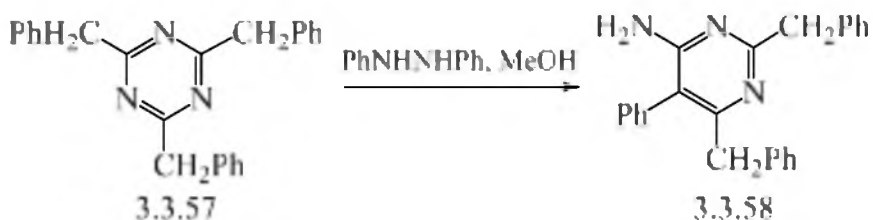
Известны реакции нуклеофильного замещения, протекающие с рециклизацией и образованием гетероциклических соединений различных классов. Все многообразие реакций рециклизации показать довольно сложно, поэтому приведем некоторые примеры. Так, взаимодействие 2-хлор-4,6-дифенил-1,3,5-триазина (3.3.53) с амидом калия в жидком аммиаке сопровождается «вырожденной рециклизацией» и приводит к образованию двух продуктов: 2-амино-4,6-дифенил-1,3,5-триазина (3.3.54) и 4,6-дифенил-1,3,5-триазина (3.3.55). Рециклизация в процессе реакции доказана с помощью метода «изотопных меток».



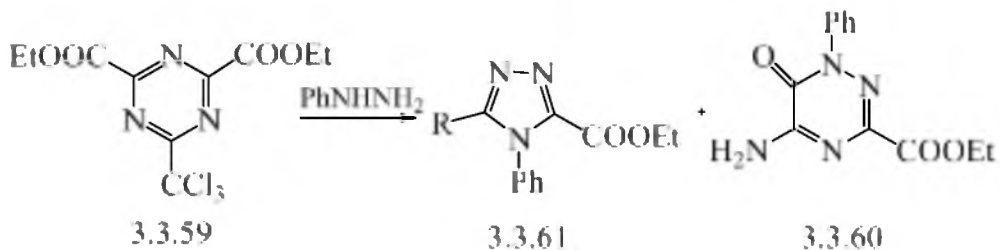
2,4,6-Триалкил-1,3,5-триазин (3.3.9) полностью переалкилируется (3.3.9a) при нагревании (100-150°C) в спирте под давлением с замещенными нитрилами, в качестве побочного продукта выделено производное пириимидина – 4-амино-5-циано-2-R-6-R-1,3-дiazин (3.3.56). Аналогичные продукты получают и при действии смеси замещенного нитрила и аммиака в присутствии катализатора на соединение 3.3.9.



При нагревании (200°C) 2,4,6-трибензил-1,3,5-триазина (3.3.57) в спиртовой среде с гидразобензолом происходит перегруппировка с образованием производного пириимидина – 6-амино-2,4-дибензил-5-фенил-1,3-диазина (3.3.58).

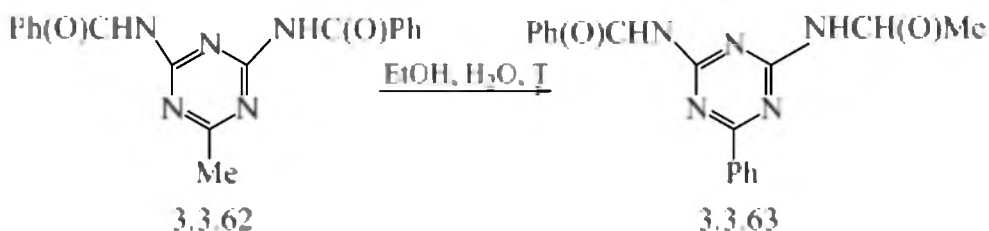


1,3,5-Триазины, содержащие в качестве заместителей этоксикарбонильные группы (этоксикарбонильные группы и трихлорметильные группы) при действии фенилгидразина превращаются в производные 1,2,4-триазола и 1,2,4-триазина. Так, при нагревании фенилгидразина с 2-трихлорметил-4,6-диэтоксикарбонил-1,3,5-триазином (3.3.59) выделяют смесь продуктов: 5-амино-6-оксо-1-фенил-3-этоксикарбонил-1,2,4-триазин (3.3.60) и 4-фенил-3-этоксикарбонил-5-R-1,2,4-триазол (3.3.61).

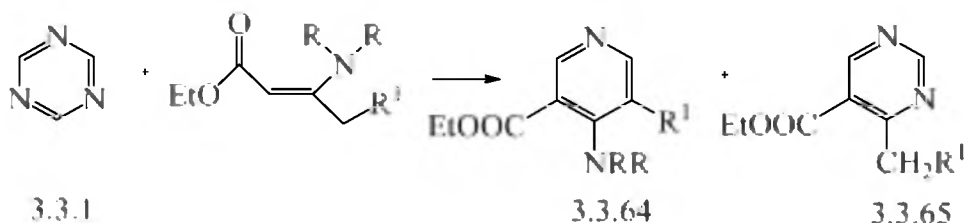


2,4-Диацетиламино-6-R-1,3,5-триазины претерпевают перегруппировку Димрота при нагревании в водно-спиртовых растворах. В случае

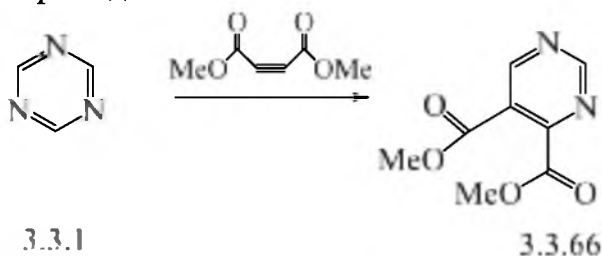
алифатических N-ацильных остатков в результате перегруппировки образуется два продукта реакции. Например, при нагревании 2,4-дибензоиламино-6-метил-1,3,5-триазина (3.3.62) в водно-этанольном растворе образуется 2-ациламино-6-бензоиламино-4-фенил-1,3,5-триазин (3.3.63).



Незамещенный 1,3,5-триазин при кипячении с хлоргидратом енаминкетона в ацетонитриле претерпевает перегруппировку с образованием в качестве основного продукта 4(R,R-амино)-3-этоксикарбонил-5-R¹-азина (3.3.64). Как побочный продукт выделен 4-алкил-5-этоксикарбонил-1,3-дiazин (3.3.65).

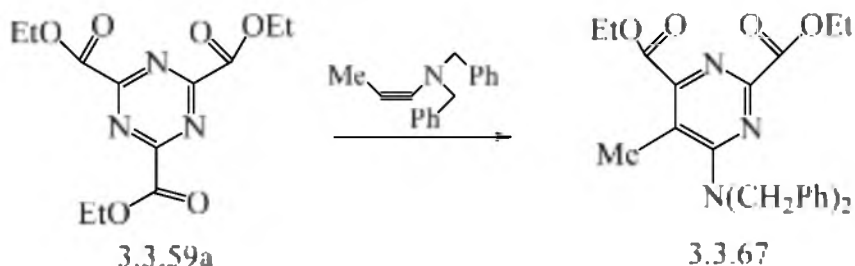


Замещенные и незамещенные 1,3,5-триазины вступают в реакции Дильса-Альдера с замещенными ацетиленами, при этом выделяют производные пиримидина.

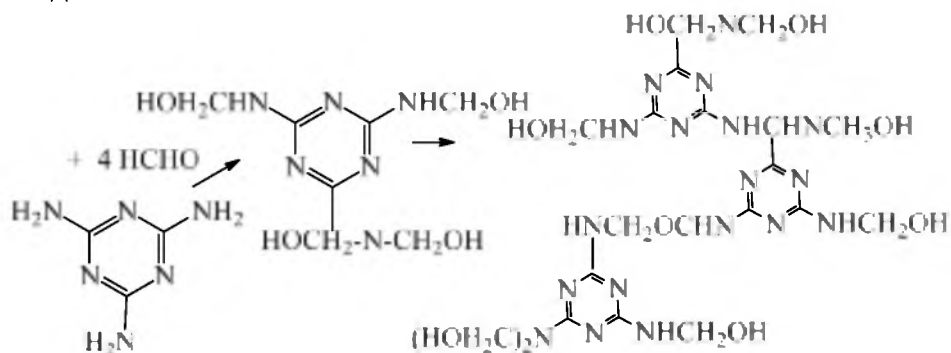


При нагревании в диоксане 1,3,5-триазина (3.3.1) с диметилowym эфиром бутандиовой кислоты получен 4,5-диметоксикарбонил-1,3-ди-

азин (3.3.66), а при нагревании соединения 3.3.59a с производным ацетилена выделен 4(N,N-дибензиламино)-5-метил-2,6-диэтоксикарбонил-1,3-дiazин (3.3.67).



Применение производных 1,3,5-триазина. Широкое применение находит меламина.



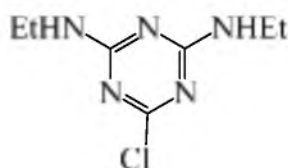
Среди них выделяются меламино-формальдегидные смолы, которые нашли применение в качестве пластмасс, карбамидного клея, декоративных слоистых пластиков, лаков, для пропитки бумаги, картона и тканей, пластификаторов бетона и др. Меламино-формальдегидные смолы получают поликонденсацией меламина с формальдегидом через тетраметилолмеламин в присутствии щелочных или кислотных катализаторов по следующей схеме.

При формовании изделий олигомеры отверждаются (нагреванием в нейтральной и щелочной средах или при комнатной температуре – в кислой среде), превращаясь при этом в нерастворимые и неплавкие сетчатые полимеры.

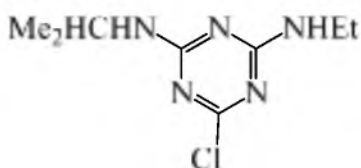
Меламин нашел практическое применение в качестве меламина губки (для чистки стойких загрязнений на твердых поверхностях), представляющую собой белую меламина резиновую-пластик.

Гексахлормеламин (3.3.52) является энергичным хлорирующим агентом и применяется в составе композиций для дегазации отравляющих веществ.

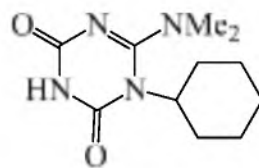
Циануровая кислота, цианурхлорид являются исходным сырьем для получения пестицидов ряда 1,3,5-триазинов. Наиболее известными являются симазин (3.3.68) и атразин, содержание которых контролируется в продуктах питания (3.3.69), которые применяют для дождевой обработки в посевах кукурузы. Широко применяют гербицид сплошного действия гексазинон (3.3.70).



3.3.68

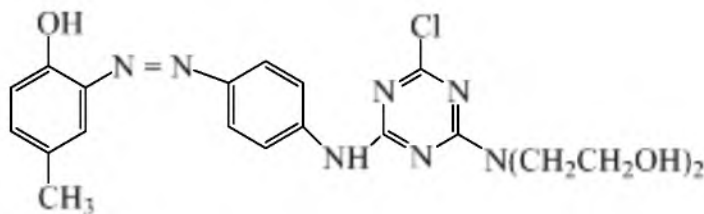


3.3.69



3.3.70

При взаимодействии с цианурхлоридом азосоединений, содержащих amino-, гидрокси-, меркаптогруппы, происходит монозамещение хлора с образованием красителей триазинового ряда. Получают активные красители желтого, оранжевого, красного и коричневого цветов. Возможно получение моно- и дихлортриазиновых красителей. Применяют для окраски волокон за счет способности атома галогена замещаться на гидроксигруппы целлюлозы или аминогруппы белковых и амидных волокон (активные красители). В качестве примера приведена формула красителя (процинайл желтый), применяемого в качестве дисперсного красителя для полиамидных волокон.



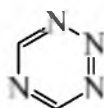
Цианурхлорид служит сырьем для оптических отбеливателей в производстве синтетических моющих средств и текстильной промышленности, например, широко используют Белофор КД-2.

Триаллилное производное циануровой кислоты используется как сшивающий агент в производстве полимерных материалов. Для стабилизации дезинфектанта в открытых бассейнах применяют циануровую кислоту. Используют для производства хлороизоциануратов, краски и покрытий, как сырье для бактерицидов, дезинфектантов, средств от паразитов, а также в качестве соединения для синтеза многих органических производных. Одно из основных применений – производство дихлоризоцианурата натрия. Широко используют гексоген ($3.3.10 \text{ R} = \text{NO}_2$) в качестве бризантного взрывчатого вещества.

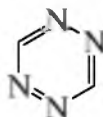
Многие производные 1,3,5-триазинов нашли применение в качестве физиологически активных веществ, проявляющих противоопухолевую, противолейкемическую, антимикробную активности; для лечения расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера; воспалительных процессов; астмы и др.

3.4. ТЕТРАЗИНЫ

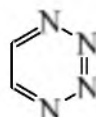
Тетразины – шестичленные гетероциклические соединения, имеющие в цикле максимальное количество среди устойчивых азинов число атомов азота. В зависимости от расположения атомов азота в гетероцикле возможны три структурные изомерные формы: 1,2,3,5-тетразин (асимметричный тетразин, *ас*-тетразин) (3.4.1), 1,2,4,5-тетразин (симметричный тетразин, *сим*-тетразин) (3.4.2) и 1,2,3,4-тетразин (вицинальный тетразин, *виц*-тетразин) (3.4.3).



3.4.1



3.4.2



3.4.3

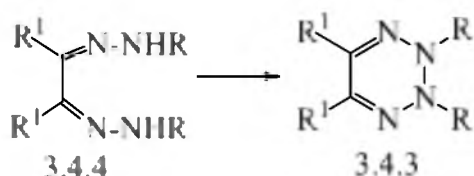
Тетразины имеют пониженную ароматичность за счет введения в гетероцикл четвертого атома азота. Тетразиновый цикл термически лабилен, но сами тетразины – неустойчивые соединения, что сказывается на трудности их получения. Вследствие обогащенности электронами ароматической системы под действием нуклеофильных агентов тетразины склонны к раскрытию цикла.

Наиболее изучены 1,2,4,5-тетразины. 1,2,4,5-Тетразин представляет собой призматические кристаллы пурпурного цвета с температурой плавления 99°C. Летуч. Неустойчив на воздухе, поэтому его хранят в запаянных ампулах в атмосфере собственных паров или в атмосфере инертного газа в темноте. При возгонке разлагается со взрывом.

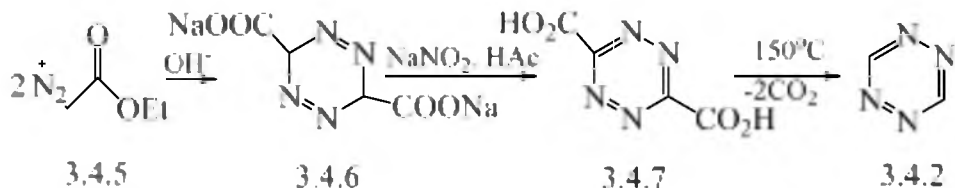
Сведения об 1,2,3,5-тетразинах в литературе не найдены.

3.4.1. Способы получения тетразинов

Замещенные 2-R-3-R-1,2,3,4-тетразины (часто называют озотетразинами) получают окислением озазонов (4.4.4) (Пехман, 1888 г.). Существует много модификаций данного метода, отличающихся только природой окислителя.

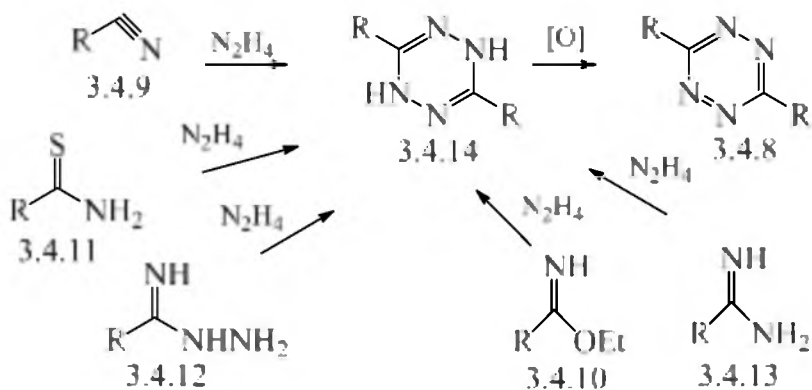


Незамещенный 1,2,4,5-тетразин впервые получен в 1900 г. димеризацией диазоуксусного эфира (3.4.5) в щелочной среде с выделением динатриевой соли 3H,6H-1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоновой кислоты (3.4.6), последующая обработка которой нитритом натрия в уксусной кислоте приводит к 1,2,4,5-тетразин-3,6-дикарбоновой кислоте (3.4.7). Декарбоксилирование при температуре 150°C соединения 3.4.7 ведет к выделению 1,2,4,5-тетразина (3.4.2).



Наиболее широко описаны методы получения симметричных 3,6-дизамещенных-1,2,4,5-тетразинов (3.4.8). Общим методом получения является метод Пиннера, который заключается в циклизации нитрилов (3.4.9) под действием гидразина при нагревании. Предложено

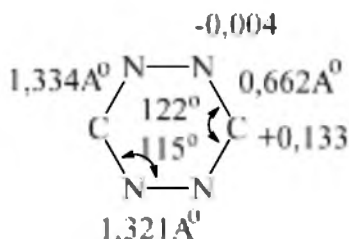
много модификаций метода, заключающихся в использовании вместо нитрилов: иминоэфиров (3.4.10), тиоамидов (3.4.11), амидразонов (3.4.12), амидинов (3.4.13). Получают тетразины, содержащие алкильные, арильные, гетарильные заместители. Для повышения реакционной способности можно использовать кислоты Льюиса. Полученные дигидропроизводные 1,2,4,5-тетразинов (3.4.14) окисляют (пероксидом водорода; хлором; бромом; кислородом и др.) до соединений 3.4.8.



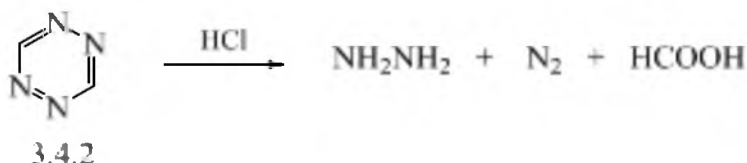
В случае получения несимметрично 3,6-дизамещенных 1,2,4,5-тетразинов циклизацию проводят с ацилазинами и гидразином. 1,2,4,5-тетразины, содержащие галоген, тиоксогруппу, обычно получают нуклеофильным замещением производных 1,2,4,5-тетразина.

3.4.2. Химические свойства

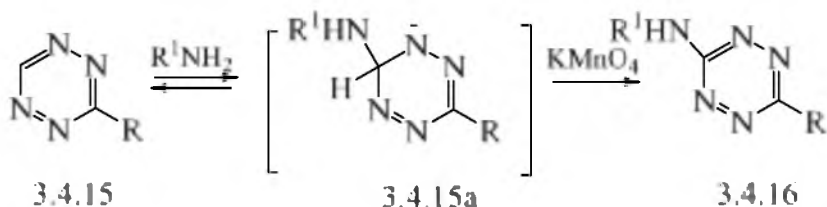
Молекула 1,2,4,5-тетразина представляет собой искаженный шестиугольник, существующий в виде двух конформационных форм. Углы между атомами, длины связей и электронная плотность на атомах гетероцикла представлена на диаграмме. Неподеленные пары электронов атомов азота кольца испытывают сильное влияние π -сопряженной системы и дезактивируют друг друга. Атомы азота индуцируют на атомах углерода кольца положительный заряд, что препятствует прохождению реакций электрофильного замещения.



При действии кислот, например разбавленной соляной кислоты, происходит разрыв связей в кольце и образуются гидразин, азот и муравьиная кислота. Действие щелочей также приводит к размыканию цикла.

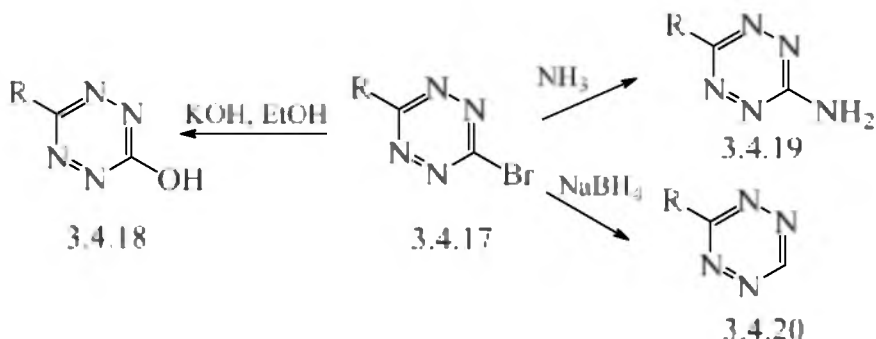


Прямое нуклеофильное замещение (аминирование, гидроксילирование) для 1,2,4,5-тетразина не описано, но при действии жидкого аммиака или первичных алифатических аминов при низких температурах (-35...-40°C) на 3-алкил(арил)-1,2,4,5-тетразины (3.4.15) происходит замещение атома водорода на амин при атоме углерода в положении 6 гетероцикла. Замещение атома водорода проходит через стадию присоединения нуклеофила к атому углерода с образованием аддукта (3.4.15a), окисление которого перманганатом калия приводит к соответствующим 6-алкил(арил)амино-3-R-1,2,4,5-тетразинам (3.4.16).



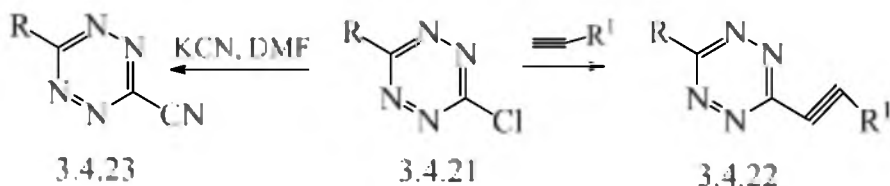
Для замещенных 1,2,4,5-тетразинов характерны реакции нуклеофильного замещения. Легкоподвижны атомы галогена в 1,2,4,5-тетра-

зине, и широко используют нуклеофильное их замещение для получения симметрично и несимметрично 3,6-дизамещенных 1,2,4,5-тетразинов.



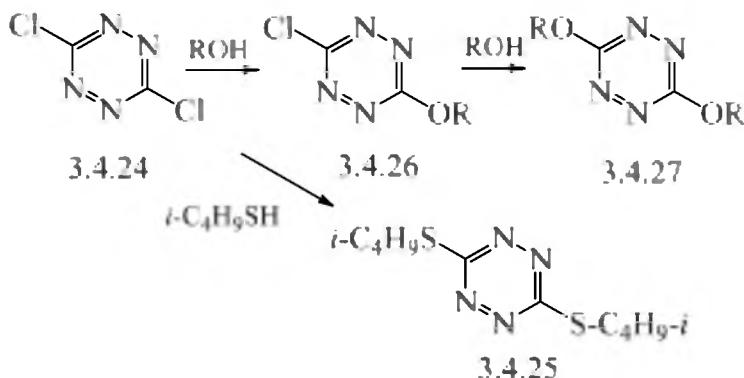
Условия замещения зависят от количества атомов галогена (чаще всего используют хлорпроизводные). Так, бром в 3-бром-6-R-1,2,4,5-тетразине (3.4.17) замещается на оксогруппу при действии спиртового раствора едкого калия; аминогруппу при действии аммиака; на гидрид-ион при действии боргидрида натрия с получением соответственно 3-замещенных-6-R-1,2,4,5-тетразинов: 3-гидрокси-6-R-1,2,4,5-тетразинов (3.4.18), 3-амино-6-R-1,2,4,5-тетразинов (3.4.19) и 6-R-1,2,4,5-тетразинов (3.4.20).

3-Хлор-6-R-1,2,4,5-тетразин (3.4.21) также подвергается действию *N*-и *O*-нуклеофилов. Взаимодействие KCN с соединением 3.4.21 в *N,N*-диметилформамиде приводит к 3-циано-6-R-1,2,4,5-тетразинам (3.4.23). В случае алкиламинового заместителя в положении 6 гетероцикла происходит замещение хлора терминальными алкинами в присутствии катализатора с образованием 3-(2-R¹-этенил)-6-R-1,2,4,5-тетразинов (3.4.22).

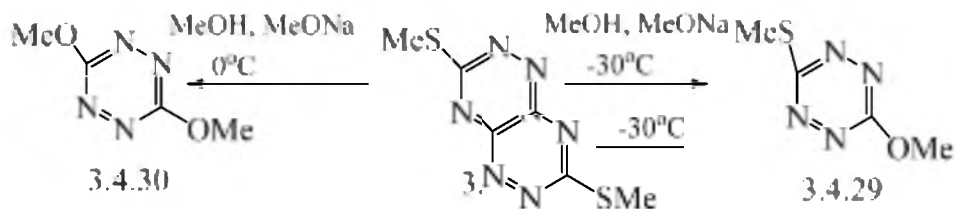


3,6-Дихлор-1,2,4,5-тетразины (3.4.24) подвергаются *N*,- *O*,- *S*-нуклеофильному замещению с получением моно- или дизамещенных

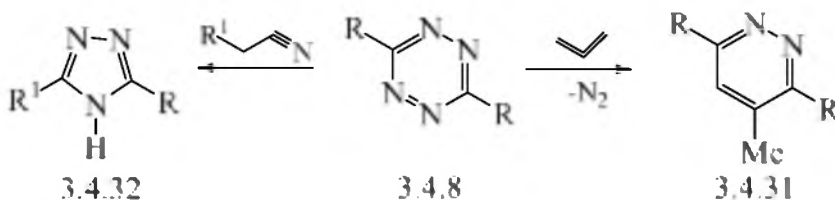
1,2,4,5-тетразинов. Для замещения второго атома галогена необходимы присутствие основания и повышенные температуры. Описано взаимодействие *изо*-бутилмеркаптана с соединением 3.4.24 с получением 3,6-бис(*изо*-бутилмеркапто)-1,2,4,5-тетразина (3.4.25). Взаимодействие со спиртами соединения 3.4.24 приводит к выделению 3-алкокси-6-хлор-1,2,4,5-тетразина (3.4.26), последующее кипячение которого со спиртом позволяет получить 3,6-бис(алкокси)-1,2,4,5-тетразин (3.4.27). Аналогичные моно-, дизамещенные тетразины получают и при действии замещенных аминов.



Хорошими уходящими группами в реакциях нуклеофильного замещения являются метилмеркаптогруппы и 3,5-диметилпиразолильный фрагмент, которые чаще всего используют для введения новых функциональных групп. В качестве уходящей группы используют гидразиновую группу и другие. Нуклеофильное замещение метилмеркаптогрупп, например, для 3,6-бис(метилмеркапто)-1,2,4,5-тетразина (3.4.28) проводят в спирте в присутствии каталитических количеств алкоголята натрия. Реакции ведут при пониженных температурах (-30... -70°C) и замещают одну метилмеркаптогруппу с выделением 3-метокси-6-метилмеркапто-2,3,4,5-тетразина (3.4.29). Для замещения двух метилмеркаптогрупп температуру реакции повышают до 0°C и получают 3,6-бис(метокси)-1,2,4,5-тетразин (3.4.30). Аналогично проходит замещение метилсульфаниловой группы на замещенные амины. Для получения арил- и гетарилзамещенных 1,2,4,5-тетразинов используют катализируемые металлами реакции кросс-сочетания с арилборными кислотами или оловоорганическими соединениями.

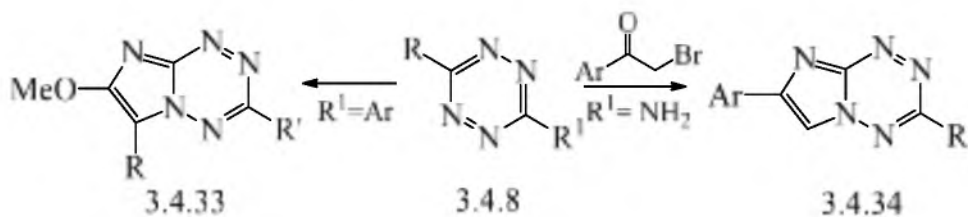


Для 1,2,4,5-тетразина и его замещенных под действием сильных нуклеофильных агентов происходит раскрытие цикла или образование новых гетероциклических систем различных классов. Так, при действии на 3-R-6-R-1,2,4,5-тетразин (3.4.8) непредельных соединений (аллена, фенилацетилена, простых и сложных эфиров енола, енаминов, ацеталей кетенов) в результате нуклеофильной атаки по атомам углерода в положениях 3 и 6 происходит отщепление молекулы азота с раскрытием цикла и последующей циклизацией в производные 1,2-дiazина.

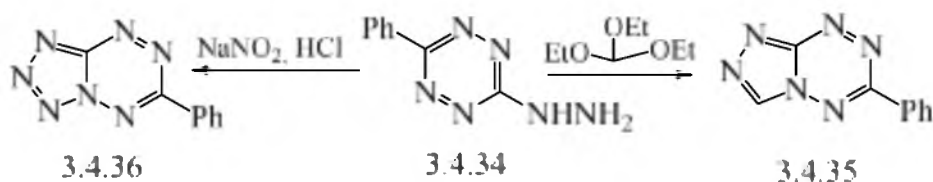


Например, при взаимодействии соединения 3.4.8 с алленом образуется в качестве конечного продукта 4-метил-3-R-6-R-1,2-дiazин (3.4.31), где R – электроноакцепторные заместители. При взаимодействии соединения 3.4.8 с 2-арилацетонитрилами через раскрытие цикла и дальнейшей трансформации продуктов превращения образуется замещенный 1,2,4-триазол – 3-R-5-R¹-4H-1,2,4-триазол (3.4.32).

Ароматические 1,3-дiazоло[1,2-e][1,2,4,5]тетразины (3.4.33) получены при действии гидроксида калия в метаноле на соединение 3.4.8 (R=Ar), в качестве побочных продуктов выделены производные 1,2,4-триазола. Описано получение производных 1,3-дiazоло[1,2-e][1,2,4,5]тетразинов из 3-амино-6-R-1,2,4,5-тетразинов (R-гетероцикл) циклоконденсацией с 2-бромацетофеноном в щелочной среде (3.4.34).



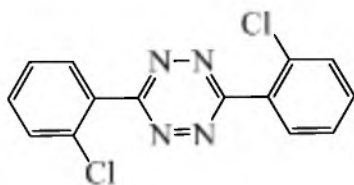
Взаимодействием 3-гидразино-6-фенил-1,2,4,5-тетразина (3.4.34) с триэтилортоформиатом получен 3-фенил[1,2,4]триазоло[3,4-с][1,2,4,5]тетразин (3.4.35). В качестве циклизующего агента для получения триазолотетразинов можно использовать бромцан, диэтоксиметилацетат. При обработке соединений типа 3.4.35 азотистой кислотой выделяют производные тетразоло[1,5-е][1,2,4,5]тетразина (3.4.36) через промежуточный азид.



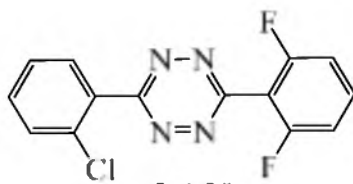
Большое многообразие бициклических систем, содержащих тетразиновое кольцо, получают исходя из гетероциклических соединений различных классов.

В качестве *C*-нуклеофилов описано использование реактивов Гриньяра, литий-, цинкорганических соединений. Вместо замещения легкоуходящих групп происходит присоединение *C*-нуклеофила к атому азота тетразинового цикла с образованием 1-*R*-2*H*-1,2,4,5-тетразинов («азафильное присоединение»).

Производные 1,2,4,5-тетразина являются биологически активными соединениями. Обладают противовирусной, противотуберкулезной, антиоксидантной, антималярийной активностями. Замещенные азоло[1,2,4,5]тетразины являются ингибиторами антибактериальных серин-треониновых протеинкиназ. 3,6-Бис(*o*-хлорфенил)-1,2,4,5-тетразин (клофентезин, аполло) (3.4.37) является овицидом пролонгированного действия и применяется для борьбы с растительоядными клещами. Селективным акарицидом является флуфензин(флумаит)-3-(2-хлорфенил)-6-(2,6-дифторфенил)-1,2,4,5-тетразин (3.4.38), проявляет и инсектицидные свойства.



3.4.37



3.4.38

Полиазотсодержащие конденсированные производные 1,2,4,5-тетразина перспективны для создания на их основе новых энергонасыщенных материалов. Обнаружены производные тетразинов, обладающие люминесцентными свойствами. Являются электрохимически активными веществами, компонентами сенсорных устройств.

Практикум

1-Амино-2*H*-1,2,3-триазин-5,6-дион

К раствору 1,42 г (0,01 моль) этилового эфира 3-диазо-2-оксипропановой кислоты в 20 мл диоксана приливали раствор 0,32 г (0,01 моль) гидразина в 10 мл диоксана. Перемешивали 1 ч. Реакционную смесь упаривали, остаток перекристаллизовывали из этанола и получали кристаллы розового цвета массой 1,22 г с температурой плавления 116-117°C. Выход 96%.

1,2,4-Триазин гидрохлорид

К 11,6 г (40 ммоль) гидрохлорида формамидразона в 300 мл метанола при температуре -50°C добавляли 5,3 г (90 ммоль) мономерного глиоксаля, охлажденного до -75°C в 200 мл метанола и 20 г (200 ммоль) триэтиламина. Оставляли стоять в течение дня при комнатной температуре. Метанол отгоняли под вакуумом, а остаток экстрагировали 5x100 мл диэтилового эфира. Эфирную вытяжку фракционировали под вакуумом и выделяли 1,2-1,7 г (16-23%) желтого 95-99% продукта. Аналитически чистое соединение получали разделением на хроматографической колонке. Получали кристаллы массой 0,9 г с температурой плавления 16-17°C. Растворяли 5 ммоль триазина в 25 мл абсолютного эфира и добавляли 5 ммоль конц. HCl, и выделили 1,2,4-триазин гидрохлорид с температурой плавления 101-103°C.

3-Фенил-1,2,4-триазин-5(2H)-он

Кипятили 15 мин 0,191 г (1 ммоль) бензамидразона глиоксиловой кислоты в 3 мл ДМФА. Упаривали в вакууме досуха. Остаток перекристаллизовывали из воды (активированный уголь) и получали кристаллы массой 0,124 г с температурой плавления 249-250°C. Выход 71%.

4-Амино-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он

К раствору 102 мл (1 моль) пинаколины, 28 г (0,5 моль) едкого калия в 500 мл дистиллированной воды при интенсивном перемешивании и комнатной температуре в течение 2-2,5 ч прибавляли небольшими порциями 316 г KMnO_4 (2 моль) до полного обесцвечивания. При этом реакционная смесь разогревалась (в случае необходимости реакционную колбу охлаждали в ледяной воде). После прибавления KMnO_4 повышали температуру до 50-60°C и перемешивали еще приблизительно 2 ч. Контроль прохождения реакции осуществляли проверкой капли реакционной смеси на фильтровальной бумаге (если пятно бесцветное, то реакция закончилась, если нет, то продолжали перемешивание). Осадок диоксида марганца отфильтровывали и промывали 15 мл дистиллированной воды.

В прозрачный фильтрат добавляли 10-12 г КОН и 84,5 г (0,8 моль) тиосемикарбгидразида. Кипятили с обратным холодильником 3,5-4 ч. Фильтровали горячей, фильтрат охлаждали и подкисляли разбавленной HCl (1:1) до pH 5-6. Осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из 2-пропанола и получали белые кристаллы массой 154 г с температурой плавления 212-214°C. Выход соединения 77%.

4-Амино-6-*трет*-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4H)-он

Растворяли при перемешивании 0,4 г (2 ммоль) 4-амино-6-*трет*-бутил-1,2,4-триазина-3(2H)-тион-5(4H)-она в 30 мл 1N водно-метанольного раствора едкого натрия (метанол:вода – 1:1). К раствору при комнатной температуре и интенсивном перемешивании прибавляли 0,28 г (2 ммоль) йодистого метила, перемешивали 3-3,5 ч при температуре 20-25°C. По мере прохождения реакции продукт метилирования выпадал в осадок. Реакционную смесь оставляли на ночь, выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Очистку проводили перекристаллизацией из 2-пропанола и получали белые кристаллы массой 0,38 г с температурой плавления 125,5-126,5°C. Выход 89%.

3-Гидразино-1,2,4-триазин

Растворяли в 50 мл ТГФ и 10 мл метанола 11,1 г (0,1 моль) 3-метокси-1,2,4-триазина, добавляли 3,7 г 95%-ного гидразингидрата и нагревали на водяной бане 3,5 ч. Охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали водным ТГФ. Сушили на воздухе и получали кристаллы массой 9,1 г с температурой плавления 140-142°C. Выход 82%.

2-Ацетил-1,2,4-триазин-3,5(4H)-дион

Смесь 5,65 г (0,095 моль) 1,2,4-триазин-3(2H),5(2H)-диона и 70 мл уксусного ангидрида кипятили 45 мин. Удаляли под вакуумом избыток уксусного ангидрида до 1/4 исходного объема. Охлаждали, осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, перекристаллизовывали в смеси диоксан:бензол (1:1). Получали бесцветные кристаллы массой 7,55 г с температурой плавления 151°C. Выход 98%.

6-Хлор-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион

Через раствор 5,65 г (0,05 моль) 1,2,4-триазин-3(2H),5(2H)-диона, 8 г (0,2 моль) NaOH в 500 мл воды барботировали с умеренной скоростью хлор при комнатной температуре до pH раствора 1,5. Удаляли растворитель на водяной бане, сухой остаток экстрагировали этилацетатом в аппарате Сокслета. Удаляли этилацетат и остаток перекристаллизовывали из воды. Получали кристаллы массой 2,95 г с температурой плавления 225-227°C. Выход 40%.

7-Амино-3-трет-бутил-4-оксо-6H-пиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-8-карбонитрил

К суспензии 3,21 г (15 ммоль) 4-амино-6-трет-бутил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4H)-она в 10 мл пиридина прибавляли 1,13 г (21 ммоль) малондинитрила и кипятили 3,5-4 ч. Охлаждали, отфильтровывали осадок, сушили на воздухе. Очистку проводили из пиридина. Получали белые кристаллы массой 3,16 г с температурой плавления >305°C (разл.). Выход 91%.

2-Амино-4-метокси-6-трифторметил-1,3,5-триазин

21 г (0,25 моль) N-циангуанидина, 3,4 г (0,025 моль) безводного хлорида цинка и 160 г (1,25 моль) метилового эфира трифторуксусной кислоты загружали в 400 мл метанола, нагревали до 50°C и в течение

10 ч добавляли 50 г (0,27 моль) 30%-ного раствора метилата натрия. Затем растворитель практически полностью удаляли, остаток промывали 250 мл воды и 250 мл разбавленной соляной кислоты и сушили при 60°C/20 мм. рт. ст. Получали бесцветные кристаллы массой 43,2 г с температурой плавления 161-163,5°C. Выход 89%.

2-Амино-4-этокси-6-трифторметил-1,3,5-триазин

К 46 г этанола добавляли 8,4 г (0,1 моль) N-циангуанидина и 35,5 г (0,25 моль) этилового эфира трифторуксусной кислоты. Далее добавляли в течение 5 мин суспензию 8,5 г (0,125 моль) метилата натрия в 39,8 г этанола и вводили добавку – 5,66 г (0,05 моль) хлорида кальция. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 7 ч. Охлаждали до 20°C и добавляли 0,5 мл концентрированной соляной кислоты. Отгоняли этанол, реакционную смесь охлаждали и добавляли 100 мл дистиллированной воды, осадок отфильтровывали и промывали 50 мл дистиллированной воды, сушили при 50°C/20 мм. рт. ст. и получали кристаллы массой 18,6 г с температурой плавления 124-125°C. Выход 89%.

6-Амино-4-метил-2-метокси-1,3,5-триазин

Кипятили 2,5 г (30 ммоль) дициандиамида, 4,8 г (35 ммоль) хлорида цинка и 8 мл (198 ммоль) метанола при перемешивании 4 ч, охлаждали, фильтровали, промывали на фильтре 2x10 мл метанола, сушили на воздухе и получали 7,3 г с температурой плавления 215°C (разл.) комплекса *O*-метилгуанилизомочевины и хлорида цинка. Выход 96,9%.

К 5,0 г (19,8 ммоль) *O*-метилгуанилизомочевины и хлорида цинка прибавляли 15 мл триэтиламина и 10 мл ацетонитрила. К полученной суспензии при перемешивании приливали 4 мл (42,4 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную смесь кипятили 2,5 ч и фильтровали. Осадок промывали 2x10 мл ацетонитрила, сушили на воздухе и получали кристаллы массой 2,62 г с температурой плавления 258-260°C. Выход 94,1%.

2-Амино-4-хлор-6-трифторметил-1,3,5-триазин

Раствор 21 г (0,1 моль) 2-амино-4-метилтио-6-трифторметил-1,3,5-триазина в 0,2 л ледяной уксусной кислоты насыщали при 20-25°C газообразным хлором (15 мин). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 20°C, барботировали газообразный азот в течение 1 ч, выливали реакционную смесь в 1 л охлажденного льдом водного

раствора 70 г гидроксида натрия и перемешивали в течение 5 мин. После экстракции этилацетатом органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали перемешиванием в гептане. Фильтровали, сушили и получали белые кристаллы массой 12 г с температурой плавления 109°C. Выход 60%.

2,6-Дихлор-6-этил-1,3,5-триазин

К суспензии 18,5 г (0,1 моль) цианурхлорида в 50 мл толуола прибавляли 19,6 г (0,15 моль) этилмагнийбромид в диэтиловом эфире при температуре 10-15°C. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 ч. Добавляли водный раствор соляной кислоты и делили фазы. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали перегонкой и получали жидкость массой 11,2 г с температурой кипения 83°C/17 мм. рт. ст. Выход 63%.

2,4,6-Триамино-1,3,5-триазин

Реакцию аминирования цианурхлорида проводили в запаянных стеклянных ампулах объемом 150-200 мл, которые нагревали на силиконовой бане. В каждом опыте использовали 1 г (0,0054 моль) цианурхлорида и 20 мл раствора аммиака. После проведения реакции реакционную массу охлаждали, ампулы вскрывали и содержимое выливали в стакан. Обмывали трубки 20 мл горячей воды и добавляли к реакционной массе. Полученную смесь нагревали до кипения и проводили горячее фильтрование. Выпавший после 8-10 ч стояния при 18-20°C осадок меламина отфильтровывали и сушили при 110°C. Целевой продукт содержит не менее 97,5-98,0% меламина. Перекристаллизовывали и получали кристаллы массой 0,53 г с температурой плавления 345°C (разл.). Выход 78%.

3,6-Бис(2-хлорфенил)-1,2,4,5-тетразин

К раствору 25 г 85%-ного гидразингидрата в 300 мл дистиллированной воды при перемешивании добавляли по каплям одновременно раствор 43,6 г едкого натрия в 150 мл дистиллированной воды и 180,25 г 2-хлорбензилхлорида. После добавления реакционную смесь выдерживали при перемешивании и комнатной температуре 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали смесью ацетон:вода (1:1), сушили и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты. Получали

N,N-бис(2-хлорбензил)гидразин – кристаллы массой 97,5 г с температурой плавления 217-219°C.

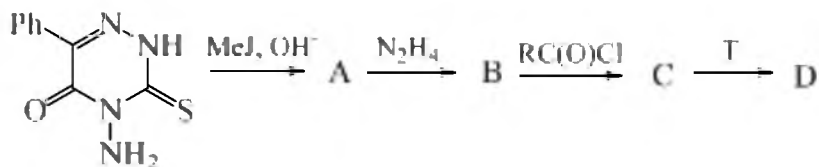
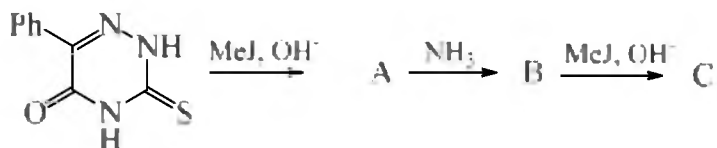
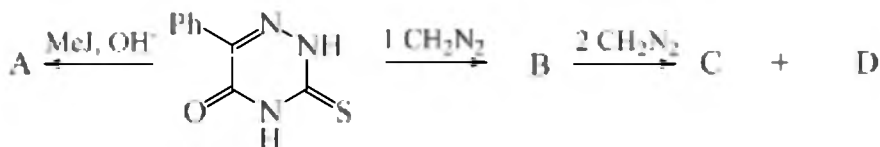
850 мл (7,5 моль) 1,2-дихлорбензола и 443,5 г (2,1 моль) пятихлористого фосфора нагревали до 110°C и при перемешивании порциями добавляли 164,7 г (0,53 моль) N,N-бис(2-хлорбензил)гидразина. Перемешивали 1 ч при данной температуре. Избыток пятихлористого фосфора и 1,2-дихлорбензола удаляли под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из метанола и получали кристаллы массой 58,0 г с температурой плавления 105-107°C. Выход 36%.

3,6-Дифенил-1,2,4,5-тетразин

Нагревали 1,36 г (0,01 моль) гидразида бензойной кислоты и 5 г (0,2 моль) фенилтетрахлорфосфорана до 135°C и выдерживали 8 ч, охлаждали, разлагали водой при перемешивании и промывали несколько раз водой, удаляя воду декантацией. Приливали 5%-ный раствор бикарбоната натрия, размешивали, отделяли масло, растирая его с 10 мл спирта, отфильтровывали кристаллы, растворяли на фильтре в бензоле. Отгоняли бензол из фильтрата, остаток перекристаллизовывали из этанола и получали кристаллы массой 0,7 г с температурой плавления 195-196°C. Выход 60%.

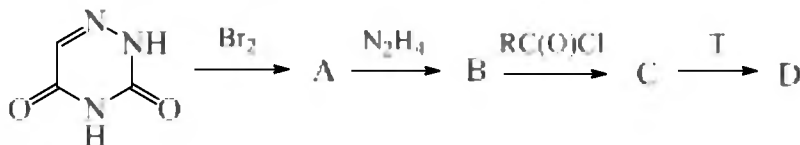
Упражнения

1. Докажите ароматичность 1,2,3-триазинов, 1,2,4-триазинов и 1,3,5-триазинов.
2. Перегруппировкой соответствующего циклопропанилазида получите 5-метил-4,6-дифенил-1,2,3-триазин. Какой продукт можно получить при его термоллизе?
3. Напишите реакции гидролиза 4-R-1,2,3-бензотриазина в разбавленной и концентрированной соляной кислоте. Назовите продукты реакции.
4. Какие продукты метилирования получают при действии йодистого метила или диметилсульфата в щелочной среде на 4-оксо-3*H*-1,2,3-бензотриазин?
5. Предложите возможные методы получения 4-амино-3,5-диоксо-6-R-2*H*-1,2,4-триазина. Напишите реакции.
6. Получите 3,5,6-триметил-1,2,4-триазин двумя различными методами. Приведите схемы получения.
7. Напишите реакции в схемах превращений:



8. Можно ли получить продукты О-алкилирования при действии диметилсульфата на 3,5-диоксо-2*H*,4*H*-1,2,4-триазин (6-азаурацил). Какие продукты метилирования выделяют? Напишите реакции и назовите продукты.

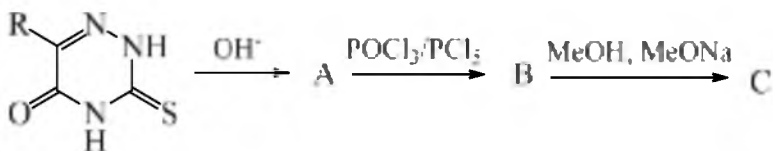
9. Напишите реакции в схеме превращения:



10. Какой атом хлора более подвижен в реакциях нуклеофильного замещения в 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазине? Напишите реакции его взаимодействия с метанолом в присутствии метилата натрия, если использовали: а) эквимольное количество метанола; б) двухкратный избыток метанола; в) избыток метанола.

11. Получите 5-метиламино-3-гидразино-6-фенил-1,2,4-триазин, используя в качестве исходного соединения 3,5-дибром-6-фенил-1,2,4-триазин. Предложите механизм замещения брома на гидразиновую группу.

12. Напишите реакции в схеме превращения:



13. Какие продукты реакции можно выделить при действии на 3-тио-5-оксо-2H,4H-1,2,4-триазин окислителей: а) раствора Люголя в щелочной среде; б) пероксида водорода в щелочной среде; в) надуксусной кислоты.

14. 3,5,6-Триметил-1,2,4-триазин вступает в реакцию Дильса-Альдера. Напишите реакцию с использованием агентов на свое усмотрение.

15. Ацилирование хлорангидридами карбоновых кислот и этилхлорформиатом 3-гидразино-5,6-дифенил-1,2,4-триазина приводит к продуктам различного строения. Напишите реакции и назовите продукты.

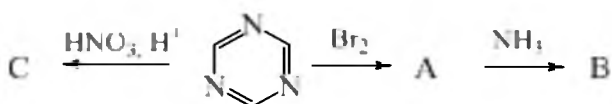
16. Получите незамещенный 1,3,5-триазин известными вам методами. Какие из них являются промышленными?

17. Замещенные 1,3,5-триазины получают тримеризацией производных нитрила. Укажите условия получения 2,4,6-триметил-1,3,5-триазина, 2,4,6-трифенил-1,3,5-триазина и 2,4,6-триамино-1,3,5-триазина и напишите реакции их получения.

18. Практическое применение меламина, циануровой кислоты и хлористого цианура.

19. Какие продукты тримеризации можно получить при взаимодействии ацетонитрила и бутиронитрила (2:1)? Напишите уравнение реакции.

20. Напишите реакции в схеме превращения:

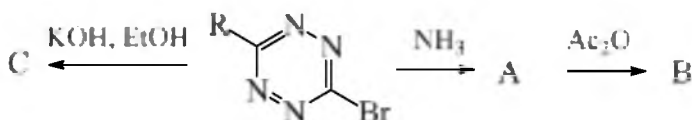


Назовите полученные продукты.

21. Как меняется основность в ряду 1,5-триазинов с увеличением атомов хлора в цикле?

22. Подвижность атомов хлора в цианурхлориде меняется с введением электроноакцепторных или электронодонорных заместителей в цикл. Покажите на примере замещения атомов хлора на аммиак и укажите условия проведения реакций.

23. Получите 2-гидразино-4,6-диметил-1,3,5-триазин цепочкой превращений исходя из 2-гидрокси-4,6-диметил-1,3,5-триазина. Напишите реакции.
24. Напишите реакции Дильса – Альдера, в которых принимают участие замещенные 1,3,5-триазина.
25. По методу Пиннера получите 3,6-диметил-1,2,4,5-тетразин.
26. Напишите реакции в схеме превращения:



Назовите продукты реакций.

27. Из 3-хлор-1,2,4,5-тетразина с использованием приемов органической химии получите 1,2,4,5-тетразин-3-карбоновую кислоту.
28. Получите конденсированные системы (на ваше усмотрение) с использованием 3-гидразино-1,2,4,5-тетразина. Напишите реакции. Назовите продукты реакций.

ЛИТЕРАТУРА

Общая

1. Джоуль Дж. Химия гетероциклических соединений / Дж. Джоуль, К. Миллис ; пер. с англ. Ф. В. Зайцевой и А. В. Карчава. – М. : Мир, 2009. – 728 с.
2. Общая органическая химия / под ред. Д. Бартона и У. Д. Олисса. Т. 9. Азотсодержащие гетероциклы / под ред. П. Г. Сэммса ; пер. с англ. – М. : Химия, 1985. – 752 с.
3. Общая органическая химия / под ред. Д. Бартона и У. Д. Олисса. Т. 8. Кислородсодержащие, серосодержащие и другие гетероциклы / под ред. П. Г. Сэммса ; пер. с англ. – М. : Химия, 1985. – 800 с.
4. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений: учеб. пособие. – М. : Высш. школа, 1978. – 559 с.
5. Вацура К. В. Именные реакции в органической химии: справочник / К. В. Вацура, Г. Л. Мищенко. – М. : Химия, 1976. – 528 с.
6. Бокий Г. Б. Введение в номенклатуру ИЮПАК: Как назвать химическое соединение / Г. Б. Бокий, Н. А. Голубкова ; под ред. В. М. Потапова. – М. : Наука, 1989. – 183 с.

Дополнительная

1. Несынов Е. П. Химия производных 1,2,4-оксадиазола / Е. П. Несынов, А. П. Греков // Успехи химии. – 1964. – Т. 33, вып. 10. – С. 1184-1197.
2. Тырков А. Г. Химические превращения 1,2,4-оксадиазолов // Известия вуза. Серия «Химия и химическая технология». – 2003. – Т. 46, вып. 5. – С. 3-8.
3. Хмельницкий Л. И. Химия фуроксанов. Реакции и применение. – М., 1996. – 432 с.
4. Пятаков, Д. А. Высокоэнергетические материалы на основе азотсодержащих гетероциклов: учеб. пособие / Д. А. Пятаков, В. М. Чернышев. – Новочеркасск : НОК, 2013. – 84 с.
5. Колдобский, Г. И. Тетразолы / Г. И. Колдобский, В. А. Островский // Успехи химии. – 1994. – Т. 69, вып. 10. – С. 847-864.
6. Фридман, А. Л. Успехи химии N-нитрозаминов алифатического ряда / А. Л. Фридман, Ф. М. Мухаметин, С. С. Новиков // Успехи химии. – 1971. – Т. 41, вып. 1. – С. 64-94.
7. Яшунский В. Г. Химия сиднониминов / В. Г. Яшунский, Л. Е. Холодов // Успехи химии. – 1990. – Т. 59, вып. 1. – С. 54-91.
8. Верещагин Л. И. Синтез и свойства нитро-1,2,3-триазолов / Л. И. Верещагин, Ф. А. Покатилов, В. Н. Кижняев // ХГС. – 2008. – № 1. – С. 3-26.

9. Гапоник П. Н. Металлпроизводные тетразолов / П. Н. Гапоник, С. В. Войтехович, О. Ф. Ивашкевич // Успехи химии. – 2006. – Т. 75, вып. 6. – С. 569-603.
10. Кривопапов В. П. 1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца / В. П. Кривопапов, О. Г. Шкурко // Успехи химии. – 2005. – Т. 74, вып. 4. – С. 369-410.
11. Мызников Л. В. Лекарственные препараты в ряду тетразолов / Л. В. Мызников, А. Грабалек, Г. И. Колдобский // ХГС. – 2007. – Т. 1. – С. 3-14.
12. Константинова, Л. С. Синтез и свойства 1,2,3-дитиазолов / Л. С. Константинова, О. А. Ракитин // Успехи химии, 2008. – Т. 77, вып. 6. – С. 551-577.
13. The chemistry of Heterocyclic Compounds. Vol. 33. Chemistry of 1,2,3-triazines and 1,2,4-triazines, tetrazines and pentazines / H. Neunhoffer, P. Wiley. – N. Y., Chichester Brisbane, Toronto, 1978. – 1072 p.
14. Миронович Л. М. 1,2,4-триазины / Л. М. Миронович, В. К. Промоненков // Итоги науки и техники. Сер. «Органическая химия». – М., 1990. – Т. 22. – 267 с.
15. Neunhoffer H. "Tetrazines and pentazines" in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", vol. 3 / Eds. A. J. Boulton, A. McKillop. – Oxford : Pergamon. –1984. – P. 555-572.
16. Чарушин В. Н. Превращения азинов под действием 1,3-бифункциональных нуклеофилов / В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин // Успехи химии. – 1984. – Т. 59, вып. 10. – С. 1648-1674.
17. Мартин Д. Циклотримеризация $N\equiv C$ -содержащих соединений в 1,3,5-триазины / Д. Мартин, М. Бауер, В. А. Панкратов // Успехи химии. – 1978. – Т. XLVII, вып. 10. – С. 1814-1845.
18. Алексеева Н. В. Реакции пиридинов, пиримидинов и 1,3,5-триазинов при действии нуклеофильных агентов / Н. В. Алексеева, Л. Н. Яхонтов // Успехи химии. – 1990. – Т. 59, вып. 6. – С. 888-917.
19. Аксенов А. В. Применение реакций раскрытия цикла 1,3,5-триазинов в органическом синтезе / А. В. Аксенов, И. В. Аксенова // ХГС. – 2009. – № 2. – С. 167-190.
20. Толщина С. Г. 1,2,4,5-тетразины и азоло[1,2,4,5]тетразины: синтез и реакции с нуклеофилами / С. Г. Толщина, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин // ХГС. – 2013. – № 1. – С. 75-101.
21. Газиева, Г. А. Тиосемикарбазиды в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклических соединений / Г. А. Газиева, А. Н. Кравченко // Успехи химии. – 2012. – Т. 81, вып. 6. – С. 494-529.

Людмила Максимовна МИРОНОВИЧ
**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ
С ТРЕМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ**
Учебное пособие

Зав. редакцией
естественнонаучной литературы *М. В. Рудкевич*
Ответственный редактор *С. В. Макаров*
Выпускающие *О. И. Смирнова, Н. А. Крылова*

ЛР № 065466 от 21.10.97
Гигиенический сертификат 78.01.10.953.П.1028
от 14.04.2016 г., выдан ЦГСЭН в СПб
Издательство «ЛАНЬ»
lan@lanbook.ru; www.lanbook.com;
196105, Санкт-Петербург, пр. Юрия Гагарина, 1, лит. А.
Тел.: (812) 412-92-72, 336-25-09.
Бесплатный звонок по России: 8-800-700-40-71

Подписано в печать 28.07.17.
Бумага офсетная. Гарнитура Школьная. Формат 84×108^{1/32}.
Печать офсетная. Усл. п. л. 10,92. Тираж 100 экз.
Заказ № 330-17.
Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленного оригинал-макета
в ПАО «Т8 Издательские технологии».
109316, г. Москва, Волгоградский пр., д. 42, к. 5.