

На правах рукописи

ЛАЗИНА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕНТИНОВНА

**СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
И ВОЗМОЖНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
1,4,5,6-ТЕТРАГИДРО-1,2,4-ТРИАЗИНОНОВ-6**

Специальность 02.00.13 – Нефтехимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа-2003

Работа выполнена на кафедре прикладной химии и физики Уфимского государственного нефтяного технического университета.

Научный руководитель доктор технических наук, профессор
Хамаев Вагиз Хамаевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Зорин Владимир Викторович;
доктор химических наук, профессор
Кудашев Рифкат Хусаинович.

Ведущая организация Научно-исследовательский
технологический институт гербицидов
и регуляторов роста растений АН РБ.

Защита состоится “4” июня 2003 года в 12-00 на заседании диссертационного совета Д 212.289.01 при Уфимском государственном нефтяном техническом университете по адресу: 450062, Республика Башкортостан, г.Уфа, ул.Космонавтов,1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уфимского государственного нефтяного технического университета.

Автореферат разослан “30” апреля 2003года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Сыркин А.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Многие производные несимметричных триазинов известны как биологически активные соединения. Они обладают широким спектром практически ценных свойств и являются одним из перспективных классов гетероциклических соединений. Эти вещества предложены в качестве гербицидов и регуляторов роста растений, инсектицидов и фунгицидов, лекарственных и ветеринарных препаратов, а также стабилизаторов-антиоксидантов для полимеров. Привлекательна, с экологической точки зрения, способность несимметричных триазинов к биодegradации за более короткий срок по сравнению с симметричными триазинами, используемыми в настоящее время в качестве пестицидов. Однако известные возможности синтеза этих гетероциклических соединений ограничены доступностью исходного сырья, трудоемкостью методов получения и низкими выходами целевых продуктов, вследствие чего несимметричные триазины до настоящего времени не находят широкого применения.

Имеющиеся данные касаются в основном полностью ненасыщенных алкил- и арилзамещенных 1,2,4-триазинов и их производных с кислород-, азот-, серусодержащими функциональными группами в положениях –3 и –5, а также полифункционально замещенных 1,2,4-триазинов. Частично гидрированные несимметричные триазины с функциональными группами в положении –6 изучены недостаточно. Поэтому актуальными и перспективными представляются исследования по разработке методов синтеза и изучению физических, химических и биологических свойств гидрированных 1,2,4-триазинов с кислород-, азот-, серусодержащими функциональными группами в положении –6 с использованием в качестве исходных веществ промышленно доступных реагентов.

Работа выполнена в соответствии с научно-технической программой Министерства образования РФ «Научные исследования высшей школы в области химии и химических продуктов» (приказ Минобразования РФ от

08.02.2000г., № 391).

Цель работы. Разработка методов направленного синтеза гидрированных 1,2,4-триазинов с функциональными группами в положении –6 и выявление среди них соединений, обладающих пестицидными свойствами.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Анализ и обобщение литературных данных о методах синтеза и возможных областях применения производных 1,2,4-триазинов.

2. Разработка методов получения алкил- и арилзамещенных производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6 на основе доступных реагентов, выпускаемых промышленностью, – монохлоруксусной кислоты, гидразин-гидрата, карбоновых кислот и их хлорангидридов.

3. Изучение некоторых химических превращений полученных триазинов и синтез новых соединений ряда несимметричных триазинов с различными азот-, серу- и кислородсодержащими функциональными фрагментами в триазиновой структуре.

4. Определение пестицидной активности новых соединений.

Научная новизна. Впервые разработана новая схема синтеза алкил- и арилзамещенных производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6 конденсацией гидразида фенилглицина с карбоновыми кислотами или их хлорангидридами. Определены оптимальные условия получения указанных триазинов. Предложен новый способ получения 3-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиона-6 и 3-фенил-4-N-замещенных-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6 на основе гидразидов гиппуровой кислоты и ее N-замещенных. Подобраны условия циклизации указанных гидразидов.

Химическими превращениями указанных триазинов получены их производные, ранее не описанные в литературе. На основе 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиона-6 получены хлор-, этокси-, анилилотриазины и триазиноксиуксусная кислота; проведены реакции ацилирования и алкилирования по азоту в положении –1; реакциями замещения хлора в 6-хлор-4-фенил-1,2,4-триазине получены диалкиламино-, гидразино-, анилино-,

меркапто-, алкилтио- и этоксипроизводные. Взаимодействием 6-гидразино-4-фенил-1,2,4-триазина с альдегидами получены замещенные гидразоны 1,2,4-триазинов, взаимодействием гидразинотриазина с ангидридами кислот получены ацилированные производные. На основе 6-меркапто-4-фенил-1,2,4-триазина получены алкилтиотриазины, дисульфид и триазинсульфокислота.

Установлено, что ряд алкил- и арилзамещенных производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6, а также некоторые 4-фенил-1,2,4-триазины с азот- и серусодержащими функциональными группами в положении –6 обладают высокой пестицидной активностью.

Практическая ценность работы. Разработаны новые эффективные методы синтеза алкил- и арилзамещенных производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6 конденсацией гидразида фенилглицина с карбоновыми кислотами и их хлорангидридами или циклизацией производных гиппуровой кислоты. Исходные реагенты получены на основе доступного нефтехимического сырья.

Испытания новых соединений, проведенные в биологическом отделе НИТИГ, показали, что 3-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6, 4-фенил-5-фурфуриден-1,2,4-триазинов-6 и 1-бензоил-4-фенил-1,2,4-триазинов-6 представляют интерес как эффективные регуляторы роста и развития растений. Они рекомендованы для широких испытаний.

По результатам выполненных исследований разработаны и утверждены головным советом НИИРЕАКТИВ технические условия и лабораторные методики на пять соединений, которые вошли в каталог химических реактивов.

Апробация работы. Представленные в диссертации результаты были доложены на VI Международной научно-технической конференции «Проблемы строительного комплекса России» (17-19 апреля 2002 г., г.Уфа), XV Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (7-10 октября 2002 г., г.Уфа), VII Международной научно-технической конференции при VII Международной специализированной выставке «Строительство, коммунальное хозяйство,

энергоресурсосбережение-2003» (29-28 февраля 2003 г., г.Уфа).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 статей, тезисы двух докладов.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 161 странице, состоит из введения, 5 глав, основных выводов, списка литературы и приложения. Содержит 25 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

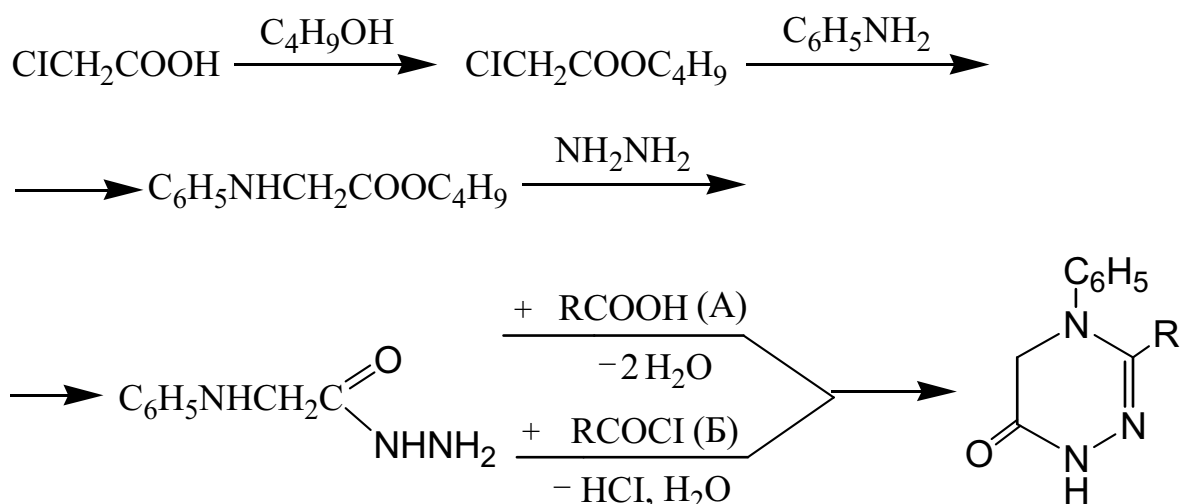
В первой главе приведен аналитический обзор литературных данных по методам синтеза, свойствам и возможным областям применения алкил- и арилзамещенных 1,2,4-триазинов и их производных с кислород-, азот-, серусодержащими функциональными группами в положении –3, –5 и –6, а также полифункциональнозамещенных 1,2,4-триазинов.

Во второй главе приведены характеристика исходного сырья, методики синтезов и анализов исходных и целевых продуктов.

В третьей главе изложены результаты исследований по синтезу алкил- и арилзамещенных производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6 (далее по тексту - триазины).

Как известно, для синтеза гетероциклических соединений часто с успехом применяются гидразиды кислот. Поэтому нами для синтеза целевых триазинов были намечены два способа на основе гидразидов замещенных аминокислот. По первому способу гидразид фенилглицина конденсировали с карбоновыми кислотами или их хлорангидридами, по второму способу подвергали циклизации гидразиды гипсуровой кислоты и ее N-замещенных. Исходным сырьем в обоих случаях была выбрана МХУК, так как хлор в ней может быть легко заменен на аминогруппу.

Синтезы на основе фенилглицина осуществляли по следующей схеме:



Метод А: R=H(1), C₆H₅(5);

Метод Б: R=CH₃(2), C₂H₅(3), C₃H₇(4), C₆H₅(5), ClCH₂(6).

Синтез триазинонов по этой схеме включает 4 стадии.

На первой стадии МХУК необходимо перевести в эфир во избежание солеобразования на последующих стадиях. Далее конденсацией бутилового эфира МХУК с анилином получали бутиловый эфир фенилглицина, который взаимодействием с гидразин-гидратом переводили в гидразид фенилглицина. Для получения целевых триазинонов гидразид фенилглицина конденсировали с карбоновыми кислотами или их хлорангидридами.

С целью подбора условий протекания реакции взаимодействия гидразида фенилглицина с муравьиной кислотой, обеспечивающих наибольший выход целевого продукта, проведен ряд экспериментов по методу опыт-точка. Изучалось влияние мольного соотношения реагентов, продолжительности реакции и температуры на выход целевого 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-6 (1). Реакцию проводили в среде диметилформаида, из которого триазин легко выделяется при добавлении холодной воды.

Установлено, что для получения целевого продукта с удовлетворительным выходом необходимо применение избытка гидразида, Оптимальное мольное соотношение реагентов составляет 1,25:1. Дальнейшее увеличение избытка гидразида нецелесообразно, т.к. это приводит к его

непроизводительному расходу и не дает существенного увеличения выхода. При эквимольном соотношении гидразида и кислоты выход не превышает 55%, уменьшаясь с увеличением избытка кислоты. При применении избытка кислоты происходит образование побочного продукта линейной структуры, который не циклизуется.

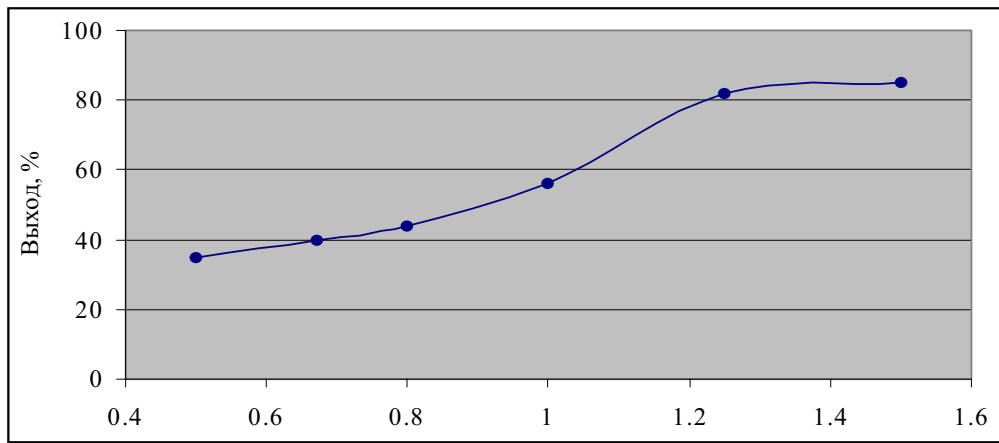
При образовании триазинонов по этой схеме протекают две реакции – ацилирование аминогруппы и взаимодействие гидразиногруппы с карбонильной. Обеим реакциям благоприятствует высокая температура, поэтому конденсацию гидразида фенилглицина с муравьиной кислотой проводили при температуре кипения растворителя, снижение температуры значительно снижает скорость протекания реакции.

Изучение зависимости выхода триазинона (1) от времени реакции показало, что оптимальное время реакции составляет 5 часов, увеличение продолжительности кипячения не приводит к существенному увеличению выхода.

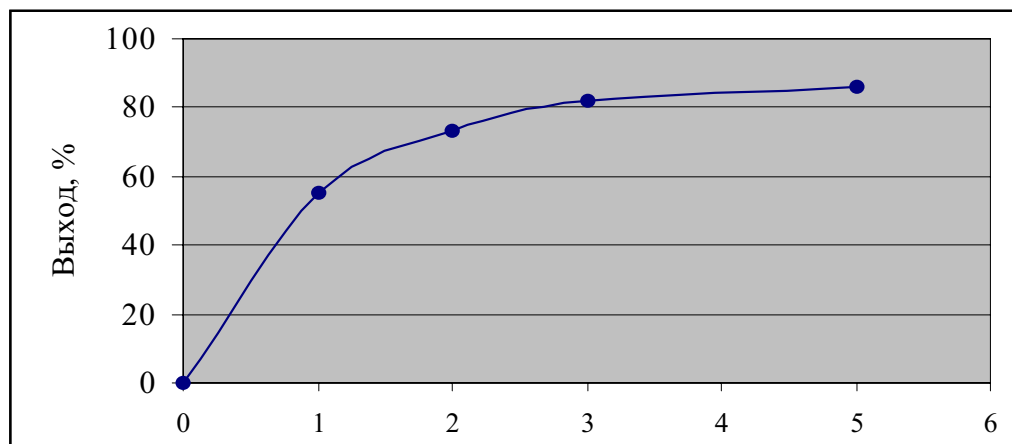
Результаты экспериментов изображены графически на рис. 1. Максимальный выход триазинона (1) составил 86%.

При получении триазинонов по методу А удовлетворительный выход был получен только при использовании муравьиной кислоты. С бензойной кислотой выход составил 49%, при использовании уксусной кислоты целевой триазинон был получен с незначительным выходом. При проведении реакции с пропионовой и масляной кислотами целевые триазиноны получить не удалось.

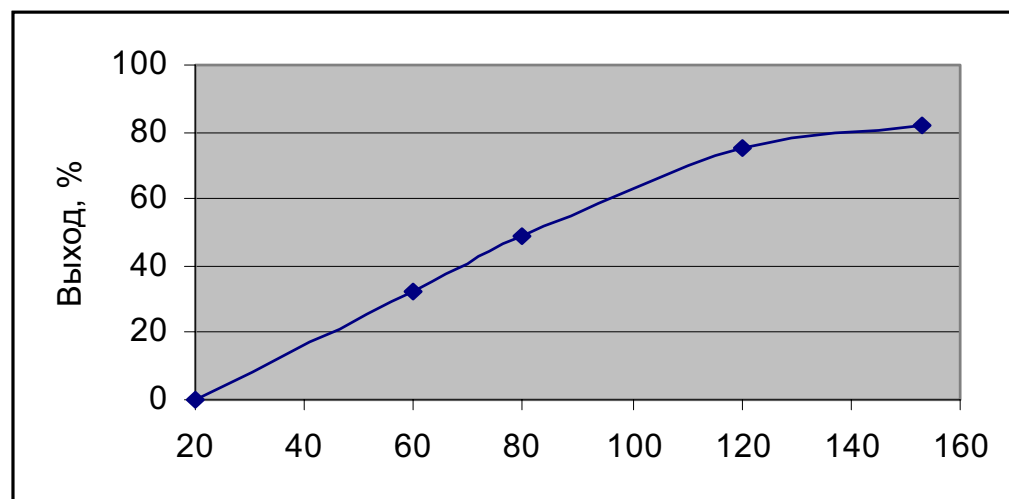
Поэтому для получения других триазинонов с различными заместителями в положении -3 нами использовались не сами кислоты, а их хлорангидриды (метод Б), которые, как известно, являются значительно более реакционноспособными, чем кислоты. Таким образом удалось получить несколько 3-замещенных-4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинонов-6 с максимальным выходом 66%. Причем наблюдалось уменьшение выхода с ростом длины алкильного радикала, вероятно, вследствие положительного индукционного влияния алкильных групп.



Количество гидразида фенилглицина на 1 моль
HCOOH, моль (153⁰C; 3 ч)



Продолжительность реакции, ч (153⁰C; 1,25:1)

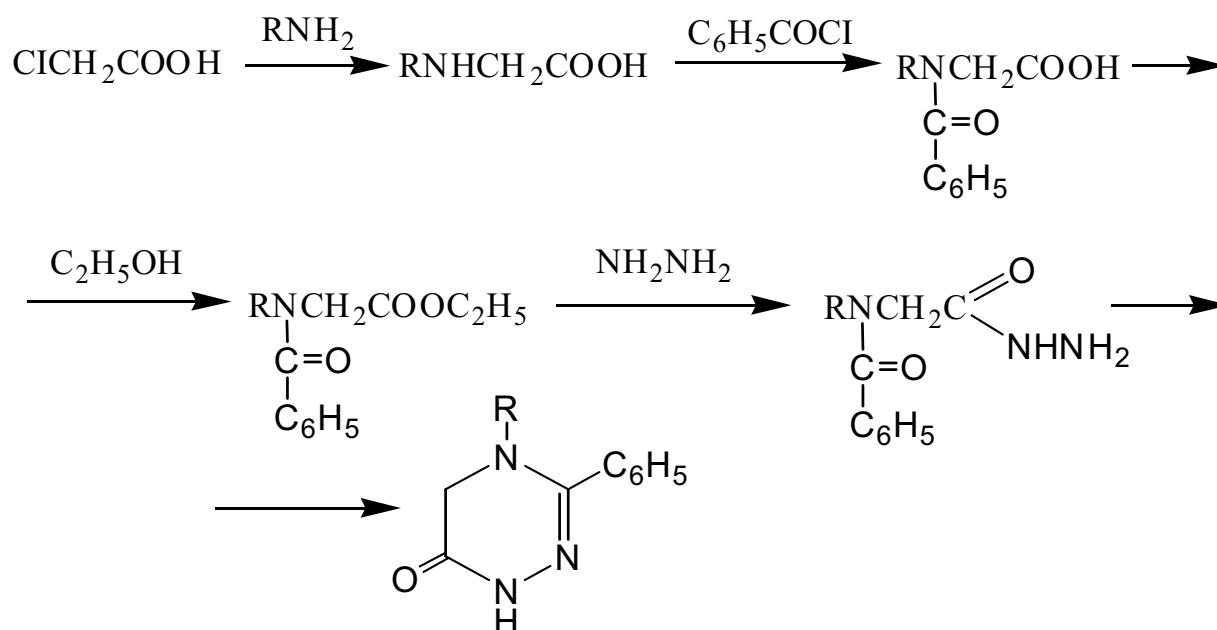


Температура, °C (1,25:1; 3 ч)

Рис.1. Зависимость выхода 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-6 от условий проведения реакции (мольного соотношения реагентов, продолжительности реакции, температуры)

Полученные 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазины-6 представляют собой кристаллические соединения белого цвета, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, ограниченно растворимые в спирте, мало растворимые в воде. Их физико-химические характеристики представлены в табл. 1.

По второму разработанному нами способу триазины получали циклизацией гидразидов гиппуровой кислоты и ее N-замещенных. Синтезы проводили на основе МХУК по схеме:



Здесь R=H(7), CH₃(8).

Гидразид N-фенилгиппуровой кислоты для получения 3,4-дифенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-6 синтезировали ацилированием эфира фенилглицина хлористым бензоилом с последующим гидразинолизом:

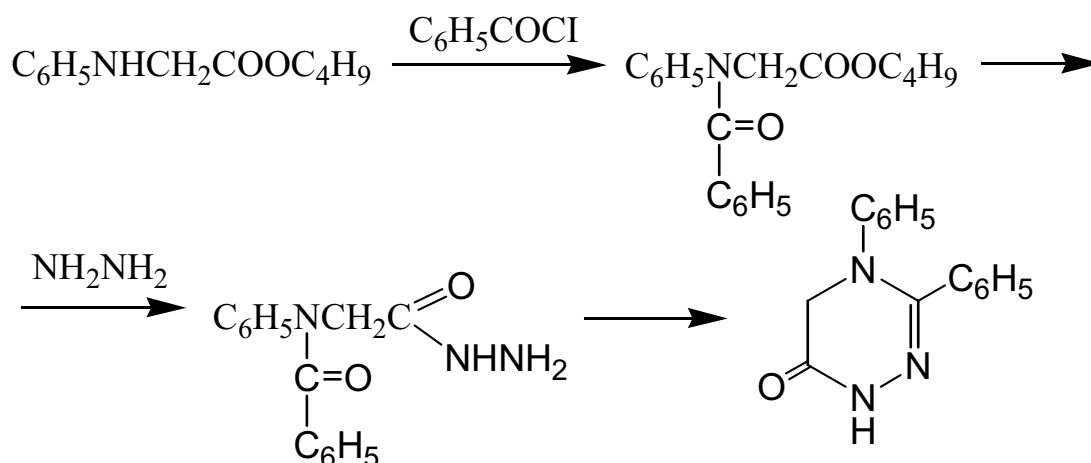
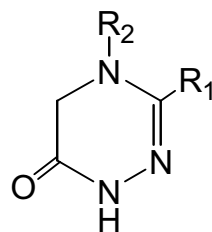


Таблица 1

Физико-химические характеристики алкил(арил)замещенных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6



Но- мер соед	R ₁	R ₂	Молек. масса	Тпл., °С	Выход, %	ИК-спектр, См ⁻¹	УФ- спектр, нм	Масс-спектр, m/e	ЯМР ¹³ С, м.д.
1	H	C ₆ H ₅	175	188	86	1610,1480, 1330,740	242,292	175,174,146, 105,104,77	147,61(C3),44,99(C5),168,42 (C6),147,61(C7),111,64(C8), 127,84(C9), 115,81(C10)
2	CH ₃	C ₆ H ₅	189	204	54	1620,1520, 1350,740	236,274	189,188,160,118, 105,77	
3	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	203	218	40	1620,1550, 1340,740	236,272	203,202,174, 132,105,77	
4	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	217	196	39	1610,1560, 1360,720	236,270	217,216,188, 146,105,77	
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	251	190	66	1650,1570, 1360,750	228,280	251,250,222, 180,105,77	
6	ClCH ₂	C ₆ H ₅	223,5	252	34	1670,1495, 1380,730,700	208,265	223,222,208, 166,77,49	
7	C ₆ H ₅	H	175	184	62	1620,1500, 1330,730	240,292	175,174,146, 104,103,77	166,07(C3),40,30(C5),170,29 (C6),133,16(C7),126,20(C8), 127,31(C9), 130,36(C10)
8	C ₆ H ₅	CH ₃	189	118	52	1625,1500, 720	228,276	189,188,160,118, 103,77,43	

Циклизацию гидразида гиппуровой и N-фенилгиппуровой кислоты проводили при непродолжительном кипячении их в щелочной среде. Целевые триазиноны выделяются при подкислении реакционной смеси соляной кислотой. Однако 3-метил-4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинон-6 таким путем получить не удалось, гидразид выделялся в неизменном виде.

Поэтому циклизацию гидразида N-метилгиппуровой кислоты проводили в растворе толуола азеотропной отгонкой реакционной воды с применением кислоты в качестве катализатора.

Такие различия в условиях проведения реакций вызваны, вероятно, различным влиянием заместителей у атома азота, который, в свою очередь, оказывает влияние на реакционную способность карбонильной группы. Метильный и фенильный заместители по-разному влияют на связанный с ними азот: метильная группа проявляет положительный индукционный эффект, локализуя электронную пару на атоме азота. Далее распределение электронной плотности в молекуле определяется конкуренцией атомов O и N в соответствии с их электроотрицательностью; смещение неподеленной пары электронов атома азота к углероду является причиной понижения электрофильной реакционной способности карбонильной группы. Фенильный заместитель оказывает противоположное влияние.

Выход триазинонов по этому методу составил 50-70%.

Полученные 3-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиноны-6 представляют собой кристаллические вещества белого цвета, растворимые во многих органических растворителях, ограниченно растворимые в воде. Их физико-химические характеристики приведены в табл.1. 3,4-Дифенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинон-6, полученный этим способом, идентичен по своим свойствам триазинону (5), синтезированному на основе гидразида фенилглицина.

В четвертой главе представлены результаты исследований некоторых химических превращений триазинона (1) с целью получения производных с фрагментами, потенциально повышающими биологическую активность

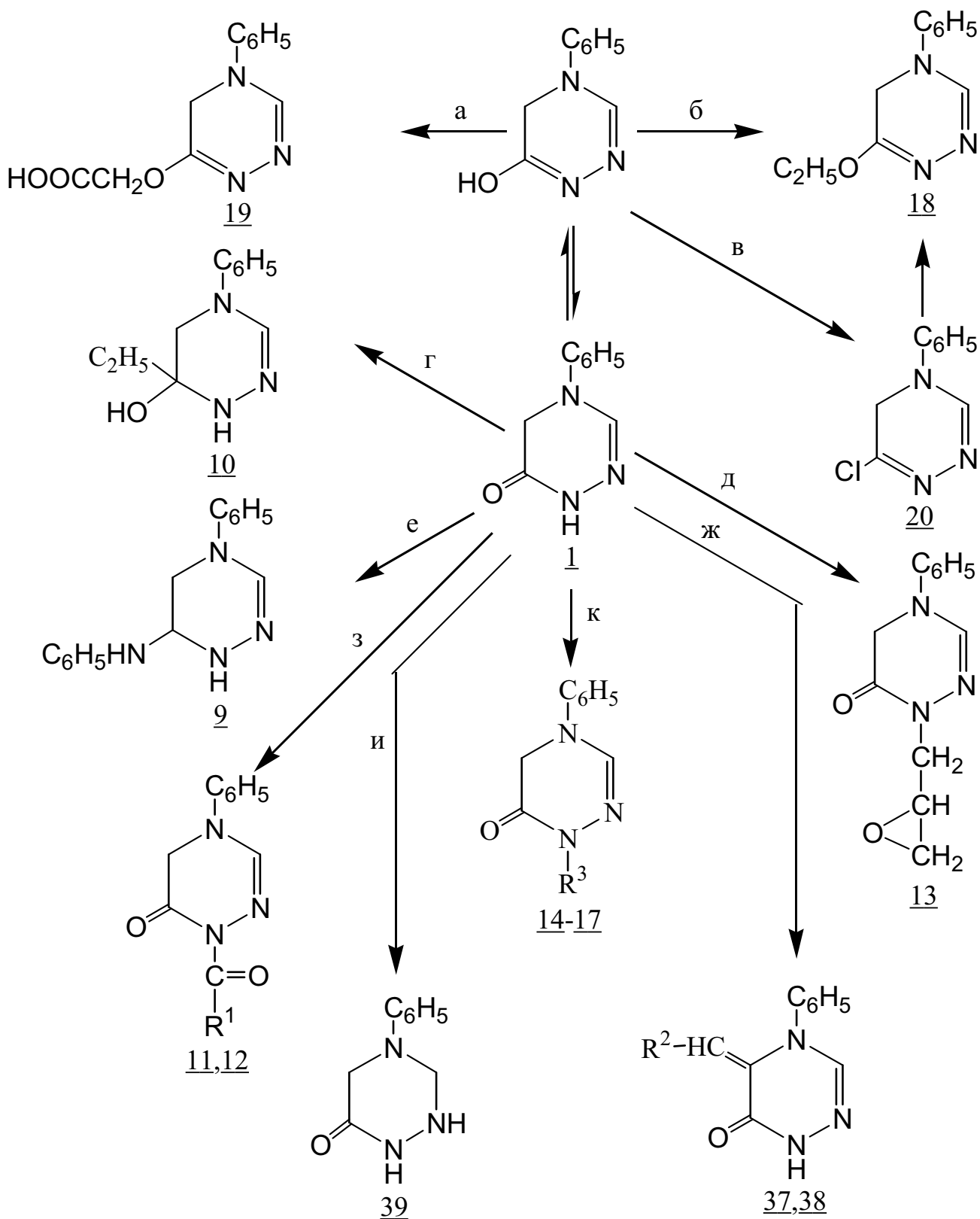
исследуемых соединений. За основу были взяты методики проведения реакций, известные для соединений сходного строения. Для каждого конкретного случая уточнены условия проведения синтеза, выделения и очистки.

Химические превращения триазинона (1) приведены на рис.2.

Для данного соединения характерна лактам-лактимная таутомерия. Существовая в двух таутомерных формах, триазинон (1) может вступать в химические реакции как в оксо-, так и в гидроксиформе в зависимости от действующего реагента и условий реакции. Поэтому при выборе методик химических превращений учитывалось, в какой форме триазинон вступает в реакцию, и подбирались соответствующие условия.

Были проведены некоторые реакции по оксогруппе 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-6 (1). Так, взаимодействием с анилином получен 6-анилино-4-фенил-1,2,4-триазин (9). Реакцию проводили в присутствии $POCl_3$ при температуре 130-140⁰С. Реакцией триазинона (1) с реактивом Гриньяра получен 4-фенил-6-гидрокси-6-этил-1,2,4-триазин (10), промежуточный продукт гидролизовали водой.

Триазинон (1) проявляет свойства вторичного амина и подвергается ацилированию и алкилированию по азоту в положении –1. Так, проведена реакция триазина (1) с эпихлоргидрином с образованием соединения (13). Взаимодействием с алкилгалогенидами получены 1-алкил-4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазиноны-6 (14-17). Кипячением соединения (1) в 20-кратном избытке уксусного ангидрида в течении нескольких часов получен 1-ацетил-4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинон-6 (12). Проведено ацилирование триазина (1) хлористым бензоилом, которое, с целью изучения влияния среды на ход реакции, осуществлялось двумя методами – в одном случае триазин (1) кипятили в бензоле с хлористым бензоилом в мольном соотношении 1:1 до прекращения выделения HCl, во втором случае ацилирование проводили в водном растворе КОН. Установлено, что pH среды оказывает существенное влияние на состав продуктов реакции: во втором случае выход целевого N-ацилированного производного (11) оказался намного



$R^1 = C_6H_5, CH_3$; $R^2 = C_4H_9O, C_6H_5$; $R^3 = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9$.

а- $ClCH_2COOH$; б- C_2H_5I ; в- $PCl_5 + POCl_3$; г- C_2H_5MgBr ; д-эпихлоргидрин;
 е- $C_6H_5NH_2$; ж- R^2CHO ; з- $C_6H_5COCl, (CH_3CO)_2O$; и- Zn/CH_3COOH ; к- R^3I .

Рис.2. Схема химических превращений 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-6

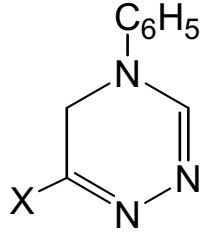
ниже, помимо него из реакционной массы было выделено значительное количество побочного продукта О-ацилирования гидроксиформы триазина, появление которого при проведении реакции в щелочной среде вызвано, очевидно, сдвигом таутомерного равновесия триазинона (1) в сторону гидроксиформы под действием оснований. Кроме того, в щелочной среде гидроксильная группа ионизирована, что способствует протеканию реакции О-ацилирования. При увеличении основности среды выход N-ацилированного продукта уменьшается, реакция протекает преимущественно в сторону образования продукта О-ацилирования.

В гидроксиформе триазин (1) обладает кислыми свойствами, характерными для соединений с гидроксильными группами у двойных связей, и довольно легко растворяется в растворах щелочей с образованием солей. За счет подвижности атома водорода триазинон (1) способен к реакциям его замещения. Таким образом при взаимодействии с иодистым этилом был получен 6-этоксид-4-фенил-1,2,4-триазин (18), алкилированием монохлоруксусной кислотой получили триазиноксидуксусную кислоту (19). Обе реакции проводились при нагревании триазина (1) с соответствующими реагентами в щелочной среде, где происходит образование анионов, обладающих высокой реакционной способностью. Физико-химические свойства соединений (18) и (19) приведены в табл.2.

Реакциями конденсации триазинона (1) с фурфуролом и с бензальдегидом получены 5-фурфурилиден- и 5-бензилиден-4-фенил-1,2,4-триазиноны-6 (37,38). Исходя из строения триазинона, можно предположить, что водород в положении -5 триазинового кольца будет обладать повышенной активностью вследствие электроноакцепторного действия атома азота с одной стороны и группы С=О с другой. При действии альдегидов на соединения с реакционноспособными метиленовыми группами, активированными действием подобных заместителей, происходят процессы, аналогичные альдольной конденсации, продукты которой легко теряют воду с образованием ненасыщенных соединений. В качестве конденсирующих средств необходимо

Таблица 2

Физико-химические характеристики 4-фенил-1,2,4-триазинов с азот-, кислород-, серу- и хлорсодержащими функциональными группами в положении –6



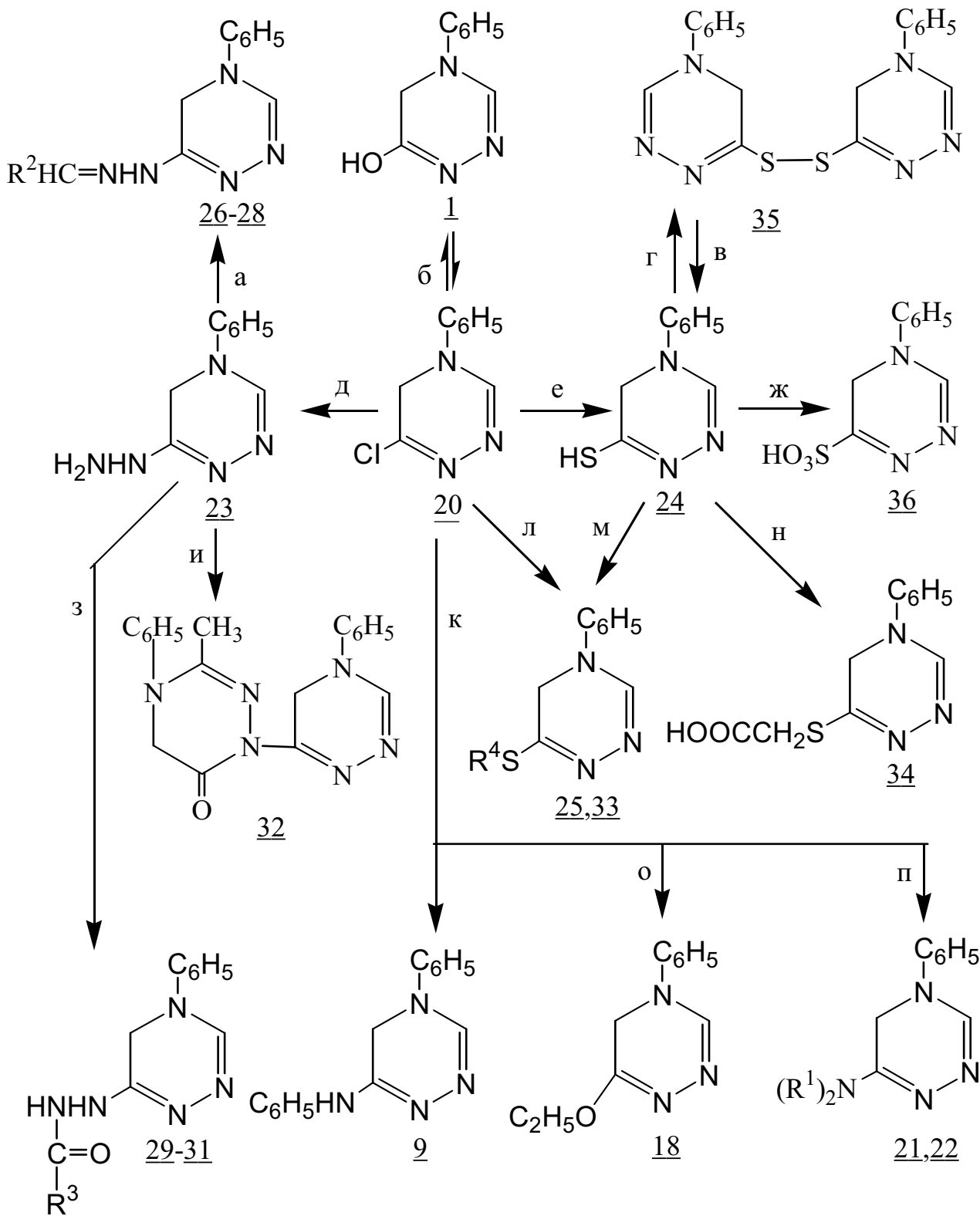
Номер соед.	X	Молек. масса	Температура плавления, °С	ИК-спектр, см ⁻¹	УФ- спектр, нм	Масс-спектр, m/e
18	OC ₂ H ₅	203	156	1600,1240	243,292	203,175,159,158,104,28
19	OCH ₂ COOH	233	244	2550,1720,1635,1230	248,300	233,216,188,160,158,104,28
20	Cl	193,5	150	1600,1500,760,700	243,293	193,158,130,104,28
21	N(C ₂ H ₅) ₂	230	196	1600,1340	242,292	230,158,130,104,72,28
22	N(C ₄ H ₉) ₂	286	180	1600,1330	242,292	286,158,130,128,104,28
23	NHNH ₂	189	96	3370,3320,1600	245,293	189,173,158,130,104
24	SH	191	310	2550,1610,1480,1160,650	232,284	191,190,162,105,59
25	SC ₄ H ₉	247	300	1600,640	232,284	247,190,162,105,59
33	SCH ₃	205	232	1560,690	232,285	205,190,162,105,59

применение веществ основного характера. Поэтому синтезы осуществлялись в среде диметилформаида, который выполнял функции и растворителя, и катализатора.

Проведена реакция гидрирования триазинона (1) действием цинка в уксусной кислоте на его спиртовый раствор с получением 4-фенил-гексагидро-1,2,4-триазинона-6 (39).

Хлорированием соединения (1) смесью PCl_5 и $POCl_3$ получен хлортриазин (20) с выходом 85%. Предполагается, что первая стадия этой реакции заключается в ацилировании гидроксильной группы с образованием сложных эфиров (например, $ROPOCl_2$). Образовавшиеся сложные эфиры подвергаются ионизации с удалением аниона галоида, вслед за которой происходит замещение анионом галогена по механизму нуклеофильного замещения. Реакции этого типа реализуются в соединениях, где гидроксильная группа находится под сильным электроноакцепторным влиянием. В данном случае такое влияние оказывают атомы азота триазинового кольца, которые, являясь по своей природе электроотрицательными элементами, смещают электронную плотность в свою сторону, что приводит к обеднению кольца электронами.

Хлортриазин (20) подвергался дальнейшим химическим превращениям, т.к. атом хлора в нем обладает высокой активностью благодаря электроноакцепторному влиянию соседнего атома азота триазинового кольца. На основе хлортриазина были получены различные азот-, серу- и кислородсодержащие производные, которые, в свою очередь, тоже подвергались химическим превращениям (представлены на рис. 3). В частности, при взаимодействии хлортриазина (20) с соответствующими диалкиламинами получены 6-диэтиламино- и 6-дибутиламино-4-фенил-1,2,4-триазины (21,22), реакцией с анилином синтезирован 6-анилино-4-фенил-1,2,4-триазин (9), идентичный по свойствам анилилотриазину, полученному на основе соединения (1) (рис.2). При кипячении хлортриазина (20) с избытком гидразин-гидрата в среде пиридина в течении 1,5 ч получен 6-гидразино-4-фенил-1,2,4-триазин (23). Далее были проведены реакции его с алифатическими



$R^1 = C_2H_5, C_4H_9$; $R^2 = C_6H_5, n\text{-Cl-C}_6H_5, C_3H_7$; $R^3 = CH_3, C_2H_5, C_3H_7$; $R^4 = CH_3, C_4H_9$.
a- R^2CHO , **б**- K_2CO_3 , **в**- Zn/H_2SO_4 , **г**- I_2 , **д**- N_2H_4 , **е**- $NaSH$ или $SC(NH_2)_2$, **ж**- H_2O_2 , **з**- $(R^3CO)_2O$, **и**-*N*-фенилацетилглицин, **к**- $C_6H_5NH_2$, **л**- C_4H_9SNa , **м**- R^4X ($X = I$ или Br), **н**- $ClCH_2COOH$, **о**- C_2H_5ONa , **п**- $(R^1)_2NH$.

Рис.3. Схема химических превращений 1,2,4-триазинов с хлор-, азот- и серосодержащими функциональными группами в положении -6

и ароматическими альдегидами, в результате которых синтезированы замещенные гидразоны 1,2,4-триазинов (26-28). Взаимодействие гидразинопроводного (23) с ангидридами кислот при 60-70⁰С в бензоле привело к ацилированию по гидразиновой группе с получением соединений (29-31). При конденсации с N-фенилацетилглицином атомы азота гидразиновой группы вошли в состав нового триазинового кольца с получением соединения (32).

6-Меркапто-4-фенил-1,2,4-триазин (24) получен из хлортриазина (20) двумя путями. В первом случае соединение (24) получено при действии на хлорпроизводное (20) гидросульфида натрия. Реакция проводилась в безводном этиловом спирте при насыщении сероводородом. Во втором случае образование C-S-связи происходило в результате взаимодействия хлортриазина с тиомочевинной с последующим гидролизом образовавшейся тиурониевой соли. Выходы меркаптотриазина составили 65% и 63% соответственно. Вторым способом отличается большей продолжительностью, но его преимущество состоит в том, что не требуется специальной подготовки реагентов.

Меркаптотриазин (24) по своей реакционной способности напоминает гидрокситриазин (1) – он также подвергается алкилированию, но при этом меркаптогруппа как более нуклеофильная алкилируется легче. Реакциями S-алкилирования меркаптопроизводного (24) галоидными алкилами и монохлоруксусной кислотой получены соответственно 6-алкилтиопроизводные (25,33) и триазинтиоуксусная кислота (34). По сути, эти реакции представляет собой нуклеофильное замещение в галогеналкиле. Протекание алкилирования осложняется наличием в молекуле замещенного триазина двух нуклеофильных центров – серы и азота кольца (N₁). Заряд в триазинил-анионе распределен между этими центрами, направление алкилирования будет определяться их относительной нуклеофильностью. Сравнение констант нуклеофильности для соединений, модельных по отношению к реакционным центрам триазина, показывает, что нуклеофильность серы превосходит нуклеофильность азота, и вероятнее протекание алкилирование по атому серы. Это подтверждается и

экспериментальными данными – основными продуктами алкилирования меркаптотриазина являются их алкилмеркаптопроизводные. Реакции протекают в щелочной среде, которая необходима для сдвига таутомерного равновесия, характерного для меркаптотриазина, в сторону тиольной формы, для придания триазину лучшей растворимости в воде и превращению его в соответствующий анион, что повышает его реакционную способность.

6-Бутилтио-4-фенил-1,2,4-триазин (25) синтезирован и по другому способу - реакцией хлортриазина (20) с меркаптидом натрия, полученным при действии на тиомочевину хлористого бутила. Спектральные характеристики и температура плавления бутилтиотриазина, полученного из хлортриазина (20) и из меркаптопроизводного (24) совпали.

Меркаптогруппа в триазине подвергается окислению, которое протекает различно в зависимости от условий реакции. При осторожном окислении две молекулы меркаптотриазина соединяются атомами серы с образованием дисульфида, при энергичном окислении двухвалентная сера меркаптогруппы переходит в шестивалентную с образованием производных серной кислоты. Таким образом при окислении меркаптотриазина элементарным иодом был получен дисульфид (35), который может быть восстановлен до исходного 6-меркапто-4-фенил-1,2,4-триазина. При действии перекиси водорода в щелочной среде была получена 4-фенил-1,2,4-триазин-6-сульфо кислота (36).

Проведены реакции замещения хлора на кислородсодержащие группы под действием этилата натрия с получением этоксипроизводного (18) и карбоната калия с получением гидрокситриазина (1). Гидрокситриазин по свойствам идентичен триазиному, полученному конденсацией гидразида фенилглицина с муравьиной кислотой, характеристики этокситриазина совпали со свойствами продукта, полученного взаимодействием соединения (1) с иодистым этилом.

Физико-химические характеристики 6-хлор-4-фенил-1,2,4-триазина и некоторых соединений, полученных на его основе приведены в табл.2.

Строение синтезированных соединений установлено с помощью УФ-,

ИК-, масс-спектров, для некоторых соединений и ЯМР¹³C-спектров, а также доказано встречными синтезами и химическими превращениями.

Установлено, что в ультрафиолетовой области полученные соединения имеют максимумы поглощения в интервале 200..300нм. В ИК-спектрах триазиновое кольцо дает интенсивную полосу поглощения в области 1480...1640 см⁻¹ и 700...750 см⁻¹. Полосы поглощения карбонильной группы находятся в области 1610...1650 см⁻¹, а также имеются сигналы в интервале 3190-3200 см⁻¹, характерные для гидроксигрупп. Присутствие полос поглощения карбонильной и гидроксильной групп указывает на наличие таутомерии.

Замена кислорода в положении –6 на другие группы приводит к появлению в спектрах полученных соединений полос поглощения, характерных для введенных заместителей.

В масс-спектрах синтезированных триазинов присутствуют интенсивные пики молекулярных ионов. Основное направление распада б-функционально замещенных 1,2,4-триазинов заключается в отщеплении заместителей в положении –6. Дальнейшее расщепление триазинового цикла происходит за счет элиминирования молекулы азота. Фрагментация оксо- и меркаптотриазинов происходит в двух направлениях, обусловленных наличием двух таутомерных форм – оксо- гидрокси и тиоксо-меркапто.

В результате проведенных исследований синтезировано 40 соединений, не описанных в литературе.

В пятой главе представлены результаты испытаний полученных соединений на биологическую активность.

В биологической лаборатории НИТИГ 14 соединений испытаны в качестве гербицидов и регуляторов роста растений. Рострегулирующую активность проявили 3-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинон-6, 4-фенил-5-фурфуриліден-1,2,4-триазинон-6 и 1-бензоил-4-фенил-1,2,4-триазинон-6. Они рекомендованы для расширенных полевых испытаний. Остальные соединения могут представлять интерес как потенциальные гербициды. Наиболее

эффективными в этом плане оказались дисульфид 4-фенил-1,2,4-триазина, 6-анилино- и 6-меркапто-4-фенил-1,2,4-триазины.

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый метод получения алкил- и арилзамещенных производных 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6 конденсацией гидразида фенилглицина с карбоновыми кислотами или их хлорангидридами.

2. Впервые проведена реакция конденсации гидразида фенилглицина с муравьиной кислотой с получением 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-6. Показано, что максимальный выход целевого продукта (86%) достигается при кипячении гидразида фенилглицина с муравьиной кислотой в среде ДМФА в течение 5 часов при мольном соотношении реагентов 1,25:1.

3. Установлено, что 3-замещенные-4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазины-6 могут быть получены конденсацией гидразида фенилглицина с хлорангидридами карбоновых кислот. Синтез необходимо проводить в среде пиридина при температуре 100⁰С в течение 3 часов, при мольном соотношении гидразид фенилглицина: хлорангидрид 1,2:1. При этом целевые продукты получают с выходами до 66%.

4. Впервые разработан способ получения 3-фенил-4-N-замещенных-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов-6 на основе гидразидов гиппуровой кислоты и ее N-замещенных. Подобраны условия циклизации указанных гидразидов, позволяющие получать триазины с выходами 50..70%.

5. Изучены некоторые химические превращения 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-6. Реакциями 4-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинона-6 получены хлор-, этокси-, анилотриазины и триазиноксиуксусная кислота; проведены реакции ацилирования и алкилирования по азоту в положении –1; замещением хлора в 6-хлор-4-фенил-1,2,4-триазине получены диалкиламино-, гидразино-, анилино-, меркапто-, алкилтио- и этоксипроизводные. Реакциями 6-гидразино-4-фенил-1,2,4-

триазина получено 7 новых соединений. На основе 6-меркапто-4-фенил-1,2,4-триазина получены алкилтиотриазины, дисульфид и триазинсульфокислота.

6. Впервые синтезированы и исследованы физико-химические и спектральные характеристики 40 соединений 1,2,4-триазинового ряда. Главным советом НИИРЕАКТИВ утверждены лабораторные методики и технические условия получения пяти новых соединений.

7. Исследована биологическая активность 14 синтезированных новых соединений. Установлено, что самой высокой рострегулирующей активностью обладают 3-фенил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинон-6, 4-фенил-5-фурфурилен-1,2,4-триазинон-6 и 1-бензоил-4-фенил-1,2,4-триазинон-6, которые предложены для расширенных испытаний.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Хамаев В.Х., Лазина Е.В., Мазитова А.К. О получении 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинонов-6 // БХЖ. – 2002. – Т.9. - № 2. – С. 5-7.

2. Мазитова А.К., Лазина Е.В., Сэйнт-Клэр Э., Хамаев В.Х. Химические превращения несимметричных триазинонов-6. N-ацилирование // Материалы VI Международной научно-технической конференции при VI Международной специализированной выставке «Строительство, архитектура, коммунальное хозяйство-2002». – Уфа. - 2002. – С. 197-198.

3. Мазитова А.К., Лазина Е.В., Хамаев В.Х., Шайбаков К.А. Получение этоксипроизводных несимметричных триазинонов-6 // Там же. – С. 198...200.

4. Лазина Е.В., Мазитова А.К., Хамаев В.Х., Павлова Ю.А. Химические превращения несимметричных триазинонов-6. Получение гидразино- и меркаптопроизводных // Там же. – С. 200-201.

5. Хамаев В.Х., Э. Сэйнт-Клэр, Сухарева И.А., Лазина Е.В., Мазитова А.К. О синтезе диоксо-1,2,4-триазинов // БХЖ. – 2002. – Т.9. - №1. – С.29-32.

6. Лазина Е.В., Хамаев В.Х., Мазитова А.К. Некоторые химические превращения гидрированных 1,2,4-триазинонов-6 // Химические реактивы,

реагенты и процессы малотоннажной химии: Материалы XV Международной науч.-техн. конф.– Уфа, 2002. – Т.2. – С. 74-78.

7.Хамаев В.Х., Мазитова А.К. Лазина Е.В., Сухарева И.А. Получение и химические превращения несимметричных триазинов с азот- и серусодержащими функциональными группами в положении –6 // БЖХ. – 2002. – Т.9. - № 4. – С.25-29.

8.Хамаев В.Х., Мазитова А.К. Лазина Е.В., Сухарева И.А. Реакции окисления 6-меркапто-4-фенил-1,2,4-триазина // Материалы VII Международной научно-технической конференции при VII Международной специализированной выставке «Строительство, коммунальное хозяйство, энерго- ресурсосбережение-2003». – Уфа. – 2003. – С. 209-211.

9.Хамаев В.Х., Мазитова А.К. Лазина Е.В., Сухарева И.А. Получение и некоторые химические превращения 6-гидразино-4-фенил-1,2,4-триазина // Там же - С. 211-213.