

РГАСНТИ 31.21.27, 61.37.35, 68.37

ISSN 0137—0251

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО НАУКЕ И ТЕХНИКЕ

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ВСЕСОЮЗНЫЙ ИНСТИТУТ НАУЧНОЙ И ТЕХНИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ  
(ВИНИТИ)

# ИТОГИ НАУКИ И ТЕХНИКИ

СЕРИЯ

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Том 22

1,2,4-ТРИАЗИНЫ

Научный редактор проф. Швехгеймер Г. А.

Серия издается с 1975 г.



МОСКВА 1990

Главный редактор информационных изданий ВИНТИ  
проф. *П. В. Нестеров*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

информационных изданий по химии

Главный редактор проф. *В. В. Бондарь*

Члены редакционной коллегии: акад. *М. В. Алфимов*,  
к. х. н. *И. И. Брык*, акад. *М. Е. Вольпин*, к. т. н. *Г. И. Гладкова*,  
к. х. н. *Г. П. Гончарук* (ученый секретарь редколлегии),  
акад. *П. С. Зефирова*, акад. *Н. С. Ениколопов*, акад. *М. И. Кабачник*,  
к. т. н. *В. Г. Карпеченко*, акад. *В. В. Кафаров*, к. т. н. *Г. С. Климова*,  
к. т. н. *И. А. Крылова*, акад. *Я. М. Колотыркин*, акад. *В. А. Коптюг*,  
к. х. н. *Н. С. Лялюшко*, к. т. н. *М. М. Мельникова*, к. т. н. *Г. Л. Мищенко*,  
к. х. н. *Т. Л. Ренард*, к. х. н. *Е. Л. Розенберг*, к. ф.-м. н. *Э. В. Семенова*,  
к. х. н. *И. К. Соковикова*, чл.-корр. АН СССР *И. В. Торгов*,  
к. х. н. *И. Д. Цветкова*, к. х. н. *Л. М. Шулов*

Рецензенты:

д. х. н. *Литвинов В. П.*, д. х. н. *Смушкевич Ю. И.*

## 1,2,4-ТРИАЗИНЫ

*Миронович Л. М., Промоненков В. К.*

### ВВЕДЕНИЕ

Задачи повышения уровня производства, качества продовольственной продукции и охраны здоровья населения, стоящие перед страной, требуют поиска новых высокоэффективных химических средств защиты растений (пестицидов) и лекарственных средств.

Одним из наиболее перспективных направлений решения этих задач является развитие исследований и разработок в области химии гетероциклических соединений. 1,2,4-Триазины относятся к сравнительно мало исследованным классам гетероциклов, но тем не менее весьма перспективны в отношении поиска среди них новых биологически активных веществ. Об этом свидетельствует обнаружение в рассматриваемом структурном ряду некоторых высокоэффективных пестицидов (метрибузин, метамитрон и др.) и фармацевтических препаратов.

Химия 1,2,4-триазинов относительно мало освещена в литературе. Из имеющихся источников можно отметить вышедший в 1978 г. на английском языке 33 том известного издания по органической химии [1—6], а также более ранние работы других авторов.

В связи с проведением целенаправленных исследований в этой области по поиску, в частности, новых высокоэффективных химических средств защиты растений, в том числе с участием авторов, в данной работе рассмотрены прежде всего результаты исследований за последние 10—15 лет. Целью работы ставилось в значительной мере традиционное обобщение материала, который должен был стать удобным и полезным в обращении синтетикам, физико-химикам и в определенной степени биологам, интересующимся вопросами физиологической активности химических структур.

Авторам трудно судить насколько удачной оказалась реализация их замысла, и они с искренней благодарностью примут любые замечания и предложения по совершенствованию издания.

Границы излагаемого материала отделяют его от конденсированных с другими циклами систем рассматриваемого типа. В монографии подробно освещены физико-химические и спектральные характеристики, методы получения, химические свойства неконденсированных 1,2,4-триазинов. Обширный материал, касающийся спектральных свойств соединений ряда 1,2,4-триазинов (ИК-, УФ-, ПМР, масс-спектрологии), может быть использован при установлении строения новых соединений данного ряда. Принята классификация 1,2,4-триазинов по типу функциональных групп (заместителей) в триазиновом цикле. Последовательно рассмотрены алкил(арил)-, галоген-, amino-1,2,4-триазины. Значительное внимание уделено выделенным в отдельный раздел, как наиболее важным в практическом отношении асимметричным триазином, имеющим заместитель в положении 4 кольца. Далее представлены карбонильные и дикарбонильные соединения, а также карбоксилсодержащие триазины, т. е. охвачены практически все функциональные производные. Отдельно рассмотрены частично или полностью насыщенные 1,2,4-триазины.

Каждый раздел содержит методики синтеза конкретных наиболее типичных соединений рассматриваемых рядов, что позволяет в некоторых случаях избежать обращения к оригинальным источникам, подчас труднодоступным. В разделах дается также краткая характеристика биологической активности, проявляемой описываемыми соединениями. Для некоторых практически значимых веществ приводятся более подробные сведения, позволяющие сравнить их коммерческий уровень с таковым для продуктов иных химических структур и обладающих аналогичными прикладными свойствами, например гербицидными.

В изложении широко представлены патенты фирм ведущих стран мира, что дополнительно свидетельствует о значительных прикладных возможностях рассматриваемых направлений. Общий список цитированной литературы включает около 900 наименований.

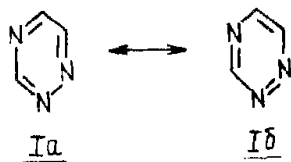
Монография обращена к широкому кругу специалистов, работающих в области химии гетероциклических соединений, пестицидов, физиологически активных веществ разнообразной направленности.

## 1. АЛКИЛ(АРИЛ)-1,2,4-ТРИАЗИНЫ

### 1.1. Физико-химические и спектральные характеристики

Соединения этого класса известны давно. Основные работы по синтезу и исследованию химических свойств проведены в 50—60-х гг. Незамещенный 1,2,4-триазин (I) был получен в 1966 г. Строение его обычно выражают мезомерными структу-

рами (Ia) и (Iб). Сравнение значений экспериментальных и расчетных длин связей с аналогичными величинами других полиазобензолов показывает, что преобладает вклад структуры Ia:



Незамещенный I и большинство его низших алкилзамещенных являются жидкостями, которые при хранении на холоду темнеют, а 1,2,4-триазин превращается в твердую смолу состава 1,2,4-триазин·Н<sub>2</sub>О. Обычно 1,2,4-триазин выделяют в виде хлористоводородной соли состава 1,2,4-триазин·НСl или 1,2,4-триазин·2НСl, которые отличаются температурами плавления и представляют собой твердые вещества, стабильные при хранении. Триазины с ароматическими гетероциклическими заместителями — твердые вещества, устойчивые при хранении. Легко растворяются в органических растворителях, а чисто алифатические — даже в воде. Труднорастворимые алкиларилзамещенные 1,2,4-триазины растворяются в разбавленных минеральных кислотах и хорошо выделяются при добавлении щелочи, что используют при их очистке. Образуют соли с различными кислотами, которые получают добавлением безводных кислот к растворам 1,2,4-триазинов в органических растворителях [1, 2]. 1,2,4-Триазины и низшие алкилпроизводные мало устойчивы в щелочной среде. Период полураспада в 0,5 н. NaOH составляет 4,25 ч для 1,2,4-триазина и 168 ч — для 3-метил-1,2,4-триазина,

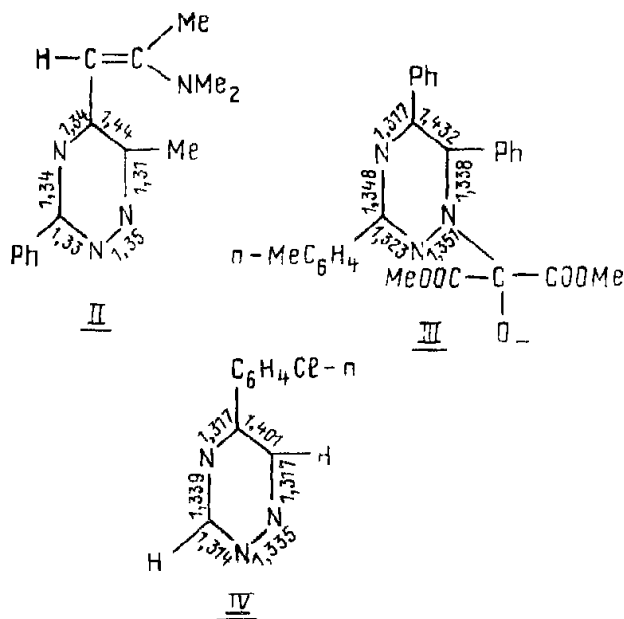
Малая стабильность незамещенного I, по-видимому, обусловлена электродефицитностью триазинового кольца, в сочетании с асимметрией в распределении заряда. Наиболее обеднено электронами положение 5 кольца, представляющего собой положительный конец диполя. Отрицательный конец диполя — атом азота в положении 4 кольца, имеющий определенное сходство с азотом в пиридиновом кольце. Потемнение 1,2,4-триазина при хранении может быть связано с образованием смолы путем полимеризации по ионному механизму с раскрытием цикла. Образующийся полимер, содержащий в основной цепи сопряженные двойные связи, окрашен в темный цвет. При образовании солей (например, 1,2,4-триазин·НСl) протонируется нуклеофильный центр, и самопроизвольная полимеризация по ионному механизму становится невозможной. Стабилизация молекулы при солеобразовании с кислотами указывает на анионный механизм полимеризации.

Неустойчивость 1,2,4-триазинов в щелочной среде, по-види-

тому, также связана с высокой полярностью молекулы. Атака гидроксид-иона направлена в положение 5 кольца. Реакционная способность в щелочной среде 1,2,4-триазина ниже, чем у незамещенного 1,3,5-триазина, который гидролизруется полностью в течение 10 мин уже в 10%-ном водном растворе. Тем не менее, устойчивость 1,2,4-триазина при хранении значительно ниже ввиду электронной асимметрии молекулы по сравнению с незамещенным 1,3,5-триазином. Большая устойчивость низших алкилзамещенных 1,2,4-триазинов, возможно, связана с некоторым уменьшением частичного положительного заряда на углероде в положении 5 кольца.

3-(Пиридил-2)-1,2,4-триазины и 5-(пиридил-2)-1,2,4-триазины образуют устойчивые комплексы с ионами металлов  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ . Поэтому их используют для аналитического определения ионов, особенно  $Fe^{2+}$  [3].

Методом рентгеноструктурного анализа определено строение некоторых триазинов: 6-метил-3-фенил-5[2(диметиламино)пропенил]-1,2,4-триазина (II); 1,2-бис(метоксикарбонил)-2-[5,6-дифенил-3-(*p*-толил)-1,2,4-триазин-1-оний-1-ил]винилата (III); 5-(*p*-хлорфенил)-1,2,4-триазина (IV) [4—6]. Экспериментальные значения длин связи удовлетворительно согласуются с результатами расчетов полуэмпирическими методами. Показано, что все атомы кольца находятся в одной плоскости и электроны в известной степени делокализованы. Значения углов между связями соединений II—IV приведены в табл. 1.



Наиболее подробно изучены спектральные характеристики незамещенного I. ИК-спектр 1,2,4-триазина подобен спектрам

## Валентные углы в замещенных 1, 2, 4-триазилах [4—6]

Валентные углы, град	Соединения		
	II	III	IV
$C_{(6)}-N_{(1)}-N_{(2)}$	120	118,5	121,4
$N_{(1)}-N_{(2)}-C_{(3)}$	117	117,1	115,4
$N_{(2)}-C_{(3)}-N_{(4)}$	126	127,2	125,0
$C_{(3)}-N_{(4)}-C_{(5)}$	117	115,9	119,0
$N_{(4)}-C_{(5)}-C_{(6)}$	117	118,1	119,5
$C_{(5)}-C_{(6)}-N_{(1)}$	122	122,5	116,5

других азотсодержащих шестичленных гетероциклов, поэтому отнесение полос поглощения сделано по аналогии с пиридином, пиримидином, пиридазином и пирaziном. ИК-спектр 1,2,4-триазина имеет следующие полосы поглощения (КВг): 3090, 3060, 3035, 1560, 1529, 1435, 1380, 1295, 1163, 1136, 1050, 955, 851, 768, 713  $\text{см}^{-1}$ . Отнесение полос поглощения следующее: валентным колебаниям связи C—N соответствуют полосы поглощения 3090, 3060, 3035  $\text{см}^{-1}$ , а деформационным колебаниям связи C—N—1163, 1136, 1113  $\text{см}^{-1}$  (плоскостные) и 851, 768, 713  $\text{см}^{-1}$  (внеплоскостные). Полосы поглощения при 1560, 1529, 1435, 1380, 1295  $\text{см}^{-1}$  относят к валентным колебаниям связей C=C, C=N, N=N. Полосы поглощения при 1050, 955  $\text{см}^{-1}$  относят к колебаниям триазинового скелета [1]. Для замещенных 1,2,4-триазинов наблюдают подобные спектры с добавлением полос поглощения заместителей.

Электронные спектры поглощения 1,2,4-триазинов сняты в различных средах. Так, 1,2,4-триазин в метиловом спирте имеет два максимума поглощения: 374 нм ( $\epsilon=400$ ) и 247,8 нм ( $\epsilon=3020$ ). В кислой среде (0,1 н. HCl/MeOH) остается один максимум поглощения при 230 нм ( $\epsilon=4460$ ), а в щелочной среде (0,1 н. NaOH/MeOH) сохраняется два максимума поглощения: 382 нм ( $\epsilon=380$ ) и 249,5 нм ( $\epsilon=3430$ ). Низкая интенсивность поглощения в сочетании с зависимостью от pH позволяет отнести максимум поглощения при 374—382 нм к  $n-\pi^*$ -электронному переходу. Второй максимум (249,8—230 нм) по величине интенсивности и независимости от pH среды, по-видимому, связан с  $\pi-\pi^*$ -электронным переходом в сопряженной системе кольца. По расчетным данным 1,2,4-триазин должен иметь один максимум поглощения при 383 нм. Электронные спектры 1,2,4-триазина в газовой фазе имеют несколько полос поглощения в области 380—410 нм, которые относят к  $n-\pi^*$ -электронным переходам [1, 6]. Различие в электронных спектрах 1,2,4-триазина в жидкой и газовой фазах свидетельствует о значительной ассоциации триазинов. Это согласуется с высокой полярностью и асимметрией молекулы 1,2,4-триазина.

В электронных спектрах поглощения замещенных 1,2,4-триазинов в органических растворителях наблюдают максимумы поглощения в областях 360—390 и 260—290 нм. Максимумы поглощения в области 360—390 нм относят к  $n \rightarrow \pi^*$ -электронному переходу, а в области 260—290 нм — к  $\pi \rightarrow \pi^*$ -электронному переходу. Энергии и интенсивности  $\pi \rightarrow \pi^*$ -электронного перехода рассчитаны для синглетного и триплетного состояний молекулы 1,2,4-триазина. Выполнены расчеты по энергии нижней незанятой  $\pi$ -орбитали по теории возмущений [1, 3, 7—12]. Максимумы поглощения замещенных 1,2,4-триазинов в органическом растворителе приведены в табл. 2.

Таблица 2

Электронные спектры замещенных 1,2,4-триазинов [7]

Соединение	$\lambda_{\max} (\lg \epsilon)^*$ , нм
3-Метил-1,2,4-триазин	383 (2,58), 256 (3,56)
3,5-Диметил-1,2,4-триазин	368 (2,55), 259 (3,58)
3,6-Диметил-1,2,4-триазин	362 (2,60), 263 (3,64)
3,5,6-Триметил-1,2,4-триазин	362 (2,60), 263 (3,64)
3-Метил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин	372 (2,60), 304 (3,95), 258 (4,14)
3-Фенил-1,2,4-триазин	370 (2,59), 256 (4,26)
3-Фенил-5,6-диметил-1,2,4-триазин	365 (2,62), 255 (4,40)
3,5,6-Трифенил-1,2,4-триазин	386 (2,65), 261 (4,56), 227 (4,55)

\* Растворитель MeOH

Довольно хорошо изучены ЯМР спектры  $H^1$  и  $C^{13}$ . Для 1,2,4-триазина в спектре ПМР ( $CCl_4$ ) наблюдают 3 сигнала: 0,37; 1,47; 0,76 м. д. ( $\tau$ ), которые относят соответственно к протонам в положениях 3, 5, 6 триазинового кольца. Химические сдвиги протонов существенно зависят от природы растворителя (табл. 3). Причем между 5 и 6 протонами, а также 3 и 6 протонами имеется спин-спиновое взаимодействие, равное соответственно  $J_{5,6} = 2,7$  Гц и  $J_{3,6} = 2,2$  Гц. Между 3 и 5 протонами спин-спиновое расщепление не наблюдается, что широко используется для установления структуры замещенных 1,2,4-триазинов [7, 13].

Химические сдвиги протонов, рассчитанные теоретически, удовлетворительно согласуются с экспериментальными данными. Из табл. 3 видно, что значения химического сдвига сигналов протонов в триазиновом ядре зависят от природы и положения заместителей. Наиболее высокие значения химических сдвигов характерны для 5-замещенных-1,2,4-триазинов (в шкале  $\delta$ ). При наличии заместителей в положении 6 и, особенно, в положении 3 кольца значения химических сдвигов протонов значительно ниже.



## Спектры ПМР некоторых 1, 2, 4-триазинов

Соединение	Растворитель (шкала)	Химические сдвиги, м. д.				Ссылка
		H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	Примечание	
1,2,4-Триазин-3D 1,2,4-Триазин	CDCl <sub>3</sub> (τ)	—	1,16	0,52	J <sub>5,6</sub> = 2,7 Гц	[13]
	CDCl <sub>3</sub> (τ)	0,12	1,16	0,52	J <sub>5,6</sub> = 2,7 Гц, J <sub>3,6</sub> = 2,2 Гц	[13]
	CCl <sub>4</sub> (τ)	0,37	1,47	0,76	J <sub>5,6</sub> = 2,7 Гц, J <sub>3,6</sub> = 2,2 Гц	[13]
	CD <sub>3</sub> OD (τ)	0,14	1,07	0,48	—	[7]
	DMCO-D <sub>6</sub> (τ)	0,25	1,12	0,58	—	[7]
3-Метил-1,2,4-три- азин	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> (τ)	0,55	2,08	1,32	—	[7]
	CDCl <sub>3</sub> (τ)	—	1,43	0,86	7,12 (Me)	[7]
	DMCO-D <sub>6</sub> (τ)	—	1,22	0,69	7,22 (Me)	[7]
5-Фенил-1,2,4-три- азин	CDCl <sub>3</sub> (τ)	0,29	—	0,34	1,65—2,45 (Ph)	[7]
	DMCO-D <sub>6</sub> (δ)	10,09	—	9,77	7,47—7,76, 8,22— 8,45 (Ph)	[75]
3-Фенил-5-этокси- 1,2,4-триазин	CDCl <sub>3</sub> (τ)	—	—	1,28	1,52—2,52 (Ph), 5,93 (O—Me)	[14]
5,5'-Бис-1,2,4-три- азинил	CDCl <sub>3</sub> (τ)	0,37	—	0,05	J <sub>3,6</sub> = 1,8 Гц	[15]
3,3'-Диметокси- 5,5'-бис-1,2,4-три- азинил	CDCl <sub>3</sub> (τ)	—	—	0,01	5,66 (O—Me)	[15]
1,2,4-Триазин-1-ок- сид	CDCl <sub>3</sub> (τ)	1,0	1,43	1,95	J <sub>3,6</sub> = 1,8 Гц, J <sub>5,6</sub> = 3,3 Гц	[16]
3-Фенил-1,2,4-три- азин	DMCO-D <sub>6</sub> (δ)	—	8,92	9,40	7,44—7,70, 8,36— 8,52 (Ph)	[75]
6-Фенил-1,2,4-три- азин	DMCO-D <sub>6</sub> (δ)	9,80	9,43	—	7,57—7,88, 8,14— 8,40 (Ph)	[75]
3-(м-Нитрофенил)- 1,2,4-триазин	DMCO-D <sub>6</sub> (δ)	—	8,97	9,46	7,69—9,06 (Ph)	[75]
5-(м-Нитрофенил)- 1,2,4-триазин	DMCO-D <sub>6</sub> (δ)	10,26	—	9,89	7,72—9,06 (Ph)	[75]
6-(м-Нитрофенил)- 1,2,4-триазин	DMCO-D <sub>6</sub> (δ)	9,90	9,60	—	7,75—9,08 (Ph)	[75]
3-(п-Аминофенил)- 1,2,4-триазин	DMCO-D <sub>6</sub> (δ)	—	8,72	9,15	6,72—8,19 (Ph), 5,84 (NH <sub>2</sub> )	[75]
5-(п-Аминофенил)- 1,2,4-триазин	DMCO-D <sub>6</sub> (δ)	9,81	—	9,43	6,72—8,07 (Ph), 6,10 (NH <sub>2</sub> )	[75]
6-(п-Аминофенил)- 1,2,4-триазин	DMCO-D <sub>6</sub> (δ)	9,50	9,18	—	6,74—7,93 (Ph), 5,84 (NH <sub>2</sub> )	[75]

Для соединений типа (RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-1,2,4-триазинов положение сигналов протонов триазинового кольца определяется характером заместителя в бензольном кольце и его положением. Максимальные химические сдвиги протонов кольца наблюдают при R=NO<sub>2</sub>, а минимальные — при R=NH<sub>2</sub> (см. табл. 3). Значения химических сдвигов протонов триазинового кольца в случае фенильного заместителя имеют промежуточные значения.

По химическим сдвигам протонов в аминогруппе спектров ПМР аминифенил-1,2,4-триазинов и химическим сдвигам фтора спектров ЯМР- $F^{19}$  фторфенил-1,2,4-триазинов были рассчитаны значения индукционных ( $\sigma_I$ ) и резонансных ( $\sigma_R$ ) констант, которые хорошо согласуются между собой [75]. На основе  $\sigma_I$  и  $\sigma_R$  рассчитаны значения констант Гаммета ( $\sigma_m$  и  $\sigma_p$ ) для триазинильных групп. Соответственно, для 3-, 5- или 6-замещенных 1,2,4-триазинов  $\sigma_m$ : 0,35; 0,48; 0,39, а  $\sigma_p$ : 0,72; 0,94; 0,72. Значения констант Гаммета свидетельствуют об электронодефицитном характере триазинового кольца, сопоставимого с группами  $CF_3$  ( $\sigma_m=0,43$ ;  $\sigma_p=0,54$ ) или даже с группой  $SO_2CH_3$  ( $\sigma_m=0,56$ ;  $\sigma_p=0,68$ ). В наибольшей степени электроноакцепторные свойства присущи 5-замещенным 1,2,4-триазинам, причем  $\sigma_p$  намного выше  $\sigma_m$ . По-видимому, это обусловлено большей способностью 5-замещенных 1,2,4-триазинов к делокализации электронов.

Спектры ЯМР  $C^{13}$  изучены в работах [17—19]. Незамещенный I имеет химические сдвиги (м. д.) атомов углерода: 157,9— $C_{(3)}$ , 149,4— $C_{(5)}$ , 150,6— $C_{(6)}$ . В случае 3,5,6-триметил-1,2,4-триазина химические сдвиги (м. д.) атомов углерода: 164,5— $C_{(3)}$ , 158,1— $C_{(5)}$ , 154,8— $C_{(6)}$ , а для 3-фенил-5,6-диметил-1,2,4-триазина соответственно: 164,0, 146,7 и 147,7 м. д. Химические сдвиги атомов углерода триазинового кольца, имеющего фенильный заместитель, зависят от положения фенильного заместителя в кольце. Так, например, для 3-фенил-1,2,4-триазина химические сдвиги (м. д.) равны: 162,96— $C_{(3)}$ , 149,69— $C_{(5)}$  и 148,56— $C_{(6)}$ ; для 5-фенил-1,2,4-триазина: 157,02, 154,49 и 147,42 м. д. соответственно, а для 6-фенил-1,2,4-триазина: 156,05, 147,42 и 161,34 м. д. Из приведенных данных видно, что максимальное значение химического сдвига сигнала углерода присуще атому углерода, связанному с фенильной группой. Абсолютные значения сдвигов убывают в ряду  $C_{(3)} > C_{(6)} > C_{(5)}$ . В спек-

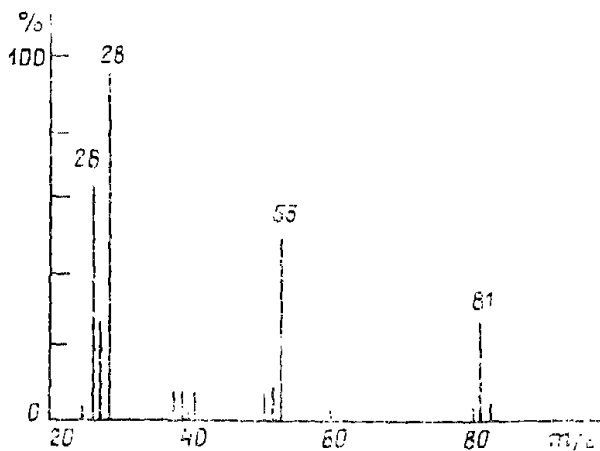


Рис. 1. Масс-спектр 1,2,4-триазина [20]

рах наблюдают спин-спиновое расщепление между ядрами углерода и водорода (например, для 1, 2, 4-триазина, Гц):  $J_{C(3)H(3)}$  207,1,  $J_{C(3)H(5)}$  9,1,  $J_{C(3)H(6)}$  1,3,  $J_{C(5)H(5)}$  188,0,  $J_{C(5)H(3)}$  7,5,  $J_{C(5)H(6)}$  9,0).

Подробно изучены масс-спектры [8, 10, 20—22]. Масс-спектр незамещенного I приведен на рис. 1. Предложена следующая схема фрагментации: молекулярный ион первоначально элиминирует молекулу азота, вследствие значительной локализации кратных связей в молекуле 1,2,4-триазина (схема 1):

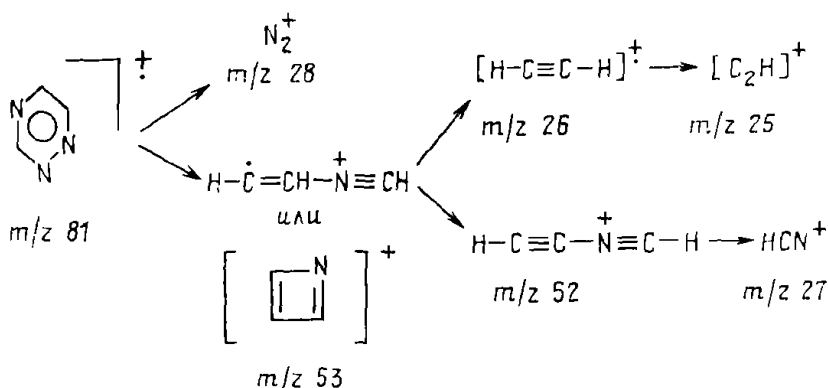


Схема 1

В случае 1,2,4-триазин-3D  $m/z$  соответственно равно: 54, 53, 28, 26. Масс-спектр меченного  $N^{15}$  1,2,4-триазина имеет сходные фрагменты.

Рассчитан потенциал ионизации, который по оценкам разных авторов соответственно равен 10,32 и 10,84 эВ [6]. Высокий потенциал ионизации в целом согласуется с электродефицитным характером триазинового кольца. Это хорошо видно из сравнения потенциалов ионизации (эВ) азотсодержащих ароматических соединений: анилин — 7,69, пиррол — 8,20, пиридин — 9,23, нитробензол — 9,92, 1,2,4-триазин — 10,32.

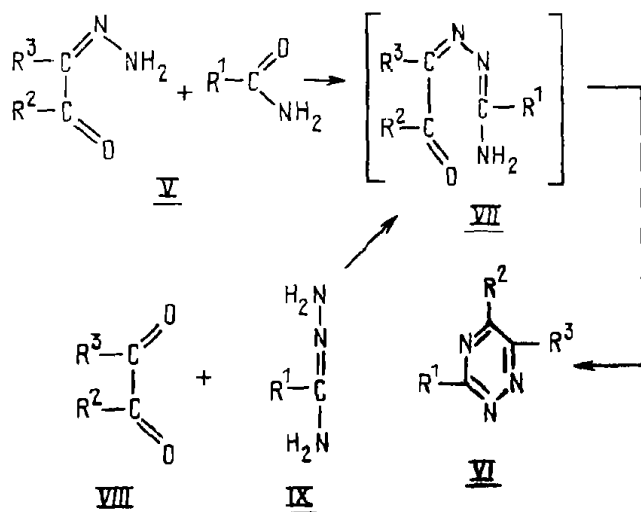
Энергия резонанса для 1,2,4-триазина составляет 75 кДж/моль, что гораздо ниже значений для пиридина (96,2) или бензола (150,6). В то же время молекула 1,2,4-триазина более прочна по сравнению с ближайшими аналогами: 1,2,3- и 1,3,5-триазином. Расчетные значения суммарной энергии связей в молекулах составляют, кДж/моль: 1,2,4-триазина — 1215,9; 1,3,5-триазина — 1031,4; 1,2,3-триазина — 1170,7. Для пиридина подобный расчет суммарной энергии связи дает 2499,9 кДж/моль, что хорошо согласуется как с приведенными выше значениями энергии резонанса, так и с данными по реакционной способности. Для 1,2,4-триазина приведены термохимические расчеты [6]. По диамагнитной восприимчивости рассчитывали степень ароматичности 1,2,4-триазинов; оказалось, что этот метод не применим

к триазинам [23]. Методом МО ЛКАО рассчитаны дипольные моменты [24]. При полярографическом восстановлении 1,2,4-триазина потенциал полуволны равен 1,057 В [25, 26].

## 1.2. Методы синтеза алкил(арил)-1,2,4-триазинов

Замещенные 1,2,4-триазины получают двумя основными способами: конденсацией соответствующих реагентов и превращениями 1,2,4-триазинов, содержащих функциональные группы.

Классический метод получения триазинов заключается в конденсации моногидразонов  $\alpha$ -дикарбонильных соединений (V) с амидами или имидами в спиртовой среде при нагревании. Образование конечного продукта происходит через промежуточное соединение — озон (VII). Аналогичный озон выделяют и при конденсации  $\alpha$ -дикетон (VIII) с амидразонами (IX). Реакцию проводят в спиртовой среде при кипячении или в присутствии триэтиламина при комнатной температуре. Замещенный 1,2,4-триазин (VI) можно получать гидролизом промежуточного озона в присутствии разбавленной минеральной кислоты или раствора  $\text{CuSO}_4$  [1, 27 - 32]. Для протекания целевой реакции необходимо соблюдать следующие условия: в случае полимеризующихся  $\alpha$ -дикарбонильных соединений, их необходимо перед реакцией деполимеризовать; в случае применения амидразон-гидрохлорида добавляют основание в количестве 1 моль на 1 моль соли. При конденсации метилглиоксала и ацетиламидразона образуются два изомера: 3,5-диметил-1,2,4-триазин и 3,6-диметил-1,2,4-триазин. Для других замещенных амидразонов с моноглиоксалами выделяют 3,5-дизамещенные 1,2,4-триазины. Температурные условия проведения реакции зависят от природы реагирующих веществ. Так, например,



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ph}, \text{Ar}.$

для формаимидразона реакцию ведут при комнатной температуре в течение 12—24 ч:

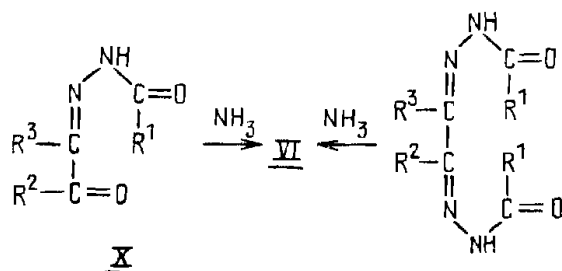
Все перечисленные способы получения сводятся к использованию реакции присоединения — элиминирования, характерной для карбонильных соединений. Образование иминопроизводных карбонильных соединений катализируется как кислотами, так и основаниями. Этим объясняется относительное разнообразие применяемых катализаторов конденсации. На первом этапе в результате атаки неподеленной электронной пары азота по карбонильному углероду образуется тетраэдрический интермедиат. Механизм образования конечного продукта реакции определяется природой катализатора. В случае общего основного катализа происходит депротонирование атома азота, согласованное с элиминированием гидроксид-иона. При общем кислотном катализе распад интермедиата сопровождается отщеплением молекулы воды. В зависимости от рН среды меняется лимитирующая стадия процесса. В кислой среде лимитируется стадия образования интермедиата, в нейтральной и щелочной средах — распад интермедиата. При проведении конденсации в кислой среде гидразиновая группа является более реакционноспособной, по сравнению с проведением реакции в нейтральной и щелочной средах.

**1,2,4-Триазин** [1]. К 11,6 г (40 ммоль) гидрохлорида формаимидразона в 300 мл метанола при  $-50^{\circ}\text{C}$  добавляют 5,3 г (90 ммоль) мономерного глиоксаля, охлажденного до  $-75^{\circ}\text{C}$  в 200 мл метанола и 20 г (200 ммоль) триэтиламина. Оставляют стоять в течение дня при комнатной температуре. Метанол отгоняют под вакуумом, а остаток экстрагируют  $5 \times 100$  мл диэтилового эфира. Эфирию вытяжку фракционируют под вакуумом и выделяют 1,2—1,7 г (16—23%) желтого 95—99% продукта. Аналитически чистое вещество получают разделением на хроматографической колонке. Выход продукта с т. пл.  $16-17^{\circ}\text{C}$  составляет 0,9 г. Растворяют 5 ммоль триазина в 25 мл абсолютного эфира и добавляют 5 ммоль конц. HCl, выделяют 1,2,4-триазин HCl с т. разл.  $101-103^{\circ}\text{C}$ .

**3-(4-Метил-пиридил-2)-5-фенил-1,2,4-триазин** [27]. Смесь 0,006 моль фенилглиоксаля моногидрата и 0,006 моль 4-метил-пиридил-2-карбоксамидразона в 25 мл этилового спирта кипятят 3 часа. Растворитель отгоняют. Очистку производят перекристаллизацией из смеси бензол/петролейный эфир. Выход продукта с т. пл.  $111-112^{\circ}\text{C}$  составляет 43,8%.

Для получения замещенных 1,2,4-триазинов широко применяют метод конденсации моноацилгидразонов  $\alpha$ -дикарбонильных соединений (X) с аммиаком. Реакцию ведут в спиртовой среде под давлением и при температуре  $130-150^{\circ}\text{C}$  в течение продолжительного времени. Аналогично протекает конденсация

1,2-бис-ацилгидразонов  $\alpha$ -дикарбонильных соединений. Замещенные 1,2,4-триазины получают и при циклизации **X** под действием ацетата аммония [33—38]:



Температура проведения реакции зависит от заместителей, которые за счет индуктивного и мезомерного эффектов влияют на стабильность аниона и, тем самым, на способность к отщеплению воды. Двукратный избыток аммиака повышает выход. Метод построения 1,2,4-триазинов из соединений типа **X** путем взаимодействия с аммиаком под давлением универсален и дает возможность получать 1,2,4-триазины с различными заместителями в положении 3 кольца: алифатическими, ароматическими и гетероциклическими. Данный метод может быть применим не только для гидразидов монокарбоновых кислот, но и для дигидразидов дикарбоновых кислот. Исключение составляет щавелевая, малоновая кислоты и их замещенные. Алициклические конденсаты 1,2,4-триазинов выделяют из соответствующих бис-ацилгидразонов, полученных из гидразида кислоты и циклогександиона-1,2 или циклопентандиона-1,2 при действии на них аммиаком в щелочной среде под давлением и повышенных температурах.

Предложен следующий механизм конденсации **X** под действием аммиака [34]. При обработке моноацилгидразонов  $\alpha$ -дикарбонильных соединений спиртовым раствором аммиака образуется анион, заряд которого компенсируется образующимся ионом аммония. При нагревании отщепляется молекула воды, аналогично образованию амидов кислот из аммонийных солей карбоновых кислот. При этом возможно образование как производных енамина, так и производных амидразона, причем образование производных амидразона предпочтительно из-за более высокой полярности связи  $\text{C}=\text{N}$ . При отщеплении второй молекулы воды происходит циклизация промежуточных продуктов с образованием замещенных 1,2,4-триазинов (схема 2):

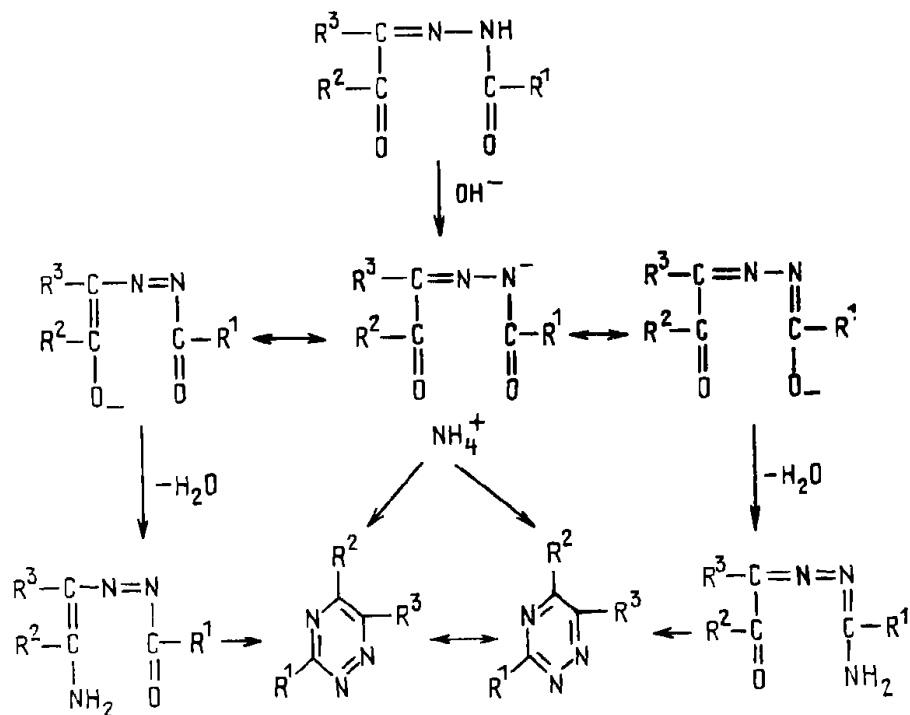


Схема 2

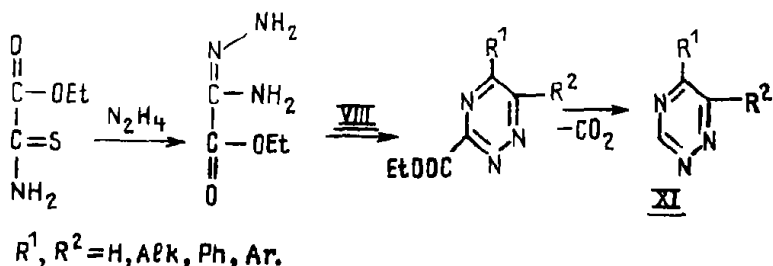
**3-Метил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин** [36]. 10 г бензилмоноацетилгидразона нагревают с 50 мл 5%-ного раствора аммиака в спирте в течение 5 ч в автоклаве. Затем растворитель испаряют, а остаток обрабатывают эфиром. Эфирный раствор 2—3 раза промывают 20 мл 30%-ной серной кислоты и кислотную вытяжку при охлаждении обрабатывают спиртовой щелочью. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Очистку производят перекристаллизацией из спирта. Выход продукта с т. пл. 98°С составляет 5 г (54%).

**3-п-Толлил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин** [37]. Смесь 0,5 г бензила, 0,8 г п-толлилгидразида, 3 г ацетата аммония, 5 мл уксусной кислоты и 0,5 мл воды кипятят с обратным холодильником 6 ч. Смесь охлаждают и добавляют воду, при этом образуется маслообразный продукт. Сушат, а затем растворяют в небольшом количестве уксусной кислоты. Выпадают кристаллы (1,1 г). Очистку производят из 90% уксусной кислоты; т. пл. 136—137°С.

При взаимодействии 1 моля гидразина с этиловым эфиром тиоамидкарбоновой кислоты в спирте получают гидразид. Причем, замещается меркаптогруппа, а не более подвижная эфирная группа. Получившийся эфир-амидразон при нагревании в спиртовой среде с VIII циклизуется в эфир 1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты, который легко гидролизуеться и декарбоксилируется с образованием соответствующих замещенных 1,2,4-триазинов, не имеющих заместителя в положении 3 кольца.

Модификацией метода является прямое взаимодействие этилового эфира тиоамидкарбоновой кислоты, гидразина и α-дикарбонильного соединения без выделения промежуточного

эфир-амидразона. Соединения (XI) получают и при взаимодействии гидразина, формамидин ацетата и  $\alpha$ -дикарбонильного соединения. В случае 1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты, полученной по данному методу, ее декарбоксилируют. Метод широко применим для получения 1,2,4-триазинов, не имеющих заместителя в положении 3 кольца [13, 39, 40]:



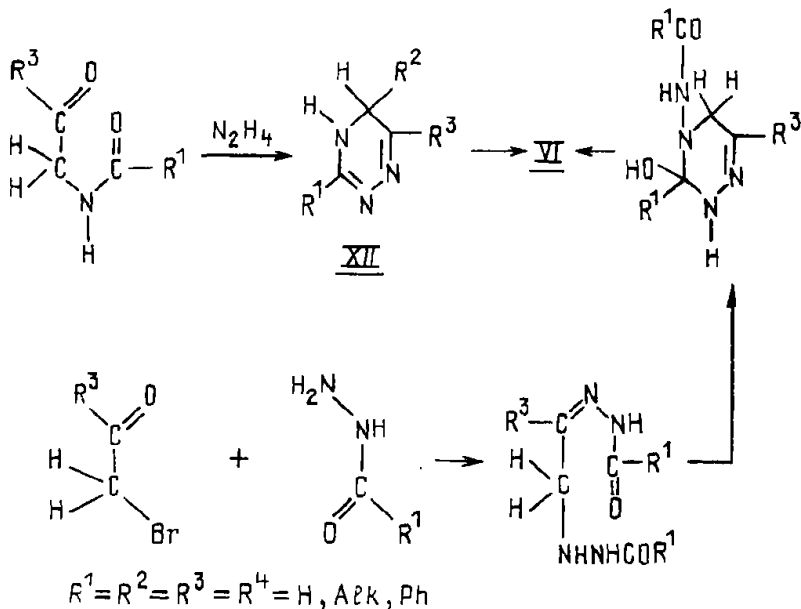
**5,6-Дифенил-1,2,4-триазин [39].** Раствор 26 г (0,2 моль) амидразон этилоксалата в 200 мл этилового спирта добавляют к раствору 42 г (0,2 моль) бензила в 900 мл этилового спирта. Кипятят 6 ч с обратным холодильником. Растворитель отгоняют под вакуумом. Осадок перекристаллизовывают из петролейного эфира и выделяют 43 г (71%) эфира 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты с т. пл. 99—100°С. Суспензию 3,05 г (0,01 моль) эфира 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты в 50 мл 4 н. NaOH и 50 мл этилового спирта кипятят 2 ч. Отгоняют под вакуумом этиловый спирт и охлаждают. Подкисляют раствор 2 н. HCl до pH 3. Выпавшие кристаллы перекристаллизовывают из CCl<sub>4</sub>. Получают желтые кристаллы 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты с т. пл. 156—157°С. 1 г триазинкарбоновой кислоты декарбоксилируют нагреванием до температуры плавления. Охлажденный расплав перекристаллизовывают из 50%-ного этилового спирта. Получают 5,6-дифенил-1,2,4-триазин с т. пл. 110—111°С в количестве 0,6 г.

В результате действия гидразина на 2[(ациламино)-]кетоны или 2[(тиоацил)амино]-кетоны происходит замыкание цикла с образованием дигидро-1,2,4-триазинов (XII), которые окисляют до замещенных 1,2,4-триазинов. В качестве окислителя можно применять свободную серу, выход при этом количественный [35].

При циклизации ацилгидразидов с фенацилбромидом (хлоридом), через промежуточный тетрагидротриазин, выделяют замещенный 1,2,4-триазин [41]. При фотохимическом распаде 1,6-диазидо-2,5-дифенил-3,4-диазагекса-2,4-диена в эфире получают 3,6-дифенил-1,2,4-триазин [42].

Для получения 6-замещенных-1,2,4-триазинов применяют метод восстановления соответствующих 6-замещенных 1,2,4-триазин-4-оксидов. Восстановление проводят соединениями трехвалентного фосфора или другими восстановителями. Реакции протекают непродолжительное время (от нескольких минут до ~10 ч) [9, 43, 44]:



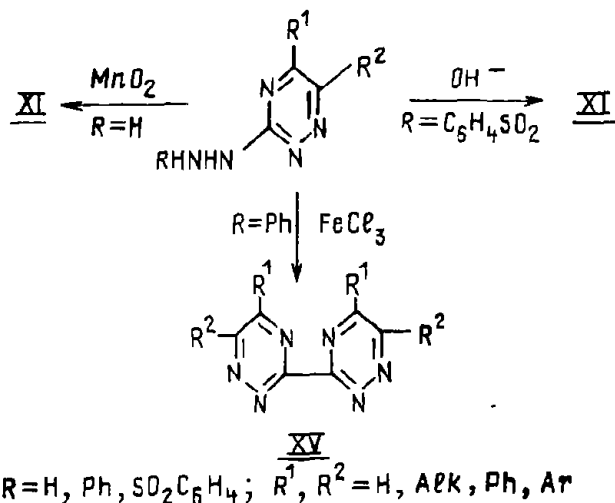


**6-Фенил-1,2,4-триазины** [43]. 10 ммоль 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксида кипят при перемешивании в течение 30 мин с 200 ммоль триэтилфосфина. По мере прохождения реакции раствор желтеет. После окончания восстановления избыток растворителя отгоняют под вакуумом. Остаток пропускают через chromatографическую колонку с силикагелем, элюент — эфир. Собирают первую фракцию. Очистку производят перекристаллизацией из петролейного эфира (50—70%). Выход продукта с т. пл. 83°С составляет 80%.

При действии окислителей: диоксида марганца в инертном растворителе (например, тетрагидрофуране), оксида ртути или сульфата меди в уксусной кислоте — происходит отщепление гидразиновой группы в положении 5 кольца [37] или 3 кольца [45] с образованием соответствующих триазинов и выделением газообразного азота. Применение оксида марганца (IV) в качестве окислителя предпочтительно, так как при этом не затрагиваются легкоокисляемые группы в составе заместителей (двойные или тройные связи), за исключением первичных или вторичных гидроксильных групп в  $\alpha$ -положении к двойной связи или бензольному кольцу. Активность оксида марганца (IV) зависит от способа приготовления. Обычно используют продукт реакции между сульфатом марганца (II) и перманганатом калия в щелочной среде. Выпавший осадок оксида марганца (IV) обезвоживают азеотропной отгонкой воды с бензолом.

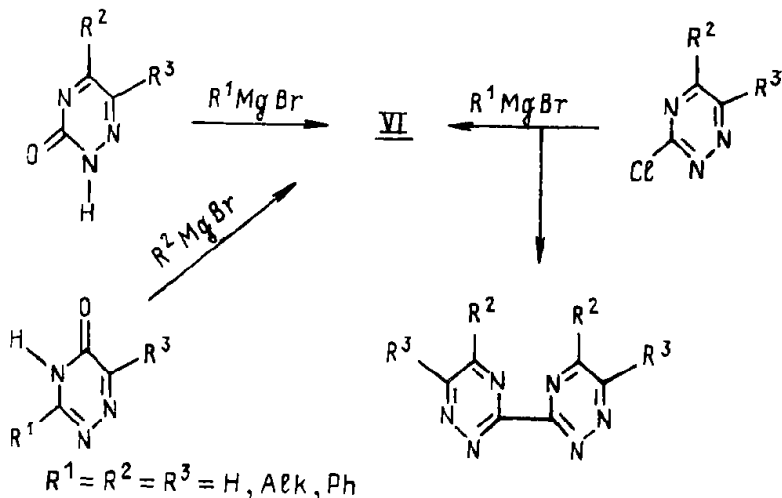
При окислении в щелочной среде 3-бензолсульфонилгидразино-6- $R^2$ -5- $R^1$ -1,2,4-триазина происходит отщепление заместителя в положении 3 кольца. При окислении 3-фенилгидразино-

5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазины хлорным железом в уксусной кислоте, наряду с отщеплением фенолгидразина, происходит образование димерного триазина — бис(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил) (XV) [37]. Это является косвенным свидетельством в пользу свободнорадикального механизма, включающего образование триазиновых радикалов, рекомбинация которых ведет к конечному продукту. 5,6-Дизамещенные-1,2,4-триазины можно получать и отщеплением меркаптогруппы в положении 3 триазинового кольца при действии на исходный триазин пероксидом водорода:

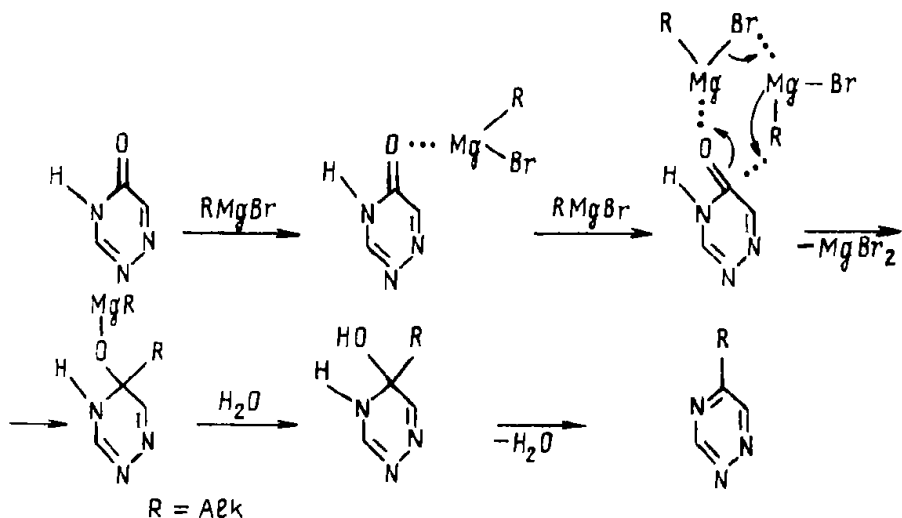


**5,6-Дифенил-1,2,4-триазин** [37]. 0,5 г 3-гидразино-5,6-дифенил-1,2,4-триазина в 20 мл 10% уксусной кислоты окисляют добавлением 1,0 г CuSO<sub>4</sub> в растворе 1,0 г ацетата натрия в 10 мл воды. После 12-часовой выдержки на холоду продукт выделяют экстракцией эфиром. Очистку производят перекристаллизацией из водного спирта. Выход продукта с т. пл. 112—115° С составляет 0,15 г.

При взаимодействии 3-хлор-5,6-дифенил-1,2,4-триазина с арилмагнийбромидом в обычных условиях происходит замена хлора на арил с получением 3-арил-5,6-дифенил-1,2,4-триазина. В качестве побочного продукта выделен бис-(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил) [37, 46]. Под действием реактивов Гриньяра замещают оксогруппы на арильный заместитель в 1,2,4-триазин-3(2Н)-онах или 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионах [46, 47]. Аналогично происходит замещение 5-оксо- или 5-метоксо- групп при действии реактивов Гриньяра [48]:



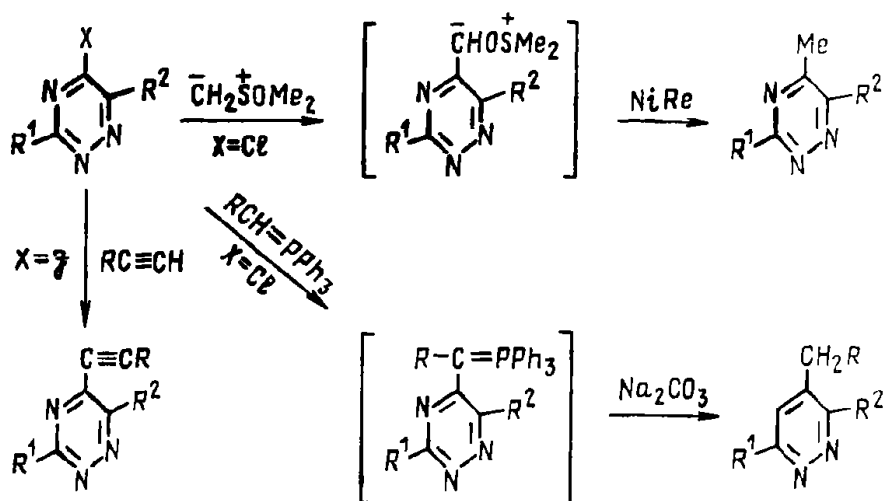
Взаимодействие триазирилгалогенида с реагентом Гриньяра не нуждается в комментарии (триазиновый димер образуется в результате рекомбинации предполагаемых свободно-радикальных интермедиатов), поэтому реакции с 1,2,4-триазинонами следует рассмотреть подробно. По-видимому, механизм процесса обычен для реакций магнийорганических соединений с кетонами:



Комплекс триазина с реагентом Гриньяра атакуется еще одной молекулой магнийорганического соединения, с получением триазина тримолекулярного переходного состояния, элиминирующего бромид магния и переходящего в алкогольат продукта восстановления триазина. Гидролиз ведет к получению спирта,

который является нормальным продуктом реакции для соединений алифатического ряда. В случае 1,2,4-триазинов спирт такого типа неустойчив и способен терять молекулу воды с регенерацией ароматического триазинового кольца.

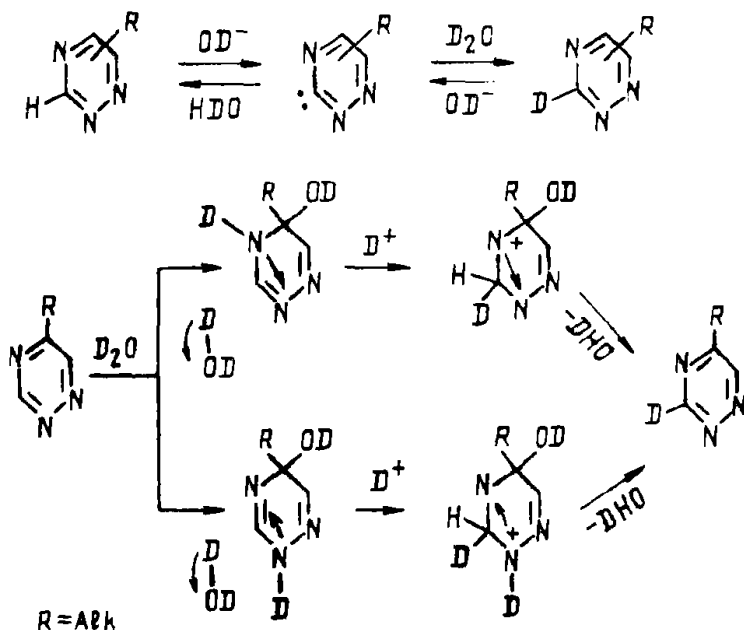
При действии на 5-хлор(йод)-1,2,4-триазин монозамещенным ацетиленом в триэтилаmine в присутствии катализатора  $(Pd/PPh_3)_2Cl_2$  или  $CuI$  при комнатной температуре происходит замена галогена на алкинил с образованием алкилзамещенных 1,2,4-триазинов [49]. Галоген в положении 5 кольца также замещается в тетрагидрофуране диметилхлоросульфоний-метилдом с образованием промежуточного продукта, который десульфидируется на отравленном никеле Ренея до 5-метил-1,2,4-триазина, а в случае действия этилидендифенилфосфорана через промежуточный ас-триазирилфосфоран, легко гидролизующийся в щелочной среде, выделяют 5-алкил-1,2,4-триазин [38]:



3-(*p*-Метоксифенил)-5,6-дифенил-1,2,4-триазин [46]. К реагенту Гриньяра, приготовленному из 2 г магния и 16 г *p*-броманизола (свежеперегнанного) в 70 мл абсолютного эфира добавляют 6 г 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-она в 200 мл безводного бензола. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником на водяной бане в течение 2 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разлагают холодным насыщенным раствором хлористого аммония. Органический слой отделяют, сушат над безводным  $Na_2SO_4$ . Фильтруют и выпаряют растворитель. Образовавшееся масло смешивают с этиловым спиртом. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход продукта с т. пл.  $164^\circ C$  составляет 70%.

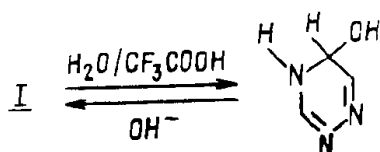
### 1.3. Химические свойства

Для многих замещенных 1,2,4-триазинов в нейтральной и щелочной среде обнаружен дейтерийный обмен. Предложено два механизма обмена. В щелочной среде образование дейтерийпроизводного триазина идет через промежуточный карбанион, образующийся при отрыве протона от кольца. Карбанион быстро реагирует с  $D_2O$  с образованием дейтерированного 1,2,4-триазина [50]:



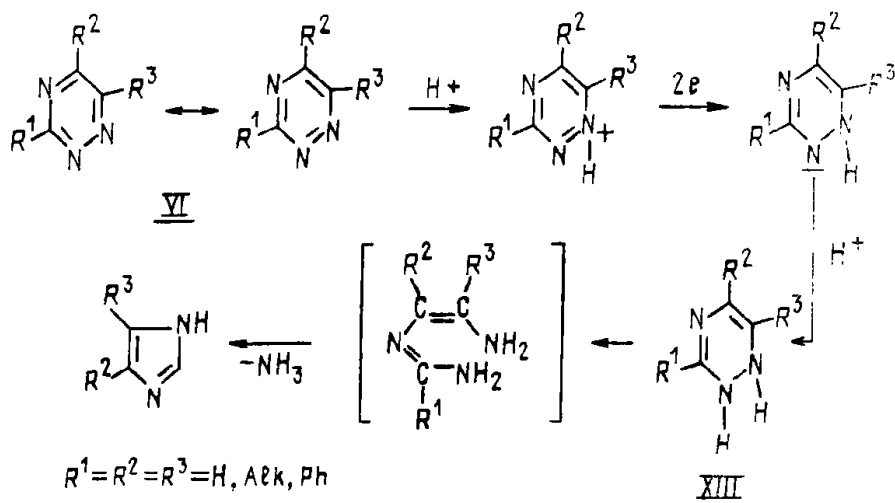
В нейтральной среде обмен начинается присоединением  $D_2O$  в положение 4,5- или 2,5-триазинового кольца. Под действием  $D^+$  происходит отщепление воды, ведущее к одному и тому же продукту. Атомы водорода метильной группы в положении 5 кольца в 3,5,6-триметил-1,2,4-триазине в щелочной среде легко обменивают водород на дейтерий, а в положении 3 и 6 триазинового кольца — не способны к такому обмену. Не обнаружен дейтерийный обмен для монометилтриазинов, в частности для 5-метил-1,2,4-триазина [50].

1,2,4-Триазины и его низшие алкилпроизводные устойчивы к кислотам. Как указывалось выше, они образуют соли, ввиду относительно высокой основности атомов азота триазинового кольца. 1,2,4-Триазин образует аддукт по связи  $N_{(4)}-C_{(5)}$  с водой в трифторуксусной кислоте, который нестабилен и в чистом виде не выделен. Под действием щелочи аддукт количественно регенерируется в 1,2,4-триазин [45]:



Замещенные 1,2,4-триазины способны окисляться и восстанавливаться. При обработке триазины VI натрием в спиртовой среде не удалось выделить продукты восстановления, так как триазины с алифатическими заместителями быстро разлагаются с образованием аммиака и низших аминов, а триазины с ароматическими заместителями не восстанавливаются в этих условиях.

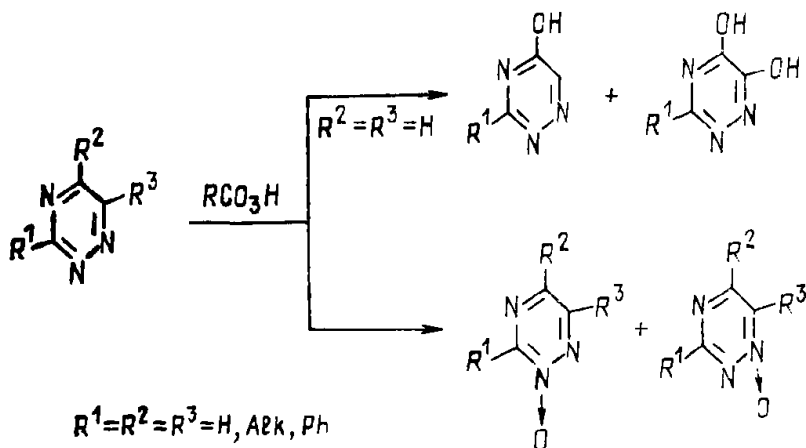
Широко применяют восстановление цинком в уксусной кислоте [37, 51]. В результате восстановления выделяют дигидротриазин и производные имидазола. Предложен следующий механизм восстановления: при гидрировании в кислой среде вначале происходит присоединение протона к неподеленной паре азота кольца с образованием катиона, который последовательно принимает два электрона (от восстановителя) и превращается в анион. Анион присоединяет протон с образованием 1,2-дигидротриазина (XIII), который при дальнейшем гидрировании дает (с расщеплением связи N—N) диамин, способный вступать в конденсацию с отщеплением аммиака и образованием весьма устойчивого имидазольного кольца [51]:



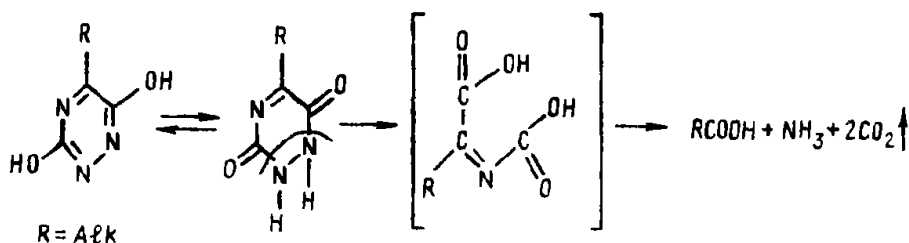
При полном гидрировании триазины в жестких условиях, например, при каталитическом гидрировании на никеле Ренея, получают производные имидазола. Электрохимическое восстановление замещенных 1,2,4-триазинов приводит к 1,2-дигидро- или 4,5-дигидро-1,2,4-триазину [42, 52]. Изучено электрохимическое восстановление триазиновых комплексов на основе  $\text{Fe}^{2+}$  [64].

Восстановление арилтриазинов нередко сопровождается расщеплением триазинового кольца и образованием замещенных имидазолов [46].

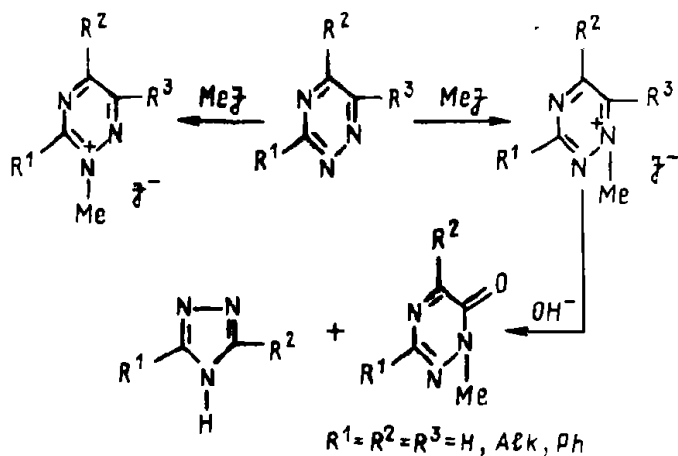
3-Замещенные-1,2,4-триазины окисляются надкислотами до 5-окси- и 5,6-дигидрокси-1,2,4-триазинов [53]. В случае 3- $R^1$ -5- $R^2$ -6- $R^3$ -1,2,4-триазинов окисление надкислотами приводит к образованию N-оксидов: 1,2,4-триазин-1-оксиду и 1,2,4-триазин-2-оксиду [16]:



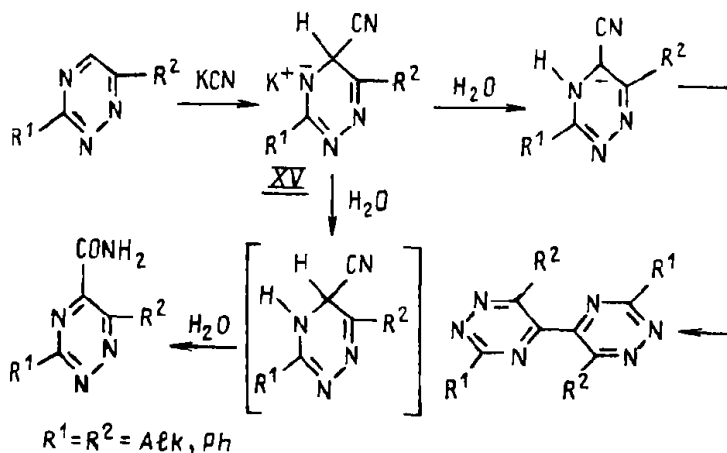
3-Метил-5,6-дифенил- или 6-метил-3,5-дифенил-1,2,4-триазины окисляются перманганатом калия в щелочной среде (5% NaOH) до 3-гидрокси- или 6-гидрокситриазинов. В случае 5,6-диметил-3-фенил-1,2,4-триазина окисление в этих условиях приводит к 3-фенил-6-гидрокси-1,2,4-триазин-5-карбоновой кислоте. Аналогичную кислоту получают и при окислении 5-метил-3,6-дифенил-1,2,4-триазина. 6-Гидрокси-3-метил-5-фенил-1,2,4-триазин выделяют при окислении перманганатом калия в щелочной среде 3,6-диметил-5-фенил-1,2,4-триазина. Окисление 3,5,6-триметил-1,2,4-триазина в этих условиях ведет к разрушению триазинового кольца. Предполагают, что происходит образование промежуточного 3,6-дигидроксипроизводного триазина, который легко гидролизует с отщеплением гидразина и образованием продуктов отщепления [36]. Окисление 5,6 диметил-3-(пиридил-3)-1,2,4-триазина пероксидом водорода в уксуснокислой среде ведет к разрушению триазинового цикла с образованием N-оксидпикотиамида:



Замещенные 1,2,4-триазины под действием йодистого метила в среде органического растворителя, например нитрометана, образуют 1-метил- или 2-метил-1,2,4-триазилий-йодиды. Направление метилирования по атомам азота кольца зависит от природы заместителя в положении 3 кольца. Полученный замещенный 1-метил-1,2,4-триазилий-йодид гидролизуется в щелочной среде до 1,2,4-триазола. В качестве побочного продукта был выделен 1-метил-3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-6-он [54]:



1,2,4-Триазины, не имеющие заместителя в положении 5 кольца, под действием метилата натрия, цианистого калия или металлического калия в жидком аммиаке образуют 5,5'-бис-1,2,4-триазилил [15, 16, 55, 56]:



Механизм действия этих реагентов различен: метилат натрия в метаноле катализирует димеризацию по анионному



механизму, металлический калий в жидком аммиаке — по свободнорадикальному механизму. В случае цианистого калия в водной среде или неполярном растворителе идет присоединение цианид-иона к триазиновому кольцу с получением промежуточного соединения (XV), которое под действием воды дает два продукта: 4,5-дигидро-5-циано-1,2,4-триазин и карбазион триазина. Нуклеофильный карбазион триазина присоединяет молекулу триазина с образованием 5,5'-бис-1,2,4-триазинила, а 4,5-дигидро-5-циано-1,2,4-триазин под действием воды переходит в амид 1,2,4-триазин-5-карбоновой кислоты. (Амид кислоты образуется в качестве побочного продукта только при действии металлического калия в жидком аммиаке).

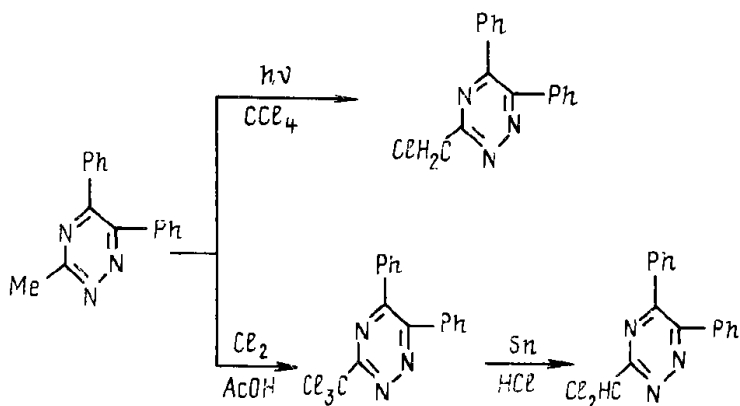
При действии цианистого натрия на аналогичные триазины в диметилформамиде получают карбонитрил триазина, который при дальнейшей обработке металольным раствором диоксида серы приводит к образованию  $3R^1-6R^2-2,5$ -дигидро-1,2,4-триазин-5-сульфокислоты [65]. Возможно получение 3,3'-бис-1,2,4-триазинила [29]. Бис-( $5R^1-6R^2-1,2,4$ -триазин-3-ил)металлы выделяют при действии на 3-метансульфонил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин гидридом натрия и ацетофеноном в тетрагидрофуране [57].

**6,6'-Диметил-3,3'-диметокси-5,5'-бис-1,2,4-триазинил** [15]. 5,3 г (0,04 моль) 3-метил-5,6-метил-1,2,4-триазина растворяют в абсолютном холодном метаноле и добавляют двумя порциями через 30 минут 1,2 г металлического натрия. Перемешивают при комнатной температуре 16 ч. Выливают на сухой лед. Фильтруют. Осадок промывают метанолом. Комбинированный фильтрат выпаривают досуха и остаток экстрагируют хлороформом. Хлороформ испаряют и выделяют желтое вещество, которое очищают перекристаллизацией из метанола. Выход продукта с т. пл. 159—161,5° С составляет 2,3 г (47%).

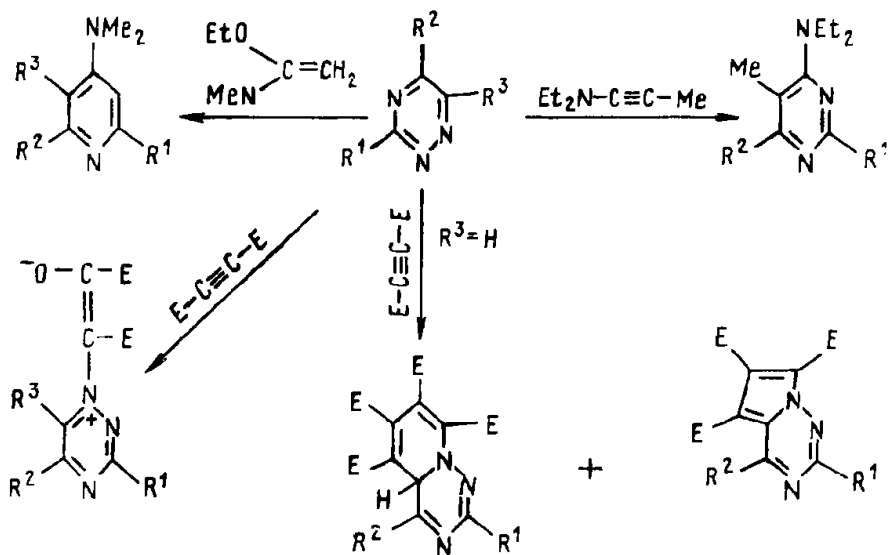
**Бис-(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил)метан** [57]. 0,25 г (5 ммоль) гидрида натрия порциями добавляют к раствору, содержащему 0,94 г (3 ммоль) 5,6-дифенил-3-метансульфонил-1,2,4-триазина в 20 мл сухого тетрагидрофурана с добавкой 0,5 г (4,2 ммоль) ацетофенона. Смесь кипятят с обратным холодильником 1 ч. Сырой продукт отделяют и чистят на колонке с силикагелем (элюент — бензол : этилацетат = 9 : 1). Растворитель испаряют. Очистку производят из смеси ацетон/эфир. Выход продукта с т. разл. 175° С составляет 0,2 г (27%).

Водороды метильной группы в положении 3 кольца довольно подвижны и могут замещаться на галоген. Так, при действии хлора в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия на 3-метил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин происходит полное замещение

атомов водорода метильной группы на хлор с образованием 3-(трихлорметил)-5,6-дифенил-1,2,4-триазины (XXX). При прямом хлорировании N-хлорсукцинимидом выделяют монохлорметильное производное триазины. Хлор- и трихлорметильная группа подвижны, что позволяет получать большое количество замещенных в положение 3 триазинов. Подвергается хлорированию и 3-этил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин при действии хлора в уксусной кислоте, при этом образуется 3-( $\alpha, \alpha'$ -дихлорэтил)-5,6-дифенил-1,2,4-триазин [57—59]:



1,2,4-Триазины легко присоединяют олефины с высокой электронной плотностью: производные кетена, енамины, простые и сложные виниловые эфиры, производные циклопропена и др. В результате присоединения диенофилов образуются производные пиридина (через бициклический интермедиат, отщепляющий азот), пиримидина, пиррол-триазины, пиридо-триазины и др. [11, 14, 60—63]. Например, 5-метил-1,2,4-триазин при взаимодействии с 1-этокси-1-(диметиламино)этиленом или пропиленом образует 5[2-(диметиламино)винил]-1,2,4-триазин, а 5-фенил-1,2,4-триазин — производное пиридина. По аналогии с известным превращением 1,2,4,5-тетразинов был предложен механизм, включающий на первой стадии реакцию Дильса—Альдера. При взаимодействии замещенных 1,2,4-триазинов с производными ацетилена, обладающих высокой электронной плотностью, образуются замещенные пиридины или пиримидины. Если в качестве производного ацетилена применяют диметилацетилендикарбоксилат, то в конечном виде выделяют сложные конденсированные системы: замещенный пиррол-[2,1- $f$ ]-1,2,4-триазин и замещенный пиридо-[2,1- $f$ ]-1,2,4-триазин:



$R^1, R^2, R^3 = H, Alk, Ph, Ar$ ;  $E = COOMe$ .

Замещенные 1,2,4-триазины обладают фармакологической активностью: противовоспалительной, анальгетической, жаропонижающей, гипотензивной; действуют на центральную нервную систему [64—73]. 5,5'-Бис-1,2,4-триазины находят применение в качестве гербицидов [74].

## 2. ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫЕ 1,2,4-ТРИАЗИНЫ

### 2.1. Физические и спектральные характеристики

В ряду 1,2,4-триазинов известны моно- и полигалогенпроизводные. Чаще встречаются моногалогенпроизводные 1,2,4-триазинов. Полигалогенпроизводные описаны преимущественно для хлорпроизводных триазинов. В триазиновом кольце могут находиться и разные галогены, например хлор и бром.

Моногалогенпроизводные, в основном, твердые вещества. Так, 3-хлор-1,2,4-триазины представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в органических растворителях. Полигалогенпроизводные триазины твердые или жидкие вещества, нестабильные при хранении. Дихлор-, трихлор-1,2,4-триазины разлагаются в течение нескольких дней даже на холоду. 2,4-Дихлор-1,2,4-триазины представляют собой твердые кристаллические вещества, которые при нагревании до высоких температур взрываются.

Кислотно-основные свойства изучены относительно мало. Выраженными кислотными свойствами обладают 6-галоген-

1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионы.  $pK_a$  зависит от галогена и в ряду Cl—Br—J возрастает. Например, 6-хлор-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион (XVII) имеет  $pK_a$  5,8 [76]; 6-бром-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион (XVIII) — 6,05 [76] и 6,00 [77]; 6-йод-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион (XVI) — 6,27 [76]; 6-трифторметил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион (XIX) —  $pK_a$  5,9 [78] и  $pK_{a_2}$  10,8 [79]. Понижение кислотности рассматриваемых галогенпроизводных, по-видимому, связано с уменьшением эффекта заместителя в ряду Cl—Br—J. Замена водорода на галоген в триазилах, как правило, вызывает увеличение кислотности ( $pK_a$  1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона равно 7,0).

ИК-спектры галогензамещенных 1,2,4-триазинов подобны спектрам незамещенных триазинов. Так, в спектре 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазила (XX) наблюдаются характеристические полосы поглощения: 1480, 1450, 1265, 1160, 1075, 1045, 865, 763  $cm^{-1}$ . К валентным колебаниям связи C—Cl относят полосу 763  $cm^{-1}$ , а к деформационным — 865  $cm^{-1}$ . 1480, 1450  $cm^{-1}$  характерно для связей C=C, C=N, а полосу поглощения при 1265  $cm^{-1}$  относят к валентным колебаниям связи C=N=C [80].

Для 6-галоген-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионов сравнение характеристических полос поглощения показывает, что валентные колебания связи углерод-галоген не зависят от природы растворителя, например,  $\nu_{C-Cl}$  664  $cm^{-1}$  (диоксан) и 661  $cm^{-1}$  (ДМСО);  $\nu_{C-F}$  1308,814  $cm^{-1}$  (диоксан) и 1300, 1287, 801  $cm^{-1}$  (ДМСО);  $\nu_{C-F}$  1349, 1205, 1163  $cm^{-1}$  (диоксан) и 1350, 1200, 1147  $cm^{-1}$  (ДМСО). Валентные колебания карбонильных групп лежат в области 1713—1741  $cm^{-1}$ , и галоген в положении 6 триазинового кольца не оказывает существенного влияния на положение полос поглощения (табл. 4). По сравнению с незамещенными

Таблица 4

Характеристические полосы поглощения галогензамещенных 6-азаурацилов [81]

Соединение	Диоксан		ДМСО	
	$\nu_{C=O}$ , $cm^{-1}$	$\nu_{C-N}$ , $cm^{-1}$	$\nu_{C=O}$ , $cm^{-1}$	$\nu_{C-N}$ , $cm^{-1}$
6-Фтор-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н) дион	1740, 1715	1652	1727, 1713	1653
6-Хлор-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	1737, 1715	1584	1733, 1715	1583
6-Бром-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	1741, 1725, 1715	1578	1723, 1713	1576
6-Йод-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	1741, 1730, 1715	1566	1720, 1706	1566
6-Трифторметил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	1752, 1725	1610	1730, 1713	1603

щепным 1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дионом (6-азаурацилом) (XXI) полосы поглощения карбонильных групп сдвинуты в ближнюю область [81].

В электронных спектрах поглощения наблюдают максимумы поглощения в области 260—300 нм. Положение максимума поглощения зависит от реакции среды, что возможно является указанием на  $n \rightarrow \pi^*$ -электронный переход, соответствующий некоторым из этих максимумов (табл. 5). 3,5,6-Трихлор-1,2,4-

Таблица 5

Максимумы поглощения 6-замещенных 1,2,4-триазинов

Соединение	Среда	$\lambda_{\max}(\epsilon)$ , нм	Ссылка
6-Фтор-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион	0,05 М НСl	262,5 ( $\lg \epsilon$ 3,62)	[81]
	0,05 п. NaOH	289,1 ( $\lg \epsilon$ 3,59)	
6-Хлор-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион	0,1 п. НСl	2700 (5500)	[76]
	0,1 п. NaOH	297 (5680)	
6-Бром-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион	0,1 п. НСl	274 (5000)	[76]
	0,1 п. NaOH	299 (6240)	
6-Иод-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион	0,1 п. НСl	291 (5010)	[76]
	0,1 п. NaOH	306 (6110)	
6-Трифторметил-1,2,4-три- азин-3(2II),5(4II)-дион	pH 1,0	262 (6500)	[78]
	pH 12,4	292 (7500)	
	pH 7,5—9,0	257	
	pH > 11	292	

триазин имеет три максимума поглощения (гексан): 290 нм ( $\lg \epsilon$  4,46), 301 нм ( $\lg \epsilon$  2,829), 363 нм ( $\lg \epsilon$  5,98) [76, 78, 79, 81].

Очевидно, что все приведенные максимумы поглощения в электронных спектрах обусловлены электронными переходами, связанными с сопряженными системами 1,2,4-триазинового ядра.  $n \rightarrow \sigma^*$ -Электронные переходы, присущие галогенидам R—X, не могут быть ответственны за наблюдаемые максимумы поглощения, ввиду низких значений интенсивности поглощения ( $\epsilon = 300—500$ ). В случае X=Cl максимум поглощения находится в вакуумном ультрафиолете (170—175 нм). При X=Br, I  $\lambda_{\max}$  значительно выше (210—260 нм), по вкладом поглощения, обусловленного  $n \rightarrow \sigma^*$ -электронным переходом, можно пренебречь, ввиду низких значений  $\epsilon$ .

В спектрах ПМР галогензамещенных 1,2,4-триазинов наблюдают сигналы протонов групп обычных для алкильных, арильных заместителей и водорода в триазиновом кольце (табл. 6). Так, в спектре 3-хлор-5-трет-бутил-1,2,4-триазина в  $CCl_4$  ( $\delta$ ) наблюдают синглеты при 1,42 м. д. (трет-Bu) и 8,92 м. д. (H) [82].

Спектры ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ) галогензамещенных 1,2,4-триазинов

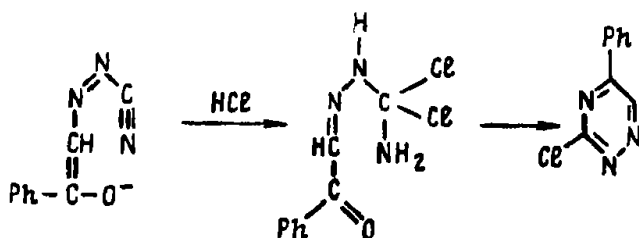
Соединение	ПМР, $\delta$ , м. д.	Ссылка
3-Хлор-5-фенил-1,2,4-триазин	7,5—7,75 ( <i>m</i> , 3H), 8,05—8,3 ( <i>m</i> , 2H), 9,05 ( <i>c</i> , 1H)	[84]
3-Бром-5-фенил-1,2,4-триазин	7,5—7,9 ( <i>m</i> , 3H), 8,2—8,5 ( <i>n</i> , 2H), 9,75 ( <i>c</i> , 1H)	[84]
3-Фтор-5-фенил-1,2,4-триазин	7,3—7,7 ( <i>m</i> , 3H), 8,0—8,3 ( <i>m</i> , 2H), 9,6—9,7 ( <i>d</i> , 1H)	[84]
3,6-Дибром-1,2,4-триазин-1-оксид	8,63 ( <i>c</i> , 1H)	[83]
3-Хлор-1,2,4-триазин-1-оксид	8,55 ( <i>c</i> , 1H), 8,09 ( <i>c</i> , 1H)	[83]
6-Бром-3-диметиламино-1,2,4-триазин	3,28 ( <i>c</i> , 6H), 8,14 ( <i>c</i> , 1H)	[83]

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  химические сдвиги атомов углерода сходны с другими триазинами. Так, химические сдвиги (м. д.) атомов углерода 6-бром-3-метокси-1,2,4-триазин-1-оксида равны: 164— $\text{C}_{(3)}$ , 156— $\text{C}_{(5)}$ , 119— $\text{C}_{(6)}$  [83].

Данные по масс-спектрокопии для галогенсодержащих триазинов немногочисленны. Так, 3-хлор-5-трет-бутил-1,2,4-триазин имеет  $m/z$  171 ( $\text{M}^+$ ) [82], а 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазин ( $^{35}\text{Cl}$ )— $m/z$  183 ( $\text{M}^+$ ) [85].

## 2.2. Способы получения

В отличие от получения алкил(арил)замещенных 1,2,4-триазинов, где широко используются реакции замыкания цикла, циклизация соединений с открытой цепью относительно редко применяется для получения галогензамещенных 1,2,4-триазинов. Это связано с малой стабильностью галогентриазинов, особенно полигалогенпроизводных, обусловленной их высокой реакционной способностью по отношению к широкому кругу нуклеофильных агентов. В литературе есть упоминание о получении 3-хлор-5-фенил-1,2,4-триазина через ацетофенон—азоцианид с соляной кислотой и циклизацией образовавшегося ацетофенопазоформамидхлорида при нагревании [6]:

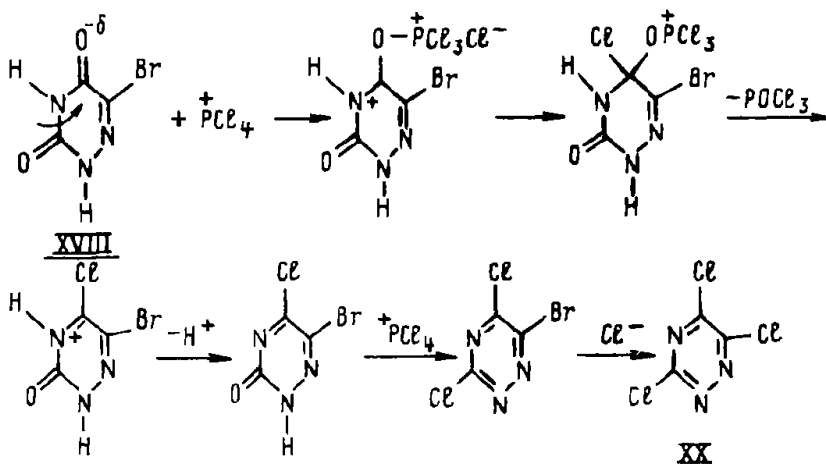


Как правило галогенотриазины получают введением галогена в триазинное кольцо путем замещения других функциональных групп: оксо-, тиоксо-, галогена или водорода на галоген.

Основной метод получения моно-, полигалогензамещенных триазинов, в частности хлорпроизводных, заключается в замене оксогруппы на хлор действием различных реагентов. В качестве последних применяют  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ . Реакции можно проводить в инертном растворителе или в присутствии основного катализатора, в качестве которого применяют замещенные амины. Для увеличения выхода хлорпроизводных используют не  $\text{POCl}_3$ , а смесь  $\text{POCl}_3$  и  $\text{PCl}_5$ .

Применение  $\text{PCl}_5$  требует растворителя, чаще других применяют толуол. Хлористый тионил можно применять самостоятельно или с растворителем (ДМФА).

Механизм замещения оксогруппы на хлор можно проследить на примере взаимодействия 6-бром-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-диола (XVIII) с  $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$  в присутствии основного катализатора (N,N-диэтилапилипа) [80]:



Электрофильный агент  $\text{PCl}_4^+$  образуется по реакции:

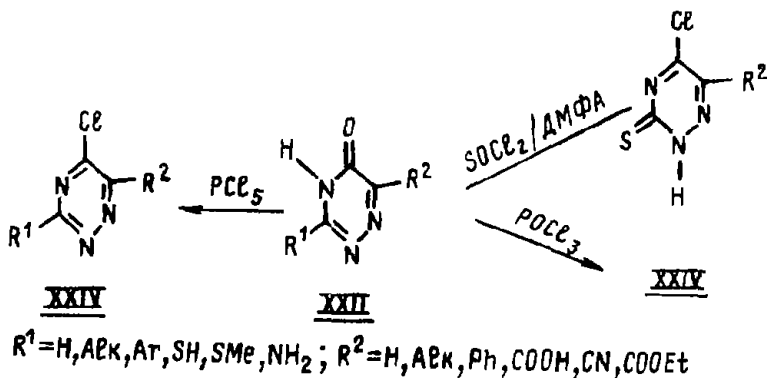


Анион  $\text{POCl}_4^-$ , за счет присутствия в молекуле кислорода, является более стабильным, по сравнению с анионом  $\text{PCl}_6^-$ , образующимся в отсутствие  $\text{POCl}_3$ .

Карбонильный кислород в положении 5 триазинного кольца атакуется катионом  $\text{PCl}_4^+$  с образованием промежуточного оксониевого иона, который весьма неустойчив и сразу же перегруппировывается в аммонийный ион с положительным зарядом на четвертом атоме азота кольца. Следующей стадией является перегруппировка, связанная с миграцией  $\text{Cl}^-$  к угле-

роду с нейтрализацией положительного заряда на азоте. Элиминирование нейтральной молекулы  $\text{POCl}_3$ , приводит к появлению положительного заряда на четвертом атоме азота кольца. Стабилизация молекулы происходит за счет отщепления протона с получением 5-хлор-6-бром-1,2,4-триазин-3(2H)-она. По-видимому, последняя стадия является лимитирующей, т. к. скорость реакции существенно зависит от присутствия основания, облегчающего отрыв протона от атома азота триазинового кольца. Последующие стадии хлорирования повторяют вышеописанные, но замещение идет по оксогруппе в положении 3 кольца. В результате выделяют 3,5-дихлор-6-бром-1,2,4-триазин. 3,5,6-Трихлор-1,2,4-триазин (XX) получают в результате замещения брома на хлор, по обычной реакции нуклеофильного замещения в ароматическом ядре. Вполне возможно, что наличие двух атомов хлора в кольце активирует заместитель в положении 6 по отношению к нуклеофильному агенту.  $\text{POCl}_3$  в реакции выполняет также роль и растворителя. Замена  $\text{POCl}_3$  растворителем (нитробензолом) стабилизирует анион  $\text{PCl}_6^-$  за счет образования комплекса с нитробензолом. В этом случае образуются полимерные продукты, наряду с хлорзамещенными 1,2,4-триазидами.

Замещенные 5-хлор-1,2,4-триазины (XXIV) обычно получают кипячением соответствующего  $3\text{R}^1\text{-6R}^2\text{-1,2,4-триазин-5(4H)-она}$  (XXII) с  $\text{POCl}_3$  в присутствии основного катализатора. Заместители в положении 3 кольца представлены различными функциональными группами: метилтио-, меркапто-, аминоп- и их производными, а также алкильными или арильными заместителями, водородом. Наличие карбоксильной, нитрильной или карбэтоксигруппы в положении 6 кольца не мешает замещению оксогруппы на хлор. Соединение XXIV выделяют и при действии  $\text{PCl}_5$  в органическом растворителе (толуоле) на соединение XXII. Селективное замещение оксогруппы на хлор происходит при действии хлористого тиофила в ДМФА на 6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он (XXIII) [6, 86—90]:





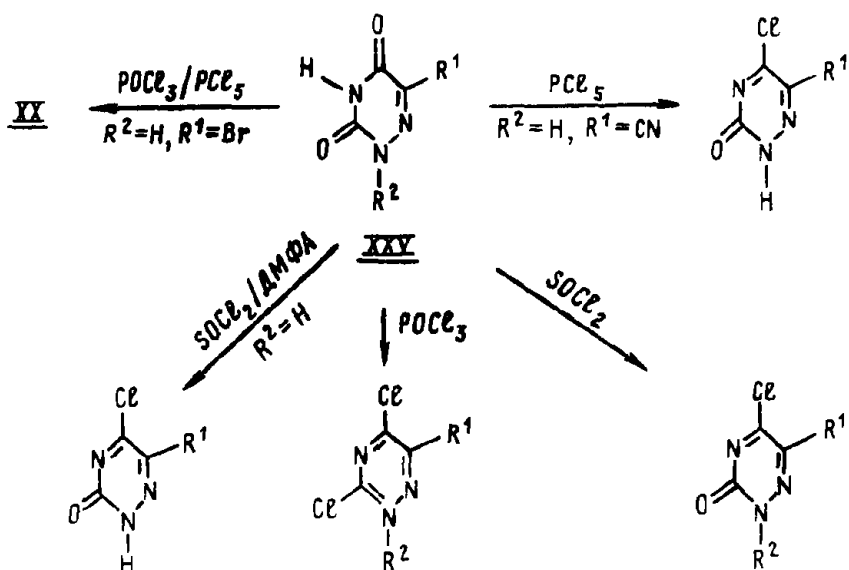
Аналогично происходит замена оксогруппы на хлор в положении 3 триазинового кольца при действии  $\text{POCl}_3$  в присутствии основного катализатора [59, 91]. Применение в качестве галогенирующего агента  $\text{POBr}_3$  ведет к замене оксогруппы на бром [84].

**3-Хлор-5-трет-бутил-1,2,4-триазин** [82]. Смесь 1,53 г (0,01 моль) 5-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2Н)-она, 1 г триэтиламина, 10 мл  $\text{POCl}_3$  нагревают при  $120^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Избыток растворителя удаляют под вакуумом. Конечный продукт в виде масла выделяют на хроматографической колонке (силикагель, хлороформ) с выходом 45%. Продукт нестабилен на воздухе, хранят на холоду под азотом.

Описано замещение оксогруппы в положении 6 кольца под действием  $\text{PCl}_5$  в толуоле с образованием замещенного 6-хлор-1,2,4-триазина. В случае заместителя в положении 5 кольца - бензила происходит замещение водорода в метиленовой группе на хлор с образованием 5( $\alpha,\alpha$ -дихлорбензил)-1,2,4-триазин-6(1Н)-она [92, 93].

При замене оксогруппы на хлор в соединениях (XXV) реакционная способность оксогруппы в положении 5 оказывается выше. В отсутствие катализатора происходит селективное замещение оксогруппы в положении 5 кольца на хлор при действии различных галогенирующих агентов. При взаимодействии хлористого тионила в ДМФА с соединениями XXV хлорирование идет в положении 5 кольца, введение заместителя в положение 2 кольца (пуклеозид) не влияет на селективность замещения. В этом случае можно применять  $\text{SOCl}_2$  без растворителя. Аналогичное замещение происходит и при совместном действии  $\text{POCl}_3$  и  $\text{PCl}_5$  на XXV. В случае нитрильного заместителя в положении 6 кольца XXV замену оксогруппы проводят кипячением с  $\text{PCl}_5$  в толуоле [94—100].

Введение катализатора (азотистого основания) повышает реакционную способность оксогрупп. 3,5-Дихлор-6R-1,2,4-триазины получают при кипячении соединений XXV с  $\text{POCl}_3$  в присутствии триэтиламина. Если в качестве исходного триазина используют соединение XVIII, то в этих же условиях получают 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазин (XX). Для увеличения выхода XX применяют смесь  $\text{POCl}_3$  и  $\text{PCl}_5$  в присутствии основного катализатора [80, 85, 101—103]:



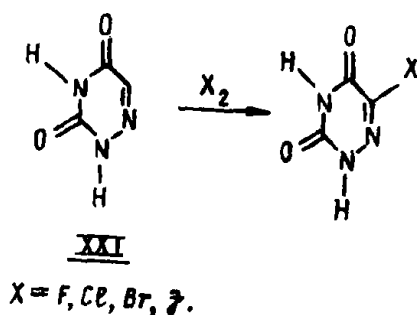
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ph}, \text{Ar}; \text{R}^2 = \text{замещенный нуклеозид}$

**3,5-Дихлор-1,2,4-триазин** [103]. Смесь 5 г динатриевой соли 1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона, 40 г  $\text{POCl}_3$  и 6 г триэтиламина кипятят с обратным холодильником 40 мин. Смесь разделяют перегонкой под вакуумом, целевой продукт перегоняется или частично сублимируется в холодильнике при  $80^\circ\text{C}$  (1 мм рт. ст.). Перегонку прекращают при достижении температуры в кубе  $140^\circ\text{C}$ . Продукт реакции экстрагируют петролейным эфиром, экстракт концентрируют. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Очистку производят из петролейного эфира. Выход продукта с т. пл.  $55^\circ\text{C}$  составляет 0,5 г (10,4%). Продукт нестабилен в присутствии влаги, разлагается в холодильнике в течение нескольких дней.

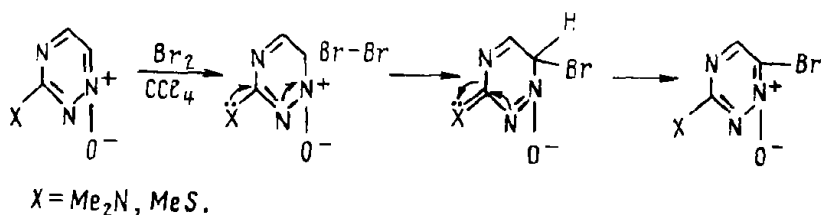
**3,5,6-Трихлор-1,2,4-триазин** [80]. К 4,8 г (0,025 моль) 6-бром-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона в 100 г  $\text{POCl}_3$  добавляют 10,4 г (0,05 моль)  $\text{PCl}_5$  и 10 мл (0,075 моль) N,N-диэтиланилина. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 ч. Оставляют стоять при комнатной температуре 24 ч. Избыток растворителя отгоняют под вакуумом. Остаток экстрагируют диэтиловым эфиром (5×100 мл). После удаления эфира остаток подвергают фракционной перегонке и отбирают фракцию при температуре  $55\text{--}60^\circ\text{C}$  (0,05 мм рт. ст.). Выход продукта с т. пл.  $58\text{--}60^\circ\text{C}$  составляет 3,54 г (78%).

Другим методом получения галогензамещенных 1,2,4-триазипов является замещение водорода на галоген. Практически 6-бром (хлор, йод, фтор)-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы получают прямым замещением водорода на соответствующий галоген. Замещение водорода на фтор происходит очень энергично, поэтому фторирование проводят в разбавленных растворах при медленном добавлении фтора [81]. При замещении водорода на хлор требуется создание щелочной среды. По-видимому, это связано с енолизацией соединения XXI, катализируемой основанием. Процесс подобен галогенированию карбонильных соединений. Относительно высокая прочность связи C—H при

$sp^2$ -гибридном атоме углерода (кетонная форма XXI) делает невозможным прямое замещение водорода. Косвенным подтверждением механизма, связанного с енолизацией, является относительно легкое замещение водорода на йод, активность которого значительно ниже. Особенностью йодирования является использование раствора Люголя ( $KJ_3$ ) для увеличения растворимости йода в воде. 6-Йод-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион выделяют путем длительного кипячения (40 ч). В препаративных целях широко используют замещение водорода на бром в соединениях типа XXI. Реакции обычно проводят в воде при комнатной температуре и перемешивании. Алкильные заместители в положениях 2 и 4 триазинового кольца мешают бромированию. Отсутствие основного катализа свидетельствует об ином механизме бромирования [76, 77, 104—107]:



Возможно, что бромирование протекает по механизму, подобному электрофильному замещению в ароматическом ряду, при лимитирующей скорости образования  $\pi$ -комплекса. В этом случае можно объяснить причины реализации предложенного механизма бромирования. Йод является слабым электрофилом, неспособным реагировать с сильно дезактивированным (по сравнению с бензолом) триазиновым ядром. Несмотря на высокую активность хлора в электрофильном замещении, при хлорировании с использованием газообразного хлора, не достигается достаточная скорость образования  $\pi$ -комплекса. Исследован механизм бромирования 3-замещенных 1,2,4-триазинов и 1-оксидов на его основе [83]. Установлено, что бромирование происходит в соответствии с классическим механизмом электрофильного замещения в ароматическом ряду:



Взаимодействие брома с триазиновым ядром приводит к образованию  $\pi$ -комплекса, содержащего молекулярный бром. На второй стадии происходит гетеролитическая диссоциация связи  $\text{Br}-\text{Br}$  с образованием  $\text{Br}^-$ . В ароматическом ряду для прохождения этой стадии требуется катализатор — кислота Льюиса. В данном случае процесс протекает без катализатора, ввиду возможности образования катиона с рассредоточенным зарядом (аммоийного типа). Образовавшийся  $\pi$ -комплекс триазила переходит в  $\sigma$ -комплекс. Особенно стабилен  $\sigma$ -комплекс в случае азотсодержащего заместителя в положении 3 кольца. Стабилизация  $\sigma$ -комплекса происходит за счет отщепления протона с образованием продукта бромирования. В случае заместителя в положении 3 кольца метоксигруппы бромирование не идет. Это связано с тем, что промежуточный интермедиат имеет структуру оксопиевого иона, который менее стабилен, чем аммоийный или тиониевый ион, ввиду меньшей основности кислорода, по сравнению с азотом или серой.

**6-Иод-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион [76].** 1,13 г (0,01 моль) 1,2,4-триазин-1,2,4-триазин-3,5-диона и 6,4 г брома перемешивают 8 ч в 100 мл воды при комнатной температуре. Фильтруют. Сушат на воздухе. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 101—102° С составляет 3 г (48%).

**6-Иод-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион [76].** 1,13 г (0,01 моль) 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона, 5 г (0,02 моль) йода, 5,3 г  $\text{KJ}$  и 1,6 г  $\text{NaOH}$  в 35 мл воды кипятят 40 ч. Подкисляют конц.  $\text{HCl}$  до pH 2. Избыток йода экстрагируют  $\text{CCl}_4$ . Продукт экстрагируют диэтиловым эфиром в течение 24 ч. Остаток после удаления эфира смешивают со 100 мл воды, подщелачивают конц. аммиаком до pH 10—11, пропускают через колонку с анлюнитом. Промывают водой, а затем элюентом (0,005 н.  $\text{HCl}$ ). Вначале вымывается 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион, а затем конечный продукт. Остаток после удаления кислоты перекристаллизовывают из воды. Выход продукта с т. пл. 218—220° С составляет 0,37 г (15%).

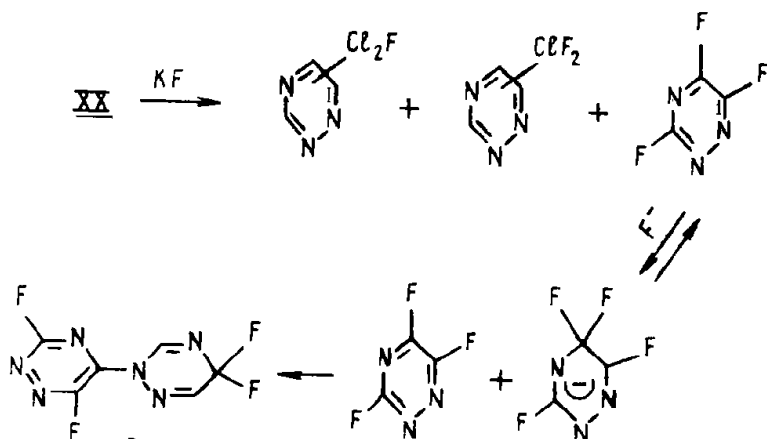
**6-Хлор-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион [76].** Готовят смесь 5,65 г (0,05 моль) 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона, 8 г (0,2 моль)  $\text{NaOH}$  в 500 мл воды. С умеренной скоростью барботируют хлор при комнатной температуре до тех пор, пока pH раствора достигнет 1,5. Растворитель испаряют на водяной бане. Сухой остаток экстрагируют этилацетатом в аппарате Сокслета. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 223—227° С составляет 2,95 г (40%).

**6-Фтор-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион [81].** Пропускают слабую струйку фтора при 15° С в перемешиваемую суспензию 22,6 г (0,2 моль) 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона в 150 мл уксусной кислоты в течение 2 ч. Продолжительность введения фтора обусловлена взрывоопасностью паров с уксусной кислотой. После стояния при комнатной температуре в течение 12 ч отфильтровывают непрореагировавший 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион (7,4 г). Фильтрат концентрируют в вакууме. Сухой остаток растворяют в 25 мл воды, нейтрализуют водным аммиаком и смесь пропускают через колонку с анлюнитом (ацетат). Колонку промывают 500 мл воды и вымывают 0,1%  $\text{AsOH}$  (250 мл) 2,5 г исходного соединения. Конечный продукт отмывают 20%  $\text{AsOH}$  (250 мл). Удаляют элюент выпариванием, остаток хроматографируют на колонке (силкагель) в смеси этилацетат:толуол (2:1). Элюент выпаривают и получают 74,5 мг вещества, которое перекристаллизовывают из воды. Выход продукта с т. пл. 228—231° С составляет 45,2 г (0,3%).

Прямому бромированию подвергается 3-амино-1,2,4-триазин-5(4H)-он (XXVI) с образованием 6-бромзамещенного триазина [104]. Замещение водорода на бром в 3-амино-6-метил-1,2,4-триазине или его 1-оксиде ведет к получению 3-амино-5-бром-6-метил-1,2,4-триазина [108]. Описано получение 2,4-дихлор-1,2,4-триазин-3,5-диопа и 2-хлор-4R-1,2,4-триазин-3,5-диопа действием N,N-дихлоркарбамата на 1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-диоп или его 4 замещенное [6].

**6-Бром-3-диметиламино-1,2,4-триазин** [83]. 0,31 г (2,5 ммоль) 3-диметиламино-1,2,4-триазина растворяют в 30 мл  $CCl_4$  и добавляют 25 мл 2 М раствора брома в  $CCl_4$  (5 ммоль) и 0,4 мл (3 ммоль) триэтиламина. Перемешивают сутки. Растворитель отгоняют под вакуумом. Остаток хроматографируют на оксиде алюминия (III степень активности), элюент — бензол:хлороформ (1:1). Продукт возгоняют при  $40^\circ C$  и 0,01 мм. рт. ст. Выход продукта с т. пл.  $66-67,5^\circ C$  составляет 0,252 г (50%).

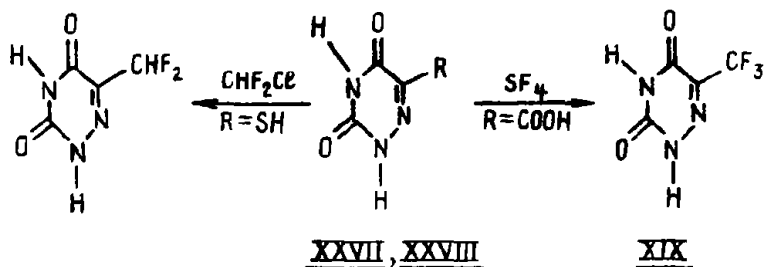
Относительно редко галогетриазины получают заменой галогена на галоген. Замена брома на хлор происходит при пропускании хлора через раствор, содержащий бромтриазин, а замещение хлора на иод проводят при долгом стоянии хлортриазина в иодистоводородной кислоте [84], а также действием иодистого натрия в этилацетате [38]. Фтор можно ввести действием фторида калия на хлортриазины. Так, соединение XX с фторидом калия в автоклаве при  $200^\circ C$  дает смесь продуктов. Среди них обнаружены изомерные дихлорфтор-, хлордифтор-1,2,4-триазины и следы 3,5,6-трифтор-1,2,4-триазина. В смеси находят также димеры, образующиеся через промежуточный  $\sigma$ -комплекс. Аналогичный  $\sigma$ -комплекс был выделен при взаимодействии 3,5,6-трифтор-1,2,4-триазина с фторидом цезия. При проведении этой реакции в присутствии гексафторпропилена получают перфторизопротилтриазины, которые при пиролизе переходят в пениклические соединения [85]:



Фторирование протекает по механизму нуклеофильного замещения с образованием промежуточного  $\sigma$ -комплекса анионного типа. Возможна замена аминогруппы на хлор, реакцию ведут в соляной кислоте с нитритом натрия. По-видимому, конечный хлортриазин получается через промежуточный хлоридтриазинилдиазоний [83].

3-Иод-5-фенил-1,2,4-триазин [84]. 0,57 г (3 ммоль) 3-хлор-5-фенил-1,2,4-триазина растворяют в 15 мл 57% йодистоводородной кислоты и оставляют стоять при комнатной температуре 24 часа. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают конц. раствором аммиака, водой. Сырой продукт очищают хроматографически (силикагель,  $\text{CCl}_4$ ). Очистку производят перекристаллизацией из этилового спирта. Выход продукта с т. пл. 126—128°С составляет 0,12 г (14%).

К реакциям получения галогентриазинов через галогениды фосфора близко примыкает получение соединений XIX путем замены карбоксильной группы соединения (XXVIII) на трифторметильную при действии четырехфтористой серы. Реакции проводят в автоклаве при 50°С, многократном избытке  $\text{SF}_4$  в присутствии HF. Насыщение раствора триазина в фтористоводородной кислоте  $\text{SF}_4$  проводят при низких температурах [78, 79, 109, 110]. При взаимодействии 5-меркапто-6-азаурацила (XXVII) с хлордифторметаном в диоксиде (NaOH) получен 5-дифторметил-6-азаурацил [111]. При действии хлора в уксусной кислоте на метилтриазины выделяют трихлорметильные производные триазина [57—59]:



### 2.3. Химические свойства

Галоген в триазинном кольце довольно подвижен и легко замещается на амино-, метокси-, гидразин-, метилмеркаптогруппы, а также на водород (при каталитическом гидрировании). Подвижность галогена можно объяснить общей электронной недостаточностью триазинного кольца, обусловленной индуктивным эффектом, создаваемым электроотрицательными гетероатомами (азотами). В связи с этим при нуклеофильном замещении возможно образование стабильных интермедиатов анионного типа, заряд которых сосредоточен по кольцу.

Легкость замены галогена делает галогентриазины удобными полупродуктами для синтеза различных типов триазинов. Многообразие продуктов, полученных на основе галогентриазин, иллюстрируется на примере замещения хлора в XX различными реагентами (см. схему 3). Замещение хлора в поло-

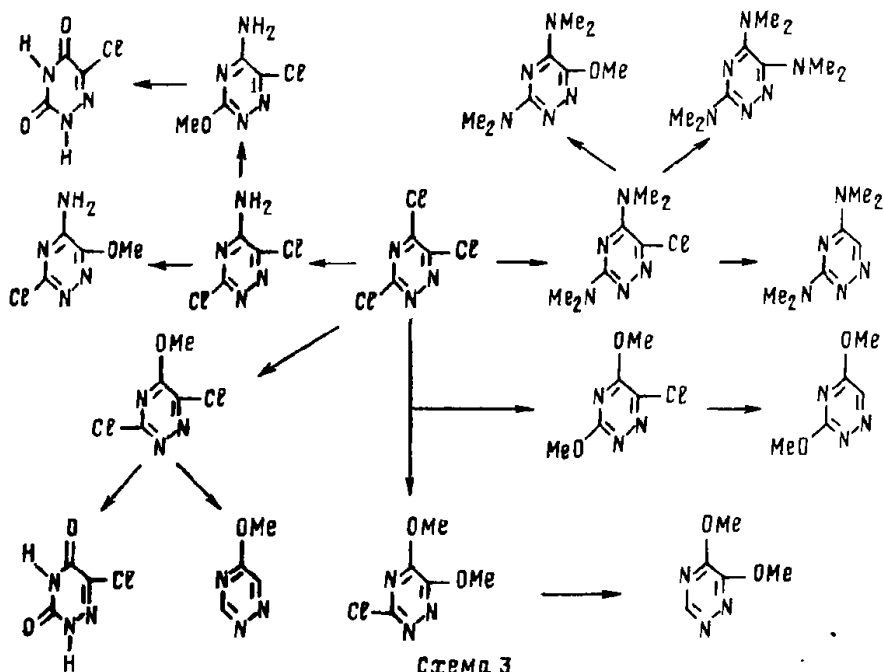


Схема 3

жении 5 триазинового кольца на амино-, алкиламино-, метокси- группы происходит при действии 1 моля реагента; при действии 2 молей реагентов (для аминов) замещение идет по положениям 3 и 5, а положение 6 кольца не затрагивается. При действии избытка амина происходит замещение всех атомов хлора на аминогруппы. При действии метилата натрия на 5-амино-3,6-дихлор-1,2,4-триазин замещение идет в положение 3 или 6 в зависимости от условий реакции: в положение 3 ориентируется метоксигруппа в случае проведения реакции в метаполе в присутствии HCl, а в положение 6 — в метаполе в присутствии метилата натрия. Замена хлора на алкиламиногруппы идет в малополярных растворителях (бензоле, диэтиловом эфире) при температурах до 15—20° С (или охлаждении) в присутствии основания, например, триэтиламина. Замена галогена на метоксигруппу при действии 1 моля реагента происходит и в положение 5 кольца, а при соотношении триазин : реагент = 1 : 2 выделяют 5,6- и 5,3-диметоксихлортриазины. Полное замещение происходит при действии трехкратного избытка реагента. Синтезы обычно проводят в метаноле в присутствии метилата натрия при нагревании. Все амино-, метоксихлортриазины при ка-

талитическом гидрировании отщепляют хлор, причем может отщепляться как один, так и оба атома хлора. Гидрирование проводят в инертном растворителе (бензоле) в присутствии триэтиламина на Pd/C [101, 112, 113]. Замещение хлора на амино-, метокси-, метилмеркаптогруппы возможно и в 3,5-дихлор-1,2,4-триазилах, причем при мольном соотношении триазин/реагент идет замещение в положение 5, а при 2-кратном избытке замещаются две группы хлора. При каталитическом восстановлении получают 1,2,4-триазин [102, 103, 112—114].

**3,6-Дихлор-5-метокси-1,2,4-триазин [101].** Раствор 0,46 г. (2,5 ммоль) 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина в 10 мл диэтилового эфира приливают к 5 мл 0,5 М метилата натрия в метаноле при перемешивании и охлаждении льдом. Оставляют стоять при комнатной температуре на 10 мин. Выпаривают растворитель (температура водяной бани 20° С) и остаток сушат при комнатной температуре (0,3 мм. рт. ст.) в течение 30 мин. Сухой остаток растворяют в 100 мл диэтилового эфира, выпавший осадок отфильтровывают. Фильтрат выпаривают и сушат масло при комнатной температуре (0,3 мм рт. ст.). Очистку производят перекристаллизацией из петролейного эфира. Выход продукта с т. пл. 62—63° С составляет 0,304 г (68%). Продукт нестабилен и разлагается в течение нескольких дней.

**5-Амино-3,6-дихлор-1,2,4-триазин [101].** Раствор 1,84 г (0,01 моль) 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина в 50 мл диэтилового эфира небольшими порциями добавляют при перемешивании и охлаждении льдом к 50 мл 6,95 М раствора аммиака в метаноле. После испарения раствора, остаток обрабатывают 20 мл воды, фильтруют, промывают ледяной водой и сушат в вакууме над концентрированной серной кислотой. Очистку производят перекристаллизацией из этилацетата. При быстром нагревании продукт плавится с разложением при 203—205° С. Выход продукта с т. разл. 190—300° С (медленное нагревание) составляет 1,55 г (94%).

**5-Метокси-1,2,4-триазин [112].** 1,8 г (10 ммоль) 3,6-дихлор-5-метокси-1,2,4-триазина в 30 мл абсолютного бензола гидрируют в присутствии 3,30 мл (24 ммоль) абсолютного триэтиламина и 100 г Pd/C (10%) при 20° С до поглощения 448 мл водорода. Фильтруют и сублимируют при 40° С и 0,2 мм. рт. ст. Выход продукта с т. пл. 49° С составляет 1,07 г (97%).

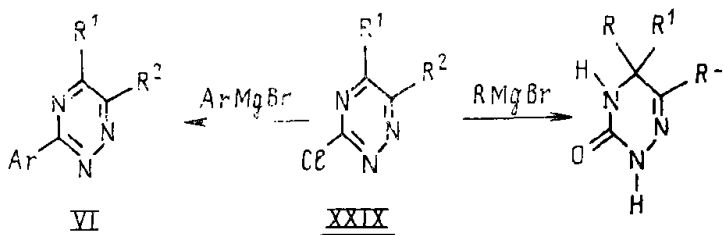
**5-Диметиламино-1,2,4-триазин [112].** 0,968 г (5,0 ммоль) 3,6-дихлор-5-диметиламино-1,2,4-триазина в 50 мл абсолютного бензола гидрируют в присутствии 2,5 мл (18 ммоль) триэтиламина на 400 мг Pd/C (10%) в течение 45 мин. Фильтруют. Избыток растворителя удаляют. Очистку производят перекристаллизацией из петролейного эфира (50—75° С). Выход продукта с т. пл. 107,5° С составляет 0,5 г (81%).

В моногалогенпроизводных 1,2,4-триазина галоген также легкоподвижен и замещается амино-, гидразино-, метокси-, метилмеркапто- и другими функциональными группами. 3-Хлор-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин (XXIX) вступает в реакцию нуклеофильно-



го замещения со спиртом, аммиаком, гидразином. Реакции проводят при нагревании в различных растворителях [37, 115- 117].

Магнийорганические соединения позволяют вводить фенильные заместители в кольцо. Так, при действии **п-толилмагний-бромид** происходит замещение хлора на п-толил. Алкилмагний-бромиды действуют иначе: вначале идет присоединение алкилмагнийбромид по двойной связи кольца (в положение 4, 5). Полученный аддукт гидролизуется с отщеплением хлора, при этом выделяют 4,5-дигидро-5-R-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-3(2H)-он [118]:



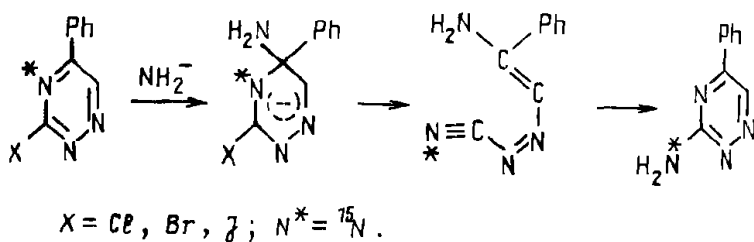
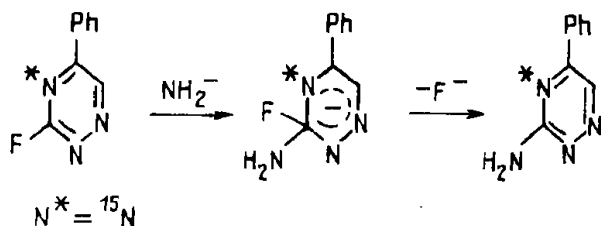
R=Alk; Ar=p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>=Ph, Ar.

**5-Этоксид-2(2-цианоэтил)-1,2,4-триазин-3,5(4H)-дион** [130]. Смесь 5,96 г (0,02 моль) 6-бром-2(2-цианоэтил)-1,2,4-триазин-3,5(4H)-диона и 1,38 г (0,06 г-ат) натрия в 100 мл этилового спирта кипятят 4 ч. Охлаждают, подкисляют HCl (1:1) до pH 7 и выпаривают под вакуумом досуха. Осадок растворяют в 5 мл воды, подкисляют HCl до pH 4 и фильтруют горячим с активированным углем. Очистку производят перекристаллизацией из воды (10 мл). Выход продукта с т. пл. 143—145° С составляет 3,05 г.

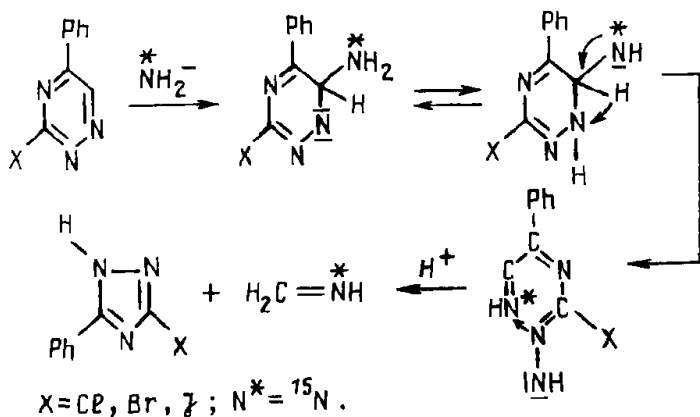
Причины различного хода реакции галогентриазина с магнийорганическими соединениями, отличающимися природой радикала, не вполне ясны. Взаимодействие по типу реакции Вюрца, ввиду меньшей устойчивости алкильных ион-радикалов по сравнению с арильными, оказывается неприемлимым для алкилмагнийбромидов.

Для 3-галоген-5-R-1,2,4-триазинов было изучено аминирование амидом калия в жидком аммиаке [56, 84]. В зависимости от природы галогена аминирование идет с получением различных продуктов. Более того, механизм процесса существенно различен. Для 3-фтортриазинов протекает обычное нуклеофильное замещение с получением 3-амино-5-R-1,2,4-триазина. В иных случаях образуется сложная смесь продуктов аминирования, дегалогенирования и перегруппировки (механизм размыка-

ния — замыкания цикла). Наряду с продуктами аминирования выделен 5-фенил-1,2,4-триазин, а также продукты перегруппировки: 3,5-дифенил-1,2,4-триазин, 2,4-дифенил-1,3,5-триазин, 6-амино-2,4-дифенил-1,3,5-триазин, 3-галоген-5-фенил-1,2,4-триазол и нециклические продукты. Механизм реакции доказан методом изотопных меток ( $^{15}\text{N}$ ). В случае фтора, обладающего высокой электроотрицательностью, на атоме углерода в положении 3 кольца создается частичный положительный заряд и атака нуклеофила ( $\text{NH}_2^-$ ) происходит по  $\text{C}_{(3)}$  с образованием  $\sigma$ -комплекса с отрицательным зарядом, частично рассредоточенным по кольцу. Комплекс стабилизируется за счет отщепления  $\text{F}^-$  с образованием 3-амино-5-*R*-1,2,4-триазина. Ввиду меньшей электроотрицательности  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$  максимальный положительный заряд в молекуле находится на пятом атоме углерода. Атака амид-иона происходит в положении 5 кольца с образованием  $\sigma$ -комплекса с отрицательным зарядом.  $\sigma$ -Комплекс нестабилен и претерпевает расщепление кольца с образованием нециклического интермедиата. Конечный продукт образуется в результате циклизации интермедиата, сопровождающейся перегруппировкой, что доказано методом изотопных меток.

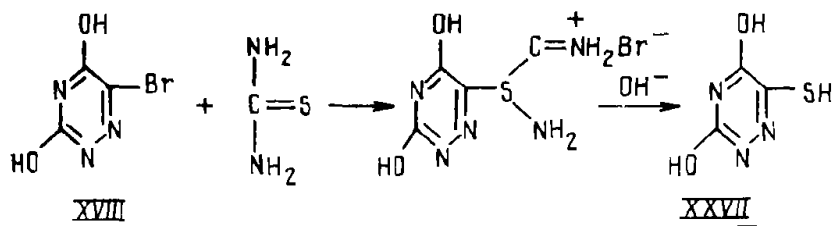


Вследствие высокой нуклеофильности амид-иона реакция малоселективна. Несмотря на меньший положительный заряд углерода в положении 6 кольца, атака амид-иона происходит и по  $\text{C}_{(6)}$ . Образовавшийся  $\sigma$ -комплекс аммонийного типа нестабилен и переходит в нециклический интермедиат, который стабилизируется за счет присоединения протона с отщеплением имино-метилена и образованием 3-галоген-5-фенил-1,2,4-триазола:



Хлор в положении 5 кольца более подвижен по отношению к хлору в положении 3 кольца в монохлортриазинах и поэтому легко замещается аммиаком, алкиламинами. Реакции проводят в спиртовых растворах под давлением при повышенных температурах. Гидроксиламиногруппа также замещает хлор [96—110, 119, 120]. В случае действия гидразина происходит одновременное замещение хлора в двух молекулах триазина с образованием соответствующего симметрично замещенного гидразина [121].

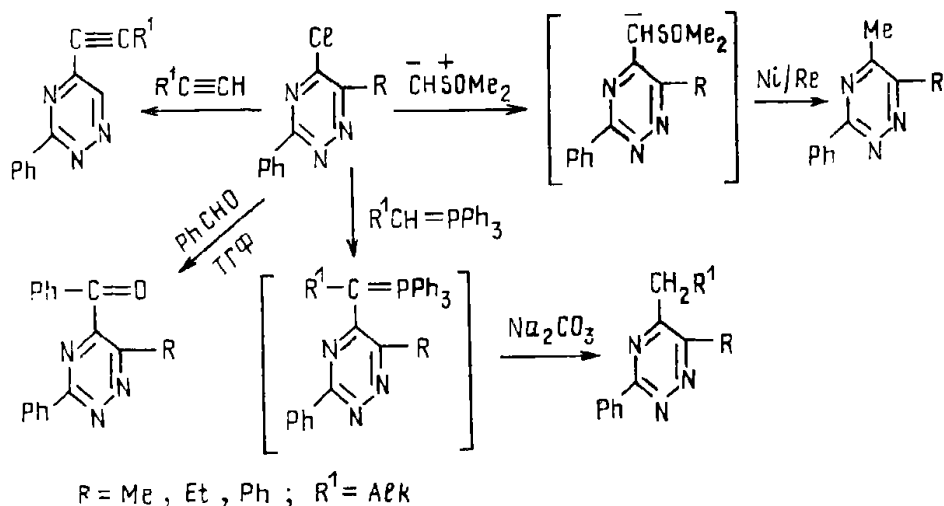
Широко используют замещение галогена в щелочной среде (чаще всего брома) в положении 6 кольца на гидразин-, amino-, алкиламиногруппы. Обычно реакции ведут при повышенных температурах в полярных растворителях [76, 122—125]. Более подробно замещение галогена на аммиак, гидразин и алкиламинны описано в разд. 3. Для получения соединений **XXVIII** используют замещение галогена на нитрильную группу с последующим гидролизом [106]. При длительном кипячении тиомочевины с **XVIII** в спирте с последующим щелочным гидролизом образовавшейся соли изотиурония выделяют 6-меркапто-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион (**XXVII**). Образование промежуточной соли изотиурония доказано проведением реакции с тиомочевиной, меченой  ${}^{35}\text{S}$  [124—129]:



Метилмеркаптогруппу в положении 6 кольца можно ввести и действием тиометилата натрия в метаноле на соответствующий замещенный 6-хлортриазин [122].

Галоген в положении 5 кольца может замещаться на алкиль-

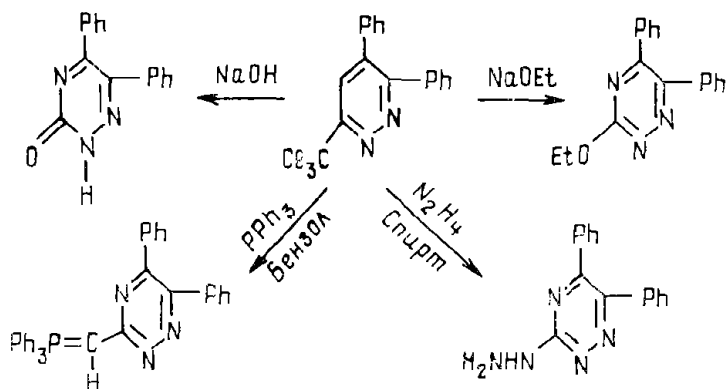
ные группы при действии на 5-хлор-3-R-6-R<sup>1</sup>-1,2,4-триазин этил-идентрифенилфосфорана с последующим щелочным гидролизом ас-триазирилфосфорана, а также при действии диметилсульфоний-метилада в ТГФ с последующей деактивацией промежуточного продукта на никеле Ренея [38]. Монозамещенные ацетилены замещают хлор в присутствии триэтиламина с образованием замещенных 5-алкинил-1,2,4-триазинов. Замещение иода монозамещенным ацетиленом ведут в присутствии CuI [49]. Замещение хлора на ацильный остаток проводят совместным действием бензальдегида и йодида 1,3-диметилбензимидазолия в ТГФ в присутствии основания. Образуется 5-бензоил-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин [65]:



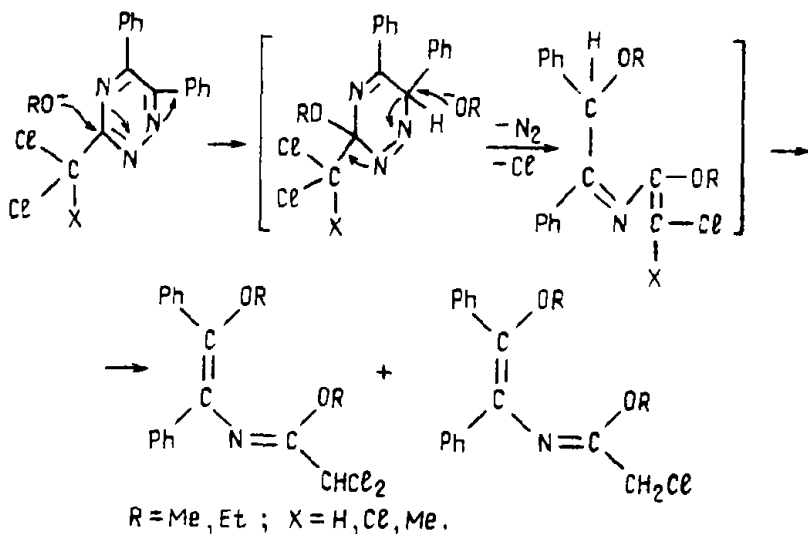
Большой подвижностью обладает хлор, находящийся в  $\alpha$ -положении по отношению к триазиновому ядру, например, в дихлор-, трихлорметильных группах. Подвижна и сама трихлорметильная группа. Так, при действии трифенилфосфина на 3-(трихлорметил)-5,6-дифенил-1,2,4-триазин (XIV) в бензоле выделяют  $\alpha$ -(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил)метилентрифенилфосфоран. Реакцию можно проводить при комнатной температуре или кипячении в зависимости от соотношения триазин : трифенилфосфин. Максимальный выход достигают при большом избытке трифенилфосфина (триазин : трифенилфосфин = 1 : 4,5) [57].

Высокая электроотрицательность галогена обуславливает пониженную электронную плотность на атоме углерода в положении 3 кольца, непосредственно связанного с трихлорметильной группой. Тем самым облегчается атака нуклеофильных агентов. Характер процесса зависит от основности нуклеофильного агента. Слабые основания (гидразин, амины) и основания средней силы (водная щелочь, этилат натрия в ДМФА) присоединяются к кольцу с отщеплением трихлорметильной группы

и образованием соответствующих 3-окси(амино-, гидразино-, этокси)-5,6-дифенил-1,2,4-триазинов. С учетом легкости получения XIV, указанные реакции представляют новый удобный метод получения различных 3-замещенных триазинов [58]:

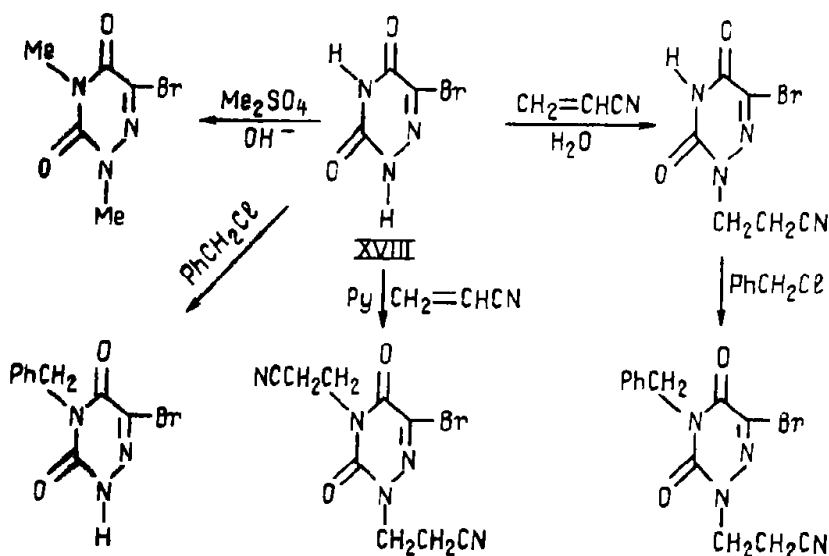


В случае действия на соединение XIV сильных оснований (метилат натрия в метаноле, этилат натрия в этаноле) отщепление трихлорметильной группы от промежуточного аниона невыгодно, в связи со стабилизацией аниона за счет индуктивного эффекта, создаваемого трихлорметильной группой. Промежуточный анион стабилизируется путем размыкания цикла с образованием дизамещенных стильбенов [58]:



Галоген в положении 6 триазинового кольца не влияет на замещение водорода при атомах азота в кольце. Алкилирование 6-галоген-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионов ведут обычными алкилирующими агентами: диметилсульфатом, акрилонитрилом, хлористым бензолом. В зависимости от алкилирующего агента

и условий проведения реакции может проходить замещение по одному атому азота или по двум. Например, при действии диметилсульфата в щелочной среде на соединение XVIII происходит алкилирование по второму и четвертому атомам азота с образованием 2,4-диметил-6-бром-1,2,4-триазин-3,5-диона. Акрилонитрил в водной среде в присутствии триэтиламина алкилирует соединение XVIII по второму атому азота кольца, а в пиридине — по второму и четвертому атомам с образованием 2,4-бис(2-цианэтил)-6-бром-1,2,4-триазин-3,5-диона. Хлористый бензил в щелочной среде (соотношение реагентов 1 : 1) замещает водород в положении 4 кольца, а при соотношении реагентов 1 : 2 — в положении 2 и 4 кольца [104, 130, 131]. Соединения типа XVIII ацилируются ангидридами кислот в обычных условиях [109, 110]. По второму атому азота кольца вводятся нуклеозидные группы [132]:



**6-Бром-2,4-бис(2-цианэтил)-1,2,4-триазин-3,5-дион [131].** Смесь 9,6 г (0,05 моль) 6-бром-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона, 40 мл воды, 40 мл пиридина и 20 мл акрилонитрила кипятят 20 ч. Растворитель удаляют под вакуумом. Сухой осадок перекристаллизовывают из 1250 мл воды с активированным углем. Выход продукта с т. пл. 143—145° С составляет 13,15 г (88,5%).

При действии на 3-бром-1,2,4-триазин-2-оксид тетраметилгуанидиназида в хлороформе или азида натрия в ацетоне выделяют 3-азидо-1,2,4-триазин-2-оксид [133]. При кипячении XVIII с гексаметилсилоксаном происходит O-алкилирование с получением 3,5-бис(триметилсилиокси)-6-бром-1,2,4-триазина [132].

Галогенсодержащие триазины находят применение в качестве лекарственных препаратов и пестицидов [6]. В последнее время в качестве препаратов, обладающих противовоспалительным действием, предложены 3-хлор-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазины [134—136]. 3,6-Дихлор-5-NHR-1,2,4-триазины нашли применение в качестве гербицидов: проявляют активность против злаковых (куриное просо, лисохвост), широколистных (портулак) и однолетних сорняков и не токсичны для риса, сои, хлопчатника, редиса, кукурузы [137, 138].

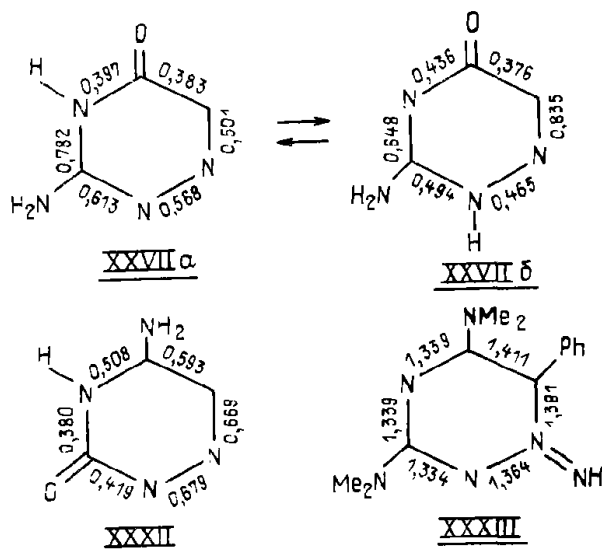
### 3. АМИНО-1,2,4-ТРИАЗИНЫ

#### 3.1. Физические и спектральные свойства

Электродефицитность триазинового ядра, которая дестабилизировала галогентриазины и делала их весьма реакционноспособными, увеличивает устойчивость аминотриазинов. За счет сопряжения неподеленных пар электронов экзоциклических атомов азота с триазиновым ядром электронная плотность в кольце увеличивается, а на аминогруппе фиксируется частичный положительный заряд. Эти структурные особенности увеличивают температуры плавления аминотриазинов и уменьшают их основность, по сравнению с аминами ароматического ряда.

Известны моно-, полиаминотриазины, моно-, дигидразинотриазины, а также смешанные амино-, гидразинотриазины. Амино(гидразино)-1,2,4-триазины обладают основными свойствами. Основные свойства аминотриазинов выражены сильнее, и поэтому они часто существуют в виде солей. Например, для 3-амино-1,2,4-триазина (XXXI) известны три соединения: 3-амино-1,2,4-триазин; HCl·3-амино-1,2,4-триазин; 2HCl·3-амино-1,2,4-триазин, которые отличаются температурами плавления. В щелочной среде соли разрушаются и выделяются свободные амины.  $pK_a$  3-амино-1,2,4-триазин-5(2H)-она равно 1,55; 3-амино-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-она — 2,19 [140]; 6-амино-3-этокси-1,2,4-триазин-6-карбамида —  $2,08 \pm 0,01$  [139]. Амино(гидразино)-1,2,4-триазины представляют собой твердые кристаллические вещества с довольно высокими температурами плавления.

Методом рентгеноструктурного анализа определены длины связей в некоторых аминотриазинах. В качестве примера приведены диаграммы: 3-амино-1,2,4-триазин-5(4H)-она (XXVIIa); 3-амино-1,2,4-триазин-5(2H)-она (XXVIIб); 5-амино-1,2,4-триазин-3(4H)-она (XXXII); 3,5-диметиламино-6-фенил-1,2,4-триазин-1-имида (XXXIII) [140, 141]:



Для соединений XXVIIa, XXVIIб, XXXII определены значения  $\pi$ -электронной плотности на атомах азота и углерода кольца (табл. 7).

Таблица 7

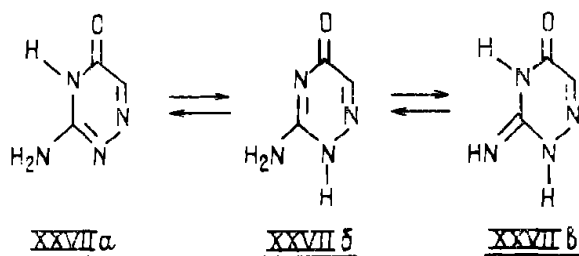
$\pi$ -Электронная плотность аминотриазинов [140]

Соединение	Значение $\pi$ -электронной плотности					
	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	N <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>
XXVIIa	1,055	1,340	0,786	1,659	0,798	1,104
XXVIIб	1,015	1,592	0,787	1,435	0,812	1,052
XXXII	1,015	1,331	0,795	1,651	0,798	1,148

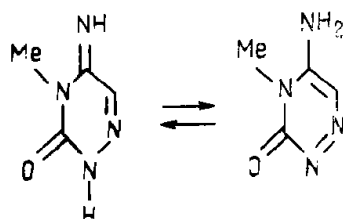
Для (2- $\beta$ -D-рибофуранизил)-5-амино-1,2,4-триазин-3-она (6-азацитидин) (XXXIV) методом рентгеноструктурного анализа определены длины связей (Å) между атомами триазинового кольца: N<sub>(1)</sub>—N<sub>(2)</sub> 1,356; N<sub>(2)</sub>—C<sub>(3)</sub> 1,389; C<sub>(3)</sub>—N<sub>(4)</sub> 1,357; N<sub>(4)</sub>—C<sub>(5)</sub> 1,323; C<sub>(5)</sub>—C<sub>(6)</sub> 1,454; C<sub>(6)</sub>—N<sub>(1)</sub> 1,289; C<sub>(3)</sub>—O 1,246; C<sub>(5)</sub>—N 1,328, а также углы (град.): N<sub>(1)</sub>N<sub>(2)</sub>C<sub>(3)</sub> 123,0; N<sub>(2)</sub>C<sub>(3)</sub>N<sub>(4)</sub> 119; C<sub>(3)</sub>N<sub>(4)</sub>C<sub>(5)</sub> 118,5; N<sub>(4)</sub>C<sub>(5)</sub>C<sub>(6)</sub> 120,7; C<sub>(2)</sub>C<sub>(6)</sub>N<sub>(1)</sub> 120; C<sub>(6)</sub>N<sub>(1)</sub>N<sub>(2)</sub> 117,6 [142].

Моноамино(гидразино)-1,2,4-триазины существуют в двух таутомерных формах — аминной и иминной. Преобладающая таутомерная форма триазина определяется положением аминогруппы в кольце, а также природой других заместителей. Для 3-амино(гидразино)-5-R-6-R-1,2,4-триазина в случае заместителя в положении 5 кольца оксо-, тиоксогруппы преобладает иминная форма (XXVIIб), а в случае алкильного заместителя аминная форма (XXVII а, б) [143]:

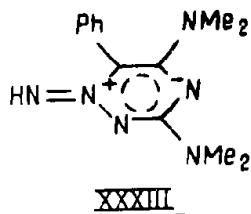




Иминная форма преобладает и в случае 5-амино-6-R-1,2,4-триазин-3-она (тиона). Особенно ярко выражена иминная форма соединения, если в положении 4 триазинового кольца имеется заместитель [144]:



6-Амино-3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазины преимущественно находятся в аминной форме, что подтверждается максимумами поглощения в электронных спектрах поглощения. Например, 6-амино-3,5-дифенил-1,2,4-триазин имеет максимумы поглощения при 236 (4,25), 275 (4,55), 353 (3,92) нм, что однозначно подтверждает нахождение этого соединения в аминной форме [145]. Соединение **XXXIII** находится в форме иона, с распределением отрицательного заряда в кольце и сосредоточением положительного заряда на атоме азота кольца [141]:



Методом ПМР спектроскопии изучена таутомерия 3-формилгидразино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазинов и проведен теоретичес-

кий расчет общей энергии возможных таутомерных структур. Показано, что дополнительная стабилизация возможна за счет водородной связи между кислородом формильной группы и атомом водорода при четвертом атоме азота кольца [146].

Изучение спектральных характеристик 3-амино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазинов показывает, что в ИК-спектрах соединений наблюдают характеристические полосы поглощения аминных групп в области  $3500\text{--}3200\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания) и  $1670\text{--}1630\text{ см}^{-1}$  (деформационные колебания). В качестве примера можно привести характеристические полосы поглощения 3-амино-5-фенил-1,2,4-триазина (вазелиновое масло):  $3265, 3085, 1654, 1584, 1531, 1310, 1288, 1214, 1163, 1129, 1073, 1048, 1025, 1015, 916, 862, 849, 770, 747, 696\text{ см}^{-1}$ , и 3-амино-6-фенил-1,2,4-триазина (вазелиновое масло):  $3316, 3139, 1663, 1625, 1574, 1512, 1310, 1270, 1178, 1122, 1078, 1050, 1033, 953, 867, 807, 762, 756$  и  $691\text{ см}^{-1}$ . К валентным колебаниям аминогруппы относят  $3265$  и  $3085\text{ см}^{-1}$ ,  $3316$  и  $3139\text{ см}^{-1}$ , а к деформационным —  $1654$  и  $1662\text{ см}^{-1}$  соответственно [159]. В 5-аминотриазинах валентные колебания аминогрупп сдвинуты в ближнюю область  $3534\text{--}3520\text{ см}^{-1}$  и  $3416\text{--}3405\text{ см}^{-1}$ , а деформационные — в дальнюю область —  $1616\text{--}1606\text{ см}^{-1}$  по сравнению с 3-аминотриазинами. Не обнаружено полос поглощения иминогруппы в 5-амино-3,6-диалкил(арил)-1,2,4-триазилах, что подчеркивает ароматический характер триазинового кольца [147]. В ИК-спектрах 6-амино-3- $R^1$ -5- $R^2$ -1,2,4-триазинов валентные колебания аминогруппы расположены в области  $3470\text{--}3310\text{ см}^{-1}$ , а деформационные —  $1620\text{--}1625\text{ см}^{-1}$ . Типичный ИК-спектр аминотриазина приведен на рис. 2. Характеристические полосы поглощения гидразиновой

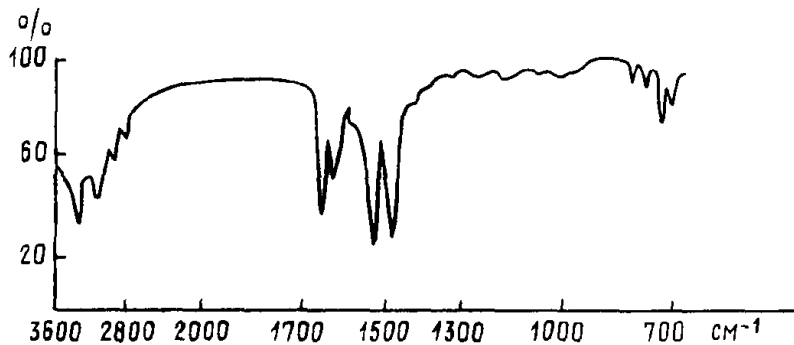


Рис. 2. ИК-спектр (KBr) 3-амино-6-этил-1,2,4-триазин-5(2H)-она [143]

группы находятся в тех же областях, что и аминной группы. Так, например, 3-гидразино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазины имеют характеристические полосы поглощения:  $3345\text{--}3328\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{as, NH}$ ),  $3238\text{--}3266\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_s, NH$ ),  $1530\text{--}1410\text{ см}^{-1}$  ( $\delta_{NH}$ ), валентные ко-

лебания связи C—N — 1312—1240 см<sup>-1</sup>, а характеристическое колебание кольца — 980—947 см<sup>-1</sup> и 825—805 см<sup>-1</sup> [148]; 5-гидразино-6-амино-1,2,4-триазин-3(2H)-он: 3400—3300 см<sup>-1</sup> ( $\nu_{\text{NH}}$ ) и 1630 см<sup>-1</sup> ( $\delta_{\text{NH}}$ ) [149]. Спектральные характеристики некоторых амино(гидразино)триазинов приведены в табл. 8.

Таблица 8

Характеристические полосы поглощения амино(гидразино)-1,2,4-триазинов

Соединение	ИК-спектр КВг, см <sup>-1</sup>	Ссылка
5-Амино-3,6-диметил-1,2,4-триазин	3531,3415 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 1616 ( $\delta_{\text{NH}_2}$ )	[147]
5-Амино-6-метил-3-фенил-1,2,4-триазин	3534,3416 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 1613 ( $\delta_{\text{NH}_2}$ )	[147]
5-Амино-3,6-дифенил-1,2,4-триазин	3521,3406 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 1606 ( $\delta_{\text{NH}_2}$ )	[147]
5-Амино-6-фенил-3-метил-1,2,4-триазин	3520,3405 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 1606 ( $\delta_{\text{NH}_2}$ )	[147]
3-Гидразино-1,2,4-триазин-5(2H)-он	3330,3250 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 1530 ( $\delta_{\text{NH}}$ )	[148]
3-Гидразино-5,6-дифенил-1,2,4-триазин	3342,3266 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 1535,1443 ( $\delta_{\text{NH}}$ )	[148]
3-Гидразино-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он	3328,3238 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 1540 ( $\delta_{\text{NH}}$ )	[148]
3-Гидразино-5,6-диметил-1,2,4-триазин	3260 ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 1540 ( $\delta_{\text{NH}}$ )	[148]
3-Амино-5,6-бис(меркапто)-1,2,4-триазин	3375 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 1650 ( $\delta_{\text{NH}_2}$ )	[158]
3,5-Диамино-3-метилтио-1,2,4-триазин	3420 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 1622,1330 ( $\delta_{\text{NH}_2}$ )	[158]
3-Амино-5,6-бис(метилмеркапто)-1,2,4-триазин	3400,3200,2915 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 1655 ( $\delta_{\text{NH}_2}$ )	[158]
3-Амино-5-фенил-1,2,4-триазин	3265,3085 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 1654 ( $\delta_{\text{NH}_2}$ )	[159]
3-Амино-6-фенил-1,2,4-триазин	3316,3139 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ), 1662 ( $\delta_{\text{NH}_2}$ )	[159]

Максимумы поглощения в электронных спектрах аминотриазинов зависят от положения аминогруппы в триазиновом кольце, а также наличия заместителей и рН среды. Для 3-амино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазинов максимумы поглощения лежат в областях 272—266 и 343—333 нм, а 5-амино-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазинов — 280—210 нм (табл. 9). Особенности электронных спектров можно рассмотреть на примере 3-амино-1,2,4-триазин-5(2H)-она и его замещенных. Электронные спектры содержат ряд максимумов поглощения при 308—211 нм ( $\lg \epsilon$  4,28—2,66). Изменение рН среды ведет к изменению положения и интенсивности максимумов поглощения. Однако это не может яв-

ляться основанием для отнесения максимумов поглощения к  $n \rightarrow \pi^*$ -электронным переходам, ввиду высоких значений экстинкций, нехарактерных для максимумов поглощения, связанных с  $n \rightarrow \pi^*$ -электронным переходом. Характер изменения спектров следующий: с уменьшением рН наиболее длинноволновой максимум поглощения претерпевает батохромный сдвиг. В случае классических  $n \rightarrow \pi^*$ -электронных переходов протонирование гетероатома в кислой среде ведет к укорочению (или даже исчезновению) степени сопряжения хромофора, и максимум поглощения, обусловленный  $n \rightarrow \pi^*$ -переходом с уменьше-

Таблица 9

Максимумы поглощения амино(гидразино)-1,2,4-триазинов

Соединение	Среда	УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}$ (lg $\epsilon$ ), нм	Ссылка
3-Амино-1,2,4-триазин-5(2H)-он	95% EtOH pH 11,4	248 (3,75), 293 (2,71), 286 (3,80)	[140]
5-Амино-1,2,4-триазин-3(2H)-он	1 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> pH 7	202 (3,87), 237 (3,61), 280 (3,79), 258 (3,78)	[144]
6-Амино-1,2,4-триазин-3(2H)-он-5(4H)-тион	pH 7	342 (3,59), 301 (3,63), 237 (3,65), 205 (4,05)	[149]
6-Амино-5-гидразино-1,2,4-триазин-3(2H)-он	pH 7	285 (3,83), 237 (3,87)	[149]
3,5-Диамино-6-метил-1,2,4-триазин	0,01 M HCl в 95% EtOH	252 (6,40)	[150]
	0,01 M NaOH в 95% EtOH	221 (10,10), 302 (5,00)	
5-Амино-6-метил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион	pH 1 pH 11	270—275 (24,2) 265 (18,75), 300 (2480) (min)	[151]
5-Амино-6-метил-3-метилтио-1,2,4-триазин	pH 1 pH 11	250 (35,0) 240 (11,5), 280 (4300) (min)	[151]
3-Гидразино-6-стирил-1,2,4-триазин-5(2H)-он	0,1 M HCl 0,1 M NaOH	282 (4,01), 368 (4,19) 220 (4,15), 285 (4,01)	[152]
3-Амино-5-фенил-1,2,4-триазин	95% EtOH	272 (11,2), 333 (8,1)	[159]
3-Амино-6-фенил-1,2,4-триазин	То же	266 (27,0), 343 (4,2)	[159]
6-Амино-3-этокси-1,2,4-триазин-5-карбамид	pH 7	241 (4,07), 394 (3,52)	[139]

нием рН, должен претерпевать гипсохромный сдвиг. Увеличение рН в области больше 7 также дает батохромный сдвиг наибо-

лее длинноволнового максимума поглощения (рис. 3). Вероятно, указанная зависимость поглощения максимума от рН связана с таутомерными превращениями триазинов, меняющими расположение двойных связей в триазиновом кольце. С уменьше-

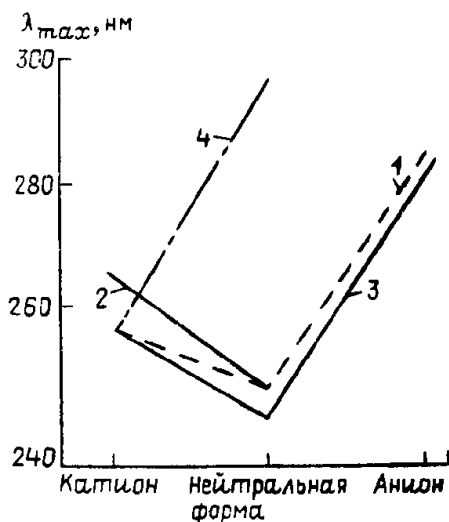


Рис. 3. Смещение длинноволнового максимума 3-амино-1,2,4-триазин-5(2H)-она и его производных:

1 — 3-амино-1,2,4-триазин-5(2H)-он; 2 — 3-амино-2,6-диметил-1,2,4-триазин-5-он; 3 — 3-амино-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он; 4 — 3-амино-4-метил-1,2,4-триазин-5-он [139]

нием рН таутомерное равновесие смещается в сторону иминной формы, имеющей большее значение  $\lambda_{\max}$ , чем аминная форма триазина. В щелочной среде образуется анион, за счет отрыва протона от второго или четвертого атомов азота кольца. Образование аниона удлиняет систему сопряжения и, тем самым, приводит к bathochromному сдвигу наиболее длинноволнового максимума поглощения (см. рис. 3). При невозможности перехода триазина в иминную форму, например, в случае 3(N,N-диметиламино)-6-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она, достигается наиболее значительный bathochromный сдвиг максимума поглощения (до 308 нм), по-видимому, связанный с большей подвижностью протона при  $N_{(4)}$  в триазиновом кольце [140].

В спектрах ПМР не всегда произведено отнесение сигналов протонов аминной или гидразиновой групп. Обычно сигналы протонов аминной группы лежат в области 6—8 м.д. ( $\delta$ ) (табл. 10). Обсуждение спектров ПМР произведено, в основном, для соединений типа XXXIV, причем показано, что нуклеозидный остаток находится в анти-конформациях [154—156]. В случае амино-1,2,4-триазинов ЯМР- $C^{13}$  спектроскопия весьма

полезна для установления строения 5(6)-замещенных триазинов. Так, химический сдвиг сигнала атома  $C_{(3)}$  в 3-амино-1,2,4-триазилах мало зависит от характера заместителей в положе-

Таблица 10

Спектры ПМР amino (гидразино)-1, 2, 4-триазинов

Соединение	Растворитель (шкала)	Спектр ПМР, м. д.	Ссылка
3-Гидразино-5-фенил-1,2,4-триазин	$DMCO-D_6$ ( $\tau$ )	0,70 (1H), 2,38—1,73 (5H), 6,1 ( $NHNH_2$ )	[45]
3-Гидразино-5,6-диметил-1,2,4-триазин	$CDCl_3$ ( $\tau$ )	7,49 (3H, Me), 7,60 (3H, Me), 7,89 и 2,78 ( $NHNH_2$ )	[45]
6-Амино-3-этокси-1,2,4-триазин-5(4H)-он	$DMCO-D_6$ ( $\delta$ )	6,16 (2H, $NH_2$ ), 4,33 (2H, CH), 1,28 (3H, Me)	[139]
6-Амино-3-метиламино-1,2,4-триазин-5-метилкарбамид	$DMCO-D_6$ ( $\delta$ )	8,86 (1H, NH), 6,61 (2H, $NH_2$ ), 2,88 (3H, Me), 2,82 (3H, Me)	[139]
6-Амино-3-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он	$DMCO-D_6$ ( $\delta$ )	2,15 (3H, Me), 6,3 (2H, $NH_2$ ), 12,40 (1H, NH)	[153]
3,5-Диамино-6-метилмеркапто-1,2,4-триазин	$DMCO-D_6$ ( $\delta$ )	2,45 (3H, Me), 6,07 (2H, $NH_2$ ), 6,68 (2H, $NH_2$ )	[158]
3-Амино-5,6-бис-(метилмеркапто)-1,2,4-триазин	$DMCO-D_6$ ( $\delta$ )	2,5 (3H, SMe), 2,55 (3H, SMe), 7,0 (2H, $NH_2$ )	[158]
3-Амино-5-фенил-1,2,4-триазин	Диоксан ( $\tau$ )	3,65 (2H, $NH_2$ ), 2,49 (1,88 (5H, Ph), 0,87 (1H)	[159]
3-Амино-6-фенил-1,2,4-триазин	Диоксан ( $\tau$ )	3,55 (2H, $NH_2$ ), 2,59 (2,04 (5H, Ph), 1,4 (1H)	[159]
3-Амино-5,6-дифенил-1,2,4-триазин	Диоксан ( $\tau$ )	3,60 (2H, $NH_2$ ), 2,67 (10H, Ph)	[159]

ниях 5 и 6 кольца и составляет 163,3—161,7 м. д. ( $CDCl_3$ ). В случае 3-амино-5-R-1,2,4-триазила химический сдвиг сигнала  $C_{(6)}$  составляет 140,8—137,2 м. д., который увеличивается до 150,2—147,1 м. д. при введении заместителя в положение 6 кольца. Химический сдвиг углерода в положении 5 кольца для 3-амино-6-R-1,2,4-триазила 149,8—147,8 м. д. и увеличивается при введении заместителя в положение 5 кольца (алкильного, арильного) до 159,6—154,8 м. д., (оксогруппы) до 163,4 м. д. [160].

Для некоторых соединений сняты масс-спектры. Типичный

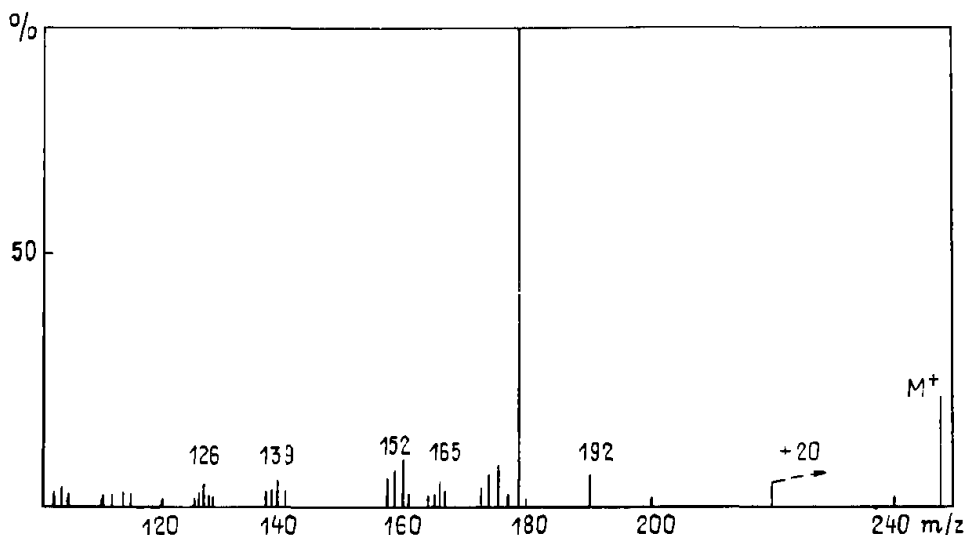
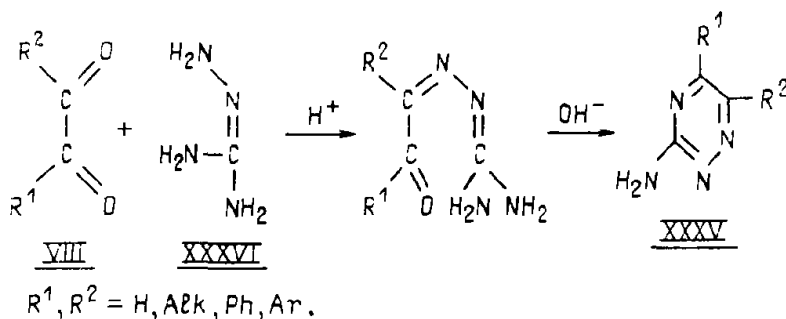


Рис. 4. Масс-спектр 3-амино-5,6-дифенил-1,2,4-триазила [157]

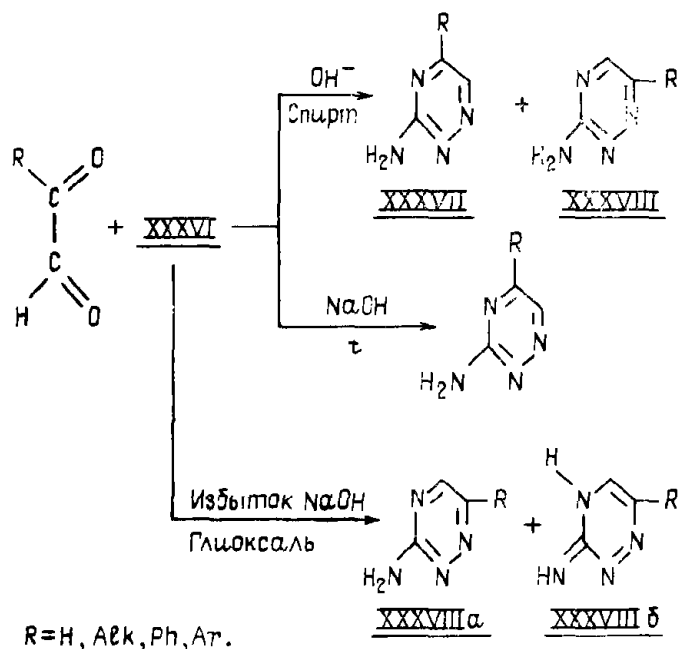
масс-спектр аминотриазила приведен на рис. 4. Для соединений типа **XXXIV** (6-азацитидины) изучена хроматография на бумаге.

### 3.2. Методы получения аминотриазинов

3-Амино-5-*R*-6-*R*-1,2,4-триазины (**XXXV**) обычно получают конденсацией  $\alpha$ -дикарбонильных соединений с аминогуанидином (**XXXVI**). Впервые синтез соединений подобного типа был осуществлен в 1960 г. Конденсация идет в две стадии: на первой — при взаимодействии  $\alpha$ -дикарбонильного соединения (**VIII**) с аминогуанидином в кислой среде образуется гидразон. Получившийся гидразон, как правило, не выделяют и проводят замыкание цикла в щелочной среде при нагревании или кипячении. Для создания щелочной среды используют 30%-ную водную щелочь, этиленгликоль с добавками аммиака, водный карбонат натрия:



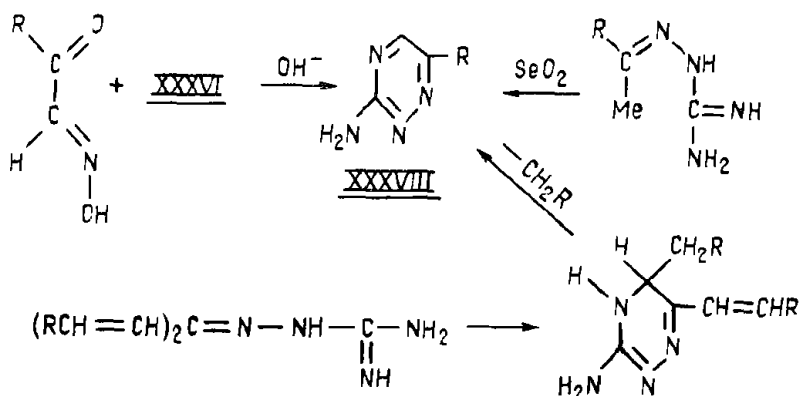
При конденсации монозамещенного глиоксала с соединением **XXXVI** выделяют два изомера: 3-амино-5-R-1,2,4-триазин (**XXXVII**) и 3-амино-6-R-1,2,4-триазин (**XXXVIII**) или их смесь. Смесь изомеров получают при нагревании в спиртовой щелочи (NaOH), а при проведении синтеза в большом избытке водной щелочи при интенсивном нагревании получают **XXXVII**. Для выделения соединения **XXXVIII** также используют избыток щелочи, но реакцию проводят в спиртовой среде, глиоксале. Причем, соединение **XXXVIII** существует в двух таутомерных формах: аминной (**XXXVIII а**) и иминной (**XXXVIII б**). Для получения 2,4-дизамещенных-**XXXV** используют N-замещенные амингуанидины. 3-Амино-5-R-1,2,4-триазины можно получать и при конденсации гидрата фенилглиоксала с йодистоводородным амингуанидином в уксусной кислоте, а при проведении реакции в спиртовой щелочи получают смесь **XXXVII** и **XXXVIII** [6, 143, 159, 161—167]:



Описаны методы синтеза 3-амино-6-R-1,2,4-триазина, связанные с использованием не самого  $\alpha$ -дикарбонильного соединения, а его оксима, например фенилглиоксальоксима. Реакцию проводят в щелочной водной среде при нагревании [161]. При кипячении оксида селена (IV) и ацетофенон-3-алкил-гуанилгидразона в уксусной кислоте также получают **XXXVIII** [161]. Аналогичное соединение можно выделить и при циклизации бис(алкилиден, арилиден)-гуанилгидразона. Реакция идет через образование промежуточного ненасыщенного аминотриазина, который легко выделяется из реакционной смеси, с последующим отщеп-



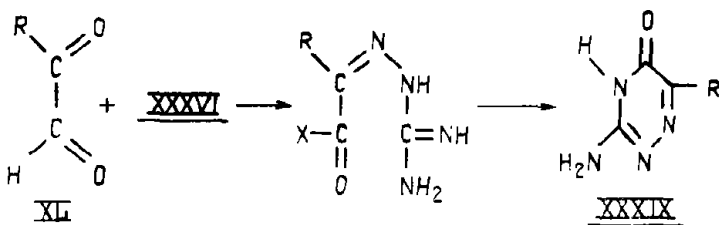
лением алкильного радикала в положении 5 кольца [168]. Описан метод получения соединения **XXXVIII** при взаимодействии  $\alpha,\alpha$ -дибромкетона с амингуанидином в кислой среде:



**3-Амино-6-фенил-1,2,4-триазин** [159]. 4,56 г фенолглиоксаль гидрата растворяют в 30%-ной водной щелочи и добавляют амингуанидин солянокислый, полученный из 1,36 г гидрокарбоната амингуанидина. Осадок промывают водой до приобретения им пурпурного цвета. Очистку производят перекристаллизацией из этилового спирта. Выход продукта с т. пл. 197°С составляет 0,8 г.

**3-Амино-5-фенил-1,2,4-триазин** [159]. 4,56 г фенолглиоксаль гидрата добавляют к слабокислому раствору амингуанидина, полученного растворением 4,14 г бикарбоната амингуанидина в 2 н. HCl. Нагревают до кипения и добавляют избыток 30%-ного раствора NaOH. Охлаждают, осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из водного этилового спирта. Выход продукта с т. пл. 235°С составляет 3,5 г.

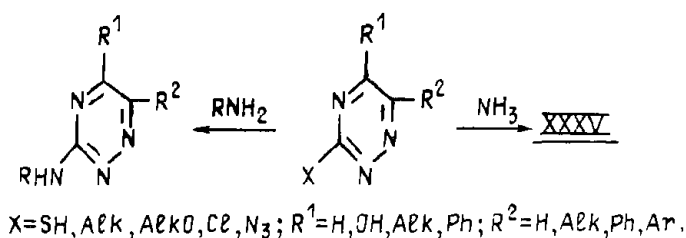
**3-Амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны (XXXIX)** и их замещенные по аминогруппе получают конденсацией **XXXVI** и его замещенных с  $\alpha$ -кетокислотами (**XL**). Замыкание цикла происходит через образование промежуточного гуанилгидразона, который циклизуется под действием щелочи при нагревании [143, 169—175]. Можно использовать не только свободную  $\alpha$ -кетокислоту, но и ее эфиры [175], тиоэфиры [174], хлораль, азлактон [173]:



X=OH, OEt, SEt; R=H, Alk, Ph, Ar.

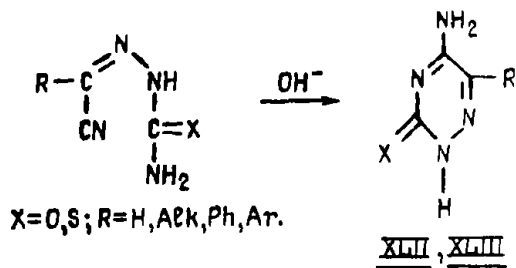
Окисление 1,2-диамино-4-фенилимидазола свежеприготовленным оксидом марганца (IV) в бензоле при кипячении ведет к получению XXXVII и 4-фенил-1,2,4-триазола [178]. Соединение типа XXXI можно получать и при нагревании 3-R-2-фенил-хи-назоли-4(3H)-онов с гидразингидратом или фенилгидразином [179].

3-Амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны часто получают из 3-замещенных триазинов, имеющих легкоподвижные группы. Относительно легко замещаются аммиаком или аминами тиоксо-, метилмеркапто-, алкоксигруппы. Реакции обычно проводят в спиртовой среде при кипячении, в случае замены группы на аммиак — используют насыщенный аммиаком метанол и реакцию проводят при нагревании, чаще всего под давлением [180—184]. Аналогично происходит замена меркапто-, метокси-, тиоксо-, азидогрупп хлора в положении 3 кольца в 5,6-дизамещенных триазинах при нагревании в спиртах [185—191]:

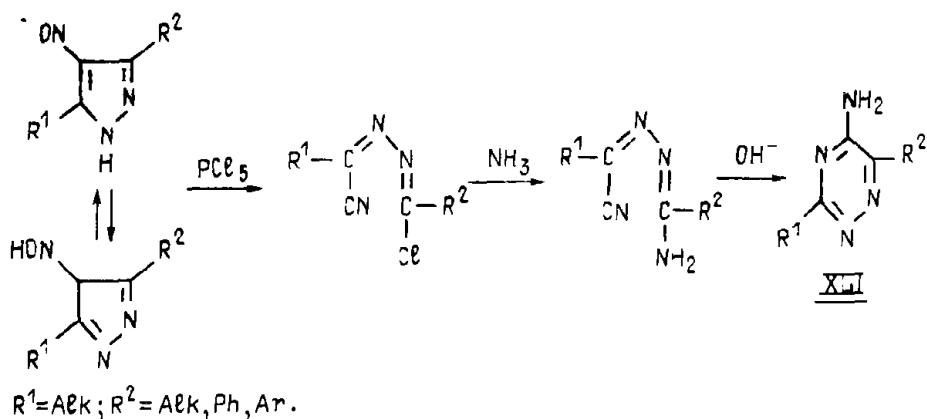


Описан метод получения соединений XXXIX перегруппировкой Курциуса из 5-гидрокси-6-фенил-1,2,4-триазин-3-карбгидразида [192]. В последнее время примняют метод замещения галогена в триазине амидом калия в жидком аммиаке [56, 82, 84, 122]. Механизм замещения галогена на аммиак рассмотрен в разд. 2. В случае других заместителей, например, метилмеркапто-, замещение в этих условиях также происходит с образованием XXXI и продуктов конденсации триазинов по положению 5 кольца с образованием 3,3'-бис(метилтио)-5,5'-бис-1,2,4-триазирила и 3-амино-3'-метилтио-5,5'-бис-1,2,4-триазирила [193].

5-Амино-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазины (XLI) получают как конденсацией соответствующих амидразонов, карбазонов, так и заменой в положении 5 триазинового кольца реакционноспособных групп при действии аммиака, аминов. Циклизацией α-кетонитрила семикарбазона или метилглиоксаль семикарбазона, глиоксаль амид семикарбазона в водной или спиртовой щелочной среде при нагревании (кипячении) получают соответствующий 5-амино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-он (XLII). В случае α-кетонитрила тиосемикарбазона в этих же условиях выделяют 5-амино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион (XLIII) [194—196]:

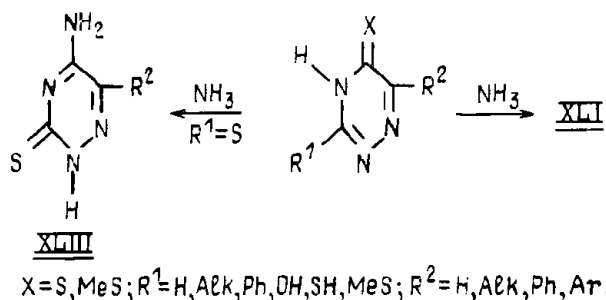


При нагревании 5-этилизоотиосемикарбазона нитрила 4-гептиламинофенилглиоксиловой кислоты в этиленгликоле получают соединения типа **XLIII**, алкилированного по тиоксогруппе. При взаимодействии амидразона (IX) с ацилцианидом образуется  $\alpha$ -цианалкилиденамидразон, который под действием щелочи циклизуется в **XLI** [147]. Аналогичный амидразон можно получить из 4-нитрозопиразолов: при действии пентахлорида фосфора в хлороформе на 4-нитрозопиразол или его таутомер — 4-оксииминопиразол происходит перегруппировка Бекмана с образованием 1-хлор-4-циан-2,3-дизабутадиена-1,3. Под действием сухого аммиака в эфире или длюксане происходит замещение атома хлора с образованием соответствующего  $\alpha$ -цианалкилиденамидразона. Кипячением в спиртовой среде или действием водного раствора щелочных карбонатов замыкают цикл с получением 5-амино-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазина [192]:



**5-Амино-3,6-диметил-1,2,4-триазин** [147]. 1 ммоль 2-циано-5-имино-3,4-дизабутадиена-2,4 кипятят с обратным холодильником с 1 мл 1 М раствора метилата натрия в метаноле и 5 мл метанола в течение 90 мин. Реакционную смесь пропускают через колонку с катионитом (объем 5 мл). В качестве элюента используют 160 мл метилового спирта. Для выделения продукта элюент выпаривают. Очистку производят перекристаллизацией из этилацетата. Выход продукта с т. пл. 225—226°С составляет 95,5%.

Основным методом получения 5-амино-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазинов является замена функциональных групп в положении 5 кольца на аммиак, амины. Меркапто-, метилмеркаптогруппы замещаются аммиаком под давлением при нагревании в насыщенных аммиаком спиртовых растворах. Иногда реакции проводят при атмосферном давлении и комнатной температуре, при этом используют насыщенный аммиачно-метанольный раствор и реакцию ведут в течение длительного времени. Замещение аминами, этаноламинами проводят в спиртовой среде при нагревании под давлением. Чаще используют замещение метилмеркаптогруппы, так как она замещается в более мягких условиях [194—203]. В случае 6-R-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дитионов (XLIV) или их диметилмеркаптозамещенных замещение аммиаком и аминами протекает селективно: по положению 5 триазинового кольца, замещение в положение 3 триазинового кольца не происходит [204, 205]:



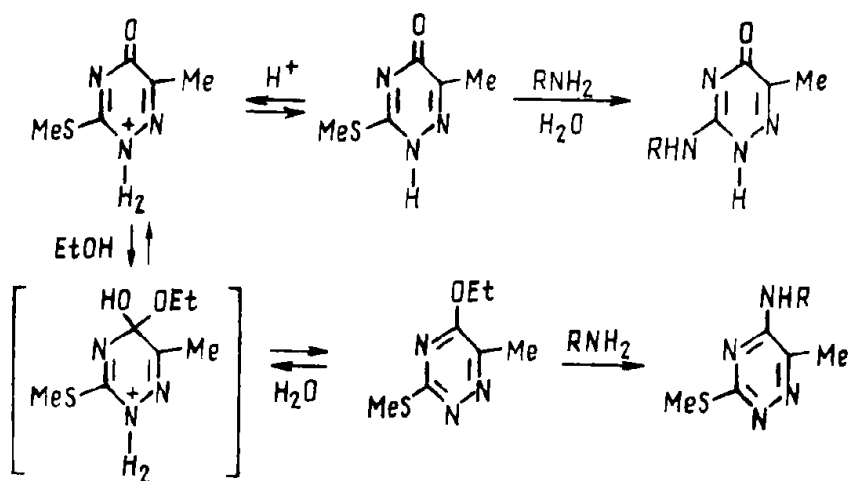
**6-Азациитидин** [209]. 76,68 г трибензоил-6-азауридина в 100 мл хлороформа обрабатывают 111 мл (1,38 моль) хлористого тионила и 4,2 мл (0,054 моль) диметилформамида. Кипятят с обратным холодильником 14,5 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом. Осадок растворяют в горячем бензоле (200 мл), охлаждают и медленно прикапывают (75 мин) к охлажденному до 0° С насыщенному аммиаком метиловому спирту (100 мл) при непрерывном перемешивании. Выпавший осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают под вакуумом. Осадок сырого кристаллического трибензоильного производного сушат в вакууме, промывают водой (2000 мл) и тремя порциями раствора аммиака в метиловом спирте (по 100 мл). Полученный осадок добавляют к 250 мл раствора аммиака в метиловом спирте и полученную смесь нагревают при 100° С в автоклаве 24 ч. Охлаждают, фильтруют. Фильтрат упаривают под вакуумом. Остаток промывают смесью бензол : этиловый спирт (2 : 1) и растворяют в горячей воде (60 мл) с активированным углем. Нагревают до кипения, фильтруют. Фильтрат обрабатывают равным количеством этилового спирта и выделяют 18,07 г (54%) 6-азациитидина с т. пл. 222—224° С.

Сложность приведенной методики в известной мере обусловлена необходимостью ограничения протекания побочных реакций по рибонуклеозидным остаткам триазинов. Если строение заместителя позволяет не опасаться побочных процессов, то ме-

тодика значительно упрощается. Как правило, замещение облегчается в ряду реагентов  $\text{NH}_3 > \text{RNH}_2 > \text{R}_2\text{NH} > \text{R}_3\text{N}$ .

**5-Амино-6-метил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион** [151]. Выдерживают 16 ч при  $122^\circ\text{C}$  0,01 моль 6-метил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H) дитиопа в спиртовом аммиаке (насыщенном при  $0^\circ\text{C}$ ). Продукт очищают растворением в холодной очень разбавленной  $\text{HCl}$  с последующим высаждением холодной разбавленной щелочью. Выход количественный. Желтые кристаллы темнеют при  $270^\circ\text{C}$  и не плавятся при  $310^\circ\text{C}$ .

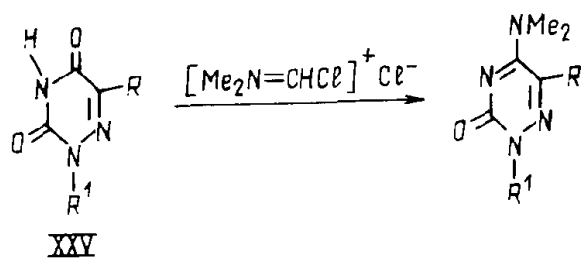
При обработке 3-метилтио-6-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она бензиламином в спирте в присутствии кислого катализатора (п-толуолсульфокислоты, эфира трехфтористого бора) наряду с ожидаемым 3-бензиламино-6-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-оном выделен 3-метилтио-5-бензиламино-6-метил-1,2,4-триазин. Соотношение продуктов реакции зависит от катализатора и условий проведения реакции. Продукт селективного аминирования по положению 5 кольца (оксогруппе) образуется лишь в спиртовой среде, в водной среде происходит аминолиз по положению 3 кольца (метилмеркаптогруппе). На основе этого предложен механизм, включающий образование в качестве промежуточного продукта 5-этоксид-3-метилтио-6-метил-1,2,4-триазина [183]:



5-Аминотриазины часто получают заменой галогена в положении 5 кольца на аммиак, амины. Реакции проводят в спиртовых растворах под давлением при высоких температурах, иногда при комнатной температуре в насыщенном аммиачно-метанольном растворе. Селективно происходит замещение хлора в положении 5 кольца при действии на 3,5-дихлор-1,3,5,6-трихлор-1,2,4-триазины аммиаком или одним молем амина. В случае соединений типа **XXIV** (заместитель в положении 3-оксо-, тиоксогруппа) идет также селективное замещение хлора на аммиак (амины) [207—210]. Аналогично происходит замещение метокси-

групп, даже в случае 3,5,6-триметокси-1,2,4-триазина [112, 113].

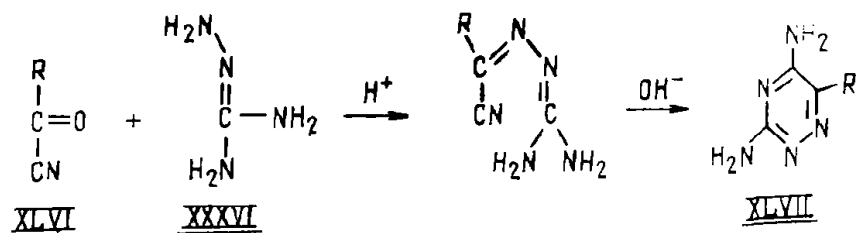
Действием реагента Вильсмейера на соединение **XXV** получают 5-R<sup>1</sup>N-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-3(2-R)оны [209]:



$R = H, Alk; R^1 = \text{рибонуклеозид}$

Декарбоксилированием 1,2,4-триазин-3(или 5)-карбоновых кислот выделяют аминотриазины, не имеющие заместителей в положении 3 (или 5) триазинового кольца [192]. Взаимодействием 5-аминотетразола с нитритом натрия в солянокислой среде синтезируют 3-азидо-5-амино-6-R-1,2,4-триазины [211]. Замещенный 5-амино-1,2,4-триазин получили реакцией (NC)<sub>2</sub>-N-NHR с изоцианатами или изотиоцианатами в пиридине в присутствии оловоорганических соединений при комнатной температуре [212].

Циклизацией аминоганидина (**XXXVI**) с ацилцианидами (**XLVI**) получают 3,5-диамино-6-R-1,2,4-триазины (**XLVII**). Для прохождения реакции необходим кислотный катализ для образования промежуточного продукта, с последующей циклизацией его в щелочной среде, например, спиртового раствора KOH [150, 213—215]:

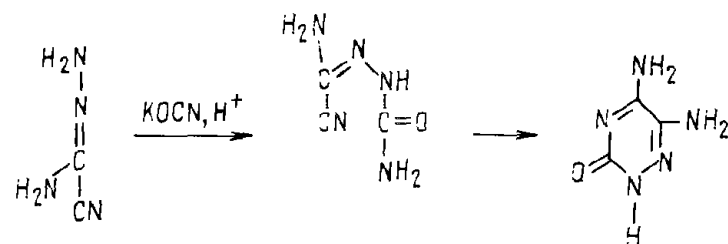


$R = H, Alk, Ph, Ar.$

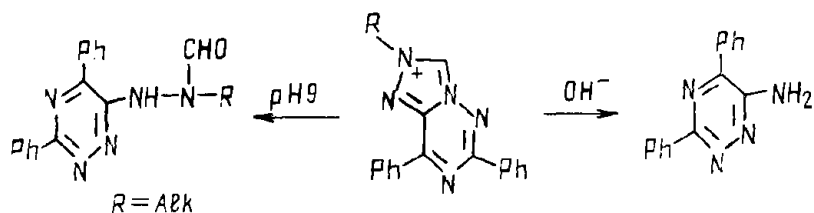
Соединение **XLVII** выделяют и декарбоксилированием 3,5-диамино-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты [192], а также замещением галогена, тио-метилмерkapто-, триметилсилилокси-, метоксигрупп в аминотриазине на аммиак и амины в спиртовых растворах при нагревании [103, 112, 176, 204, 217—219].

**3,5-Диамино-6-метилтио-1,2,4-триазин** [158]. 0,5 г (0,003 моль) 3-амино-5,6-бис(метилмеркапто)-1,2,4-триазина выдерживают в 25 мл изопропилового спирта, насыщенного аммиаком, при 190°С в течение 20 ч. Желтый раствор упаривают досуха под вакуумом. Перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход продукта с т. пл. 212°С составляет 0,34 г (72%).

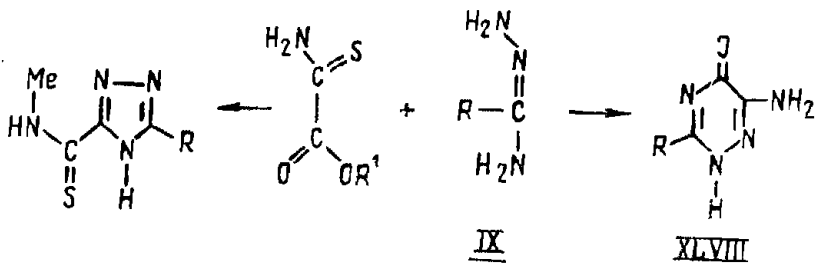
3,5,6-Триамино-1,2,4-триазин и его замещенные по аминогруппам получают при последовательном замещении хлора при повышенных температурах и давлении в 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазине [112]. 5,6-Диамино-1,2,4-триазин-3(2Н)-он можно синтезировать конденсацией 1-цианформамидразона с цианатом калия в кислой среде; полученный триазин нестабилен [216]:



При нагревании в щелочной среде четвертичной соли 1,2,4-триазоло-[3,4-*f*]-1,2,4-триазина выделяют 6-амино-3,5-дифенил-1,2,4-триазин, а при проведении реакции в слабощелочной среде (рН 9) — замещенный 6-гидразино-3,5-дифенил-1,2,4-триазин [220]:

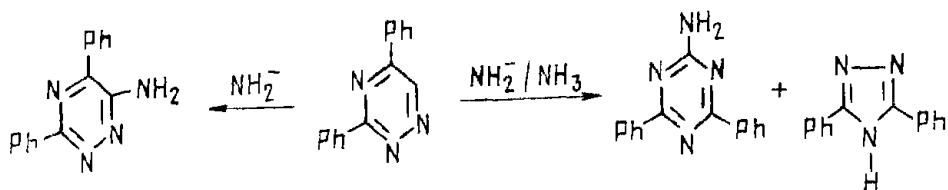


Кипячением эквимольных количеств амидразона (IX) с эфиром тиоксоамидокарбоновой кислоты в спирте (метиловом, этиловом), иногда в присутствии триэтиламина, выделяют 6-амино-3-*R*-1,2,4-триазин-5(2Н)-он (XLVIII). В случае замещенного амидразона получают (XLVIII), замещенный по второму или четвертому атомам азота кольца. В случае *N*-замещенного тиоксоамидата образование триазина не происходит, а образуется замещенный 1,2,4-триазол [153]:



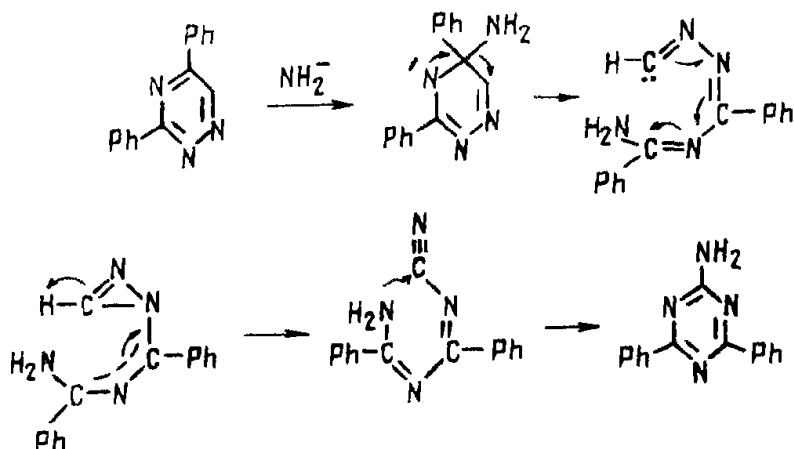
$R = \text{Alk, Ph, SMe}; R' = \text{Me, Et.}$

При взаимодействии замещенного гидразина с N-(цианметил)-иминоэфиром в спиртовой среде, наряду с замещенным имидазолом, был выделен и 6-амино-3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин, вопрос о возможном пути реакции остался открытым [221]. В ряду пиридина хорошо известны реакции нуклеофильного замещения водорода в кольцо при действии амида калия в жидком аммиаке с образованием аминопиридинов. Попытки получения подобным путем аминотриазинов из моно-, дифенил-1,2,4-триазинов успеха не имели. В результате действия амида калия в жидком аммиаке на 3,5-дифенил-1,2,4-триазин или на 5-фенил-1,2,4-триазин были выделены 3,5-дифенил-1,2,4-триазол (выход 42%) и 2,6-дифенил-4-амино-1,3,5-триазин (выход 22%) [222]:



Исследован механизм аминирования методом изотопных меток (N<sup>15</sup>). Атака амид-иона на молекулу триазины может происходить по двум реакционным центрам: шестому или пятому положению ядра. Присоединение амид-иона в положение 6 кольца ведет к образованию 1,2,4-триазола, а в положение 5 — 1,3,5-триазины. Рассмотрен механизм реакции на примере образования замещенного 1,3,5-триазины. Начальной стадией процесса является присоединение амид-иона в положение 5 кольца с последующим раскрытием цикла по связи C<sub>(5)</sub>-C<sub>(6)</sub>. Далее происходит отщепление водорода с перегруппировкой интермедиа 1-амино-2,4,5-триазагексатрисна в 1-амино-4-циан-2,4-диаза-бутадиен-1,3 с последующей циклизацией его в 2,6-дифенил-4-амино-1,3,5-триазин:





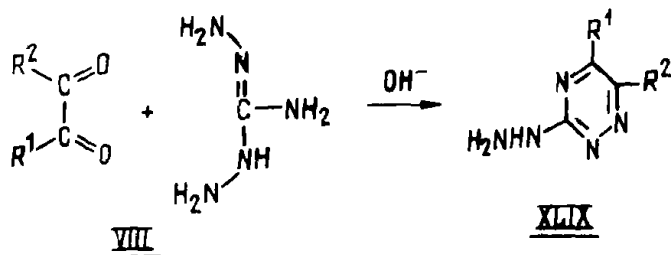
Распространен метод получения 6-аминотриазинов замещением брома в XVIII. Замещение брома на аммиак или амин происходит под давлением при высоких температурах в насыщенных аммиаком спиртовых растворах, часто проводят реакцию в расплаве в присутствии ацетата аммония в атмосфере аммиака [123, 125, 223]. Следует отметить, что для замещения галогена в положение 6 ядра необходимы более жесткие условия, нежели при замещении галогена в положения 3 или 5 кольца. Это связано с неравноценностью углеродных атомов в ядре 1,2,4-триазинов. Электронная плотность в положениях 3 и 5 ядра понижена, что облегчает атаку нуклеофилов. Подвижность галогенов в этих положениях напоминает подвижность галогенов в положениях 2 и 4 пиридинового ядра. Ввиду практически фиксированной двойной связи  $N_{(1)}-C_{(6)}$ , подвижность галогена близка к подвижности в 3-галогенпиридинах, что обуславливает применение более жестких условий замещения. Описано замещение хлора на аммиак в 3-метилмеркапто-5-карбэтокси-6-хлор-1,2,4-триазине, при этом наряду с 6-аминотриaziном образуется смесь продуктов замещения по этокси-, меркаптогруппе и хлору [122].

6-Амино-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион [76]. 4,8 г (0,025 моль) 6-бром-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона, 6 г ацетата аммония в 35 мл трехгорлой колбе нагревают до 170°С на масляной бане (масса расплавилась) и выдерживают при этой температуре 24 ч в атмосфере аммиака. Охлаждают, разбавляют 5 мл воды. Фильтруют. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 310—315°С составляет 1,7 г (53%).

### 3.3. Методы получения гидразинотриазинов

3-Гидразино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазины относительно легко образуются при взаимодействии диаминогуанидина с  $\alpha$ -дикарбонильными соединениями в щелочной среде или в спирте в при-

сутствии ацетата натрия. В случае N-замещенного диаминогуанидина получают 1,2,4-триазины, замещенные по гидразиновой группе [45, 180, 224—226]:



При действии гидразингидрата или его производных на 3-тиоксо(метилмеркапто)-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны в органическом растворителе (изопропиловом спирте, этиловом спирте, этиленгликоле) при нагревании на водяной бане в щелочной среде происходит замещение тиоксо(метилмеркапто) группы на гидразин с образованием 3-гидразино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов. Аналогично протекает замещение галогена, метокси-, азидогрупп при нагревании в спиртах, тетрагидрофуране соответствующих триазинов [45, 148, 161, 169, 180, 187, 190, 227]. Легко происходит замещение и трихлорметильной группы на гидразин при проведении реакции в метаноле [58].

**3-Гидразино-5,6-диметил-1,2,4-триазины** [148]. 28,24 г (0,2 моль) 3-тиоксо-5,6-диметил-1,2,4-триазина, 86 мл гидразингидрата, 300 мл этилового спирта нагревают на водяной бане 3 ч. Упаривают до 1/3 объема. Охлаждают, осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из 60%-ного этилового спирта. Выход продукта с т. пл. 145—148° С составляет 15,6 г.

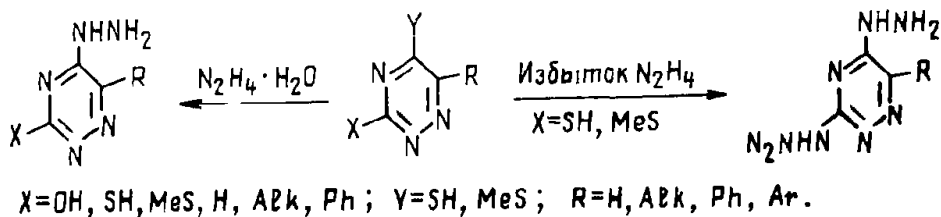
**3-Гидразино-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он** [241]. 155 г 3-метилтио-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-она растворяют в 600 мл кипящего изопропилового спирта и кипятят с обратным холодильником 5 ч со 150 мл 80%-ного гидразингидрата. Раствор приобретает фиолетовую окраску. Через 30 мин начинает выпадать осадок гидразинотриазина. Охлаждают, осадок отфильтровывают. Выход продукта с т. пл. 240° С составляет 138 г (98%).

**3-Гидразино-1,2,4-триазин** [847]. 11,1 г (0,1 моль) 3-метокси-1,2,4-триазина и 3,7 г 95% гидразингидрата растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и 10 мл безводного метанола и нагревают на водяной бане 3,5 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водным тетрагидрофураном. Выход продукта с т. пл. 140—142° С составляет 9,1 г (82%).

Аналогично происходит замещение гидразина функциональных групп в положении 5 кольца; по сравнению с аммиаком и аминами реакцию проводят в более мягких условиях (достаточно нагревания в спиртах).

В случае 6-R-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-дитиона замещение

на гидразин и его производные происходит селективно по положению 5 кольца [169, 228—231]. Вполне возможно, что большая легкость замены галогена в триазилах связана с бóльшей нуклеофильностью гидразина, по сравнению с аммиаком, аминами. Высокая нуклеофильность гидразина обусловлена альфа-эффектом (наличием неподеленной пары на соседнем атоме). Сравнение констант уравнения Свейна—Скотта для гидразина и аммиака (6,6 и 5,5 соответственно) также показывает более высокую нуклеофильность гидразина. При обработке триазина **XLIV** избытком гидразина в спиртовой среде при нагревании выделяют 3,5-дигидразино-6-R-1,2,4-триазин. Аналогичное соединение получают и при действии гидразингидрата на 3(или 5)-гидразино-5(или 3)-тиоксо-6-R-1,2,4-триазин [169, 230, 231]:



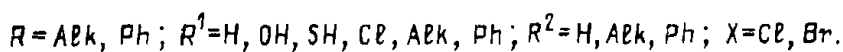
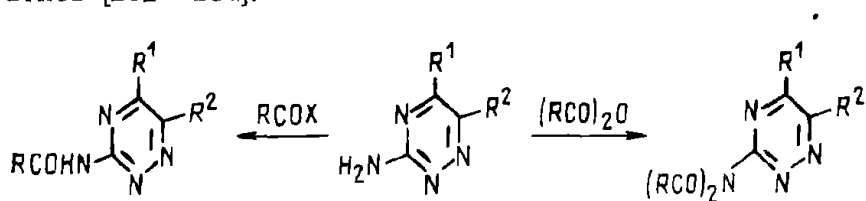
При кипячении в спирте с избытком гидразингидрата 6-бром-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диола происходит замена брома на гидразин [125, 223]. Легкость замещения галогена зависит от наличия заместителей при атомах азота триазинового кольца, в случае 2,4-диметил-6-бром-1,2,4-триазин-3,5-диола замещение на гидразин идет с большими выходами. 5-Гидразино-6-амино-1,2,4-триазин-3(2Н)-он выделили при кипячении в спирте гидразингидрата с 6-амино-1,2,4-триазин-3(2Н)-он-5(4Н)-тионом [149].

**2,4-Диметил-6-гидразино-1,2,4-триазин-3,5-дион** [104]. 11 г (0,05 моль) 2,4-диметил-6-бром-1,2,4-триазин-3,5-диола и 33 мл 72% гидразингидрата кипятят с обратным холодильником 2 ч. Охлаждают, разбавляют водой. Фильтруют. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выделяют бесцветные кристаллы с т. пл. 194—195°С.

### 3.4. Химические свойства

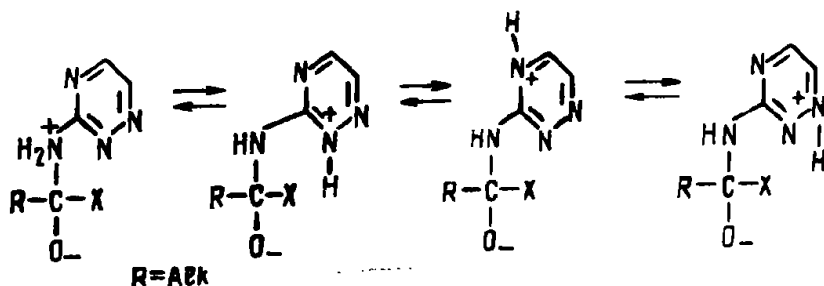
Аминотриазины вступают в типичные для соединений, содержащих аминогруппу, реакции: ацилирования, алкилирования, конденсации с карбонильными соединениями, окисления. Известны реакции аминотриазинов, затрагивающие триазиновое кольцо: гидрирование, образование N-оксидов, галогенирование и др. Особый интерес представляют многочисленные реакции, охватывающие как аминогруппу, так и триазиновое кольцо и приводящие к образованию конденсированных гетероциклических систем.

В качестве ацилирующих агентов используют ангидриды кислот, хлорангидриды кислот, арилсульфохлориды, тионилхлориды, кислоты. Ацилирование хлорангидридами кислот обычно проводят в пиридине или инертных растворителях. Относительная легкость ацилирования аминотриазинов является косвенным доказательством невысокой энергии активации таутомерного превращения амин  $\rightleftharpoons$  имин, т. к. в этом случае к указанному равновесию применим принцип Кертена—Гаммета. Более высокая активность аминогруппы при ацилировании, по сравнению с иминогруппой, обусловлена различием гибридизации, а следовательно и нуклеофильности, атома азота в амино- ( $sp^3$ ) и иминогруппах ( $sp^2$ ). Ацилирование соединений XXXV, XXXVII—XXXIX хлорангидридами кислот ведет к образованию 3-ациламино- или 3-(диациламино)-5-R-6-R-1,2,4-триазинов. Обычно, условия при которых вводится один или два ацильных остатка существенно различаются. Для аминотриазинов (по сравнению с ароматическими аминами или даже гидразинотриазинами) такое различие малосущественно, ввиду их низкой основности ( $pK_b=12-13$ ), сходной с основностью моноацилпроизводных боковых аминов ( $pK_b \sim 15$ ). Таким образом, при ацилировании аминотриазинов, основности моноацилпроизводного и аминотриазина близки, что обуславливает сходство условий при введении в аминогруппу одного или двух ацильных остатков [232—234]:



Аналогично происходит ацилирование хлорангидридами кислот 5(или 6)-аминотриазинов [235—238]. Ацилирование ангидридами кислот (например, уксусным ангидридом) проводят в присутствии катализатора (третичного амина) при кипячении, используя ангидрид и в качестве растворителя. Часто реакции проводят кипячением в ацетоне. При действии арилсульфохлоридов на замещенные 3-аминотриазины выделяют сульфамиды триазинового ряда [239], а при кипячении их с тионилхлоридом — триазинсульфохлориды [240]. Следует отметить, что несмотря на сходство методик получения, механизмы реакций амина с хлорангидридами кислот и арилсульфохлоридами существенно различаются. Общий механизм ацилирования аминов хорошо изучен и заключается в нуклеофильном присоединении амина по карбонильной группе ацилирующего агента с последу-

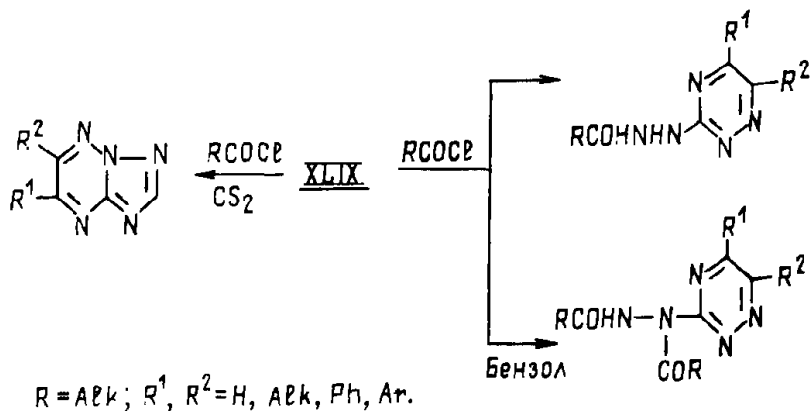
ющим отщеплением уходящей группы (галогена, карбоксилат-иона и др.) от тетраэдрического интермедиата. Специфической особенностью ацилирования аминов триазинового ряда является возможность таутомерных превращений и рассредоточения заряда интермедиата в триазиновом ядре, что повышает устойчивость интермедиата и оказывает существенное влияние на ход процесса. Наличие таутомерных форм интермедиата на основе 3-аминотриазинов с протонированным азотом в положении 2 или 4 кольца косвенно подтверждается многочисленными примерами замыкания соответствующих конденсированных систем в ходе ацилирования аминов и гидразинов триазинового ряда:



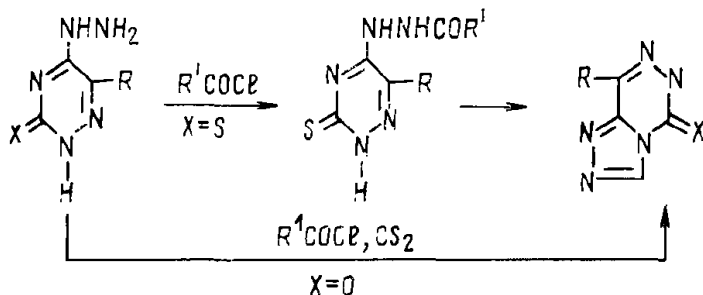
Что же касается арилсульфохлоридов, то группа  $\text{O}=\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}$  имеет совершенно иное строение и связи  $\text{S}=\text{O}$  не способны к присоединению нуклеофилов. При взаимодействии арилсульфохлоридов протекает обычное нуклеофильное замещение, а высокая реакционная способность арилсульфохлоридов (по сравнению с галогеналкилами) обусловлена меньшей прочностью связи  $\text{S}-\text{Cl}$ , по сравнению с  $\text{C}-\text{Cl}$ .

Ацилирование гидразинотриазинов протекает несколько иначе, наряду с ацилированием гидразиновой группы возможно замыкание цикла по атомам азота триазинового кольца с образованием сложных конденсированных систем. При кипячении соединений **XLIX** с уксусным ангидридом без растворителя выделяют соответствующее 3-моноацетилгидразино-производное триазина, а ацилирование в сухом безизоле — 3- $\text{N},\text{N}'$ -диацетилгидразино-5,6-дизамещенному-1,2,4-триазину. Ацилирование диэтилкарбонатом соединения **XLIX** в абсолютном этиловом спирте в присутствии этилата натрия также происходит по двум атомам азота гидразиновой группы с образованием 3- $\text{N},\text{N}'$ -дикарбэтоксигидразинотриазина [239]. Монозамещенные производные гидразинотриазинов получают и при действии изоцианатов в эфире, сульфохлоридов в пиридине. При действии хлорангидридов карбоновых кислот на **XLIX** в сероуглероде, наряду с моноацилированием идет дальнейшая конденсация по 2-му атому

азота кольца с получением замещенного 1,2,4-триазоло-[4,3-б]-1,2,4-триазина [241]:



Замещенный 1,2,4-триазоло-[4,3-*d*]-1,2,4-триазин выделяют при ацилировании хлорангидридами карбоновых кислот 5-гидразино-6-*R*-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона, через промежуточный 5-ацилгидразино-6-*R*-1,2,4-триазин-3(2H)-тион. Аналогичное соединение выделено и при действии карбоновой кислоты в сероуглероде на 5-гидразино-6-*R*-1,2,4-триазин-3(2H)-он [228, 242—244]:

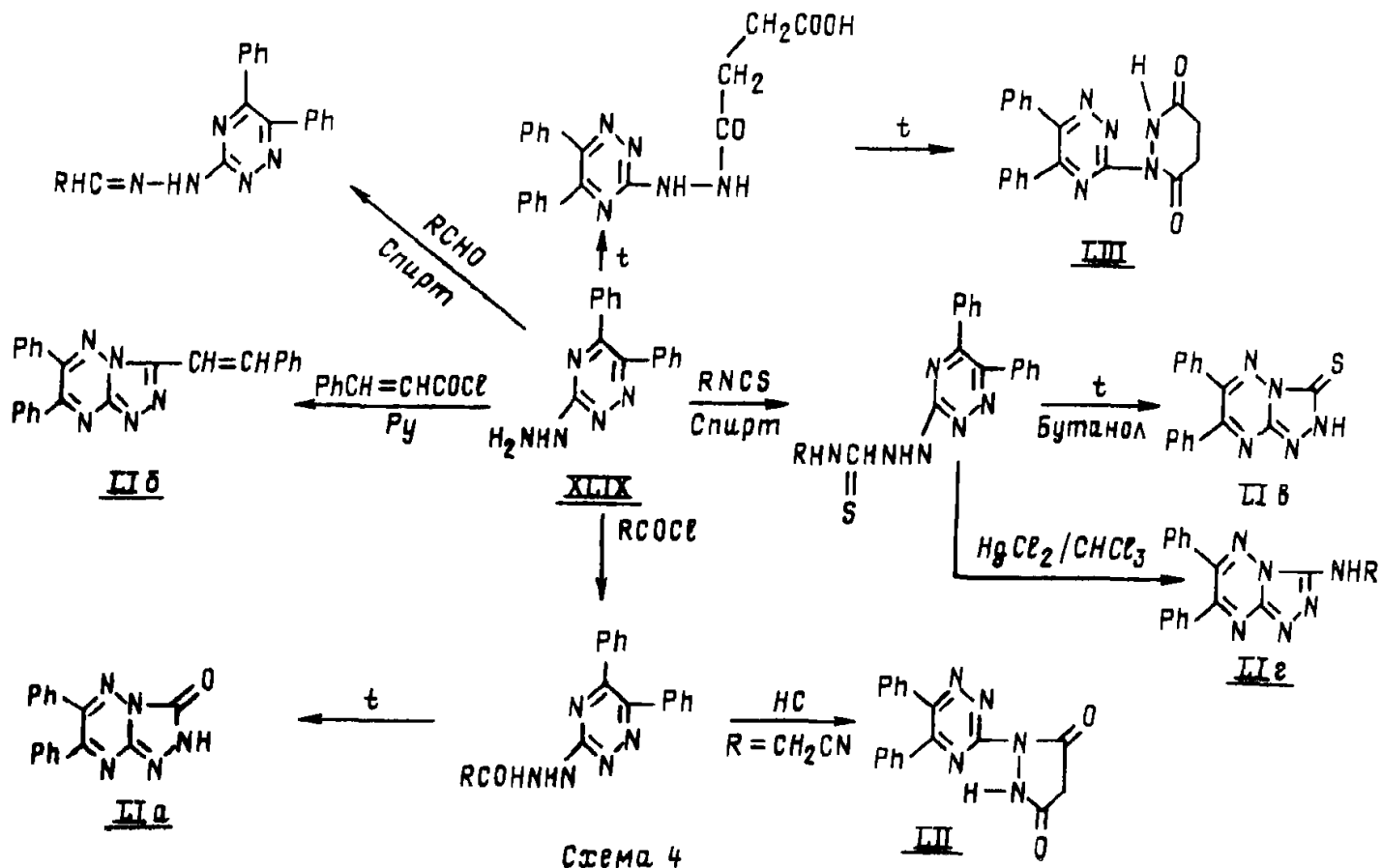


В случае 6-гидразино-3-*R*-1,2,4-триазин-5(4H)-она действием карбоновой кислоты при нагревании через промежуточный продукт моноацилирования переходят к замещенному 1,2,4-триазоло-[3,4-*f*]-1,2,4-триазину, причем замыкание нового цикла происходит по первому атому азота триазинового кольца. В случае 6-гидразино-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона замыкание триазольного цикла под действием кислот не происходит, а образуются монозамещенные производные по гидразиновой группе [104]. В случае 6-гидразинотриазиниров проведение реакции с арилсульфохлоридами в пиридине (бензоле) затруднено смолобразованием. Поэтому реакции ацилирования можно проводить в этилацетате в сочетании с каталитическими количествами 70%-ной хлорной кислоты. Указанное сочетание растворителя (этилацетат+хлорная кислота) успешно применяют при

ацилировании спиртов уксусным ангидридом. По-видимому, действие нуклеофильных агентов (хотя бы исходного 6-гидразинотриазина) может вызвать раскрытие триазинового цикла с последующей полимеризацией, дающей в конечном случае смолы. Этилацетат, в отличие от пиридина, не связывает хлористый водород, кроме того хлорная кислота протонирует нуклеофил и тем самым устраняет раскрытие триазинового цикла [254].

**3-(2-п-Толуолсульфогидразино)-5,6-дифенил-1,2,4-триазин** [239]. 0,01 моль 3-гидразино-5,6-дифенил-1,2,4-триазина, 0,015 моль п-толуолсульфохлаорида кипятят 15 мин в 10 мл безводного пиридина. Добавляют HCl до кислой среды и продукт реакции экстрагируют петролейным эфиром. Очистку производят перекристаллизацией из бензола. Выход продукта с т. пл. 199°С составляет 80%.

Муравьиная кислота, являющаяся одновременно кислотой и альдегидом реагирует с гидразинотриазинами как ацилирующий агент. Так, при действии ее на 5-гидразино-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазины (L) выделяют 5-(2-формилгидразино)-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазины, а при действии ее на 3,5-дигидрогидразино-6-R-1,2,4-триазины—3,5-бис(2-формилгидразино)-6-R-1,2,4-триазин, который в дальнейшем циклизуется в замещенный 1,2,4-триазоло-[4,3-б,4,3-д]1,2,4-триазин. Многообразие химических превращений по гидразиновой группе можно проследить на примере реакций 3-гидразино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазинов с альдегидами, кетонами, 1,3-дикарбонильными соединениями, α-оксикислотами, изотиоцианатами, ангидридами кислот, хлорангидридами и другими реакционноспособными соединениями (схема 4). В результате взаимодействия XLIX с ацилирующими агентами происходит образование разнообразных бициклических систем. Структура полученных конденсированных гетероциклов определяется природой реагентов и условиями проведения реакции. При действии этилхлорформиата в сухом пиридине происходит моноацилирование по гидразиновой группе, дальнейшее нагревание (150—210°С) приводит к замещенному 1,2,4-триазоло-[4,3-б]-1,2,4-триазину (LIa). В случае ацилирующего агента этилцианацетата, при проведении реакции в сухом бензоле происходит также моноацилирование с дальнейшей циклизацией его при кипячении в 20% HCl в замещенный пирозолидин (LI). Кипячением в безводном пиридине с цинномойлхлоридом ведет к образованию (LIб). При сплавлении XLIX с янтарным или фталевым ангидридами выделяют замещенные гидразиды кислот, которые циклируются в соответствующие гексагидропирозины или тетрагидрофталазины (LIII). Обработкой изотиоцианатом в кипящем этиловом спирте выделяют N-(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил)-N'-[алкил или арилтио(карбамоил)]гидразин, который при кипячении в бутаноле переходит в соединение LIв, а при действии HgCl<sub>2</sub> в хлороформе в соединение LIг [255, 256]. Гидразинотриазины реагируют с альдегидами и кетонами с образованием

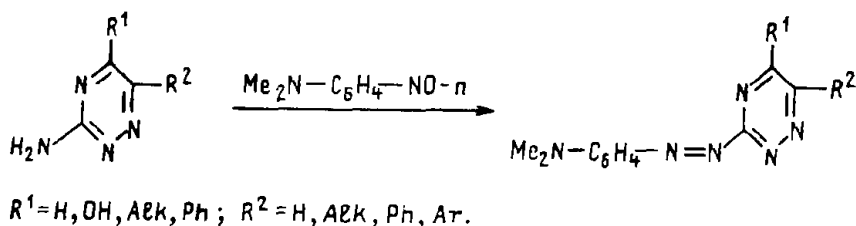




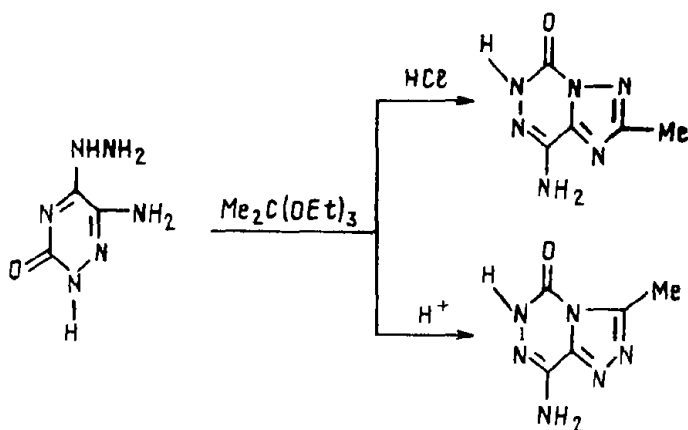
гидразонов при кипячении в спиртах в течение нескольких минут, а в некоторых случаях — часов.

Аминотриазины вступают в реакции конденсации с альдегидами и кетонами, альдегидами и аминами [245—247], амид-ацетатами [248, 249], замещаются вильсмейеровскими реагентами [250, 251]. Данные реакции являются разновидностями катализируемой кислотой обратимой конденсации карбонильных соединений с аминами. Соответствующие замещенные по аминогруппе получают и при действии формамида на XLII [252, 253]. Амидины триазинового ряда можно выделить реакцией соединения XXXIX с  $R_2NCH(OR)_2$  в ДМФА в присутствии  $POCl_3$  [265].

Соединения XXXV, XXXIX вступают в реакции конденсации с *p*-нитрозо-*N,N'*-диметиланилином, образуя азосоединения триазинового ряда [166]:

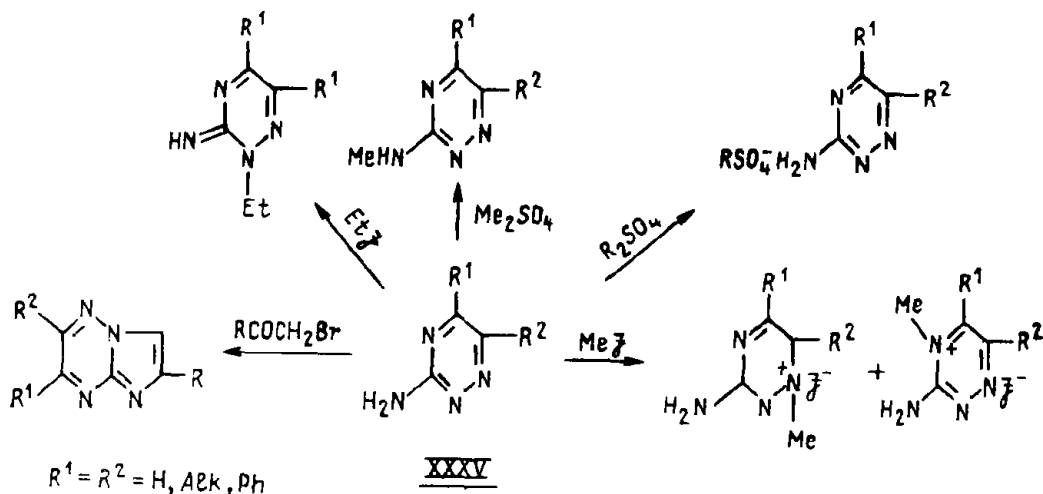


6-Амино-5-гидразино-1,2,4-триазин-3(2H)-он при действии этилортоацетата в присутствии каталитических количеств  $HCl$  образует замещенный *s*-триазоло-[4,3-*d*]-1,2,4-триазин-3(2H)-он через промежуточный гидразон. При проведении реакции в разбавленной  $HCl$  при  $80^\circ C$  образуется замещенный *s*-триазоло-[5,1-*d*]-1,2,4-триазин-3(2H)-он. Аминогруппа в этих условиях в реакции не участвует [149]:



Под действием различных алкилирующих агентов аминотриазины подвергаются алкилированию по аминогруппе или в

кольцо, в зависимости от условий проведения реакции. При алкилировании **XXXV** диметилсульфатом в содовом или аммиачном растворе замещение идет по аминогруппе с образованием 3-метиламино- или 3-диметиламино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазинов [166, 257]. Действием диалкилсульфата на **XXXV** получают соль 1- $R$ -3-амино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазина, а при взаимодействии иодистого метила в щелочной среде выделяют две соли: 1- $R$ -**XXXV** и 4- $R$ -**XXXV** в соотношении 1 : 1. По второму атому азота идет алкилирование при действии йодистого этила на 3-аминотриазин [166, 257—260]. Такое направление реакции, когда стерически доступная аминогруппа не затрагивается при алкилировании, представляется несколько неожиданным. Причиной может служить более высокая нуклеофильность атомов азота триазинового кольца, возможность делокализации заряда иона по кольцу, специфические особенности строения триазинового кольца. В качестве алкилирующих агентов можно применять и соединения, содержащие тройную связь, например 3-бром-пропин-1, который в ДМФА (80% NaH) алкилирует соединение **XXXV** до соответствующего алкиламинотриазина [259]. Кипячением **XXXV** с этиловым эфиром  $\alpha$ -бромуксусной кислоты (или метиловым эфиром) вводят карбэтоксигруппу в положение 2 кольца [261]. Действием  $\alpha$ -галогенкетоноров в щелочной среде на 3-амино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазины синтезируют замещенные имидазо-[1,2-*b*]-1,2,4-триазины [166, 262—264]. Сложные конденсированные системы выделяют и при алкилировании 2-бромэтанолом **XXXV** [258],  $\alpha$ -бромацетилбромидом, этилбромацетатом в 5%-ной спиртовой щелочи,  $\alpha$ -бромацетилбромидом в пиридине в присутствии этилата натрия или в 5%-ном спиртовом растворе КОН при нагревании или кипячении [255]:

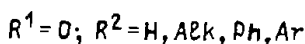
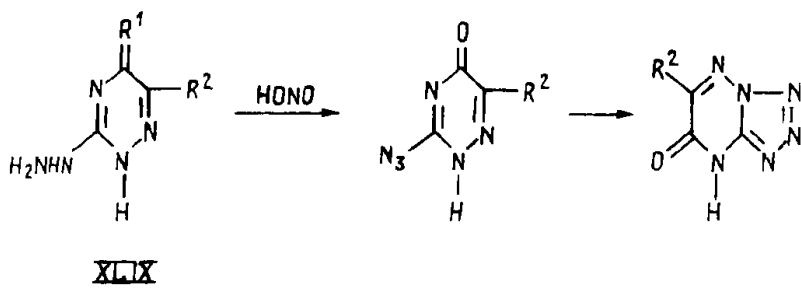


Алкилирование диметилсульфатом соединений XLVIII в водной щелочи (NaOH) ведет к замещению водорода при втором атоме азота кольца с образованием 2-метил-XLVIII [153]. В случае 5-амино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона (XLIII) алкилирование диалкилсульфатом идет по сере с образованием 3-метилмеркапто-5-амино-6-R-1,2,4-триазина. Обычно синтез ведут в спиртовой щелочи при непродолжительном нагревании [151, 204].

6-Амино-2-метил-3-фенил-1,2,4-триазин-5-он [153]. 11,7 г (62,2 ммоль) 6-амино-3-фенил-1,2,4-триазин-5(2H)-она растворяют в 60 мл 2 н. NaOH, затем разбавляют 500 мл воды. Добавляют 15 мл (158 ммоль) диметилсульфата и перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из смеси этиловый спирт/диметилформамид. Сушат в эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Выход продукта с т. пл. 258° С составляет 4,8 г (24%).

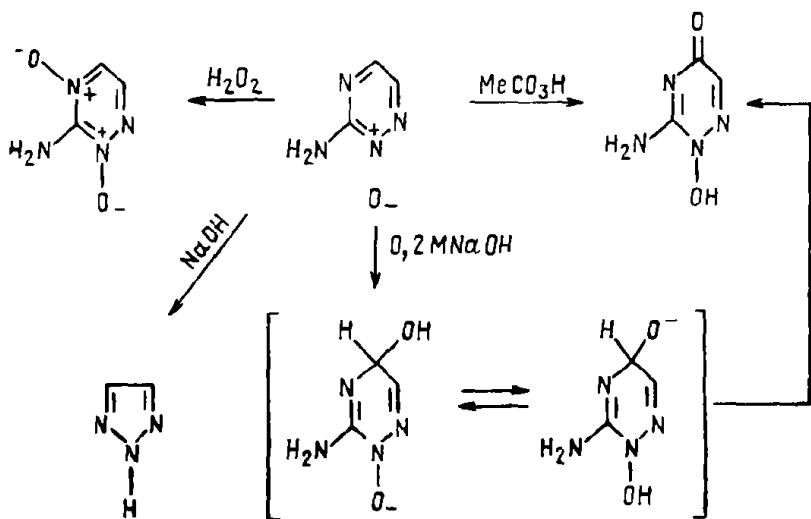
Амино(гидразино)-1,2,4-триазины подвергаются окислению различными агентами: азотистой кислотой, пероксидом водорода, перманганатом калия, оксидом марганца (IV), оксидом ртути и др. В зависимости от природы окислителя и условий проведения реакции окисление может затрагивать триазиновое ядро (с образованием N-оксидов), а также идти с отщеплением функциональных групп или их заменой на гидроксигруппу.

Использование в качестве окислителя азотистой кислоты (обычно реакцию проводят с нитритом натрия в разб. HCl), как правило, ведет к образованию сложных конденсированных систем. Так, 3-гидразино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазины (XLIX) при действии азотистой кислоты при 0—5° С через нестабильные промежуточные 3-азидо-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазины самопроизвольно переходят в замещенные тетраоло[1,5-б]1,2,4-триазины. 5-Гидразино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-оны также образуют в этих условиях конденсированные системы [266—272]. В случае 6-амино-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона при действии азотистой кислоты или едкого натра образуются производные триазола [105].

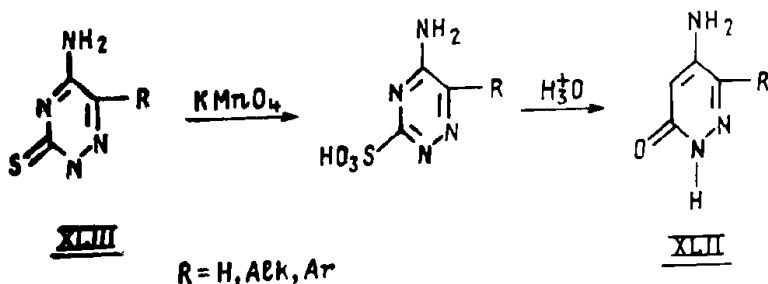


Аминотриазины окисляются пероксидом водорода до соответствующих N-оксидов [232—234, 273]. Окисление обычно проводят в уксусной кислоте. При проведении окисления 90% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

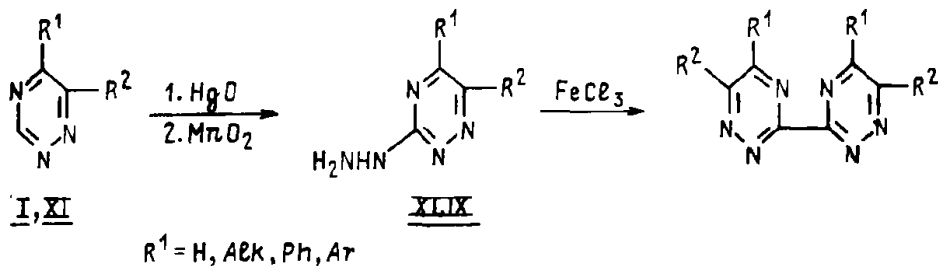
в полифосфорной кислоте 3-амино-1,2,4-триазин-2-оксида выделяют 3-амино-1,2,4-триазин-2,4-диоксид, а при окислении надуксусной кислотой в суспензии, смоченной водой, при 60° С происходит окисление по пятому атому углерода с образованием 2-N-гидрокси-3-амино-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-она. Аналогичный триазин выделяют и при проведении реакции в 0,2 М NaOH. При проведении реакции в водной щелочи при нагревании или разбавленной уксусной кислоте происходит размыкание триазинового цикла с отщеплением аммиака и замыканием нового триазольного или имидазольного цикла [160]:



Соединения типа **XXXVIII** окисляются  $KMnO_4$  в щелочной среде по водороду в положение 5 триазинового кольца с образованием 3-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-она [240]. В случае метильного заместителя в положении 6 кольца соединения **XXXVIII** при окислении в этих условиях происходит одновременное окисление по положениям 5 и 6 кольца с образованием 3-амино-1,2,4-триазин-5(4H),6(1H)-диона [184]. Аналогичные триазины получают и при окислении хромовой кислотой или пероксидом водорода в уксусной кислоте **XXXVIII** [6, 232, 274]. Окисление 5-амино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона (**XLIII**) перманганатом калия в щелочной среде происходит через образование промежуточной 5-амино-6-R-1,2,4-триазин-3-сульфо кислоты, которая относительно легко гидролизуется (в присутствии  $HCl$ ) до 5-амино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-она (**XLII**) [151]:



При действии других окислителей, например оксида ртути, оксида марганца (IV), происходит отщепление гидразиновой группы. Реакции проводят в инертных растворителях (тетрагидрофуране) очищенными оксидами металлов при комнатной температуре в течение нескольких часов. Таким способом впервые был получен незамещенный I [45, 192, 275]. Производные XLIX окисляются хлорным железом в уксусной кислоте до бис(5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-ил), который выделяют возгонкой в вакууме над медной пылью [226]:

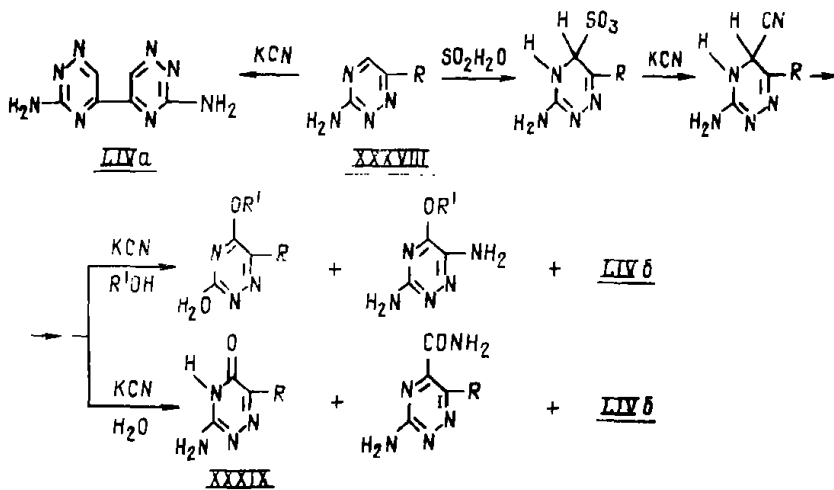


Каталитическое восстановление проводят для хлорзамещенных аминотриазинов, при этом происходит отщепление хлора, а аминогруппа не затрагивается [112, 101, 103, 207]. Восстановление различными восстанавливающими агентами, затрагивающие триазиновое кольцо, рассмотрено в разд. 8.

XLIX образуют окрашенные комплексы (розовые, пурпурные, синие) с солью Мора. Комплекс состоит из 3 молекул триазина и одной молекулы двухвалентной соли железа. Исследовали влияние заместителей в триазиновом кольце на образование комплексов. Установлено, что замещенные гидразины не образуют комплексы. Заместитель в положении 5 кольца не оказывает влияния на образование комплекса и не изменяет его цвет. Предполагают, что изменение цвета комплекса будет наблюдаться при введении заместителей в положения 2 или 4 кольца. Некоторые из комплексов, например, 5-п-хлорфенил-3-гидразино-1,2,4-триазин и 5-циклогексил-3-гидразино-1,2,4-три-

азин, нашли применение для колориметрического определения железа (II) [276].

При взаимодействии синильной кислоты или KCN в среде сернистой кислоты с соединениями XXXVIII в водной среде получают смесь продуктов: 3,3'-диамино-6,6'-диметил-бис(1,2,4-триазиин-5-ил) (LIVб), 3-амино-6-метил-1,2,4-триазиин-5-карбамид и 3-амино-6-метил-1,2,4-триазиин-5(4Н)-он (XXXIX). При проведении реакции в спиртовой среде получается также смесь продуктов, но вместо триазиин XXXIX образуется 3,6-диамино-5-алкокси-1,2,4-триазиин. В случае незамещенного 3-амино-1,2,4-триазиин при проведении реакции в метилате натрия выделяют единственный продукт — 3,3'-диамино-бис(1,2,4-триазиин-5-ил) (LIVа) [6, 15]:



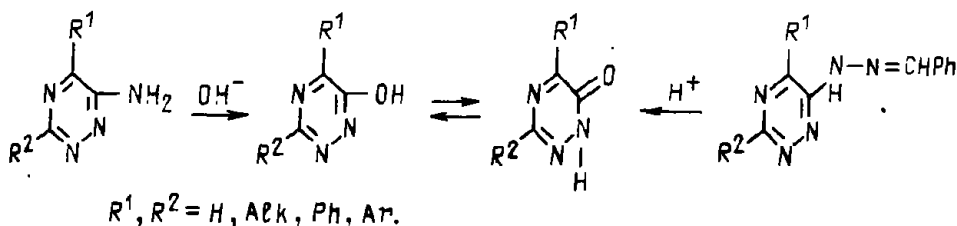
5-Амино-6-R-1,2,4-триазиин-3(2Н)-он может присоединять фотохимически воду по углероду в положение 6 триазиинового кольца.

Аминотриазины типа XXVI, XXXI, XXXVIII бромуются бромом в воде при комнатной температуре в положение 6 триазиинового кольца с получением 3-амино-5-R-6-бром-1,2,4-триазинов. При бромировании соединения XXXVII в среде сероуглерода происходит замещение водорода на бром в положение 5 кольца [104, 240, 274]. Хлорзамещенные 3-амино-1,2,4-триазины легко получают при действии POCl<sub>3</sub> на XXXIX, также на 3-амино-1,2,4-триазиин-5(4Н),6(1Н)-дионы [184]. Для галогензамещенных аминотриазинов большинство реакций, характерных для галогена, не затрагивает аминогруппу. Хлор при действии метилата натрия в метаноле замещается на метокси группу. В случае 5-амино-3,6-дихлор-1,2,4-триазиин в кислой среде при действии 1 моля метилата натрия происходит замена хлора в положении 3 кольца, а в щелочной среде — в положение 6 триазиинового кольца [112, 207]. Описано получение 6-нитро-3-амино-

1,2,4-триазин-5(4Н)-оиа действием азотной кислоты иа XXVI [240]. Аминогруппа не оказывает существенного влияния на ход реакций других функциональных групп. Так, оксогруппа замещается на тиоксогруппу в среде пиридина при действии пентасульфида фосфора на 3-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-оны [158, 169, 171].

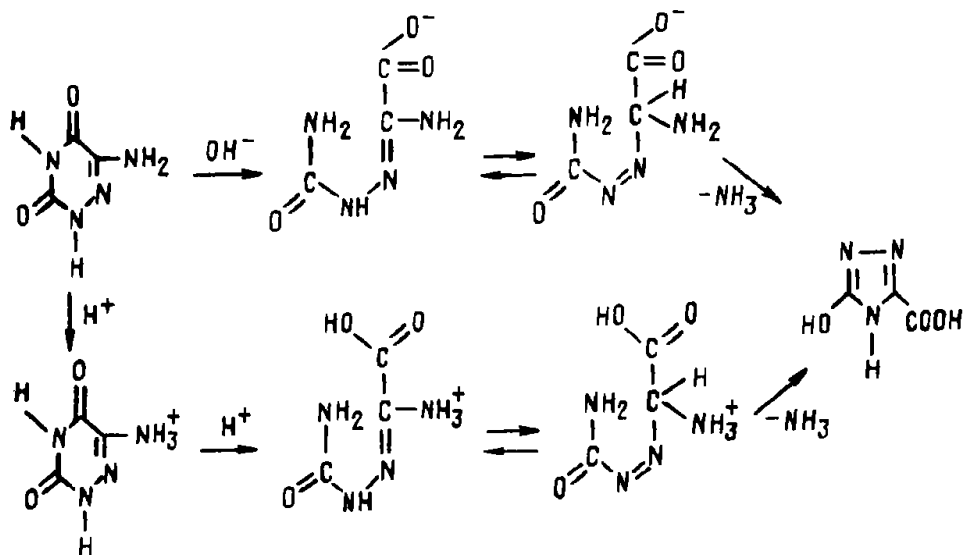
Как правило, реакции, протекающие без участия аминогруппы, идут без каких-либо аномалий. Например, 6- $\alpha$ -галогенвинил-3-амино-5-R-1,2,4-триазины под действием спиртовой щелочи отщепляют галогенводород и переходят в 6-этинил-3-амино-5-R-1,2,4-триазины [277, 278]. Атомы водорода метильной группы в 3-амино-5-метил-6-R-1,2,4-триазилах довольно подвижны, поэтому соединение способно вступать в реакции конденсации с альдегидами с образованием соответствующих замещенных 5-винил-3-амино-6-R-1,2,4-триазинов [279, 280].

Амино(гидразино)триазины подвергаются гидролизу по амино-, гидразиногруппам в щелочной или кислой среде. Описан гидролиз 6-амино(гидразино)-3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазинов в щелочной среде до 3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазиин-6(1Н)-она, гидролиз гидразинозамещенного триазина можно проводить и в кислой среде [141, 220]:

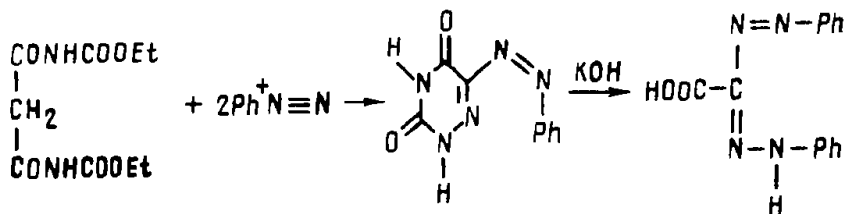


В ранних работах описан гидролиз 6-амино-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-диоиа, но как показали дальнейшие исследования гидролиз этого соединения как в кислой, так и в щелочной среде не приводит к 6-гидрокси-1,2,4-триазиин-3(2Н),5(4Н)-диоиау, а образуется замещенная 5-гидрокси-1,2,4-триазол-3-карбоиовая кислота [105]. Предполагают, что в случае проведения реакции в щелочной среде, гидроксил присоединяется к наиболее электронодефицитному атому углерода в положение 5 триазинового кольца. Связь N<sub>(4)</sub>-C<sub>(5)</sub> расщепляется с образованием нециклического интермедиата типа замещенного карбоксилат-иона. Карбоксилат-ион изомеризуется в замещенное азосоединение, которое циклизуется в замещенный триазол с отщеплением аммиака. При кислотном катализе реакции гидролиза протон атакует аминогруппу в положении 6 кольца. Образовавшийся триазиниламмоний способен присоединить молекулу воды по связи N<sub>(4)</sub>-C<sub>(5)</sub> с дальнейшим разрывом связи и образованием нециклического интермедиата — замещенного иона аммония. Изомеризация интермедиата дает катион замещенного азосоединения,

стабилизирующийся за счет отщепления аммиака (или иона аммония) и замыкания триазольного цикла. Несмотря на различный механизм процесса образуется один и тот же конечный продукт — замещенная 5-гидрокси-1,2,4-триазол-3-карбоновая кислота. Это обусловлено сходством в строении нециклических интермедиатов:



6-Арилазо-1,2,4-триазин-3(2R),5(4H)-дионы, полученные при взаимодействии соли диазония с замещенными уретанами в щелочном растворе ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), гидролизуются при кипячении в щелочах ( $\text{KOH}$ ) до формацил-карбоновой кислоты [281]:

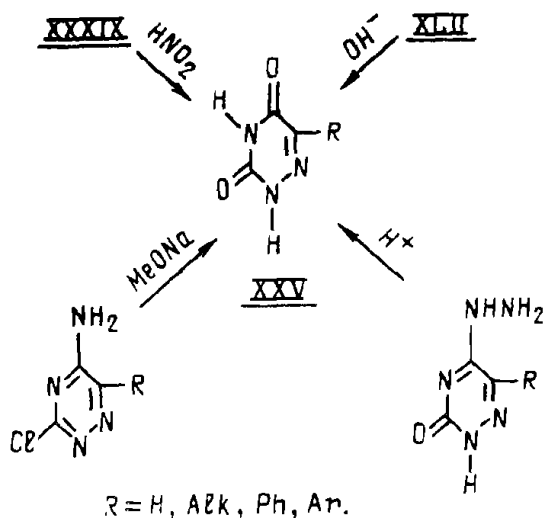


5-Амино-3- $\text{R}^1$ -6- $\text{R}^2$ -1,2,4-триазины, в зависимости от заместителя в положении 3 кольца, подвергаются гидролизу в слабощелочной или кислой среде до соответствующих 5-гидрокси-триазинов. Гидролиз триазинов типа **XLI** проводят при кипячении в сильноокислой (48%  $\text{HBr}$ ) или щелочной (3%  $\text{NaOH}$ ) среде [147, 192]. 5-Амино-3- $\text{R}$ -6-хлор-1,2,4-триазины или 5-амино-3,6-дихлор-1,2,4-триазины гидролизуются в метиловом спирте в присутствии метилата натрия до соединений **XVII** [207]. В случае гидразида (5-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты) под действием щелочи наряду с нуклеофильным замещением аминогруппы на оксо, происходит и перегруппировка Кур-

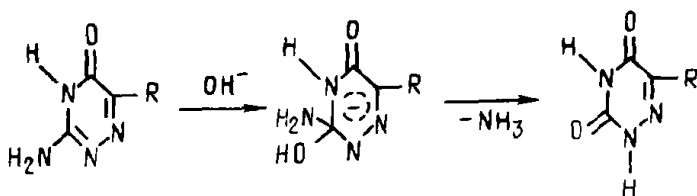


циуса с образованием 3-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4Н)-она [192]. Триазины типа **XXIII** и **XXV** выделяют при щелочном гидролизе 5-амино(гидразино)-6-R-1,2,4-триазин-3(2Н)-она (тиона) [106, 151, 196, 253, 276, 282].

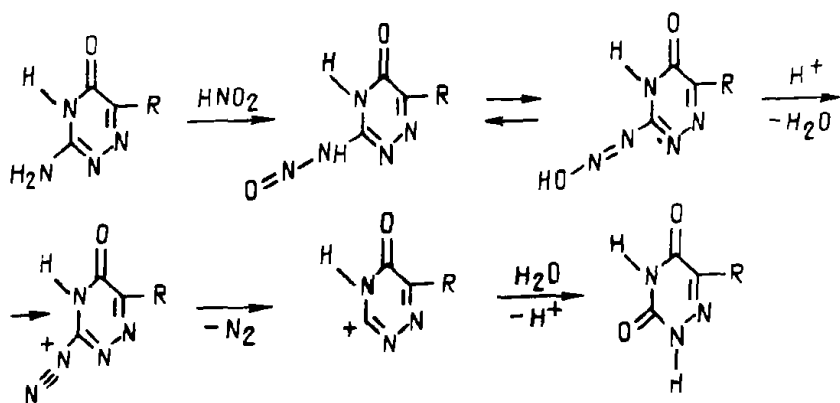
3-Амино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазины подвергаются нуклеофильному замещению по аминогруппе на оксогруппу при действии щелочи или кислоты. В случае **XXXIX** гидролиз проводят действием азотистой кислоты [234, 273]:



Механизм гидролиза в щелочной и кислой среде аминотриазинов существенно различен. Гидролиз под действием щелочи сводится к простому нуклеофильному замещению аминогруппы на оксогруппу:



Считают, что механизм взаимодействия аминотриазинов с азотистой кислотой не отличается от общепринятого и включает в себя стадии образования N-нитрозоаминна, его изомеризацию в азогидрат, катализируемого кислотой его превращения в ион диазония. Последний способен отщеплять молекулу азота с образованием триазинкарбокатиона, способного реагировать с нуклеофилом (водой) с образованием конечного продукта — замещенного 1,2,4-триазин-3(2Н)-она:



Ввиду высокой реакционной способности триазинового карбкатиона, вполне возможно протекание реакций перегруппировки, в том числе с расщеплением цикла. Однако в литературе нет сведений о продуктах подобных превращений.

Исследован кислый гидролиз замещенного 3-амино-1,2,4-триазина и установлено, что получают замещенный имидазо-[1,2-*σ*]-1,2,4-триазин [283]. Замещенные имидазо-[4,5-*ε*]-1,2,4-триазины, а также фенилмидазо-[4,5-*ε*]-1,2,4-триазины можно выделить окислительной циклизацией алкилзамещенных 5,6-диамино-2-бензил-3-оксо-1,2,4-триазина [284].

### 3.5. Применение amino-1,2,4-триазинов

Амино(гидразио)-1,2,4-триазины и их замещенные по аминогруппе могут найти применение в качестве лекарственных веществ, пестицидов. На основе триазинов данного класса продолжают создаваться новые фармацевтические препараты, обладающие противовоспалительной и анальгизирующей, вируцидной активностью, антибактериальным действием, а также препараты, применяемые для лечения расстройства центральной нервной системы, малярии, являющихся антагонистами гистамина [6,285—292]. 5-Аминотриазины и их замещенные нашли применение в качестве пестицидов. Так, 5-оксиамино-1,2,4-триазин-3(2H)-он активен против широколистных, злаковых, однолетних и многолетних сорняков и обладает фунгицидным эффектом против *Fusarium oxysporum* [293]. В качестве средства, задерживающего рост дерна и не ухудшающего его свойств, можно применять в дозах 5—16 кг/га 5-алкиламино-1,2,4-триазин-3(2H)-он. Фунгицидное действие проявляют 5 замещенные гидразинотриазины [294]. В последнее время предложены сульфонамидные триазиновые препараты, обладающие гербицидной активностью. В дозах 0,1—10 кг/га они уничтожают росичку

кровяную, куриное просо, овсюг, дурнишник, кассию, гумай, паспалум расширенный, лисохвост, аксирис щирцевый и др. при до- и послевсходовом применении, кроме того сульфонамидные триазины оказывают рострегулирующее действие [295—298]. Триазинсульфонамиды можно применять в смеси с другими сульфонамидными гербицидами. Такие препараты эффективны против широкого спектра сорняков при до- и послевсходовом внесении и проявляют рострегулирующее действие на культурных растениях [299]. 5-Амино-6-азаурацил и его замещенные по аминогруппе проявляют ингибирующее действие на рост растений [300]. Описаны 3-аминозамещенные 1,2,4-триазины, которые в концентрации 1 г/л подавляют фитофтороз томатов [177].

#### 4. 1,2,4-ТРИАЗИНЫ, ИМЕЮЩИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬ В ПОЛОЖЕНИИ 4 КОЛЬЦА

##### 4.1. Физические и спектральные свойства

1,2,4-Триазины, имеющие заместитель в положении 4 кольца, вынесены в отдельную главу из-за специфичности их получения, химических свойств, а также широкого практического применения в сельском хозяйстве. Широкое распространение получила химия 4-аминотриазинов, применяемых в качестве пестицидов. Реже встречаются алкил(арил)замещенные триазины, 1,2,4-триазин-4-оксиды и другие. Среди 4-аминотриазинов широко представлены 4-амино-3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4H)-оны (LVI).

4-Замещенные 1,2,4-триазины представляют собой твердые кристаллические вещества, бесцветные или слабоокрашенные с относительно высокими температурами плавления. 1,2,4-Триазин-4-оксиды, имеющие метильные и фенильные заместители, плавятся при низких температурах, а содержащие только фенильные заместители — при высоких температурах. Большинство соединений нерастворимо в воде, малорастворимо в органических растворителях.  $pK_a$  4-замещенных триазинов мало зависит от заместителя в положении 4 кольца. Так,  $pK_a$  4-метил-6-(2-нитробензил)-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона равно 9,75, а его 4-аминозамещенного — 9,30 [306].

В ИК-спектрах 4-замещенных 1,2,4-триазинов наблюдают характеристические полосы поглощения, характерные для 1,2,4-триазинов. ИК-спектр, например, 3-фениламино-4-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-она, имеет следующие полосы поглощения (KBr): 3340, 3280, 3080, 3060, 2950, 1700, 1610, 1570, 1540, 1500, 1480, 1455, 1440, 1310, 1200, 1065, 1030, 900, 885, 850, 790, 750, 700, 695 и 660  $\text{см}^{-1}$ . Отнесение некоторых полос: 3340 и 3280  $\text{см}^{-1}$  — валентное колебание аминогруппы; 1700  $\text{см}^{-1}$  — валентное колебание карбонильной группы [301].

В ИК-спектрах 4-амино-3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4H)-онов валентные колебания аминогруппы находятся в областях 3300—3350 и 3180—3280  $\text{см}^{-1}$ , а карбонильной группы — 1670—1710  $\text{см}^{-1}$ . Характеристическую полосу поглощения при 1570—1580  $\text{см}^{-1}$  относят к поглощению групп  $\text{C}=\text{N}$ . Скелетное колебание триазинового кольца расположено в области 1120, 1030, 995  $\text{см}^{-1}$ . Для заместителя в положении 3 кольца — тиоксогруппы, характеристические полосы поглощения тионной группы находятся в области 1185—1240  $\text{см}^{-1}$ . Типичные ИК-спектры 4-амино-3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4H)-онов приведены на рис. 5. ИК-спектры 4-метил-3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4H)-онов

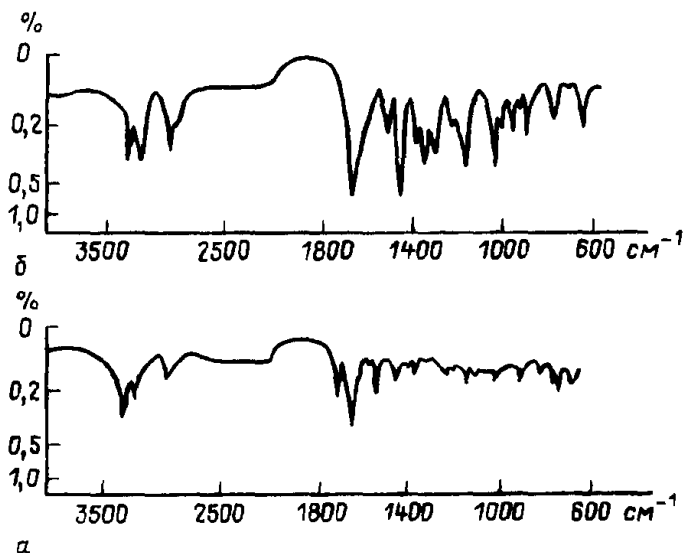


Рис. 5. ИК-спектры (KBr) замещенных 4-амино-1,2,4-триазин-5-онов:  
 а — 4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-дион; б — 3-метилтио-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5-он [304]

несколько отличаются от спектров 4-аминотриазиннов. Так, в области 2952—2990  $\text{см}^{-1}$  расположены валентные колебания метильной группы при четвертом атоме азота кольца, а в области 3400—3415  $\text{см}^{-1}$  находятся валентные колебания связи  $\text{N}_{(2)}-\text{H}$ . Карбонильное поглощение — при 1685—1695  $\text{см}^{-1}$  [311, 312]. Основные полосы поглощения в ИК-спектрах некоторых 4-замещенных 1,2,4-триазиннов приведены в табл. 11.

Электронные спектры поглощения 4-замещенных 1,2,4-триазиннов являются весьма информативным методом изучения структуры триазинового ядра. Их практическое использование затруднено сложностью отнесения максимумов поглощения к определенным структурным элементам молекулы триазина. Это можно проиллюстрировать на примере УФ-спектра 4-амино-3-метилтио-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-она (LV).

В электронном спектре раствора соединения LV в ацетонит-

## Характеристические полосы поглощения в ИК-спектрах 4-замещенных 1,2,4-триазинов (КВг)

Соединение	$\nu_{C=O}$ , см <sup>-1</sup>	$\nu_{NH_2}$ , см <sup>-1</sup>	Ссылка
3-Фениламино-4-амино-6-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он	1685	3320, 3210	[301]
3-Метилтио-4-амино-6-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он	1682	3296, 3182	[302]
3-Метилтио-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он	1695	3280, 3180	[104, 303, 308]
3-Метилтио-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он	1668	3300, 3199	[304]
3-Фениламино-4-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он	1700	3340, 3280	[302]
4-Амино-6-метил-1,2,4-триазин-(2Н)-тион-5(4Н)-он	1670	3300, 3230	[104]
4-Амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	1720, 1660	3100, 3020	[303, 308]
4-Амино-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	1710, 1650	3325, 3235	[304]
4-Метил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	1734, 1687	—	[305]
4-Метил-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2Н)-тион-5(4Н)-он	1664	—	[306]
4-Метил-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2Н)-тион-5(4Н)-он	1695	—	[311]
4-Метил-3-метилтио-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он	1965	—	[311]
4-Нитрозо-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2Н)-тион,5(4Н)-он	1675	3408 (N <sub>(2)</sub> —N)	[317]

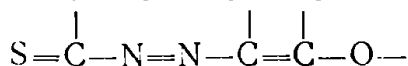
риле имеются максимумы поглощения при 230 и 292 нм, характеризующиеся высокой интенсивностью ( $\epsilon$  8000) поглощения. Положение максимумов поглощения остается неизменным при изменении pH среды от 3 до 11 (растворы в водном 10%-ном метаноле). Интенсивность поглощения при этом меняется незначительно. При снижении pH до 0,3, полоса поглощения при 292 нм исчезает, а полоса при 230 нм претерпевает значительный батохромный сдвиг (до 260 нм). Исходя из этого, максимум поглощения при 230 нм относят к  $\pi-\pi^*$ -электронному переходу в триазиновом кольце. Аналогичный максимум поглощения наблюдают в электронных спектрах поглощения пиримидинов. Гораздо сложнее вопрос о природе электронного перехода, связанного с максимумом поглощения при 292 нм. Отнесение его к  $n-\pi^*$ -электронному переходу [304] вызывает сомнение, так как они имеют невысокую интенсивность поглощения и должно соблюдаться совпадение спектрофотометрического (меньше 3) и потенциометрического (7,1)  $pK_a$  для данного соединения.

Электронный спектр 3-метилтио-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4Н)-она (LVII) в общем сходен со спектром LV. Это служит

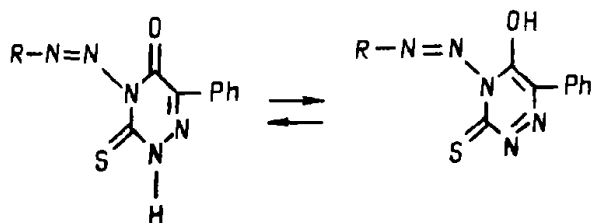
косвенным доказательством того, что аминогруппа не вносит существенного вклада в электронные спектры поглощения. Главное различие заключается в большей зависимости спектров соединения **LVII** от pH. Вероятно, это можно объяснить возможностью енолизации **LVII**, которая невозможна для соединений типа **LV**, ввиду отсутствия подвижных протонов в триазиновом кольце.

Электронный спектр продукта взаимодействия соединения **LV** с формальдегидом также сходен со спектром **LV**. Путем потенциометрического титрования щелочью гидрохлорида 4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазиин-3(2H),5(4H)-диона установлено, что протоирирование экзоциклического азота происходит уже при  $\text{pH} \leq 10$ . Следовательно, значение потенциометрического  $\text{p}K_a$  соединения **LV** также не связано с аминогруппой. Возможно, что максимум поглощения в спектре **LV** при 292 нм относится к  $\pi-\pi^*$ -электроинному переходу в хромофоре  $-\text{C}(0)=\text{C}=\text{N}-\text{N}-$  триазинового ядра.

В замещенных по аминогруппе 4-амиотриазилах сохраняется независимость электронных спектров от наличия заместителей при четвертом атоме азота кольца. Для арилазо-4-(3-тио-6-фенил-1,2,4-триазинон-5) наблюдают ряд максимумов поглощения при 240—258, 293 и 362,5 нм [313]. Полосы поглощения при 240—258 нм сходны с полосами поглощения спектров азотсодержащих гетероциклов (пиримидина, пиридазина, пиридина и пиразина). Интенсивная ( $\lg \epsilon$  4,2—4,3) полоса поглощения при 293 нм, по-видимому, должна быть отнесена к  $\pi-\pi^*$ -электроинному переходу сопряженной системы триазинового кольца



Об этом свидетельствует относительная независимость поглощения от pH в интервале 3—11 и наличие аналогичной полосы поглощения в спектрах тиосемикарбазоидов ( $\lambda$  280—300 нм,  $\lg \epsilon$  4,3—4,5). Указанный хромофор может возникнуть в результате таутомерного превращения:



Для всех описанных соединений этого типа характерна полоса поглощения при 362,5 нм, которую можно отнести к  $\pi-\pi^*$ -переходу в сопряженной системе  $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{N}-\text{N}$  (замена фенильного заместителя в положении 6 триазинового кольца трет-бутильным вызывает исчезновение этой полосы). В электронных спектрах 4-арилазотриазинов нет интенсивных полос поглоще-

ния в области 380—720 нм, вследствие чего соединения слабо окрашены.

Для 3-алкилтио-4-(арилазо-, нитрозо)-6-R-1,2,4-триазиин-5(4Н)-онов сохраняются основные особенности УФ-спектров соединений, описанных выше [314]. В электронных спектрах (диоксан) продуктов алкилирования присутствует широкая полоса поглощения колебательной структуры с максимумами при 240,8—258,3 нм ( $\lg \epsilon$  3,35—3,46), по-видимому, связанная с  $\pi$ — $\pi^*$ -переходами в триазиновом кольце.

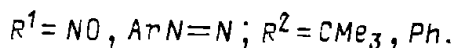
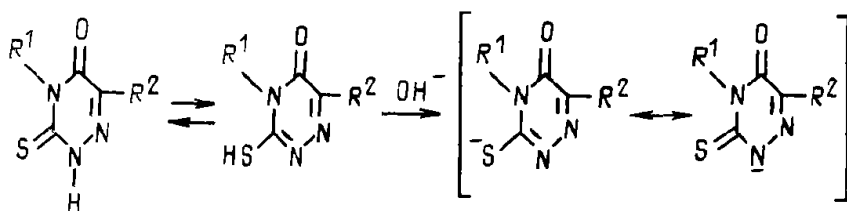
Положение других максимумов поглощения в электронных спектрах зависит от природы заместителя в положении 6 кольца. В случае феильного заместителя наблюдают полосы поглощения при 293 нм и 350—385 нм, относимые к  $\pi$ — $\pi^*$ -переходам в хромофоре —N=C—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и



соответственно. Исключение из системы сопряжения феильного заместителя (введение трет-бутильного заместителя) ведет к гипсохромному сдвигу полос поглощения до 276 и 281 нм. Значения максимума поглощения, особенно у более длинноволновой полосы, существенно зависят от природы заместителя в положении 4 кольца. Поскольку сопряжение указанных хромофоров с R<sub>(4)</sub> маловероятно, ввиду *sp*<sup>3</sup>-гибридного характера N<sub>(4)</sub>, следует предположить, что указанная полоса поглощения связана с переносом заряда в хромофоре



Косвенным доказательством может служить то, что при переходе от органического растворителя к щелочной среде (рН 13) в электронных спектрах наблюдают изменения. Зависимость УФ-спектров от рН принято объяснять их связью с *n*— $\pi^*$ -электронными переходами, особенно при совпадении значений спектрофотометрического и потенциометрического рK<sub>a</sub>. Для триазинов потенциометрическое рK<sub>a</sub> 5—7, а в интервале рН 3—11 изменений в спектре не наблюдается. По-видимому, зависимость УФ-спектра от рН обусловлена превращениями,



связанными со сдвигом таутомерного равновесия в сторону энтиольной формы и образованием аниона с распределенным (между серой и азотом) зарядом.

Полоса поглощения с  $\lambda_{\max}$  362,5 в щелочной среде претерпевает гипсо- и гипохромный сдвиги ( $\lambda_{\max}$  325 нм). В меньшей степени претерпевает гипсохромный сдвиг полоса с  $\lambda_{\max}$  293 нм. Допущение о характере переноса заряда указанных полос хорошо объясняет эти изменения. В самом деле, направление переноса заряда в хромофорах от феннла к азоту и сере (ионизация молекулы) изменяет заряд на азоте и сере. Появление на сере и азоте отрицательного заряда уменьшает их электроноакцепторную способность, а следовательно и степень переноса заряда в сопряженной системе. Некоторый гиперхромный сдвиг и исчезновение колебательного характера полосы (щелочная среда) при 240—258 нм можно отнести к усреднению связей в триазиновом кольце при частичной делокализации заряда аниона.

При переходе от 4-амино- к 4-метилтриазинам положение максимумов поглощения и их интенсивности меняются мало (табл. 12). Сильно отличаются от описанных УФ-спектры заме-

Таблица 12

Электронные спектры 4-замещенных 1,2,4-триазинов

Соединение	Среда	$\lambda_{\max}$ (lg $\epsilon$ ), нм	Ссылка
4-Амино-6-метил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он	EtOH	205 (4,00), 270 (4,40), 310 (3,30)	[308]
4-Амино-6-метил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4H)-он	EtOH	212 (4,08), 228 (4,01), 298 (3,94)	[308]
4-Метил-3-метилтио-1,2,4-триазин-5(4H)-он	EtOH	208 (4,11), 226 (3,76), 298 (3,92)	[308]
4-Метил-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-дион	EtOH	204 (4,07), 228 (4,10), 295 (3,97)	[311]
4-Метил-3-метилтио-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-он	EtOH	211 (4,16), 250 (3,84), 334 (4,15)	[311]
4-Метил-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он	EtOH	205 (4,01), 230 (3,96), 285 (1,33), 347 (4,02)	[311]
3,5,6-Триметил-1,2,4-триазин-4-оксид	MeOH	300 (3,52), 271 (3,89)	[315]
3,6-Диметил-1,2,4-триазин-4-оксид	MeOH	305 (3,52), 269 (4,01)	[315]
6-(4-Нитрофенил)-1,2,4-триазин-4-оксид	MeOH	282 (4,22)	[315]

щенных 1,2,4-триазин-4-оксидов. Для них характерно меньшее число максимумов поглощения, расположенных при 269—305 нм. Особый характер полос поглощения в 1,2,4-триазин-4-оксидах обусловлен биполярной структурой молекулы с положительным зарядом, частично рассредоточенным в триазиновом кольце. Появление заряда в корне меняет подвижность



электронов в кольце. Появление заряда в корне меняет подвижность электронов в кольце и, соответственно, характер полос поглощения в электронных спектрах.

В спектрах ПМР 4-метил-3-R-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов сигналы протонов метильной группы в положении 4 кольца находятся при 3,20—3,60 м. д. [311, 312]. Химический сдвиг аминогруппы для 4-аминотриазинов — 5,03—6,33 м. д. ( $\delta$ ) или 4,85—4,95 м. д. ( $\tau$ ). В области 10—11 м. д. наблюдают сигналы протонов, относимые к водороду, связанному с атомом азота в положении 2 кольца. Химические сдвиги протонов заместителей (алкильных, арилльных) в положении 3 и 6 триазинового кольца не отличаются от описанных в литературе. Химические сдвиги протонов некоторых 4-замещенных 1,2,4-триазинов приведены в табл. 13.

Таблица 13

Спектры ПМР 4-замещенных 1,2,4-триазинов

Соединение	Растворитель (шкала)	Спектр ПМР, м. д.	Ссылка
3-Метилтио-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-он	$\text{CDCl}_3$ ( $\tau$ ) $\text{DMCO-D}_6$ ( $\delta$ )	7,25 ( <i>c</i> , 3H), 4,85 ( <i>c</i> , 2H) 8,40 ( <i>c</i> , 9H), 6,55 ( <i>m</i> , 1H) 2,49 ( <i>c</i> , 3H), 5,03 ( <i>c</i> , 1,82H) 1,36 ( <i>c</i> , 9H)	[316] [304]
4-Амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион	$\text{DMCO-D}_6$ ( $\delta$ )	5,24 ( <i>c</i> , 1,72H), 1,3 ( <i>c</i> , 9H) 10,3 ( <i>c</i> , 0,82H)	[304]
3-Метилтио-4-амино-6-циклогексил-1,2,4-триазин-5(4H)-он	$\text{CDCl}_3$ ( $\tau$ )	7,38 ( <i>c</i> , 3H), 4,95 ( <i>c</i> , 2H) 8,30 ( <i>m</i> , 11H)	[316]
3-Фениламино-4-амино-6-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он	$\text{CDCl}_3$ ( $\delta$ )	5,80 ( <i>c</i> , 2H), 2,30 ( <i>c</i> , 3H) 9,10 ( <i>c</i> , 1H), 7,0—8,2 ( <i>m</i> , 5H)	[302]
3,5,6-Триметил 1,2,4-триазин 4-оксид	$\text{CDCl}_3$ ( $\tau$ )	7,25 ( <i>c</i> , 3H), 7,30 ( <i>c</i> , 3H) 7,42 ( <i>c</i> , 3H)	[315]
3,6-Диметил-1,2,4-триазин-4-оксид	$\text{CDCl}_3$ ( $\tau$ )	1,94 ( <i>c</i> , 11H), 7,24 ( <i>c</i> , 3H) 7,35 ( <i>c</i> , 3H)	[315]
3-Метил-4-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-имин	$\text{DMCO-D}_6$ ( $\delta$ )	2,37 ( <i>c</i> , 3H), 5,98 ( <i>c</i> , 2H), 7,27—7,65 ( <i>m</i> , 3H), 7,75—8,14 ( <i>m</i> , 2H)	[307]
3-Метил-4,6-диамино-1,2,4-триазин-5(4H)-он	$\text{DMCO-D}_6$ ( $\delta$ )	2,36 ( <i>c</i> , 3H), 5,82 ( <i>c</i> , 2H) 6,51 ( <i>c</i> , 2H)	[307]
4-Нитрозо-6-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он	$\text{DMCO-D}_6$	7,27—7,78 ( <i>m</i> , 5H), 13—14 ( <i>d</i> , 1H)	[317]
4-Бензиламино-2,6-диметил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он	$\text{DMCO-D}_6$ ( $\delta$ )	11,70 ( <i>c</i> , 1H), 8,1—7,5 ( <i>m</i> , 5H) 3,95 ( <i>c</i> , 3H), 2,30 ( <i>c</i> , 3H)	[310]

Для замещенных 1,2,4-триазин-4-оксидов сняты спектры ЯМР  $C^{13}$ . Так, для 3-амино-5,6-диметил-1,2,4-триазин-4-оксида: 154,4 ( $C_{(3)}$ ); 143,0 ( $C_{(5)}$ ); 148,7 ( $C_{(6)}$ ); для 1,2,4-триазин-1,4-диоксида: 148,1 м. д. ( $C_{(3)}$ ), 136,9 м. д. ( $C_{(5)}$ ), 132,7 м. д. ( $C_{(6)}$ ), а для 1,2,4-триазин-2,4-диоксида — 133,1 м. д. ( $C_{(3)}$ ), 116,7 ( $C_{(5)}$ ), 149,0 м. д. ( $C_{(6)}$ ). По сравнению с аналогичными замещенными

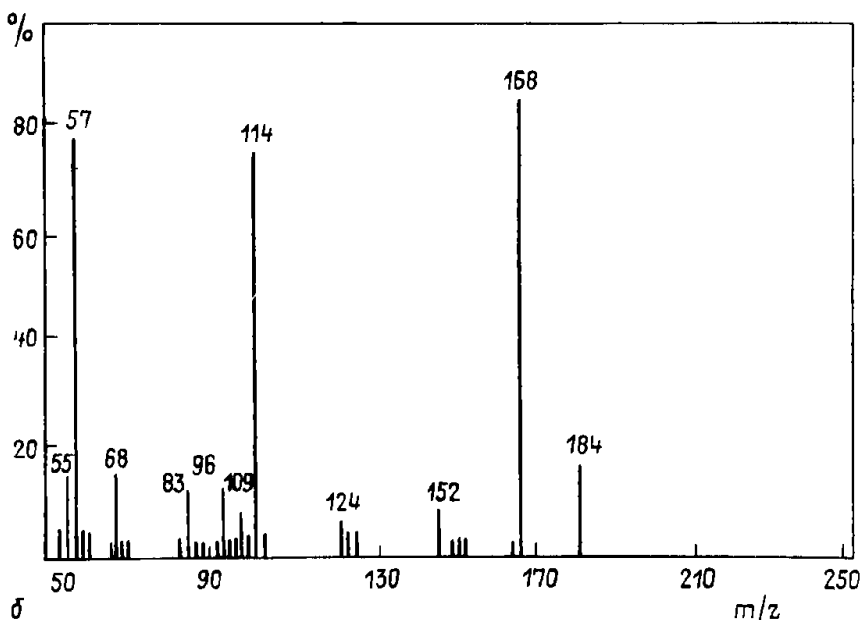
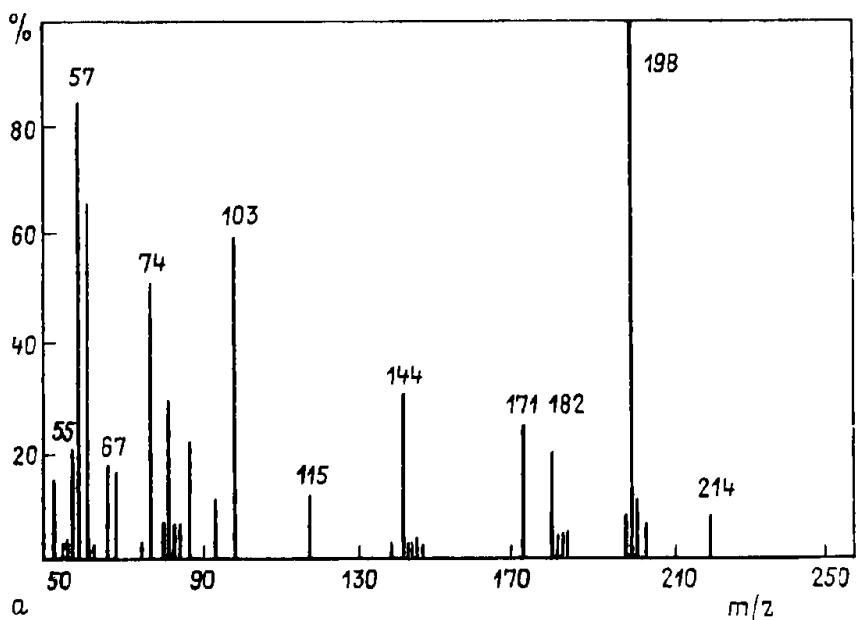


Рис. 6. Масс-спектры 3-метилтио-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5-она (а) и 4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-диона (б) [304]

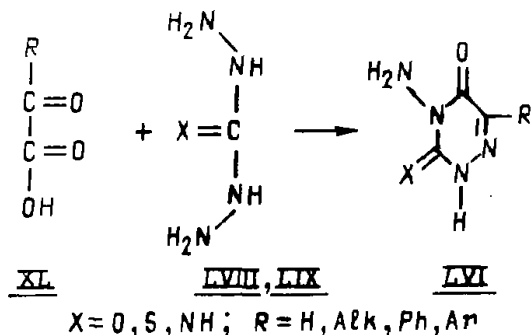
1,2,4-триазинами химические сдвиги на атомах углерода отличаются на  $-10,4$  м. д. ( $C_{(3)}$ ),  $-15,8$  м. д. ( $C_{(5)}$ ),  $+3,0$  м. д. ( $C_{(6)}$ ) [160].

Для некоторых 4-замещенных 1,2,4-триазинов описаны масс-спектры. Типичные масс-спектры приведены на рис. 6. Масс-спектр 3-фениламино-4-амино-6-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он имеет следующие пики фрагментации,  $m/z$  (%): 217 ( $M^+$ , 82), 216 (71), 188 (6), 158 (14), 133 (16), 127 (28), 119 (47), 118 (60), 117 (35), 110 (20), 104 (13), 92 (47), 91 (56), 77 (100), 65 (45), 51 (45), 42 (47) [302]. Для масс-спектров других триазинов характерны пики ионов  $m/z$  (%): 4,6-диаминно-3-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-она — 141 ( $M^+$ , 88), 58 (40), 43 (100) [307]; 4-метил-3-метилтио-6-амино-1,2,4-триазин-5(4H)-она — 172 ( $M^+$ , 98), 139 (8), 127 (100), 101 (5), 88 (28), 73 (25), 69 (77) [153]; 4-амино-3-этилтио-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-она — 288 ( $M^+$ ) [309].

Для 4-амино-3-метилтио-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-она изучена хроматография на основе применяемого в сельском хозяйстве препарата метрибузина [318].

## 4.2. Методы получения

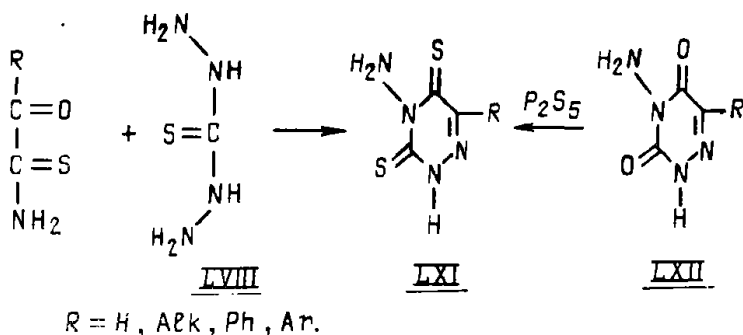
4-Метил-1,2,4-триазины, а также 1,2,4-триазин-4-оксиды известны давно. Химия 4-замещенных (амино)триазинов получила развитие в связи с получением в 1964 г. Dognow Л. и сотр. 4-амино-3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4H)-онов (LVI) [319], которые показали хорошую биологическую активность и нашли практическое применение в качестве гербицидов. Получение 4-амино-триазинов стало возможным в связи с применением новых производных гидразина: карбгидразида (LX), тиокарбгидразида (LVIII), бигуанидина (LIX). Конденсация этих реагентов с различными  $\alpha$ -кетокислотами приводит к получению LVI. Замыкание цикла легко (и с хорошими выходами) протекает в водной среде при комнатной температуре, иногда при нагревании:



4-Амино-3-меркапто-6-метил-1,2,4-триазин-5(4H)-он [319]. 53 г (0,5 моль) тиокарбгидразида растворяют в 500 мл кипящей воды и медленно добавляют 44 г (0,5 моль) пировиноградной кислоты. Через 15 минут выпадают

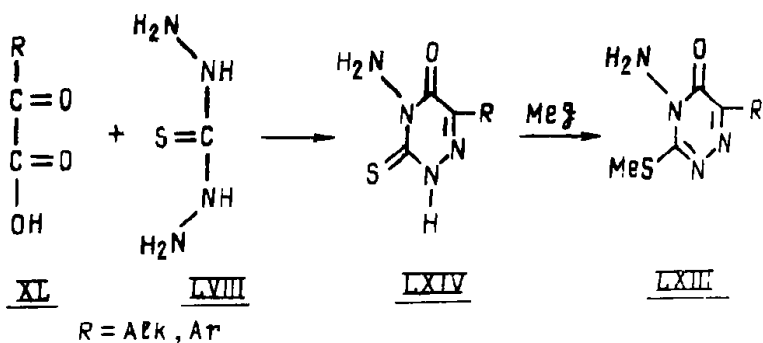
кристаллы. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 180° С составляет 75 г (95%).

Если в качестве исходного  $\alpha$ -дикарбонильного соединения используют амид кетотрикарбоновой кислоты, то при конденсации с тиокарбгидразидом в органическом растворителе или уксусной кислоте выделяют 4-амино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H),-5(4H)-дитионы (LXI). Аналогичные соединения можно получать обработкой пентасульфидом фосфора в среде пиридина (кипячение) 4-амино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диола (LXII) [320—322]:

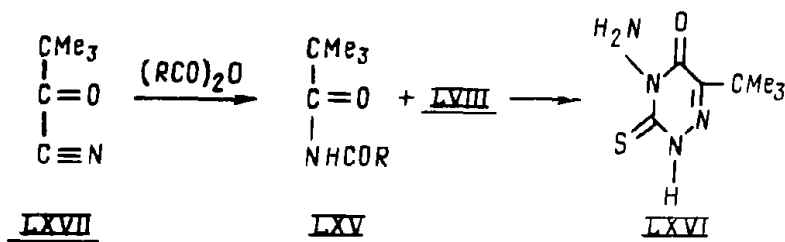


Из полученных 4-аминотриазинов, а также продуктов их дальнейших превращений наибольшее применение нашли 3-метилмерkapто(алкил)-4-амино-6-трет-бутил(алкил,арил)-1,2,4-триазин-5(4H)-оны, их производные по аминогруппе. В связи с этим в последние десятилетия разработаны новые методы синтеза 4-аминотриазинов.

Классическим методом получения 3-метилмерkapто-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов (LXIII) является конденсация тиокарбгидрида (LVIII) с  $\alpha$ -кетотрикарбоновыми кислотами (XL) с получением 4-амино-3-мерkapто-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-она (LXIV), при дальнейшем метилировании которого йодистым метилом в водно-спиртовой щелочи при комнатной температуре выделяют триазин LXIII [308, 318, 324—329]:

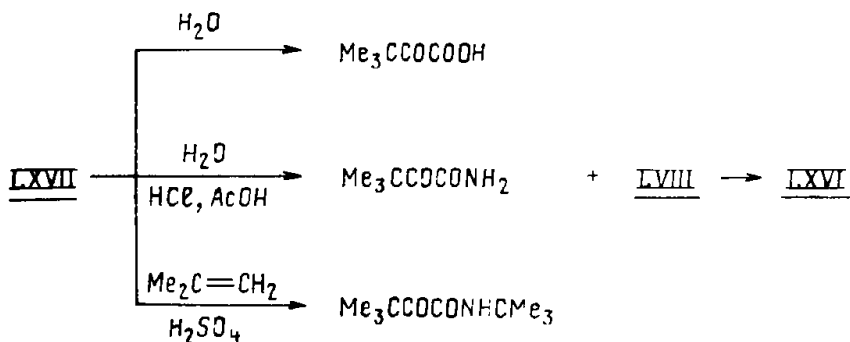


Относительно малая доступность (в промышленном масштабе)  $\alpha$ -кетокрбоновых кислот, в частности триметилпировиноградной, получаемой окислением пинаколиина перманганатом калия в щелочной среде [330], стимулировала поиск методов синтеза, не связанных с применением свободной  $\alpha$ -кетокрбоновой кислоты. Предложено использовать пивалоилцианид (LXVII), как более промышленнодоступное сырье. Ацилированием пивалоилцианида ангидридами алифатических карбоновых кислот в присутствии концентрированной серной кислоты получают  $\alpha$ -ациламид триметилпировиноградной кислоты (LXV), который не выделяют из реакционной смеси. Конечный продукт — 4-амино-3-меркапто-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-он (LXVI) — получают при конденсации его с тиокарбгидразидом в водной среде при 50—60° С [331—334]:



**4-Амино-3-меркапто-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-он** [332]. К 49 г конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при комнатной температуре добавляют 25,6 г уксусного ангидрида, 27,8 г пивалоилцианида и перемешивают 30 мин. Затем добавляют 26,6 г тиокарбгидразида, растворенного в 300 мл 1 н.  $\text{HCl}$ . Перемешивание продолжают 1,5 ч при 50—55° С. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход продукта с т. пл. 212—214° С составляет 48,6 г. (97%).

Модификацией данного метода получения является гидролиз в щелочной среде пивалоилцианида до триметилпировиноградной кислоты [335—337], а также регулируемого гидролиза до амида кислоты. Регулируемый гидролиз пивалоилцианида проводят под давлением в среде алифатической карбоновой кислоты (лучше всего  $\text{AcOH}$ ), обработкой безводной минеральной кислотой (чаще всего газообразной  $\text{HCl}$  или  $\text{HBr}$ ), а затем водой до образования LXV с последующим омылением до триметилпировиноградной кислоты [338—340]. Гидролиз пивалоилцианида проводят и в присутствии изобутилена в кислой среде ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), при этом получают трет-бутиламид триметилпировиноградной кислоты [341]. Полученные продукты омыления при взаимодействии с тиокарбгидразидом конденсируются в триазины LXVI:

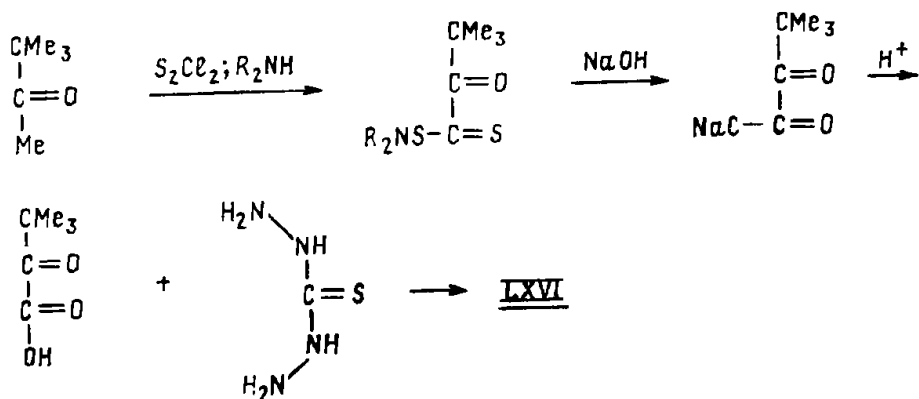


Гидролизом галогензамещенных пивалоилцианидов, а также регулируемым гидролизом через  $\alpha$ -ациламиды кислот получают при конденсации с тиокарбгидразидом 4-амино-3-меркапто-6-галоид-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-оны. Аналогичные соединения выделяют и при конденсации тиокарбгидразида с галогензамещенной триметилпировиноградной кислотой [342—344].

Гидролиз пивалоилцианида в сочетании с алкилированием, можно проводить не только при действии изобутилена, но и третичного спирта. Полученный  $\alpha$ -ациламид кислоты гидролизуют до свободной кислоты, конденсацией которой с тиокарбгидразидом в среде органического растворителя ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , AcOH) получают триазин LXVI [345, 346]. Конденсацию можно проводить в среде минеральной кислоты, например, HCl [347].

**4-Амино-3-меркапто-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-он** [339]. К 800 г 36%-ного раствора НВг в уксусной кислоте при 20°С постепенно прибавляют 111 г пивалоилцианида и перемешивают 3 ч. Добавляют 9 мл воды и перемешивают при 20°С 1 ч. Уксусную кислоту и избыток НВг отгоняют под вакуумом, в остаток вносят смесь 107,6 г тиокарбгидразида, 420 г воды, 140,6 г конц. HCl и перемешивают 1,5 ч при 90°С. Охлаждают до 20°С и перемешивают 12 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°С и выпавший осадок отфильтровывают. Выход продукта с т. пл. 212—214°С составляет 168,6 г.

Триметилпировиноградную кислоту получают из пинаколипа действием двухлористой серы и вторичного амина в водной среде. Вначале образуется трет-бутилглиоксилтиоамид, который гидролизует. Продукт гидролиза обрабатывают избытком гидроксида щелочного металла (2 моль на 1 моль пинаколипа) в спиртовой среде при нагревании и получают щелочнометаллическую соль 3,3-диметил-2-оксомасляной кислоты, которую переводят в свободную кислоту подкислением. Конденсацию с тиокарбгидразидом проводят в водной среде и выделяют LXVI [348—349]. Аналогично протекает реакция с однохлористой серой [350]:



**4-Амино-3-меркапто-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он** [345]. К 100 г линаколина при 20—40° С в течение 2 ч добавляют 154,5 г S<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (интенсивно выделяется HCl(г)). Перемешивают 1 ч при 40° С, затем в течение 30 мин при 60—80° С добавляют 40%-ный водный раствор диметиламина (90 г), перемешивают 30 мин и прибавляют раствор 140 г NaOH в 300 мл воды. Реакционную смесь кипятят 4—6 ч. Охлаждают до 60—70° С, добавляют HCl до pH 3, фильтруют. К фильтрату добавляют 106 г тиокарбгидразида при pH 1 и 50—80° С. Осадок отфильтровывают. Выход продукта с т. пл. 212—214° С составляет 150 г.

Для получения триазинов **LXVI** применяют и 3,3-диметил-2-гидроксипропановую кислоту, которая окисляется солями хлорноватистой кислоты (например, NaOCl) в присутствии катализатора до α-кетокислоты, последующей конденсацией которой с **LVIII** выделяют конечный продукт [351].

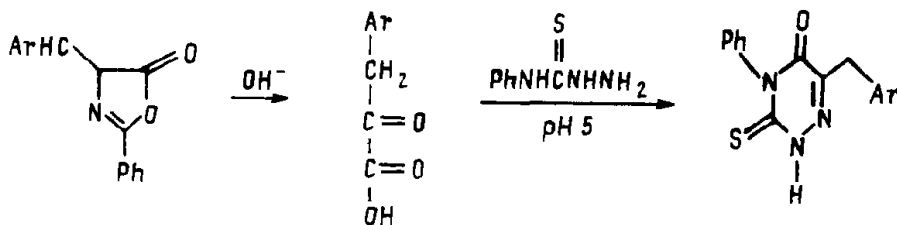
Декарбоксилирование, например -- 4-Р-6-(2-карбоксифенил)-1,2,4-триазин-5(4Н)-онон, приводит к 4-замещенным триазином [323]. Описано получение 4-аминотриазинов перегруппировкой 4-арилтриазинов под действием 80%-ного гидразингидрата при кипячении в спирте [301, 305].

Цепочкой последовательных превращений, включающих конденсацию алкилмочевины и гидразина с последующим ацилированием полученного 4-алкилсемикарбазида хлоруксусным ангидридом, можно получить 1-хлорацетил-4-алкилсемикарбазид, циклизуемый в присутствии оснований в замещенный 4-аминотриазин [352].

Триазин типа **LXVI** получают также из 2-хлор-3,3-диметилпропановой кислоты или ее хлорангидрида омылением под действием спирта, меркаптана до соответствующего эфира, тиоэфира с последующей циклизацией с тиокарбгидразином [353]. Замещенные в положение 2 триазины получают при взаимодействии N-замещенного тиокарбгидразида с α-кетокислотой (например, пировиноградной) при кипячении в водной среде [310].

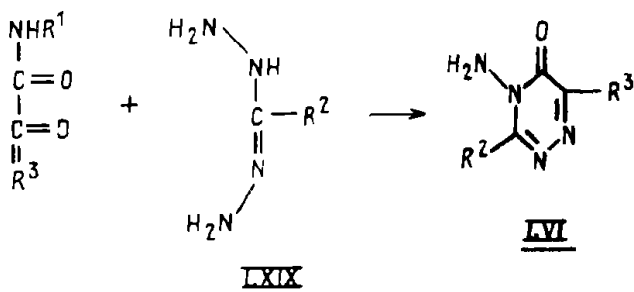
В качестве полупродукта α-кетокрбонной кислоты применяют замещенный оксазолин-5-он, который под действием щело-

чи гидролизуется в  $\alpha$ -кетокислоту, конденсацией которой с тиокарбгидразидом выделяют 4-аминотриазин [354]. При кипячении замещенных азлактонов в щелочной среде идет гидролиз с образованием  $\alpha$ -кетокислоты, дальнейшее взаимодействие которой с 4-фенилтиосемикарбазидом в этаноле (pH 5) при кипячении приводит к 4-фенил-3-меркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-ону [387]:



В случае использования карбгидразида, при кипячении с  $\alpha$ -кетокислотой в водной среде выделяют триазины **LXII** [355].

Способом, отличным от описанных выше, является получение 4-аминотриазинов (**LVI**) путем наращивания цепи тиосемикарбазида (обработкой цианидом натрия с последующим метилированием продукта реакции) и конденсацией полученных соединений с амидами  $\alpha$ -кетокислот в спирте. Реакцию проводят в присутствии катализатора (п-толуолсульфокислоты) [356]:

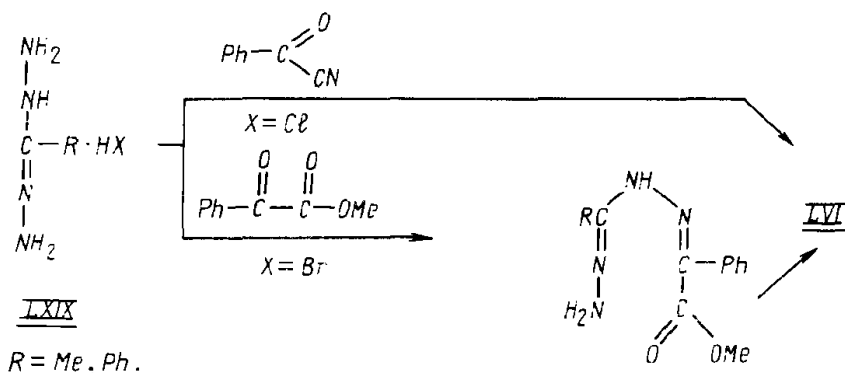


$R^1 = \text{ArK}; R^2, R^3 = \text{H, ArK, Ph, Ar.}$

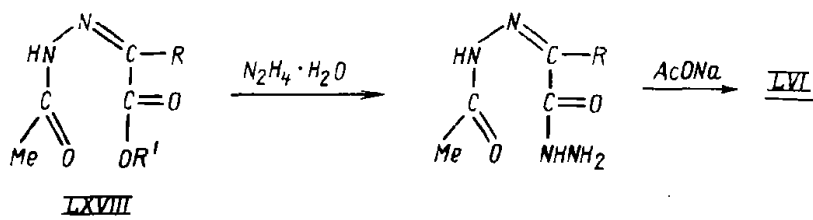
Возможно получение 4-амино-3-алкил-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов и на основе гидразинов (**LXIX**) или их солей (хлоридов, сульфатов) с дибромалканами, бромацетоном, эфирами  $\alpha$ -кетокислот. Реакции проводят в спирте (например, метаноле) при 10—50° С, иногда под давлением. Выделяющуюся кислоту связывают основанием [372]. Соли гидразида при взаимодействии с 1,2-бифункциональными соединениями в различных средах дают триазины **LVI**. Солянокислый гидразидин при взаимодействии с метиловым эфиром фенилглиоксиловой



кислоты в метаноле, в присутствии триэтиламина, пиридине или хлористом метиле (катализатор — уксусная кислота) сразу образует 4-амино-3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4H)-он. В случае бромистоводородной соли гидразида образование триазина идет через промежуточный продукт моноконденсации с последующей циклизацией в ДМФА при нагревании. При использовании бензоилцианида реакцию проводят в метанольном растворе щелочи (1 н. NaOH) при комнатной температуре [357];

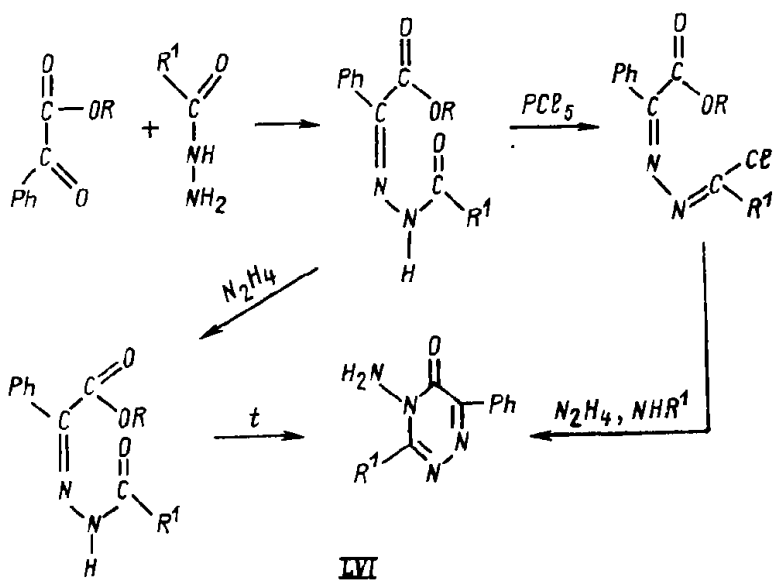


4-Амино-3-алкил-6- $R$ -1,2,4-триазин-5(4H)-оны получают и другими методами: при действии гидразина на ацилгидразоны эфиров  $\beta$ -кетокислот (LXVIII) в различных условиях (в присутствии оснований [358] или органическом растворителе при нагревании). Для увеличения выхода триазина предложено выделять промежуточный продукт из реакционной смеси. Циклизацию обычно проводят в спирте в присутствии ацетата натрия или другого водоотнимающего средства [359—368]:



**3-Метил-4-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-он [358].** К суспензии 234 г ацилгидразона этилового эфира фенилглиоксильной кислоты в 1,5 л спирта прибавляют при 20° С в течение 20 мин 75 г гидразингидрата и перемешивают 4 ч. Выпавшие кристаллы отделяют, промывают и выделяют 175 г осадка, который кипятят 12 ч в 2 л спирта. Охлаждают, осадок отфильтровывают. Из фильтрата дополнительно выделяют вещество. Выход продукта с т. пл. 167—169° С составляет 123 г (76%). При проведении циклизации в присутствии 66 г б/в ацетата натрия выход продукта повышается до 92%.

3-Алкил-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-оны получают и на основе ацилгидразинов. При нагревании в спирте ацилгидразины образуют с солями  $\alpha$ -кетокислот или их эфирами соответствующие ацилгидразоны эфиров  $\alpha$ -кетокислоты, которые циклизуются с гидразингидратом в пиридине в триазин **LVI**. При проведении реакции в спирте образуется промежуточный гидразон, который циклизуется в конечный триазин при нагревании. Ацилгидразоны эфиров  $\alpha$ -кетокислот хлорируют  $PCl_5$ ,  $SOCl_2$ ,  $COCl_2$  в инертных растворителях при  $-10-100^\circ C$  с получением хлорированных озазонов. Замыкание цикла при использовании хлорированных озазонов возможно не только под действием гидразингидрата, но и первичных аминов [369—371]:

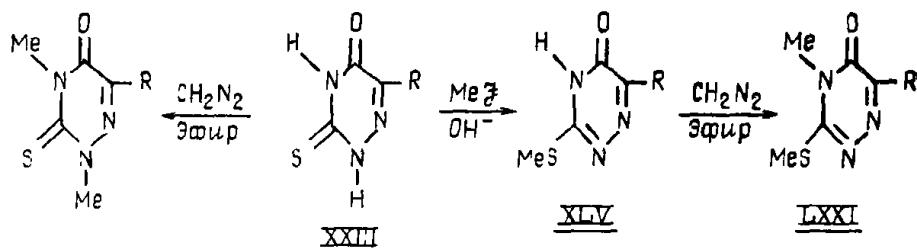


3-Алкил-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-оны получают и реакцией диазобутадиенов с аминами при  $0-150^\circ C$  в присутствии акцептора кислоты, иногда используют растворитель [373].

4-Замещенные 1,2,4-триазины образуются при циклизации гидразингидратом соединений, полученных при взаимодействии эфиров аминокислот с ангидридами алифатических кислот с последующей обработкой пентасульфидом фосфора и иодировании [374]. Триазины **LXX** (3- $R^1$ -4- $R^2$ -6- $R^3$ -1,2,4-триазин-5(4Н)-оны) получают оксиметилированием 4-метил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионов [375].

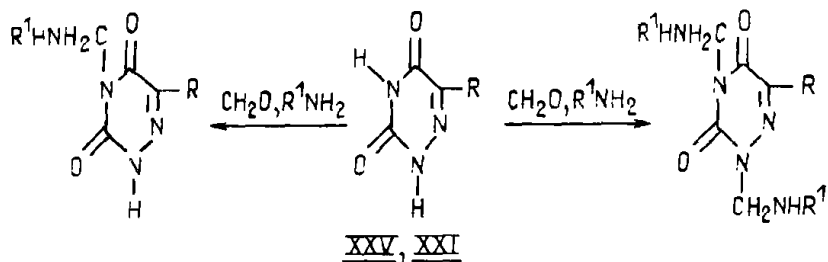
Метильный заместитель в положение 4 кольца вводят при обработке диазометаном в эфире 2-амино-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диола [376]. Если в положении 2 триазинового кольца нет заместителя, например для 3-меркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-онов, в этих же условиях происходит одновременное метилирование по второму и четвертому атомам азота кольца.

Метилирование триазина иодистым метилом в щелочной среде приводит к 3-метилтио-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-ону (XLV), дальнейшее метилирование которого диазометаном в эфире ведет к замещению водорода в положении 4 кольца с образованием 3-метилтио-4-метил-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-она (LXXI) [180]:

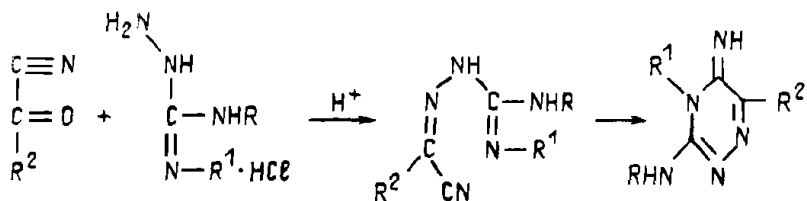


4-Метил-3-R-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны (LXX) получают и при действии гидразингидрата на тозилаты замещенного оксазолия [377], а также при взаимодействии замещенных альдегидов и аминов в спиртовой среде на соответствующие гидразоны [378], формалина и амина — на замещенные фураны [379].

2,4-Диалкил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы синтезируют кипячением триазинов XXI, XXV с замещенным амином и альдегидом (чаще всего формальдегидом) [380, 381]. Сходные вещества выделяют при алкилировании 5-метилтио-1,2,4-триазин-3(2H)-она алкилбромидами с последующим гидролизом промежуточных продуктов. Обработка их формалином приводит к 4-оксиметил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диону, при ацилировании которого получают соответствующие эфиры [382]:



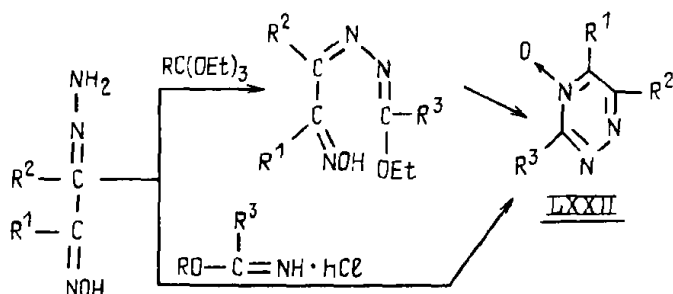
При конденсации нитрилов α-кетокислот с замещенным амингуанидином в органическом растворителе в присутствии кислотного катализатора получают 3,4-дизамещенные-5-имино-1,2,4-триазины. Аналогичные соединения выделяют также при взаимодействии α-аминонитрилов с производными гидразина [383, 384]:



При взаимодействии изонитрилов с хлорангидридами кислот образуются имидогалогениды, которые легко гидролизуются до амидов  $\alpha$ -кетокислот, циклизуемых под действием гидразингидратов в инертном растворителе до 4R-1,2,4-триазин-5(4H)-иминов [385]. Аналогичные соединения получают при взаимодействии производных гидразона с имидогалогенидами в безводном пиридине в присутствии оловоорганических соединений.

**3-Метиламино-4-метил-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-имино** [383]. 13,1 г бензонитрила растворяют в 13,1 мл ДМСО и добавляют к суспензии 23 г йодистоводородной соли N,N-диметил-аминогуанидина в 50 мл воды и 100 мл 4 н HCl при 15° С. Перемешивают 12 ч, охлаждают, фильтруют. Полученный осадок нейтрализуют раствором бикарбоната натрия. Осадок отфильтровывают. 65 г высушенного осадка кипятят 2 ч в смеси 82 мл метанола и 82 мл 6 н спиртового раствора KOH. Охлаждают, фильтруют. Выделяют продукт с т. пл. 192° С.

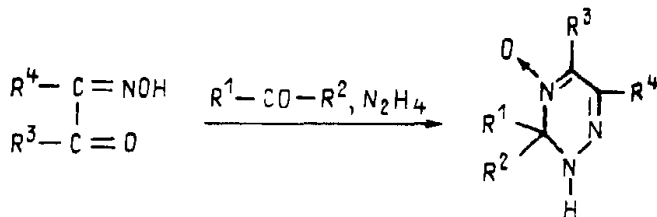
Относительно редко встречаются в литературе сведения о синтезе замещенных 1,2,4-триазин-4-оксидов. Распространен метод получения оксидов конденсацией оксимов гидразонов  $\alpha$ -кетокислот с эфирами ортокарбоновых кислот. Реакции обычно проводят в среде высококипящего растворителя: тетралина, диэтилбензола, иногда используют бензонитрил, этилбензоат. Процесс ведут при 200° С. Легкость протекания реакции зависит от природы заместителей. При получении 3-R-1,2,4-триазин-4-оксидов образуется нециклический промежуточный продукт, который циклизуется в соответствующий триазин. В случае получения 3-R<sup>3</sup>-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-4-оксидов (LXXII) реакция конденсации протекает без образования промежуточного продукта:



Модификацией этого метода является замена эфира орто-карбоновой кислоты на гидрохлорид эфира имидокарбоновой кислоты. Замыкание цикла происходит в одну стадию, но выход низок [43, 44, 386—388].

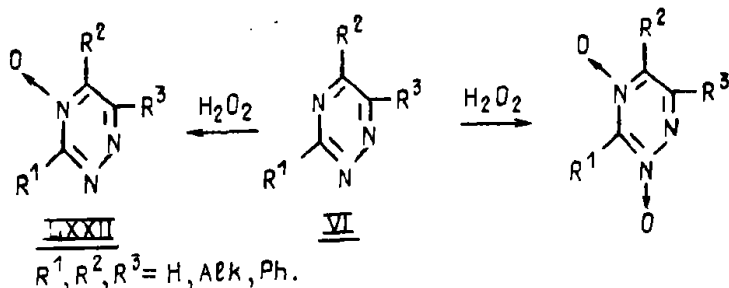
При действии гуанилгидразина на медные комплексы соответствующих *o*-нитрозофенолов в водном спирте в присутствии 56%-ной  $\text{HNO}_3$  получают нитраты гуанилгидразонов *o*-бензохинонмонооксимов, которые при нагревании в воде циклизируются в замещенные 1,2,4-триазин-4-оксиды [389].

Описан метод получения замещенных 1,2,4-триазин-4-оксидов конденсацией монооксимов  $\alpha$ -дикарбонильных соединений с кетонами и гидразином [390—393]:



**3,5,6-Триметил-1,2,4-триазин-4-оксид** [315]. 1,85 г (10 ммоль) 3-(1-этоксиэтилиденгидразино)-2-бутанон-оксима кипятят 4 ч с 20 мл бензонитрила. Бензонитрил выпаривают. Остаток пропускают через хроматографическую колодку: вначале хлороформом вымывают бензонитрил, а затем этилацетатом — конечный продукт. Выход продукта с т. пл. 93—94°C составляет 1,1 г (80%).

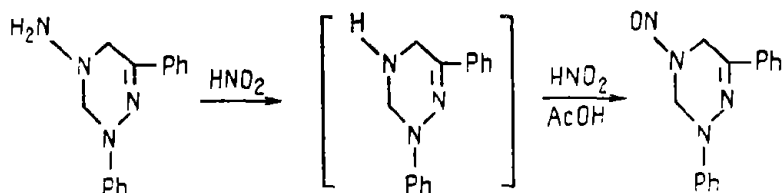
Другой метод получения 1,2,4-триазин-4-оксидов заключается в окислении соответствующих 3- $\text{R}^1$ -5- $\text{R}^2$ -6- $\text{R}^3$ -1,2,4-триазинов (VI) пероксидом водорода. Окисление обычно проводят в уксусной кислоте, при этом можно выделить как замещенный LXXII [394], так и полиоксиды: 3- $\text{R}^1$ -5- $\text{R}^2$ -6- $\text{R}^3$ -1,2,4-триазин-1,2,4-триоксид [395], замещенные 1,2,4-триазин-2,4- и 1,4-диоксиды [160]:



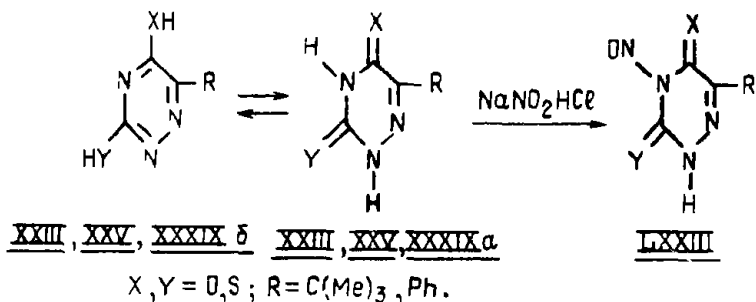
Еще реже, чем 1,2,4-триазин-4-оксиды встречаются другие заместители в положении 4 кольца. Так, при действии трихлорметансульфохлорида на 6-азаурацил при комнатной температуре в воде происходит замещение водорода на трихлорметилмер-

каптогруппу в положении 4 кольца с образованием 4-трихлор-метилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона [396].

Описано получение 4-нитрозо-1,2,4-триазинов. При действии азотистой кислоты на 4-амино-2,6-дифенил-1,2,4-триазин происходит дезаминирование по четвертому атому азота кольца с дальнейшим нитрозированием полученного триазина  $\text{HNO}_2$  в 50%-ной уксусной кислоте и выделением 4-нитрозо-2,6-дифенил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазина [397]:



4-Нитрозо-3- $\text{R}^1$ -6- $\text{R}^2$ -1,2,4-триазин-5(4H)-оны (LXXIII) можно получать прямым нитрозированием 6- $\text{R}$ -1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-дионов (тионов) нитритом натрия в солянокислой среде [317]:



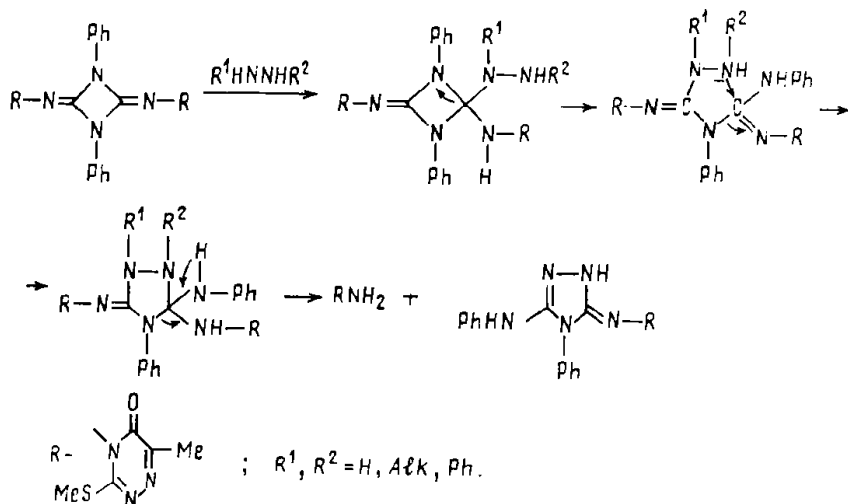
Известно, что в нейтральной и кислой средах равновесие XXXIXа—б сильно смещено в сторону таутомерной формы XXXIXа. Поэтому реакция нитрозирования в этом случае подобна нитрозированию смешанных амидов и ведет к образованию N-нитрозоаминов. Получение 4-нитрозотриазинов, а не смеси 4- и 2-нитрозотриазинов, по-видимому, обусловлено большей реакционной способностью четвертого атома азота кольца в сочетании с кинетическим контролем образования продукта. Поскольку активный нитрозирующий агент —  $(\text{N}_2\text{O}_3)$  — электрофилен, большей реакционной способности можно ожидать для атома азота, характеризующегося большим значением  $\pi$ -электронной плотности, которая на четвертом атоме азота кольца выше, чем на втором, поэтому нитрозирование протекает по четвертому атому азота кольца.

Определенный интерес представляют причины стабильности заместителей (особенно серы) 1,2,4-триазинов в присутствии сильных окислителей ( $\text{HNO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ). Возможно, что роль защит-

ного агента играет кислая среда (путем дальнейшего сдвига таутомерного равновесия XXXIXa—б в сторону XXXIXa), ввиду меньшей окисляемости тионных групп по сравнению с меркапто-группами и особенно анионами S<sup>-</sup>.

Установлено, что при кипячении замещенных гидразина с солями триазолия происходит рециклизация их с образованием различных продуктов. В случае применения гидразина или алкилгидразина выделяют 4-замещенные 1,2,4-триазины, а в случае применения арилгидразина происходит раскрытие цикла с образованием нециклических продуктов [398].

Описано взаимодействие между 1,3-диарил-2,4-бис(гетеро-ариламино)-1,3-диазатидами и гидразином. В результате реакции выделены замещенные 4-аминотриазины. Предложен механизм действия гидразина в среде хлористого метилена на замещенный диазатидин. Реакция начинается с нуклеофильного присоединения гидразина (по одной из аминогрупп) по экзоциклической связи C=N, в результате получается замещенный диазатидин, имеющий атом углерода в состоянии sp<sup>3</sup>-гибридизации в цикле. При этом резко возрастает угловое напряжение и цикл разрывается с миграцией протона от остатка гетерил-NH к азоту, связанному с арильным радикалом. В результате образуется интермедиат с открытой цепью. Следующая стадия процесса заключается в нуклеофильном присоединении азота гидразинового остатка по углероду гуанидинового фрагмента интермедиата. Образуется кольчатый интермедиат, который неустойчив и отщепляет молекулу аминотриазина, содержащую гетероцикл в положении 4 кольца [399]:

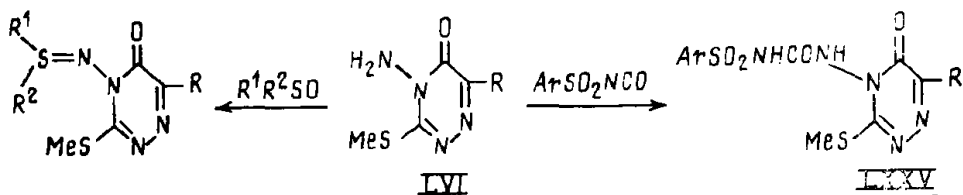


### 4.3. Химические свойства

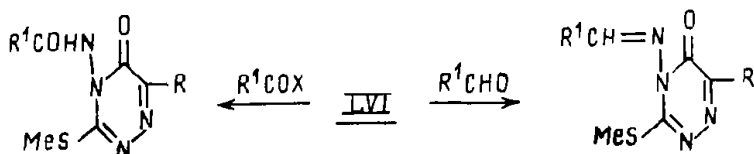
4-Замещенные триазины вступают как в обычные реакции функциональных групп триазинового кольца, так и в специфич-

ческие превращения, затрагивающие несколько функциональных групп или функциональные группы и триазиновое кольцо.

Для 4-аминотриазинов характерны обычные реакции первичных ароматических аминов: конденсации с карбонильными соединениями, взаимодействия с изоцианатами, сульфозоцианатами, производными глиоксиловой кислоты, алкилирования, ацилирования и др. При взаимодействии глиоксиловой кислоты или ее производных в присутствии алифатического спирта при 10—20° С в течение длительного перемешивания с 4-аминотриазинами (**LXIII**) получают N(1,2,4-триазин-5-он-4-ил)глицина (**LXXIV**). Реакцию триазинов (**LVI**) с изоцианатами проводят в среде растворителя (например, толуола) в присутствии катализатора (солей двухвалентного олова или третичных аминов) при 20—140° С [402]. При кипячении арилсульфоизоцианатов с **LVI** в бензоле выделяют N-арилсульфонил-N'-[1,2,4-триазин-5-он-4-ил]мочевину (**LXXV**) [403—405]. При действии на 4-амино-3-метилтио-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны сульфоксидом (например, ДМСО) в хлористом метиле в присутствии окислителя (тетраацетата свинца) выделяют соответствующий 4-сульфимидотриазин [406]:



Триметилсилильную группу в положение 4 кольца вводят при действии триметилсилилнитрида на **LVI** при 100—200°С в присутствии кислого или основного катализатора [407]. 4-Гидроксиметиламино - 3 - алкилмеркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны получают реакцией формальдегида с аминотриазинном в водной среде в присутствии щелочи (рН 8) [408]. Аналогично протекают реакции с алифатическими и ароматическими альдегидами и кетонами. Реакции проводят в спиртовой среде при кипячении или в бензоле в присутствии катализатора (например, сульфокислоты) [303, 319, 369, 409, 410]. Ацилирование **LVI** проводят ангидридами кислот, галоидангидридами кислот, кислотами. Ацилирование ангидридами кислот ведут в присутствии акцептора кислоты: низшими кислотами в инертном растворителе в присутствии уксусного ангидрида. Хлорангидридами кислот ацилируют в пиридине или инертных растворителях в присутствии триэтиламина [411—413]:

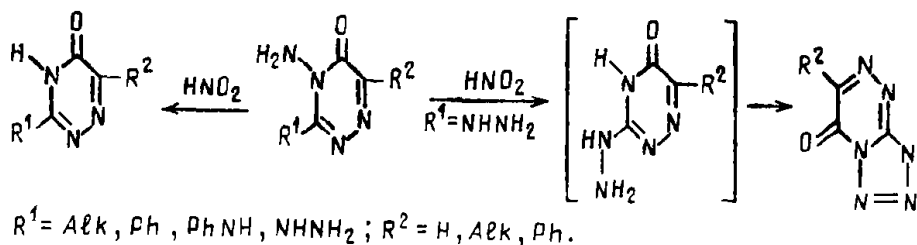




Описано алкилирование по аминогруппе: проводят галоген-алкилами в водно-спиртовых растворах щелочей [414, 415].

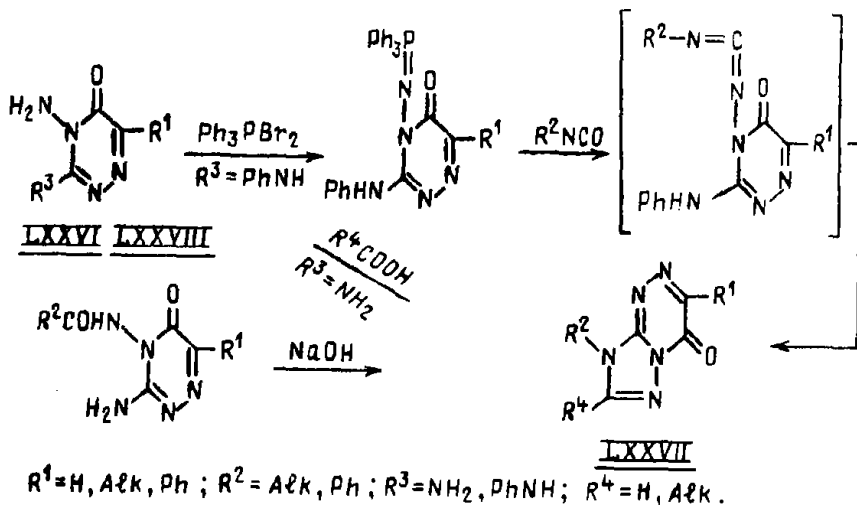
4 - (п-Нитробеизилиденамино)-3-меркапто-6-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он [308]. 1,6 г (10 ммоль) 4-амино-3-меркапто-6-метил-1,2,4-триазин-5(4Н)-она и 1,5 г (10 ммоль) п-нитробензальдегида кипятят 5 ч в 20 мл этилового спирта. Охлаждают, фильтруют. Очистку производят перекристаллизацией в этиловом спирте. Выход продукта с т. пл. 185—186°С составляет 2,1 г (71%).

**LVI** вступают в ряд реакций, характерных для них. Взаимодействие азотистой кислоты с **LVI** может протекать различно в зависимости от характера заместителя в положении 3 кольца. В случае заместителя — гидразиновой группы — при действии азотистой кислоты наряду с дезаминированием по положению 4 кольца, происходит дальнейшее образование конденсированной системы. Причем, выделяют замещенный тетразоло-[5,4-с]-1,2,4-триазин, а не ожидаемый тетразоло-[4,5-в]-1,2,4-триазин. Промежуточный продукт (3-гидразино-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-он) в этих условиях не выделен. В случае заместителя — феноламино — происходит дезаминирование по положению 4 кольца с образованием 3-фениламино-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-онов [416]. Аналогично происходит дезаминирование в случае алкильного, арильного заместителя в положении 3 кольца при действии азотистой кислоты или тетраацетата свинца на **LVI** [307]:

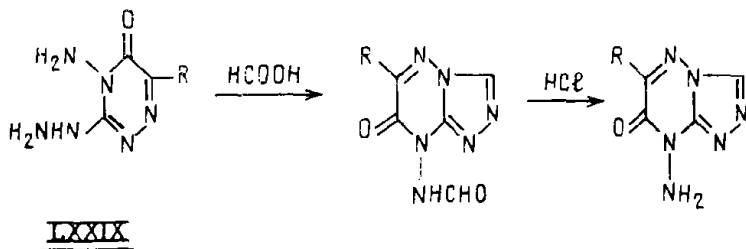


На основе **LVI** в реакциях с карбонильными соединениями получают различные триазоло-триазины, триадиазоло-триазины, оксодиазоло-триазины и другие сложные конденсированные системы. Так, при взаимодействии 3-ариламино-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-она (**LXXVI**) с трифенилфосфинбромидом в бензоле в присутствии триэтиламина выделяют 4-иминофосфорантриазин, который при дальнейшей обработке изоцианатом (через промежуточный продукт замещения  $\text{Ph}_3\text{P}$  на  $\text{AgN}=\text{C}$ ) в бензоле при комнатной температуре с последующим нагреванием циклизуется в замещенный 1,2,4-триазоло-[5,1-с]-1,2,4-триазин (**LXXVII**) [302]. Аналогичное соединение **LXXVII** получают и при взаимодействии триазинов типа **LXXVI** с карбоновыми кислотами. При действии эквимолярного количества муравьиной

кислоты на 2,4-диамино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны (LXXVIII) выделяют замещенный LXXVII. Аналогично реагируют и 3-алкиламино-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны [319]. Если использовать 4-(R-карбониламино)-3-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-он, то при кипячении в 1 н. водной NaOH происходит замыкание цикла с образованием замещенного LXXVII [417]:

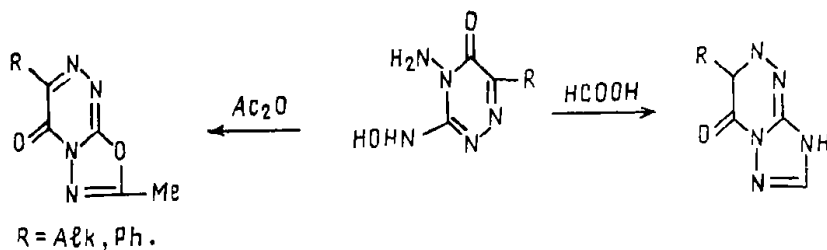


Образование триазоло-триазинов может происходить не только по четвертому атому азота кольца, но и по второму с получением замещенных 1,2,4-триазоло-[4,3-б]-1,2,4-триазинов. Так, при действии двукратного избытка муравьиной кислоты на 3-гидразино-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны (LXXIX) выделяют замещенный 1,2,4-триазоло-[4,3-б]-1,2,4-триазин. Причем, одновременно происходит формилирование аминогруппы в положении 4 кольца. Формильная группа легко отщепляется под действием кислоты с регенерацией свободного амина [416]:



Если в положении 3 триазинового кольца гидроксиламиновая группа, то при взаимодействии с муравьиной кислотой вы-

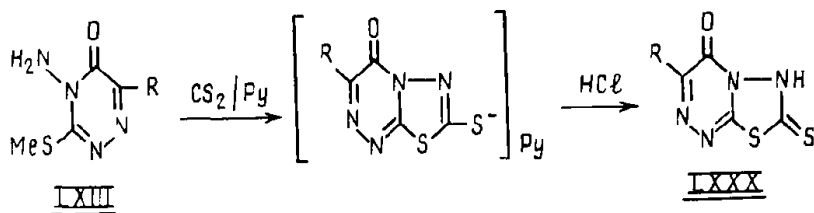
деляют замещенный 1,2,4-триазоло-[3,2-*c*]1,2,4-триазин, а при кипячении с уксусным ангидридом образуются замещенные 1,3,4-оксадиазоло-[2,3-*c*]-1,2,4-триазины [418]:



Вероятно, производные оксадиазолов получают в результате нуклеофильного замещения гидроксиламиногруппы в положении 3 кольца на ацетоксигруппу. Конечный продукт формируется при внутримолекулярной конденсации 3-ацетокси-4-аминотриазина с выделением молекулы воды. Реакция с муравьиной кислотой, по-видимому, сходна с широко известным синтезом имидазолов на основе 1,2-диаминов и карбоновых кислот.

Взаимодействием изотиоцианатов с 3,4-диамино-1,2,4-триазин-5(4H)-онами получают замещенные 1,2,4-триазоло-[1,5-*e*]-1,2,4-триазины [421].

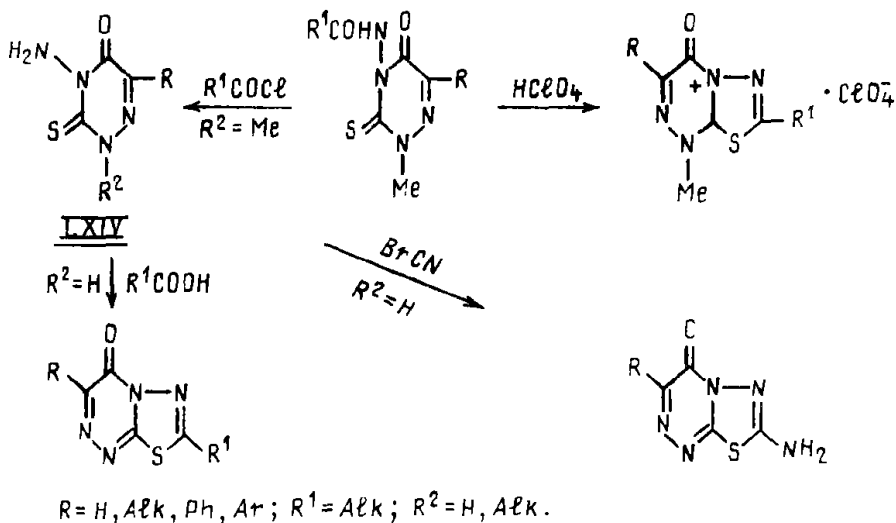
Если в положении 3 кольца серосодержащая группа, то возможно получение конденсированных систем типа тиадиазоло-1,2,4-триазинов. При действии сероуглерода или тиомочевины на **LXIII** в безводном пиридине образуются 7-оксо-2-тиоксо-6-R-1,2-дигидро-7H-1,3,4-тиадиазоло-[2,3-*c*]-1,2,4-триазины. Процесс идет через образование промежуточной соли пиридиния, которая легко разлагается водой [419]:



Аналогичный продукт (**LXXX**) выделяют при действии сероуглерода в пиридине на 3-гидроксиламино-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны [418].

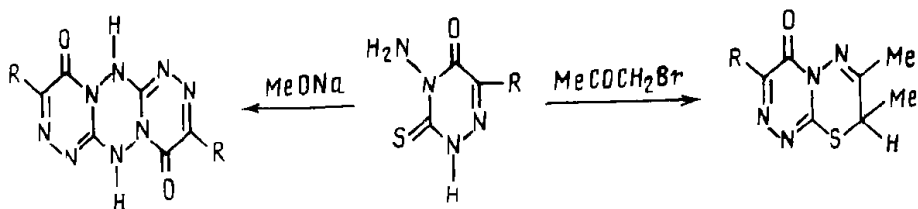
Замещенные 1,3,4-тиадиазоло-[2,3-*c*]-1,2,4-триазины получают и при взаимодействии триазинов **LXIV** с кислотами, например, бензойной в присутствии  $\text{POCl}_3$  [420]. Аналогичные тиадиазоло-1,2,4-триазины выделяют при действии бромциана на **LXIV** [303]. При кипячении хлорангидридов кислот в пиридине с

3-меркапто-4-амино-2,6-диметил-1,2,4-триазин-5(4H)-оном происходит ацилирование по аминогруппе. Образующийся промежуточный продукт при обработке 70%  $\text{HClO}_4$  в уксусном ангидриде переходит в перхлорат 1,3,4-тиадиазоло-[2,3-с]-1,2,4-триазина [310]:



При кипячении в метаноле в присутствии метилата натрия триазинов **LXIII** происходит внутримолекулярная конденсация с образованием замещенных бис(1,2,4-триазино)-[4,3-б:4',3'-б']-s-тетразинов [418]. Триазино-тетразины можно получать и при длительном кипячении 3-метилмеркапто-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов с арилмеркаптанами в растворителях (хлорбензол/TsOH) [309]:

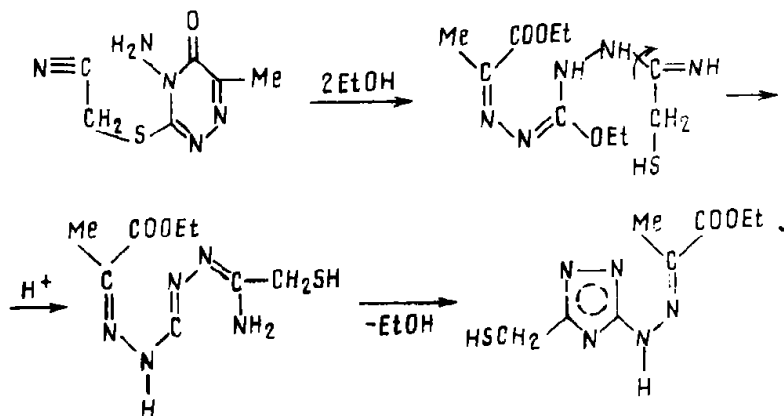
Описано получение замещенных 1,2,4-триазин-[3,4-б]-1,3,4-тиадиазинонов при взаимодействии 3-меркапто-4-аминотриазинов (**LXIV**) с  $\alpha$ -галогензамещенными карбонильными соединениями (бромацетоном, 3-хлор-5-ацетокси-пентаном-2, 2-бромциклогексаном и др.) в водно-метанольном растворе щелочи ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) [308]:



2,6-Дифенил-7-оксо-7H-1,3,4-тиадиазоло-[2,3-с]-1,2,4-триазин [420]. 1,1 г (5 ммоль) 3-меркапто-4-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-она, 1,22 г (10 ммоль) бензойной кислоты и 10 мл  $\text{POCl}_3$  кипятят 30 мин. Избыток

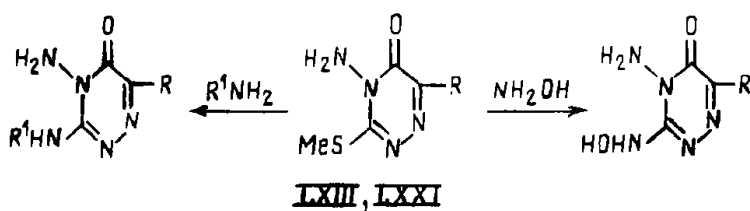
$\text{POCl}_3$  отгоняют под вакуумом. Остаток обрабатывают разбавленным раствором  $\text{NaOH}$  для растворения непрореагировавших исходных веществ. Фильтруют. Очистку производят перекристаллизацией из уксусной кислоты. Выход продукта с т. пл.  $238^\circ \text{C}$  составляет 1,3 г (86%).

Некоторые 3-цианмеркапто-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны под действием кислот в спиртовой среде подвергаются трансформации до замещенных триазолов [422]. Возможный механизм процесса заключается в катализируемом кислотой присоединении 2 молей этилового спирта к молекуле триазиона. Присоединение происходит с разрывом 2 связей:  $\text{C}_{(5)}-\text{N}_{(4)}$  кольца и связи  $\text{C}_{(3)}-\text{S}$ . Образуется нециклический интермедиат, содержащий этоксильные остатки при бывших 3 и 5 атомах триазинового кольца. Интермедиат претерпевает катализируемое кислотой таутомерное превращение. Продукт таутомерного превращения циклизуется путем отщепления одной молекулы этилового спирта с образованием замещенного 1,2,4-триазола:

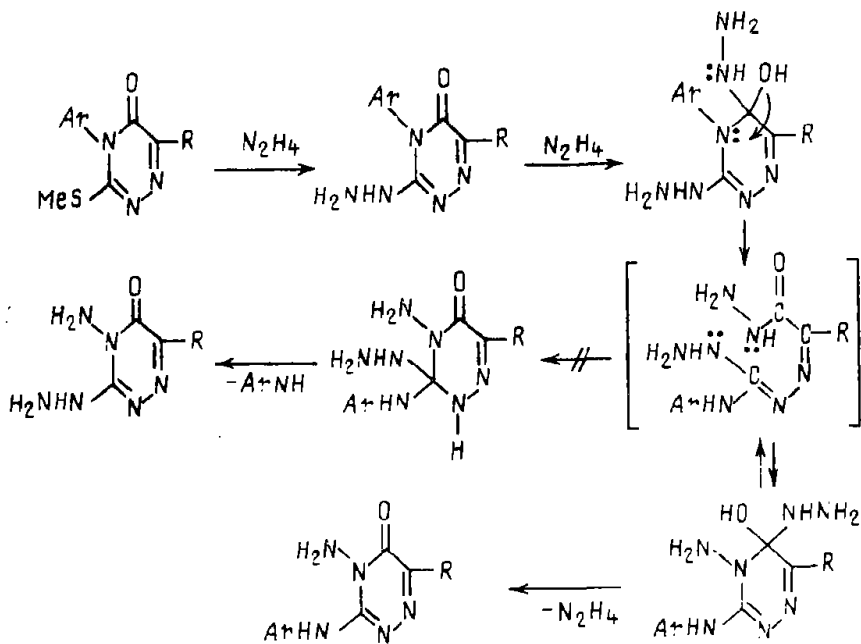


Для 3-меркапто(метилмеркапто)-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов и 3-меркапто-4-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5(4H)онов характерны реакции замещения меркапто-, метилмеркаптогруппы на алкил(арил)аминогруппу, оксогруппу, гидросиламиногруппу и др. Гидросиламиногруппу вводят при кипячении триазиона **LXIII** в растворе гидросиламина. При этом установлено, что 3-гидросиламино-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-он может находиться в таутомерной оксимной форме [418]. Замещение на алкил(арил)аминную группу проводят в инертных растворителях действием соответствующим аминов на триазины [301, 319, 423—429]. В случае применения первичных аминов (например, метиламина) реакции проводят в водных растворах при нагревании под давлением. В случае применения диалкиламинов реакции обычно проводят в спиртах (ИПС) в присутствии алифатических кислот и добавками сульфокислот. Диалкиламин

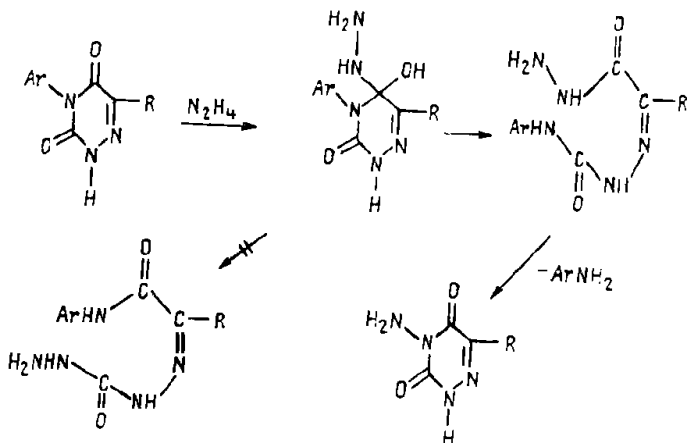
обычно добавляют при комнатной температуре, а затем реакционную смесь кипятят в течение 12—15 ч:



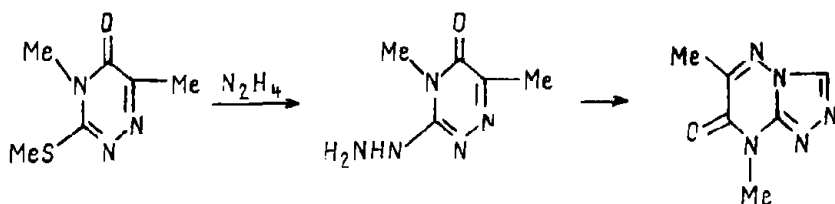
В случае фенильного заместителя в положении 4 триазинового кольца замещение метилмеркаптогруппы на гидразин протекает с перегруппировкой и получением 4-аминотриазин. Так, при кипячении в спирте 3-метилмеркапто-4,6-диарил-1,2,4-триазин-5(4Н)-онов с 80% гидразингидратом, наряду с замещением метилмеркаптогруппы на остаток гидразина происходит внутримолекулярная перегруппировка с образованием соответствующего 4-аминотриазина. Предложен следующий механизм перегруппировки [301, 305]. На первом этапе процесса происходит замещение метилмеркаптогруппы в положении 3 кольца на гидразин. Далее идет нуклеофильная атака второй молекулы гидразина по электронодефицитному положению кольца, ведущая к присоединению гидразина по карбонильной группе. Устойчивость продукта замещения зависит от характера заместителя в положении 4 кольца. Если в положении 4 кольца — алкил, то цикл устойчив и продуктом реакции является 3-гидразино-4- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4Н)-он, образующийся в результате отщепления гидразина от углерода в положении 5 кольца. Если заместитель в положении 4 — фенил или замещенный фенил, то цикл размыкается по связи  $C_{(5)}-N_{(4)}$  с образованием нециклического интермедиата (ариламинокарбгидразона гидразида  $\alpha$ -кетокислоты). Интермедиат циклизуется за счет присоединения группы  $-NH-$  карбгидразонового остатка по карбонильной группе гидразида. Последующее отщепление гидразина приводит к конечному продукту реакции — 3-фениламино-4-амино-6- $R$ -1,2,4-триазин-5(4Н)-ону. Принципиально возможно протекание циклизации интермедиата по другому пути: при взаимодействии  $-NH$ -группы гидразидного остатка с атомом углерода (бывший  $C_{(3)}$ ) в карбгидразоновом остатке. При этом должен образоваться 3-гидразино-4-амино-6- $R$ -1,2,4-триазин-5(4Н)-он, который в результате реакции не был выделен. Это подтверждает преимущественное протекание реакции по первому варианту:



4-Аминотриазин образуется также и при действии 80% гидразингидрата на 4,6-диарил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионы [301, 305, 387]. Доказан следующий механизм процесса. Как и в случае 3-метилмеркапто-4,6-диарил-1,2,4-триазин-5(4Н)-она, вначале происходит присоединение гидразина по карбонильной группе с последующим размыканием цикла. Строение нециклического продукта установлено в результате выделения его из реакционной смеси и подтверждено тем, что размыкание цикла происходит по связи  $C_{(5)}-N_{(4)}$ . Им оказался 4-арил-семикарбазон гидразида  $\alpha$ -кетокрбиновой кислоты, а не карбгидразон ацилида  $\alpha$ -кетокрбиновой кислоты (альтернативная структура). Интермедиат циклизуется с отщеплением арилами-на и образованием 4-амино-6-*R*-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона:

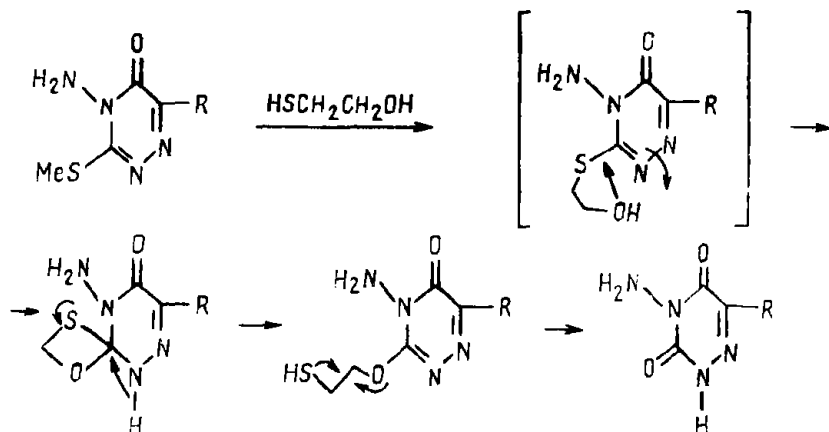


4-Алкил-3-метилмеркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-оны при взаимодействии с гидразингидратом не претерпевают перегруппировки подобного типа. Процесс ограничивается замещением метилмеркаптогруппы на гидразин с последующим замыканием цикла по второму атому азота кольца с образованием s-триазоло-[4,3-*b*]-1,2,4-триазина [444]:



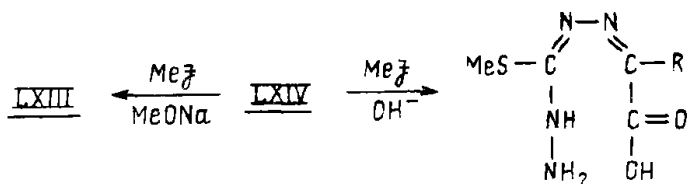
3-Фениламино-4-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он [301]. 0,5 г 3-метилмеркапто-4,6-дифенил-1,2,4-триазин-5(4Н)-она растворяют в 5 мл этилового спирта и добавляют 1 мл 80% гидразингидрата. Кипятят 3 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из этилового спирта. Выход продукта с т. пл. 215,5°С составляет 80%.

Появление заместителя в положении 4 триазинового кольца повышает подвижность метилмеркаптогруппы, которая легко гидролизуется, например, при кипячении в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония [430]. Гидролиз происходит и при действии пероксида водорода в уксусной кислоте на 3-метилмеркапто-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-оны [431]. Описан гидролиз по метилмеркаптогруппе под действием 2-меркаптоэтанола в щелочной среде [309]. Механизм включает нуклеофильное замещение метилмеркаптогруппы на оксиэтилмеркаптогруппу с последующей циклизацией продукта реакции в спирооксатриолан. Внутримолекулярная перегруппировка последнего приводит к 3-(2-меркаптоэтил)окси-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-ону. Отщепление молекулы этиленсульфида ведет к выделению конечного продукта — 4-амино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H) диона:



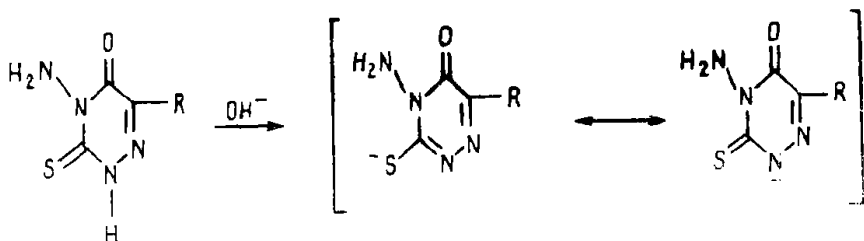


Несмотря на высокую реакционную способность аминогруппы в положении 4 кольца, в некоторых случаях аминогруппа ведет себя довольно инертно. Это хорошо прослеживается при алкилировании различными алкилирующими агентами **LXIV**. Описано размыкание триазинового кольца при метилировании иодистым метилом в водной щелочи **LXIV** [319]. Поэтому метилирование проводят в более мягких условиях. Несмотря на это описано метилирование в 1 М растворе NaOH иодистым метилом при 20°C [329]. Хорошо протекает метилирование иодистым метилом триазинов **LXIV** в метаноле в присутствии метилата натрия. Иногда исходный триазин растворяют в смеси ДМФА и 2 н. NaOMe, а затем добавляют MeI. Конечный продукт выделяют выпариванием растворителя с дальнейшей обработкой остатка водой [325]. Чаще всего метилирование осуществляют в водно-метанольном растворе NaOH иодистым метилом при комнатной температуре. Соотношение метанол: вода—1:1. Щелочь берут в эквимольных количествах с исходным триазином. Продукт метилирования нерастворим в реакционной смеси и легко отделяется фильтрованием [318, 323—335, 432—435]:



Метилирование, а также алкилирование 3-меркапто-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов при действии иодистого метила или галогеналкилов в щелочной среде приводит к образованию 3-метил (алкил) меркапто-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-ону. В качестве побочного продукта выделяют 2-алкил-3-меркапто-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-он (**LXXXI**). Алкилирование по аминогруппе не протекает в этих условиях.

Указанная реакция представляет собой обычное нуклеофильное замещение ( $S_N$ ) в галогеналкиле. В щелочной среде исходный триазин ионизируется с образованием аниона:



заряд в котором распределен между атомами серы и азота в положении 2 триазинового кольца. Анион триазина выступает в качестве нуклеофила в реакции с галогеналкилом. Порядок и механизм реакции зависят от природы галогеналкила и растворителя. Так, например, при метилировании (MeI) механизм соответствует реакции  $S_N2$ , при бензилировании (хлористый бензил) —  $S_N1$ . Возрастание объема алкильного заместителя влияет на соотношение продуктов S- и N-алкилирования, увеличивая выход 2-алкилтриазинов. Переход от n-галогеналкилов к вторичным и третичным галогеналкилам еще заметнее увеличивает долю N-алкилирования. Указанные закономерности можно удовлетворительно объяснить привлечением параметров нуклеофильности по Свейну—Скотту. Для замещения в иодистом метиле, параметры Свейна—Скотта ( $n$ ) для  $ArS^-$  и  $-N <$  составляют 9,9 и 6,7 соответственно, что подтверждает преимущество s-алкилирования. Для первичных аминов  $n=4,5$  (аналог аминогруппы в положении 4 кольца), что значительно ниже, чем у S или N. Поэтому в реакционной смеси не обнаружено продуктов алкилирования по экзоциклическому азоту.

При переходе от n-галогеналкилов к вторичным растет вклад реакции  $S_N1$  в ход процесса. Реакционная способность в подобных процессах определяется значением параметра Ричи ( $N_-$ ), который в общем случае обратно пропорционален параметру Свейна—Скотта. С этим, по-видимому, и связан рост N-алкилирования при переходе к вторичным галогеналкилам.

Возрастание доли N-алкилирования с увеличением размера алкила в n-алкилгалогенидах, по-видимому, связано с падением растворимости галогеналкилов в водно-метанольной щелочи и переходом реакции в диффузионную область.

На структуру аниона триазина оказывает влияние и природа заместителя в положении 4 кольца. При замене аминогруппы более электроноакцепторными заместителями типа арилазо-, нитрозогруппами селективность алкилирования возрастает.

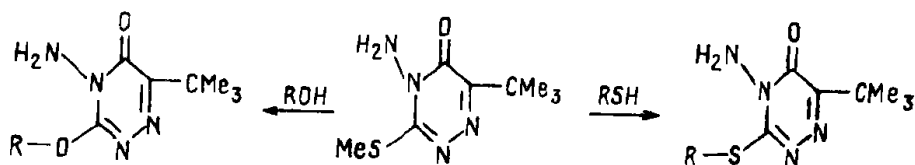
Для увеличения селективности метилирования в качестве метилирующих агентов предложены бромистый метил [436—438] и хлористый метил [439]. Метилирование бромистым метилом проводят в водной щелочи при 10°C, поддерживая pH 12 добавлением раствора щелочи. По данным спектра ПМР в продуктах метилирования в этих условиях содержится 4% 2-метил-3-меркапто-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-она [436].

Алкилирование галогеналкилами проводят при более высоких температурах. Так, например, этилирование LXVI проводят йодистым этилом в водно-щелочном растворе при 40—60°C в присутствии каталитических количеств бензола. При этом образуется всего до 2,7% 2-этил-3-меркапто-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-она и 96,9% 3-этилмеркапто-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-он [434].

При действии алкенил- или алкинилгалогенидов в щелочной

среде на 3-метилмеркапто-4-амино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны вводят ненасыщенные заместители при сере [429]. Алкилтиопродерные триазины можно получать и при обработке LXIII эфирами кислородсодержащих кислот, в присутствии эквимольных количеств сильной кислородсодержащей кислоты с  $pK_a < 2$  [440].

Нагреванием LV с избытком алкилмеркаптана в щелочной среде (KOH) получают 3-R-меркапто-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-оны [309]. При взаимодействии LV со спиртами, в том числе и непредельными, в органическом растворителе в присутствии основания (например, триэтиламина) выделяют 3-алкоксн-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-оны [441]:



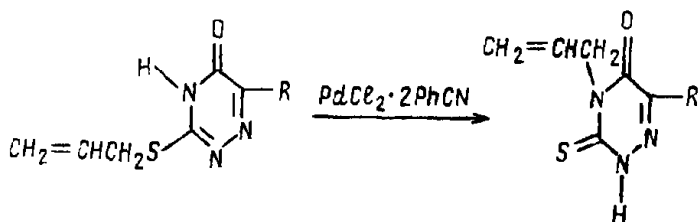
Алкилирование 4-алкил-3-меркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов проводят в щелочной среде при комнатной температуре галогеналкилами [442, 443].

**3-Метилмеркапто-4-метил-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-он** [311]. К раствору 0,5 г 3-меркапто-4-метил-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4H)-она в 5 мл 1,2 н. NaOH добавляют 1 г MeI и перемешивают 20 мин. Раствор нейтрализуют разбавленной HCl и продукт реакции экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают. Выход продукта с т. пл. 94—95° С составляет 50%.

**3-Метилмеркапто-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-он** [436]. К раствору 100 ч. 3-меркапто-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-она в 450 ч. воды и 40 ч. 50% раствора NaOH (pH 12) при 10° С и перемешивании добавляют в течение часа 50 ч. бромистого метила. Перемешивают 2 ч при 10° С, поддерживая pH 12 добавлением раствора NaOH. Фильтруют, промывают, сушат. Получают 98 ч. продукта с т. пл. 119—122° С.

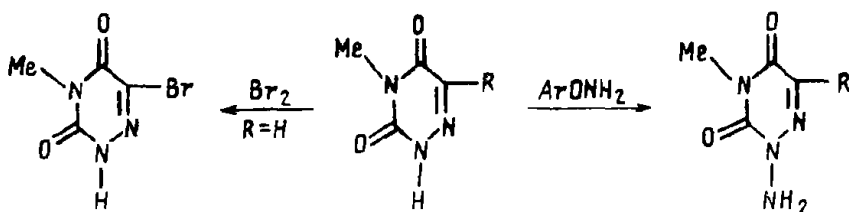
**3-Метилмеркапто-4-нитрозо-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-он** [317]. Растворяют 4,28 г (0,02 моль) 3-меркапто-4-нитрозо-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-она при перемешивании в 20 мл водно-метанольного раствора 1 н. NaOH (метанол:вода=1:1). К раствору при комнатной температуре прибавляют 1,24 мл (0,02 моль) MeI, перемешивают 2—2,5 ч, оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, сушат. Очистку производят пересаживанием из 0,1 н. NaOH. Выход продукта с т. разл. 182—215° С составляет 92%.

Описана перегруппировка 3-аллилмеркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов, протекающая в инертном растворителе в присутствии комплекса  $PdCl_2 \cdot 2PhCN$  до соответствующих 3-меркапто-4-аллил-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов [445, 446]:

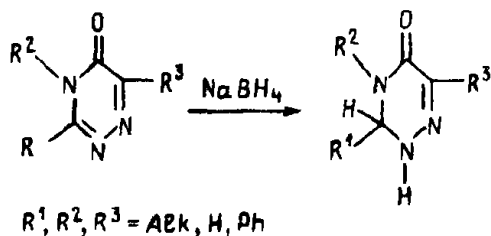


4-Алкил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы, не имеющие заместитель в положении 6 кольца способны бромироваться при действии свободного брома в воде до 4-алкил-6-бром-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионов [107]. Бром, в полученных соединениях, легче замещается гидразином, чем в аналогичных бромпроизводных с незамещенным 4 положением кольца или при наличии заместителей в положениях 2 и 4 кольца [104].

4-Алкил-6-R-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы при действии эфиров гидросиламина подвергаются аминированию по 2-му атому азота кольца. В качестве аминирующего агента чаще всего используют *o*-(2,4-динитрофенил)гидросиламин. Реакцию проводят в инертном растворителе (например, ТГФ) [376, 447]:



4-Замещенные 1,2,4-триазины восстанавливаются боргидридом натрия при 10—25°C в инертном растворителе (чаще всего ТГФ) или метаноле до 3,4-дигидро-3-алкил-4-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5(4H)-онов [448—450]:

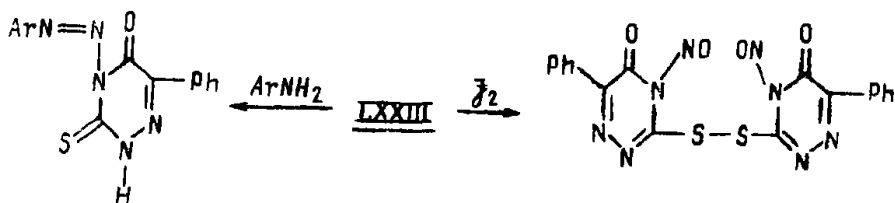


Обычные для незамещенных в положение 4 кольца 1,2,4-триазин-5(4H)-онов реакции, например, замещение карбонильной группы при действии пентасульфида фосфора в пиридине, в одних случаях для 4-аминотриазинов протекает нормально [321],

а в других случаях (в зависимости от природы заместителя в положении 6 триазинового кольца) сопровождается отщеплением аминогруппы [307, 451].

При кипячении 3-меркапто-4-нитрозо-6-R-1,2,4-триазин-5(4Н)-она с ариламинами в ледяной уксусной кислоте были выделены арилазо-4-(3-тио-6-фенил-1,2,4-триазины-5). Выход соединений мало зависит от природы ароматического амина [313].

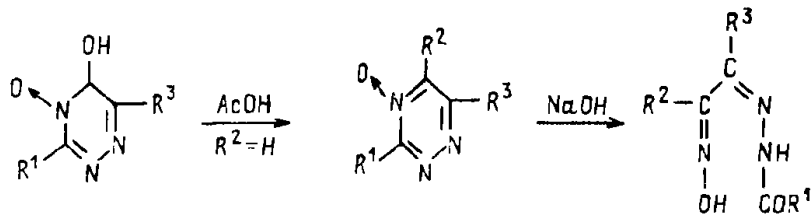
Соединения **LXXIII** окисляются под действием  $J_2 + KJ$  в водном растворе  $Na_2CO_3$  до 3,3'-бис-[4-нитрозо-6-фенил-1,2,4-триазин-5-он]дисульфида. Раствор  $J_2$  в  $KJ$  применялся в качестве растворимой в воде формы ( $J_2 + J^- \rightleftharpoons J_3^-$ ), а карбонат натрия необходим для обеспечения частичной растворимости в воде и связывания  $HJ$  [452]:



В отличие от других 4-замещенных триазинов 1,2,4-триазин-4-оксиды вступают в реакции с диенофилами, причем в зависимости от условий, реакция может протекать различно. В диоксане получают производные 5-метилтриазина, в других растворителях идет замещение диенофилом по положению 6 кольца [11]. Замещенные 1,2,4-триазин-4-оксиды подвергаются восстановлению при обработке трифенилфосфином до замещенного 1,2,4-триазина [9, 43, 44].

Замещенные 1,2,4-триазин-4-оксиды (**LXXII**) окисляются надкислотами до замещенных 1,2,4-триазин-1,4-диоксидов [160].

3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-6-R<sup>3</sup>-1,2,4-триазин-4-оксиды растворяются в водной щелочи с размыканием цикла. В концентрированных минеральных кислотах оксиды разлагаются с выделением газов, в разбавленных кислотах они более устойчивы. В случае 3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-4-оксида под действием 40%  $AcOH$  происходит образование 3-R<sup>1</sup>-5-гидрокси-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-4-оксидов [389]:

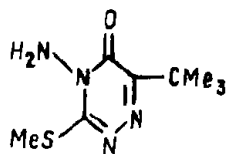


$R^1, R^2, R^3 = H, Alk, Ph$

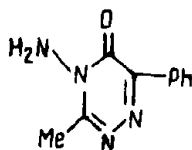
**LXXII**

#### 4.4. Применение 4-замещенных 1,2,4-триазинов

4-Замещенные-1,2,4-триазин-5(4Н)-оны нашли широкое применение в сельском хозяйстве в качестве пестицидов. Во всех странах в настоящее время применяют 3-метилмеркапто-4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он (сеикор, торговое название метрибузин, ВАУ 6159Н) и 3-метил-4-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он (метамитрон, голтикс):



Метрибузин (LXV)



Метамитрон (LXXXII)

*Метрибузин* — белое кристаллическое вещество, т. пл. 125,5—126,5°C. Растворим в ряде органических растворителей, растворимость в воде при 20°C 1200 мг/л. При 20°C устойчив к действию разбавленных кислот и щелочей до pH 12,5. Технический препарат содержит 90—95% основного вещества. Выпускается в виде 70%-ного смачивающегося порошка.

ЛД<sub>50</sub> для крыс 2200 мг/кг. Малотоксичен для большинства полезных насекомых. Умеренно токсичен для рыб. В странах Западной Европы ДОК в картофеле и томатах 0,1 мг/кг; в СССР — 0,25 мг/кг [453].

Для качественного и количественного анализа метрибузина предложено использовать дифференциальную пульс-полярографию после экстракции хлористым метилом, газо-жидкостную хроматографию, тонкослойную хроматографию [494—496].

Широко изучался метаболизм метрибузина [485—492]. В легкосуглинистой почве при до- и послеуборочном внесении максимальное количество метаболитов и продуктов фоторазложения обнаружено через месяц после первого внесения и через 2 недели после второго внесения. Исследована фотохимическая стабильность метрибузина в различных растворителях. Установлено, что в метаноле при облучении УФ-светом образуются 3-метилмеркапто-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4Н)-он, 6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион, 4-амино-6-третбутил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион, а в ацетоне дополнительно гидразон по аминогруппе. Фотолит с дезаминированием происходит и в водных растворах. Метрибузин в твердом состоянии термически устойчив при 110° С, а облучение его УФ-светом в присутствии или в отсутствие влаги ведет к процессу дезаминирования с образованием тех же продуктов, что и при фотолите. Фотолит или термолит метрибузина, адсорбированного на силикагеле или речном песке не ведет к дезаминированию его, а к десульфированию с образованием 4-амино-6-Р-1,2,4-триазин-

3(2H),5(4H)-диона. При изучении поглощения, передвижения и метаболизма метрибузина-3-С<sup>14</sup> на различных сортах сои были обнаружены вышеперечисленные продукты фотоллиза и еще 7 неидентифицированных водорастворимых продуктов.

Найдено, что реакции Хилла подавляются метрибузином в концентрациях  $0,8—1,6 \cdot 10^{-7}$  М. Метилметилирование или ацилирование аминогруппы незначительно снижает  $P \sim I_{50}$ . Введение 2 метильных групп при четвертом атоме азота кольца снижает подавляющее действие соединения. Замена метилмеркаптогруппы на метокси- или метиламиногруппы мало влияет на подавляющее действие, а замена на тиоксо- или оксогруппы ведет к потере активности (соединения, способные к таутомерии в триазининовом ряду теряют активность) [493].

Метрибузин, как гербицид, широко применяется в посевах различных культур — сои, томатов, картофеля, риса и других. Применяется для борьбы с сорными растениями при возделывании томатов (при норме расхода 0,5 кг/га), картофеля (1—1,5 кг/га), сои (0,4—1 кг/га). Эффективен против следующих сорных растений: лисохвост полевой, овсюг, лазорник, росичка кровяная, куриное просо, плевел, щетинник, ширица, василек синий, марь белая, ромашка луговая, дурман, яснотка пурпурная, ромашки лекарственная и непахучая, горец, портулак огородный, горчица полевая, осот, мокрица, вероника и дурнишник. Малоэффективен против бодяка, выюнка полевого, подмаренника цепкого.

В 1973 году (Байер АГ) метрибузин был зарегистрирован как новый предвсходовый препарат для сои. Он эффективен против однодольных сорняков и мелкосемянных двудольных сорняков, которые прорастают в верхнем слое почвы. LV был первым гербицидом, подавляющим *Xanthium* sp., *Abutilon theophrasti*, *Datura stramonium*, *Sida spinosa*, *Cassia obtusifolia*, *Polygonum* [454]. Его успешно применяют в загущенных посевах сои, где трудно применять механическую культувацию. Препарат обладает повышенной водорастворимостью, поэтому возможно повреждение сои. При испытании по селективной программе 44 сортов сои установлено, что погибают сорта: Semters, Tracy, а сорта Arksoy, Peking, Dorman, Bragg, Amsoy, Corsoy, Delmar сильно повреждаются [455]. На суглинистой почве с содержанием 3,5% органического вещества метрибузин, применяемый перед всходами сои, не влиял на процесс прорастания и рост растений в течение первого месяца после всходов, однако в дальнейшем снижалась густота стояния сортов сои, особенно раннеспелых [456]. На супесчаных почвах с содержанием органического вещества до 2% метрибузин подавлял более 75% распространенных сорняков, одновременно снижалась густота стояния растений, но улучшалось качество и средний вес семян [457].

Применяемая в настоящее время программа борьбы с сор-

няками в посевах сои состоит из предпосевных и предвсходовых обработок гербицидами, их смесями или комбинациями из двух гербицидов. Обычно перед посевом используют гербицид против однодольных сорняков с обязательной заделкой в почву, а затем одновременно с посевом вносят гербицид против двудольных сорняков. В этом случае хорошие результаты показывает последовательное применение трефлана и метрибузина. Для борьбы с дурнишником в посевах сои успешно применяют смесь с бентазоном, причем более успешно применение при широком междурядьи [458]. Эффективно предвсходовое применение метрибузина в сочетании с последующими обработками послеуборочными гербицидами: бентазона (путем сплошной обработки); диносеба или 2,4-ДВ для борьбы с дурнишником [459]. Применение смеси метрибузина с хлорбромуроном при послеуборочном внесении ведет к уничтожению сиды колючей [460]. Смесь с трефланом и нитроанилином полностью подавляет всходы гумая, однолетних злаковых сорняков, щирицы, сиды и 60—70% дурнишника [461].

Широко применяют метрибузин в качестве гербицида селективного действия при выращивании томатов. Препарат можно вносить до и после посадки, при этом в среднем уничтожается 98,5% сорняков при послеуборочном внесении и 93,9% сорняков — при доуборочном внесении [462]. Он подавляет двудольные сорняки в посевах томатов без повреждения культурных растений, но высокие дозы метрибузина снижают урожай томатов [403], а также эффективен на участках как без удобрений, так и на фоне минерального и органоминерального удобрения [464]. Особенно сильный гербицидный эффект наблюдают при двукратном внесении гербицида при доуборочной и послеуборочной обработке, при этом полностью исключается прорастание щирицы, портулака, проса куриного, щетинника, мари белой, редьки дикой и росички кровяной [465, 466].

При применении смеси гербицидов напропамида (1 кг/га) и метрибузина (0,175 кг/га), дифенамида-2,4 (3,2 кг/га) и метрибузина (0,175 кг/га) наблюдают сохранение селективности и высокого гербицидного эффекта [467]. Успешно применяют смесь метрибузина (0,3—0,5 кг/га) и ридеоита 80WP (7—10 кг/га) [468].

Метрибузин широко применяют для борьбы с сорными растениями в посевах картофеля. Имеет широкий спектр действия при до- и послеуборочном внесении. Применяют путем опрыскивания почвы до всходов [469, 470]. Метрибузин применяют на посевах раннего картофеля до всходов и картофеля обычных сроков посева до и после всходов, при этом хорошо подавляются гречишка выюнкковая и птичья, овсюг, паслен черный — период всходов; подмаренник цепкий — в фазе всходов; осот полевой — при отрастании из отпрысков [471, 472]. Доза метри-



бузина существенно уменьшается при внесении его в облачную или послеоблачную погоду [473].

Препарат хорошо сочетается с другими гербицидами в посевах картофеля. Так, например, смесь метрибузина (0,5 кг/га) и орзамина (1,2; 2,0; 3,0 кг/га) уничтожает большинство сорняков и не токсична для картофеля. Препарат РЕ-17111 в сочетании с метрибузином, внесенный до посадки и до всходов, хорошо уничтожает все сорняки [474]. При сочетании метрибузина с алахлором хорошо уничтожаются двудольные сорняки и слабо — пырей ползучий [475]. Применение метрибузина и Р-31401 способствует увеличению урожая на 50—60% и эффективному уничтожению сорняков [467].

Метрибузин рекомендован также для до- и послеуборочной обработки спаржи, сахарного тростника в дозе 0,5—2 кг/га, а в дозе 1—2 кг/га на 90—100% уничтожает сорняки на рисовых полях [477].

Синергистами является смесь метрибузина и 2,6-дихлор-4-трифторметил-4-цианодифенилового эфира. Ее применяют в посевах сои, кукурузы, многолетних культур — цитрусовых, чая, кофе, а также для сплошного уничтожения растительности [478].

Предложены препараты, содержащие метрибузин, производные s-триазина, урацила и синергисты, ингибирующие фотосинтез, которые полностью уничтожают ипомею [479]. Гербицидным эффектом обладает смесь метрибузина и атразина [480].

Для борьбы с однодольными и двудольными сорняками, в частности, в посевах сои, фасоли и кукурузы предложены гербицидные смеси на основе метрибузина и N,N-диметил-N'-фенил-тиомочевины в соотношении 2—20 : 1 [481]. Препарат на основе метрибузина и морфолида циклогексанкарбоновой кислоты (синергист) уничтожает при доуборочной обработке *Jatropha hederae* sea [482]. Против широко- и узколистных сорняков эффективен препарат на основе метрибузина и производных 3-метил-4-аминобензолсульфокислоты [483].

Метрибузин с низкими дозами применения (0,4 кг/га) значительно повышает урожай лекарственной культуры *S. laciniatum*, но одновременно на 1/3 уничтожает его [484].

Нормы расхода метрибузина в значительной степени зависят от характера почвы. Активность увеличивается при увеличении pH. Скорость разложения и подвижность метрибузина зависит от содержания глинистых минералов и органического вещества. На почвах легких, содержащих малое количество гумуса, нормы расхода значительно ниже; на тяжелых глинистых почвах расход препарата выше. В почве в зависимости от климатических условий разложение препарата протекает в течение 1—3 месяцев.

*Метамитрон* — белое кристаллическое вещество, т. нл.

166,6° С. Растворимость в воде 1,8 г/л, плохо растворим в большинстве органических растворителей (от 0 до 50 г/кг). Не устойчив в сильно щелочных средах, более устойчив в нейтральной и кислой средах. Выпускается в виде 70%-ного смачивающегося порошка.

ЛД<sub>50</sub> для экспериментальных животных 1000—3300 мг/кг. Меры предосторожности — как с малотоксичными пестицидами. В странах Западной Европы ДОК в сахарной свекле 0,05 мг/кг. Не токсичен для пчел и других полезных насекомых, а также для диких птиц и диких животных. СК<sub>50</sub> для различных пород рыб 100—350 мг/л [453].

Метамитрон обладает более высокой селективностью к растениям сахарной свеклы по сравнению с ранее известными препаратами. Препарат быстро поглощается корнями и листьями сорных растений, накапливается в хлоропластах листа и подавляет процесс фотосинтеза.

Метамитрон эффективен против многих одно- и двудольных сорняков: дымянки лекарственной, вероники, горца почечуйного, горчицы полевой, крапивы жгучей, мари белой, мокрицы, мятлика однолетнего, паслена черного, пастушьей сумки, портулака огородного, ромашки непахучей, фиалки, щирицы короласистой, яснотки, ярутки полевой. Добавка поверхностно-активных веществ увеличивает эффективность послевсходовой обработки. Гербицид применяют до посева, до- и после появления всходов в дозе 4—10 кг/га, в зависимости от зоны возделывания культуры, стадии развития сорняков и др. Увеличение дозы до 12 кг/га не вызывает фитотоксичного действия. Повышение температуры выше 15° С и выпадение осадков способствует эффективности действия метамитрона на сорняки. Предпосевная обработка более эффективна, особенно в районах с регулярной засушливой весной. В очень засушливых условиях послевсходовую обработку следует проводить после появления всходов сахарной свеклы. В холодную погоду или для уничтожения лисохвоста полевого, горца полевого, подмаренника цепкого дозу гербицида необходимо увеличивать до 7 кг/га [369, 497, 498].

Различные сроки применения препарата метамитрона — большое преимущество перед другими гербицидами, так как метамитрон можно применять без ограничений самостоятельно и в смеси с другими известными гербицидами для уничтожения широкого спектра сорняков. Так, например, при применении смеси метамитрона (1,4 кг/га) и этофумезата (0,3 кг/га) усиливается действие препарата против *Stelaria media*. Эффективна смесь циклоат+ленацил до посева свеклы с заделкой в почву и последующей послевсходовой обработкой метамитроном. При этом не обнаружено отрицательного влияния на урожай корнеплодов и содержания в них сахара [499].

В районах, где распространен щетинник, целесообразно

применять метамитрон без сочетания с другими гербицидами [500]. Для до- и послевсходовой обработки посевов сахарной свеклы успешно применяют смесь метамитрона и 2-ацетиламино-3-изопропиламино-1,4-нафтохинона в соотношении 1 : (0,1—1) [501]. Проявляет высокую селективность и смесь метамитрона с производными бензимидазола [502]. Гербицидная смесь на основе метамитрона и DцаI 720ЕС эффективно уничтожает сорняки в посевах сахарной свеклы [503]. Описана гербицидная смесь для избирательного уничтожения широколистных сорняков в свекле и сое, содержащая метамитрон и S-(*p*-метоксибензил)-N,N-диэтилтиокарбамат в соотношении 1 : (0,1—10) и обладающая синергетическим действием [504]. Для уничтожения сорняков в посевах сои предложено применять смесь метамитрона и производных 2-этил-6-метил-NRR'-бензола [505]. На основе метамитрона и метрибузина с добавками замещенных амидов предложены эффективные гербицидные препараты [506].

В качестве гербицидов для уничтожения сорной растительности предложено использовать различные аналоги метамитрона. Так, замещенные гетероциклами по аминогруппе аналоги метамитрона проявляют гербицидную активность при до- и послевсходовом применении в посевах пшеницы и хлопчатника [370]. Активны в качестве гербицидов 4-формиламино-3-R-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны [411]. Высокую избирательность действия при обработке сахарной свеклы показали аналоги метамитрона, имеющие различные заместители (замещенные фенилы, гетероциклы, алкилы) в положении 6 кольца [325, 362].

Наиболее широко исследованы аналоги метрибузина, которые показывают широкий спектр действия на сорные растения в различных культурах. Так, при введении мочевиной группы в аминогруппу триазинового кольца получают гербицид, в дозе 2,5 кг/га при до- и послевсходовой обработке полностью уничтожающий *Sorghum halepense*, *Digitaria sanguinalis*, *Echinochloa crus-galli*, *Setaria viridis*, *Amaranthus retroflexus* и не действующий на кукурузу и сою [402]. Описано применение в качестве селективного гербицида 4-сульфимидо-3-метилмеркапто-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H) она [406], а также N арилсульфонил-N'-[1,2,4 триазин-5(4H) он-4-ил] мочевины [403—404]. Производные мочевины можно применять в качестве регулятора роста растений: в дозе 0,158 кг/га увеличивает высоту растений кукурузы на 56% и массу растений на 173,4%, увеличивает также массу овса и вики [405].

Предложены в качестве гербицидов замещенные 4-(моно- и бис-триметилсилиламино)-1,2,4-триазин-5(4H)-оны [407], а также 4-метилоламинотриазины [408].

4-Алкиламино-3-меркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны в до-

зе 5—6 кг/га являются гербицидами по отношению к *Digitaria Agropyren renens*, *Selaria viridis* [327]. Если в положении 6 триазинового кольца находится фенильный заместитель, то соединение в дозе 0,25—1 кг/га проявляет гербицидные свойства по отношению к *Sinapis Urtica* [321].

Производные 4-диалкиламинотриазинов эффективны против целого ряда однолетних одно- и двудольных сорняков при довсходовой обработке [325, 415]. 4-Диалкиламинотриазины, имеющие в положении 6 кольца замещенный фенил, бензил или нафтил, в дозах 60 кг/га рекомендуются как гербициды сплошного действия, а в дозах 2—10 кг/га при довсходовой применении эффективны против росички, амброзии, дикого перца, проса куриного, щетинника, мари белой в посадках сахарного тростника, спаржи, гладиолусов. В дозах 15—30 кг/га их водные суспензии уничтожают в водных бассейнах *Nelumbo spp.*, *Nuphar advena* *Nymphaea spp.*, *Pistiastratiotes* [414]. 4-Диалкиламинотриазины, имеющие в положении 6 втор-бутильный радикал в дозе 0,25—0,7 кг/га при до- и послеvсходовой обработке избирательно, уничтожают *Stellaria*, *Chenopodium*, *Roa annua* в посевах картофеля, сои, кукурузы [329].

Описано применение в качестве гербицида 3-диметиламино-4-метил-6-втор-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-она [427].

В качестве гербицидов предложены продукты конденсации с альдегидами, кетонами по аминогруппе, ацилирования структурных аналогов метрибузила [412, 410, 507].

В качестве гербицидов могут найти применение 4-амино-3-диметиламино-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны [423—425]. Так, например, при дозе расхода 0,5—5 кг/га данные производные могут применяться для защиты суходольного риса от сорняков, в частности — пшени.

4-Амино-3-этилмеркапто-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-он можно применять в качестве селективного гербицида на злаковых и бобовых культурах в дозах 0,01—5 кг/га против одно- и двудольных сорняков [508].

Производные N-(1,2,4-триазинон-5-ил-4)глицина обладают гербицидной активностью [400, 401]. Так, например, в дозе 1—3 кг/га они полностью уничтожают овсюг, ширицу, просо куриное, марь и другие сорняки, не повреждая картофель, сою и зерновые культуры. В дозе 5 кг/га полностью уничтожают *Galinsoga*, *Matricaria*, *Stellaria*, не повреждая свеклу.

В качестве гербицидов предложено применять и 4-амино-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы [441]. Описано применение в качестве активного ингредиента для почвенной обработки плантаций хлопчатника 4-метиламино-3-метиляммеркапто-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5(4H)-она [509].

Предложено использовать в качестве регулятора роста замещенный 1,2,4-триазин-1,2,4-триоксид [395]. В качестве регуляторов роста и гербицидов могут найти применение про-

изводные 4-амино-3-меркапто-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты [347].

Эфиры 4-оксиметил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона в концентрациях 0,01% уничтожают *Musca domestica*, *Culex pipiens pallens* [374, 375].

4-Амино-6-(1-метилциклопропил)-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4Н)-он в дозе 3 кг/га может служить гербицидом сплошного действия, дефолиантом, десикантом, а в дозе 0,25—0,5 кг/га может быть применен в качестве гербицида селективного действия при обработке посевов хлопчатника, картофеля, сои [477].

Фунгицидные свойства проявляет 4-трихлормеркапто-1,2,4-триазин-5(4Н)-он [396].

1,2,4-Триазин-4-оксиды обладают паразитицидной активностью, могут применяться как противовоспалительные средства, а также в качестве гербицидов в посевах кукурузы, проса, хлопка, свеклы, винограда [391—393].

Описано применение в качестве инсектицидов и акарицидов 4-замещенных 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионов [382].

Некоторые 4-аминотриазины могут найти применение в качестве дефолиантов и десикантов [510, 511].

2,4-Дизамещенные 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионы обладают гербицидным действием на овсюг и не токсичны для пшеницы, хлопчатника, риса [380, 381].

В качестве гербицидов селективного и общего действия предложены 5-имино-4- $R^1$ -3- $R^2$ -1,2,4-триазины [383, 384].

В последнее время разработаны новые лекарственные препараты, обладающие противоопухолевой, противомикробной, противовирусной активностями, кокцидозным действием [512—516].

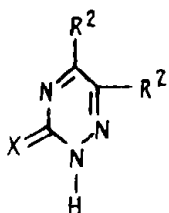
Может найти применение в качестве ускорителя вулканизации и термостабилизатора резины 3,3'-бис-[4-нитрозо-6-фенил-1,2,4-триазин-5-он] дисульфид [452].

## 5. КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

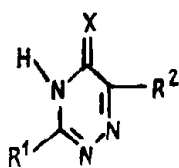
### 5.1. Физические и спектральные свойства

Карбонильные соединения представлены тремя типами триазинов: 5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-3(2Н)-оны (LXXXIII), 5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-3(2Н)-тионы (LXXXIV); 3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4Н)-оны (XXII), 3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(4Н)-

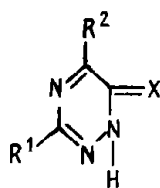
тионы (**LXXXV**); 3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-6(1H)-оны (**LXXXVI**), 3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-6(1H)-тионы (**LXXXVII**):



LXXXIII, LXXXIV



XXII, LXXXV



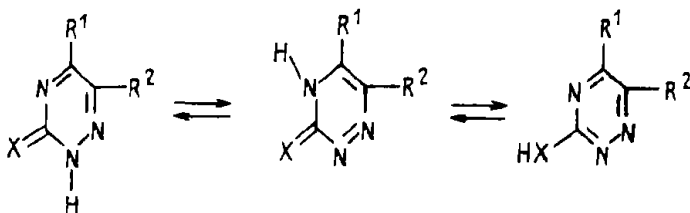
LXXXVI, LXXXVII

X = O, S; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, alk, Ph, Cl, Br, COOH, NH<sub>2</sub>, NHR, NHRPh.

Замещенные 1,2,4-триазины (тионы) представляют собой бесцветные или окрашенные (тионы) вещества с довольно высокими температурами плавления. Стабильны при хранении. Устойчивы в кислых, нейтральных средах, в щелочной среде растворяются с переходом в триазин-анионы, а при добавлении кислоты выпадают в осадок.

Физико-химические и химические свойства замещенных 1,2,4-триазинов (тионов) определяются положением оксо- (тиоксо) группы. В связи с этим каждый тип соединений будет рассмотрен отдельно.

Наиболее широко изучены замещенные 1,2,4-триазин-3(2H)-оны (тионы), которые могут существовать в трех таутомерных формах:



LXXXIII, LXXXIVa

LXXXIVa

LXXXIVb

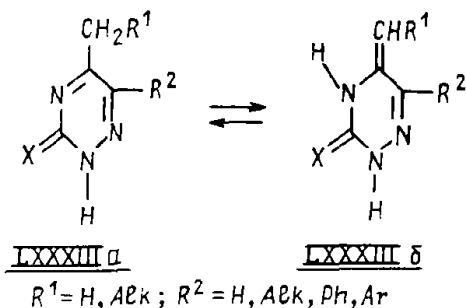
Изучение спектральных характеристик замещенных 1,2,4-триазинов показало, что соединения в нейтральной и кислой средах находятся преимущественно в форме **LXXXIVa**. В щелочной среде преобладает форма **LXXXIVb**. В ИК-спектрах соединений **LXXXIII** не обнаружено полос поглощения, характерных для гидроксильных групп, но хорошо видны характери-

стические валентные колебания карбонильной группы в области 1680—1685 см<sup>-1</sup>. В области 3300—3450 см<sup>-1</sup> (таблетки KBr — 3450 см<sup>-1</sup>; CCl<sub>4</sub> — 3350 см<sup>-1</sup>) находятся валентные колебания группы NH. Валентные колебания группы NH соединений **LXXXIV** расположены при 3120 см<sup>-1</sup> (KBr) или 3380 см<sup>-1</sup> (CCl<sub>4</sub>). Во всех ИК-спектрах наблюдают полосы поглощения в области 1600, 1585, 1565, 1540 см<sup>-1</sup>, относимые к валентным колебаниям групп C=C, C=N. Валентные колебания тионной группы находятся при 1290—1300 см<sup>-1</sup> [517—520].

В электронных спектрах 5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-3(2H)-онов или их 2-алкилзамещенных наблюдают максимумы поглощения при 295—290 и 290—252 нм. В случае 3-метокси-1,2,4-триазинов происходит сдвиг максимумов поглощения до 328 и 257 нм [6, 521].

Изучено положение сигналов протонов группы NH в спектрах ПМР замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов: для 2-метилпроизводных — 6,10 м. д. (τ), для 4-метилпроизводных — 7,03 м. д. (τ) [521].

Изучение спектров ПМР 5-алкил-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-онов показало, что соединения данного типа находятся в



таутомерной форме **LXXXIII б**: В случае этильного заместителя в положении 5 кольца в спектрах ПМР имеются следующие сигналы протонов в ДМСО-*D*<sub>6</sub> (δ, м. д.): 1,6 (*d*, Me); 4,6 (*q*, CH); 10,5 (N<sub>(2)</sub>—H) и 9,2 (N<sub>(4)</sub>—H), а в случае пропильного заместителя: 0,82 (*t*, Me); 2,1 (*m*, CH<sub>2</sub>); 4,5 (*t*, CH); 10,52 (N<sub>(2)</sub>—H) и 9,61 (N<sub>(4)</sub>—H) [522, 523]. Таутомерия характерна и для 5-алкил-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тионов [524].

В спектрах ЯМР-С<sup>13</sup> (ДМСО-*D*<sub>6</sub>) химические сдвиги атомов углерода, имеющих одинаковые заместители, довольно близки. Например, 5-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-он имеет следующие значения: 133,1 м. д. — C<sub>(6)</sub>, 153,9 м. д. — C<sub>(5)</sub>, 164,4 м. д. — C<sub>(3)</sub>, а 6-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-он:

153,1 м. д. —  $C_{(6)}$ , 133,3 м. д. —  $C_{(5)}$ , 163,7 м. д. —  $C_{(3)}$ . Сигналы ядер углерода фенильной группы расположены при 128—133,1 м. д. [525]. В случае 3-метокси-1,2,4-триазин-1-оксида сигналы ядер углерода имеют значения: 124,5 м. д. —  $C_{(3)}$ , 154 м. д. —  $C_{(5)}$ , 166,5 м. д. —  $C_{(6)}$ , а в случае 3-метокси-1,2,4-триазин-2-оксида: 152,5 м. д. —  $C_{(3)}$ , 130 м. д. —  $C_{(5)}$  и 135,5 м. д. —  $C_{(6)}$  [133].

Относительно широко изучены масс-спектры замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов (тионов) [157, 520, 526]. Типичный масс-спектр 5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-3(2H)-она приведен на рис. 7. Изучена фрагментация 5,6-диарил-1,2,4-триазин-3(2H)-онов (схема 5) [520]. Наиболее интенсивные пики в масс-спектрах соответствуют иону (A) и молекулярному иону  $M^+$ . Наличие заместителя (например, метокси группы) в одной из

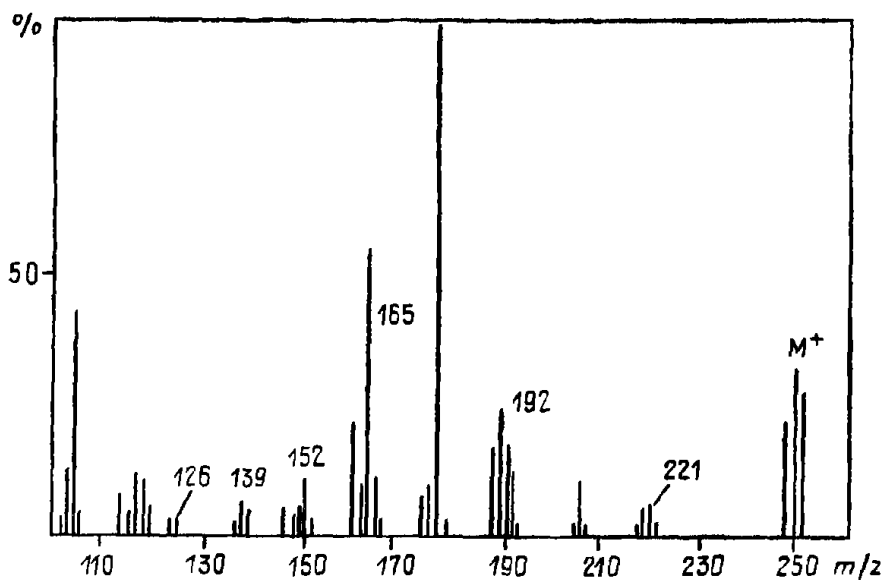
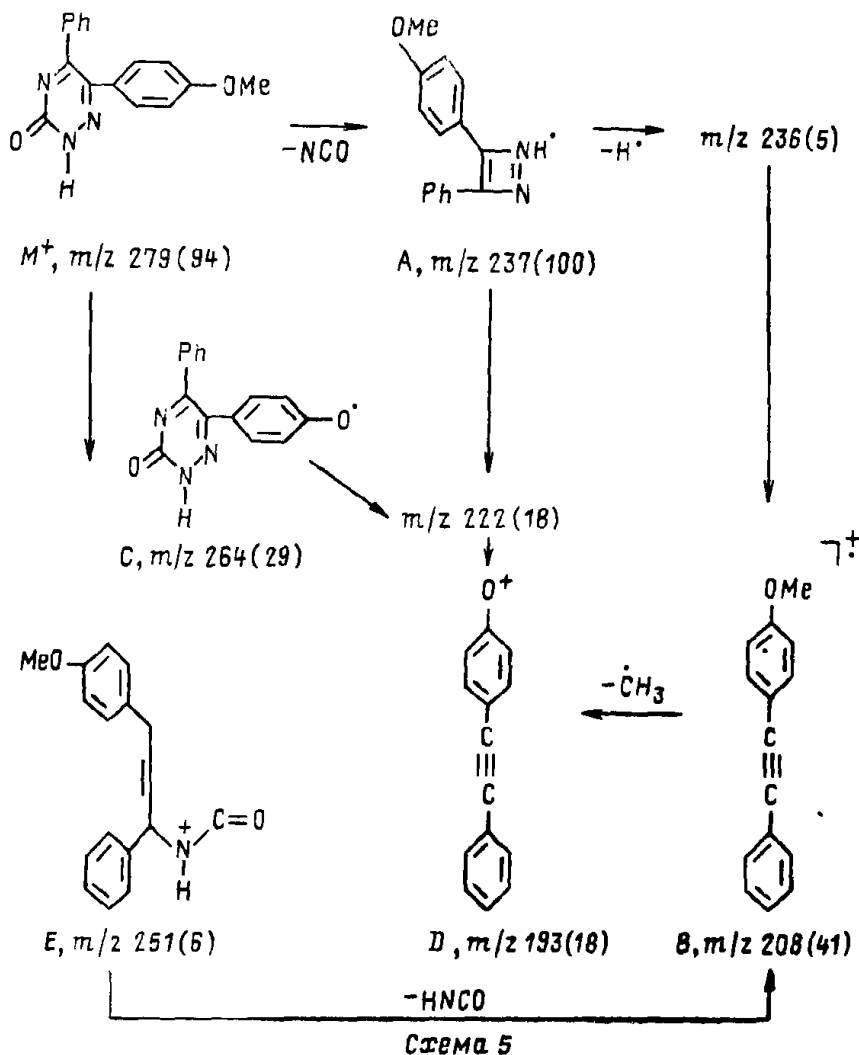


Рис. 7. Масс-спектр 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2H)-она [157]

фенильных групп, дестабилизирует ион-радикал дифенилацетилен (B), о чем свидетельствует относительно низкая интенсивность пика с  $m/z$  208(41). В случае 2,3-дигидро-5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-она образование ион-радикала B весьма характерно ( $m/z$  208 имеет наивысшую интенсивность — 100).





Для 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2H)-она (LXXXVIII) и 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона (LXXXIX) сняты полярограммы в различных средах [527]. Потенциалы полуволн соединений при различных рН в органическом растворителе приведены в табл. 14.

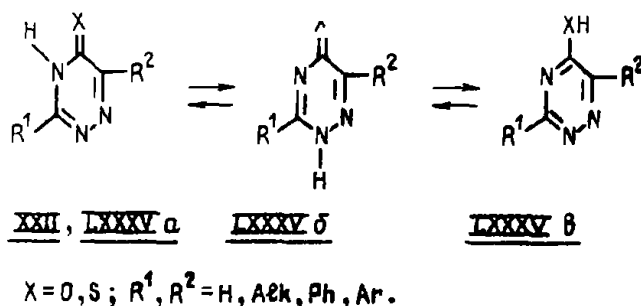
Электролитическое восстановление 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2H)-она в зависимости от рН приводит к различным продуктам. В нейтральной среде получают 4,5-дигидро-3-гидрокси-5,6-дифенил-1,2,4-триазин. В кислой или щелочной средах основным продуктом восстановления является 1,4-дигидро-3-гидрокси-5,6-дифенил-1,2,4-триазин. Введение метильной группы в положение 2 триазинового кольца меняет реакционную способность при восстановлении: в кислой среде также получают 1,4-дигидропро-

Потенциалы полуволны при различных  
 pH 5,6-дифенил-1, 2, 4-триазин-3(2H)-она (тиона) ( $C = 2 \cdot 10^{-3}$  M,  
 20% MeCN) [527]

Соединение	pH					
	1	3	5	7	9	11
LXXXVIII	-0,21	-0,37	-0,53	-0,69	-0,85	-1,01
LXXXIX	—	—	—	-0,6	-0,8	-1,0

изводное триазиона, а в нейтральной и щелочной средах — 4,5-дигидропроизводное триазиона. 1,4-Дигидро-2-метил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-он нестабилен и в течение нескольких часов (в инертной атмосфере) перегруппировывается в 4,5-дигидро-2-метил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3-он. Для замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-тионов, а также их 2-метилпроизводных выделяют аналогичные продукты. Предложен механизм электролитического восстановления, заключающийся в получении 1,4-дигидротриазинов, с последующей перегруппировкой их в 4,5-дигидропроизводные.

3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5(4H)-оны (тионы) могут существовать в трех таутомерных формах:



Глубокое изучение спектральных характеристик показало, что в нейтральной и кислой средах предпочтительна таутомерная форма **LXXXVб**, в щелочной среде — форма **LXXXVв** [53, 528—533].

В ИК-спектрах замещенных 1,2,4-триазин-5(2H)-онов наблюдают характеристические полосы поглощения карбонильной группы в области 1640—1685 см<sup>-1</sup>, причем положение  $\nu_{C=O}$  зависит от природы и количества заместителей в триазиновом кольце. Валентные колебания группы NH расположены в области 3170 см<sup>-1</sup>. Полосы поглощения связи C=N лежат в области 1540—1580 см<sup>-1</sup>. Например, 6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он

имеет следующие характеристические полосы поглощения:  $3417,3358 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{N-H}}$ ),  $1708 \text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

В электронных спектрах поглощения замещенных 1,2,4-триазин-5(2H)-онов наблюдают два максимума поглощения. Электронный спектр поглощения 3-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-она приведен на рис. 8. Как видно из рис. 8 положение максимумов

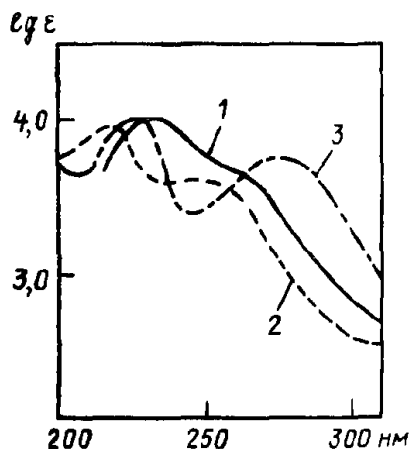


Рис. 8. УФ-спектр 3-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-она:

1 — нейтральная форма; 2 — катионная форма pH 4,5; 3 — анионная форма pH 9,5 [53]

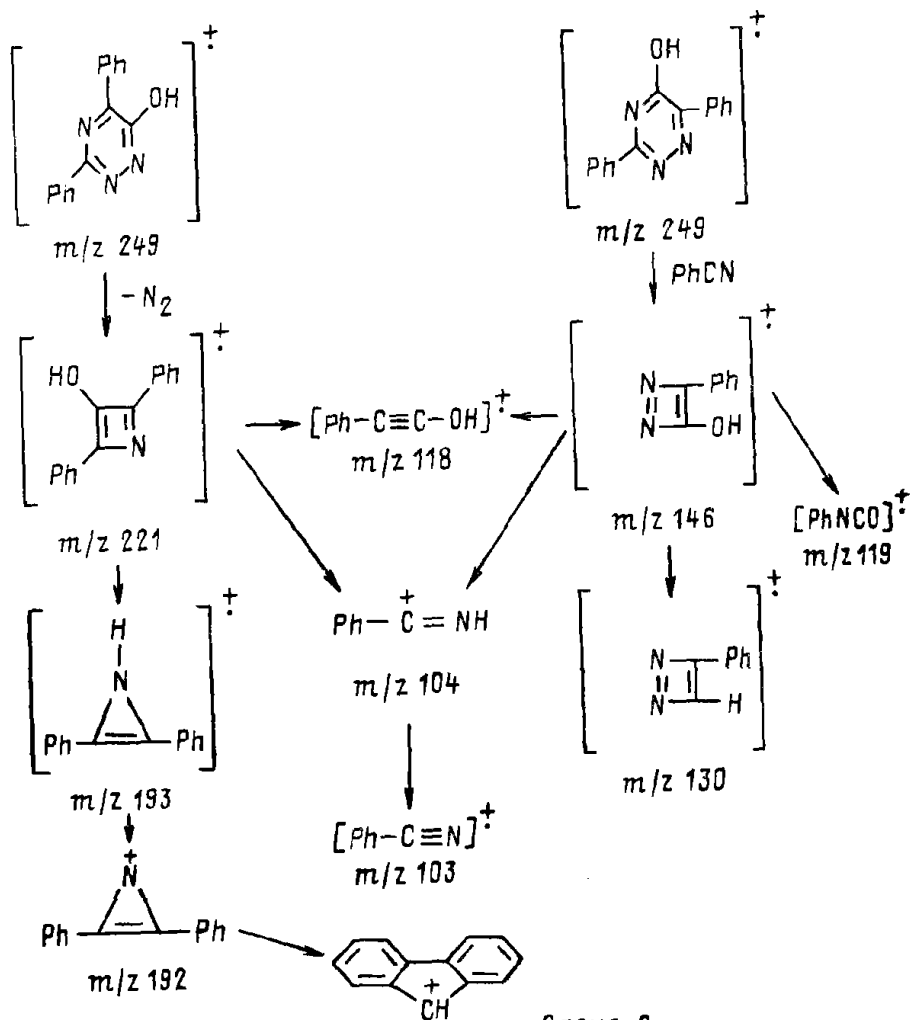
поглощения зависит от среды: в 5 н.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  — 217(4,01), 248(3,63), что соответствует протонированной форме триазиана; в этаноле — 233(4,05) и скрытый максимум при 260(3,65) — нейтральная форма; при pH 4,4 — нейтральная форма с максимумами поглощения при 232(4,06) и 257(3,74); при pH 9,4 — 227(4,07), 277(3,75) — триазин-анион. В случае 4,6-диметил-1,2,4-триазин-5(2H)-она положение максимумов поглощения следующее: в этаноле — 219 нм (3,83) и 271 нм (3,72); при pH 6—8 — 221 нм (3,83) и 267 нм (3,72), что соответствует нейтральной форме соединения; в 5 н.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  — 228 нм (3,81) и 250 нм (3,57), что указывает на катионную форму соединения [53]. Максимумы поглощения зависят от характера заместителя в положениях 3 и 6 кольца, а также растворителя (табл. 15).

В спектрах ПМР заместители триазинового кольца имеют обычные значения химических сдвигов протонов (см. табл. 15).

На схеме 6 приведена фрагментация 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-5(2H)-она и 3,5-дифенил-1,2,4-триазин-6(1H)-она [220]. В случае 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-5(2H)-она первично элиминируется бензонитрил с образованием иона  $m/z$  146. В дальнейшем происходит отщепление азота или NCO с получением ионов с  $m/z$  118 и 104. Аналогичные ионы обнаружены и при фрагментации 3,5-дифенил-1,2,4-триазин-6(1H)-она. Общим является также ион бензонитрила с  $m/z$  103. При фрагментации

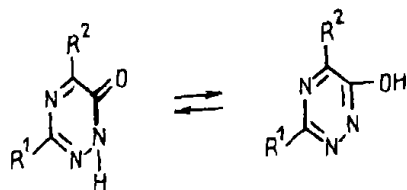
Спектральные характеристики замещенных 1,2,4-триазин-5(2Н)-онов

Соединение	Шкала	ПМР, м. д. (DMCO-D <sub>6</sub> )	Растворитель	$\lambda_{\max}$ (lg $\epsilon$ )	Ссылка
1,2,4-триазин-5(2Н)-он	( $\tau$ )	1,28( <i>c</i> , Н—3), 2,26( <i>c</i> , Н—6)	95% EtOH	280 (3,45), 228 (11,42)	[529]
6-Метил-1,2,4-триазин-5(2Н)-он	( $\tau$ )	1,38( <i>c</i> , Н—3), 7,81( <i>c</i> , Me)	95% EtOH	273 (4,47), 230 (10, 15)	[529]
	( $\delta$ )	2,2( <i>c</i> , Me), 8,63( <i>c</i> , Н—3)		238 (11,1), 266 (6,2)	[533]
6-Фенил-1,2,4-триазин-5(2Н)-он	( $\delta$ )	7,6—8,22( <i>m</i> , Ph), 8,77( <i>c</i> , Н—3)	95% EtOH	246 (8,0), 305 (9,9)	[533]
3,6-Диметил-1,2,4-триазин-5(2Н)-он	( $\tau$ )	7,68( <i>c</i> , Me), 7,82( <i>c</i> , Me)	CHCl <sub>3</sub>	240 (8,38), 260 (4,31)	[529]
4-Метил-6-фенил-1,2,4-триазин-5(2Н)-он	( $\delta$ )	3,53( <i>c</i> , Me), 7,64—8,20( <i>m</i> , Ph), 8,83( <i>c</i> , Н—3)	95% EtOH	230 (6,48), 315 (11,05)	[528]
2,3-Диметил-6-фенил-1,2,4-триазин-5(2Н)-он	( $\delta$ )	2,43( <i>c</i> , Me), 3,86( <i>c</i> , Me), 7,48—8,12( <i>m</i> , Ph)	95% EtOH	260 (8,0), 302 (9,8)	[528]



3,5-дифенил-1,2,4-триазин-6(1H)-она первично элиминируется азот с образованием иона с  $m/z$  221.

3- $R^1$ -5- $R^2$ -1,2,4-триазин-6(1H)-оны существуют в двух таутомерных формах, но спектральным данным преобладает форма LXXXVIa:



LXXXVI a

LXXXVI б

$R^1, R^2 = H, Alk, Ph, Ar.$

## Спектральные характеристики замещенных 1,2,4-триазин-6(1H)-онов

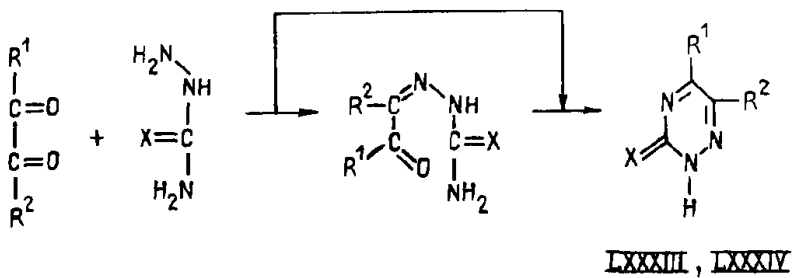
Соединение	ИК, см <sup>-1</sup>	Растворитель	ПМР, δ, м. д.	Ссылка
3-Фенил-6-бензил-1,2,4-триазин-6(1H)-он	1660, 1214, 1275, 710, 695, 604 (вазелиновое масло)	CDCl <sub>3</sub>	4,29 (2H, CH <sub>2</sub> ), 7,23—8,3 (10H, Ph)	[534]
	3380, 1675 (CHCl <sub>3</sub> ) 1685, 1210 (DMCO)	DMCO-D <sub>6</sub>	4,12 (1,6H, CH <sub>2</sub> ), 6,28 (0,2H, =CII—), 7,1—8,0 (10H, Ph), 11,08 (0,2H, NII)	
3-Метил-6-( <i>p</i> -метоксибензил)-1,2,4-триазин-6(1H)-он	1650, 1250, 720, 613, 600 (вазелиновое масло) 3412, 1685, 610, 60 (CHCl <sub>3</sub> ) 1680 (DMCO)	CDCl <sub>3</sub>	2,04 (3H, Me), 3,83 (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6,47 (1H, =CH—), 7,0—7,27 (4H, Ph), 8,94 (1H, NH)	[534]
		DMCO-D <sub>6</sub>	6,13 (1H, =CII—), 6,90—7,30 (4H, Ph), 9,12 (1H, NH), 10,82 (III, NH)	
5-Фенил-1,2-ди(третбутил)-6-гидрокси-1,2,4-триазин	3280, 3120, 1610, 1560, 1520 (KBr)	CDCl <sub>3</sub>	0,98 (9H, трет-Bu), 1,16 (9H, трет-Bu), 3,4—3,7 (III, OH), 7,2—8,4 (5H, Ph), 7,75 (1H, C—H)	[535]

В разных средах снят ИК-спектр 3-фенил-5-бензил-1,2,4-триазин-6(1H)-она [534]. Полоса поглощения, характеризующая  $\nu_{C=O}$  мало зависит от природы растворителя:  $1660\text{ см}^{-1}$  (вазелиновое масло),  $1675\text{ см}^{-1}$  ( $\text{CHCl}_3$ ),  $1685\text{ см}^{-1}$  (ДМСО). Полосы поглощения при  $1214$ ,  $1275\text{ см}^{-1}$  относят к валентным колебаниям связи  $C=N$ . При наличии заместителей в положении 1 и 2 триазинового кольца замещенный 1,2,4-триазин-6-он находится в таутомерной форме **LXXXVIб**. В ИК-спектрах таких соединений имеются характеристические полосы поглощения  $3270$ ,  $3130\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{OH}$ ),  $1600$ ,  $1580$ ,  $1510\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{C=N, N=N}$ ) [535]. В спектре ПМР такого соединения имеются сигналы протонов при  $3,0\text{—}3,7$  м. д., относимые к водороду гидроксильной группы, что однозначно подтверждает преимущественное нахождение 1,2-дизамещенных-1,2,4-триазин-6-онов в форме **LXXXVIб**. В спектрах ПМР соединений **LXXXVI** этот сигнал отсутствует, но имеется уширенный сигнал протона при  $11,08$  м. д. (ДМСО- $D_6$ ), относимый к водороду при первом атоме азота кольца [534, 535]. Спектральные характеристики замещенных 1,2,4-триазин-6(1H)-онов приведены в табл. 16.

## 5.2. Методы получения

### 5.2.1. Синтез замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов (тионов)

Классическим методом получения замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов является конденсация  $\alpha$ -дикарбонильных соединений с семикарбазидом или его производными [230, 520—523, 536—542]. Обычно реакцию проводят в две стадии: вначале, при взаимодействии  $\alpha$ -дикарбонильного соединения с семикарбазидом в спиртовой щелочи при комнатной температуре или небольшом нагревании выделяют семикарбазон, который циклизуют при кипячении в спирте, уксусной кислоте или водной щелочи. Замещенный 1,2,4-триазин-3(2H)-он можно получать в одну стадию: кипячением  $\alpha$ -дикарбонильных соединений с семикарбазидом в уксусной кислоте, но выход конечного триазина ниже. Аналогично получают замещенные 1,2,4-триазин-3(2H)-тионы [523, 524, 542—553]. Промежуточный тиосемикарбазон выделяют при кипячении в водно-спиртовой среде  $\alpha$ -дикарбонильного соединения с тиосемикарбазидом, последующее кипячение которого в спирте в присутствии  $K_2CO_3$  или в уксусной кислоте в присутствии  $HCl$  ведет к **LXXXIV**. Соединения **LXXXIV** можно получать и без выделения промежуточного тиосемикарбазона, если реакцию конденсации проводить кипячением исходных компонентов в уксусной кислоте или водно-спиртовой щелочи (KOH):



$x = O, S, Se; R^1, R^2 = H, Alk, Ph, Ar.$

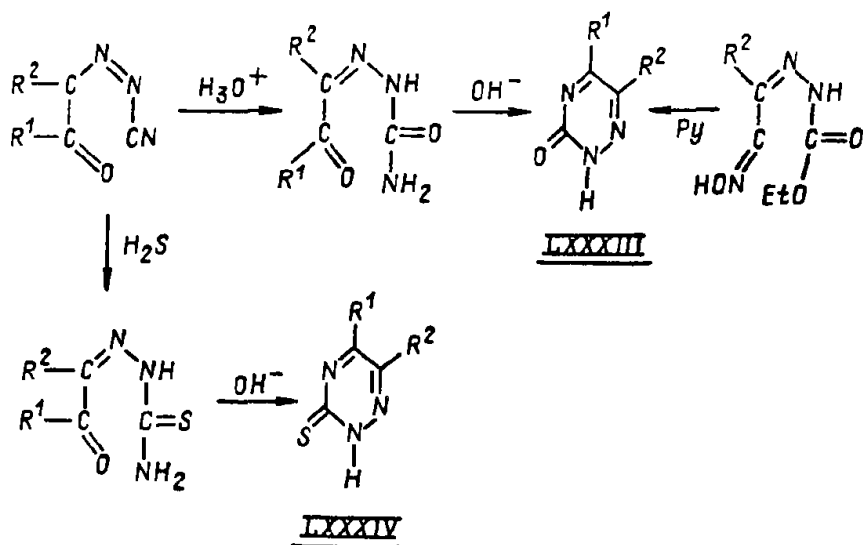
**6(4-Метоксифенил)-5-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион** [520]. 1,21 г (0,005 моль) 4-метоксибензила и 0,46 г (0,005 моль) тиосемикарбазида кипятят 3 ч в 15 мл 85% АсОН. Реакционную смесь концентрируют, выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат. Очистку производят перекристаллизацией из спирта. Выход продукта с т. пл. 219—222°С составляет 1,03 г (70%).

**5(4-Фтор-2-метилфенил)-1,2,4-триазин-3(2H)-тион** [548]. 1,66 г (0,01 моль) 4-фтор-2-метилфенилглиоксала и 1,01 г (0,01 моль) тиосемикарбазида кипятят 10 мин в водном этиловом спирте (20 мл воды и 60 мл этанола). Охлаждают и выделяют тиосемикарбазон, который циклизуют при кипячении в течение 8 ч с 2,1 г (0,015 моль)  $K_2CO_3$  в спирте. Охлаждают, фильтруют. Фильтрат подкисляют разбавленной HCl. Выпавший осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из этилацетата. Выход продукта с т. пл. 175°С составляет 1,79 г (81%).

В литературе описаны методы получения замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов (тионов) через  $\alpha$ -карбамоилазокетоны, которые, в свою очередь, получают омылением  $\alpha$ -цианокетонеров при кипячении в разбавленной  $H_2SO_4$ . Если циклизацию  $\alpha$ -карбамоилазокетонеров проводят в щелочной среде (NaOH,  $K_2CO_3$ ), то выделяют **LXXXIII**. При обработке сероводородом выделяют **LXXXIV**. Реакцию ведут следующим образом: насыщают  $H_2S$  щелочной раствор  $\alpha$ -цианокетона до образования соответствующего тиосемикарбазона  $\alpha$ -кетоальдегида, который при дальнейшем нагревании в водном растворе  $K_2CO_3$  превращается в **LXXXIV** [6, 554].

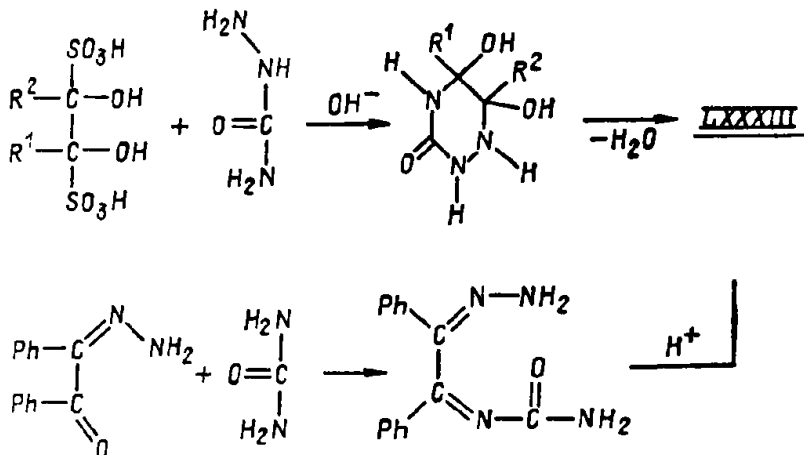
Для получения замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов (тионов) можно использовать монооксимы карбонильных соединений. Так, при кипячении в спирте монооксимонов дикарбонильных соединений с тиосемикарбазидом выделяют 5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-3(2H)-тионы. Соответствующие триазины хорошо получаются при кипячении в кислой среде семикарбазонов фенилглиоксима или при кипячении в пиридине этоксикарбгидразола фенилглиоксима [555—557]:





При взаимодействии тиосемикарбазида с 4-ацетидамо-2-оксиминопропиофенолом в водном метаноле в присутствии AcOH образуется промежуточный тиосемикарбазон, который при кипячении в щелочной среде в присутствии хлорацетата натрия приводит к замещенному 1,2,4-триазин-3(2H)-ону [561].

Описан метод получения соединений **LXXXIII** взаимодействием семикарбазида в щелочной среде с продуктами присоединения бисульфита к  $\alpha$ -дикарбонильным соединениям, с последующим отщеплением воды от промежуточного 1,4,5,6-тетрагидро - 5,6-дигидрокси-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-3(2H)-она. Аналогичный продукт получают и при конденсации мочевины с моногидразоном бензила, через промежуточный продукт присоединения мочевины по карбонильной группе гидразона. Реакцию ведут в AcOH в присутствии уксусного ангидрида [230]:

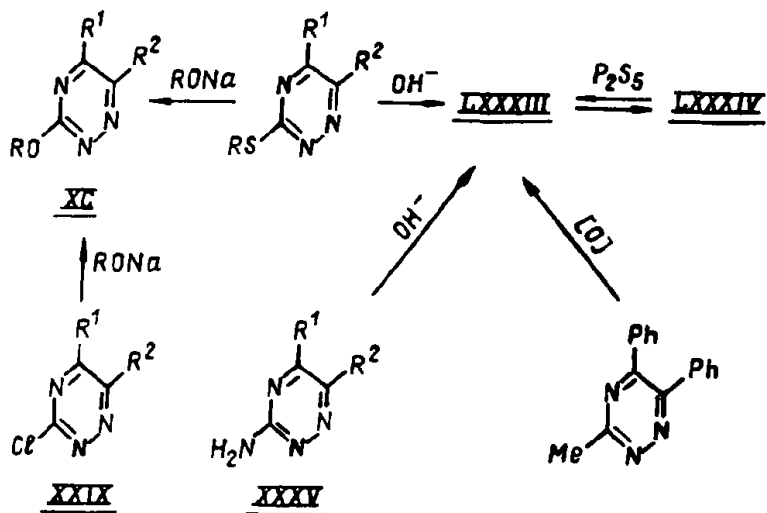


Кипячением в спирте замещенного 1,2-бис(тиосемикарбазона) получают соответствующий **LXXXIV**. При конденсации *s*-метилтиосемикарбазида с  $\alpha$ -дикарбонильными соединениями в щелочной среде выделяют 3-метилмеркапто-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазины [45, 558]. Селеносемикарбазид с монооксимдиацетилем в уксусной кислоте конденсируется с образованием 5,6-диметил-1,2,4-триазин-3(2H)-селенона [559].

Предложен способ получения замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов из 3H-бензоксазолин-2-она, который в спиртовой среде в присутствии этилата натрия под действием  $\alpha$ -бромкетонив переходит в 3-(2-оксоалкил)бензоксазолин-2-оны, циклизующиеся при кипячении с избытком гидразингидрата в триазины [560].

**5,6-Диметил-1,2,4-триазин-3(2H)-селенон** [559]. Раствор 1 г (0,01 моль) монооксима диацетила в 3 мл воды и 1,34 г (0,01 моль) селеносемикарбазида в 25 мл воды с добавкой 3 мл  $\text{AsOH}$  кипятят 30 мин. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход продукта с т. разл. 203—204°С составляет 1,8 г (96%).

Другой метод получения замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов(тионов) заключается в замещении функциональных групп. Так, оксогруппа в положении 3 кольца замещается на тиоксогруппу при действии пентасульфида фосфора в пиридине на **LXXXIII** [47, 169]. Соединения **LXXXIV** при кипячении в уксусной кислоте или в водной щелочи в присутствии пероксида водорода гидролизуются до соответствующих 1,2,4-триазин-3(2H)-онов [551]. В более мягких условиях — нагревание в щелочной среде [521] или в разбавленной  $\text{HCl}$  [189] — происходит гидролиз 3-метилмеркапто-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазина. При проведении сольволиза триазинтионов в спирте в присутствии алкоголята натрия выделяют 3-алкокси-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазины (**XC**) [562]:

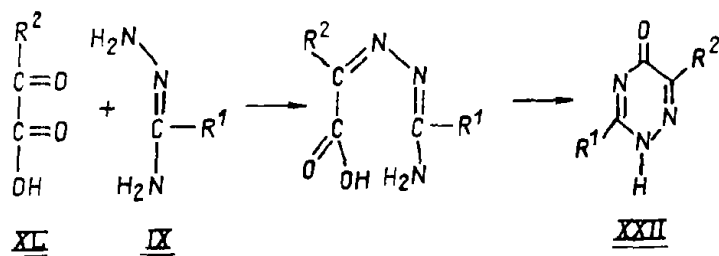


Соединения **XC** получают и при нагревании в спирте в присутствии алкоголята натрия или кипячении в растворе  $K_2CO_3$  3-хлор-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазина (**XXIX**) [37, 563]. 3-Амино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазины (**XXXV**) под действием азотистой кислоты [37, 556] или при щелочном гидролизе (50% KOH) [521, 524, 563] превращаются в замещенные 1,2,4-триазин-3(2H)-оны.

Окислением 3-метил-1,2,4-триазина перманганатом калия в щелочной среде получают 1,2,4-триазин-3(2H)-он [36]. При действии фенолмагнийбромида на 1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы выделяют 5-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-он [46], а при действии его в инертном растворителе на 1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он при комнатной температуре получают 5-фенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион [564].

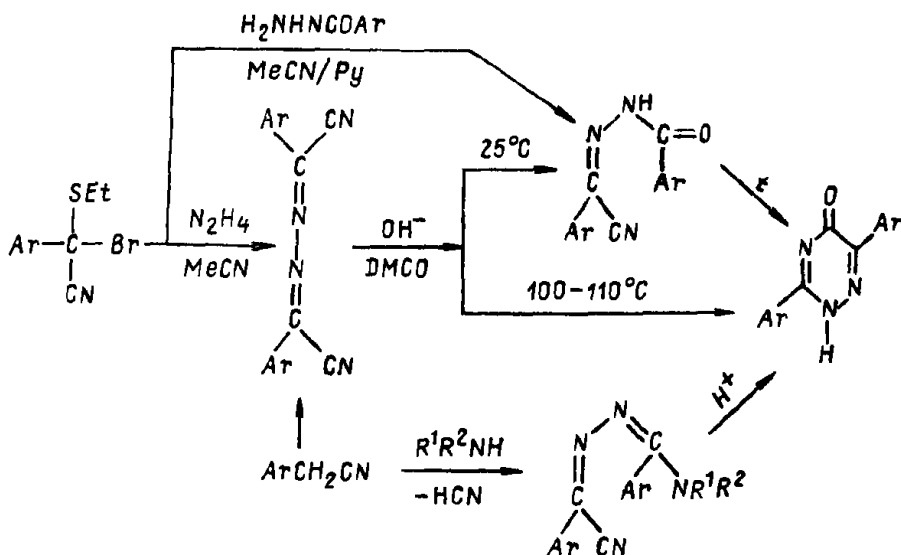
### 5.2.2. Синтез замещенных 1,2,4-триазин-5(2H)-онов (тионов)

Методы получения 3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-5(2H)-онов (тионов) отличаются по своему характеру от методов получения замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов. Широко применяют метод, основанный на использовании амидразонов (**IX**) и  $\alpha$ -кетокислот [38, 89, 114, 528, 530, 531]. Реакция протекает в две стадии: вначале происходит присоединение аминогруппы амидразона к карбонильному атому  $\alpha$ -кетокислоты с образованием амидразона  $\alpha$ -кетокислоты, который циклизуется в различных средах (например, ДМФА — кипячение; метанол — при 5°С) до **XXII**. Реакция гладко протекает с замещенными N,N-формамидразонами, процесс ведут в разбавленной  $H_2SO_4$ . Модификацией метода является циклизация амидразона  $\alpha$ -кетокислоты, получаемой при действии первичного амина на соответствующее производное гидразина:



Соединения **XXII** получают и при взаимодействии имидатов (**XCI**) с гидразоном  $\alpha$ -кетокислоты. Замещенные 3,6-диарил-1,2,4-триазин-5(2H)-оны можно получать из бензилцианидов, через  $\alpha$ -амино- $\alpha'$ -циан-бензальдазины, получаемые из бензилцианидов в пиридине с тозилатами в присутствии аммиака или замещенных аминов. Циклизацию проводят кипячением в водно-спиртовой среде в присутствии концентрированной HCl [566]. Модификацией метода является получение по-

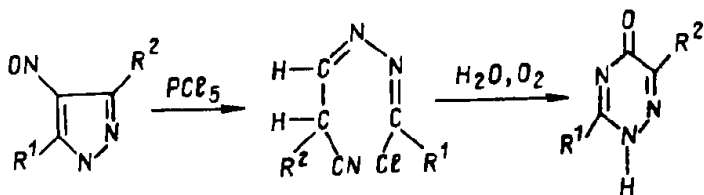
добных триазинов при действии гидразингидрата на нитрилы  $\alpha$ -тиоэфиров [565]. Реакция протекает в 2 стадии: вначале при действии  $N_2H_4$  в ацетонитриле на нитрил  $\alpha$ -тиоэфира выделяют ароматические азины  $\alpha$ -кетонитрила. Циклизация азидов в разных средах протекает по-разному: при проведении процесса в водно-щелочном диметилсульфоксиде при  $100-110^\circ C$  сразу происходит замыкание цикла с получением 3,6-диарил-1,2,4-триазин-5(2H)-она, а при проведении циклизации при более низких температурах (комнатной) вначале образуется гидразид  $\alpha$ -цианобензилидена, который при повышенных температурах переходит в триазин. Гидразид  $\alpha$ -цианобензилидена можно получать и взаимодействием нитрилов  $\alpha$ -тиоэфиров с ацилгидразидом в смеси ацетонитрил — пиридин (1,2 : 1):



**3-Метил-6-фенил-1,2,4-триазин-5(2H)-он** [528]. Раствор 1,92 г (0,01 моль) этилового эфира гидразон фенолглиоксиловой кислоты и 0,87 г (0,01 моль) этилацетимидата в 50 мл изопропилового спирта кипятят 12 ч. Избыток спирта отгоняют под вакуумом. Остаток растворяют в 10 мл ДМФА и кипятят 2 ч. Упаривают под вакуумом досуха и остаток перекристаллизовывают из спирта. Выход продукта с т. пл.  $261-262^\circ C$  составляет 60%.

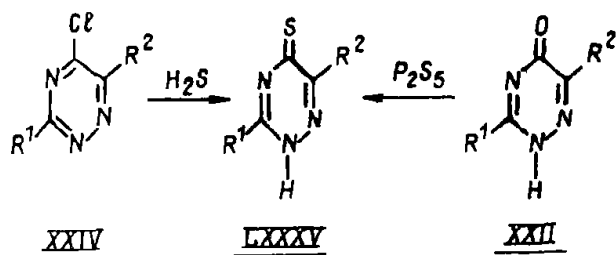
**3-Фенил-1,2,4-триазин-5(2H)-он** [531]. 0,191 г (1 ммоль) бензамидразона глиоксиловой кислоты кипятят 15 мин в 3 мл ДМФА. Упаривают под вакуумом досуха. Остаток перекристаллизовывают из воды (активированный уголь). Выход продукта с т. пл.  $249-250^\circ C$  составляет 0,124 г (71%).

4-Нитрозопиразолы под действием  $PCl_5$  в хлороформе переходят в 1-хлор-4-циан-2,3-дизабутадиен-1,3, который под действием влажного воздуха циклизуется с отщеплением  $HCl$  в соответствующие 1,2,4-триазин-5(2H)-оны [192]:



Широко применяется метод отщепления различных функциональных групп в положении 3 кольца для получения 1,2,4-триазин-5(2H)-онов (XСII), не имеющих заместителя в положении 3 кольца. С хорошими выходами получают триазины десульфированием на никеле Ренея 3-тиоксо(метилмеркапто)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онов [169, 528, 533, 567]; окислением 3-гидразино-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онов сульфатом меди [169], оксидом серебра или ртути [47, 529]; дскарбоксилированием 5-оксо-1,2,4-триазин-3-карбоновых кислот [47]. Аналогичные триазины выделяют и при окислении бромом [568] или трет-бутилгипохлоритом [567] 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она. При восстановлении боргидридом натрия в спиртовой среде (метанол) 3-метилмеркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(4H)-она, наряду с восстановлением происходит и отщепление метилмеркаптогруппы с образованием 6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-она [448].

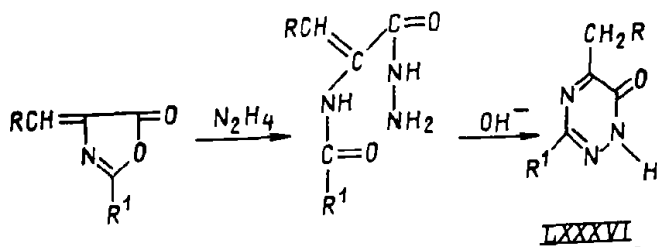
3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5(2H)-тионы получают заменой функциональных групп в положении 5 триазинового кольца. Так, при обработке пентасульфидом фосфора в пиридине 3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5(2H)-она выделяют LXXXV. Аналогичное соединение получают и при действии сероводорода на 5-хлор-1,2,4-триазины [192, 102, 169, 529, 307]:



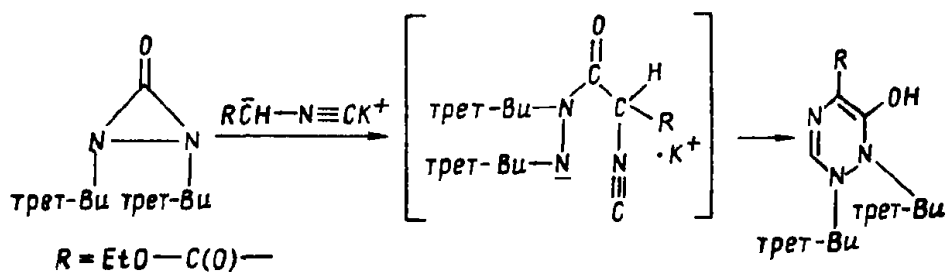
**1,2,4-Триазин-5(2H)-он** [529]. 10 г желтого оксида ртути добавляют к 150 мл абсолютного спирта, в котором суспендировано 1,3 г (10 ммоль) тонкоразмолотого 3-гидразино-1,2,4-триазин-5(2H)-она. Смесь нагревают при перемешивании на водяной бане в течение 24 ч. Фильтруют и горячий фильтрат упаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают из абсолютного спирта. Выход продукта с т. пл. 196°С составляет 0,62 г (64%).

### 5.2.3. Синтез замещенных 1,2,4-триазин-6(1H)-онов

Для получения 3-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-6(1H)-онов широко используют азлактоны, которые расщепляются на холоду под действием гидразингидрата с образованием α(ациламино)карбоксихидраза. Циклизацию гидраза проводят кипячением в щелочной среде (например, 4% NaOH). Продукт из реакционной смеси выделяют при подкислении разбавленными минеральными кислотами [534, 569]:



При взаимодействии 1,2-ди-трет-бутил-диазиридиона с калиевой солью этилизонитрилацетата при комнатной температуре выделяют 1,2-ди(трет-бутил)-5-R-6-гидрокси-1,2,4-триазин [535]. Процесс начинается с нуклеофильной атаки изонитрила на углеродный атом диазиридиона, с последующим размыканием цикла и циклизацией промежуточного продукта в производное триазина:



Конденсацией амидразона с эфирами 3-оксоантарной кислоты в спирте при комнатной температуре, выделяют промежуточный продукт, циклизацию которого проводят при кипячении в спиртовой среде с получением замещенного 1,2,4-триазин-6(1H)-она [570]. Аналогичные соединения получают и при взаимодействии N,N-диметилгидразина с замещенными шиффовыми основаниями в запаянной ампуле при 120°С в течение 1 ч [571]. Описан метод получения LXXXVI из 2-изоцианоацетатов и гидразина [572]. Для получения замещенных 1,2,4-триазин-6(1H)-онов можно применять и бикарбонат аминогуанидина в реакциях со смешанным ангидридом уксусной и монохлоруксусной кислот [188].

**3-Метил-5-бензил-1,2,4-триазин-6(1H)-он** [569]. 20 ммоль  $\alpha$ (ациламино)-бензилкарбоксихидраза в 50 мл 1 и. NaOH кипятят 5 мин с обратным холодильником. Горячий раствор обрабатывают активированным углем, охлаждают, фильтруют. Фильтрат подкисляют конц. HCl до pH 2. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очистку производят перекристаллизацией из спирта (дважды). Выход продукта с т. пл. 163—165°C составляет 62,4%.

Амино-, гидразиногруппы в положении 6 кольца замещаются на оксогруппу в щелочной среде [220]. При окислении 6-метил-1,2,4-триазина перманганатом калия в щелочной среде получают 1,2,4-триазин-6(1H)-он, а при окислении 5,6-диметил-1,2,4-триазина в этих же условиях вначале выделяют 6-гидрокси-1,2,4-триазин-5-карбоновую кислоту, которая легко декарбоксилируется при нагревании с образованием 1,2,4-триазин-6(1H)-она [36]. 1-Метил-1,2,4-триазиний-йодид, не имеющий заместителя в положении 6 кольца под действием спиртовой щелочи, переходит в 1,2,4-триазин-6(1H)-он [54]. С хорошими выходами (70—90%) получают 1,2,4-триазин-6(1H)-тионы при действии пентасульфида фосфора в пиридине на 1,2,4-триазин-6(1H)-оны [206, 573].

### 5.3. Химические свойства

Наличие оксо-, тиоксогрупп в триазиновом кольце существенно влияет на химические свойства триазинов. Типичными реакциями являются реакции замены функциональных групп в кольце, особенно тиоксогрупп, а также реакции по оксо-, тиоксогруппам. Для триазинонов(тионов) характерны реакции, затрагивающие кольцо, другие функциональные группы.

Все замещенные 1,2,4-триазины(тионы) подвергаются алкилированию. В зависимости от природы группы и нахождения ее в триазиновом кольце алкилирование протекает по разному. Широко изучено метилирование. Метилирование замещенных 1,2,4-триазин-5(2H)-онов чаще всего проводят йодистым метилом или диазометаном. Метилирование MeI ведут в метаноле в присутствии метилата натрия, при этом выделяют смесь продуктов метилирования по второму и четвертому атомам азота кольца. Преимущественно метилирование протекает по второму атому азота кольца, причем выход не сильно зависит от природы заместителей в положениях 3 и 6 кольца и составляет 65—75%. Метилирование  $\text{CH}_2\text{N}_2$  проводят обычно в спирте или диоксане и выделяют смесь трех продуктов: 2-метил-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5-он, 4-метил-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5-он и 5-метокси-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин, которые разделяют на хроматографической колонке. В этом случае выход продукта метилирования зависит от природы заместителей в триазиновом кольце. Например, в случае метильного заместителя в положении 3 кольца, метилирование преимущественно протекает по второму атому азота кольца; а в случае фенильного — по оксо-

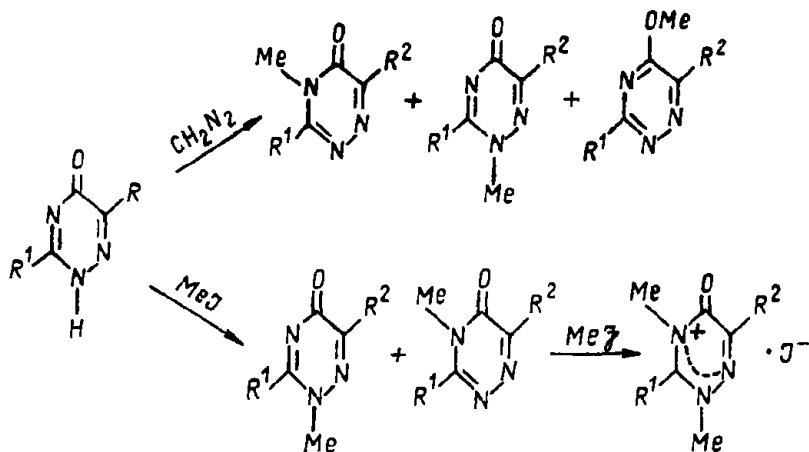
группе. Направление метилирования и выхода некоторых триазинов представлены в табл. 17. Дальнейшее метилирование

Таблица 17

Выход продуктов метилирования замещенных 1,2,4-триазин-5(2H)-онов [528]

Соединение	MeJ, %		Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> , %			
	N <sub>2</sub> Me	N <sub>4</sub> Me	Растворитель	N <sub>2</sub> Me	N <sub>4</sub> Me	OMe
6-Фенил-1,2,4-триазин-5(2H)-он	65	35	Спирт	15	60	25
			Диоксан	20	55	25
3-Метил-6-фенил-1,2,4-триазин-5(2H)-он	67	33	Спирт	32	39	29
			Диоксан	9	77	14
3-Фенил-1,2,4-триазин-5(2H)-он	70	30	Спирт	15	15	70
			Диоксан	15	8	77
3-Фенил-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он	68	32	Спирт	14	24	62
			Диоксан	13	22	65
3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-5(2H)-он	75	25	Спирт	18	23	59
			Диоксан	16	16	68

2-метил или 4-метил-3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5-она йодистым метилом приводит к 2,4-диметил-1,2,4-триазин-5-он йодиду [53, 528, 529, 532, 533]:



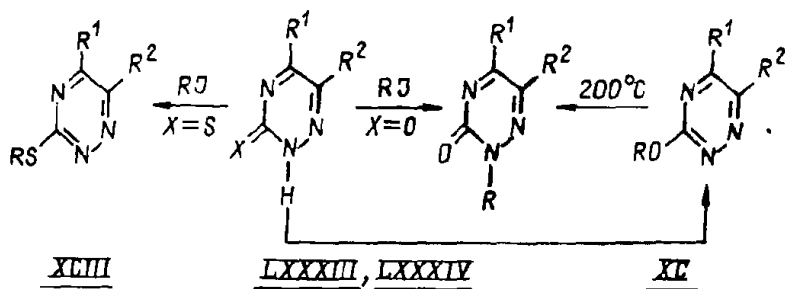
Метилирование замещенных 1,2,4-триазин-5(2H)-тионов протекает по тиоксогруппе с образованием 5-метилмеркаптотриазинов [102, 529].

**5-Метоксн-6-метил-1,2,4-триазин** [533]. К раствору 0,04 моль 6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-она в 50 мл диоксана, предварительно охлажденного, добавляют стехиометрическое количество диазометана в эфире. Оставляют на ночь при комнатной температуре. Растворитель отгоняют током воздуха. Масло хроматографируют на колонке с оксидом алюминия (элюент — хлоро-



форм). Очистку производят перекристаллизацией из петролейного эфира; т. пл. 49—50° С.

Метилирование замещенных 1,2,4-триазин-3(2Н)-онов иодистым метилом в щелочной среде, в основном, протекает по второму атому азота кольца. В некоторых случаях происходит 0-метилирование с получением 3-метокси-1,2,4-триазинов, которые при высоких температурах (200° С) в течение 2 ч претерпевают перегруппировку с образованием 2-метил-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-3-она [47, 521, 525]. Метилирование замещенных 1,2,4-триазин-3(2Н)-тионов иодистым метилом или диметилсульфатом в щелочной среде ведет к получению замещенных 3-метилмеркаптотриазинов [189, 564, 548, 574, 578]. В качестве алкилирующих агентов можно применять и триалкилстаннилхлорид, при этом получают 3-(триалкилстаннил)меркапто-1,2,4-триазины [577]. Галоидалкилы в спиртовой среде в присутствии алкоголята натрия алкилируют LXXXIV по меркаптогруппе [575, 576]. Алкилирование замещенных 1,2,4-триазин-6(1Н)-тионов проводят в щелочной среде различными галоидалкилами, алкилирование протекает по тиоксогруппе [573]:

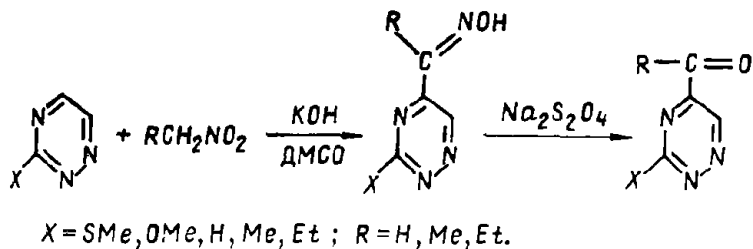


Замещение по второму атому азота происходит и при обработке LXXXIII вторичным амином и формальдегидом [118].

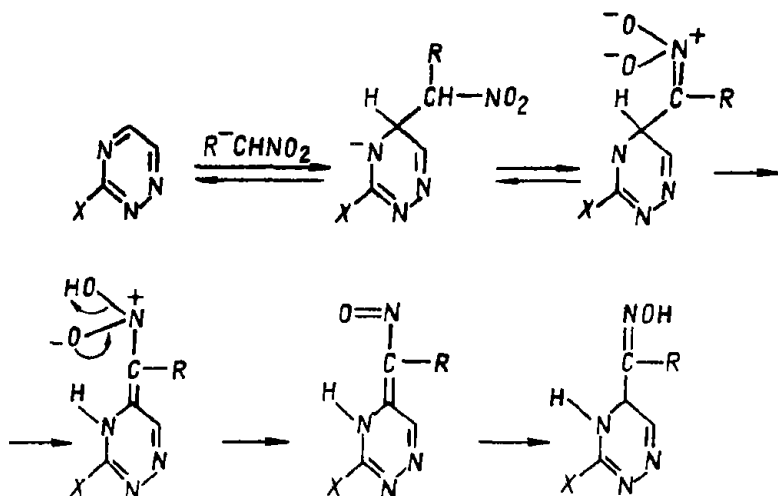
3-Метокси-1,2,4-триазины бромуются в положение 6 кольца бромом в  $CCl_4$ . Аналогично протекает реакция бромирования 3-метоксн-1,2,4-триазин-1-оксида [83]. Бромирование можно проводить бромом в воде [274]. В случае 3-фенил-5-бензил-1,2,4-триазин-6(1Н)-она при обработке  $PCl_5$  в толуоле происходит замещение активных атомов водорода в бензиле на хлор, а не оксогруппы, в результате выделяют 3-фенил-5( $\alpha, \alpha'$ -дихлорбензил)-1,2,4-триазин-6(1Н)-он [580, 581].

Интересным примером нуклеофильного замещения в триазинное кольцо является взаимодействие 3-RX-1,2,4-триазинов ( $X=SMe, OMe, H, Me, Et$ ) с первичными нитроалканами в среде диметилсульфооксида в присутствии избытка порошкообразного KOH. С хорошим выходом (57—95%) получают оксимы 5-ацил-3-замещенных-1,2,4-триазинов, которые при обработке

водным раствором гипосульфита натрия превращаются в соответствующие 5-ацил-3-R-1,2,4-триазины [579]:

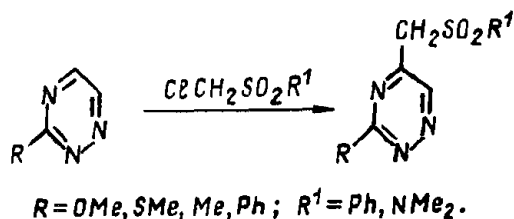


Механизм реакции представляет собой прямое нуклеофильное ацилирование триазинов, ацилирующим агентом является нитроалкениланион, образующийся за счет отщепления протона от молекулы нитроалкана (твердый KOH). В качестве промежуточного продукта образуется  $\sigma$ -комплекс, который изомеризуется с перемещением протона. Затем следует внутримолекулярный перенос электрона от нитрогруппы к водороду. Образовавшийся интермедиат стабилизируется за счет отщепления гидроксил-иона и образованием C-нитрозосоединения с последующей перегруппировкой в оксим. В отличие от других примеров нуклеофильного замещения в ароматическом ряду (аминирование пиридина) для проведения данной реакции нет необходимости во внешнем окислителе, роль последнего выполняет нитрогруппа:



Общим методом введения функциональной группы в триазинное кольцо является активированное нуклеофильное замещение водорода, осуществляемое при действии карбанионов, содержащих арилсульфонилгруппу и галоген, связанные с

анионным центром. Для генерирования подобных анионов используют реагенты типа хлорметилфенилсульфона в сильно основной среде (KOH в ДМСО) [582]. Карбанион атакует наиболее электронодефицитное положение кольца (реакционная способность падает в ряду  $C_{(5)} > C_{(3)} > C_{(6)}$ ). При атаке карбаниона образуется  $\sigma$ -комплекс, протон удаляется путем  $\beta$ -отщепления молекулы галогенводорода. Интермедиат стабилизируется путем присоединения протона к экзоциклическому атому углерода. Замещение таких легкоподвижных групп, как метилмеркапто-, метокси не происходит, если в положении 5 кольца нет заместителя. При наличии заместителя в положении 5 кольца, происходит замещение функциональной группы в положении 3 кольца, а затем 6 кольца:



Оксогруппа в положении 6 кольца замещается на хлор при действии  $PCl_5$  ( $130-150^\circ C$ ) [36]. Замена оксогруппы на хлор в замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онах происходит при кипячении с  $POCl_3$  [37, 71, 73, 84, 114]. Под действием  $POCl_3$  замещается оксогруппа на хлор в положении 5 кольца с образованием соответствующих 5-хлор-1,2,4-триазинов [38, 89, 192].

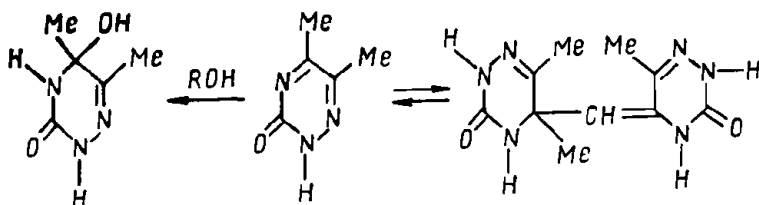
Тиоксо(метилмеркапто)группа в положениях 3 или 5 триазинового кольца замещается на амино-, гидразиногруппу. Реакции обычно ведут при кипячении в спирте (гидразиногруппа) или при повышенных давлениях (аммиак и низшие амины). Легко происходит замена метоксигруппы на гидразин.

При кипячении в спирте 3-метилмеркапто-1,2,4-триазина с морфолином или пирролидином происходит замещение метилмеркаптогруппы [583]. При действии пероксида водорода в щелочной среде на замещенные 1,2,4-триазин-3(2H)-тионы, а также перманганата калия происходит замена тиоксогруппы на оксогруппу [551]. Тиоксогруппа может замещаться на оксогруппу при щелочном [521] или кислотном [189] гидролизе. 3-Метилмеркаптогруппа [45, 562] или 5-метилмеркаптогруппа [102, 529] замещается на алкоксигруппу при нагревании в спирте в присутствии алкоголята натрия.

**3-Метокси-1,2,4-триазин** [45]. 25,4 г (0,2 моль) 3-метилмеркапто-1,2,4-триазина, 5 г металлического натрия в 350 мл абсолютного метанола перемешивают при комнатной температуре 12 ч. В реакционную смесь добавляют сухой лед и отфильтровывают выпавшие неорганические вещества. Фильтрат упаривают досуха на ротаторном испарителе. Остаток очищают сублимаци-

ей при 35° С (0,3 мм. рт. ст.). Выход продукта с т. пл. 44—46° С составляет 17,6 г (79%).

Со спиртами соединения **LXXXIII** и **LXXXIV** образуют аддукты по пятому и четвертому атомам триазинового кольца [37, 521, 523]. Обнаружено, что 5,6-диметил-1,2,4-триазин-3(2H)-оны(тионы) в умеренно концентрированных растворах образуют при стоянии димеры, отсутствующие в свежеприготовленных растворах. Димеры при присоединении основания или кислоты, а также при сублимации переходят в исходные соединения [521, 524]:



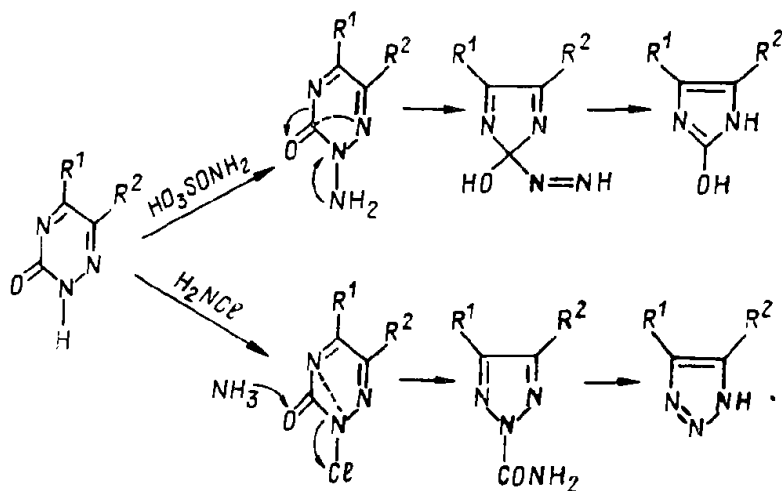
Замещенные 1,2,4-триазин-3(2H)-оны стабильны в кислых и щелочных средах, образуя соли с основаниями и кислотами. Концентрированная азотная кислота разрушает структуру триазина. Замещенные 1,2,4-триазин-3(2H)-тионы являются слабыми кислотами и образуют красные соли с ионами щелочных металлов. Концентрированные соляная и серная кислоты растворяют **LXXXIV**, которые легко высаждаются водой при разбавлении в первоначальном виде. С ионами тяжелых металлов они образуют комплексы типа  $M \cdot \text{LXXXIV}$ , где  $M = \text{Mn, Co, Ni, Cu}$  [517]. Аналогичные комплексы образуют 5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-3(2H)-селен [533].

Цианид калия в щелочной среде переводит 3-метокси(метилмеркапто)-6- $R$ -1,2,4-триазины в соответствующие бис(1,2,4-триазин-5-илы) [15, 55].

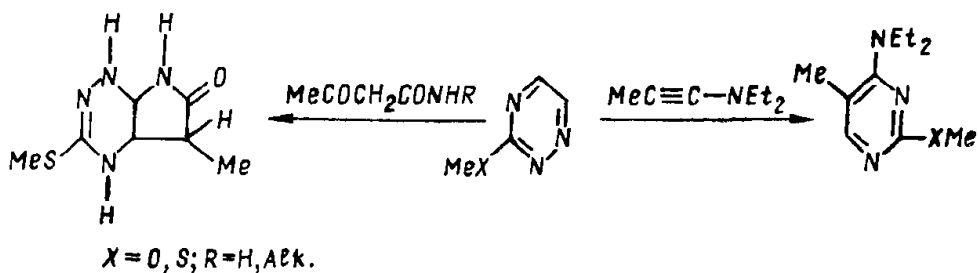
1-Метил-3-метилмеркапто(метокси) - 5  $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазиний-иодиды под действием щелочи претерпевают перегруппировку с образованием замещенных 1,2,4-триазолов, а в случае  $R_{(6)} = \text{H}$  образуется и замещенный 1,2,4-триазин-6(1H)-он [54].

При действии на замещенные 1,2,4-триазин-3(2H)-оны гидроксиламином- $\theta$ -сульфокислоты в водной щелочи образуется замещенный имидазолон-2, а при действии хлорамина или гипохлорита натрия выделяют производные триазола [584—586]. Механизмы действия этих реагентов различны. Гидроксиламином- $\theta$ -сульфокислота выступает в роли аминирующего агента и при реакции с триазином происходит присоединение аминогруппы по второму атому азота кольца, вследствие чего ослабляется связь  $N_{(1)} - N_{(2)}$  кольца, ведущая к ее разрыву. Нестойкий интермедиат стабилизируется за счет отщепления азота с образо-

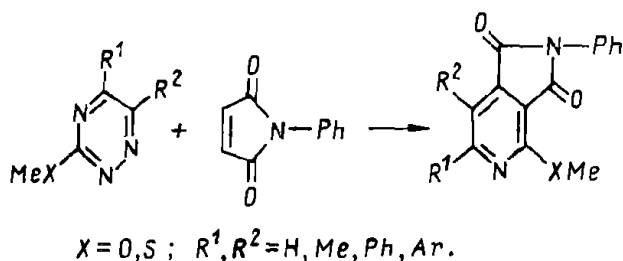
ванием соответствующего имидазолон-2. Хлорамин выступает в качестве эффективного хлорирующего агента. Хлорирование, по-видимому, происходит по второму атому азота кольца с образованием нестабильного 2-хлортриазина. За счет недостатка электронной плотности на N<sub>(2)</sub>, вследствие большой электроотрицательности хлора, и захвата неподеленной пары электронов N<sub>(4)</sub> кольца, связь N<sub>(4)</sub>—C<sub>(3)</sub> разрывается при атаке аммиака с одновременным удалением атома хлора и последующим образованием N-карбамоилпроизводного триазола. Стабилизация происходит за счет отщепления N-карбамоильной группы. Предполагают, что реакция триазина с гипохлоритом натрия имеет сходный механизм:



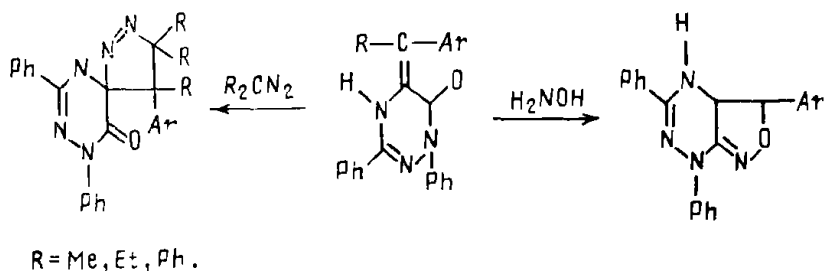
3-Метокси(метилмеркапто)-1,2,4-триазины вступают в реакции циклоприсоединения с производными ацетилена при 0°С, образуя производные пиримидина через промежуточное бициклическое соединение [587]. Замещенный амид ацетоуксусной кислоты присоединяется к 3-метилмеркапто-1,2,4-триазиону по положениям 5—6 триазинового кольца с образованием бициклической системы: замещенных пирроло-[3,2-*e*]-триазинов. Процесс протекает в среде органического растворителя (CHCl<sub>3</sub>, ТГФ) в присутствии кислот (CF<sub>3</sub>COOH) [588]:



Взаимодействие N-фенилмалеинимида с 3-замещенными 1,2,4-триазинами протекает по механизму Дильса—Альдера и ведет к получению двух продуктов: 1(Н)-пирроло-[3,4-с]-пиридин-1,3(2Н)-диону и бис-аддукту (азапентацикло[5,5,2,0<sup>2,6</sup>,0<sup>8,12</sup>]-тетрадек-13-ен). В отличие от присоединения, описанного в работе [587], N-фенилмалеинимид присоединяется по положениям 3 и 6 триазинового кольца, с образованием трициклического интермедиата с двойной связью между атомами азота триазинового кольца. Распад интермедиата с выделением азота ведет к дигидропроизводному пиридина, которое присоединяет N-фенилмалеинимид с образованием бис-аддукта или дегидрируется с образованием 1(Н)-пирроло-[3,4-с]-пиридин-1,3(2Н)-диона [589]:



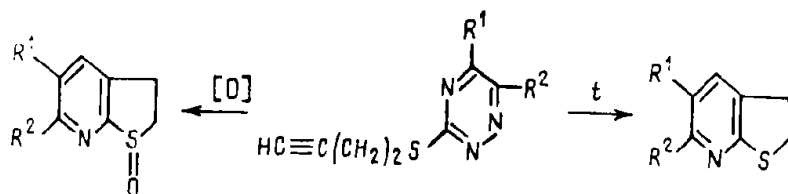
5-Арилиден-1,2,4-триазин-6(1Н)-оны вступают в реакции, характерные для  $\alpha, \beta$  непредельных карбонильных соединений с различными производными гидразина, гидросиламина, тиомочевинной и др. В результате взаимодействия выделяют различные продукты, представляющие сложные конденсированные системы [590]. В зависимости от применяемого агента условия реакции различны. Например, реакцию с гидразингидратом проводят кипячением в уксусной кислоте; реакцию с диазоалканами в этаноле; реакцию с гидросиламином или тиомочевинной — при кипячении в спиртовой щелочи (KOH):



5,6-Дифенил-1,2,4-триазин-3(2Н)-тион с хлоруксусной кислотой,  $\alpha$ -галогенкетонами образует замещенные триазоло-[3,2-б]-1,2,4-триазин-3-тионы [591], а при кипячении с монохлорацетил-

мочевинами в водно-спиртовой щелочи получают замещенные триазирилмочевины [592].

Для 3-алкилмеркапто-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазинов, имеющих концевую тройную связь, характерна реакция Дильса—Альдера по тройной связи алкильного радикала с триазиновым кольцом. Присоединение происходит по положениям 3 и 6 триазинового кольца с образованием бициклического интермедиата. За счет отщепления азота интермедиат переходит в производное пиридина. Углеводородная цепочка в алкилиле образует конденсированный цикл между серой триазинового кольца и тройной связью алкинила с образованием 2,3-дигидротриено-[2,3-б]-пиридина. Если исходный триазин окисляют м-хлорпербензойной кислотой, то образуется сульфоксид, который самопроизвольно циклизуется в 1-оксо-2,3-дигидротриено-[2,3-б]-пиридин. Аналогичные продукты получают и при окислении 3-(4-бутенмеркапто)-5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазина [575]:

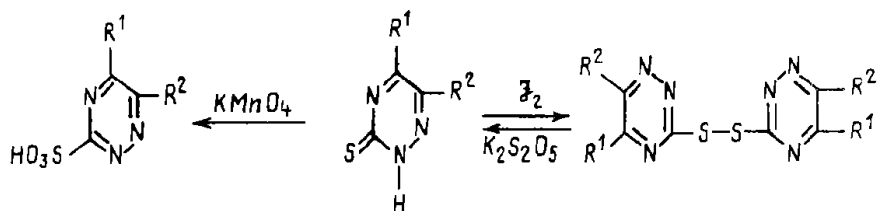


В реакцию Дильса—Альдера вступают и 5(4-бутинилмеркапто)-3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазины. Присоединение происходит по связи  $N_{(2)}$ - $C_{(5)}$  с образованием промежуточного интермедиата, стабилизирующегося за счет отщепления нитрила и последующей конденсации при 210—220° С в 1,3,5-триизопропилбензоле в 2,3-дигидротриено-[2,3-*d*]-пиримидин [88].

Восстановление замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов (тионов) ведут обычными восстанавливающими агентами:  $LiAlH_4$ ,  $NaBH_4$ ,  $Zn/AsOH$ , на никеле Ренея, электрохимически, реактивами Гриньяра. Обычно выделяют 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-оны (тионы). Замещенные 1,2,4-триазин-5(2H)-оны восстанавливаются до дигидротриазинов в случае применения реактивов Гриньяра, а при применении  $LiAlH_4$  выделяют смесь дигидро-, тетрагидротриазинов (см. разд. 8).

При действии на 5- $R$ -1,2,4-триазин-6(1H)-тионы галоидарилами выделяют 5- $R$ -6-арилмеркапто-1,2,4-триазины, которые окисляются надкислотами, например, м-хлорпербензойной кислотой, до 6-арилсульфинил- или 6-арилсульфонил-1,2,4-триазинов [573]. 5- $R$ -1,2,4-триазин-3(2H)-оны окисляются надкислотами или свободным бромом до 5- $R$ -1,2,4-триазин-3(2H),6(1H)-дионов [53], 6- $R$ -1,2,4-триазин-3(2H)-оны окисляются пероксидом водорода в уксусной кислоте до 6- $R$ -1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионов [556]. При наличии заместителя в положении 5 кольца

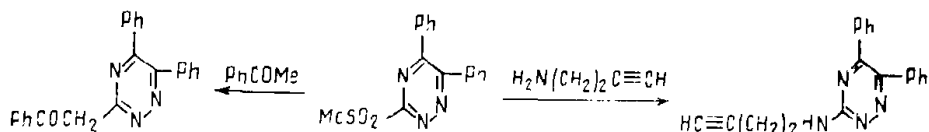
окисление надкислотами ведет к раскрытию цикла с образованием замещенного семикарбазида, а не 3-гидрокси-1,2,4-триазин-1-оксиду [233, 563, 593]. Окисление замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-тионов протекает иначе и затрагивает тиоксогруппу. Так, окисление перманганатом калия ведет к выделению 5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-3-сульфокислоты [594]. Окисление 3-метилмеркаптотриазинов KMnO<sub>4</sub> или надкислотами приводит к образованию 3-метилсульфонилтриазинов [59, 546]. При окислении иодом в содовом растворе (2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) или HNO<sub>3</sub> соединения LXXXIV переходят в дисульфиды, которые регенерируются при действии сернистого натрия или K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в исходные соединения [520, 594, 597]. При проведении окисления 25% HNO<sub>3</sub> происходит разрушение триазинового кольца с образованием дикарбоцильных соединений [551]:



**3-Метилсульфонил-5,6-дифенил-1,2,4-триазин** [59]. Раствор 4,6 г (30 ммоль) KMnO<sub>4</sub> в 150 мл H<sub>2</sub>O прибавляют при перемешивании к раствору 4,2 г (15 ммоль) 3-метилмеркапто-5,6-дифенил-1,2,4-триазина, 0,5 г тетра-н-бутил-аммоний бромид, 30 мл AcOH в 100 мл бензола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 16 ч. Затем добавляют насыщенный раствор гидросульфита натрия до исчезновения окраски и обесцветенный раствор нейтрализуют твердым K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Бензольный слой отделяют и сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гексан. Выход продукта с т. пл. 139–140° С составляет 3,5 г (75%).

Метилсульфонилгруппа в 3-метилсульфонил-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазинах довольно подвижна и легко замещается другими функциональными группами [59, 595, 596]. Например, при действии 4-амино-1-бутана в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или диметилформамиде происходит замещение метилсульфонилгруппы с образованием 3(3-бутиламино)-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазина. Метилсульфонилгруппа также легко замещается при действии натриймалоинового или натрийацетоуксусного эфира, что является общим методом введения алкильного заместителя в положение 3 триазинового кольца. Для замены метилсульфонилгруппы могут использоваться и менее активные агенты, например кетоны. При действии ацетофенона в ТГФ в присутствии гидроксида натрия происходит замещение на остаток кетона:





## 5.4. Применение карбонильных соединений

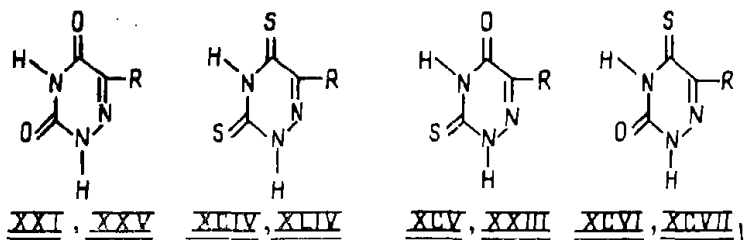
Некоторые производные 1,2,4-триазинов (тионов) могут найти применение в качестве пестицидов и фармакологически активных соединений. 3-Алкоксибензо-1,2,4-триазины можно применять в качестве фунгицидов и акарицидов [598]. Замещенные 3-меркаптотриазины активны в качестве гербицидов, фунгицидов, инсектицидов, акарицидов. Соединения в дозах 22,4 кг/га уничтожают щирцу и росичку. 2-Бензил-3-бензилмеркапто-1,2,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин в концентрациях 0,5 г/л эффективен против *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и др. [599]. 5-Оксиамино-3-оксо-2,3-дигидро-1,2,4-триазины активны против широколистных злаковых, однолетних и многолетних сорняков [293]. В отношении одно- и многолетних сорняков эффективны и производные 1,2,4-триазин-5(4H)-она [600]. Замещенные 5-оксо-2,5-дигидротриазины в дозе 12,5—400 г/га обладают до- и после всходовой гербицидной активностью [601]. Некоторые замещенные 1,2,4-триазин-5-оны активно уничтожают сорные растения в посевах сои, картофеля, хлопчатника, кукурузы, пшеницы, ячменя и риса [602, 603]. 3-Оксогексагидро-1,2,4-триазины обладают гербицидным действием против злаковых и широколистных сорняков, а также фунгицидным действием на *Fusarium oxysporum* [604]. 1,2,4-Триазины-3(2H)-оны, содержащие заместитель в положении 2 кольца (ион одновалентного металла), применяют в качестве бактерицидных агентов [72]. В качестве биологически активных веществ нашли применение производные 1,2,4-триазин-6(1H)-онов [605]. Различные замещенные 1,2,4-триазин-3(2H)-онов (тионов) [606—611] и 1,2,4-триазин-5(2H)-онов [612—614] могут найти применение как фармакологически активные вещества, обладающие противовоспалительным и противовирусным действием, антитромбическим действием.

## 6. ДИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

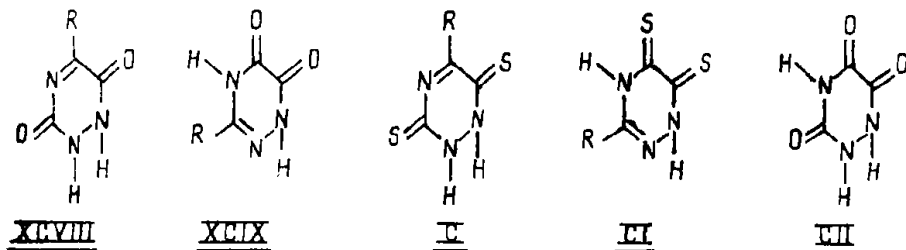
### 6.1. Физические и спектральные свойства

В отличие от соединений ряда бензола, где хиноны занимают не столь значительное место, соединения типа 6-R-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-дионов (тионов) весьма характерны для

химии 1,2,4-триазинов. К ним относят: 1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион (6-азаурацил) (**XXI**); 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дитион (**XCIV**); 1,2,4-триазин-3(2Н)-тион-5(4Н)-он (**XCIV**); 1,2,4-триазин-3(2Н)-он-5(4Н)-тион (**XCVI**) и их 6 замещенные соединения, соответственно: **XXV**, **XLIV**, **XXIII**, (**XCVII**):

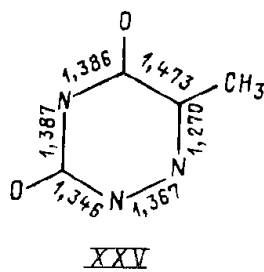
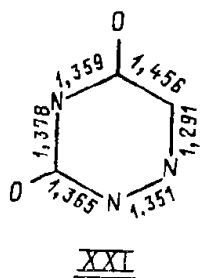


Относительно реже встречаются 5-R-1,2,4-триазин-3(2Н), 6(1Н)-дионы (**XCVIII**); 3-R-1,2,4-триазин-5(4Н),6(1Н)-дионы (**XCIX**); 5-R-1,2,4-триазин-3(2Н),6(1Н)-дитионы (**C**); 3-R-1,2,4-триазин-5(4Н), 6(1Н)-дитионы (**CI**); 1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н),6(1Н)-трионы (**CI**), а также продукты замещения одной из оксогруппы на тионную:



6-Азаурацил и его производные представляют собой твердые кристаллические вещества, нерастворимые в воде и кислотах, хорошо растворимые в щелочах с образованием солей. Стабильны при хранении, имеют довольно высокие температуры плавления. Серосодержащие 6-азаурацилы в большинстве случаев окрашены (от желтого до красного цвета), кислородсодержащие — бесцветны.

Для 6-азаурацила и 5-метил-6-азаурацила по данным ИК-спектроскопии рассчитаны длины связей в молекулах. Найдено, что введение в триазиновое кольцо такого малосклонного к сопряжению радикала как метил, вызывает изменение длин связей в кольце. Аналогичные результаты были получены по данным рентгеноструктурного анализа [615—617]:



На основании частот валентных колебаний ИК-спектров рассматриваемых соединений были рассчитаны значения  $\pi$ -электронной плотности на атомах азота триазинового кольца (табл. 18). Как видно из данной табл.,  $\pi$ -электронная плот-

Таблица 18

$\pi$ -Электронная плотность на атомах азота триазинового кольца [618]

Соединение	$N_2$	$N_4$
1,2,4-Триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	1,676	1,757
6-Метил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	1,685	1,757
1,2,4-Триазин-3(2Н),5(4Н)-дитион	1,675	1,750
1,2,4-Триазин-3(2Н)-тион-5(4Н)-он	1,655	1,749
1,2,4-триазин-3(2Н)-он-5(4Н)-тион	1,694	1,760

ность существенно выше на четвертом атоме азота кольца. Введение заместителя в положение 6 триазинового кольца незначительно увеличивает  $\pi$ -электронную плотность на втором атоме азота кольца.

6-Азаурацил и его производные обладают кислотными свойствами [619—623].  $pK_a$  6-азаурацила меньше  $pK_a$  нитрофенола и равно  $pK_a$  сероводорода. Серосодержащие 6-азаурацилы обладают более кислотными свойствами, причем  $pK_a$  зависит от положения тионной группы в триазиновом кольце и количества тионных групп. Введение алкильного заместителя в положение 6 кольца несколько уменьшает кислотные свойства (табл. 19).

6-Азаурацил представляет собой 2-основную кислоту, соответственно чему определены константы диссоциации по двум ступеням:  $pK_{a_1}=7,00$ ,  $pK_{a_2}=12,9$ ; для 5-метил-6-азаурацила:  $pK_{a_1}=7,48$ ,  $pK_{a_2}=13,4$  [624].

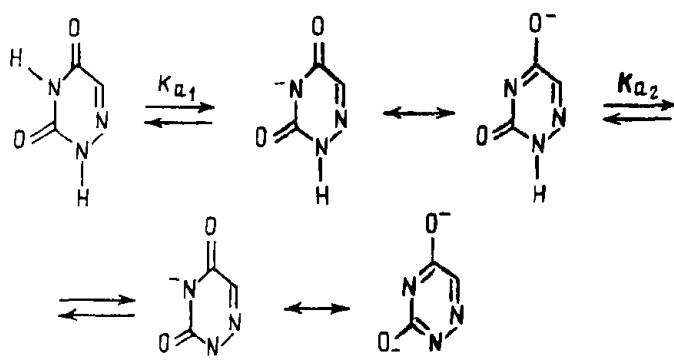
Путем сравнения констант ионизации 6-азаурацила определено, что большей кислотностью обладает водород при четвертом атоме азота кольца. Константа ионизации на первой ступени определяется диссоциацией водорода при четвертом ато-

Таблица 19

$pK_a$  производных 6-азаурацила в различных средах [619]

Соединение	Вода	Метапол
1,2,4-Триазин-3(2H),5(4H)-дион	$7,00 \pm 0,06$	$11,29 \pm 0,04$
6-Метил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион	$7,42 \pm 0,04$	$11,62 \pm 0,08$
1,2,4-Триазин-3(2H),5(4H)-дитион	$5,66 \pm 0,04$	—
1,2,4-Триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он	$5,98 \pm 0,04$	$10,52 \pm 0,04$
6-Метил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он	$6,39 \pm 0,05$	$10,42 \pm 0,05$
1,2,4-Триазин-3(2H)-он-5(4H)-тион	$6,33 \pm 0,04$	—

ме азота, константа ионизации на второй ступени — диссоциацией связи при втором атоме азота кольца. С учетом таутомерии 6-азаурацила и его производных, по-видимому, определялись константы диссоциации таутомерных 3,5-дигидроксо-1,2,4-триазинов:

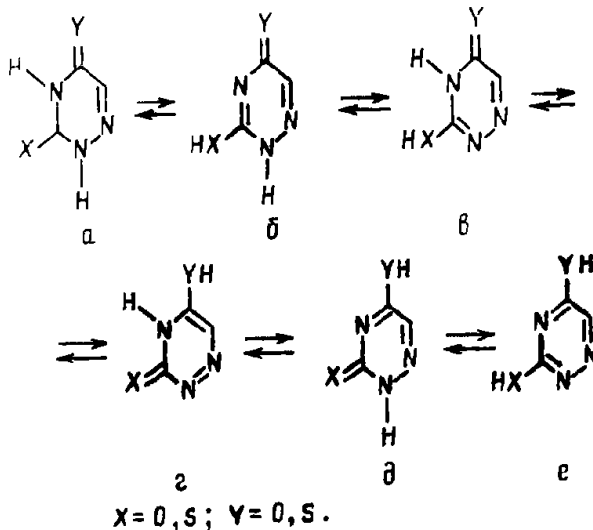


Кислотные свойства продуктов алкилирования 6-азаурацила и его тиоаналогов по атомам азота кольца существенно зависят от положения заместителя в кольце (табл. 20).

Значения  $pK_a$  некоторых 1,2,4-триазинов

Соединение	$pK_a$	Ссылка
3-Метилтио-1,2,4-триазин-5(2H)-он	5,94	[623]
5-Метилтио-1,2,4-триазин-3(2H)-он	9,18	[623]
2-Метил-1,2,4-триазин-3,5(4H)-дион	6,99	[621]
4-Метил-1,2,4-триазин-3(2H),5-дион	9,52	[621]
2-Метил-1,2,4-триазин-3,5-(4H)-дитион	5,76	[622]
4-Метил-1,2,4-триазин-3(2H),5-дитион	7,37	[622]
2-Метил-1,2,4-триазин-3-тион-5(4H)-он	6,24	[622]
4-Метил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5-он	8,12	[622]
2-Метил-1,2,4-триазин-3-он-5(4H)-тион	6,25	[622]
4-Метил-1,2,4-триазин-3(2H)-он-5-тион	8,57	[622]

Широкое изучение спектральных характеристик 6-азаурацила и его тиоаналогов, а также производных показало, что соединения могут находиться в шести таутомерных формах, причем в нейтральной и кислой средах преобладает форма *a* (кетонная), а в щелочной среде форма *e*:



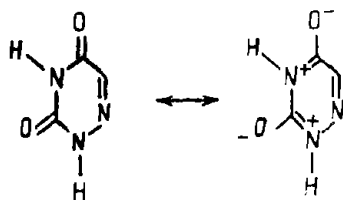
ИК-спектры производных 6-азаурацила содержат характеристические полосы поглощения карбонильных групп в области  $1670-1740\text{ см}^{-1}$ , тионных групп —  $1120-1210\text{ см}^{-1}$ , связи  $\text{NH} - 3350-3430\text{ см}^{-1}$  [81, 311, 312, 618, 625—628]. Типичный



Рис. 9. ИК-спектр (КВг) 6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона [304]

спектр производного 6-азаурацила приведен на рис. 9. Отнесение полос 6-трет-бутил-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона (см. рис. 9) следующее (КВг): 3120 и 3220  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH}}$ ), 1591  $\text{см}^{-1}$  ( $\delta_{\text{NH}}$ ), 1738 и 1677  $\text{см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) [304].

Валентные колебания карбонильных групп в ИК-спектрах 6-азаурацилов находятся в области 1670—1740  $\text{см}^{-1}$ , причем  $\nu_{\text{C=O}}$  в положении 5 кольца сдвинуто в ближнюю область, по сравнению с  $\nu_{\text{C=O}}$  в положении 3 кольца.  $\nu_{\text{C=O}}$  зависит от растворителя, например, в диоксане  $\nu_{\text{C=O}}$  для 6-метил-XXI — 1729, 1714  $\text{см}^{-1}$ , 6-трет-бутил-XXI — 1732, 1708  $\text{см}^{-1}$ , 6-метил-меркапто-XXI — 1730, 1717  $\text{см}^{-1}$ ; в ДМСО соответственно: 1721 и 1697  $\text{см}^{-1}$ , 1712 и 1696  $\text{см}^{-1}$ , 1712 и 1697  $\text{см}^{-1}$  [81]. Форма полосы поглощения карбонильных групп зависит от наличия заместителей при атомах азота кольца. Это обусловлено взаимным влиянием карбонильных групп (эффект сочетания), сходным с мезомерными эффектами в обычных амидах:



На практике эффект сочетания используется для определения строения N-алкилзамещенных 6-азаурацилов. На рис. 10 показаны участки спектра, соответствующего поглощению карбонильных групп. Заместитель в положении 4 кольца обуславливает такие особенности спектра, как наличие двух хорошо разрешенных полос в сочетании со сдвигом более длинноволновой полосы из них 1700  $\text{см}^{-1}$  (характерной для 6-азаурацила) до 1672—1687  $\text{см}^{-1}$ . Заместитель в положении 2 кольца ухудшает разрешение полос, но не вызывает существенного сдвига полос поглощения. При совместном влиянии заместителей при вто-

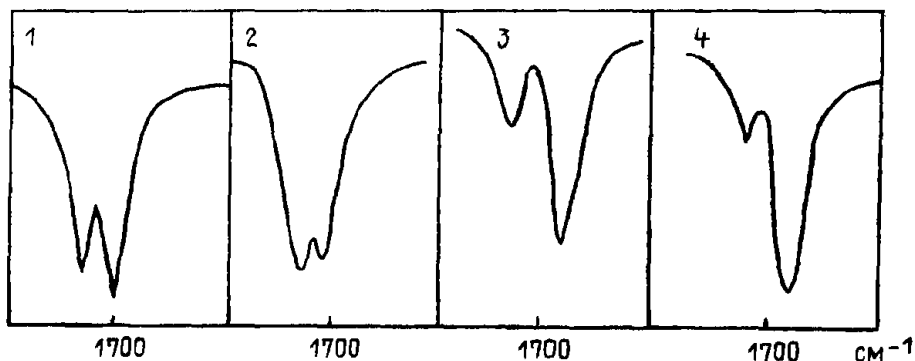


Рис. 10. Участки ИК-спектров в области карбонильных колебаний производных 6-азаурацила:

1 — 6-азаурацил, 2 — 1-этил-6-азаурацил, 3 — 3-этил-6-азаурацил, 4 — 1,3-диэтил-6-азаурацил [626]

ром и четвертом атомах азота кольца ИК-спектр приближается к ИК-спектру 4-замещенного триазина [626].

Довольно близко к полосам поглощения карбонильных групп примыкает полоса поглощения связи  $C=N$ , имеющая большую интенсивность и расположенная в области  $1620—1670\text{ см}^{-1}$ .

В области  $3340—3430\text{ см}^{-1}$  расположены валентные колебания связи  $NH$ , имеющие широкие интенсивные полосы в твердом или концентрированном состоянии и мало пригодные для установления строения триазинов. В спектрах разбавленных растворов имеются узкие полосы в области  $3340—3430\text{ см}^{-1}$ , которые могут быть использованы для идентификации соединений. Связь  $N_{(2)}H$  характеризуется более высокой частотой поглощения ( $3400—3430\text{ см}^{-1}$ ), а полоса поглощения связи  $N_{(4)}H$  лежит в области  $3340—3380\text{ см}^{-1}$  [625].

Полосы поглощения, соответствующие связям  $C-N$ , малохарактерны и могут быть использованы для идентификации триазинов при отсутствии водорода на атомах азота кольца и расположены в области  $3080\text{ см}^{-1}$ . Валентные колебания групп  $N-Me$  расположены в области  $2800—2995\text{ см}^{-1}$  и представляют собой группу полос. Значения некоторых полос поглощения для производных 6-азаурацилов приведены в табл. 21.

Довольно широко описаны электронные спектры производных 6-азаурацила [6, 533, 311, 312, 620—622, 629, 630]. Электронный спектр 6-азаурацила имеет четкий максимум при  $261\text{ нм}$  в диоксане, этаноле [621], триметилфосфате [629] и  $259\text{ нм}$  в воде при  $pH\ 3$  [621, 622], характерный для карбонильной группы, сопряженной с двойной связью. Электронные спектры производных 6-азаурацила приведены на рис. 11, а, где видно, что в кислой среде ( $pH\ 2$ ) наблюдается максимумы поглощения, характеризующие таутомерную форму *a*. Замена

## Спектральные характеристики производных 6-азаурацила

Соединение	ИК-спектр (KBr), см <sup>-1</sup>	Ссылка
1,2,4-Триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	3378,3423 ( $\nu_{NH}$ ), 1731,1703 ( $\nu_{C=O}$ )	[618, 625]
1,2,4-Триазин-3(2Н)-тион-5(4Н)-он	3370,3407 ( $\nu_{NH}$ ), 1723 ( $\nu_{C=O}$ ), 1191 ( $\nu_{C=S}$ )	[618, 625]
1,2,4-Триазин-3(2Н)-он-5(4Н)-тион	3372,3423 ( $\nu_{NH}$ ), 1739 ( $\nu_{C=O}$ ), 1170 ( $\nu_{C=S}$ )	[618, 625]
1,2,4-Триазин-3(2Н), 5(4Н)-дитион	3354,3403 ( $\nu_{NH}$ ), 1128 ( $\nu_{C=S}$ )	[618, 625]
6-Метил-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион	1729,1714 ( $\nu_{C=O}$ ), 1613 ( $\nu_{C=N}$ ), 1372 ( $\nu_{Me}$ )	[81]
6-Метилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион	1730,1717 ( $\nu_{C=O}$ ), 1570,1577 ( $\nu_{C=N}$ ), 1428 ( $\nu_{Me}$ ), 660 ( $\nu_{C-S}$ )	[81]
3,5-Диметилмеркапто-1,2,4-триазин	3062 ( $\nu_{C-H}$ ), 2844,2934,3006 ( $\nu_{S-Me}$ )	[625]
2,4-Диметил-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион	3084 ( $\nu_{C-H}$ ), 2815,2954,2991 ( $\nu_{N-Me}$ ), 1722,1680,1667 ( $\nu_{C=O}$ )	[625]
2,4-Диметил-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дитион	3077 ( $\nu_{C-H}$ ), 2806,2946,2990 ( $\nu_{N-Me}$ ), 1095 ( $\nu_{C=S}$ )	[625]
2,4-Диметил-1,2,4-триазин-3-тион-5-он	2805,2950,2992 ( $\nu_{N-Me}$ ), 3078 ( $\nu_{C-H}$ )	[625]
2,4-Диметил-1,2,4-триазин-3-он-5-тион	2807,2949,2983 ( $\nu_{N-Me}$ ), 3081 ( $\nu_{C-H}$ )	[625]

оксогруппы на тиоксо в положении 3 кольца вызывает bathochromный сдвиг основного максимума до 265 нм и появление нового максимума при 210 нм, а также скрытого максимума при 300 нм. Введение атома серы в положение 5 кольца вызывает значительные изменения в электронных спектрах: присут-

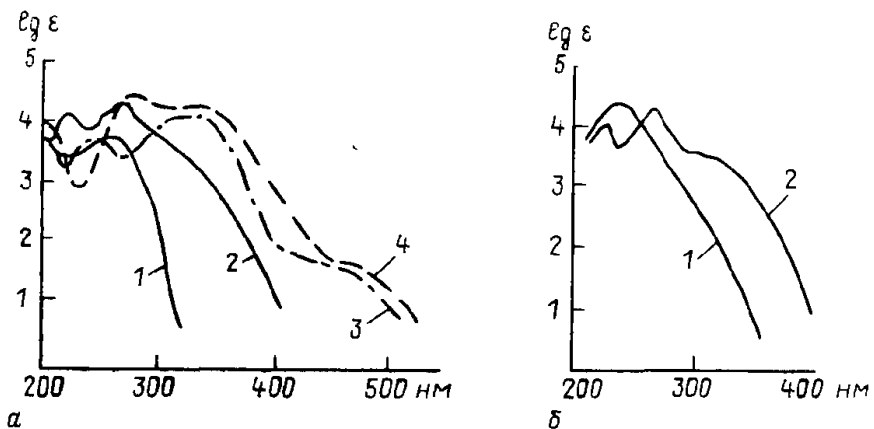


Рис. 11. УФ-спектры производных 6-азаурацила (95% EtOH):

а — 1 — 6-азаурацил; 2 — 2-тио-6-азаурацил; 3 — 4-тио-6-азаурацил; 4 — 2,4-дитио-6-азаурацил. б — 1 — 2-метилмеркапто-6-азаурацил; 2 — 2-тио-6-азаурацил [622]



ствуют две интенсивные полосы поглощения при 244 и 324 нм и широкий низкоинтенсивный максимум при 450 нм. Электронный спектр 1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дитиона имеет три основных максимума: два интенсивных максимума при 278 и 320 нм и широкий низкоинтенсивный максимум при 460 нм. Видно, что наличие максимума поглощения при 460 нм характеризует наличие тионной группы в положении 5 кольца. Широкий максимум при 450—460 нм относят к  $n \rightarrow \pi^*$ -электронному переходу. Высокая интенсивность ( $\lg \epsilon = 3,61-4,50$ ), а также некоторое снижение интенсивности с уменьшением полярности растворителя (в ряду этанол  $\rightarrow$  диоксан  $\rightarrow$  циклогексан) позволяют отнести все остальные максимумы поглощения в спектрах к  $\pi \rightarrow \pi^*$ -электронным переходам.

На рис. 11, б показаны электронные спектры 3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(2Н)-она и 1,2,4-триазин-3(2Н)-тион-5(4Н)-она, которые существенно различаются. В спектре метилированного триазина в кислой среде наблюдают два максимума поглощения: выраженный при 237 нм ( $\lg \epsilon = 4,3$ ) и скрытый при 280 нм ( $\lg \epsilon = 3,3$ ). По сравнению с исходным соединением наблюдается гипсохромный и гипсохромный сдвиг скрытого максимума при 300 нм, а наиболее коротковолновый максимум при 210 нм претерпевает гиперхромный и батохромный сдвиг. Интенсивный максимум XCV при 265 нм вообще исчезает. Изменения, происходящие в УФ-спектре продукта метилирования триазина XCV, свидетельствуют о том, что группа  $C=S$  входит в состав основного хромофора триазина XCV.

В отличие от продуктов метилирования по сере, введение алкильных заместителей в положения 2 и 4 триазинового кольца практически не влияет на максимумы поглощения в электронных спектрах триазинов, что является неоспоримым доказательством существования производных 6-азаурацила в таутомерной форме *a*.

Увеличение pH среды сдвигает таутомерное равновесие серосодержащих 6-азаурацилов в сторону таутомерных форм *b*—*e*. Электронные спектры показывают, что в щелочной среде эти соединения находятся в форме моно- или бис-анионов (табл. 22).

В спектрах ПМР наблюдают сигналы протонов заместителей в триазинном кольце. Химические сдвиги протонов имеют обычные значения. Наиболее широко изучены спектры ПМР рибонуклеозидных производных 6-азаурацила. Изучены спектры ЯМР— $C^{13}$  продуктов метилирования производных 6-азаурацила [634].

Изучена также передача дальнего спин-спинового взаимодействия между протонами в 1,3-двинил-6-азаурациле и показано, что основной вклад во взаимодействие протонов осуществляется через две обычные ковалентные связи  $H_{(5)}-C-C-N_{(6)}$  и гипервалентную связь  $N_{(6)} \dots H_{(6)}$  [635].

Максимумы поглощения в УФ-спектрах серосодержащих 6-азаурацилов  
в различных средах [622]

Соединение	pH	Форма*	$\lambda_{max}$ , мμ
1,2,4-Триазин-3(2Н),5(4Н)- дитион	1,9	I	273, 320, 460
	9,0	II	280, 340
	13,0	III	268, 317, 460
1,2,4-Триазин-3(2Н)-тион- 5(4Н)-он	Этанол	I	284, 336, 470
	1,9	I	220, 264, 301
	9,0	II	224, 255, 310
1,2,4-Триазин-3(2Н)-он- 5(4Н)-тион	13,0	III	222, 255, 312
	Этанол	I	224, 265, 298
	1,9	I	244, 324, 450
	9,0	II	246, 335, 420
	13,0	III	244, 232, 450
Этанол	I	244, 330, 450	

\* Примечание: I — нейтральная форма, II — моноанион, III — дианион

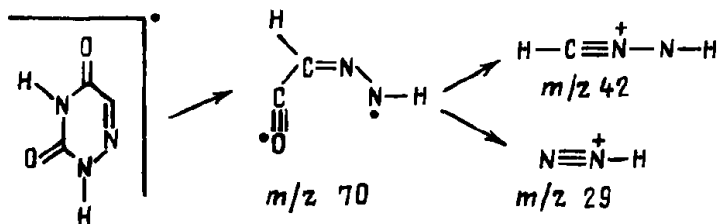
В табл. 23 приведены химические сдвиги протонов в спектрах ПМР продуктов метилирования производных 1,2,4-триазина, а также других производных.

Таблица 23

Химические сдвиги протонов в спектрах ПМР замещенных  
6-азаурацилов [311]

Соединение	Растворитель	ПМР, δ, м. д
3-Метилмеркапто-6-фенил-1,2,4- триазин-5(4Н)-он	DMCO-D <sub>6</sub>	2,56 (с, MeS)
2-Метил-6-фенил-1,2,4-триазин-3- тион-5(4Н)-он	DMCO-D <sub>6</sub>	3,99 (с, Me-N <sub>(2)</sub> )
2-Метил-3-метилмеркапто-6-фенил- 1,2,4-триазин-5(4Н)-он	DMCO-D <sub>6</sub>	3,82 (с, Me-N <sub>(2)</sub> ) 2,56 (с, MeS)
	CDCl <sub>3</sub>	3,90 (с, Me-N <sub>(2)</sub> ) 2,60 (с, MeS)
2,4-Диметил-6-фенил-1,2,4-триа- зин-3-тион-5-он	DMCO-D <sub>6</sub>	3,95 (с, Me-N <sub>(2)</sub> ) 3,60 (с, Me-N <sub>(4)</sub> )
	CDCl <sub>3</sub>	4,01 (с, Me-N <sub>(2)</sub> ) 3,76 (с, Me-N <sub>(4)</sub> )
3-Метилмеркапто-5-метокси-6- фенил-1,2,4-триазин	DMCO-D <sub>6</sub>	2,66 (с, MeS) 4,06 (с, MeO)
	CDCl <sub>3</sub>	2,70 (с, MeS) 4,10 (с, MeO)

Изучение масс-спектра 6-азаурацила позволило предложить следующую схему фрагментации [639]:

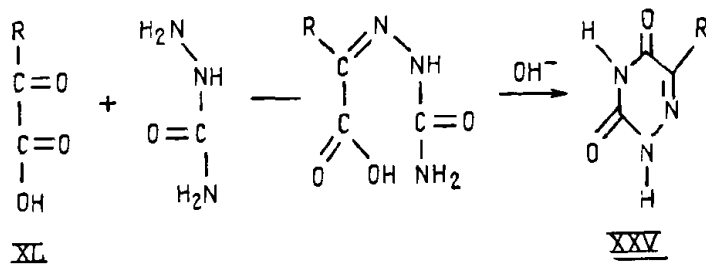


Для 6-азаурацила и его производных проведены полярографические исследования [631—633]. На их основе предложены методики количественного определения триазинов. Потенциал полуволны 6-азаурацила —1,33 В. В работах [636—638] хорошо изучена хроматография производных 6-азаурацилов, особенно содержащих рибонуклеозидный остаток.

## 6.2. Способы получения

### 6.2.1. Синтез замещенных 1,2,4-триазин-3(2H), 5(H)-дионов(тионов)

Существуют различные методы получения производных 6-азаурацила. Чаще всего их получают конденсацией семикарбазида или тиосемикарбазида с  $\alpha$ -кетокислотами и их производными. Синтез проводят в две стадии: вначале получают семикарбазон(тиосемикарбазон) соответствующей  $\alpha$ -кетокислоты, а затем проводят циклизацию. Получение семикарбазона  $\alpha$ -кетокислоты протекает обычно при 20—60° С в водных средах в течение непродолжительного времени (от нескольких минут до 2—3 ч). Продукт реакции выпадает в осадок и его, как правило, не подвергают очистке для последующего синтеза триазина. Циклизацию семикарбазона  $\alpha$ -кетокислоты проводят в различных условиях, в зависимости от природы  $\alpha$ -кетокислоты. Так, в качестве среды успешно применяют этиловый или изопропиловый спирт, иногда с добавкой диметилсульфата [640—643]. Чаще всего для замыкания цикла применяют щелочную среду: водную щелочь, спиртовую щелочь, этилат натрия в этаноле [644—651]. Замыкание цикла происходит также при действии хлористого тионила в пиридине [652]. Циклизацию семикарбазона  $\alpha$ -кетокислоты ведут при повышенных температурах, иногда при кипячении в течение нескольких часов. Полученный триазин выделяют из реакционной смеси подкислением минеральными кислотами:



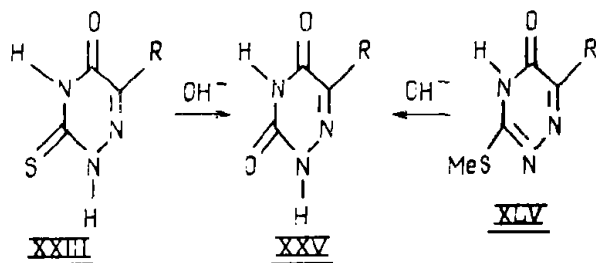
R = H, Alk, Ph, Ar.

### 6-Метил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион [620].

а). *Семикарбазон пировиноградной кислоты*. 2,23 г (0,02 моль) семикарбазида солянокислого растворяют в 10 мл воды и при перемешивании добавляют 0,02 моль свежеперегнанной пировиноградной кислоты небольшими порциями. Выпадает осадок. Через несколько минут осадок отфильтровывают и используют без очистки.

б) *6-Метил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион*. 0,01 моль семикарбазиона пировиноградной кислоты растворяют в 40 мл этиленгликоля и при энергичном перемешивании быстро добавляют к раствору 0,69 г (0,03 моль) натрия в 20 мл этанола. Перемешивание ведут в течение 15 ч. Избыток растворителя вакуумируют при 120°С. Осадок растворяют в горячей воде, подкисляют конц. HCl до pH 2. Охлаждают, фильтруют. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 210—212°С составляет 51%.

Более удобным способом получения производных 1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона является гидролиз 6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она. Еще легче протекает замена серы на кислород при гидролизе 3-метилмеркаптотриазина. Замена группы происходит при кипячении в водной щелочи:



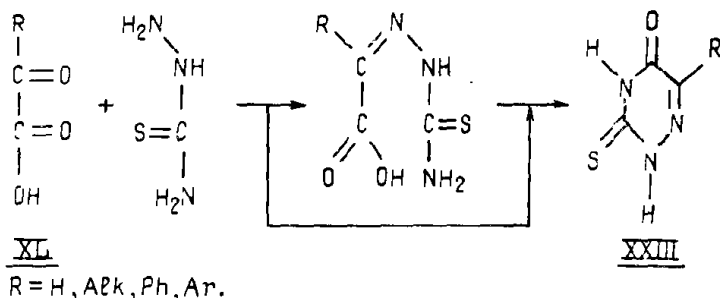
R = H, Alk, Ph, Ar.

Замена тиогруппы на карбонильную происходит также при действии различных окислителей: гипобромида натрия, перманганата калия в щелочной среде, пероксида водорода, иода в щелочной среде [6]. Замещение серы на кислород (т. е. меркаптогруппы на гидроксильную) представляет собой обычное нуклеофильное замещение. Гидроксильный анион — довольно сла-

бый нуклеофильный агент, а сульфгидрильный анион является плохой уходящей группой (в отличие от  $\text{MeS}^-$ ), поэтому гидролиз тионой группы происходит трудно. Применение окислителей способствует связыванию уходящего иона  $\text{HS}^-$  и облегчает гидролиз. В случае пероксида водорода гидролиз ускоряется как за счет высокой нуклеофильности  $\text{HO}_2^-$ -ионов, так и за счет окислительного действия пероксида водорода. По-видимому, в зависимости от конкретных условий проведения гидролиза, имеет место кинетический или термодинамический контроль образования продукта.

**6-Циклогексил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион [653].** 122 мг (2,0 ммоль) 6-циклогексил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она суспендируют в 8 мл воды и при перемешивании добавляют 2 н.  $\text{NaOH}$  до растворения осадка. К полученному раствору при перемешивании порциями добавляют 632 мг (4,0 ммоль)  $\text{KMnO}_4$  в 18 мл горячей воды. Отфильтровывают диоксид марганца, промывают горячей водой. Фильтрат подкисляют конц.  $\text{HCl}$  до pH 5. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из смеси этиловый спирт—вода. Выход продукта с т. пл.  $262\text{--}263^\circ\text{C}$  составляет 89,7%.

**6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-оны** и их метилмеркаптопроизводные получают аналогично производным 6-азаурацила. Тиосемикарбазон  $\alpha$ -кетокислоты подвергают циклизации в водной щелочи ( $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) при нагревании или кипячении. В отличие от синтеза производных 1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-диона триазинтионы можно получать в одну стадию, без выделения тиосемикарбазона  $\alpha$ -кетокислоты. Выход продукта при этом не уменьшается. Реакции в этом случае ведут в кислой среде, этиловом спирте, диметилформамиде при нагревании или кипячении [104, 170, 648, 654—660]:



**6-(o-Метоксибензил)-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он [653].** 2,0 г (7,2 ммоль) 2-фенил-1-(o-метоксибензилдси)-оксазол-5-она, 5 г  $\text{KOH}$  в 150 мл воды кипятят с обратным холодильником 6 ч. Добавляют 0,652 г (7,2 ммоль) тиосемикарбазида и кипятят 1 ч с обратным холодильником. Добавляют активированный уголь, фильтруют. Фильтрат подкисляют уксусной кислотой до pH 3—4. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл.  $157\text{--}158^\circ\text{C}$  составляет 1,5 г (84,1%).

**6-(*o*-Нитрофенил)-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он [627].**

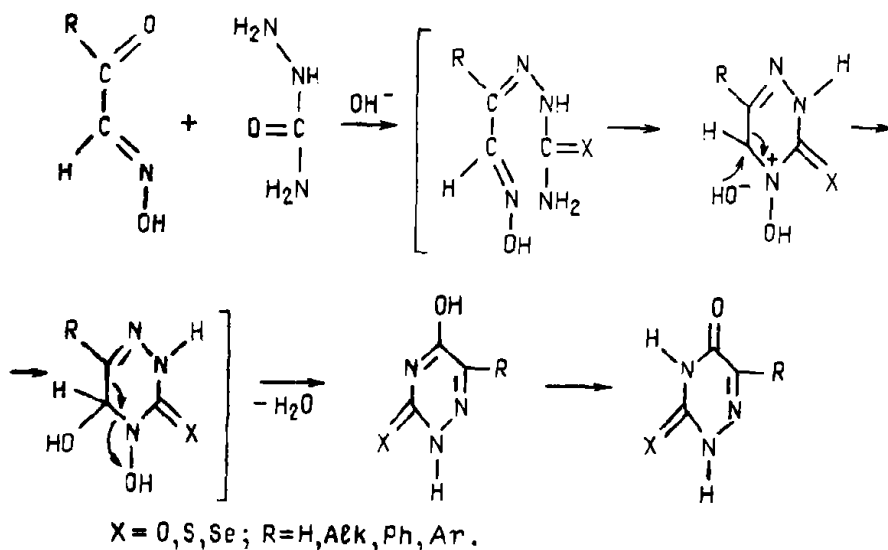
а) Тиосемикарбазон *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты. 4,20 г (20,1 ммоль) *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты, 1,80 г (19,7 ммоль) тиосемикарбазида кипятят непродолжительное время в 250 мл воды. Оставляют на ночь, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Очистку производят перекристаллизацией из смеси этанол/вода.

Выход 4,72 г (85%), т. пл. 187—189° С.

б) 6-(*o*-нитрофенил)-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он, 7,10 г (25,2 ммоль) тиосемикарбазона *o*-нитрофенилпировиноградной кислоты, 4,0 г Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> кипятят 4 ч в 100 мл воды, фильтруют. Фильтрат подкисляют HCl до pH 1. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат при 120° С. Выход продукта с т. пл. 198—200° С составляет 5,76 г (87%).

Часто при получении XXIII используют не  $\alpha$ -кетокислоту, а ее производные, например эфиры, амиды, эфиры  $\alpha$ -оксимов,  $\alpha$ -иминонитрилы, роданины, азлактоны, изатин [306, 649, 664—671].

6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-X-5(4H)-он, где X=O, S, Se, можно получить из соответствующих оксимов семикарбазонов (тио-, селсно) в водной щелочи. Предложен следующий механизм процесса [661—663]:



На первом этапе происходит атака нуклеофила — азота оксимной группы по карбонильному углероду семикарбазонной группы, в результате чего отщепляется амид-ион и образуется циклический катион N-оксида. Следующая за этим атака гидроксил-иона по  $\alpha$ -положению к заряженному азоту вызывает отщепление гидроксильной группы, связанной с азотом, которая уходит в виде воды. Образовавшийся 5-гидрокситриазин изомеризуется в соответствующий 6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-X-5(4H)-он. Механизм реакции доказан методом изотопных меток (при

проведении реакции в воде, содержащей  $O^{18}$ , содержание  $O^{18}$  в молекуле триазина составляет половину от всего количества кислорода в молекуле).

Замещенные 6-азаурацила можно получать и другими методами. Так, при термической обработке 3-арилокси-1,2,4-триазин-5(4Н)-она происходит перегруппировка с выделением замещенного 6-азаурацила [672]. При окислении перманганатом калия в щелочной среде 3-селеноокси-1,2,4-триазин-5(4Н)-она образуется соответствующий XXV [661]. Аналогичные соединения образуются и при окислении 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н),-5(4Н)-диола. Хорошим окислителем в этом процессе является п-бензохинон [673, 674]. При взаимодействии глиоксаля с аминогуанидином в щелочной среде с последующим окислением промежуточного продукта перманганатом калия получают производное 6-азаурацила [675]. Предложен ферментативный способ получения некоторых производных 6-азаурацила [676, 677].

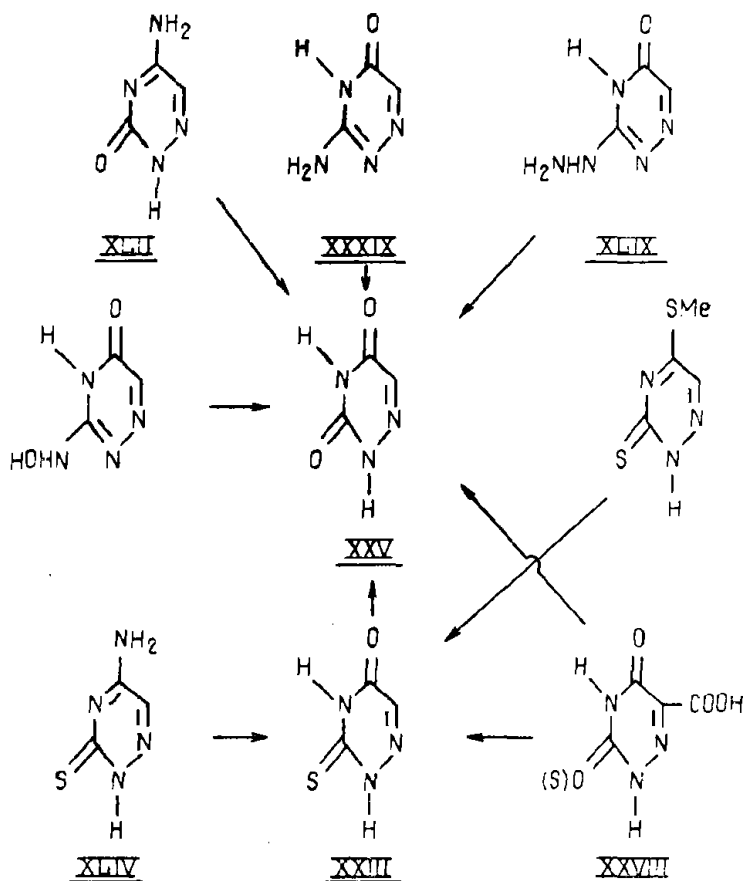
В последнее время применяются методы получения производных 6-азаурацила из ароматических аминов путем наращивания цепи при различных условиях. Так, при диазотировании п-аминофенола с последующим ацилированием и взаимодействием с замещенным амидом получают замещенный гидразин, который при кипячении в кислой или при нагревании в содовом растворе циклизуется в соответствующий XXV [678]. Аналогичные соединения получают в случае, если в качестве исходных аминов применяют замещенный амид п-аминобензолсульфокислоты или 8-аминохинолин [679, 680]. Диазотирование первичных аминов с последующей обработкой соли диазония алкилнитрилами с дальнейшим нагреванием приводит к замещенным 6-азаурацилам. Циклизацию можно проводить в присутствии  $Na_2CO_3$  [681—683].

В работе [684] описан метод получения 2-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-3,5(4Н)-дионов из замещенных урацилов под действием мочевины при высоких температурах (200—220°С). Кипячением в содовом растворе фталоновой кислоты с тиосемикарбазидом, с последующим кипячением в метиловом спирте промежуточного триазина выделяют производное 6-азаурацила [685]. 2-R-триазиндионы можно получать из нитроанилина, цианамиды в присутствии концентрированной HCl с дальнейшим электролизом полученного полупродукта [686].

В работе [687] описан метод получения 2-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-3,5(4Н)-дионов циклизацией азо-гидразиназосоединений в условиях щелочной или термической обработки. В качестве исходного соединения для получения XXV используют производные диуретана, которые легко циклизуются в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия при кипячении [689]. При взаимодействии тиосемикарбазида с  $RNHCOH=N-OH$  в спирте в присутствии концентрированной HCl, через промежуточный продукт присоединения по оксимной группе тиосемикарбазида,

при кипячении в щелочной среде выделяется 6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он [688].

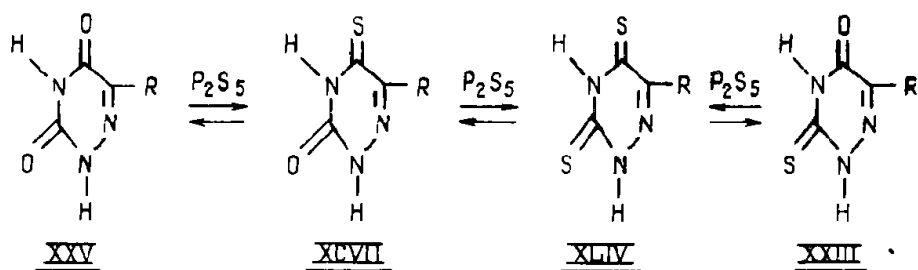
Широко используется метод получения производных 6-азаурацила гидролизом соответствующих амино-, гидразино-гидроксиламинопроизводных триазина. Реакции обычно проводятся в водной среде в присутствии кислот; в уксусной кислоте при кипячении; при действии азотной кислоты. 5-Амино-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тионы гидролизуются в водной среде до 6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-онов. Аналогичные соединения получают при обработке водной или спиртовой щелочью 5-метилмерканто-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тионов. При декарбоксилировании 2,3,4,5-тетрагидро-3,5-дигидрокси-1,2,4-триазин-6-карбоновых кислот образуются производные 6-азаурацила:



**6-Фенил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион** [196]. 22 мг (0,1 ммоль) 6-фенил-5-амино-1,2,4-триазин-3(2H)-она в 4 мл 1 М HCl нагревают на паровой бане в течение 30 мин. Оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, промывают 1 мл 1 М HCl, 2 мл воды. Выход продукта с т. пл. 254–257° С составляет 16,4 мг.



6-R-1,2,4-Триазин-3(2Н)-он-5(4Н)-тион и 6-R-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дитионы получают из соответствующих триазинов **XXV**, **XCIV**, **XCVI**, **XCVII** путем замены кислорода на серу, которая осуществляется обработкой пентасульфидом фосфора в различных средах [99, 102, 106, 169, 198, 228, 230, 630, 690, 691]. Реакцию ведут при кипячении в течение 10—15 ч. Продукт реакции выделяют в несколько приемов, в основном экстракцией из воды диэтиловым эфиром. В зависимости от применяемого растворителя можно одновременно выделить триазинтионы и триазиндитионы. Обычно при проведении реакции в тетралине, ксилоле, пиридине образуется 6-R-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дитион, но можно выделить и 6-R-1,2,4-триазин-3(2Н)-он-5(4Н)-тион, если в качестве исходного соединения взят 6-азаурацил или его 6-замещенное производное. Присутствие воды в реакционной смеси сдвигает равновесие в сторону образования кислородсодержащих триазинов, поэтому реакции проводят в безводных растворителях:

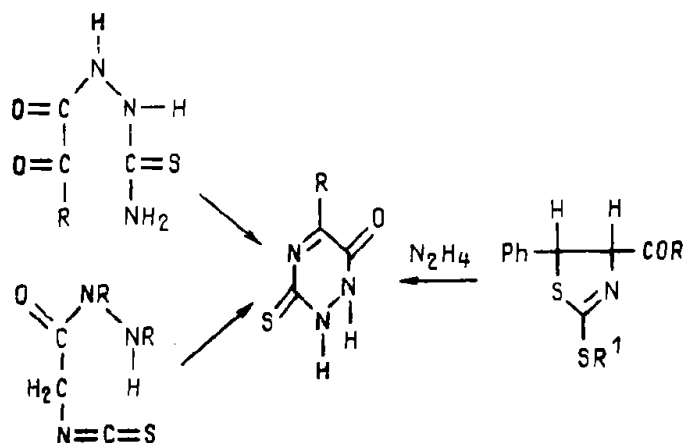


**1,2,4-Триазин-3(2Н),5(4Н)-дитион [623].** 6,45 г (0,05 моль) 1,2,4-триазин-3(2Н)-тион-5(4Н)-она и 15 г пентасульфида фосфора кипятят в 100 мл сухого ксилола в течение 4—5 ч. Осадок отфильтровывают. Продукт экстрагируют эфиром. Эфир испаряют. Очистку продукта производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 218°С составляет 5,15 г (71%).

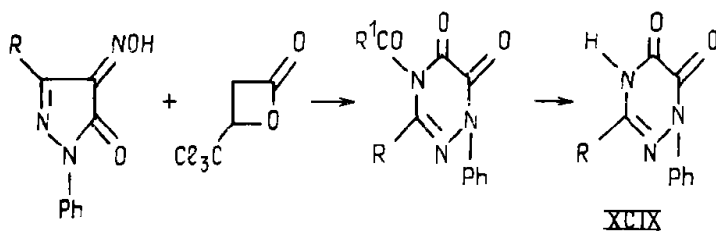
### 6.2.2. Синтез и свойства замещенных 1,2,4-триазин-5(4Н), 6(1Н)-, 3(2Н), 6(1Н)-дионов(тионов) и трионов

Методы получения данных соединений отличаются от методов получения 6-R-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионов(тионов). Описан синтез 5-R-1,2,4-триазин-3(2Н),6(1Н)-дионов при обработке бромом в воде или гипобромидом натрия 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н),6(1Н)-дионов [103, 692]. Однако дальнейшие исследования [693] показали, что при действии этих реагентов на 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н),6(1Н)-дионы происходит раскрытие цикла с образованием производных имидазола. Под действием бензальдегида в уксусной кислоте 5-R-1,2,4-триазин-3(2Н),6(1Н)-дионы переходят в 3-бензилиденаминогидантоны [694].

5-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-6(1H)-он выделяют циклизацией в полярных растворителях 4( $\alpha$ -кетоацил)-тиосемикарбазидов. Если циклизацию ведут в щелочной среде, то выделяют замещенные триазолинтионы [657, 696]. Взаимодействие гидразина с производными 2-алкилмеркаптотиазола также приводит к 5-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион,6(1H)-онам [695]. Описан метод получения аналогичных соединений через гидразины тиоцианаткарбоновых кислот [697]:

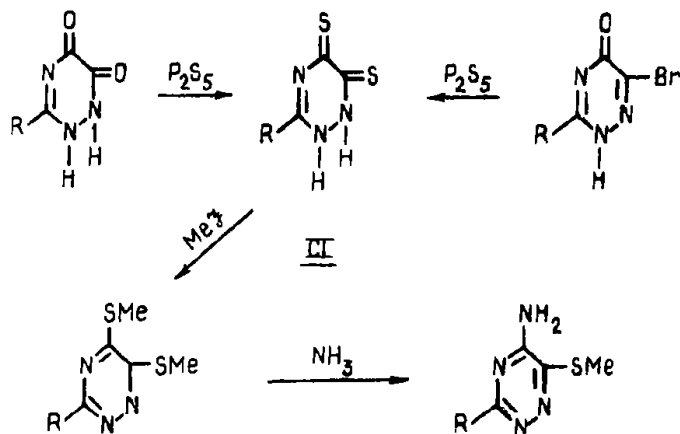


3-R-1,2,4-Триазин-5(4H),6(1H)-дионы получают взаимодействием производных пиразола с  $\beta$ -лактоном, с последующим отщеплением ацильной группы от промежуточного триазина под действием аммиака [698]. Соединения **XCIX** можно получить и окислением надкислотами замещенных 1,2,4-триазинов [53]:



5,6-Диметокси-1,2,4-триазин легко образуются при отщеплении хлора в положении 3 кольца от 3-хлор-5,6-диметокси-1,2,4-триазина [112].

3-R-1,2,4-триазин-5(4H),6(1H)-дитионы получают при действии пентасульфида фосфора на 3-амино-6-бром-1,2,4-триазин-5(4H)-оны [158], а также на 6-амино-3-R-1,2,4-триазин-5(2H)-оны и 3-R-1,2,4-триазин-5(2H),6(1H)-дионы [153]. В щелочной среде соединения (**CI**) метилируются йодистым метилом или диметилсульфатом с образованием 3-R-5,6-диметилмеркапто-1,2,4-триазинов [153, 158]:



2,3-Дигидро-1-метил-1,2,4-триазин-5,6-дителионы образуют стабильные нейтральные комплексы с ионами двухвалентных металлов типа  $M^{2+} \cdot Cl$ , где  $M = Co, Ni, Pt, Cu, Zn, Hg$  [699].

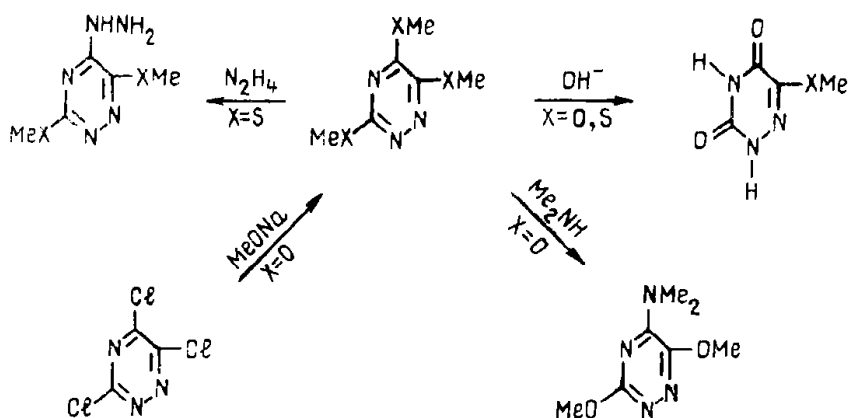
**3-Фенил-1,2,4-триазин-3(2H),6(1H)-дителион** [153]. 1,88 г (10,0 ммоль) 3-фенил-6-амино-1,2,4-триазин-5(2H)-она и 1,90 г (4,3 ммоль) пентасульфида фосфора кипятят в 70 мл ацетонитрила 1 ч. Охлаждают, фильтруют. Фильтрат выпаривают. Остаток кипятят 10 мин в 70 мл этанола. Коричневые кристаллы отфильтровывают и сушат в эксикаторе над  $P_2O_5$ . Выход продукта с т. пл.  $230^\circ C$  составляет 1,3 г (59%).

Попытки получения 1,2,4-триазин-3(2H),5(4H),6(1H)-трионов из фосгена и гидразида оксаминовой кислоты не увенчались успехом [700]. В работе [76] описано получение триазинов (СII) гидролизом в щелочной или кислой среде 6-амино-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона. Однако дальнейшее исследование показало, что гидролиз в этих условиях ведет к получению замещенной 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты [105]. При действии алкоголята патрия на 6-бром-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион выделяют 6-алкокси-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион [130]. В случае замещенных по азотам триазинового кольца производных XVIII замещение брома на алкоксигруппу в этих условиях не происходит. Реакция замещения брома в щелочной среде ведет к разрушению триазинового цикла. 3,5,6-Триметокси-1,2,4-триазин получают реакцией 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина с метилатом натрия в метаноле [101].

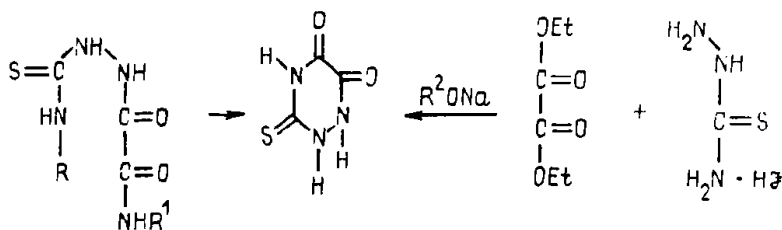
1,2,4-триазин-3(2H),5(4H),6(1H)-трион выделяют с хорошими выходами при обработке пентасульфидом фосфора в пиридине 6-алкилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионов. Данные соединения метилируются  $MeI$  в щелочной среде по меркаптогруппам с образованием 3,5,6-триметилмеркапто-1,2,4-

триазинов, которые могут быть гидролизованы до 6-метилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-диона, а при действии гидразингидрата происходит дальнейшее замещение метилмеркаптогруппы на гидразин [271, 272].

Гидролиз 3,5,6-триметокси-1,2,4-триазина ведет к образованию 6-метокси-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-диона [101]. Диметиламин замещает метоксигруппу в положении 5 кольца на диметиламиногруппу с получением 5-диметиламино-3,6-диметокси-1,2,4-триазина [113]:



1,2,4-Триазин-3(2H)-тион-5(4H), 6(1H)-дионы получают при взаимодействии тиосемикарбазида с диэтиловым эфиром щавелевой кислоты или циклизацией 1-(N-алкилоксамоил)-4-алкил-тиосемикарбазида [701-703]:



Описано также выделение 2-метил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H), 6(1H)-дионов и его син-изомеров [704].

6-R(S)-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-дионы относительно легко получают при взаимодействии 6-азаурацила или 5-бром-6-азаурацила с производными тиофенола [126]. 6-Алкилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H)-он-5(4H)-тион хорошо выделяется при обработке пентасульфидом фосфора 6-алкилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H), 5(4H)-диона (соотношение триазин : P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> = 2 : 1). Полученные соединения легко алкилируются, причем алкилирование идет по тиоксогруппе, а при избытке ал-

килирующего агента происходит дальнейшее алкилирование по атомам азота кольца. Алкилирование обычно проводят в водно-спиртовой щелочи. Возможно получение  $Hg^{2+}$  соли триазина при действии ацетата ртути на 5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-3(2H)-оны [705—709].

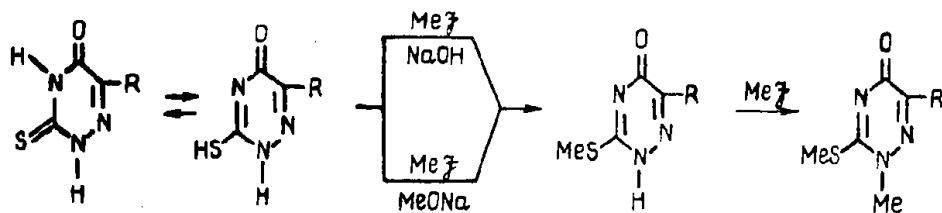
### 6.3. Химические свойства

Химические свойства триазинов данного типа обусловлены наличием тиоксо- и оксогрупп. Одной из наиболее характерных реакций рассматриваемых соединений является алкилирование, в частности метилирование. Подробнее всего исследовано алкилирование серосодержащих триазинов. В качестве алкилирующих агентов довольно широко применяют алкилгалогениды, диметилсульфат, диазометан.

Взаимодействие триазинов данного ряда с алкилгалогенидами относится к реакциям нуклеофильного замещения. Механизм реакции ( $S_N1$  или  $S_N2$ ) определяется строением алкилгалогенида, а не 1,2,4-триазина. Если в роли галогеналкила используют иодистый метил, то замещение протекает по  $S_N2$ -механизму. В реакциях метилирования 1,2,4-триазин выступает в роли нуклеофила. Поскольку в молекулах замещенных 1,2,4-триазинов имеется несколько структурных элементов (группы SH, OH, азот кольца) — нуклеофилов, то направление метилирования 1,2,4-триазинов зависит от их строения и условий проведения реакций. Реакционную способность нуклеофилов в реакциях с алкилгалогенидами определяют по методу, предложенному Свейном и Скоттом, по константе нуклеофильности ( $n$ ). Оценку  $n$  для различных структурных элементов 1,2,4-триазинов можно провести приближенно, используя известные  $n$  для соединений, моделирующих строение триазинов ( $PhS^-$ ,  $Et_3N$ ,  $PhO^-$ ). Исходя из сравнения данных ( $n_{PhS^-} > n_{Et_3N} > n_{PhO^-}$ ), видно, что алкилирование тиолят-иона является предпочтительным по отношению к азотам кольца. Вероятность алкилирования по кислороду мала при наличии других реакционных центров.

Алкилирование серосодержащих триазинов проводят в водно-щелочной среде. Это обусловлено необходимостью перевода тионной структуры в таутомерную тиольную форму, а затем в анион. Существенным недостатком метилирования в водной щелочи является малая растворимость иодистого метила, что ведет к протеканию реакции в диффузионной области. Для устранения этого недостатка используют органические растворители (метанол, диоксан). Очень часто для метилирования применяют водно-спиртовую щелочь. Для компенсации пониженной ионизирующей способности растворителя и сохранения достаточно высокой концентрации тиольной формы триазина метилирование ведут в присутствии метилата натрия. Так, при

метилировании 6-*R*-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она в этих условиях и эквимолярном соотношении реагентов происходит метилирование по тиоксогруппе, а при 2-кратном избытке иодистого метила происходит метилирование и по второму атому азота кольца [311, 312, 529, 533]:



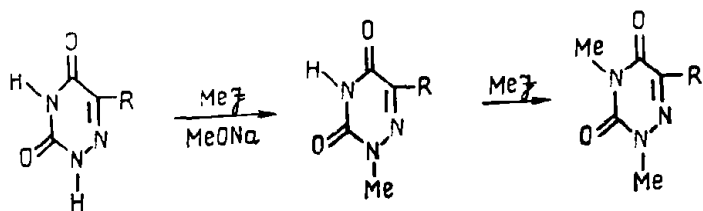
В отличие от вышесказанного, при метилировании 6-*R*-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дитиона в присутствии метилата натрия в метаноле, вначале получают смесь монометилмеркаптозамещенных триазинов, а при дальнейшей обработке иодистым метилом выделяют 3,5-диметилмеркапто-6-*R*-1,2,4-триазины [103, 230, 623, 710].

**3-Метилмеркапто-6-фенил-1,2,4-триазины-5(2H)-оны [311].** К раствору 0,5 г (0,25 моль) 6-фенил-1,2,4-триазин-3(Н)-тион-5(4H)-она в 5 мл 5 н. NaOH прибавляют при комнатной температуре 1 г иодистого метила и перемешивают в течение 5 мин. Выпавший осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из этилового спирта. Выход продукта с т. пл. 300°С составляет 90%.

**3,5-Диметилмеркапто-6-метил-1,2,4-триазины [630].** К раствору 13,5 г 6-метил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дитиона в 125 мл воды и 10 г NaOH прибавляют 26,5 г иодистого метила при энергичном перемешивании и комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают. Очистку производят эфиром. Выход продукта с т. пл. 75—76°С составляет 8,8 г.

**3-Метилмеркапто-2,6-диметил-1,2,4-триазины-5-оны [312].** К раствору 14,3 г (0,1 моль) 6-метил-1,2,4-триазин-3(2H)тион-5(4H)-она в 150 мл 2 н. MeONa прикапывают при интенсивном перемешивании 0,21 моль MeI. Перемешивают 30 мин, избыток растворителя испаряют. Добавляют 50 мл воды и раствор нейтрализуют HCl. Продукт экстрагируют хлороформом. Очистку производят перекристаллизацией в бензоле. Выход продукта с т. пл. 106—107°С составляет 85%.

Метилирование 6-*R*-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионов иодистым метилом в присутствии метилата натрия протекает по второму атому азота кольца, вероятно, ввиду большей нуклеофильности атома азота по сравнению с кислородом (даже в форме енолят-иона). При действии избытка иодистого метила происходит метилирование и по четвертому атому азота кольца с образованием 2,4-диметил-1,2,4-триазин-3,5-диона [106, 311, 312, 711—713]:



R = H, Alk, Ph, Ar.

Порядок замещения вступает в некоторое противоречие с данными по кислотности атомов азота в 1,2,4-триазиндионах, а также по электронной плотности на атомах азота триазинового кольца. Оба аспекта позволяют ожидать первоочередного замещения по N<sub>(4)</sub> кольца. По-видимому, это обусловлено основным катализом. При действии основания енолизация диона происходит по углероду в положении 5 кольца (с использованием протона при N<sub>(4)</sub>) и в реакцию вступает не молекула триазина (Tr), а анион триазиндиона.

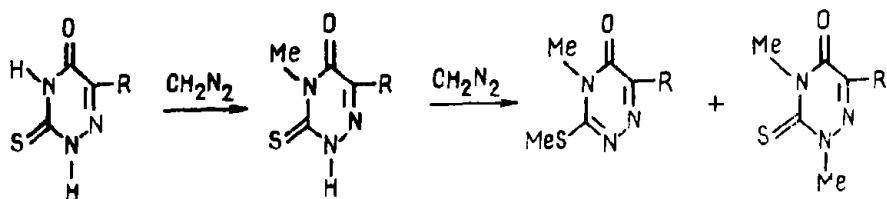
При метилировании диазومتаном наблюдают иное направление реакций: в этом случае реагируют реакционные центры с наиболее кислым атомом водорода (N<sub>(2)</sub> и N<sub>(4)</sub> атомы кольца). Это связано с тем, что метилирование диазومتаном протекает по следующему механизму:



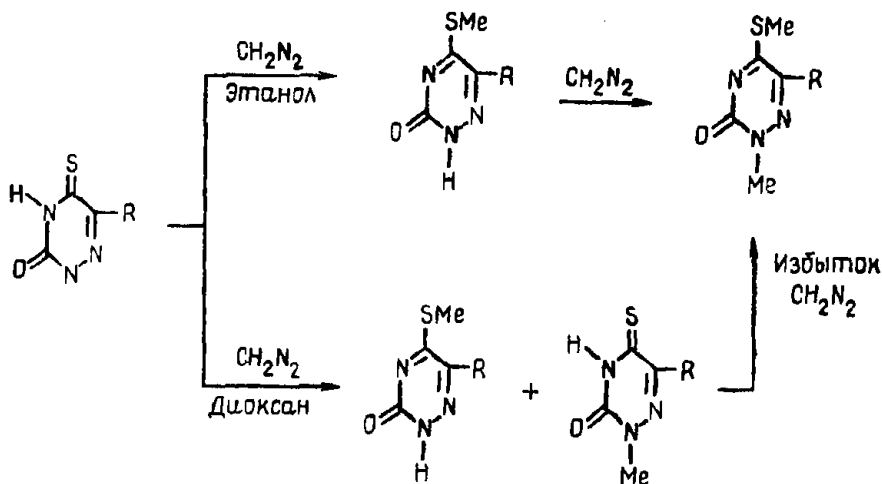
закключающемся в промежуточном образовании нестойкого катиона метилдiazония (в тесной ионной паре с анионом соединения — донора протона). Распад метилдiazония с выделением азота дает конечный продукт. При кинетическом контроле образования продуктов, метилирование диазومتаном идет по наиболее «кислым» водородам. В силу различий кислотности водорода при четвертом и втором атомах азота, возможно в некоторых случаях селективное метилирование. В целом направление реакции при метилировании диазومتаном весьма труднопредсказуемо, особенно ввиду сложных таутомерных равновесий в растворах производных 6-азаурацила и различной кислотности, а следовательно, и реакционной способности различных таутомеров. Полярность растворителя нередко определяет направление процесса, что характерно для ионных реакций. В серосодержащих триазинах алкилирование должны подвергаться и атомы серы, но нейтральная среда (органический раствор) и крайне низкая в этой связи концентрация тиольной формы триазинов препятствуют протеканию реакции в этом направлении.

6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5-(4H)-оны метилируются диазومتаном ступенчато [312, 634], причем вначале алкилируется

четвертый атом азота с получением 4-метил-6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5-она; при действии избытка диазометана происходит дальнейшее метилирование как по второму атому азота кольца, так и по сере. Если заместитель в положении 6 кольца склонен к сопряжению с триазиновым кольцом, например фенил, метилирование протекает одновременно по сере и четвертому атому азота кольца, с последующим алкилированием всех реакционноспособных центров триазина:



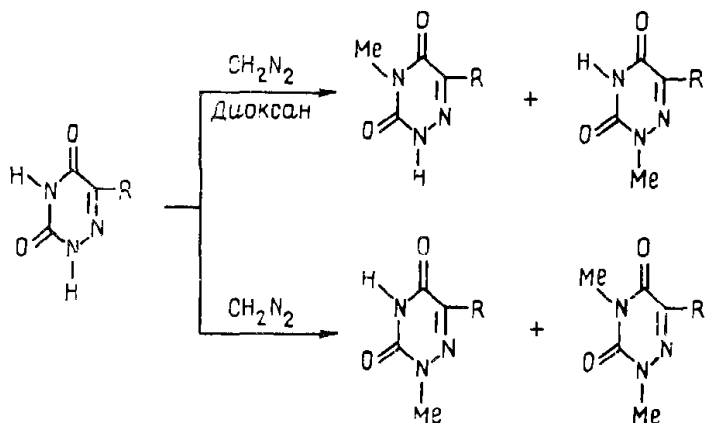
Метилирование 6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-она-5(4H)-тиона диазометаном приводит к различным продуктам, причем направление реакции зависит от полярности среды и ее способности сольватировать ионы [623]. Так, в этаноле происходит селективное метилирование по меркаптогруппе, а в диоксане, наряду с метилированием меркаптогруппы, — метилирование и по второму атому азота кольца; метилирования по четвертому атому азота кольца не происходит [102, 714]:



Метилирования по сере диазометаном 6-R-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дитионов не наблюдается, а образуется смесь продуктов метилирования по второму и четвертому атомам азота [623]. Диазометан является хорошим метилирующим агентом для 6-азаурацила и его производных. Метилирование протекает по атомам азота кольца. При проведении реакции в не-



полярном растворителе (диоксан) образуется смесь монозамещенных метилпроизводных 6-азаурацила, а в случае более полярных растворителей, метилирование идет селективно — по второму атому азота триазинового кольца, при дальнейшем действии диазометана метилируется и четвертый атом азота кольца [312]:



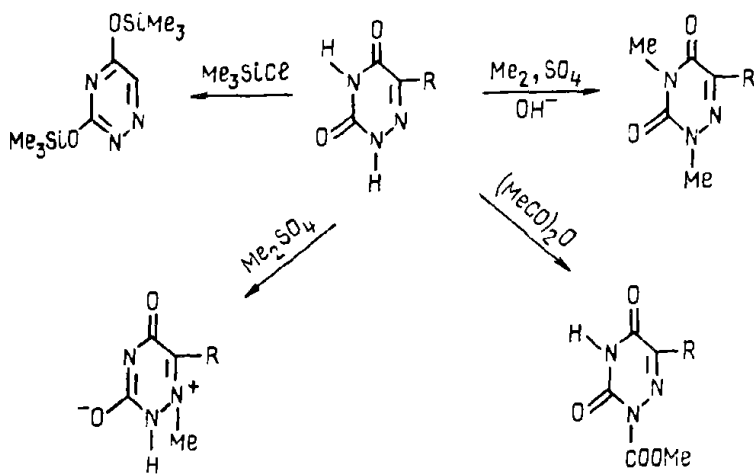
**4,6-Диметил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5-он [312].** К суспензии 1,43 г (0,01 моль) 6-метил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она в 20 мл диоксана при 5° С прибавляют раствор 1 моля диазометана в диэтиловом эфире, охлажденного до 5° С. Смесь перемешивают и быстро испаряют растворитель. Продукт выделяют хроматографически на колонке (элюент — эфир). Очистку производят перекристаллизацией из спирта. Выход продукта с т. пл. 189—190° С составляет 70%.

Алкилирование другими агентами применяется значительно реже. Диметилсульфат метилирует производные 6-азаурацила по атомам азота кольца, причем в некоторых случаях идет селективное метилирование (нейтральная среда) по первому атому азота с образованием 1-метил-6-R-5-гидроксо-1,2,4-триазин-3-олята [711], а в других случаях (щелочная среда — 10% NaOH) — по второму и четвертому атомам азота (55—60°С); при проведении реакции метилирования в 40% NaOH при 20° С образуется, в основном, 2-метилпроизводное триазина; в качестве побочных продуктов также выделены 2,4-диметил- и 4-метилтриазины [306]. Как и метилирование иодистым метилом, метилирование диметилсульфатом следует отнести к реакциям нуклеофильного замещения, в которых триазин играет роль нуклеофила. Различия в ориентации метильной группы обусловлены разным механизмом процесса, определяемым различием в природе реагентов. По терминологии объединенного механизма ионных пар (механизм Снина) при алкилировании диметилсульфатом промежуточный комплекс ближе к сольватно-разделенной ионной паре, а в случае использования MeI — к тесной ионной паре. Этим и обусловлена иная ориентация при метилировании диметилсульфатом.

При обработке производных 6-азаурацила триметилсилан-хлоридом в гексаметилдисилоксане происходит алкилирование по кислороду или сере с образованием 3,5-бис(триметилсилокси)-6-R-1,2,4-триазинов [715- 718]. По-видимому, реакция протекает с термодинамическим контролем образования продуктов. Более высокая прочность связи Si—O в сочетании с высокой гидролитической устойчивостью (по сравнению со связью Si—N) является причиной образования триазиносилоксана, а не триазиносилана. Аналогично проходит реакция с оловоорганическими соединениями, ведущая к получению 3-(триалкилстирил) меркапто-1,2,4-триазин-5(2H)-она.

Производные 6-азаурацила подвергаются алкилированию галоидалкилами, аминами, формальдегидом, ацетальдегидом или формальдегидом и вторичным амином с образованием 2- или 2,4-замещенных-1,2,4-триазин-3,5-дионов [118, 308, 712, 720, 721].

Аналогично происходит ацилирование ангидридами кислот, причем ацилирование предпочтительно протекает по второму атому азота, а, иногда, и по четвертому [107, 110, 711, 722]:

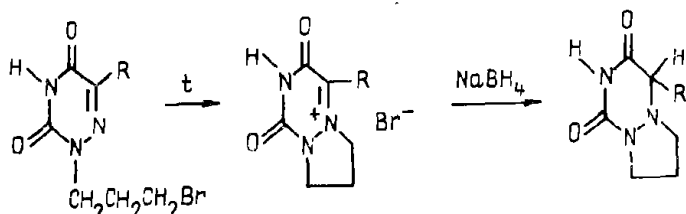


**2-Ацетил-1,2,4-триазин-3,5(4H)-дион [723].** Смесь 5,65 г (0,05 моль) 1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона и 70 г уксусного ангидрида кипятят в течение 45 мин. Удаляют под вакуумом избыток уксусного ангидрида до 1/4 исходного объема. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают в смеси диоксан/бензол. Выход продукта с т. пл.  $151^\circ\text{C}$  составляет 7,55 г. (98%).

Описано аномальное ацилирование 3-метилмеркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-она п-толуолсульфохлоридом в пиридине, в результате которого выделена соль N-(3-метилмеркапто-6-метил-1,2,4-триазин-5-ил)пиридиний-хлорида [724].

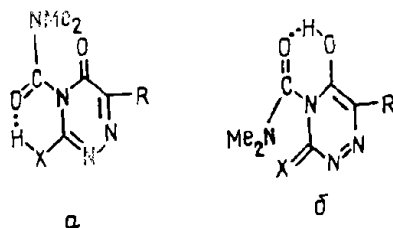
3,5-Бис(триметилсилокси)-6-R-1,2,4-триазины алкилируются дигалогензамещенными углеводородами по второму ато-

му азота кольца. В случае 1,3-дибромпропана выделяют 2(3-бромпропил)-1,2,4-триазин-3,5(4H)-дион, который при нагревании превращается в неустойчивую соль, переходящую при восстановлении  $\text{NaBH}_4$  в устойчивый циклический триазин [725]:



В качестве ацилирующего агента можно применять *N,N*-диметилкарбамоилбромид, при действии которого на производные 6-азаурацила в диметилформамиде при 25—40° С получаются 4,5-дигидро-4(*N,N*-диметилкарбамоил)-3-тиоксо(оксо)-5-оксо-6-*R*-1,2,4-триазины. Ввиду высокой реакционной способности ацилирующего агента нет необходимости в применении катализатора [726]. Повышенная активность *N,N*-диметилкарбамоилбромида обусловлена меньшей электронной плотностью на карбонильном углероде, а следовательно, большей его нуклеофильностью по сравнению с ангидридами или галогенангидридами карбоновых кислот. Не исключена возможность автокатализа процессом выделяющимся бромистым водородом, особенно с учетом полярности среды (диметилформамид). Ацилирование по атому азота в положение 4 кольца хорошо согласуется с данными по распределению электронной плотности в триазиновом кольце: максимальная электронная плотность на  $\text{N}_{(4)}$ , что соответствует повышенной нуклеофильности этого реакционного центра (по сравнению с  $\text{N}_{(2)}$ ).

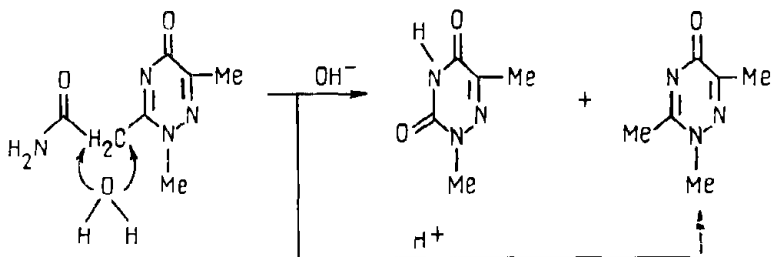
Относительная легкость протекания ацилирования при действии *N,N*-диметилкарбамоилбромида в сочетании с высокими (70% и более) выходами целевого продукта, по-видимому, связана не только с кинетическим, но и с термодинамическим фактором. Образование внутримолекулярной водородной связи стабилизирует молекулу замещенного 1,2,4-триазина:



Для 1,2,4-триазинов структуры с двойной связью между  $N_{(1)}$  и  $N_{(2)}$  нетипичны, поэтому более устойчивой будет структура *a*.

Серосодержащие триазины подвергаются гидролизу в различных средах, чаще всего гидролиз проводят в растворах щелочей при нагревании или кипячении. Еще легче протекает гидролиз (даже при кипячении в воде) метилмеркаптозамещенных триазинов. В случае 1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дитионов или их метилмеркаптопроизводных, гидролиз протекает селективно, причем более подвижной является тиоксо(метилмеркапто)группа в положении 5 кольца. 3-Метилмеркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-тион гидролизуется ступенчато: вначале при кипячении в воде гидролизуется метилмеркаптогруппа, а затем в щелочной среде протекает гидролиз и по тиоксогруппе. При длительном кипячении в уксусном ангидриде триазина **XXIII** выделяют 5-R-6-азаурацил. Аналогичный продукт получают и при действии пероксида водорода в щелочной среде на триазин **XXIII**, а также при восстановлении цинком в уксусно-спиртовой среде [6, 282].

Описан интересный случай гидролиза 3-R-2,6-диметил-1,2,4-триазин-5-она под действием кислого или основного катализатора. При проведении основного гидролиза (0,1 н. NaOH) образуется 2,6-диметил-1,2,4-триазин-3,5(4H)-дион и 2,3,6-триметил-1,2,4-триазин-5-он, а при кислом гидролизе (органическая кислота) только последний триазин [727]:

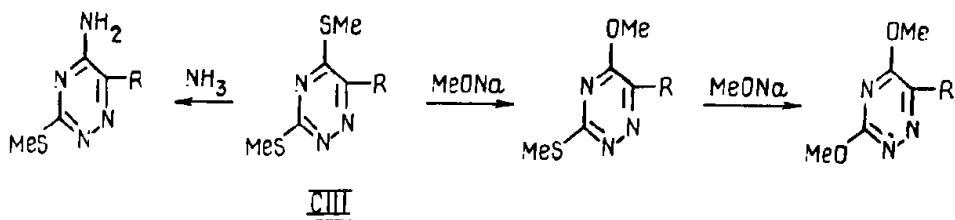


Для получения метоксипроизводных триазина широко применяют метанолиз. Так, при кипячении в метаноле в присутствии метилата натрия триазинов (**СIII**), ступенчато вводятся две метоксигруппы, причем более подвижной оказывается метилмеркаптогруппа в положении 5 кольца [728, 729]. Аналогично происходит этанолиз метилмеркаптотриазинов [688]. 5-Этокси-3-метилмеркапто-6-R-1,2,4-триазин получают при действии трифторида бора в этиловом спирте в присутствии кислого катализатора на триазин **XLV** [183].

Характерной реакцией для серосодержащих триазинов яв-

ляется аминолиз под действием аммиака или аминов. Обычно аминолиз протекает при повышенных температурах и давлениях в спиртовой среде в течение продолжительного времени, особенно легко — для метилмеркаптотриазинов. Аналогично гидролизу, аминолиз триазинов **XLIX** или их метилмеркаптопроизводных протекает ступенчато: вначале происходит замещение по положению 5 кольца, а затем 3 [6, 144, 282, 719].

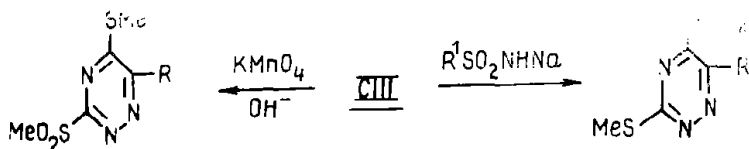
Замещение тиогруппы на гидразиновую проходит в более мягких условиях, по сравнению с аминами. Замена тиогруппы в положении 5 кольца протекает в спирте при обычных температурах, а в положении 3 кольца — в спирте при нагревании на водяной бане или кипячении [241, 416]. Замещение тиоксогрупп в 6-R-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дитионах гидразином приводит к образованию моно- и дигидразинотриазинов [243, 630]. В случае 3,5-димеркаптотриазинов происходит селективная замена метилмеркаптогруппы по положению 5 кольца. Аналогично происходит замена тиоксогрупп на гидроксил-аминную:



6-Азаурацил подвергается галогенированию: бромом в водной среде, хлором, йодом. Замещение идет в положение 6 кольца. При действии  $\text{POCl}_3$  или  $\text{PCl}_5$  в безводном пиридине или другом инертном растворителе происходит замена оксогрупп на хлор с образованием 3,5-дихлортриазинов. В этих же условиях можно получить монохлорзамещенный триазин из 3-метилмеркапто-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-она [102, 103]. При действии хлордиформетана на 1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион-6(1H)-тион в диоксане в присутствии щелочи получают смесь продуктов: 6-диформетилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион и 5-диформетокси-6-диформетилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H)-он [111].

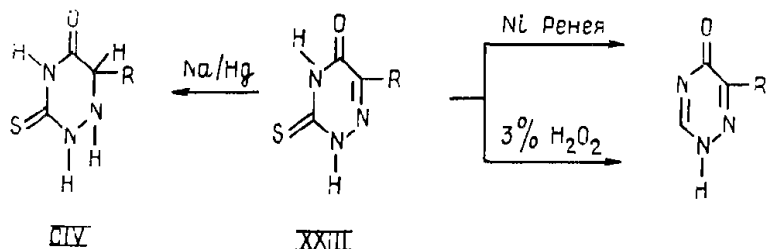
Серосодержащие триазины окисляются по тиоксо(метилмеркапто)группе различными окислителями. Так, при окислении  $\text{KMnO}_4$  в щелочной среде **СIII** образуется 5-метилмеркапто-3-метилсульфонил-6-R-1,2,4-триазин, который легко гидролизуется до замещенного 1,2,4-триазин-5(2H)-она. При дей-

ствии сульфида натрия на триазин **СIII** получают соответствующий N-(6-R-3-R-1,2,4-триазин-5-ил)сульфамид [102, 230]:



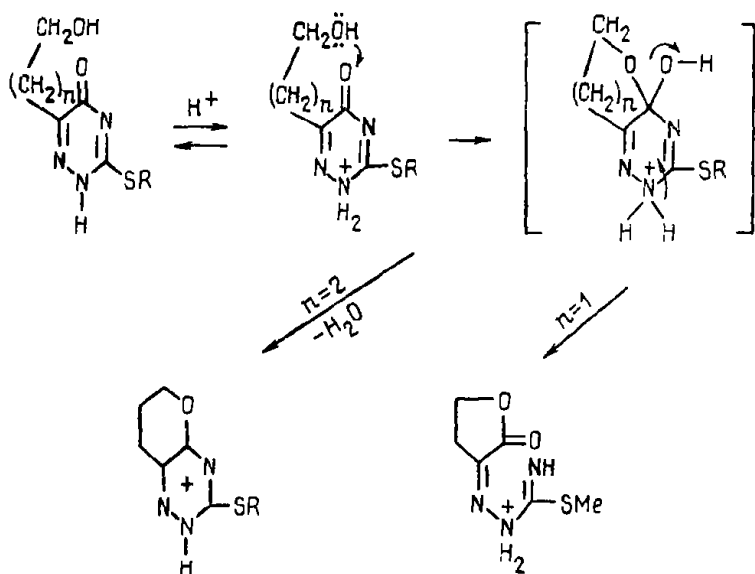
Окисление в мягких условиях **XXIII** приводит к дисульфиду, который относительно легко восстанавливается в исходное соединение сульфидом аммония или дитионитом натрия, а при окислении в более жестких условиях, например бромом, перманганатом калия, выделяют замещенные 1,2,4-триазин-3-сульфокислоты [6, 169].

Соединения рассматриваемого класса подвергаются восстановлению. Так, при обработке **ХСV** амальгамой натрия в уксуснокислой среде происходит восстановление по углероду в положение 6 кольца, а при действии цинка в уксусной кислоте на 6-азаурацил выделяют гексагидро-6-азаурацил. Аналогичное соединение получают и при действии боргидрида натрия в ДМФА [282, 730]. При гидрировании **XXIII** на никеле Ренея происходит отщепление серы. Десульфирование происходит и при действии пероксида водорода в нейтральной среде на триазины **XXIII** [528, 594, 731]:



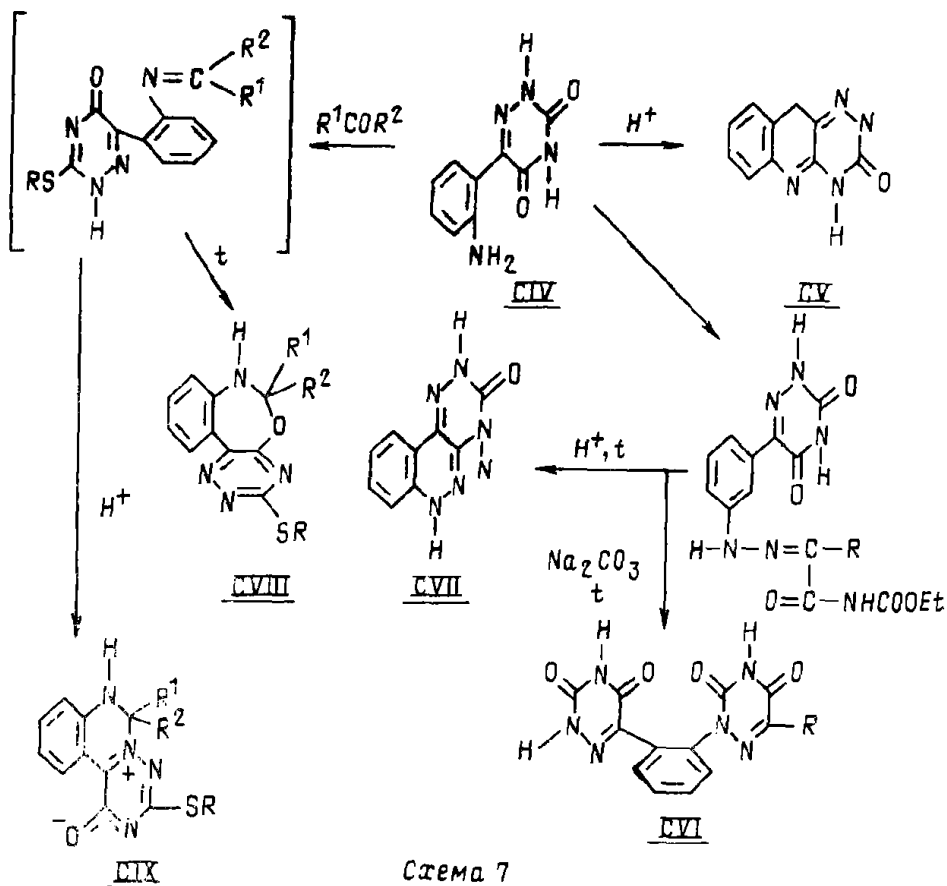
Производные 6-азаурацила могут образовывать различные конденсированные системы за счет участия в процессах заместителя в положении 6 кольца. Так, 6-(3-гидроксипропил)-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он в диоксане при насыщении газообразным хлористым водородом циклизуется в 3-метилтио-7,8-дигидро-6H-пирано-[2,3-e]-1,2,4-триазин гидрохлорид, а 3-метилтио-6-(2-гидроксиэтил)-1,2,4-триазин-5(2H)-он в этих же условиях образует  $\alpha$ -оксо- $\gamma$ -бутило-лактон S-метил-изо-тиосемикарбазона [182]. Предложен механизм циклизации — протопирование молекулы исходного триазина, в результате чего значительно сни-

жастся электронная плотность на пятом атоме углерода кольца и облегчается атака нуклеофилом — неподеленной парой электронов гидроксильного кислорода. Перемещение протона ведет к интермедиату, содержащему цикл с кислородом. Отщепление воды от интермедиата ведет к получению конечного продукта — замещенного пирапо-[2,3-*e*]-1,2,4-триазина:



6-(*o*-Нитробсензил)-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион восстанавливается гидроксидом железа (II) в слабощелочной среде до 6-(*o*-аминобензил)-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона (CIV), который циклизуется с хорошими выходами в кипящем спирте в присутствии уксусной кислоты в 2,3,4,10-тетрагидро-1,2,4-триазин-[5,6-*e*]-хинолин-3-он (CV) [627, 732]. При действии  $\text{NaNO}_2$  в концентрированной соляной кислоте на CIV с последующей обработкой этилцианацетилкарбаматом в уксуснокислой среде или диэтилмалонил-бис-карбаматом выделяют гидразоны, которые при кипячении в содовом растворе циклируются до 2[2(3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-ил)]-фенил-6R-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-диона (CVI), а при кипячении в конц.  $\text{HCl}$  до 2,3,4,6-тетрагидро-1,2,4-триазино-[5,6-*c*]-циннолин-3-она (CVII) [733]. 6-(*o*-Аминофенил)-3-алкилмеркапто-1,2,4-триазин-5(2Н)-он конденсируются по аминогруппе с карбонильными соединениями (альдегидами, кетонами и др.) с образованием шиффовых оснований, которые переходят в трициклические продукты — 3-алкилтио-6,7-дигидро-1,2,4-триазин-[5,6-*d*]-3,1-бензоазепины (CVIII). При нагревании гидразонов в кислой среде выделяют 3-алкилтио-6,7-дигидро-1,2,4-триазино-[1,6-*c*]-хиназо-

лин-5-ил-1-олат (CIX) или сложные производные индола, а также хинолина (образование этих продуктов происходит через раскрытие триазинового цикла) (схема 7) [668, 734, 735].

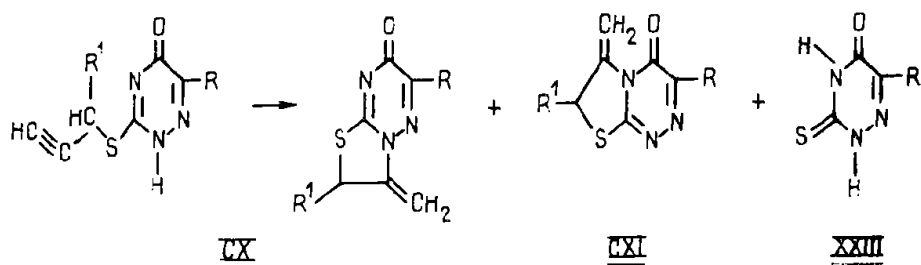


В случае 3-(2-тио-6-азаурацил-5-ил) пикалиновой кислоты замыкание цикла происходит при кипячении в 27%-ном растворе аммиака в присутствии дициклогексилкарбодимида с образованием 3-тиоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1,2,4-триазино-[5,6-f]-1,7-нафтиридин-6-она [736].

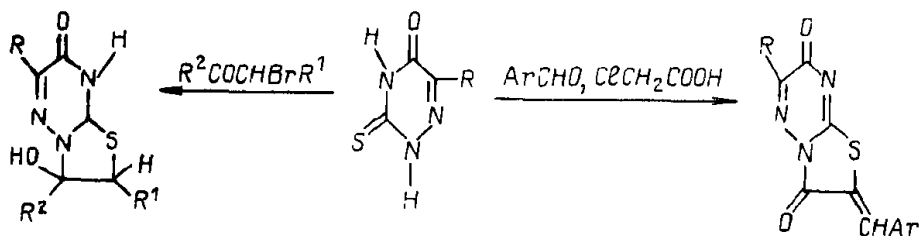
5-Аллилмеркапто-1,2,4-триазин-3(2H)-оны подвергаются трансформации при нагревании в ТГФ в присутствии комплекса  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  в течение нескольких часов до 4-аллил-1,2,4-триазин-3(2H)-он-5(4H)-тиона [738]. 3-Пропаргилмеркапто-1,2,4-триазин-5(2H)-он селективно превращается в зависимости от условий и катализатора в 6-метилден-6,7-дигидро-4H-тиазоло-[2,3-c]-1,2,4-триазин-4-он и 3-метилден-2,3-дигидро-7H-тиазоло-[3,2-b]-1,2,4-триазин-7-он [721, 737]. Применение в качестве ката-



лизатора соли Pd (II) ведет преимущественно к получению соединенных (CX) и небольших количеств (CXI) и XXIII. Проведение реакции в щелочи (NaOH) ведет к получению XXIII и небольших примесей других продуктов. Без катализатора реакция не идет. Применяют инертные растворители и процессы ведут при температуре их кипения. Ацетиленовая связь активируется комплексообразованием с солью палладия, а затем осуществляется внутримолекулярное алкилирование по четвертому или второму атомам азота кольца. Характерная для S-аллилтриазинов перегруппировка типа перемещения радикала от серы к азоту в этом случае неосуществима, ввиду высокой нуклеофильности тройной связи, а также другой конформации молекулы:



При действии реактивов Гриньяра в абсолютном эфире на 6-(п-хлорстирил)-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-он получают смесь 5-фенил- и 5,5-дифенил-6-(п-хлорстирил)-1,2,4-триазин-3(2H)-тионов, а также различные нециклические продукты, причем образование новых триазинов идет через раскрытие триазинового цикла с дальнейшей циклизацией получившихся гидразонов при кипячении в спирте в присутствии конц. HCl [739]. Кипячением 6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она с муравьиной кислотой в присутствии серной кислоты получают замещенные тиадиазоло-[2,3-с]-1,2,4-триазин-4-оны. Тиазоло- и 1,3-тиазино-[3,2-б]-1,2,4-триазины выделяют при действии на триазины XXIII эфирами монохлоруксусной кислоты в водно-спиртовой щелочи или дибромгалогенами в ацетонитриле в присутствии третичного амина при кипячении [741]. При кипячении монохлоруксусной кислоты и ароматического альдегида в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия с 6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-оном образуются 2R-6R-2,3-дигидро-7H-тиазоло-[3,2-б]-1,2,4-триазин-3,7-дионы [181]. При взаимодействии триазинов XXIII с α-галогенкетонами в щелочной среде (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) при комнатной температуре выделяют 2,3-дигидро-3-гидрокси-7H-тиазоло-[3,2-б]-1,2,4-триазин-7-оны [742]:



XXIII

$R = H, Alk, Ph; R^1, R^2 = Alk.$

6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-селено-5(4H)-оны с  $\alpha$ -галогенкислотами (например, бромуксусной) в спирте в присутствии этилата натрия образуют 3-(карбоксиметилселено)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-оны, которые при кипячении в уксусном ангидриде образуют конденсированные системы: 7H-селеназоло-[3,2-6]-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-3,7-дионы [661]. При взаимодействии 3,5-бис(метилмерkapто)-6R-1,2,4-триазинов с гидразином с последующим кипячением промежуточного триазина в спирте в присутствии  $K_2CO_3$  выделяют соответствующие пиразоло-[3,4-e]-1,2,4-триазины [743].

#### 6.4. Применение дикарбонильных соединений

1,2,4-Триазин-3(2H),5(4H)-дионы и их замещенные находят применение в качестве лекарственных препаратов [647, 676, 677, 686, 707, 708, 740, 744—748]. 2- или 2,4-замещенные-1,2,4-триазин-3,5-дионы обладают выраженным антикокцидальным действием [655, 656, 749, 750], противококковым действием [751], являются противоопухолевыми агентами по отношению к лимфоцитарной лейкемии [648].

Описано возможное применение 2-замещенных-6-R-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионов, имеющих азогруппу, в качестве красителей, обладающих сродством к углеродным и протеиновым волокнам [687, 752].

Замещенные 6-азаурацилы находят применение в качестве пестицидов. Среди них найдены соединения, обладающие инсектицидной, акарицидной и нематоцидной активностью [753]. Некоторые 2,4-дизамещенные-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины являются эффективными быстродействующими инсектицидами и акарицидами и могут найти применение для борьбы с сельскохозяйственными вредителями [754]. В качестве замедлителей роста зерна и растений можно применять препараты, содержащие в качестве активного компонента производные 3,5-диоксо-1,2,4-триазина, например: 3,5-диоксо-2-ацетилокси-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин [755, 756]. Предложены

гербицидные препараты, обладающие до- и послевсходовым действием и содержащие 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазиин-3,5-дионы, которые эффективны для борьбы с овсягом в посевах пшеницы, а также могут применяться для уничтожения злаковых и широколистных сорняков в посевах сои, хлопчатника, томатов; оказывают гербицидное действие на одно- и многолетние сорняки [720, 757—762]. 2,4-Бис(пиррилидин-1-метил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазиин-3,5-дионы обладают гербицидным действием против овсяга при обработке листьев в ранней стадии развития и не оказывают действия на пшеницу. Возможно применение в плодовых садах, лесопосадках и на газонах [763]. 3-Тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазиин активен в качестве гербицида против злаковых, широколистных, однолетних и многолетних сорняков, а также может найти применение в качестве фунгицида [356, 646].

## 7. КАРБОКСИЛСОДЕРЖАЩИЕ 1,2,4-ТРИАЗИНЫ

### 7.1. Физические и спектральные характеристики

Для 1,2,4-триазинов описаны моно-, ди- и трикарбоновые кислоты. Карбоксильные группы, как правило, расположены у атомов углерода триазинового кольца. Более полно изучены различные производные триазиинкарбоновых кислот по карбоксильной группе: амиды, нитрилы, эфиры и другие.

Триазиинкарбоновые кислоты представляют собой бесцветные или слабоокрашенные соединения с довольно высокими температурами плавления. Хорошо растворимы в воде. Триазиинполикарбоновые кислоты, как правило, неустойчивы.

С учетом строения, триазиинкарбоновые кислоты должны обладать выраженными кислотными свойствами. Немногочисленные литературные данные не противоречат этому. Так, для 2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазиин-6-карбоновой кислоты (XXVIII) в водной среде  $pK_{a_1} = 2,1$ ,  $pK_{a_2} = 7,1$ . По-видимому,  $pK_{a_2}$  относится к диссоциации оксигрупп триазина по кислотному типу [764]. В качестве примера можно привести  $pK_a$  и других карбоновых кислот: 3-тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазиин-6-карбоновая кислота (CXII) имеет  $pK_a$  3,5; 5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазиин-6-карбоновая кислота — 4,3; 2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазиин-6-карбоновая кислота — 3,3 [731]. Производные 6-азаурацила по карбоксильной группе обладают менее выраженными кислотными свойствами, так 6-карбэтокси-1,2,4-триазиин-3(2H),5(4H)-дион (CXIII) имеет значение  $pK_a$  6,34 [208].

Относительно широко представлены спектральные характеристики триазиинкарбоновых кислот и их производных, в частности монокарбоновых кислот.

В ИК-спектрах триазинмонокарбоновых кислот имеются характеристические полосы поглощения, относимые к валентным колебаниям карбонильной и оксигруппы. Например, для 2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты —  $1720\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $2480, 3520\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ); для 3-амино-5-метиламино-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты —  $1590, 1610\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $3280, 3360, 3470\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NH, NH}_2}$ ) [764]. В связи с низкой устойчивостью ди- и трикарбоновых кислот триазинового ряда, в основном, изучены спектральные характеристики их производных по карбоксильной группе. Например, в ИК-спектре (КВг) 5-метил-1,2,4-триазин-3,6-дикарбэтокси (СХIV) имеются следующие полосы поглощения: 2960, 1740, 1730, 1510, 1440, 1380, 1260, 1200, 1170,  $820\text{ см}^{-1}$  [765].

Некоторые характеристические полосы поглощения триазинкарбоновых кислот и их производных приведены в табл. 24. По-

Таблица 24

Характеристические полосы поглощения триазинкарбоновых кислот и их производных

Соединение	ИК-спектр (КВг), $\text{см}^{-1}$	Ссылка
3-Тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота	3300 ( $\nu_{\text{OH}}$ ) 1650 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1200 ( $\nu_{\text{C-S}}$ ) 1110, 1040, 990, 855 (триазиновое кольцо)	[731]
6-Циано-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион	3250, 3179, 3040 ( $\nu_{\text{NH}}$ ) 2250 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ) 1740, 1690 ( $\nu_{\text{C=O}}$ )	[81]
2-(Пиридин-1-оксид-2-ил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил	3120 ( $\nu_{\text{NH}}$ ) 2245 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ) 1720 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1243 ( $\nu_{\text{N-O}}$ ) 850 ( $\delta_{\text{N-O}}$ )	[681]
3-Безиламино-5-метиламино-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота	3220 ( $\nu_{\text{NH, NH}_2}$ ) 1660, 1600 ( $\nu_{\text{C-O}}$ )	[764]
2-Фенил-4-метил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксоамид	3384, 3184 ( $\nu_{\text{NH}_2}$ ) 1725, 1706, 1675 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1655, 1598, 1564, 1496 ( $\nu_{\text{C-N, C-O}}$ )	[212]
5-Метил-1,2,4-триазин-3,6-дикарбэтоксид	2960, 1740, 1730, 1510, 1440, 1380, 1260, 1200, 1170, 820	[765]
2,4-Дифенил-6-циано-1,2,4-триазин-3,5-дион	2240 ( $\nu_{\text{C-N}}$ ) 1746, 1696 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1594, 1557, 1490	[766]
2-Фенил-4-метил-5-имино-6-циано-1,2,4-триазин-3-он	1719 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 3296 ( $\nu_{\text{NH}}$ ) 2240 ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ) 1625, 1595, 1550, 1493	[766]

ложение характеристических полос поглощения в ИК-спектрах зависит от применяемого растворителя. Так, для 6-циано-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-диона (СХV) в диоксане:  $1746, 1731\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $1574\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$ ),  $2247\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ); в ДМСО:  $1733, 1721\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ),  $1575\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=N}}$ ) [81].

Довольно полно изучены электронные спектры триазинкарбоновых кислот (табл. 25). Как видно из табл. 25 положение

Таблица 25

Электронные спектры поглощения замещенных  
1, 2, 4-триазин-6-карбоновых кислот

Соединение	$\lambda_{\text{max}} (\epsilon)$ , нм			Ссылка
	pH I	pH 7 (95% EtOH)	pH II	
3-Тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота	270 (18 300), 330 (6400)	221 (8050), 278 (16200), 312 (4700)	265 (20 600)	[151, 767]
3,5-Диоксо-2,3,4,5 тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота	273 (8900)	—	260 (5490)	[151]
2,4-Диметил-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота	288 (8900)	282 (7400)	282 (7400)	[106]
2-Метил-3-тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота	267 (18 200), 325 (5800)	234 (11 100), 274 (20300), 318 (6000)	238 (14 600), 265 (24 400)	[106, 767]
2,4-Диметил-3-тиоксо-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота	287 (14 100)	289 (21 000)	289 (21 000)	[106]
3-Метилтио-4-метил-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота	—	218 (4500) 245 (5550) 283 (8350) 312 (6500)	—	[767]

максимумов поглощения триазинкарбоновых кислот зависит от pH среды. Указанная зависимость обусловлена способностью заместителей в триазиновом кольце к прототропной таутомерии. Например, 2,4-диметил-3-тиоксо-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота дает электронный спектр поглощения, максимумы которого не зависят от pH в интервале 7—11 [106]. 5-Метил-1,2,4-триазин-3,6-дикарбэтокси имеет максимумы поглощения 264 нм ( $\lg \epsilon$  4,43) и 355 нм ( $\lg \epsilon$  4,30), а 5-фенил-1,2,4-триазин-3,6-дикарбэтокси — 295 нм ( $\lg \epsilon$  9,57) и 360 нм ( $\lg \epsilon$  4,40) [765].

Данные по спектроскопии ПМР триазинкарбоновых кислот немногочисленны и в литературе приводят лишь значения химических сдвигов заместителей в триазиновом кольце, а положение сигнала протона гидроксильной группы обычно не указывают. В качестве примера можно привести данные спектра ПМР ( $\tau$ ) для калиевой соли 1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты: 1,0 м. д. —  $H_{(5)}$ , 0,55 м. д. —  $H_{(6)}$  в  $D_2O$ ; для 1,2,4-триазин-3-карбэтокси: 1,07 м. д. —  $H_{(5)}$ , 0,48 м. д. —  $H_{(6)}$ , 5,35 м. д. ( $d, CH_2$ ), 8,48 м. д. ( $t, Me$ ) в  $CDCl_3$  [13]; для 5-метил-1,2,4-триазин-3,6-дикарбметокси: 7,1 м. д. ( $s, Me$ ), 5,9 и 5,87 м. д. ( $s, OMe$ ) [765].

На схеме 8 приведен общий характер фрагментации метило-

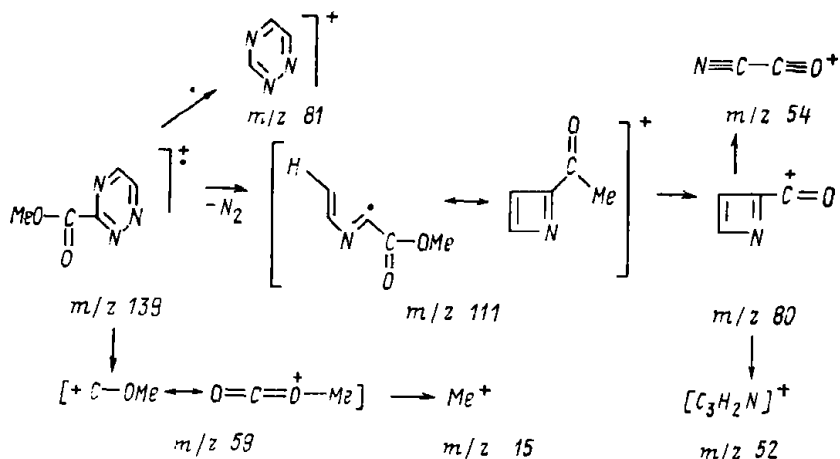


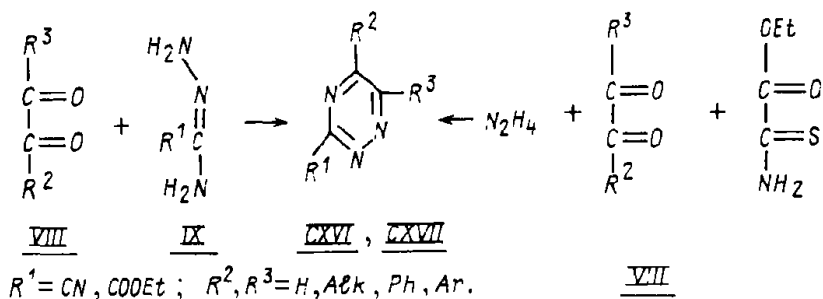
Схема 8

вого эфира 1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты [20]. Молекулярный ион элиминирует азот с образованием неустойчивого промежуточного продукта ( $m/z\ 111$ ), распад которого ведет к образованию практически всех слагаемых спектра.

## 7.2. Способы получения триазинкарбоновых кислот

Триазинкарбоновые кислоты получают различными методами. Способ получения зависит от строения 1,2,4-триазина и расположения карбоксильной группы. Алкилзамещенные 1,2,4-триазинкарбоновые кислоты, в основном, выделяют в виде эфиров, нитрилов или амидов, которые затем гидролизуют до свободных кислот.

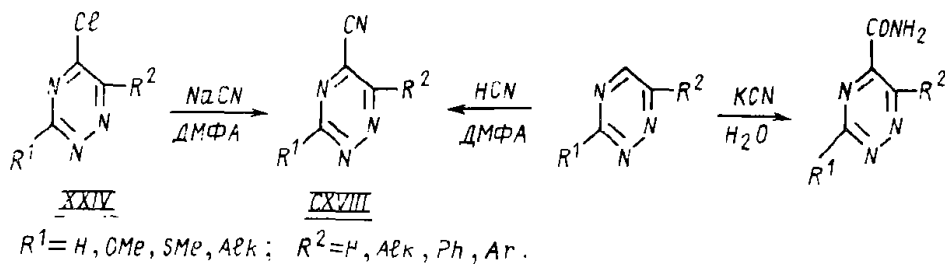
5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-3-карбоновые кислоты и их производные (СХVI, СХVII) часто получают конденсацией  $\alpha$ -дикарбонильных соединений с амидразоном этилового эфира щавелевой кислоты или с цианформамидразоном [13, 20, 39, 40, 63, 216]. Реакции замыкания цикла ведут в различных условиях: в случае эфира — синтез проводят в абсолютном этиловом спирте или тетрагидрофуране в присутствии катализаторов (например, триэтиламина) при кипячении; в случае цианформамидразона — конденсация успешно протекает при кипячении в кислой среде (например, уксусной кислоте). Для получения 5- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазин-3-карбэтокси (СХVII) можно использовать не амидразон, а гидразингидрат и этиловый эфир тиоксоамида, которые при комнатной температуре образуют амидразон, последующее кипячение которого с  $\alpha$ -дикетоном дает конечный продукт:



5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-3-циано-1,2,4-триазин (CXVI) легко выделяется при действии цианистого калия на 3-алкил(арил)сульфонил-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин в ДМФА при комнатной температуре [59]. Триазины CXVII, а также свободные кислоты можно получать и циклизацией в щелочной среде (NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 1-фенил-1-циано-4-амино-4-карбметокси-2,3-диазабутадиена-1,3 [192].

Этиловый эфир 1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты [40]. К раствору 4,45 г (0,034 моль) амидразона этилового эфира шавелевой кислоты в 100 мл абсолютного этилового спирта добавляют 5 мл AcOH при 65°С. Затем порциями при перемешивании добавляют 2,0 г (0,034 моль) мономерного свежеперегнанного глиоксала в 50 мл ТГФ. Выдерживают 15 мин и добавляют 4,8 г (0,51 моль) абсолютного триэтиламина. Перемешивают 24 ч. Подщелачивают 10% раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 10. Продукт экстрагируют эфиром. Очистку производят перекристаллизацией из этанола. Выход продукта с т. пл. 72,5—73,8°С составляет 2,86 г (55%).

Обработкой соответствующих 1,2,4-триазинов, не имеющих заместителя в положении 5 кольца, в водной среде KCN выделяют 3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5-карбоксамид [55], а при действии HCN или NaCN в ДМФА — 3-R-5-циано-6-R-1,2,4-триазины (CXVIII) [65, 775]. Аналогичное соединение получают и при действии NaCN в ДМФА на 3-R<sup>1</sup>-5-хлор-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин [89]:



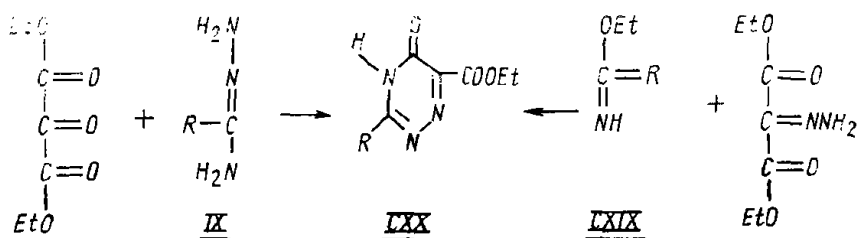
3-R-6-оксо-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5-карбоновые кислоты получают при окислении перманганатом калия в 5%-ном растворе NaOH 5,6-диметил-3-R-1,2,4-триазина, причем доказано, что заместитель в положении 3 кольца в этих условиях не под-

вергается окислению, даже в случае метильного заместителя [36].

6-Амино-3-R-1,2,4-триазин-5-карбоновые кислоты и их производные получают в результате размыкания цикла пиримидо-[5,4-*e*]-1,2,4-триазины. Реакцию проводят при длительном нагревании в различных средах (в водном этиловом спирте в присутствии триэтиламина, в аммиачном растворе ацетона, в водном-метанольном растворе щелочи и др.) [768—772]. При действии метиламина в этиловом спирте на 5-он-пиримидо-[5,6-*e*]-1,2,4-триазин-3-этокси выделяют 3-метиламино-6-амино-1,2,4-триазин-5-метилкарбамид, а в случае 3-метокси-производного пиримидо-триазины в кислой среде (HCl, метанол) получают 3-этокси-6-амино-1,2,4-триазин-5-карбэтокси [139].

**6-Метил-3-фенил-1,2,4-триазин-5-карбонитрил** [89]. Раствор 0,82 г (0,004 моль) 6-метил-3-фенил-1,2,4-триазины в 5 мл ДМФА добавляют к раствору цианистого натрия (0,22 г) в 5 мл ДМФА при охлаждении в ледяной бане. Перемешивают 1 ч и реакционную смесь выливают в избыток ледяной воды. Водный слой экстрагируют бензолом. Органический слой промывают водой и сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После отгонки растворителя остаток очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент — бензол). Очистку производят перекристаллизацией из циклогексана. Выход продукта с т. пл. 134—135° С составляет 0,68 г (87%).

Циклизацией 1-фенил-1-амино-4-пиано-4-карбметокси-2,3-ди-азабута-1,3-диена в содовом растворе севыделяют 5-амино-3-фенил-1,2,4-триазин-6-карбоновые кислоты, а при проведении реакции в этаноле в присутствии этилата натрия выделяют эфир кислоты. Циклизация указанного диазабутадиена в водной щелочи приводит к образованию 5-окси-3-R-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты [192]. Этиловый эфир 5-окси-3-R-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (CXX) успешно получают при конденсации амидразона с диэтилмезоксалатом в этаноле [776. 777] или при кипячении гидразона диэтилоксомалоната с эфиром имидата (CXIX) в изо-пропиловом спирте [777]:



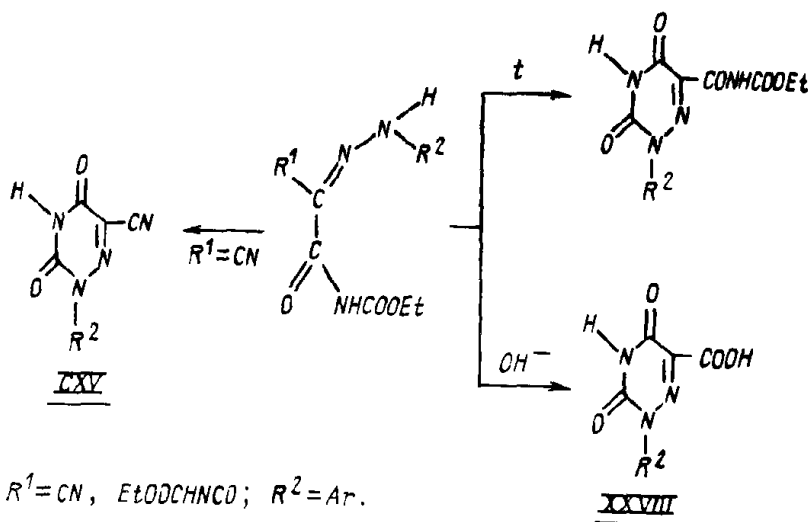
В случае пиримидо-[4,5-*e*]-1,2,4-триазины происходит размыкание цикла с образованием 3-этилтио-5-амино-1,2,4-триазин-6-алкилкарбамида [773, 774], а замещенные 3,5-диамино-1,2,4-три-



азин-6-карбэтокси получают из пиридино-триазинов в присутствии аминов [764, 773, 774], а также в результате взаимодействия углекислого гуанидина с дибром-малонодинитрилом [778, 779]. Из замещенных пиридино-[4,5-*e*]-1,2,4-триазинов можно выделять и 3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту. Циклизацией замещенных гидразонов производных кетомалоновой кислоты с *o*-фенилендиаминном получают 6-карбамоил-3-тиоксо-5-имино-2,4-дифенил-1,2,4-триазин [780].

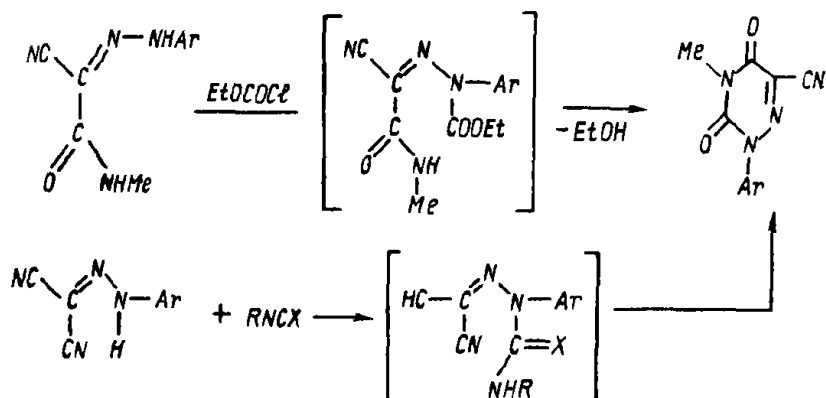
Относительно широко изучены 3-оксо(тиоксо)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновые кислоты и их производные: нитрилы, амиды, эфиры. Такие соединения получают циклизацией замещенных гидразонов, а также превращениями функциональных групп в триазиновом кольце.

Нагреванием гидразона малеиндиамида в присутствии щелочи получают 3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (XXVIII), а при термической обработке выделяют замещенный амид кислоты. При циклизации цианацетилкарбамидкарбэтоксиарилгидразона получают 3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (CXV). Реакцию ведут в различных условиях: в пиридине при кипячении; в ксилоле при длительном кипячении (до 50 ч), лучше всего замыкание цикла происходит в содовом растворе при нагревании в течение 10—15 мин [212, 678, 679, 682, 781—795]:



Модификациями метода получения триазина CXV является реакция взаимодействия этилового эфира хлормуравьиной кислоты, с арилгидразонциано-N-метилацетамиденом, идущая через образование промежуточного N-метилацетамидпроизводного, а также реакция (арилгидразо)-малонодинитрила с изоцианатами или изотиоизоцианатами в пиридине в присутствии дибу-

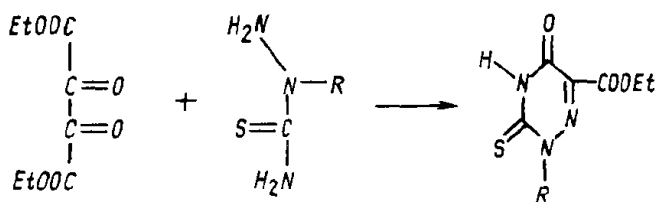
тилциандиацетата или в спирте в присутствии триэтиламина при нагревании или кипячении [212]:



Для получения 6-циано-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионов используют гидразоны, например (этилпиридин-1-оксид-2-ил) гидразоноцианацетилкарбамат, который при кипячении в инертном растворителе (например, декалине) дает конечный триазин [681].

**3-Амино-5-метиламино-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота [764].** 2 г 1-метил-7-амино-6-азалимазина кипятят при перемешивании в 20 мл 2 н. NaOH в течение 1 ч. Охлаждают, подкисляют HCl. Выпавший осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 353—355° С составляет 0,9 г (50%).

В результате реакции диэтилмалоновой кислоты с 2-метилсемикарбазидом выделяют этиловый эфир 2-метил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты, а при взаимодействии диэтилкетомалонового эфира с тиосемикарбазидом в 95% этиловом спирте получают 3-тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбэтокси [151, 767, 766, 796]:

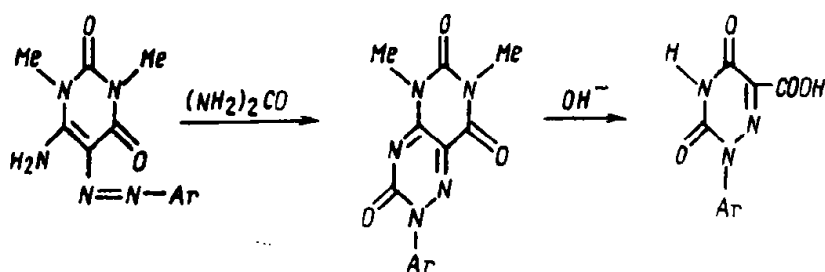


**3-Тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота [797].** К 240 г (1,455 моль) диэтилоксомалоната добавляют 163 г (1,8 моль) тиосемикарбазида в 50 мл 95% этилового спирта. Реакционную массу перемешивают 24 ч при нагревании, затем отгоняют этиловый спирт. К остатку добавляют 1150 мл 1 н. NaOH и нагревают реакционную смесь до 80° С

для полной отгонки этилового спирта. Выдерживают реакционную смесь при 80—85° С 6 ч, поддерживая рН 8 (дополнительно добавляя 450 мл 1 н. NaOH). Фильтруют, фильтрат подкисляют конц. HCl до рН 2. Оставляют на 24 ч при 4° С. Выпавший осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 222—224° С составляет 82%.

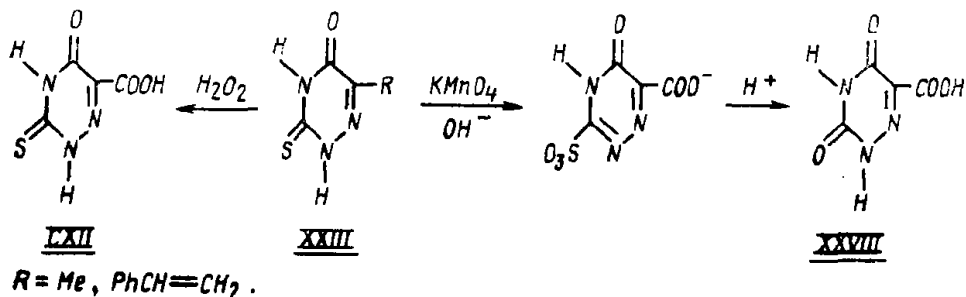
**3-Тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбамид [796].** 9 г. (0,05 моль) тиосемикарбазона днамидмезоксалевоы кислоты в 40 мл 2 н. NaOH оставляют стоять в течение дня при комнатной температуре. Подкисляют HCl. Осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из смеси пиридин—вода. Выход продукта с т. пл. 350° С составляет 5 г (60%).

Триазинкарбоновые кислоты можно получать и другими способами. Например, при обработке 3-амино-5-метил-пиразола нитритом натрия в разбавленной соляной кислоте при 0° С и с последующим замыканием промежуточного продукта в щелочной среде выделяют 2-R-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту [798]. Ее нитрил получают действием NaNO<sub>2</sub> в разбавленной соляной кислоте на 8-R-хиолин с последующей обработкой полученного продукта замещенным амидом циануксусной кислоты и циклизацией продукта присоединения [680]. Свободную кислоту выделяют и при действии избытка мочевины (200—220° С) на 6-амино-5-арилазо-1,3-диметилаурацил, с последующей обработкой промежуточного замещенного азалимазина спиртовой щелочью (10% KOH) [799]:



При окислении перманганатом калия в щелочной среде 6-стирол-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазина происходит окисление стирольной группы с образованием кислоты XXVIII, аналогично происходит окисление 6-стирол-3-тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазина, образующаяся натриевая соль 3-сульфокислоты-XXVIII при подкислении дает XXVIII [800]. Окислению подвергаются и 6-метил-3-оксо(тиоксо)-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины под действием пероксида водорода в солянокислой среде при 40—50° С до SXII, XXVIII, причем меркаптогруппа в этих условиях не окисляется, вероятно, за счет протонирования тиоксогруппы и сдвига равновесия под действием H<sup>+</sup> в сторону трудноокисляемых сульфид-ионов. При проведении окисления пероксидом водорода в нейтральной

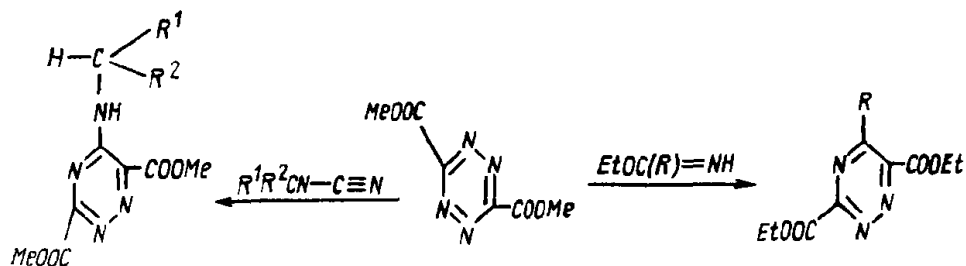
среде, наряду с окислением метильной группе происходит десульфирование с образованием 5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты [731]:



Легко происходит замещение брома в положении 6 кольца на нитрильную группу при действии цианида меди в тетраметилмочевине на 5-бром-6-азаурацил [81, 106]. Нитрильная группа легко гидролизуется при нагревании в разбавленной соляной кислоте до свободной кислоты.

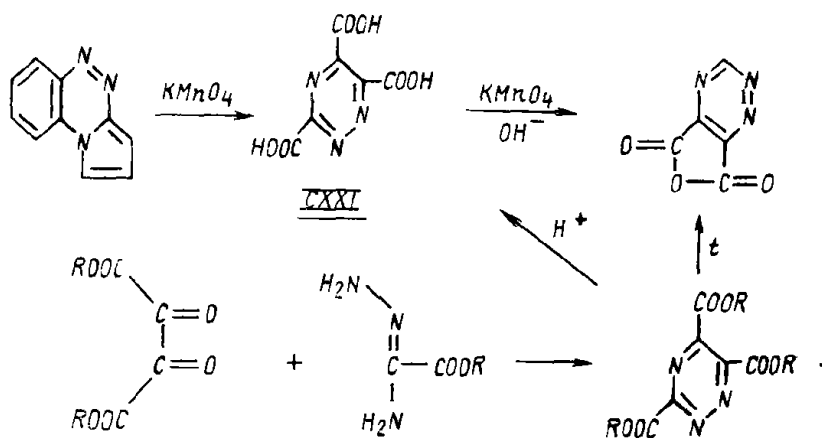
**1-Фенил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота** [784]. Смесь 1 ммоль 1-фенил-6-нитрил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазина и 10 мл 20% HCl кипятят с обратным холодильником 3 ч. Разделяют смесь на небольшие порции и охлаждают. Фильтруют, осадок сушат на воздухе. Полученный кристаллогидрат кислоты с т. пл. 203—205° С сушат при 130° С до постоянного веса и выделяют кислоту с т. пл. 224—226° С.

При действии этилацетимидата в неполярном растворителе (диоксан) на 3,5-дикарбметокси-1,2,4,5-тетразин выделяют с низким выходом 5-R-3,6-бис(этоксикарбонил)-1,2,4-триазин. Элиминирование азота происходит при действии на 3,6-бис(метоксикарбонил)-1,2,4,5-тетразин иминонитрила в толуоле или хлорбензоле с образованием 5-R-3,6-бис(метоксикарбонил)-1,2,4-триазина [765, 801]:



3-R-1,2,4-триазин-5,6-дикарбэтокси получают из  $\alpha$ -дикетосукцината и карбамилгидразида, последующий гидролиз эфиров триазиновых кислот ведет к выделению триазиандикарбоновых

кислот [6]. При конденсации  $\alpha$ -дикетосукцината с амидразином этилового эфира щавелевой кислоты выделяют 3,5,6-трикарбэтокси-1,2,4-триазиин, который легко гидролизуется до свободной 1,2,4-триазиин-3,5,6-трикарбоновой кислоты (СХХI) [802]. Кислоты СХХI выделяют и при кипячении с перманганатом калия в водной среде пиррол-[1,2-с]-1,2,4-бензотриазиина [803]. При кипячении в водной щелочи с  $KMnO_4$  кислоты СХХI образуется ангидрид 1,2,4-триазиин-5,6-дикарбоновой кислоты с одновременным отщеплением карбоксильной группы в положении 3 кольца. Аналогичный циклический ангидрид выделяют и при нагревании 1,2,4-триазиин-3,5,6-трикарбоновой кислоты в воде в присутствии кислоты [802, 803]:



**1,2,4-Триазиин-3,5,6-трикарбоновая кислота** [802]. 16,4 г  $K_2CO_3$  в 400 мл этилового спирта добавляют при непрерывном встряхивании к 22,1 г (0,075 моль) 3,5,6-трикарбэтокси-1,2,4-триазиину в 50 мл этанола (охлаждение льдом). Оставляют на ночь. Фильтруют и выделяют 24,1 г (100%) продукта. Очистку производят перекристаллизацией из 50% этилового спирта; т. пл. 300° С.

При циклизации этил- $\alpha$ -(1,2-дикарбэтоксигидразино)- $\beta$ -амино-кродоната, полученного в результате конденсации  $\beta$ -амино-кродоната с диэтилазодикарбоксилатом в бензоле, в эфире в присутствии алкоголята таллия, растворенного в бензоле, при кипячении выделяют 1,6-дикарбэтокси-5-R-1,4-дигидро-1,2,4-триазиин-3(2H)-ои [779].

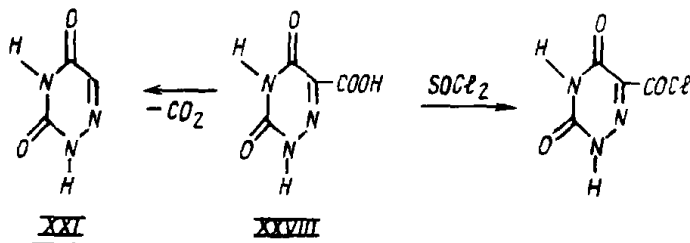
Реакцией 1,2,4-триазиин-3(2H),5(4H)-диона с этилхлорформиагом в пиридине получают 1,2-дикарбэтокси-3,5-диоксо-гексагидро-1,2,4-триазиин, который в спиртовой среде под действием этилата натрия отщепляет карбэтоксигруппу в положении 2 кольца и переходит в 1-карбэтокси-3,5-диоксо-гексагидро-1,2,4-триазиин [804].

### 7.3. Химические свойства

Все реакции триазинкарбоновых кислот можно условно разделить на реакции карбоксильной группы и реакции других функциональных групп в триазиновом кольце.

Для получения 1,2,4-триазинов, не имеющих заместителей, используют декарбоксилирование соответствующей триазинкарбоновой кислоты. Таким образом был получен незамещенный 1,2,4-триазин из 1,2,4-триазин-3-карбоновой кислоты. Декарбоксилирование проводят в водной щелочи или хлороформе при 120° С [13, 39, 40]. Декарбоксилированием 3-R-6-оксо-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5-карбоновой кислоты в кипящем ксилоле в присутствии следов минеральной кислоты получают 3-R-1,2,4-триазин-6(1H)-он. В случае 3,5-диамино-1,2,4-триазин-6-карбоновых кислот декарбоксилирование ведут при высоких температурах под вакуумом [764]. Отщепление CO<sub>2</sub> от 3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновых кислот происходит при высоких температурах (230—270° С), при этом вещество в течение короткого времени возгорается, или при нагревании в дифениловом эфире, а также при кипячении в разбавленной HCl [151, 106, 749, 766, 781—786, 792, 799].

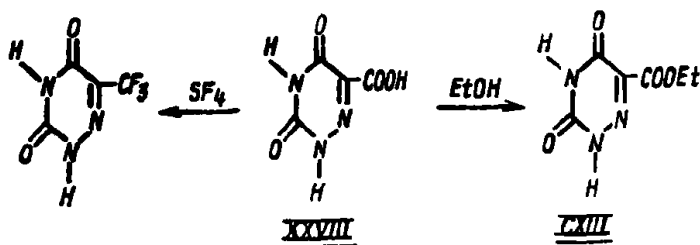
Хлорангидриды триазинкарбоновых кислот получают при действии хлористого тионила в различных средах. В кислой среде получают хлорангидрид кислоты [805], а при действии SOCl<sub>2</sub> в диметилформамиде одновременно происходит и замещение оксогруппы в кольце на хлор в 3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновых кислотах [779]:



Хлорангидрид 2-фенил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты [805]. 930 мг (4 ммоль) безводного 2-фенил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты кипятят с обратным холодильником в 50 мл хлористого тионила в течение 7 ч. Избыток SOCl<sub>2</sub> отгоняют под вакуумом. К осадку в колбе добавляют 30 мл сухого бензола и растворитель отгоняют под вакуумом. Выход неочищенного продукта 1,0 г (100%). Очистку производят перекристаллизацией из бензола; т. пл. 172—174° С.

Сложные эфиры получают действием спиртов на триазинкарбоновые кислоты в присутствии кислых катализаторов или при нагревании. Наиболее широко распространен метод полу-

чения сложных эфиров пропусканием сухого хлористого водорода через спиртовой раствор кислоты с последующим кипячением. В случае метилового спирта достаточно длительного стояния при комнатной температуре (до 12 дней). В качестве катализатора можно использовать серную кислоту. Описано проведение эфиров кислот в спирте в присутствии этилата натрия [788, 797, 806]. При действии тетрафторида серы на XXVIII выделяют 6-трифторметил-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион, реакцию проводят под давлением при 50° С [78, 79, 109]:

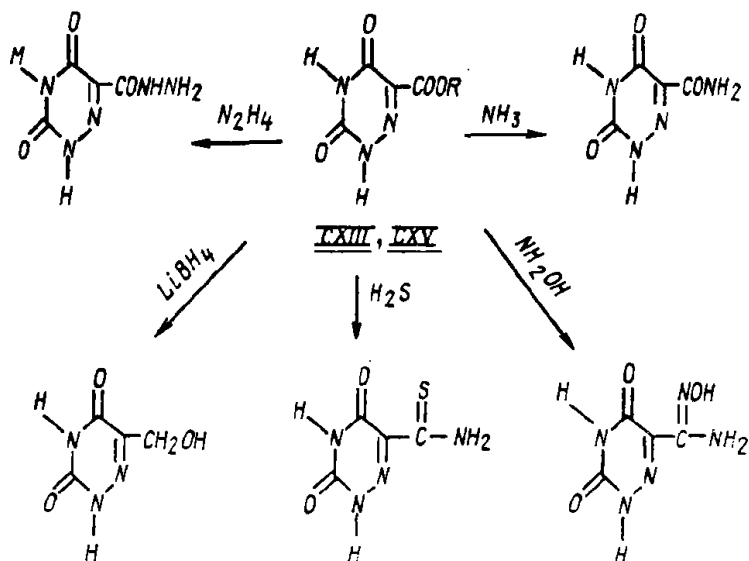


**3,5-Диоксо-6-карбэтокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин** [806]. 15,7 г (0,1 моль) 3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты в 225 мл абсолютного этанола обрабатывают сухим HCl в течение 75 мин при 15° С. Затем смесь нагревают 1 ч с обратным холодильником. Концентрируют до 30 мл и охлаждают до -5° С. Осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 180—181° С составляет 12 г (65%).

При кипячении 3-тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбэтокси с LiNH<sub>4</sub> в абсолютном тетрагидрофуране образуется [3-тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-ил]-карбинол [807].

Действием 84% гидразингидрата в спирте на сложный эфир триазинкарбоновой кислоты выделяют гидразиды соответствующих кислот. При наличии в положении 3 или 5 триазинового кольца меркапто- или метилмеркаптогрупп происходит одновременно замещение их на гидразин [806, 808]. Гидразиды кислот получают и циклизацией гидразингидрата с замещенным амидом α-кетокислоты. Амиды кислот выделяются при действии на сложные эфиры кислот аммиаком или замещенными аминами в спиртовой среде. Обычно используют раствор аммиака в метаноле или этаноле при длительном стоянии в обычных условиях, иногда при нагревании. Можно получать амиды и при обработке эфира триазинкарбоновой кислоты раствором аммиака в ацетоне или уксусной кислоте. В случае применения аминов в качестве растворителя можно использовать сухой бензол или проводить реакцию в присутствии метилата натрия в мета-

ноле при нагревании [122, 770, 779, 788, 805, 809]. Действием гидросиламина или гидросульфида аммония в щелочной среде на 6-циано-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион выделяют соответствующие оксимы кислот и карбтиоамиды [681, 789]:



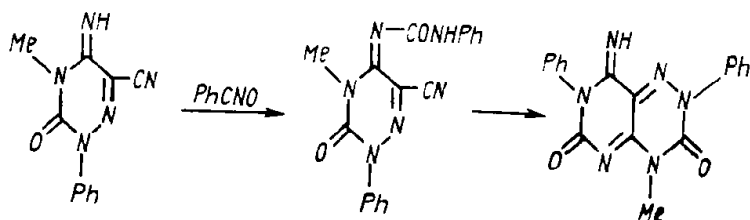
**3,5-Диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбгидразид** [806]. Раствор 3,6 г (0,02 моль) 3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбэтокси в 100 мл этанола и 3 г (0,06 моль) 100% гидразина кипятят 30 мин. Охлаждают осадок отфильтровывают. Сырой продукт растворяют в 55 мл кипящей воды и подкисляют уксусной кислотой до pH 4. Охлаждают, фильтруют. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл. 302—340° С (разл.) составляет 3,1 г (90%).

При действии  $\text{POCl}_3$  или  $\text{PCl}_5$  на 5-карбэтокси-1,2,4-триазин-3(2Н)-тион(он)-5(4Н)-он происходит замещение оксогруппы в положении 5 кольца на хлор [94]. Аналогично происходит замещение при действии  $\text{POCl}_3$  оксогруппы на хлор, если в положении 3 кольца имеется алкильная группа [776, 777]. Галоген в этих соединениях подвижен и легко замещается другими функциональными группами. Например, при действии гуанидина в щелочной среде происходит замещение галогена с последующей циклизацией промежуточного продукта в замещенный пиримидо-[4,5-е]-1,2,4-триазин [777]. Аналогичный пиримидотриазин выделяют и при действии диэтилкарбоната в этаноле в присутствии этилата натрия или при совместном действии диэтилкарбоната и формамида (ацетамида) на 3,5-диамино-1,2,4-триазин-6-

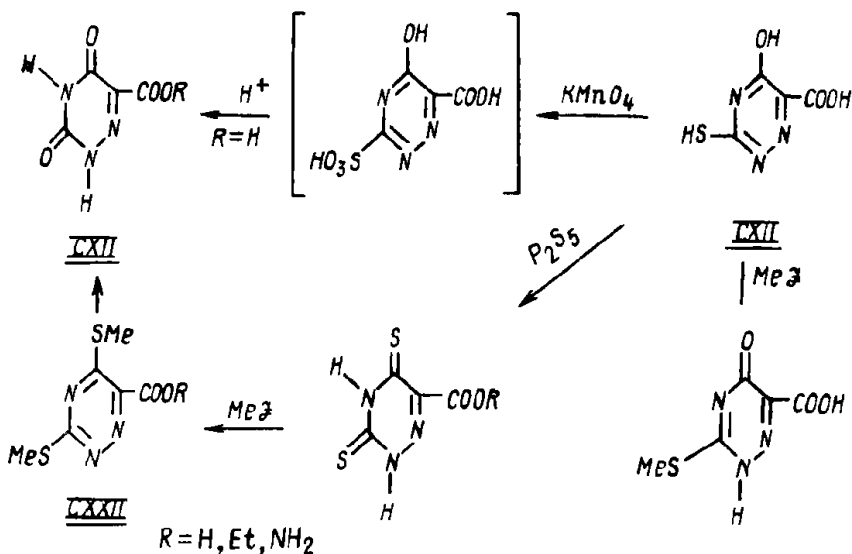


карбамид [778]. При замещении хлора на аммиак и амины образуются соответствующие аминопроизводные триазинкарбоновых кислот [94, 776, 777, 779]. Часто происходит замыкание цикла по аминогруппе с образованием сложных конденсированных систем [764, 768, 773, 774, 779].

Аминопроизводные триазинкарбоновых кислот ацилируются уксусным ангидридом по аминогруппе [139]. При действии на 5-имино-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбонитрил-изоцианатом в пиридине выделяют (3-оксо-6-циано-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-5-ил)мочевину, которая циклизуется в этаноле в присутствии триэтиламина (кипячение) до 3,6-диоксо-2,7-дифенил-8-имино-4-метил-2,3,4,6,7-гексагидропиримидо-[4,5-е]-1,2,4-триазина [212]:



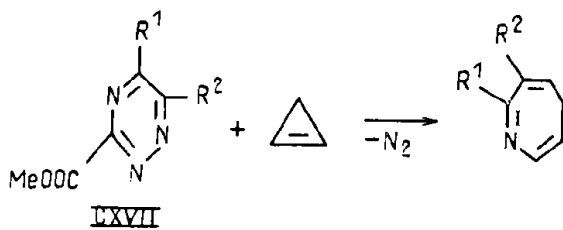
Аминогруппа в 5-амино-3-*R*-1,2,4-триазин-6-карбоновых кислотах гидролизуется до оксогруппы при кипячении в спиртовой среде в присутствии кислот [212, 766]. Гидролизу подвергаются триазинкарбоновые кислоты, имеющие меркапто-, метилмеркаптогруппы в положении 3 кольца, причем меркаптогруппа гидролизуется в водной щелочи при нагревании, а метилмеркаптогруппа в спиртовой щелочи при непродолжительном нагревании [107, 94, 151, 766, 767, 797, 806]. Гидролиз 3-тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбэтокси можно проводить и в присутствии азотной кислоты [806], а также окислением перманганатом калия в водной щелочи, с последующим разрушением промежуточной 3-сульфо кислоты в кислой среде [151, 800]. В случае 3,5-диметилмеркапто-1,2,4-триазин-6-карбэтокси гидролиз проводят в кислой среде (разб. HCl) до эфира **СХIII** [806]. При действии пентасульфида фосфора в пиридине на кислоту **СХII** и ее производные (например, эфиры) выделяют 3,5-дитиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновые кислоты, которые легко метилируются водным метилом в щелочной среде с образованием диметилмеркаптотриазина (**СХХII**) [806, 810]. Метилирование **СХII** по тиоксогруппе идет под действием MeI в водной щелочи при температуре 10—25°C [106, 767, 797]:



**3-Метилмеркапто-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота [766].** 17,7 г (0,102 моль) 3-тиоксо-5-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты растворяют в 356 мл 1 н. NaOH и при перемешивании добавляют 6,9 мл (0,111 моль) MeJ. Реакционную смесь перемешивают до гомогенизации раствора и выдерживают 20 мин. Подкисляют конц. HCl до pH 1. Упаривают под слабым вакуумом до 125 мл и оставляют на ночь при 4° С. Кристаллы отфильтровывают, сушат на паровой бане. Очистку производят перекристаллизацией из уксусной кислоты. Вещество изменяется при 176° С и плавится при 212-214° С с осмолением.

В случае кислоты **XXVIII** с заместителем в положении 2, имеющим аминогруппу, можно проводить диазотирование, не затрагивающее Триазиновое кольцо с получением азосоединений [811].

5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-3-карбоновая кислота и ее эфиры вступают в реакции с диенофилами, например с циклоокта-1,5-диеном в ксилоле, циклопропеном в инертном растворителе при комнатной температуре, образуя сложные продукты присоединения, иногда с расширением цикла [61, 63, 812—814]:



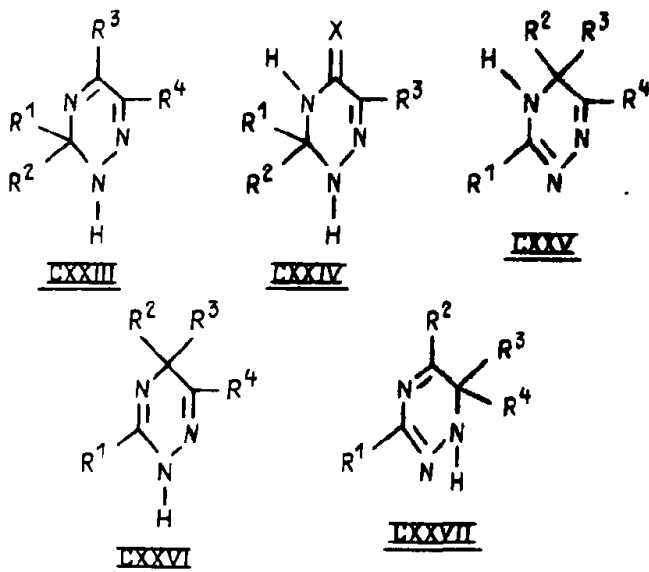
При восстановлении кислоты **CXVII** водородом в присутствии палладия (на угле) получают 3,4-дифенилпиразол-1,2,4-триазин [13, 40]. Описано введение нитрогруппы в положение 5-кольца прямым нитрованием 3-амино-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты [240].

Рассмотрено применение триазинкарбоновых кислот для лечения гипертонии и центральной нервной системы [815, 816].

## 8. ГИДРИРОВАННЫЕ 1,2,4-ТРИАЗИНЫ

### 8.1. Физические и спектральные характеристики

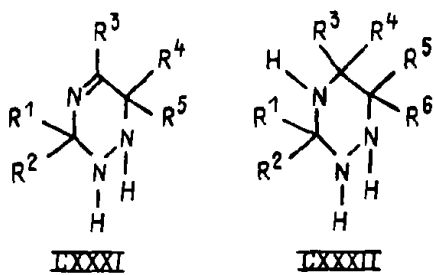
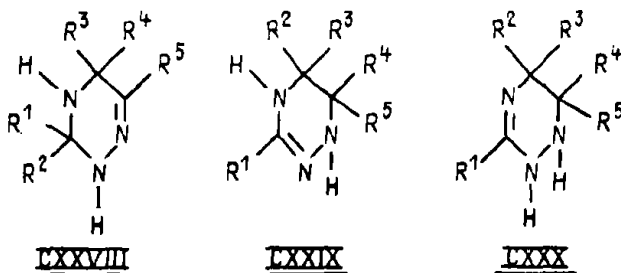
Гидрированные 1,2,4-триазины, в зависимости от степени насыщенности триазинового кольца делятся на дигидро-, тетрагидро-, гексагидротриазины. Дигидротриазины имеют две двойные связи в кольце, в зависимости от их расположения различают: 3- $R^1$ -3- $R^2$ -5- $R^3$ -6- $R^4$ -2,3-дигидро-1,2,4-триазины (**CXXIII**); 3- $R^1$ -3- $R^2$ -6- $R^3$ -3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (тион) (**CXXIV**); 3- $R^1$ -5- $R^2$ -5- $R^3$ -6- $R^4$ -4,5-дигидро-1,2,4-триазины (**CXXV**); 3- $R^1$ -5- $R^2$ -5- $R^3$ -6- $R^4$ -2,5-дигидро-1,2,4-триазины (**CXXVI**); 3- $R^1$ -5- $R^2$ -6- $R^3$ -6- $R^4$ -1,6-дигидро-1,2,4-триазины (**CXXVII**):



$x=O,S; R^1,R^2,R^3,R^4=H,OH,SH,NH_2,Alk,Ph,Ar,CN,COOH,CE.$

Тетрагидротриазины имеют одну двойную связь в триазиновом кольце и представлены следующими типами соединений: 3- $R^1$ -3- $R^2$ -5- $R^3$ -5- $R^4$ -2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины (**CXXVIII**); 3- $R^1$ -5- $R^2$ -5- $R^3$ -6- $R^4$ -6- $R^5$ -1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазины (**CXXIX**); 3- $R^1$ -5- $R^2$ -5- $R^3$ -6- $R^4$ -6- $R^5$ -1,2,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазины (**CXXX**); 3- $R^1$ -3- $R^2$ -6- $R^4$ -6- $R^5$ -5- $R^3$ -1,2,5,6-тетрагидро-1,2,4-

триазины (СХХХI). Существует только один полностью ненасыщенный триазин-гексагидро-1,2,4-триазин (СХХХII):



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 = H, OH, SH, NH_2, Alk, Ph, Ar, CN, COOH, Cl.$

Дигидротриазины являются хорошо кристаллизующимися соединениями, растворимыми в обычных растворителях. С минеральными кислотами образуют соли. Некоторые из них обладают флуоресценцией.

Гидрированные 1,2,4-триазины представляют собой твердые кристаллические вещества с высокими температурами плавления (разложения).

Кислотность дигидротриазинов значительно ниже, чем у соответствующих производных 6-азаурацила. Это, по-видимому, обусловлено неароматическим характером ядра. Так, например, 6-азаурацил имеет  $pK_a$  7, а 5,6-дигидро-6-азаурацил — 10,3; 1-метил-5,6-дигидро-6-азаурацил — 10,6; 3-метил-5,6-дигидро-6-азаурацил  $> 11$  [713].

Наиболее широко изучены спектральные характеристики дигидротриазинов. В ИК-спектрах дигидротриазинов расположение характеристических полос поглощения зависит от строения триазинов [52, 448, 568, 674, 626, 817—823]. Валентное колебание карбонильной группы для 3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-онов находится в области  $1650—1690\text{ см}^{-1}$  (хлороформ, вазелиновое масло, таблетки КВг). Например, для 2-метил-6-трет-бутил-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5-она  $\nu_{C=O}$   $1680\text{ см}^{-1}$ , для 4,6-диметил-3-*R*-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она  $\nu_{C=O}$   $1655—1650\text{ см}^{-1}$ .

В ИК-спектрах 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-онов наблюдается сдвиг полосы поглощения карбонильной группы в дальнюю область до  $1625—1680\text{ см}^{-1}$ . Поглощение, обусловленное

валентными колебаниями группы  $C=N$ , находится в области  $1580-1640\text{ см}^{-1}$ . Эта полоса поглощения может сливаться с полосой карбонильной группы. Валентные колебания связи  $NH$  находятся в области  $2700-3300\text{ см}^{-1}$ .

На рис. 12 приведены спектры 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-

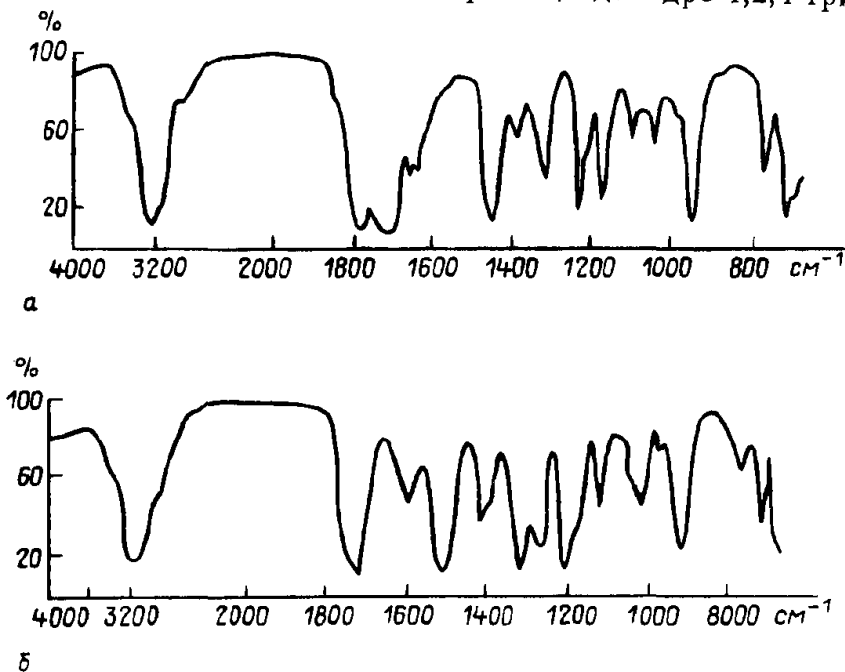


Рис. 12. ИК-спектры (КВг) 4,5-дигидротриазинов:

а — 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-6(1Н)-дион; б — 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-тион-6(1Н)-он [817]

3(2Н),6(1Н)-диона (**CXXXIII**) и 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-тион-6(1Н)-она (**CXXXIV**). Как видно из рис. 12 карбонильным группам соответствуют полосы поглощения  $1720$  и  $1785\text{ см}^{-1}$  (**CXXXIII**) и  $1720\text{ см}^{-1}$  (**CXXXIV**). К  $\nu_{C=O}$   $1720\text{ см}^{-1}$  относят поглощение карбонильной группы в положении 6 кольца. Таутомерная (енольная) форма соединения **CXXXIII** связана с валентными колебаниями при  $3400\text{ см}^{-1}$  и деформационными при  $1175\text{ см}^{-1}$ , а для соединения **CXXXIV** —  $3360\text{ см}^{-1}$  и  $1175\text{ см}^{-1}$  соответственно. В области  $3100-3210\text{ см}^{-1}$  наблюдают полосы поглощения связи  $NH$ . К валентным колебаниям связи  $C=N$  относят полосы поглощения  $1655, 1640\text{ см}^{-1}$  (**CXXXIII**) и  $1605\text{ см}^{-1}$  (**CXXXIV**). Малоинтенсивные полосы поглощения в области  $2870-2900\text{ см}^{-1}$  относят к валентным колебаниям группы  $C-H$ , а области  $1390-1455\text{ см}^{-1}$  — к деформационным колебаниям. Валентные колебания связи  $C-O$  расположены в области  $1315-1318\text{ см}^{-1}$ . Скелетное колебание триазинового кольца расположено в области  $1020-1115\text{ см}^{-1}$  [817]. Для сравнения можно привести положение полос поглощения в спектре аналогичного соединения, имеющего заместители при первом и вто-

ром атомах азота — 1,2-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3,6-дион (вазелиновое масло): 3240, 1705, 1696, 1600, 1495, 1405, 1320, 1300, 1282, 1240, 1225, 1175, 1160, 1094, 1080, 1020, 905, 815, 785 и 680  $\text{см}^{-1}$  [818]. Данное соединение не может существовать в енольной форме, поэтому в ИК-спектре отсутствует валентное колебание гидроксильной группы в области 3360—3400  $\text{см}^{-1}$ .

Для 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-онов (соединения типа СХХVII) полоса поглощения карбонильной группы находится в области 1670—1690  $\text{см}^{-1}$ . Ее положение зависит от растворителя и природы заместителя в положении 3 кольца. В случае алкильных заместителей  $\nu_{\text{C=O}}$  сдвинуто в дальнюю область (1670  $\text{см}^{-1}$ ), а для фенильных или алкилмеркаптозаместителей в ближнюю область (1685—1690  $\text{см}^{-1}$ ) [448]. Расположение полосы поглощения карбонильной группы в 1,6-дигидротриазинах существенно зависит от растворителя. Так, для 2,4-диметил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3,5-диона,  $\nu_{\text{C=O}}$  1723, 1681  $\text{см}^{-1}$  (диоксан); 1692, 1676  $\text{см}^{-1}$  (хлороформ), 1720, 1734  $\text{см}^{-1}$  (циклогексан) [626]. Валентные колебания связи  $\text{C=N}$  расположены в области  $\sim 1640 \text{ см}^{-1}$ . Значения некоторых характеристических полос поглощения дигидротриазинов приведены в табл. 26, 27.

Таблица 26

Спектральные характеристики 2, 3-дигидро- и 3,4-дигидротриазинов

Соединение	ПМР, $\delta$ , м. л. ( $\text{CDCl}_3$ )	ИК (KBr), $\text{см}^{-1}$	Ссылка
4-Метил-6-фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	2,95 (c, Me), 4,3 (c, $\text{CH}_2$ ), 7,12—7,80 (m, Ph)	1670 ( $\nu_{\text{C=O}}$ )	[448]
4,6-Диметил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	2,05 (c, Me), 2,93 (c, N—Me), 4,68 (c, $\text{CH}_2$ )	1655 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1595 ( $\nu_{\text{C=N}}$ )	[568]
3,4,6-Триметил-2,3-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	1,4 (d, Me), 2,03 (c, Me), 2,95 (c, N—Me), 4,72 (g, H)	1665 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ) 1585 ( $\nu_{\text{C=N}}$ )	[568]
2,3,6-Триметил-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	1,4 (d, Me), 2,05 (c, Me), 2,31 (c, N—Me), 4,33 (g, H)	—	[568]
2-Метил-6-фенил-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	3,03 (c, N—Me), 4,23 (d, $\text{CH}_2$ ), 7,3—7,9 (m, Ph), 8,42 (c, NH)	1685 ( $\nu_{\text{C=O}}$ )	[820]
2-Метил-6-трет-бутил-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	1,25 (c, трет-Bu), 2,90 (c, Me), 4,12 (d, $\text{CH}_2$ )	1680 ( $\nu_{\text{C=O}}$ )	[820]
2,4,6-Триметил-3-гидрокси-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	2,07 (c, Me), 3,10 (c, 7,20 (c, NH) N—Me), 3,18 (c, N—Me), 5,35 (c, H)	1655 ( $\nu_{\text{C=O}}$ )	[823]
2,4,6-Триметил-3-метокси-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	2,05 (c, Me), 3,09 (c, N—Me), 3,18 (c, N—Me), 3,42 (c, OMe), 5,38 (c, H)	1655 ( $\nu_{\text{C=O}}$ )	[823]

## Спектральные характеристики замещенных 1,6-дигидро-1,2,4-триазинов

Соединение	ПМР		ИК, см <sup>-1</sup> ν <sub>C=O</sub>	Ссылка
	Растворитель	δ, м. л.		
1-Метил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дион	DMCO-D <sub>6</sub>	2,55 (с, MeN), 3,48 (с, CH <sub>2</sub> ), 9,1 (m, NH), 10,36 (m, NH)	—	[711]
3-Метилтио-4-метил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	CDCl <sub>3</sub>	2,22 (с, MeS), 3,17 (с, Me), 3,48 (с, CH <sub>2</sub> ), 5,52—5,92 (с, NH)	1685	[488]
4,6-Диметил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	CDCl <sub>3</sub>	1,38 (d, Me), 3,06 (с, MeN), 3,53 (g, H)	1670	[448]
3,4,6-Триметил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5-он	CDCl <sub>3</sub>	1,37 (d, Me), 2,16 (H), 6,61 (с, H), (с, Me), 3,49 (q, H), 3,18 (с, MeN)	1670	[448]

В электронных спектрах дигидротриазинов наблюдают максимумы поглощения в области 240—320 нм [817—834]. На рис. 13 приведены электронные спектры 6-R-1,6-дигидро-3(2Н),5(4Н)-дионов (СХХV). Как видно из рис. 13 электронные спектры

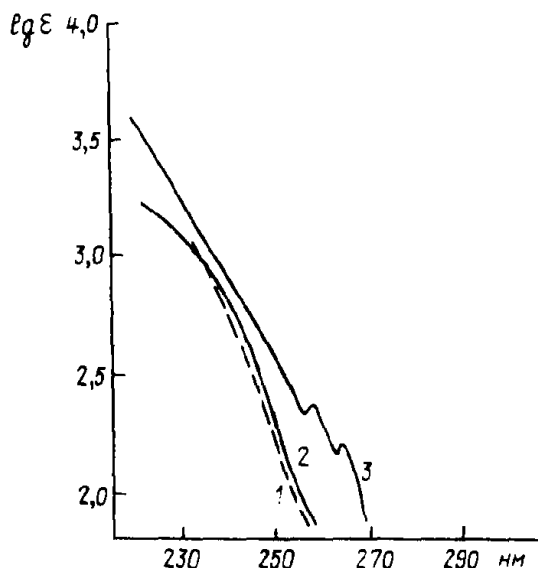
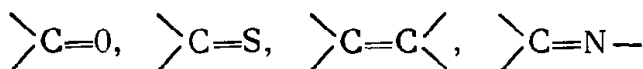


Рис. 13. УФ-спектры 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дионов (95% EtOH):

1 — 6-метил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион; 2 — 6-бензил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион; 3 — 6-н-бутил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дион [829]

1,6-дигидротриазинов не имеют выраженных максимумов поглощения. Максимумы поглощения появляются при наличии функциональных групп в боковой цепи 1,6-дигидротриазинов. По-видимому, это обусловлено ограничением длины сопряжения при переходе триазинов к частично насыщенному состоянию ядра (6-азаурацил имеет четко выраженные максимумы поглощения). Изолированные хромофоры типа



дают максимумы поглощения в области ниже 200 нм, что, как правило, малодоступно при измерении.

Электронные спектры замещенных 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-онов отличаются от спектров 1,6-дигидротриазинов. Как видно из рис. 14 в спектрах 4,5-дигидротриазинов имеются два

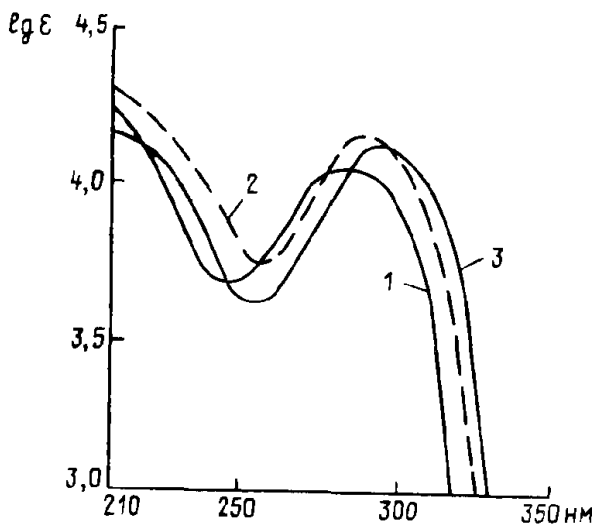


Рис. 14. УФ-спектры 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-онов (95% EtOH):

1 — 5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-он; 2 — 2-метил-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-он; 3 — 4-метил-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-он [563]

максимума поглощения: при 220 нм и 285—290 нм [563]. В случае алкильного (арильного) заместителя в положении 3 кольца может появиться еще один максимум поглощения при 324—360 нм ( $\epsilon$  200) [558].

Возможно отнесение максимумов с высокой интенсивностью (табл. 28, 29) к  $\pi$ — $\pi^*$ -электронным переходам в хромофорах,



## Электронные спектры 4,5-дигидротриазинов

Соединение	Растворитель	$\lambda_{\max} (\epsilon)$ , нм	Ссылка
3-Метилтио-5-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	95% EtOH	221 (5900), 265 (1500), 326 (200)	[558]
3-Метилтио-5-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	95% EtOH	235 (8100), 286 (6000)	[558]
3-Метилтио-5,5-диметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	95% EtOH	217 (5000), 269 (1700), 327 (150)	[558]
3-Метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	MeOH	291 (7300), 220 (13 600)	[826]
3-Метокси-4-метил-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	MeOH	305 (7800), 228 (13 400)	[826]

включающих двойную связь в положении 1,6 триазинового кольца. Введение фенильного заместителя в положение 5 или 6 триазинового кольца удлиняет систему сопряжения хромофора и ведет к bathochromному и hyperchromному сдвигу максимума поглощения. Низкое значение  $\epsilon$  (150—200) максимума поглощения при 324—360 нм позволяет отнести его к  $n \rightarrow \pi^*$ -электронному переходу в хромофорах, связанных, например, с атомом серы

Таблица 29

## Спектральные характеристики 2,5-дигидротриазинов

Соединение	Спектр ПМР		УФ, $\lambda_{\max} (\epsilon)$ 95% EtOH	Ссылка
	Растворитель	$\delta$ , м. л.		
5-(п-Метоксифенил)-3-метил-6-фенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин	$\text{CDCl}_3$	2,0 ( <i>c</i> , Me), 3,73 ( <i>c</i> , Me), 5,67 ( <i>c</i> , H), 6,73—6,96 ( <i>d</i> , H), 7,17—7,5 ( <i>m</i> , Ph), 7,93—8,0 ( <i>m</i> , $\text{C}_6\text{H}_4$ )	—	[114]
3-Метилтио-5,6-дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин	$\text{DMCO-D}_6$	2,35 ( <i>c</i> , MeS), 5,91 ( <i>c</i> , H), 10,90 ( <i>c</i> , NH)	234 (13 800), 300 (8800)	[828]
3-Метокси-2-метил-5,6-дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин	$\text{CDCl}_3$	3,36 ( <i>c</i> , NMe), 3,76 ( <i>c</i> , OMe), 5,76 ( <i>c</i> , H)	235 (10 400), 309 (5400)	[828]
3-Метокси-5,6-дифенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин	$\text{DMCO-D}_6$	3,66 ( <i>c</i> , OMe), 5,81 ( <i>c</i> , H), 10,42 ( <i>c</i> , NH)	224 (16 500), 292 (9200)	[828]
3-Метилтио-5-фенил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин	$\text{CDCl}_3$	2,47 ( <i>c</i> , MeS), 4,75 ( <i>d</i> , H), 6,75 ( <i>d</i> , H), 8,15 ( <i>c</i> , NH)	240 (4800)	[825]
3-Метокси-5-фенил-1,5-дигидро-1,2,4-триазин	$\text{CDCl}_3$	4,95 ( <i>d</i> , H), 6,73 ( <i>d</i> , H), 3,80 ( <i>c</i> , OMe), 7,70 ( <i>c</i> , NH)	258 (1100)	[825]

( $-\overset{|}{\text{S}}-\overset{|}{\text{C}}=\text{N}-$ ). В целом для дигидротриазинов, двойная связь в положении 1,6 триазинового кольца является элементом структуры, оказывающим влияние на электронные спектры триазинов, что может быть с успехом использовано для установления строения соединений данного типа.

Полезную информацию о структуре дигидротриазинов можно получить путем сравнения электронных спектров, снятых в различных средах (при разных рН). Особенно это относится к дигидротриазинам, имеющим в качестве заместителей в триазиновом кольце оксо- или тиоксогруппы. Как и для триазинов других классов, зависимость положения и интенсивность максимумов поглощения в спектре от рН не связана с наличием в молекуле  $n-\pi^*$ -электронных переходов, а обусловлено перераспределением электронной плотности в триазиновом кольце, вызванным ионизацией молекулы триазина. Резкие различия в электроотрицательности атомов, образующих систему сопряженных связей, придают многим электронным переходам в молекуле 1,2,4-триазинов характер переходов с переносом заряда (ПЗ).

В связи с тем, что триазины данного типа имеют в качестве заместителей в триазиновом кольце водород или алкильные (арильные) заместители для установления структуры информативна спектроскопия ПМР [824—834].

В спектрах ПМР замещенных 4,5-дигидро-1,2,4-триазинов (табл. 30) сигнал протона в положении 5 кольца находится в области 6,6—6,7 м. д. (в случае алкильного, арильного заместителя или водорода в положении 5 кольца, замена заместителя на оксигруппу смещает сигнал протона до 2,5 м. д.). Введение заместителей в положения 3,4,6-триазинового кольца существенно влияет на химический сдвиг протона в положении 5 кольца (3,48—5,8 м. д.), причем сигналы могут иметь характер синглета, дублета, квадруплета и др., в зависимости от спин-спинового взаимодействия. В спектрах ПМР 4,5-дигидротриазинов ( $\text{DMCO}-D_6$ ) имеются уширенные синглеты протонов, связанных с атомами азота кольца. Сигнал протона при втором атоме азота находится при 9,5—10,85 м. д., при четвертом — 7,5—8,5 м. д. Синглет протона при первом атоме азота в случае 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6(III)-она наблюдают при 6,9 м. д.

В спектрах ПМР замещенных 1,6-дигидротриазинов синглет протона при первом атоме азота кольца находится при 5,52—5,96 м. д.; химический сдвиг протона в положении 6 кольца при 3,4—3,6 м. д. (см. табл. 27).

В спектрах ПМР замещенных 3,4-дигидротриазинов синглет протона при  $\text{N}_{(4)}$  находится при 7,0—8,5 м. д., а сигналы протона (синглет, дублет) в положении 3 кольца — при 4,2—5,38 м. д. (см. табл. 26). Несколько меньше химический сдвиг

## Спектры ПМР замещенных 4,5-дигидро-1,2,4-триазинов

Соединение	Растворитель	$\delta$ , м. д.	Ссылка
6-Этил-5-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он	ДМСО- $D_6$	4,95 (с, Н), 7,58 (с, NH), 9,63 (с, NH)	[523]
5-Этил-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он	ДМСО- $D_6$	4,59 (с, Н), 9,86 (с, NH)	[523]
5-Метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он	ДМСО- $D_6$	8,35 (с, NH), 10,85 (с, NH)	[523]
3-Метилтио-5-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	$CDCl_3$	1,52 (d, Me), 2,39 (с, MeS), 3,48 (m, H), 6,57 (d, H)	[558]
3-Метилтио-5,5-диметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	$CDCl_3$	1,21 (с, Me), 2,41 (с, MeS), 6,57 (с, H)	[558]
3-Метилтио-5-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	$CDCl_3$	7,30 (m, Ph), 6,64 (d, H), 4,56 (d, H), 2,38 (с, MeS)	[588]
3-Метокси-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	ДМСО- $D_6$	3,66 (с, OMe), 5,81 (с, H), 7,2—7,9 (m, Ph), 10,42 (с, NH)	[826]
3-Метокси-4-метил-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	$CDCl_3$	3,36 (с, NMe), 5,75 (с, H), 3,76 (с, OMe), 7,1—7,8 (m, Ph)	[826]
3-Метокси-5,5,6-триметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин	$CDCl_3$	1,17 (с, Me), 1,87 (с, Me), 3,70 (с, OMe)	[825]
5-Окси-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он	$D_2O$	2,95 (с, H), 4,62 (с, H)	[521]
5-Метокси-5,6-диметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он	ДМСО- $D_6$	7,06 (с, OMe), 8,14 (с, Me), 8,57 (с, Me)	[521]
5-Метил-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он	ДМСО- $D_6$	7,0—7,6 (m, Ph), 7,8 (с, NH), 10,26 (с, NH)	[827]
5-Метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6(1H)-он	ДМСО- $D_6$	1,2 (d, Me), 3,8 (g, H), 6,8 (d, H), 6,9 (с, NH), 10,0 (с, NH)	[824]
4,5-Дигидро-1,2,4-триазин-6(1H)-он	ДМСО- $D_6$	3,7 (d, H), 6,8 (d, H), 6,9 (с, NH), 10,0 (с, NH)	[824]

протонов в положении 3 кольца замещенных 2,3-дигидротриазин-ов (4,1—5,0 м. д.).

Для сигналов протона при  $N_{(2)}$  в спектрах ПМР 2,5-дигидротриазин-ов характерно высокое значение химического сдвига (10—11 м. д.). При 4,95—6,0 м. д. находятся сигналы протона в положении 5 кольца (см. табл. 29).

В спектре ПМР (ДМСО- $D_6$ ) 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона наблюдают два мультиплета: 2,9 и 3,1 м. д., относящиеся к протонам в положении 5 и 6 триазинового кольца [835].

Химические сдвиги протонов, входящих в состав заместителей триазинового кольца, имеют обычные значения.

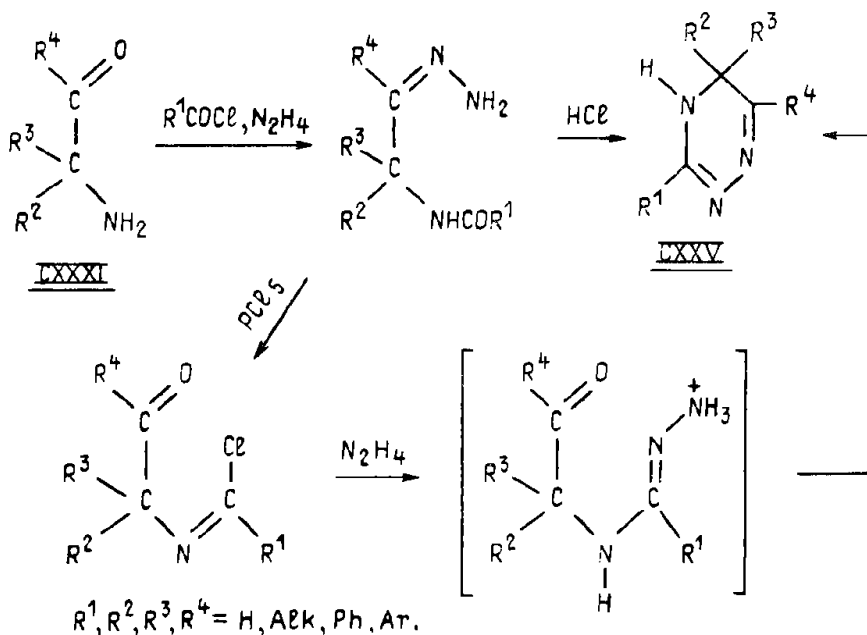
## 8.2. Способы получения

### 8.2.1. Синтез дигидротриазинов

В связи с многообразием дигидротриазинов получение каждого типа рассматривается отдельно.

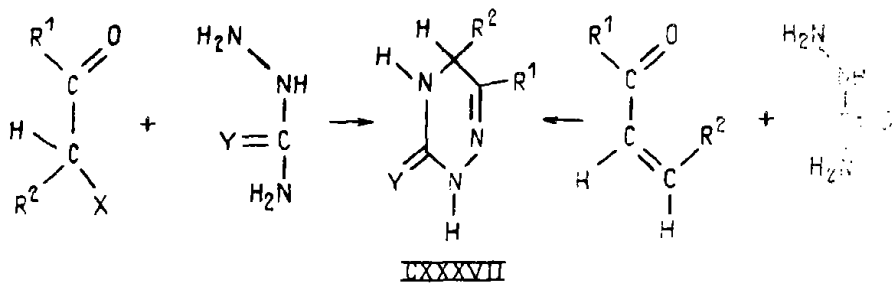
Замещенные 4,5-дигидро-1,2,4-триазины (XII, CXXXV) получают несколькими методами: циклизацией производных гидразида (гидразонов); восстановлением различными восстанавливающими агентами соответствующих 1,2,4-триазинов; трансформацией 5-, 7-членных циклов.

3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-4,5-дигидро-1,2,4-триазины получают при кипячении или нагревании в спиртовой среде  $\alpha$ -аминокетонов (CXXXI) с гидразином. Для циклизации можно использовать продукты ацилирования  $\alpha$ -аминокетонов с последующей обработкой гидразингидратом и выделением промежуточного  $\alpha$ -(ациламино)-гидразона, который в солянокислой среде циклизуется до триазинов CXXXV. Под действием PCl<sub>5</sub>  $\alpha$ -(ациламино)кетоны переходят в [N-( $\alpha$ -хлор-арилидеи)-апилино]-дезоксibenзоин-хлориды, которые при нагревании в инертном растворителе с гидразингидратом, через промежуточное соединение, образуют 3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-4,5-дигидро-1,2,4-триазины [830, 836]:



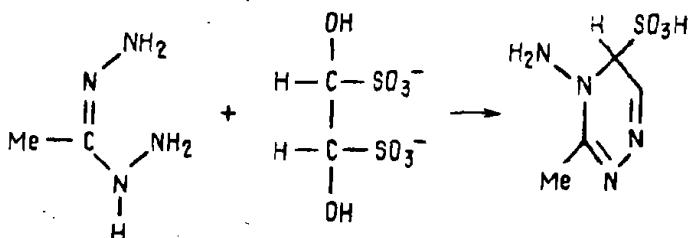
**3,4,5,6-Тетрафенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин** [830]. К раствору 5,7 г (12,8 ммоль) [N-( $\alpha$ -хлор-бензильден)-анилино]-дезоксibenзонн хлорида в сухом метилхлориде добавляют 1,0 г (32,1 ммоль) безводного гидразина. После получасового стояния, образовавшийся гидразинхлорид экстрагируют водой. Органическую фазу сушат осушителем. Очистку производят перекристаллизацией из этилового спирта. Выход продукта с т. пл. 183°С составляет 4,6 г (93%).

4,5-Дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-оны (**CXXXVII**) образуются при конденсации семикарбазида или его производных с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами или с  $\alpha$ -замещенными кетонами (в качестве заместителей могут выступать гидроксиг-, метоксиг-, аминогруппы, галоген). Аналогично получают замещенные 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тионы, в этом случае конденсацию проводят с тиосемикарбазидом. В случае применения  $\alpha$ -аминокетона, выделяют смесь 3-амино- и 3-тиоксо-4,5-дигидротриазинов. При взаимодействии  $\alpha$ -хлор(бром)кетонс с аминогуанидином получают 3-амино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -4,5-дигидро-1,2,4-триазины [6]:

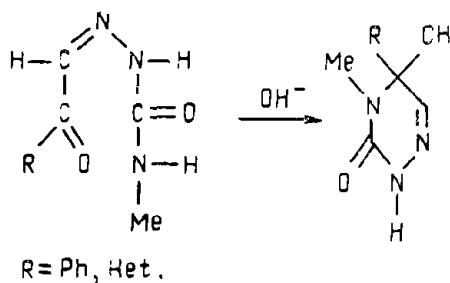


$X = OH, OMe, NH_2, Cl, Br$ ;  $Y = O, S, NH$ ;  $R^1, R^2 = H, Alk, Ph, Ar$ .

При взаимодействии гидразид-гидразонов с 1,2-бифункциональными соединениями образуется смесь продуктов, среди которых обнаружен 4-амино-5- $R^1$ -6- $R^2$ -4,5-дигидро-1,2,4-триазин. Например, при кипячении в водной среде продукта присоединения  $NaHSO_3$  к глиоксалу с солянокислым ацетогидразид-гидразоном выделяют при подщелачивании 4-амино-3-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-сульфо кислоту, при действии  $\alpha$ -дикетонс в спирте (газ.  $HCl$ ) выделяют 4-амино-5-гидрокси-3-метил-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин гидрохлорид [307]:

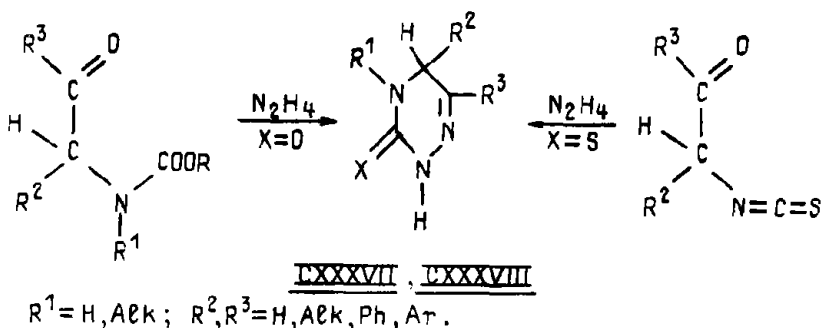


Для замыкания цикла можно использовать моносемикарбазоны, которые в щелочной среде циклизируются до 4-R-5-гидрокси-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)онов [837]:



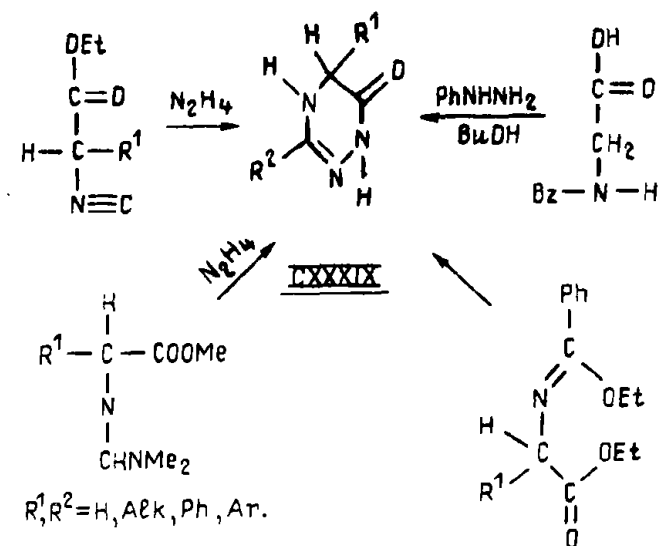
При нагревании в диметилформамиде 1,4-пентадиен-3-он-гуанилгидразона выделяют 3-амино-6-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-5-R<sup>3</sup>-4,5-дигидро-1,2,4-триазин. Аминогидразон циклизуется под действием сероуглерода в замещенный 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион. Взаимодействие фенацилгидразинфенилимидазона с фосгеном ведет к образованию триазинов СХХV. Семикарбазон фенил-ацилгидразина в щелочной среде циклизуется до 4-амино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-онов [6].

В качестве исходного компонента при конденсации можно использовать гидразин, при реакции которого с α-этоксикарбонил-аминокетоном выделяют 4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-6-R<sup>3</sup>-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он (СХХХVII), а в случае α-ацилизотиоцианата — 4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-6-R<sup>3</sup>-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион (СХХХVIII) [6]:



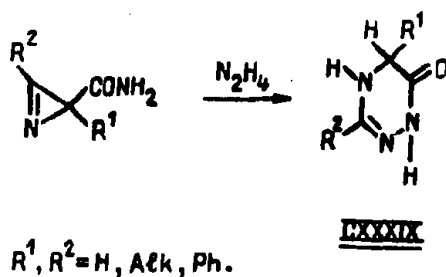
Замещенные 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6(1H)-оны (СХХХIX) получают при взаимодействии муравьиной кислоты с 1-(N-фенилглицин)фенилгидразином. Широко используют в качестве циклизующего агента гидразин для получения триазинов СХХХIX. Так, эфир изоцианоксусной кислоты в водной среде при действии гидразина, через промежуточный гидразон, образует замещенный 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6(1H)-он. Аналогич-

ный продукт выделяют и при взаимодействии  $\alpha$ -(этоксibenзил-иденамино)карбоксилата с гидразином, а также шиффова основания, полученного взаимодействием  $\alpha$ -аминокислоты и диметилформаида, с гидразингидратом [573, 590, 824]:



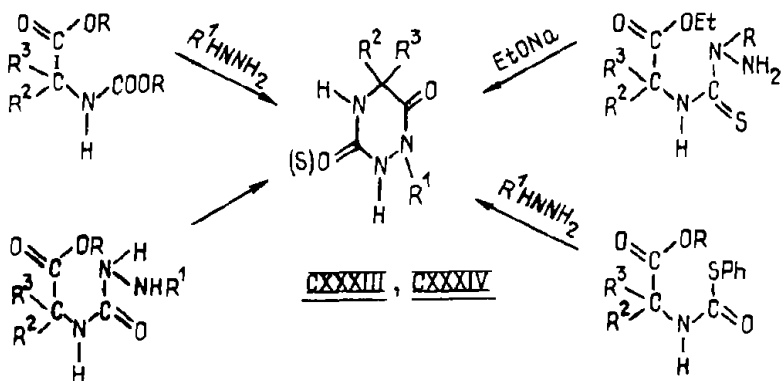
4,5-Дигидро-1,2,4-триазин-6(1H)-он [824]. К смеси 0,1 моль этил-2-изоцианацетата и 25 мл воды, охлажденной до 0—5° С, по каплям добавляют 0,1 моль 95% гидразингидрата. Реакционную смесь оставляют на ночь, воду выпаривают. Продукт экстрагируют кипящим ацетонитрилом. Очистку производят перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход продукта с т. разл. 176—178° С составляет 3,4 г (34%).

Триазины **CXXXIX** можно получать алкилированием тиоацилпроизводных эфиров  $\alpha$ -аминокислот с последующим замыканием цикла под действием гидразина [374], а также при действии гидразина на азириин-3-карбоксамид [839, 840]:



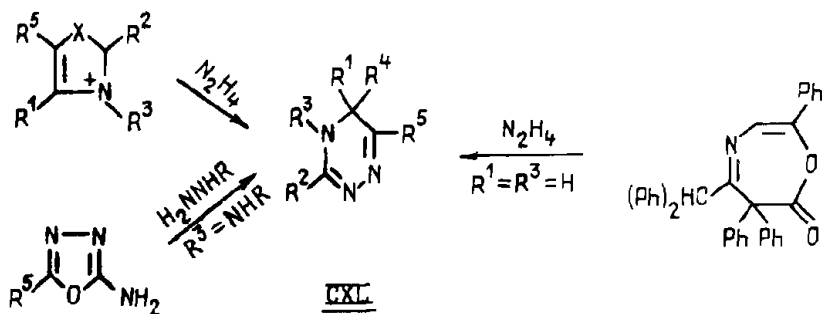
При взаимодействии гидразина с  $\alpha$ (фенилтио-карбонил)амино карбоксилатом образуются 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H), 6(1H)-диопы(тионы) (**CXXXIII**, **CXXXIV**). Обычно реакцию проводят с выделением промежуточных  $\alpha$ -(4-семикарбазидо)-

карбоксилата или  $\alpha$ -(4-семикарбазидо)карбоксилгидразина, а также соответствующих гидразонов в спиртовой среде в присутствии незначительных количеств катализатора [817, 829, 833, 834, 838, 818]:



4,5-Дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-6(1H)-он [829]. 1,09 г (8,4 ммоль) этилового эфира  $\alpha$ (4-семикарбазидо)уксусной кислоты кипятят 10 с в смеси 20 мл технического абсолютного этилового спирта и 0,5 мл 1 н. MeONa. К горячему раствору добавляют 0,5 мл 1 н. HCl и 45 мл этилового спирта, кипятят до появления осадка. Охлаждают. Через 6 ч выпадает осадок, который отфильтровывают, промывают спиртом, водой. Сушат в вакууме над  $P_2O_5$ . Выход продукта с т. разл. 172—173° С составляет 0,58 г (72%).

Описано получение замещенных 4,5-дигидро-1,2,4-триазинов действием гидразина на пятичленные (1,3-оксазолы, 1,3-триазолы) и семичленные (1,4-оксазепин-7-он) гетероциклы. Производные оксадиазола с гидразином образуют 3,4-диамино-4,5-дигидро-1,2,4-триазины (CXL) [47, 821, 841—843]:

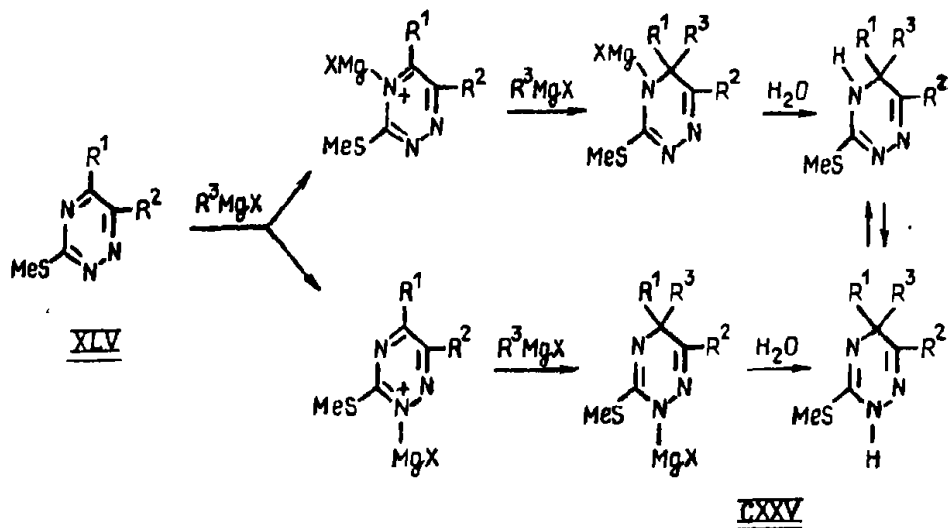


$X=O, S$ ;  $R^1=H, Alk, Ph$ ;  $R^2, R^3, R^5=H, Alk, Ph, Ar, NHAk$ ;  $R^4=Alk$ .

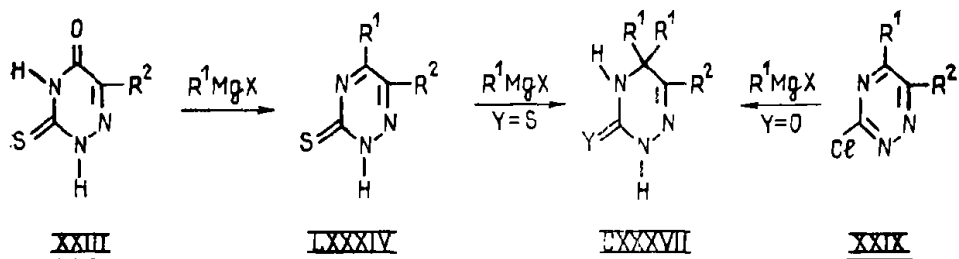


Широко доступным методом получения 4,5-дигидротриазинов является восстановление соответствующих 1,2,4-триазинов различными восстанавливающими агентами.

В качестве одного из агентов восстановления применяют реактив Гриньяра. Обычно реакции ведут при нагревании, иногда кипячении в инертном сухом растворителе (бензол, тетрагидрофуран) с последующим гидролизом промежуточного продукта. По-видимому, взаимодействие триазинов с реагентами Гриньяра протекает по общему механизму электрофильного замещения. Вначале происходит атака по второму или четвертому атомам азота кольца с появлением положительного заряда на азоте, а затем присоединение алкильного (арильного) заместителя по положению 5 кольца. Последующий гидролиз ведет к отщеплению  $MgX$  [558]:



Реактивы Гриньяра используют для восстановления 1,2,4-триазинов, имеющих в положении 3 кольца различные функциональные группы: алкил-, оксо-, тиоксо-, метилмеркапто, которые в процессе восстановления не участвуют. При восстановлении замещенных 1,2,4-триазин-3(2Н)-тион-5(4Н)-онов (XXIII) реактивами Гриньяра, вначале происходит замена оксогруппы на алкильный (арильный) заместитель, а затем происходит обычное восстановление по связи  $N_{(4)}-C_{(5)}$  триазинового кольца с образованием 4,5-дигидротриазинов. В случае 3-хлор-1,2,4-триазинов (XXIX) наряду с восстановлением триазинового кольца, происходит гидролиз галогена с получением 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-она [47, 114, 118, 189, 523, 558, 825, 827, 832]:



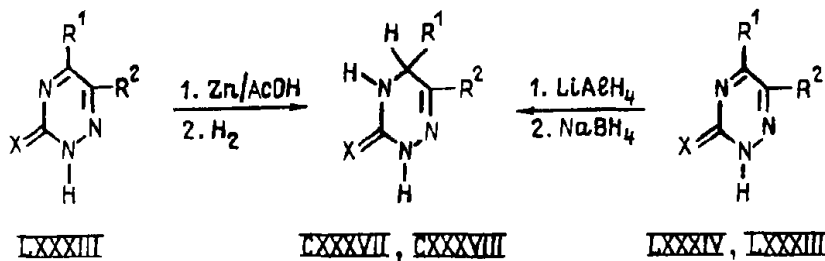
$Y=O, S; R^1, R^2=H, Alk, Ph, Ar.$

**5-Метил-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион** [564]. К раствору реагента Гриньяра, приготовленному из 2 г магния, 14,2 г иодистого метила и 70 мл сухого эфира, прибавляют 2 г (7,5 ммоль) 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона в 80 мл безводного бензола. Реакционную массу нагревают с обратным холодильником на водяной бане 2 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь разлагают холодным водным раствором  $NH_4Cl$ . Органический слой отделяют, сушат над безводным  $Na_2SO_4$ . Фильтруют, растворитель испаряют при комнатной температуре. Очистку производят перекристаллизацией из спирта. Выход продукта с т. пл.  $217^\circ C$  составляет 52%.

Успешно применяют для восстановления замещенных 1,2,4-триазин-3(2H)-онов(тионов) алюмогидрид лития. Реакции проводят при кипячении в тетрагидрофуране или эфире и выделяют производные 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-онов(тионов) [189, 525, 827]. Аналогичные 4,5-дигидротриазины получают и при восстановлении боргидридом натрия триазинов **LXXXIII**. Реакции проводят в инертных растворителях (ТГФ) под током инертного газа (например, аргона) в течение длительного времени при комнатной температуре [189, 448, 825, 826, 844].

При восстановлении цинком в уксуснокислой среде получают 4,5-дигидротриазины при действии на 1,2,4-триазин-3(2H)-оны(тионы) и 3,5,6-триалкил(арил)-1,2,4-триазины [42, 52, 563].

Описано получение замещенных 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-онов(тионов) и их N-оксидов каталитическим восстановлением водородом, в том числе на никеле Ренея, а также электрохимическим восстановлением 5-R-6-R'-1,2,4-триазин-3(2H)-онов(тионов) [52, 189, 832]:



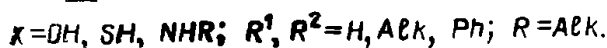
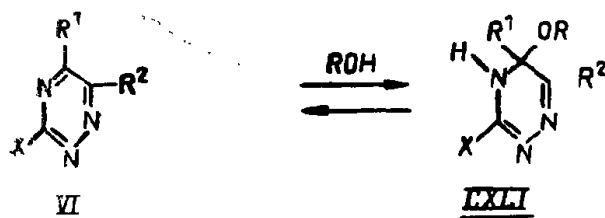
$X=O, S; R^1, R^2=H, Alk, Ph, Ar.$

**5-Метил-5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-ои** [827]. 1 г алюмогидрида лития в 50 мл сухого эфира кипятят 15 мин, добавляют 1 г 5,6-дифенил-1,2,4-триазин-3(2H)-она в 20 мл безводного бензола и кипятят 2 ч. Оставляют на ночь. Выливают в холодный насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и встряхивают. Отделяют органический слой, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фильтруют, растворитель испаряют. Очистку производят перекристаллизацией из спирта. Выход продукта с т. пл.  $268^\circ\text{C}$  составляет 71%.

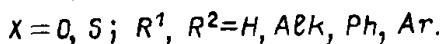
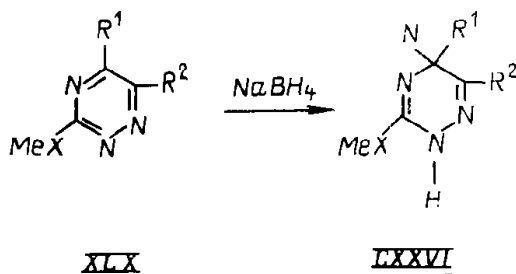
При действии *p*-тиокрезола, *p*-толуолсульфохлорида в пиридине, бензола в присутствии  $\text{AlCl}_3$  на замещенные 1,2,4-триазин-3(2H)-оны (тионы) выделяют замещенные 4,5-дигидротриазины [118, 189, 845, 846].

При действии на незамещенный 1,2,4-триазин водной трифторуксусной кислоты происходит присоединение воды по двойной связи  $\text{N}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$  [847].

Замещенные 5-алкокси-4,5-дигидро-1,2,4-триазины выделяют при действии алифатических спиртов на 3-замещенные 1,2,4-триазины (CXLI) [521, 523, 832]:

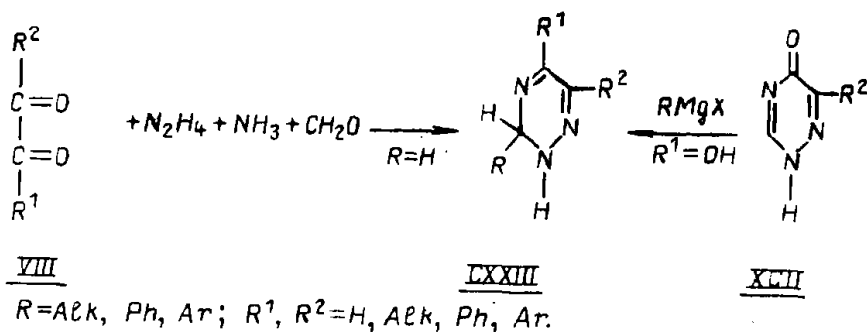


Описано получение замещенных 2,5-дигидро-1,2,4-триазинов циклизацией диаминогуанидина с фенацилгалогенидом [6], а также при обработке в спиртовой среде производного оксазепин-6-она гидразином [843]. При восстановлении боргидридом натрия 3-метокси(метилмеркапто)-1,2,4-триазинов в смеси тетрагидрофуран — метанол выделяют 3-метокси(метилмеркапто)-2,5-дигидро-1,2,4-триазины [825, 828, 848]. Замещенные 2,5-дигидротриазины выделяют и при действии реактивов Гриньяра на 3- $R^1$ -6- $R^2$ -1,2,4-триазины [114]:

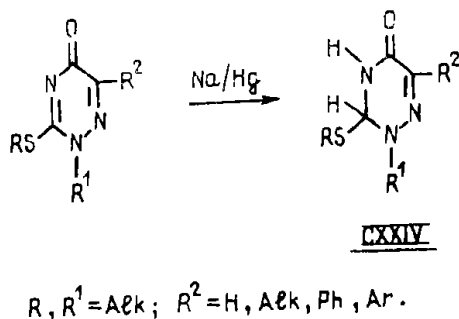


**3-Метилмеркапто-5,6-диметил-2,5-дигидро-1,2,4-триазин** [825]. 1,29 г (8,31 ммоль) 3-метилмеркапто-5,6-диметил-1,2,4-триазина в смеси тетрагидрофуран:меганол (4:1,23) обрабатывают в токе аргона 0,325 г (8,59 ммоль)  $\text{NaBH}_4$  в течение 20 ч. Реакционную смесь нейтрализуют смесью уксусная кислота:метанол (1:5), выпаривают. Осадок растворяют в смеси этилацетат-вода. Органический слой отделяют. **Очистку** производят перекристаллизацией из этилацетата. Из маточного раствора дополнительно выделяют 0,13 г продукта. Общий выход продукта с т. пл. 93—96° С составляет 0,88 г (70%).

Замещенные 2,3-дигидро-1,2,4-триазины относительно легко получают при взаимодействии  $\alpha$ -дикетон с гидразином, аммиаком и формальдегидом в водной среде [6]. При обработке реактивами Гриньяра в инертных растворителях замещенных 1,2,4-триазин-5(2H)-онов выделяют соответствующие 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-5-оны [568]:

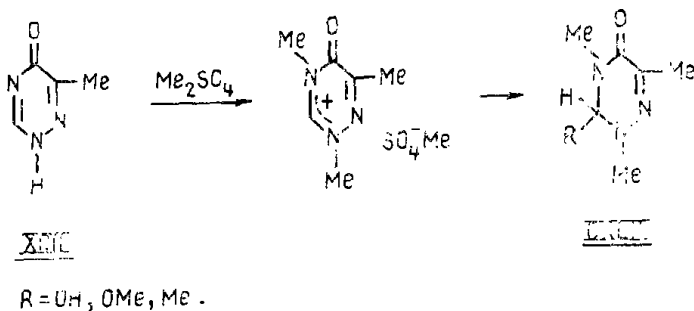


Реакцией 3-метил-1-фенил-4-изонитрозо-5-пиразола с  $\beta$ (трихлорметил)- $\beta$ -пропиолактоном получают 4(4,4,4-трихлоро-3-гидрокси-бутирил)-3-метил-1-фенил-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5,6-дион [849]. Замещенные 3-алкилмеркапто-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5-оны получают при восстановлении амальгамой натрия 3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(2H)-она. Замещенный 1,2,4-триазин-5(2H)-он при действии боргидрида натрия в метаноле или ДМФА восстанавливается до 3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она [6, 450, 820]:



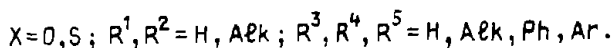
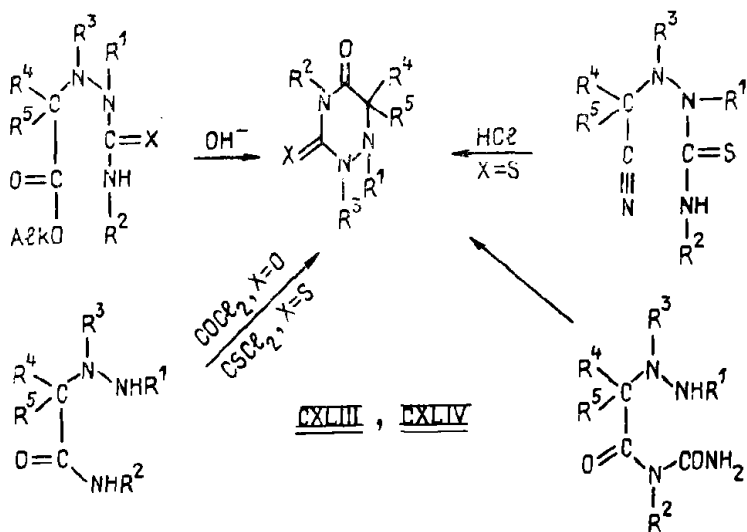
**2-Метил-6-трет-бутил-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5-он** [820]. 6 ммоль боргидрида натрия в 10 мл ДМФА добавляют к раствору 2 ммоль 2-метил-3-метилмеркапто-6-трет-бутил-1,2,4-триазин-5-она в 5 мл ДМФА и реакционную смесь нагревают 2 ч при 70° С. Растворитель удаляют под вакуумом. После охлаждения добавляют воду и нейтрализуют ледяной уксусной кислотой. Продукт экстрагируют хлороформом, промывают водой и сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Сырой маслообразный продукт, полученный при отгонке  $\text{CHCl}_3$  под вакуумом, очищают на хроматографической колонке из силикагеля (элюент — н-гексан : ацетон = 3 : 1). Выход продукта с т. пл. 96° С составляет 82%.

Описано получение 3,4-дигидротриазинов при действии диметилсульфата на замещенный 1,2,4-триазин-5(4Н)-он, через образование промежуточной соли, которая при обработке  $\text{MeI}$  в метаноле переходит в замещенный 3,4-дигидротриазин [532]:



В литературе имеются сведения о получении 6-амино-1,2-дигидро-1,2,4-триазин-5-карбоновой кислоты и 1,4-дигидро-1,2,4-триазинкарбоновых кислот [6, 779, 850].

Замещенные 1,6-дигидро-1,2,4-триазины (**CXXVII**) образуются при взаимодействии иминоэфиров с замещенным этилацетатом гидразина. Циклизацией эфира  $\alpha$ -(4-тиосемикарбазид)-уксусной кислоты или эфира  $\alpha$ -(4-семикарбазид)уксусной кислоты при кипячении в спирте в присутствии алкоголята натрия получают 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-он (тион)-5(4Н)-оны (**CXLIII**, **CXLIV**). Если в качестве исходного компонента применяют  $\alpha$ -(4-тиосемикарбазид)ацетилацид, то реакции циклизации проводят в кислой среде. Аналогичные соединения выделяют при действии фосгена или тиофосгена на  $\alpha$ -гидразинокарбоксамиды, а также при циклизации  $\alpha$ -гидразинурейдов [6, 103, 620, 831, 851]:



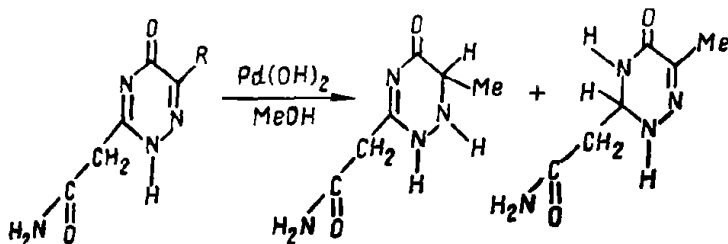
**6,6-Диметил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион** [851]. К раствору 0,126 моль этилового эфира  $\alpha$ (4-семикарбазидо)диметилуксусной кислоты в 210 мл абсолютного метанола добавляют 0,14 моль 95% метилата натрия. Реакционную смесь нагревают до кипения, затем упаривают досуха под вакуумом. Остаток растворяют в небольшом количестве ледяной воды и подкисляют 6 н. HCl. Выпавший осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из этилового спирта. Выход продукта с т. пл. 228—230° С составляет 44%.

Другой метод получения 1,6-дигидротриазинов заключается в восстановлении производных 6-азаурацила различными восстановляющими агентами. Так, реагенты Гриньяра восстанавливают 5-метокси-1,2,4-триазины и 1,2,4-триазин-5(2H)-оны до соответствующих 1,6-дигидро-1,2,4-триазинов [568]. 3-Метокси-1,2,4-триазин при действии алюмогидрида лития восстанавливается до 3-метокси-1,6-дигидро-1,2,4-триазина [568].

Для восстановления 6-R-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-онов успешно применяют амальгаму натрия. Реакции обычно проводят в водной щелочи при 0—25° С и выделяют 6-R-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-оны. Восстановление 2-R<sup>1</sup>-3-R<sup>2</sup>-1,2,4-триазин-5-онов амальгамой натрия идет по положению 3 триазинового кольца с получением 3,4-дигидротриазинов, а не ожидаемых 1,6-дигидротриазинов, 2-R-1,2,4-триазин-3-тион-5(4H)-он в этих условиях не восстанавливается. Описано восстановление водородом до 1,6-дигидротриазинов триазинов типа XLV [6, 448, 852].

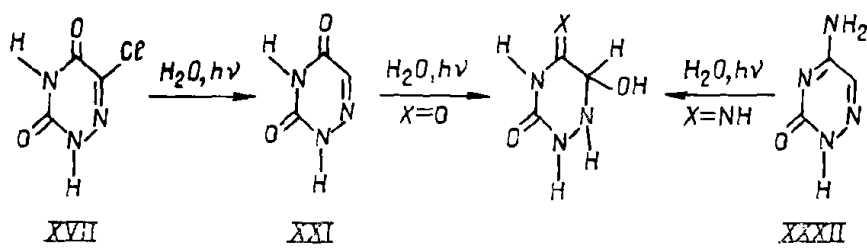
При восстановлении цинком 6-азаурацила в разбавленной HCl выделяют 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дион. Вос-

становление цинком можно проводить в уксусной кислоте при кипячении. Аналогичные соединения получают и при использовании других восстанавливающих агентов [673, 713, 853]. Для получения 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-онов в качестве восстанавливающего агента можно применять гидроксид палладия (II) в метаноле, наряду с выделением основного продукта восстановления выделяют и замещенный 3,4-дигидротриазин [727]:



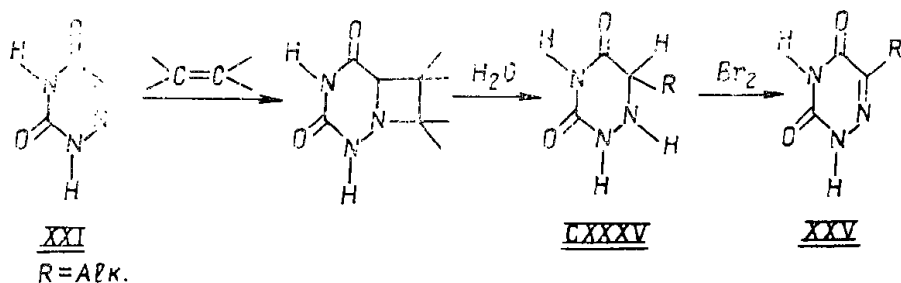
**4,6-Диметил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5-он** [448]. К раствору 0,8 г (5,1 ммоль) 4,6-диметил-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5-она и 0,3 г (7,5 ммоль) NaOH в 10 мл воды при 0°С добавляют 5 г 5% амальгамы натрия. Перемешивают 0,5 ч. Фильтруют. Фильтрат нейтрализуют ледяной уксусной кислотой. Сырой продукт перекристаллизовывают из спирта. Выход продукта с т. пл. 184°С составляет 0,24 г (31%).

**6-Гидрокси-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы** получают фотохимическим присоединением воды к 5-хлор-6-азаурацилу или 6-азаурацилу. Облучение видимым светом проводят в присутствии сенсибилизаторов (ацетофенона, бензофенона), реакция ингибируется парамагнитными ионами металлов. Аналогично происходит фотохимическое присоединение воды к 5-амино-1,2,4-триазин-3(2H)-ону [854—856]:



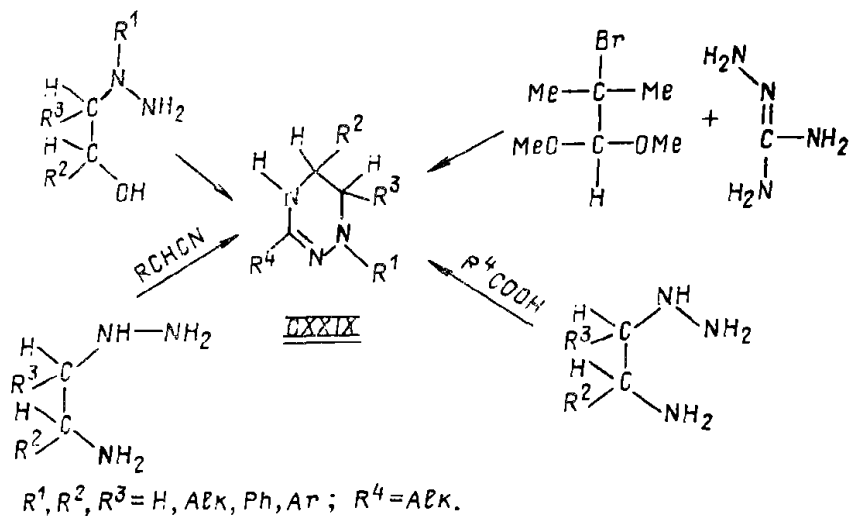
Фотохимическое присоединение 1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионов к олефинам, в частности к эфирам еполов, ведет к образованию бициклических азетидинов, которые гидролитически неустойчивы и при гидролизе дают с хорошими выходами производные 6-замещенных 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионов. При окислении этих соединений бромом выделя-

ют 6-R-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы. Данный метод применяется для введения алкильных заместителей в положение 6 триазинового кольца [674, 857, 858]:



### 8.2.2. Синтез тетрагидро-, гексагидро-1,2,4-триазинов

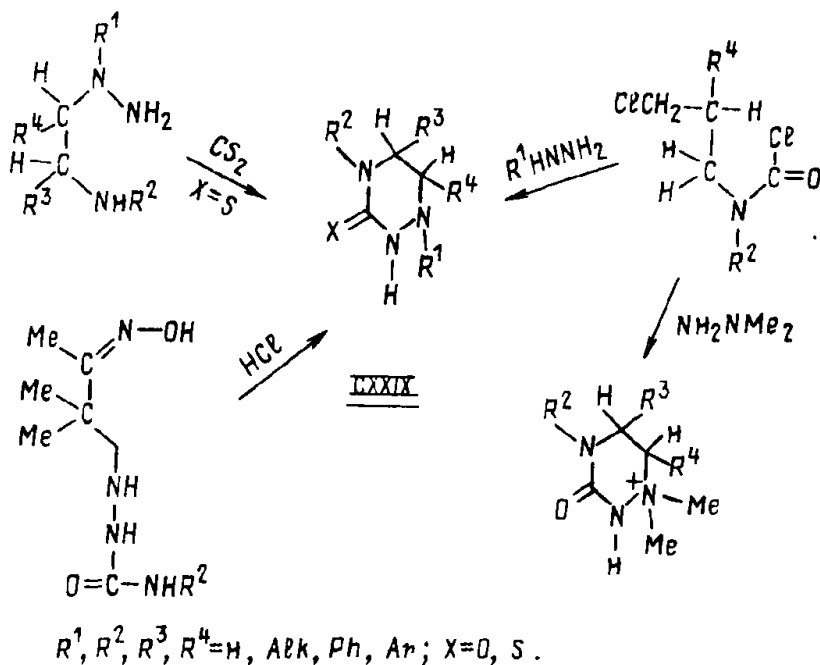
1,4,5,6-Тетрагидро-1,2,4-триазины получают циклизацией (2-аминоэтил)гидразина с нитрилами, имидинами, тиоимидинами, ортоэфирами карбоновых кислот или по реакции 2-гидразинэтанолов с нитрилами в присутствии концентрированной серной кислоты. При нагревании гидразонов с избытком трет-бутилата калия в качестве одного из продуктов выделяют замещенный 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин. Конденсацией амингуанидина и 2-бром-изобутиралальдегид-диметилацетата выделяют аналогичный тетрагидротриазин. Описано получение их и по реакции нитрилов с 2-амино- или 2-(метиламино)гидразином [6, 865, 866]:



При взаимодействии 2(аминоэтил)гидразина с сероуглеродом получают замещенный 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион, а при кипячении в спирте 2(аминоэтил)гидразина с



карбоновой кислотой или замещенным 1,3,5-триазином в спирте в присутствии алкоголята натрия выделяют 1,2,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин (СХХХ). Обработкой соответствующих N-(3-оксимино-2-метилбутил-2)семикарбазидов раствором HCl в этиловом спирте синтезируют 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3(2H)-оны. Аналогичные соединения получают и при взаимодействии семикарбазидов с бисульфатным аддуктом дикарбонильного соединения в водной среде, а также при взаимодействии алкилгидразина с хлоркарбонил-(2-хлорэтил) амином. При действии на хлоркарбонил-(2-хлорэтил) амин 1,1-диметилгидразина выделяют соль 1,1-диметил-4(2-хлорэтил)-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-он-1-олата. Реакции циклизации проводят обычно в спирте при нагревании или кипячении в течение продолжительного времени, иногда в атмосфере инертного газа (азота). Продукт часто выделяют пропусканием реакционной смеси через хроматографическую колонку или при перегонке под вакуумом [822, 835, 859—864]:



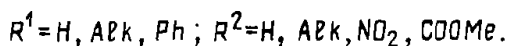
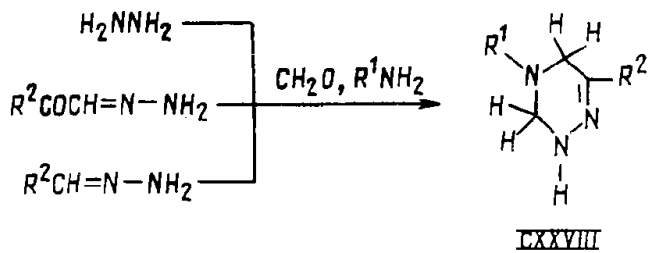
**1-Метил-3(о-аминофенил)-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин [862].** Смесь 61 г (0,4 моль) антрапильтиоамида, 40 г (0,45 моль) N(β-аминоэтил)-N-метилгидразина в 100 мл изо-пропилового спирта нагревают при перемешивании в течение 30 мин в атмосфере азота (температура масляной бани 145—155° С). Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают. Очистку производят перекристаллизацией из изо-пропилового спирта. Выход продукта с т. пл. 239—241° С составляет 37 г (48%).

Замещенные 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазины легко получают электрохимическим восстановлением 3,5,6-трифенил-1,6-ди-

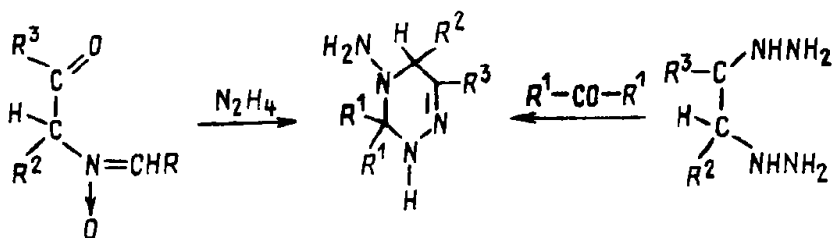
гидро-1,2,4-триазина или 5,6-дифенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)тиона [52].

Алюмогидрид лития восстанавливает 6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-он до 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-5-она [568]. Замещенные 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3(2H)-оны выделяют при каталитическом восстановлении соответствующих 1,2,4-триазин-3(2H)-онов или 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-онов [6, 52].

Замещенные 2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины (СХХVІІІ) выделяют в результате взаимодействия гидразина или гидразона с формальдегидом и первичным амином, а также циклизацией  $\alpha$ -аминогидразона с альдегидом. Таким образом получают 6-нитро- или 6-ацил-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины [867—870]:



При конденсации  $\beta$ -гидразоногидразина с карбонильными соединениями, а также при окислении формальдегид-фенилгидразина выделяют 4-амино-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины. 4-Гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины выделяют при взаимодействии гидразина с замещенными нитронами [6, 871]:

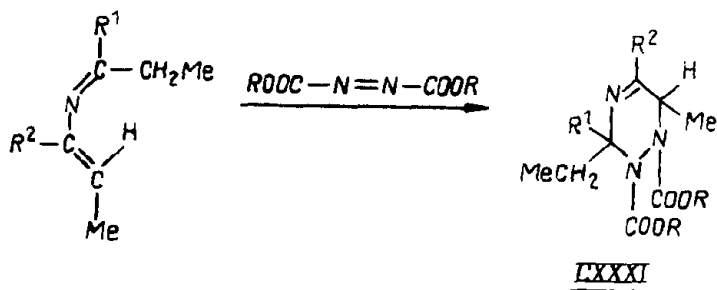


#### 2-(п-Нитрофенил)-4-бензил-6-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин [868].

1 г (4 ммоль) п-нитрофенилгидразона нитроформальдегида растворяют в 10 мл этанола и добавляют 1 г 36% формалина (1 ммоль формальдегида) и 0,6 г (6 ммоль) бензиламина. Реакционную смесь нагревают на кипящей водяной бане 25 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают спиртом. Очистку производят перекристаллизацией из изо-пропилового спирта. Выход продукта с т. пл. 150—151° С составляет 1,4 г (86%).

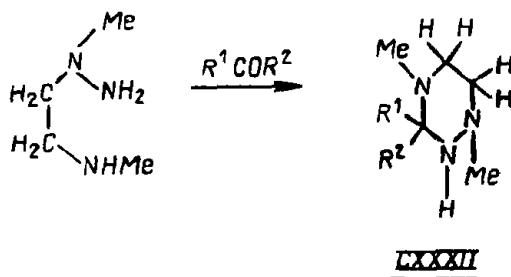
Описано циклоприсоединение по Дильсу—Альдеру неактивированного 2-азо-1,3-диена к электронообедненному диенофилу с

получением замещенного 1,2,3,6-тетрагидро-1,2,4-триазина (СХХХI) [872]. Например, при взаимодействии ди-изопропил-азодикарбоксилата с замещенным 2-азо-1,3-диеном в бензоле или ТГФ при 25°C выделяют 1,2-дикарбалкокси-3,5-дифенил-6-метил-3-пропил-1,2,3,6-тетрагидро-1,2,4-триазин:



$R^1, R^2 = Ph, Ar; R = Et, Pr.$

Гексагидро-1,2,4-триазины (СХХХII) получают по реакции 1[(2-метиламино)этил]1-метилгидразина с карбонильными соединениями. Обработка 2 (диметиламино)метил-1-метил-1(2-хлорэтил)гидразина щелочью ведет к образованию 1,4,4-триметил-гексагидро-1,2,4-триазиний-хлорида [873—875]:



$R^1, R^2 = H, Alk.$

1,4-Диметил-гексагидро-1,2,4-триазины [874]. К 65 мл водного раствора формальдегида (0,8 моль) при перемешивании и охлаждении прибавили 1 моль N',N''-диметилэтиламиногидразина, поддерживая температуру T 20—30° C. Органический слой высаливали щелочью, сушили твердой KOH. Продукт выделяли перегонкой в вакууме. Выход продукта с т. кип. 66° C (40 мм. рт. ст.) составляет 75%.

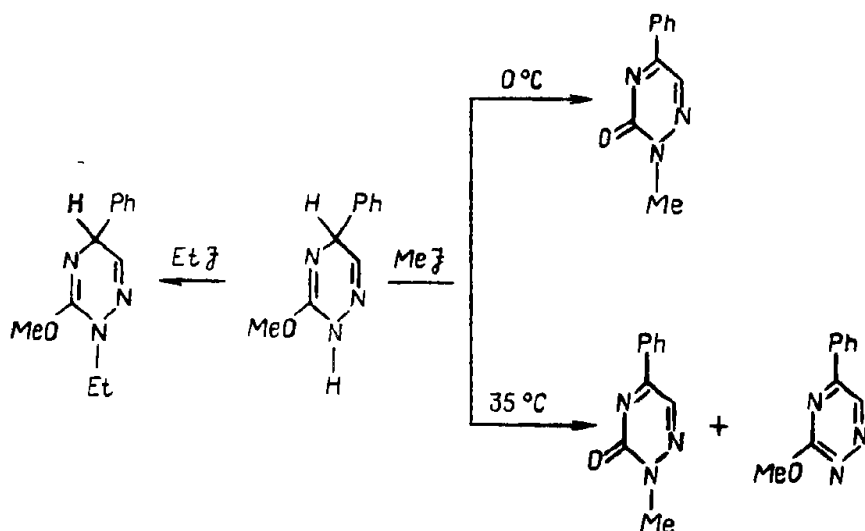
### 8.3. Химические свойства

Алкилирование дигидротриазинов ведут различными алкилирующими агентами: diazometаном, йодистым метилом, диметилсульфатом и др. В зависимости от алкилирующего агента алкилирование протекает по меркапто-, оксогруппе или по атомам

азота кольца. Так, при действии диметилсульфата в присутствии метилата натрия на 5-*R*-5-гидрокси-4-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он алкилирование протекает по гидроксигруппе в положении 5 кольца с образованием 5-*R*-5-метокси-4-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-она [837].

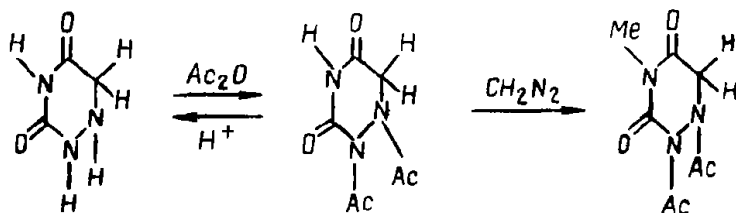
При алкилировании 4,5-дигидро-3-метокси-1,2,4-триазина бромистым метилом в метаноле в присутствии метилата натрия идет метилирование по второму атому азота кольца, а при действии бромистого метила на 2-метил- или 4-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-оны в растворе метилата натрия в метаноле в присутствии бромида тетраметиламмония происходит метилирование по незамещенным атомам азота кольца; *o*-алкилирование в этом случае не происходит [819].

Алкилирование йодистым метилом в метаноле в присутствии метилата натрия замещенных 2,3-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-онов также идет по атомам азота кольца. Реакции обычно ведут при кипячении [568]. 3-Метокси-2,5-дигидро-1,2,4-триазин алкилируется йодистым этилом в 50%-ной дисперсии NaH в минеральном масле при комнатной температуре до 2-этил-3-метокси-2,5-дигидро-1,2,4-триазина, а при действии йодистого метила в 50%-ной дисперсии NaH в минеральном масле при 0°C, наряду с метилированием по второму атому азота кольца, происходит окисление триазинового кольца с одновременным гидролизом метоксигруппы до оксогруппы с образованием 2-метил-5-фенил-1,2,4-триазин-3-она; при проведении реакции метилирования при 35°C в этих же условиях под током инертного газа (например, аргона) дополнительно образуется побочный продукт в количестве ~28% — 3-метокси-5-фенил-1,2,4-триазин [825, 828]:



**2,4,5,6-Пентаметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-он** [819]. 0,01 моль 2,5,5,6-тетраметил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-она и 4 мл 18 М раствора метилата натрия в метаноле, содержащего 0,05 г бромида тетраметиламмония, смешивают с раствором 1 г бромистого метила в 40 мл бензола и нагревают в течение 36 ч при 60°С. После отстаивания органический слой экстрагируют 20 мл воды. Экстракт нейтрализуют конц. HCl и экстрагируют CHCl<sub>3</sub>. Органический слой сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняют. Выход продукта с т. пл. 71—72°С составляет 50%.

Диазометан метилирует в ДМФА 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дионы по атому азота в положении 4 кольца. Ацилирование этого же соединения уксусным ангидридом в обычных условиях (100°С) идет по первому и второму атомам азота кольца, причем продукт ацилирования легко гидролизуется в водно-спиртовом растворе в присутствии HCl [876]:



При наличии тиоксогруппы в триазиновом кольце метилирование дигидротриазинов иодистым метилом в щелочной среде, а также в метаноле в присутствии метилата натрия ведет к получению метилмеркаптодигидротриазинов. Так, 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н)-тион-5(4Н)-оны при действии MeI метилируются с образованием 3-метилмеркапто-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4Н)-она [448, 831, 852].

Алкилирование 4,5-дигидро-6-R-1,2,4-триазин-3(2Н)-тиона монохлор(бром)уксусной кислотой или α-галогенкетонами, 1,2-дибромэтаном, 1,3-дибромпропаном ведет к образованию замещенных тиазоло-[3,2-б]-1,2,4-триазинов. В случае монохлоруксусной кислоты на первой стадии процесса происходит алкилирование триазина по сере. Продукт алкилирования за счет атаки карбонильного углерода по атомам азота кольца может превращаться в интермедиаты *a*, *б* (см. схему 9). Образование *a* предпочтительно, ввиду большей нуклеофильности пиридиноподобного (*sp*<sup>2</sup>-гибридного) азота в положении 2 кольца, по сравнению с пирролоподобным (*sp*<sup>2</sup>-гибридным) азотом в положении 4 кольца. Последующая прототропная перегруппировка интермедиата и дает замещенный тиазоло-[3,2-б]-1,2,4-триазин [591]:

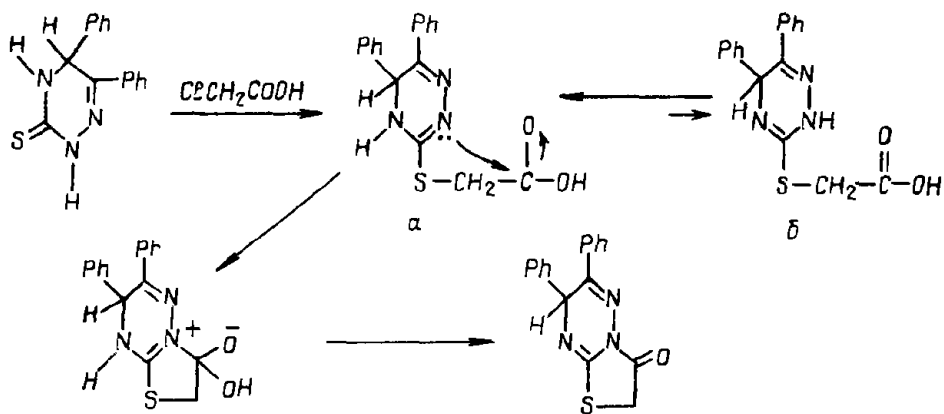
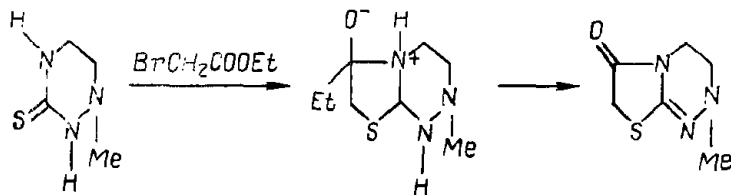


Схема 9

**3-Метилмеркапто-4,6-диметил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5-он [448].** К раствору 1 г (6,3 ммоль) 4,6-диметил-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5-она и 0,3 г (7,5 ммоль) NaOH в 20 мл воды добавляют при 0° С и перемешивании 1,2 г (8,0 ммоль) MeI. Реакционную смесь перемешивают 4 ч при комнатной температуре, нейтрализуют разбавленной HCl и продукт многократно экстрагируют СНСl<sub>3</sub>. Экстракт сушат над безводным MgSO<sub>4</sub>. Фильтруют и отгоняют растворитель. Очистку производят перекристаллизацией из смеси ИПС : н-гексан. Выход продукта с т. пл. 94° С составляет 0,8 г (74%).

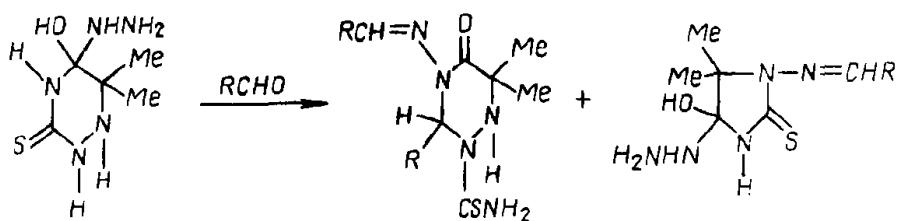
1,4,5,6-Тетрагидро-1,2,4-триазины ацилируются укусным ангидридом по атомам азота кольца. Продукты ацилирования тетрагидротриазинов при нагревании в щелочной среде отщепляют ацильные группы [877]. Ацилированию подвергаются и 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-оны.

Обработкой 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона 1,2-дибромэтаном получают замещенные тиазоло[3,2-б]1,2,4-триазины [861], а при действии 2-бромэтанола в щелочной среде происходит алкилирование по тиоксогруппе без образования цикла [822]. При взаимодействии 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тиона с эфирами α-галогенуксусной кислоты выделяют замещенные тиазоло-[2,3-с]-1,2,4-триазины [591]:

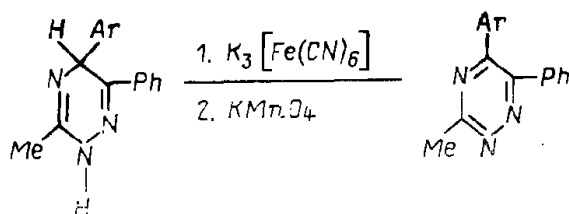


Реакции тетрагидротриазинов с 1,2-бифункциональными соединениями ведут к образованию сложных конденсированных систем [822, 860, 861]. Смесь продуктов перегруппировок обра-

зуется при действии альдегидов в спиртовой среде на 5-гидразино-5-гидрокси-6,6-диметил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион [831]:

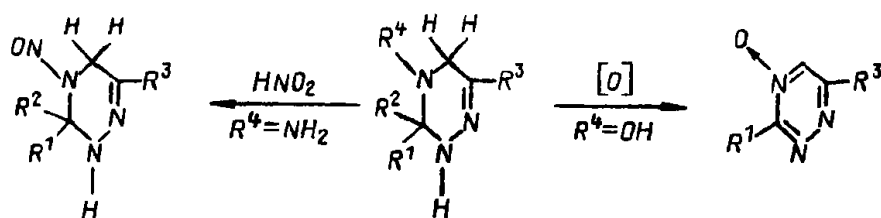


Дигидротриазины подвергаются окислению до соответствующих 1,2,4-триазинов. Так, 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы при обработке в воде слабыми окислителями ( $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{NaClO}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$ , п-бензохиноном) дают 1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы (6-азаурацил) [103, 674]. Окисление иодом в присутствии  $\text{FeCl}_2$  1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она приводит к дисульфидам. При окислении бромом 3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-она выделяют замещенные 1,2,4-триазин-5(2H)-оны [568]. Окисление замещенных 2,5-дигидро-1,2,4-триазинов до 1,2,4-триазинов успешно проводят перманганатом калия в ацетоне или гексациано(III) ферратом калия в спиртовом растворе [114]:



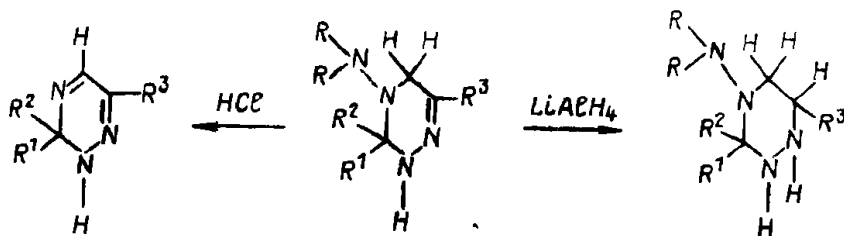
1,2,4-Триазин-3(2H),5(4H)-дион (6-азаурацил) [673]. К раствору 5,75 г (0,05 моль) 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-диона в 100 мл воды и 20 мл уксусной кислоты при  $5-10^\circ\text{C}$  в течение 30 мин прибавляют по каплям раствор 10,35 г (0,15 моль)  $\text{NaNO}_2$  в 50 мл воды. Перемешивают при комнатной температуре 5 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Очистку производят перекристаллизацией из воды. Выход продукта с т. пл.  $281-282^\circ\text{C}$  составляет 4,5 г (79%).

При окислении 2,3,4,5-тетрагидро-6-гидрокси-1,2,4-триазина выделяют 1,2,4-триазин-4-оксиды [9]. В 4-амино-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазинах при действии азотистой кислоты происходит окисление аминогруппы до нитрозогруппы, окисление триазинового кольца в этом случае не происходит [397]:



$R^1, R^2, R^3 = \text{H, Alk, Ph, Ar}; R^4 = \text{OH, NH}_2.$

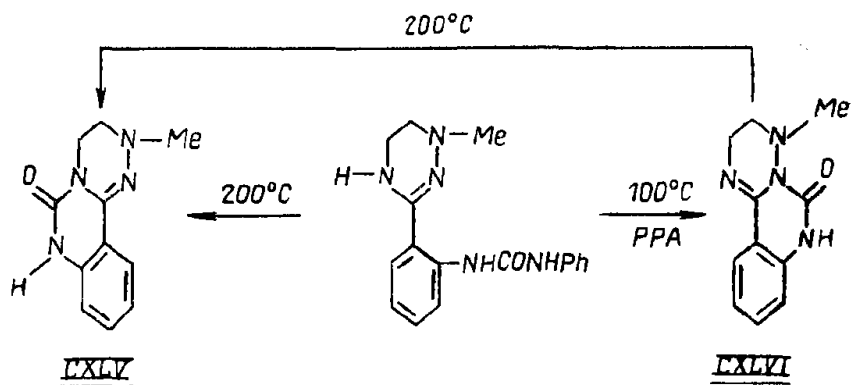
Дигидротриазины способны восстанавливаться до тетрагидротриазинов. Так, 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2Н),5(4Н)-дитион восстанавливается на никеле Ренея до тетрагидротриазина с одновременным десульфированием [878]. 4-Диалкиламино-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины восстанавливаются под действием алюмогидрида лития до замещенного гексагидротриазина, а при обработке HCl данного соединения, наряду с отщеплением диалкиламиногруппы в положении 4 кольца, происходит и окисление триазинового кольца с образованием замещенного 2,3-дигидро-1,2,4-триазина [879]:



$R = \text{Alk}; R^1, R^2, R^3 = \text{H, Alk, Ph, Ar}.$

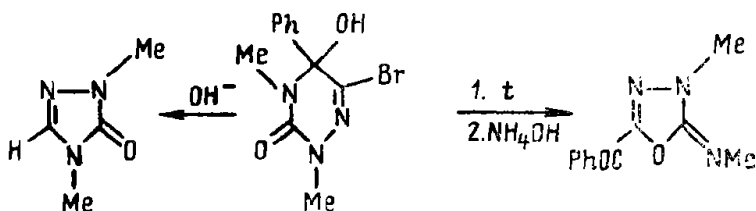
Дигидро-, тетрагидротриазины способны образовывать сложные конденсированные системы за счет реакционной способности функциональных групп в боковой цепи. Так, 1-[o-(1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-3-фенилмочевина при 200°С в анилине образует 2,3,4,7-тетрагидро-2-метил-6Н-1,2,4-триазино-[4,3-с]-хиназолин-6-он (CXLV), а при проведении реакции при 100°С в присутствии пирофосфорной кислоты выделяют 2,3,4,7-тетрагидро-4-метил-6Н-1,2,4-триазино-[2,3-с]-хиназолин-6-он (CXLVI) [862]:



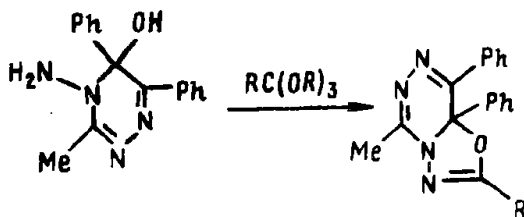


Соединение **CXLVI** при нагревании переходит в более термодинамически устойчивое соединение **CXLV**. Образование триазина **CXLVI** при  $100^\circ\text{C}$  в PPA обусловлено более легким отщеплением анилина от интермедиата, благодаря пирофосфорной кислоте, являющейся источником протонов (донором). В отсутствие PPA интермедиат дает термодинамически более устойчивое соединение **CXLV**.

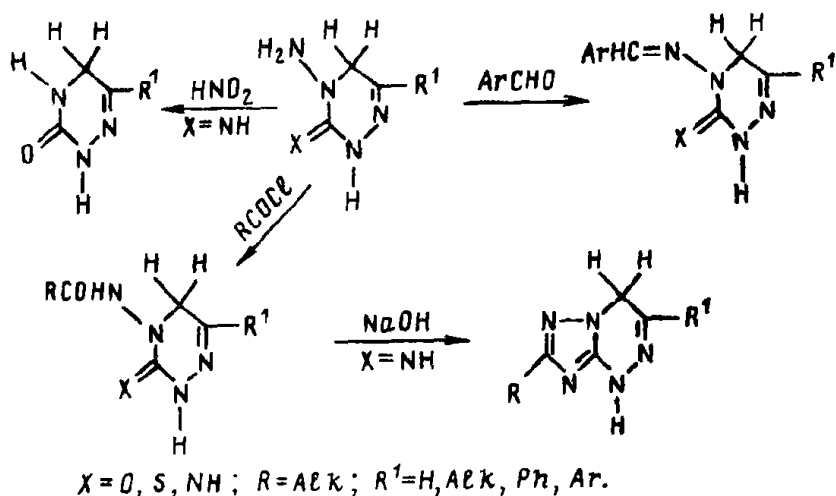
При действии на 4,5-дигидро-5-гидрокси-5-R-6-бром-2,4-диметил-1,2,4-триазин-3-он 10% щелочи (кипячение) происходит трансформация его в замещенный триазол-3-он, а при действии водного аммиака или при нагревании образуется замещенный 1,3,4-оксадиазол [837]:



Замещенный 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-1-оксид в кислой среде (уксусная кислота) трансформируется до 5-фенил-1,2,4-триазол-3-она, а под действием основания происходит размыкание триазинового кольца [6]. В случае 4-амино-5-гидрокси-5,6-дифенил-3-метил-4,5-дигидро-1,2,4-триазина при действии ортоэфиров карбоновых кислот в уксусной кислоте при  $50^\circ\text{C}$  образует 5-метил-8,8-дифенил-8Н-1,3,4-оксадиазоло-[3,2-d]-1,2,4-триазин [307]:

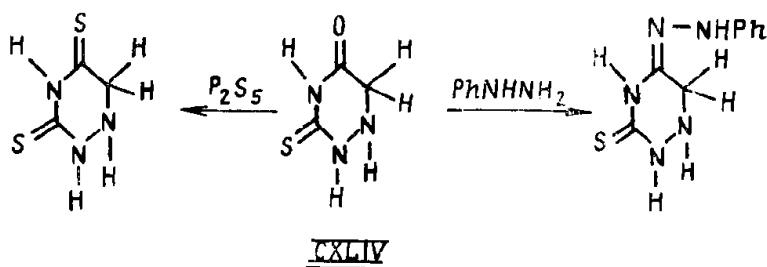


4-Амино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-оны (тионы) вступают в реакции по аминогруппе. Так, при действии азотистой кислоты происходит дезаминирование. Если в положении 3 кольца находится аминогруппа, то наряду с дезаминированием по положению 4 кольца идет гидролиз иминогруппы в положении 3 кольца с образованием 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-она. Альдегиды вступают в реакции конденсации по аминогруппе с образованием оснований Шиффа. N-Ациламино-4,5-дигидро-1,2,4-триазины получают взаимодействием галоидацилов с аминотриазинами, при обработке которых щелочью, в случае заместителя в положении 3 — иминогруппы, происходит дальнейшее замыкание цикла с образованием замещенных 1,2,4-триазоло-[5,1-с]-1,2,4-триазинов [6, 307, 397, 808]:



3-Метилмеркапто-2-метил-2,5-дигидро-5,6-дифенил-1,2,4-триазины при нагревании с двумя эквивалентами диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты образуют замещенные 3,4,7-триазабицикло[3,3,0]окта-2,7-диены [828, 848].

При обработке пентасульфидом фосфора в пиридине 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион-5(4H)-она (CXLIV) происходит замещение оксогруппы на тиоксо с образованием 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дитиона [878]. При действии гидразина на полученное соединение происходит замещение тиоксогруппы в положении 5 триазинового кольца на гидразиновую. 5-(Фенилгидразон)-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3(2H)-тион получают при взаимодействии фенолгидразина с триазином CXLIV, а при действии азотистой кислоты выделяют нестабильные N-нитропроизводные триазина [6]:



1,6-Дигидро-1,2,4-триазин-3(2H),5(4H)-дионы (CXLI) претерпевают раскрытие триазинового кольца под действием аминов [880], а при действии альдегидов выделяют замещенные имидазолы. В случае обработки щелочью (KOH) триазинов CXLI происходит трансформация до замещенных триазолов. Имидазолы получают также и в результате диспропорционирования 4,5-дигидро-1,2,4-триазинов при окислении [6].

2-Алкил-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-оны при обработке гидридом натрия или амидом натрия превращаются в замещенные имидазол-2-оны. Успешно происходит замещение оксогрупп в 5,6-дигидрокси-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3(2H)-оне на хлор при действии  $POCl_3$  [6].

1,4-Диметил-гексагидро-1,2,4-триазин при обработке формальдегидом с хорошими выходами дает ди(1,4-диметил-гексагидро-1,2,4-триазин-2-ил)-метан [874].

Дигидро-, тетрагидротриазины находят применение в качестве пестицидов, а также могут применяться в качестве добавок к кормам и питьевой воде [759, 885]. Хорошим гербицидным эффектом обладает замещенный 4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6(1H)-он [374]. В качестве послевсходовых гербицидных препаратов могут найти применение 1,6-дигидро-1,2,4-триазин-5(4H)-оны [433, 881]. Замещенные 3,4-дигидро-1,2,4-триазины при довсходовом применении в дозе 1,25—10 кг/га уничтожают горчицу, марь, ромашку, овес и незначительно угнетают хлопчатник, гречиху, пшеницу, кукурузу [150]. В качестве гербицидов можно применять и производные 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазинов. Так, 1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3(2H)-он в дозе 0,02—2 кг/га при до- и послевсходовой обработке эффективен против травянистых и широколистных растений. Четвертичные аммониевые соли 1,4,5,6-тетрагидротриазинов активны в качестве инсектицидов, гербицидов и фунгицидов [882—884].

Дигидро-тетрагидротриазины могут найти применение в качестве лекарственных препаратов [886—889]. Описано применение их для лечения желудочно-кишечных расстройств, центральной нервной системы. Они обладают обезболивающим, антисептическим, диуретическим, гипотензивным, тромболитическим, противовоспалительным действием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрение химии неконденсированных 1,2,4-триазинов показывает многообразие химических превращений, претерпеваемых соединениями этого класса. В зависимости от типа соединений (алкилтриазины, галогенпроизводные, аминотриазины, соединения с оксо- и тиоксогруппами) меняется степень ароматичности триазинового кольца и его устойчивость к действию реагентов. В сочетании с плохой растворимостью многих производных 1,2,4-триазина в широко применяемых органических растворителях и трудностями, нередко возникающими при очистке и установлении строения синтезированных соединений, затрудняется изучение химии 1,2,4-триазинов. Сведения о ряде реакций, например, электрофильном замещении водорода в триазиновом кольце, являются весьма неполными. Тем более это относится к проблеме взаимосвязи строения и реакционной способности в рассматриваемом ряду. Недостаточно исследована зависимость биологической активности от строения соединений триазинового ряда. Исключение составляют лишь 4-замещенные 1,2,4-триазины и некоторые производные 1,2,4-триазинов, имеющих заместитель в положении 2 кольца. Между тем, имеющиеся в настоящее время литературные данные показывают, что возможности поиска биологически активных соединений в ряду 1,2,4-триазинов далеко не исчерпаны.

Усилившееся внимание к вопросам охраны окружающей среды также стимулирует интерес к поиску новых пестицидов триазинового ряда. Это связано с тем, что существующие пестициды ряда 1,2,4-триазинов, характеризуются низкой токсичностью и не способны, ввиду быстрого разрушения в природных условиях, накапливаться в грунте. С определенной долей вероятности можно ожидать подобных свойств и от вновь найденных пестицидов триазинового ряда. Ужесточение требований по охране окружающей среды ведет к отказу от применения многих апробированных пестицидов, например, ряда 1,3,5-триазинов. В новых условиях решающее значение может приобрести высокая селективность и низкая токсичность пестицидов ряда 1,2,4-триазинов. В меньшей степени это относится к фармацевтическим препаратам. Но в этой области увеличение доступности производных 1,2,4-триазина может привести к более широкому внедрению лекарственных веществ на их основе.

Заслуживают внимание и такие, пока нетрадиционные области применения 1,2,4-триазинов, как полимеры, красители, ингибиторы коррозии.

---

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. *Neunhoeffer H., Hennig H.* // Chem. Ber.— 1968.— 101, № 11.— S. 3952—3956.
2. *Neunhoeffer H., Motitschke L., Hennig H.* // Liebigs Ann. Chem.— № 1.— S. 88—101.
3. *Oeser E.* // Ibid.— 1973.— № 12.— S. 1970—1973.
4. *Atwood J. L., Krass D. K., Paudler W. W.* // J. Heterocycl. Chem.— 1974.— 11, № 5.— P. 743—746.
5. *Neunhoeffer H., Lehman B., Ewald H.* // Liebigs Ann. Chem.— 1977.— № 9.— S. 1421—1428.
6. The Chemistry Heterocyclic Compounds / Ed. H. Neunhoeffer, P. Wiley // New York; Chichester; Brisbane; Toronto; Intersci.— 1978.— 33.— P. 189—685.
7. *Neunhoeffer H., Frühauf H. W., Hennig H. et al.* // Tetrahedron Lett.— 1969.— № 37.— P. 3147—3150.
8. *Neunhoeffer H., Frühauf H. W.* // Liebigs Ann. Chem.— 1972.— № 1.— S. 102—103.
9. *Севастьянова Т. К., Володарский Л. Б.* // Химия гетероцикл. соед.— 1973.— № 1.— С. 134—136.
10. *Neunhoeffer H., Frey G.* // Liebigs Ann. Chem.— 1973.— № 12.— S. 1963—1969.
11. *Adler I., Böhnisch V., Neunhoeffer H.* // Chem. Ber.— 1978.— 111, № 1.— S. 240—247.
12. *Downing J. W., Micht J., Irgensen P. et al.* // Theor. Chim. Acta.— 1974.— 32, № 3.— P. 203—216.
13. *Paudler W. W., Barton J. M.* // J. Org. Chem.— 1966.— 31, № 12.— P. 1720—1722.
14. *Ewald H., Lehmann B., Neunhoeffer H.* // Liebigs Ann. Chem.— 1977.— № 10.— S. 1718—1724.
15. *Krass D. K., Chen T. K., Paudler W. W.* // J. Heterocycl. Chem.— 1973.— 10, № 2.— P. 343.
16. *Paudler W. W., Chen T. K.* // J. Org. Chem.— 1971.— 36, № 6.— P. 787—790.
17. *Braun S., Frey G.* // Org. Magn. Reson.— 1975.— 7, № 5.— P. 194—198.
18. *Braun S., Frey G., Bachmann M.* // Ibid.— P. 199—205.
19. *Bennett G. B., Kahle A. D., Minor H. et al.* // J. Heterocycl. Chem.— 1979.— 16, № 7.— P. 1389—1392.
20. *Paudler W. W., Herbener R. E.* // Ibid.— 1967.— 4, № 2.— P. 224—229.
21. *Radel R. R., Keen B. T., Paudler W. W.* // Ibid.— 1977.— 14, № 8.— P. 1389—1392.
22. *Hergenrother P. M., Sykes G. F., Young P. R.* // Ibid.— 1978.— 15, № 6.— P. 961—967.
23. *Palmer M. H., Fidlay R. H.* // Tetrahedron Lett.— 1974.— № 3.— P. 253—256.
24. *Palmer M. H., Findlay R. H., Gaskell A. J.* // J. Chem. Soc. Perkin Tras. 2.— 1974.— P. 420—428.
25. *Wiberg K. B., Lewis T. P.* // J. Amer. Chem. Soc.— 1970.— 92, № 24.— P. 7154—7160.
26. *O'Reilly J. E., Elving P. J.* // Ibid.— 1972.— 94, № 23.— P. 7941—7949.
27. *Case F. H.* // J. Heterocycl. Chem.— 1973.— 10, № 2.— P. 353—355.
28. *Case F. H.* // Ibid.— 1968.— 5, № 3.— P. 413—415.
29. *Case F. H.* // J. Org. Chem.— 1965.— 30, № 7.— P. 931—933.
30. *Culbertson B. M., Parr G. R.* // J. Heterocycl. Chem.— 1967.— 4, № 3.— P. 422—424.
31. *Kiss E.* // Anal. Chim. Acta.— 1974.— 72.— P. 127—144.
32. *Ried W., Kunstmann W.* // Chem. Ber.— 1969.— 102, № 4.— S. 1418—1421.
33. *Konno S., Sagi M., Agata M. et al.* // Heterocycles.— 1986.— 24, № 1.— P. 239.

34. Metze R. // *Chem. Ber.*— 1955.— 88, № 6.— S. 772—778.
35. Metze R. // *Ibid.*— 1956.— 89, № 9.— S. 2056—2060.
36. Metze R., Meyer S. // *Ibid.*— 1957.— 90, № 4.— S. 481—485.
37. Laakso P. V., Robinson R., Vandrewala H. P. // *Tetrahedron.*— 1957.— № 1.— P. 103—118.
38. Konno S., Sagi M., Agala M. et al. // *Heterocycles.*— 1984.— 22, № 10.— P. 2241—2244.
39. Schmidt P., Druey J. // *Helv Chim. Acta.*— 1955.— 38, № 5.— P. 1564—1566.
40. Krass D., Paudler W. W. // *Synthesis.*— 1974.— № 6.— P. 351.
41. Sarawathi T. V., Stinicasan V. R. // *Tetrahedron Lett.*— 1971.— № 25.— P. 2315—2316.
42. Tsuge O., Samura H., Tashiro M. // *Chem. Lett.*— 1972.— № 12.— P. 1185—1188.
43. Neunhoeffer H., Böhnisch V. // *Tetrahedron Lett.*— 1973.— № 16.— P. 1429—1432.
44. Neunhoeffer H., Weischedel F., Böhnisch V. // *Liebigs Ann. Chem.*— 1971.— № 1.— S. 12—20.
45. Paudler W. W., Chen T. K. // *J. Heterocycl. Chem.*— 1970.— 7, № 4.— P. 767—771.
46. Mustafa A., Mansour A. K., Zaker H. A. A. // *J. Prakt. Chem.*— 1971.— 313, № 4.— S. 699—703.
47. Daunis J., Pigiore C. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973.— № 9—10.— P. 2818—2822.
48. Daunis J., Jacquier R. // *J. Heterocycl. Chem.*— 1973.— 10, № 4.— P. 559—563.
49. Konno S., Fujimura S., Yamunaka H. // *Heterocycles.*— 1984.— 22, № 10.— P. 2245—2248.
50. Paudler W. W., Lee J., Chen T.-K. // *Tetrahedron.*— 1973.— 29, № 16.— P. 2495—2497.
51. Metze R., Scherowsky G. // *Chem. Ber.*— 1959.— 92, № 4.— S. 2481—2485.
52. Pinson J., M'Facko J.-P., Vinol N. et al. // *Can. J. Chem.*— 1972.— 50, № 8.— P. 1581—1590.
53. Neunhoeffer H., Fröhauß H. W. // *Liebigs Ann. Chem.*— 1972.— № 1.— S. 111—119.
54. Lee J., Paudler W. W. // *Chem. Commun.*— 1971.— № 24.— P. 1636—1637.
55. Krass D. K., Paudler W. W. // *J. Heterocycl. Chem.*— 1974.— 11, № 1.— P. 43—44.
56. Rykowski A., H. C. van der Plas // *Ibid.*— 1982.— 19, № 3.— P. 653—656.
57. Konno S., Takahara E., Aizawa Y. et al. // *Heterocycles.*— 1982.— 19, № 10.— P. 1869—1872.
58. Konno S., Yokoyama M., Yamataka H. // *Ibid.*— P. 1865—1868.
59. Konno S., Yokoyama M., Kaito A. et al. // *Chem. Pharm. Bull.*— 1982.— 30, № 1.— P. 152—157.
60. Neunhoeffer H., Fröhauß H.-W. // *Tetrahedron Lett.*— 1969.— № 37.— P. 3151—3154.
61. Steigel A., Sauer J. // *Ibid.*— 1970.— № 38.— P. 3357—3360.
62. Neunhoeffer H., Fröhauß H.-W. // *Liebigs Ann. Chem.*— 1972.— № 1.— S. 120—124; S. 125—131.
63. Elix J. A., Wilson W. S., Warrenner R. N. et al. // *Aust. J. Chem.*— 1972.— 25, № 4.— P. 865—874.
64. El Jammal A., Graf E., Gross M. // *J. Electroanal. Chem.*— 1988.— 245, № 1—2.— P. 201—221.
65. Konno S., Ohba S., Sagi M. et al. // *Heterocycles.*— 1986.— 24, № 5.— P. 1243—1246.
66. Пат. 2368278 Франция, МКИ С07Д 253/06, А61К 31/53 / Pierre Fabre S. A.— № 7632162; Заявл. 25.17.76; Оpubл. 19.05.78.
67. Пат. 2821381 ФРГ, МКИ С07Д 253/06 / James M., Heiman W. P., Way-

- per R. et al.; Diamond Shambrock Co.— № 797676; Заявл. 17.05.77; Оpubл. 30.02.78.
68. Пат. 2610210 ФРГ, МКИ C07D 253/06 / Lacefield W., Peter P.; Eli Lilly and Co.— № 2610210.5; Заявл. 11.03.76; Оpubл. 22.09.77.
69. Пат. 1542444 Великобритания, МКИ C07D 253/06, A61K 31/53 / Lacefield W., Koh Ho P. P.; Eli Lilly and Co.— № 86114/76; Заявл. 4.03.76; Оpubл. 21.03.79.
70. Пат. 4318911 США, МКИ A61K 31/53 / Lacefield W.; Eli Lilly and Co.— № 220350; Заявл. 29.12.80; Оpubл. 9.03.82.
71. Пат. 410854 Швеция, МКИ C07D 253/06 / Lacefield W., Ho P. P.; Eli Lilly and Co.— № 7602992.5; Заявл. 3.03.76; Оpubл. 12.11.79.
72. Пат. 2417508 Франция, МКИ C07D 253/06 / Pierre Fabre S. A.— № 7804822; Заявл. 17.02.78; Оpubл. 14.09.79.
73. Пат. 4190725 США, МКИ C07D 253/06 / Lacefield W.; Eli Lilly and Co.— № 952375; Заявл. 18.10.78; Оpubл. 26.02.80.
74. Пат. 4105443 США, МКИ C07D 253/06 / Paudler W. W., Moser R. E., Pollack N. M.; Diamond Shambrock Corp.— № 760033; Заявл. 17.01.77; Оpubл. 3.08.78.
75. *Шкурко О. П., Гогин Л. Л., Баран С. Г. и др. // Химия гетероцикла. соед.* 1987.— № 2.— С. 257—262.
76. *Chang P. K. // J. Org. Chem.*— 1961.— 26, № 4.— P. 1118—1120.
77. *Chang P. K., Ulbricht T. L. W. // J. Amer. Chem. Soc.*— 1958.— 80, № 4.— P. 976—979.
78. *Mertes M., Saheb S. // Heterocycles.*— 1965.— 25, № 2.— P. 491.
79. *Mertes M., Saheb S. // J. Heterocycl. Chem.*— 1966.— 9, № 5.— P. 876—881.
80. *Loving B. A., Snyder C. E., Whittier G. L. et al. // Ibid.*— 1971.— 8, № 6.— P. 1095—1096.
81. *Farkas J. // Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1983.— 48, № 9.— P. 2676—2681.
82. *Rykowski A. // Pol. J. Chem.*— 1983.— 57, № 4—6.— P. 631—635.
83. *Keen B. T., Radel R. J., Paudler W. W. // J. Org. Chem.*— 1977.— 42, № 22.— P. 3439—3501.
84. *Rykowski A. // Ibid.*— 1980.— 45, № 5.— P. 881—885.
85. *Chambers R. D., Musgrave W. R., Kenneth R. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans I.*— 1979.— № 26.— P. 1978—1981.
86. *Brugger M., Wamhoff H., Korte F. // Liebigs Ann. Chem.*— 1972.— № 2.— S. 176—176.
87. *Taylor E. C., Marlin S. F. // J. Org. Chem.* 1972. 37, № 24.— P. 3958—3960.
88. *Taylor E. C., Post I. L. // Ibid.*— 1987.— 52, № 19.— P. 4287—4292.
89. *Kobayashi S., Ohta S., Agata M. et al. // Heterocycles.*— 1987.— 26, № 12.— P. 3253—3254.
90. *Brown D., Kershař J. // J. Chem. Soc. Perkin I.*— 1972.— S. 2316—2319.
91. Пат. 143843B Дания, МКИ C07D 253/06 / Lacefield W.; Eli Lilly and Co.— № 919/76; Заявл. 3.03.76; Оpubл. 12.10.81.
92. *Nalepa K. // Acta Univ. Palack. olomuc. Fac. rerum. natur.*— 1979—1980.— № 61—65.— S. 123—139.
93. *Nalepa K., Slouka J. // Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1977.— 42, № 4.— P. 2182—2185.
94. *Slouka J., Svecova V. // Acta Univ. Palack. olomuc. Fac. rerum. natur.*— 1973.— 41 (chemica 113).— S. 143—146.
95. *Zemlicka J., Smrč J., Sorm F. // Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1964.— 29, № 2.— P. 635—644.
96. Пат. 2296395 ФРГ, МКИ C07D 253/06 / Miller M. W.; Pfizer Inc.— № 177055; Заявл. 19.02.71; Оpubл. 31.08.72.
97. *Prystas M., Sorm F. // Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1963.— 28, № 8.— P. 2598—2604.
98. *Tong G. L., Lee W. W., Goodman L. // J. Heterocycl. Chem.*— 1966.— 3, № 2.— P. 226—227.

99. *Prystas M., Sorm F.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1969.— 34, № 4.— P. 1104—1107.
100. *Farkas J., Beranek J., Sorm F.* // Ibid.— 1966.— 31, № 12.— P. 4002—4008.
101. *Piskala A., Gut J., Sorm F.* // Ibid.— 1975.— 40, № 9.— P. 2680—2688.
102. *Taft W. E., Shepherd R. G.* // J. Med. Chem.— 1967.— 10, № 7.— P. 883—887.
103. *Grundmann G., Schroeder H., Rätz R.* // J. Ogr. Chem.— 1958.— 23, № 11.— P. 1522—1524.
104. *Heinisch L.* // J. Prakt. Chem.— 1974.— 316, № 4.— S. 667—678.
105. *Schwan T., Sanford T., White R.* et al. // J. Heterocycl. Chem.— 1979.— 16, № 1.— P. 199—200.
106. *Zee-Cheng K. J., Cheng C. C.* // J. Org. Chem.— 1962.— 27, № 4.— P. 976—981.
107. *Durr J.* // J. Med. Chem.— 1967.— 10, № 2.— P. 288—289.
108. *Radel R. J., Atwood J. L., Paudler W. W.* // J. Org. Chem.— 1978.— 43, № 12.— P. 2514—2517.
109. *Shen T. Y., Ruyle W. V., Bugianesi R. L.* // Heterocycles.— 1965.— 2, № 2.— P. 495—496.
110. *Mertes M. P., Saheb S. E., Miller D.* // J. Heterocycl. Chem.— 1965.— 25, № 3.— P. 493—494.
111. *Дашевская Т. А., Лысенко Н. А., Чернецкий В. П.* и др. // Ж. орган. химии.— 1980.— 20, № 12.— С. 2630—2631.
112. *Neunhoeffer H., Lehmann B.* // Chem. Ber.— 1976.— 109, № 3.— S. 1113—1119.
113. *Piskala A., Sorm F.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1976.— 41, № 2.— P. 465—471.
114. *Konno S., Sagi M., Yuki Y., Yamanaka H.* // Heterocycles.— 1985.— 23, № 11.— P. 2807—2810.
115. *Stevens M. F. G.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.— 1972.— № 9—10.— P. 1221—1225.
116. *Polonowski M., Pesson M., Raijzman P.* // Compt. Rend.— 1953.— 235.— P. 1310—1312.
117. *Polonowski M., Pesson M., Raijzman P.* // Bull. Soc. Chim. Fr.— 1955.— 22, № 2.— P. 240—244.
118. *Mustafa A., Mansour A. K., Zaher H. A.* // Liebigs Ann. Chem.— 1970.— № 2.— S. 177—179.
119. *Чернецкий В. П., Семенюк Д. В., Ватугина И. К.* // Химия гетероцикл. соед.— 1970.— № 7.— С. 986.
120. *Mertes M. P., Smrt J.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1968.— 33, № 11.— P. 3304—3312.
121. *Smrt J., Fiedler P.* // Ibid.— 1971.— 36, № 12.— P. 4063—4066.
122. *Huang Jim J.* // J. Heterocycl. Chem.— 1985.— 22, № 5.— P. 1329—1332.
123. *Чернецкий В. П., Алексеева И. В., Шаламай А. С.* // Химия гетероцикл. соед.— 1969.— № 1.— С. 173—174.
124. *Cristescu C., Marcus J.* // Rev. Chim. (Bucharest).— 1960.— 11.— P. 420.
125. *Cristescu C., Marcus J.* // Ibid.— P. 533.
126. Пат. 2125544 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Cohnen E.; Bayer AG.— № P2125544.7; Заявл. 22.05.71; Оpubл. 7.12.72.
127. Пат. 2022094 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Cristescu C., Andreescu G.; Institutul de Cercetari Chimico-Farmaceutice.— № P2022094.7; Заявл. 6.05.70; Оpubл. 11.11.71.
128. Пат. 52967 СРР, МКИ С 07 D 253/06 / Cristescu C., Andreescu G.; Institutul de Cercetari Chimico-Farmaceutice.— № 58386; Заявл. 4.12.68; Оpubл. 11.11.71.
129. *Cristescu C., Adrian P.* // Pharmazie.— 1963.— 18, № 5.— S. 339.
130. *Novacek A., Fiedler P.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1971.— 36, № 10.— P. 3507—3516.
131. *Novacek A.* // Ibid.— № 5.— P. 1964—1972.



132. *Durr G., Hammond S.* // J. Heterocycl. Chem.— 1970.— 7, № 6.— P. 743—745.
133. *Goodman M., Paudler W. W.* // Ibid. 1977.— 14, № 7.— P. 1221—1223.
134. Пат. 2610211 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Laceyfield W.; Eli Lilly and Co.— № 26110211.5; Заявл. 11.03.76; Оpubл. 22.09.77.
135. Пат. 3989831 США, МКИ С 07 D 253/06 / Laceyfield W.; Eli Lilly and Co.— № 438156; Заявл. 31.01.74; Оpubл. 2.11.76.
136. Пат. 1533484 Великобритания, МКИ С 07 D 253/06 / Eli Lilly and Co.— № 4679; Заявл. 4.03.76; Оpubл. 29.11.78.
137. Пат. 57-82378 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Накаяма Канори, Санэмицу Ютака, Нагано Иосихиса и др.; Сумитомо Кагаку когё к. к.— № 55-159937; Заявл. 12.11.80; Оpubл. 22.05.82.
138. Пат. 57-109770 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Накаяма Иосинори, Санэмицу Ютака; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 55-187199; Заявл. 26.12.80; Оpubл. 8.07.82.
139. *Brown D., Lynn R.* // Austral. J. Chem.— 1974.— 27, № 8.— P. 1781—1790.
140. *Pitha J., Fiedler P., Gut J.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1966.— 31, № 6.— P. 1864—1877.
141. *Bayd G., Lindley P., Mitchell J.* et al. // J. Chem. Soc. Chem. Commun.— 1985. № 21.— P. 1522—1523.
142. *Singh P., Hodgson D.* // J. Am. Chem. Soc.— 1974.— 96, № 4.— P. 1239—1241.
143. *Ueda T., Furakawa M.* // Chim. Pharm. Bull.— 1964.— 12, № 1.— P. 100—103.
144. *Gut J., Jonas J., Pitha J.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1964.— 29, № 5.— P. 1394—1400.
145. *Holguin-Husco J., Gardinand R.* // J. Chromatogr.— 1972.— 66, № 2.— P. 388—392.
146. *Dannis J., Follet M., Gelize M.* // Rec. trav. chim. paus. Bas.— 1979.— 98, № 10.— P. 503—505.
147. *Uchylitova V., Fiedler P., Gut J.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1972.— 37, № 7.— P. 2221—2226.
148. *Kaljus K.* // Ibid.— 1968.— 33, № 8.— P. 2513—2517.
149. *Lovelette G., Geagan K.* // J. Heterocycl. Chem.— 1982.— 19, № 6.— P. 1345—1349.
150. *Seitepasi J. A., Berkosec A. B.* // Ibid.— 1966.— 3, № 12.— P. 188—190.
151. *Falko E. H., Pappas E., Hitchings G. H.* // J. Amer. Chem. Soc.— 1958.— 78, № 8.— P. 1938.
152. *Beran M., Semonsky M., Svatek E.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1971. 36, № 12.— P. 4000—4005.
153. *Neunhoeffer H., Hammond H.* // Liebigs Ann. Chem.— 1984.— № 2.— S. 283—295.
154. *Hruska F. E.* // Can. J. Chem.— 1971.— 49, № 12.— P. 2111—2118.
155. *Hruska F. E., Wood D. J., McCaig T. N.* et al. // Ibid.— 1974.— 52, № 3.— P. 497—508.
156. *Hruska F. E., Smith A. A., Dalton J. G.* // J. Amer. Chem. Soc.— 1971.— 93, № 17.— P. 4334—4336.
157. *Sasaki T., Minamoto K., Nishikawa M.* et al. // Tetrahedron.— 1969.— 25.— P. 1021—1035.
158. *Neumann R. E., Lovelette G. A.* // J. Heterocycl. Chem.— 1980.— 17, № 4.— P. 823—824.
159. *Elvidge By. I. A., Newbold G. T., Senciall J. R.* et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1964. 86, № 16.— P. 4157—4162.
160. *Jovanovic Mica V.* // Heterocycles.— 1968.— 24, № 3.— P. 951—966.
161. *Ialesari J., Shajee A., Yalpani M.* // J. Heterocycl. Chem.— 1971.— 78, № 4.— P. 689—691.
162. Пат. 3631040 США, МКИ С 07 D 253/06 / Loew B.; Smith Kline and French Laboratories.— № 797706; Заявл. 7.02.69; Оpubл. 28.12.71.
163. Пат. 70-26106 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Saikawa J., Maeda T.;

- Toyota Chemical Industry Co., Ltd.— № 43-19690; Заявл. 28.03.68; Оубл. 28.08.70.
164. Пат. 49-15274 Япония, МКИ С 07 D 55/10 5 Тани Эйро, Отани Гэндзи, Нара Манэхико; Кова к. к.— № 49-52741; Заявл. 28.12.70; Оубл. 13.04.74.
165. *Loew B., Goodman M. M.* // *Tetrahedron Lett.*— 1968.— № 7.— P. 789—794.
166. *Hadacek J.* // *Spisy Prirodoved Fak. Univ. Brno.*— 1960.— 417.— S. 373—387.
167. *Erickson J. G.* // *J. Amer. Chem. Soc.*— 1952.— 74, № 18.— P. 4706.
168. *Kisa E., Hadacek J.* // *Spisy Prirodoved Fak. Univ. Brno.*— 1968.— 489.— S. 1—7.
169. *Daunis J., Jucquier R., Viallefont P.* // *Bull. Soc. Chim. Fr.*— 1967.— № 7.— P. 2551—2555.
170. *Burch H. A.* // *J. Med. Chem.*— 1970.— 13, № 2.— P. 288—291.
171. *McCaustland D., Burton W., Cheng C. C.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1971.— 8, № 1.— P. 89—97.
172. *Gul J., Hesoun D., Novacek A.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1966.— 31, № 5.— P. 2014—2024.
173. *Slouka J., Nalera K.* // *Ibid.*— 1970.— 35, № 8.— P. 2508—2510.
174. Пат. 69 08873 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Сайкава Исаму, Маэда Тоёо, Такано Сюньитиро; Тояма кагаку когё кабусики кайся.— № 41-84576; Заявл. 26.12.66; Оубл. 24.04.69.
175. Пат. 70-00147 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Сайкава Исаму, Маэда Тоёо; Тояма кагаку когё кабусики кайся.— № 42-62628; Заявл. 30.09.67; Оубл. 6.01.70.
176. Пат. 1055331 СССР, МКИ С 07 D 253/06, А 61 К 31/53 / Мартин Джордж Бакстер, Альберт Реджинальд-Элфик, Алистер Айнсли Миллер; Дзе Велкам Фаундейшн Лимитед.— № 2932704/23-04; Заявл. 2.06.80; Оубл. 15.11.83; Бюл. № 42.
177. Пат. 52-1974 Япония, МКИ А 01 N 9/22 / Като Кацу, Такита Хару, Куросака Исао; Кумиай Кагаку когё к. к.— № 49-69897; Заявл. 12.09.64; Оубл. 19.01.77.
178. *Hisada Runki, Nakajima M., Anselme J.-P.* // *Tetrahedron Lett.*— 1976.— № 12.— P. 903—904.
179. *Abdel-Megeed Mohamed, Farghali Tenion Ab Lerriahmen* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1988.— 53, № 2.— P. 329—335.
180. *Mansour A. K., Ibrahim Y. A.* // *J. Prakt. Chem.*— 1973.— 315, № 2.— P. 221—226.
181. *Ali M., El-Sayed A. A., Hammond H. A.* // *Ibid.*— 1974.— 316, № 1.— P. 163—168.
182. *Doleschall G., Hornyak-Hamori M., Lempert K.* // *Acta Chim (Budapest).*— 1968.— 55, № 3.— P. 319—330.
183. *Doleschall G.* // *Ibid.*— 1967.— 53, № 3.— P. 305—310.
184. *Hadacek J., Kisa E.* // *Spisy Prirodoved Fak. Univ. Brno.*— 1963.— 439.— S. 7—13.
185. Пат. 58-99468 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Тэрати Цутому; Фудзисава якихин когё к. к.— № 57-186641; Заявл. 22.10.82; Оубл. 13.06.83.
186. *Keen B. T., Krass D. K., Paudler W. W.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1976.— 13, № 4.— P. 807—811.
187. *Nabin I., Zayed A. A., Metri I. et al.* // *Pharmazie.*— 1984.— 39, № 12.— S. 862—863.
188. *Светкин Ю. В., Минешбаева А. Н.* В сб.: Синтетич. методы на основе метал. соединений. Тезисы докл. Пермь, 1977.— С. 101—103.
189. *Mansour A. K., Hward S. B., Antoun S.* // *Z. Naturforsch.*— 1974.— 29b, № 11—12.— S. 792—796.
190. *Heilman W. P., Heilman R. D., Scozzie J. A. et al.* // *J. Med. Chem.*— 1979.— 22, № 6.— P. 671—677.
191. Пат. 49-27784 Япония, МКИ С 07 D 55/10 / Тани Х., Отани Т., Нара М.; Коба к. к.— № 45-56825; Заявл. 28.12.70; Оубл. 22.07.74.

192. *Fusco R., Rossi S.* // *Tetrahedron.*— 1958.— 13, № 3—4.— P. 209—224.
193. *Rykowski A., Van der Plas H. C.* // *Rec. trav. Chim.*— 1975.— 94, № 8.— P. 204—206.
194. А. с. 150015 СССР, МКИ С 07 D 253/06 / *Gut J., Uchytlova V.*— № 6366-70; Заявл. 17.09.70; Оpubл. 15.08.73.
195. *Uchytlova V., Gut J.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1971.— 36, № 7.— P. 2383—2384.
196. *Beranek J., Gut J.* // *Ibid.*— 1969.— 34, № 7.— P. 2306—2315.
197. *Bobek M., Farkas J., Sorm F.* // *Ibid.*— 1967.— 32, № 11.— P. 3581—3586.
198. *Beranek J., Sorm F.* // *Ibid.*— 1963.— 28, № 2.— P. 469—480.
199. *Mizuno Y., Ikehara M., Watanabe K.* // *Chem. Pharm. Bull.*— 1962.— 10, № 8.— P. 647—652.
200. *Чернецкий В. П., Алексеева И. В.* // *Химия гетероцикл. соед.*— 1967.— № 6.— С. 1109—1113.
201. А. с. 175483 СССР, МКИ С 07 D 253/06 / *Чернецкий В. П., Алексеева И. В.*— № 775818/23-4; Заявл. 25.04.62; Оpubл. 16.10.65; 1965.— Бюл. № 20.
202. А. с. 175482 СССР, МКИ С 07 D 253/06 / *Чернецкий В. П., Алексеева И. В.*— № 775818/23-4; Заявл. 25.04.62; Оpubл. 16.10.65; 1965.— Бюл. № 20.
203. Пат. 55835 СРР, МКИ С 07 D 55/10 / *Cristescu C., Sitaru S.*; Institutul de cercetari Chimiko-farmaceutice. — № 63682; Заявл. 18.06.70; Оpubл. 12.08.73.
204. Пат. 802122 Великобритания, МКИ С 07 D 253/06 / *Burgoughs Wellcome and Co.; to Wellcome Foundation Ltd.*— № 7518/57; Заявл. 12.07.57; Оpubл. 01.10.58.
205. Пат. 70-26107 Япония, МКИ С 07 D 55/10 / *Сайкава Исаму, Маэда Тоёо; Толяма кагаку когё кабусики кайся.*— № 43-19691; Заявл. 28.03.68; Оpubл. 28.08.70.
206. *Taylor E. C., Macor J. E.* // *J. Org. Chem.*— 1989.— 54, № 6.— P. 1249—1256.
207. *Piskala A., Gut J., Sorm F.* // *Chem. Ind. (London).*— 1964.— № 42.— P. 1752—1753.
208. *Jonas J., Gut J.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1962.— 27, № 2.— P. 716—723.
209. *Zemlicka J., Sorm F.* // *Ibid.*— 1965.— 30, № 7.— P. 2052—2067.
210. Пат. 2343478 Франция, МКИ С 07 D 253/06, А 61 К 31/53 / *Lacefield W., Peck K.*; Eli Lilly and Co.— № 7606853; Заявл. 10.03.76; Оpubл. 7.10.77.
211. *Русинов В. Л., Драгунова Т. В., Зарянов В. А.* и др. // *Химия гетероцикл. соед.*— 1984.— № 4.— С. 557—561.
212. *Winternitz P.* // *Helv. Chim. Acta.*— 1978.— 61, № 113.— S. 1175—1185.
213. *March L. C., Bajna G. S., Lee J.* et al. // *J. Med. Chem.*— 1976.— 19, № 6.— P. 845—848.
214. *Rees R. W., Russel R. B., Foelt T.* et al. // *Ibid.*— 1972.— 15, № 8.— P. 859—861.
215. Пат. 3637688 США, МКИ С 07 D 253/06 / *Rees R. W., Russel R. B.*; Ameriken Home Products Co.— № 184209; Заявл. 9.01.70; Оpubл. 25.01.72.
216. *Matsuda K., Morin L.* // *J. Org. Chem.*— 1961.— 26, № 18.— P. 3783—3787.
217. *Vorbrüggen H.* // *Angew. Chem.*— 1972.— 84, № 8.— S. 348—349.
218. Пат. 2163873 ФРГ, МКИ С07D 253/06 / *Vorbrüggen H.*; Schering AG.— № P2163873.3; Заявл. 18.12.71; Оpubл. 20.06.73.
219. Пат. 70-25903 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / *Сайкава Исаму, Маэда Тоёо; Толяма кагаку когё кабусики кайся.*— № 43-5412; Заявл. 31.06.68; Оpubл. 27.08.70.
220. *Becker H. G. O., Beyer D., Israel G.* et al. // *J. Prakt. Chem.*— 1970.— 312, № 4.— S. 669—682.
221. *Guerret P., Jacquier R., Lopez H.* et al. // *Bull. Soc. Chim. Fr.*— 1974.— № 7—8.— P. 1453—1454.

222. *Rukowski A., Van der Plas H. C.* // J. Org. Chem.— 1987.— 52, № 1.— P. 71—73.
223. *Cristescu C., Markus J.* // Pharmazie.— 1961.— 16, № 3.— S. 135—137.
224. *Lieber E., Strojny E.* // J. Org. Chem.— 1952.— 17, № 4.— P. 518—522.
225. *Stevens M. F. G.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans I.— 1972.— P. 1221—1225.
226. *Laakso P. V., Robinson R., Vandrewala H. P.* // Tetrahedron.— 1957.— 1, № 2.— P. 103—108.
227. *Molina P., Alajarin M., Vidal A. et al.* // Ibid.— 1988.— 44, № 8.— P. 2249—2259.
228. *Spasov A., Golovinski E., Spasovska N. et al.* // Z. Naturforsch.— 1972.— 17b.— S. 818—821.
229. Пат. 55848 СРР, МКИ С 07 D 55/10 / *Cristescu C.*: Institutul de cercetari Chimico-farmaceutice.— № 63681; Заявл. 18.06.70; Оpubл. 25.09.73.
230. *Dauris J., Jacquier R., Viallefont P.* // Bull. Soc. Chim. Fr.— 1969.— № 10.— P. 3670—3674.
231. *D'Alo F., Masserini A.* // Ann. Chimica.— 1966.— 56, № 5.— P. 512—523.
232. *Sasaki T., Minamoto K.* // Chem. Pharm. Bull.— 1964.— 12, № 11.— P. 1329—1338.
233. *Sasaki T., Minamoto K.* // Ibid.— 1965.— 13, № 10.— P. 1168—1177.
234. *Sasaki T., Minamoto K.* // J. Org. Chem.— 1966.— 31, № 12.— P. 3917—3920.
235. *Hrebabecky H., Beranek J.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1974.— 39, № 4.— P. 976—986.
236. *Zemlicka J., Beranek J., Smrt J.* // Ibid.— 1962.— 27, № 10.— P. 2784—2795.
237. *Beranek J., Pitha J.* // Ibid.— 1964.— 29, № 3.— P. 625—633.
238. *Миронович Л. М., Зайченко И. И., Зельцер Я. В. и др.* // ВНИИХСЗР. Москва.— 1986. — 12 с.— Деп. в ОНИИТЭХИМ 9.01.86, № 39-XII.
239. *Zaher H. A., Jahine H., Sherif O. et al.* // Indian J. Chem.— 1979. — 18, № 4.— P. 316—319.
240. *Hadacek J., Kisa E.* // Spisy Prirodoved Fak. Univ. Brno.— 1963.— 439, № 1.— S. 1—6.
241. *Dornow A., Abele W., Menzel H.* // Chem. Ber.— 1964.— 97, № 8.— S. 2179—2184.
242. *Sasaki T., Minamoto K.* // Ibid.— 1967.— 100, № 11.— S. 3467—3471.
243. *Sasaki T., Minamoto K., Fubuda S.* // Ibid.— 1968.— 101, № 9.— S. 2747—2753.
244. *Dauris J., Follet M.* // Bull. Soc. Chim. Fr.— 1975.— № 3—4.— P. 857—863.
245. *Danehtalab M., Tehrani M., Hassan H.* // Heterocycles.— 1984.— 22, № 5.— P. 1195—1199.
246. *Danehtalab M., Golaghace A.* // Iranian J. Chem. and Chem. Eng.— 1983.— 2.— P. 12.
247. *Повстаной М. В., Кругленко В. П., Клыков М. А.* // Физиологически активные вещества (Киев).— 1980.— № 12.— С. 56—58.
248. Пат. 69-08871 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Сайкава Исаму, Маэда Тосё; Тоёма кагаку коё кабусики кайся.— № 41-84572; Заявл. 26.12.66; Оpubл. 24.04.69.
249. Пат. 69-08864 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Сайкава Исаму, Маэда Тосё; Тоёма кагаку коё кабусики кайся.— № 41-67868; Заявл. 17.11.66; Оpubл. 24.04.69.
250. Пат. 1900281 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Saikawa I., Maeda T.; Toyama Chemical Industry Co., Ltd.— № P-1900281.3; Заявл. 3.01.69; Оpubл. 23.07.70.
251. Пат. 69-08863 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Сайкава Исаму, Маэда Тосё; Тоёма кагаку коё кабусики кайся.— № 41-67865; Заявл. 17.10.66; Оpubл. 24.04.69.
252. *Zemlicka J.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1963.— 28, № 4.— P. 1060—1062.

253. *Holy A., Smrt J., Sorm F.* // *Ibid.*— 1967.— 32, № 7.— P. 2980—2997.
254. *Робертс Дж., Касеро М.* Основы органической химии.— М.: Мир, 1968.— 550 с.
255. *Zaher H. A., Abdel-Rahman R. M., Abdel-Halim N. M.* // *Indian Chem. J.*— 1987.— 26, № 2.— P. 110—115.
256. *Laboula J. M., Eshba N. H., Salam H. M.* // *Monatsh. Chem.*— 1988.— 119, № 5.— S. 591—596.
257. *Cogrossi C., Mariani B., Sgarbi V.* // *Chem. Ind. (Milan).*— 1964.— 46, № 5.— P. 530—535.
258. *Кругленко В. П., Повстяной М. В.* // *Хим.-фармац. журн.*— 1979.— 19, № 7.— С. 61—63.
259. Пат. 3302413 ФРГ, МКИ С 09 D 487/04 / Franke W., Klose W., Arndt F.; Schering AG— № 3302413.8; Заявл. 21.01.83; Оpubл. 26.07.84.
260. *Jacobsen N. W., de Jonge J.* // *Austral. J. Chem.*— 1987.— 40, № 12.— P. 1979—1988.
261. *Кругленко В. П., Повстяной М. В.* // *Химия гетероцикл. соед.*— 1979.— № 11.— С. 1561—1563.
262. *Повстяной М. В., Кругленко В. П., Кочергин П. М.* // *Укр. хим. ж.*— 1976.— 42, № 11.— С. 1166—1170.
263. *Кругленко В. П., Повстяной М. В.* В сб.: *Прогрессивн. технол. переработки натур. и хим. волокон в текст. пром-сти. Тезисы докл.*— (Киев).— 1975.— С. 83—85.
264. *Werbei I. M., Zamori M. L.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1965.— 2, № 3.— P. 287—290.
265. Пат. 70-03096 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Сайкава Исаму, Маэда Тоёо; Тояма кагаку когё кабусики кайся.— № 42-22660; Заявл. 11.04.67; Оpubл. 2.02.70.
266. *Fusco R., Rossi S., Marioni S.* // *Tetrahedron Lett.*— 1965.— № 24.— P. 1965—1969.
267. *Goodman M. M., Paudler W. W.* // *J. Org. Chem.*— 1977.— 42, № 11.— P. 1866—1869.
268. *Goodman M. M., Atwood J. L., Carbin R. et al.* // *Ibid.*— 1976.— 41, № 17.— P. 2860—2864.
269. *Goodman M. M., Paudler W. W.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1977.— 14, № 7.— P. 1221—1223.
270. Пат. 55867 СРР, МКИ С 07 D 55/10 / Cristescu C.: *Institutul de cercetari Chimico-farmaceutice.* № 63689; Заявл. 18.06.70; Оpubл. 12.08.73.
271. *Cristescu C., Silary S.* // *Rev. Roum. Chem.*— 1971.— 16, № 1.— P. 135—141.
272. *Cristescu C.* // *Ibid.*— № 2.— P. 311—318.
273. *Lalezari J.* // *J. Org. Chem.*— 1968.— 33, № 11.— P. 4281—4283.
274. *Lovelette C. A.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1979.— 16, № 3.— P. 555—560.
275. *Шорм Ф., Чернецкий В. П., Хладек С. и др.* // *ДАН СССР.*— 1961.— 137, № 6.— С. 1393—1395.
276. *Fusco R., Trave R.* // *Rend. ist. Combarosci. Pt. J.*— 1957.— 91.— P. 202—207.
277. Пат. 68-27870 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Сайкава Исаму, Такао Сунтаро, Маэда Тоёо; Тояма кагаку когё кабусики кайся.— № 41-11327; Заявл. 26.06.66; Оpubл. 30.11.68.
278. Пат. 68-24425 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Сойкава Исаму, Такено Сунтаро, Маэда Тоёо; Тояма кагаку когё кабусики кайся.— № 41-11326; Заявл. 26.02.66; Оpubл. 22.10.68.
279. Пат. 69-07339 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Сайкава Исаму, Маэда Тоёо; Тояма кагаку когё кабусики кайся.— № 41-33245; Заявл. 26.05.66; Оpubл. 31.03.69.
280. Пат. 65-9030 Япония, МКИ С 07 D 253/06 / Кадамо И., Такаи А., Сайкава И. и др.; Тояма кагаку когё кабусики кайся.— № 38-19234; Заявл. 2.11.61; Оpubл. 11.05.65.
281. *Whiteley M. A., Yapp D.* // *J. Chem. Soc.*— 1927.— № 5.— P. 521—528.
282. *Hadacek J., Slouka J.* // *Facultatis Scientiarum Naturalium Universitatis*

- Purkynianai Brunensis.— 1966.— 7, № 7.— S. 1—119.
283. *Rykowski A., Plus H. C. van der* // *Rec. trav. chim.*— 1976.— 95, № 3.— P. 74.
284. *Kaji K., Kamase H.* // *Chem. and Pharm. Bull.*— 1976.— 24, № 9.— P. 2274—2277.
285. Пат. 248363 ГДР, МКИ С 07 D 499/44, С 07 D 499/54 / *Hanschke K.-G., Heinisch L., Mölmanн H. et al.*— № 2684975; Заявл. 18.10.84; Оpubл. 5.08.87.
286. Пат. 4563456 США, МКИ А 61 К 31/53 / *Kuhla D. E., Studt W. L., Gambell H. F. et al.; Roger, Inc.*— № 570547; Заявл. 13.01.84; Оpubл. 7.01.86.
287. Пат. 1601132 Великобритания, МКИ С 07 D 401/14, А 61 К 31/53 / *Brown T. Ife R.; Smith Kline and French Lab. Ltd.*— № 11757/77; Заявл. 19.03.77; Оpubл. 28.10.81.
288. Пат. 4008232 США, МКИ С 07 D 265/30 / *Lacefield W. B.; Eli Lilly and Co.*— № 676086; Заявл. 12.04.76; Оpubл. 15.02.77.
289. Пат. 3948894 США, МКИ С 07 D 253/06 / *Lacefield W. B.; Eli Lilly and Co.*— № 438156; Заявл. 31.01.74; Оpubл. 6.04.76.
290. *Wasti K., Joullie M. M.* // *Heterocycles.*— 1976.— 4, № 8.— P. 1341—1345.
291. Пат. 3773938 США, МКИ А 61 К 27 / *Miller M. W.; Pfizer Inc.*— № 300561; Заявл. 1.10.72; Оpubл. 20.11.73.
292. Пат. 2344379 Франция, МКИ А 61 К 31/53, С 07 D 253/06 / *Lacefield W. B.; Eli Lilly and Co.*— № 7606854; Заявл. 10.03.76; Оpubл. 7.10.77.
293. Пат. 56-115779 Япония, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / *Мидзута-ни С., Санэмицу Ю., Осно Х. и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.*— № 55-19915; Заявл. 19.02.80; Оpubл. 11.09.81.
294. Пат. 3879186 США, МКИ А 01 N 9/22 / *Wittelbrock L. S.; O. M. Scott and Sons Co.*— № 372600; Заявл. 22.06.73; Оpubл. 22.04.75.
295. Пат. 4647303 США, МКИ А 01 N 9/22, С 07 D 253/06 / *Levitt G.; Du Pont de Nemours and Co.*— № 841108; Заявл. 18.03.86; Оpubл. 3.03.87.
296. Пат. 4678497 США, МКИ А 01 N 9/22, С 07 С 107/04, С 07 С 113/04 / *Petersen W.; Du Pont de Nemours and Co.*— № 818133; Заявл. 13.01.86; Оpubл. 7.07.87.
297. Пат. 4689072 США, МКИ С 07 D 256/06, С 07 D 401/12 / *Levitt G.; Du Pont de Nemours and Co.*— № 890710.— Заявл. 30.07.86; Оpubл. 25.08.87.
298. Пат. 4425155 США, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / *Dumas D.; Du Pont de Nemours and Co.*— № 401513; Заявл. 26.07.82; Оpubл. 10.01.84.
299. Пат. 4564384 США, МКИ А 01 N 43/64 / *Levitt G.; Du Pont de Nemours and Co.*— № 523552; Заявл. 15.08.83; Оpubл. 14.01.86.
300. *Губарь С. И., Шаламай А. С., Лазуркович З. В. и др.* // Физиологически активные вещества. (Киев).— 1988.— № 20.— С. 46—49.
301. *Ibrahim Y. A., Eid M. M., Abdel-Hady S. A. L.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1980.— 17, № 8.— P. 1733—1735.
302. *Molina P., Alajarin M., Zaez J. R.* // *Synthesis (BRD).*— 1984.— № 11.— S. 983—986.
303. *Doleschall G., Leimert K.* // *Period. Polytechn. Chem. Eng. (Budapest).*— 1968.— 12, № 3.— P. 1261—1269.
304. *Albro P. W., Parker C. E., Marbury G. D. et al.* // *Appl. Spectroscopy.*— 1984.— 38, № 4.— P. 556—562.
305. *Ibrahim Y. A., Eid M. M., Bodawzy H. A. et al.* // *Heterocycl. Chem.*— 1981.— 18, № 5.— P. 953—956.
306. *Haipal J., Berenji E.* // *Ibid.*— 1982.— 19, № 2.— P. 309—312.
307. *Neunhoeffer H., Köhler G., Degen H.-J.* // *Liebigs Ann. Chem.*— 1985.— № 1.— S. 78—79.
308. *Zauer K., Puskas J., Nyitrai J. et al.* // *Period. Polytechn. Chem.*— 1965.— 12, № 3.— P. 259—275.
309. *Jackman D. E., Westphal D. B.* // *Synthesis (BRD).*— 1987.— № 12.—

- P. 1134—1136.
310. *Molina P., Alajarin M., Navarro F.* // *Heterocycles.*— 1986.— 24, № 4.— P. 1031—1038.
  311. *Daunis J., Guindo Y., Jacouier R. et al.* // *Bull. Soc. Chim. Fr.*— 1972.— № 4.— P. 1511—1520.
  312. *Daunis J., Jacouier P., Viallefont P.* // *Ibid.*— 1971.— № 10.— P. 3658—3663.
  313. *Миронович Л. М., Промоненков В. К., Богушевич С. Е.* // *Химия гетероцикл. соед.*— 1987.— № 6.— С. 833—835.
  314. *Миронович Л. М., Промоненков В. К., Пономарев Н. В.* // *Укр. хим. ж.*— 1989.— 55, № 8.— С. 846—848.
  315. *Böhnisch V., Burzer G., Neunhoeffer H.* // *Liebigs Ann. Chem.*— 1977.— № 10.— S. 1713—1717.
  316. *Pape B. E., Zabik M.* // *J. Agr. Food. Chem.*— 1972.— 20, № 1.— P. 72—75.
  317. *Миронович Л. М., Промоненков В. К., Крысин В. П.* // *Химия гетероцикл. соед.*— 1986.— № 3.— С. 400—402.
  318. *Stryk F. G.* // *J. Chromatogr.*— 1971.— 56.— P. 345—348.
  319. *Dornow A., Menzel H., Marx P.* // *Chem. Ber.*— 1964.— 57, № 8.— S. 2173—2178.
  320. Пат. 4058525 США, МКИ С 07 D 253/06 / Hofer W., Murer F., Ribel H.-J. et al.; Bayer AG.— № 670911; Заявл. 26.03.76; Оpubл. 15.11.77.
  321. Пат. 2517654 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 55/00 / Hofer W., Ribel H., Rohe L. et al.; Bayer AG.— № P2517654.3; Заявл. 22.04.75; Оpubл. 4.11.76.
  322. Пат. 1593432 Великобритания, МКИ С 07 D 253/06 / Bayer AG.— № 17863/77; Заявл. 6.04.77; Оpubл. 8.03.78.
  323. Пат. 4252944 США, МКИ С 07 D 253/06 / Wiley R. H.— № 133440; Заявл. 24.03.80; Оpubл. 24.02.81.
  324. Пат. 2165554 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Lautelad M., Ley K.; Bayer AG.— № P216554.9; Заявл. 30.12.71; Оpubл. 5.07.73.
  325. Пат. 1542873 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 9/22 / Westphal K., Meiser W., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P1542873.7; Заявл. 16.04.66; Оpubл. 13.07.78.
  326. Пат. 3106797 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / Schwarze W., Kleeman A., Leuchtenberger W.; Degussa AG.— № P3106707.7; Заявл. 23.02.81; Оpubл. 9.09.82.
  327. Пат. 4346229 США, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / Fawzi Maged W.; Du Pont de Nemours and Co.— № 526261; Заявл. 22.11.74; Оpubл. 24.08.82.
  328. Пат. 58674 ПНР, МКИ С 07 D 253/06 / Westphal K., Meiser W., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P.93867; Заявл. 12.04.67; Оpubл. 10.12.69.
  329. Пат. 2417511 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Diskore K., Eue L., Schmidt R. R.; Bayer AG.— № P2417511.7; Заявл. 10.04.74; Оpubл. 30.10.75.
  330. Пат. 66584 СРР, МКИ С 07 D 253/06 / Staicu S. A., Carpin M. T., Mihaiescu M. N. et al.; Combinatul Chimic Victoria.— № 90463; Заявл. 26.05.77; Оpubл. 15.02.79.
  331. Пат. 3008921 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Bonse G., Blank H., Krätzer H.; Bayer AG.— № P3008921.7; Заявл. 8.03.80; Оpubл. 24.09.81.
  332. Пат. 3009043 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Bonse G., Blank H., Krätzer H.; Bayer AG.— № P3009043.3; Заявл. 8.03.80; Оpubл. 24.09.81.
  333. Пат. 4315091 США, МКИ С 07 D 253/06 / Bonse G., Blank H., Krätzer H.; Bayer AG.— № 3008921; Заявл. 8.03.80; Оpubл. 21.02.82.
  334. Пат. 3134230 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Bayer AG.— № P3134230.7; Заявл. 29.08.81; Оpubл. 10.03.83.
  335. Пат. 4309538 США, МКИ С 07 D 253/06 / Schmidt T., Wittig A., Segman H.-P. et al.; Bayer AG.— № 3003541; Заявл. 31.01.80; Оpubл. 5.01.82.
  336. Пат. 4326056 США, МКИ С 07 D 253/06 / Kleemann A., Lehmann E., Klenk H.; Degussa AG.— № 3020370; Заявл. 29.05.80; Оpubл. 20.04.82.

337. Пат. 4328340 США, МКИ С 07 D 253/06 / Bonse G., Blank H., Krätzer H.; Bayer AG.— № 3009043; Заявл. 8.03.80; Оpubл. 4.05.82.
338. Пат. 4408044 США, МКИ С 07 D 253/06 / Schmidt T., Timmler H., Bonse G. et al.; Bayer AG.— № 338811; Заявл. 11.01.82; Оpubл. 4.10.83.
339. Пат. 3003541 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Schmidt T., Wittig A., Sehnepf H.; Bayer AG.— № P3003541.7; Заявл. 31.01.80; Оpubл. 6.06.81.
340. Пат. 3008921 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Bonse G., Blank H., Krätzer H.; Bayer AG.— № P3008921.3; Заявл. 8.03.80; Оpubл. 24.09.81.
341. Пат. 3020370 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Klemann A., Lehmann B., Klenk H.; Degussa AG.— № 3020370A1; Заявл. 29.05.80; Оpubл. 3.12.81.
342. Пат. 3037300 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Kranz E., Findeisen K., Schmidt R. R. et al.; Bayer AG.— № 3037300.3; Заявл. 2.10.80; Оpubл. 27.05.82.
343. Пат. 3135392 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Kranz E., Findeisen K., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P3135392.3; Заявл. 7.09.81; Оpubл. 17.03.83.
344. Пат. 3135413 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Kranz E., Findeisen K., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P3135413.3; Заявл. 7.09.81; Оpubл. 24.03.83.
345. Пат. 2733180 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Klenk H., Schwarze W., Leuchtenberger W.; Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roesler.— № P2733180.3; Заявл. 22.07.77; Оpubл. 25.01.79.
346. Пат. 2398065 Франция, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 9/22 / Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals ROESSLER.— № 2733170; Заявл. 22.07.77; Оpubл. 22.03.79.
347. Пат. 4358590 США, МКИ С 07 D 253/06 / Wiley R.— № 238480; Заявл. 26.02.81; Оpubл. 9.11.82.
348. Пат. 4151355 США, МКИ С 07 D 253/06 / Merz W.; Bayer AG.— № 904072; Заявл. 8.05.78; Оpubл. 24.04.79. Приор. 21.12.74, Пат. 2460880 ФРГ.
349. Пат. 2460889 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Merz W.; Bayer AG.— № 2460880.3; Заявл. 21.12.74; Оpubл. 24.06.76.
350. Пат. 2295032 Франция, МКИ С 07 D 253/06 / Bayer AG.— № 2384912; Заявл. 11.02.75; Оpubл. 20.08.76.
351. Пат. 4614822 США, МКИ С 07 С 51/373 / Jackman Dennis E.; Mobay Chemical Corp.— № 181542; Заявл. 26.08.80; Оpubл. 30.09.86.
352. Минешбиева А. Н., Биглова Р. З., Светкин Ю. В. Химия элементоорганических соединений II, IV, V, VI групп период. системы. Тезисы докл. - Пермь.— 1978. С. 121-126.
353. Пат. 4013649 США, МКИ С 07 D 253/06 / Bogdanowicz M., Spencerroff N. Y.; Du Pont de Nemours and Co.— № 514259; Заявл. 11.10.74; Оpubл. 22.03.77.
354. Eid M. M., Hassan R. A., Kaadry A. M. // Pharmazie.— 1988.— 43, № 3.— P. 162—167.
355. Пат. 1795784 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06 / Westphal K., Meiser W., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P1795784.3; Заявл. 16.04.66; Оpubл. 19.06.75.
356. Пат. 4361437 США, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / Hashimoto S., Oshio H., Mizutani M.; Sumitomo Chemical Co., Ltd.— № 235123; Заявл. 17.02.81; Оpubл. 30.11.82. Приор. 19.02.80, № 55-19913, Япония.
357. Пат. 3102318 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / Schmidt T., Timmler H., Bonse G. et al.; Bayer AG.— № P3102318.3; Заявл. 24.01.81; Оpubл. 26.08.82.
358. Пат. 2366215 ФРГ, МКИ С 07 С 109/14, С 07 С 109/16 / Timmler H., Draber W.; Bayer AG.— № P2366215.3; Заявл. 24.12.73; Оpubл. 27.03.80.
359. Пат. 431674 СССР, МКИ С 07 D 55/10 / Диккорэ К., Драбер В., Ойе Л.; Байер АГ.— № 1749597/23—4; Заявл. 16.02.72; Оpubл. 5.06.74; Бюл. № 21.
360. Пат. 2107757 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 9/22 / Dickore K., Draber W., Eue L.; Bayer AG.— № 2107757.6; Заявл. 18.02.71; Оpubл. 28.02.80.
361. Пат. 553933 СССР, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 9/22 / Тиммлер Т., Дра-



- бер В.; Байер АГ.— № 2086134/04; Заявл. 20.12.74; Оpubл. 5.04.77; Бюл. № 13.
362. Пат. 2364474 ФРГ, МКИ C07D 253/06, C07C 109/16 / Timmler H., Draber W.; Bayer AG.— № P2364474.3; Заявл. 24.12.73; Оpubл. 26.06.75.
363. Пат. 2256163 Франция, МКИ C07D 253/06, C07C 109/2 / Bayer AG.— № 2364474; Заявл. 24.12.73; Оpubл. 22.08.75.
364. Пат. 4057546 США, МКИ C07D 253/06 / Timmler H., Draber W.; Bayer AG.— № 625277; Заявл. 23.10.75; Оpubл. 8.11.77. Приор. 24.12.73, Пат. 2364474 ФРГ.
365. Пат. 3910909 США, МКИ C07D 253/06 / Draber W., Dickore K., Timmler H.; Bayer AG.— № 2138031; Заявл. 29.07.71; Оpubл. 7.10.75.
366. Пат. 2138031 ФРГ, МКИ C07D 253/06, A01N 9/22 / Draber W., Dickore K., Timmler H.; Bayer AG.— № P2138031.3; Заявл. 29.07.71; Оpubл. 19.04.79.
367. Пат. 1547854 Франция, МКИ C07D 253/06, A01N 9/22 / Fawzi M.; Du Pont de Nemours and Co.— № 129794; Заявл. 28.11.66; Оpubл. 29.11.68.
368. Пат. 1795825 ФРГ, МКИ C07D 253/06, A01N 9/22 / Westphal K., Meiser W., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P1795825.7; Заявл. 16.04.66; Оpubл. 11.11.76.
369. Schmidt R. R., Draber W., Eue L. et al. // Pestic. Sci.— 1975.— 6, № 3.— P. 239—244.
370. Пат. 2647460 ФРГ, МКИ C07D 409/04, C07D 405/04 / Timmler H., Draber W., Eue L.; Bayer AG.— № P2647460.3; Заявл. 21.10.76; Оpubл. 21.04.78.
371. Draber W., Timmler H., Dickore K. et al. // Liebigs Ann. Chem.— 1976.— № 12.— S. 2206—2221.
372. Пат. 2556835 ФРГ, МКИ C07D 253/06 / Neunhoeffer H., Degen H.-I.; BASF AG.— № P2556835.3; Заявл. 17.12.75; Оpubл. 30.06.77.
373. Пат. 2147748 Франция, МКИ C07D 55/00, A01N 9/22 / Bayer AG.— № P2138031.4; Заявл. 29.07.71; Оpubл. 13.04.73; Приор. 29.07.71. Пат. 2138031.4 ФРГ.
374. Пат. 4362550 США, МКИ C07D 253/06, A01N 43/64 / Miesel J.; Eli Lilly and Co.— № 333134; Заявл. 21.12.81; Оpubл. 7.12.82.
375. Пат. 56—152468 Япония, МКИ C07D 253/06, A01N 43/64 / Мидзутани Расин, Цусимо Кадзуо, Миноре Кодзе и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 55—56455; Заявл. 28.04.80; Оpubл. 26.11.81.
376. Sanemitsu Y., Nakajima J., Shirokita M. // J. Heterocycl. Chem.— 1982.— 19, № 6.— P. 1583—1584.
377. Фоменко В. И., Геоня Н. И., Липницкий В. В. и др. // Физиологически активные вещества. (Киев). 1975. № 7. С. 64—68.
378. Дыченко А. И., Пупко Л. С., Пелькис П. С. // Химия гестероникл. соед.— 1975.— № 9.— С. 1290—1291.
379. Салдабад Н. О., Алексеева Л. Н., Бризга Б. А. и др. // Хим.-фармац. ж.— 1968.— 22, № 11.— С. 38—41.
380. Пат. 56—63969 Япония, МКИ C07D 253/06, A01N 43/04 / Мидзутани Масакито, Санэмичу Ютака, Като Харухико и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 54—140915; Заявл. 30.10.79; Оpubл. 30.05.81.
381. Пат. 56—65879 Япония, МКИ C07D 253/06, A01N 43/64 / Мидзутани Масакито, Санэмичу Ютака, Като Харухико и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 54—142539; Заявл. 1.11.79; Оpubл. 3.06.81.
382. Пат. 4327094 США, МКИ C07D 253/06, A01N 43/64 / Mizutani M., Tashima K., Sanemitsu Y., et al.; Sumitomo Chemical Co., Ltd. - № 225749; Заявл. 16.01.81; Оpubл. 27.04.82; Приор. 29.01.80, № 55—9544 Япония.
383. Пат. 1770750 ФРГ, МКИ C07D 253/06, A01N 9/22 / Meiser W., Eue L., Hack H. et al.; Bayer AG.— № P1770750.3; Заявл. 29.06.68; Оpubл. 31.01.80.
384. Пат. 2003144 ФРГ, МКИ C07D 253/06, A01N 9/22 / Lautelat M., Kabbe H., Ley K.; Bayer AG.— № P2003144.3; Заявл. 29.07.71; Оpubл. 3.05.79.
385. Пат. 2165554 ФРГ, МКИ C07D 253/06 / Lautelat M., Ley K.; Bayer AG.—

- № P2165554.9; Заявл. 30.12.71; Оpubл. 5.07.73.
386. *Hadacek J., Slouka J.* // Folia Facultatis Scientiarum Naturalium Universitatis Purkynianae Brunensis.— 1970.— 11, № 4.— С. 1—123.
387. *Mansour A. K., Eid M. M., Hassan R. A. et al.* // J. Heterocycl. Chem.— 1988.— 25, № 1.— Р. 279—283.
388. *Neunkhoeffer H., Böhnisch V.* // Liebigs Ann. Chem.— 1976.— № 1.— С. 153—162.
389. *Беляев Е. Ю., Горностаев Л. М., Левдинский В. А.* // Химия гетероцикл. соед.— 1975.— № 11.— С. 1571—1572.
390. Пат. 1541310 Франция, МКII C07D 253/06 / BASF AG.— № 4692; Заявл. 18.06.76; Оpubл. 28.09.79.
391. Пат. 4042587 США, МКII C07D 253/08 / Weitz H. M., Fischer R., Lenke L.; BASF AG.— № 2527490; Заявл. 20.06.75; Оpubл. 16.08.77.
392. Пат. 4042588 США, МКII C07D 253/06 / Weitz H. M., Fischer R., Lenke D.; BASF AG.— № 2528285; Заявл. 25.06.75; Оpubл. 16.08.77.
393. Пат. 2314919 Франция, МКII C07D 253/08, A01N 9/22 / BASF AG.— № 2527490.2; Заявл. 20.06.75; Оpubл. 25.02.77.
394. Пат. 3168 Япония, МКII C07D 253/06 / Сасаки Тадаси, Вагари Кацумаро; Такада якухити коге кабусики кайся.— № 39—21872; Заявл. 17.04.64; Оpubл. 10.02.67.
395. Пат. 480795 Швейцария, МКII A01N 9/22 / Ebner Суло; Sandoz AG.— № 2961/67; Заявл. 1.03.67; Оpubл. 31.12.69.
396. *Matolcsu G., Bordes B.* // Acta Phytopath. Acad. Sci. Hung.— 1969.— 4, № 2—3.— С. 197—201.
397. *Busch H., Kuspert K.* // J. prakt. Chem.— 1936.— 144, № 3.— С. 273—278.
398. *Швайка О. П., Фоменко В. И.* // Химия гетероцикл. соед.— 1976.— № 5.— С. 635—640.
399. *Molina P., Alajarin M., Lopez-Leonardo C. et al.* // Tetrahedron.— 1987.— 43, № 4.— Р. 791—797.
400. Пат. 2620370 ФРГ, МКII C07D 253/06 / Draber W., Dickore K., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P2620370.3; Заявл. 8.05.76; Оpubл. 17.11.77.
401. Пат. 2540958 ФРГ, МКII C07D 253/06, A01N 9/22 / Draber W., Dickore K., Timmler H. et al.; Bayer AG.— № P2540958.3; Заявл. 13.09.75; Оpubл. 17.03.77.
402. Пат. 2613434 ФРГ, МКII C07D 253/06, A01N 5/00 / Sirgenberg W., Eue L., Schmidt R.; Bayer AG.— № P2613434.3; Заявл. 30.03.76; Оpubл. 13.10.77.
403. А. с. 226916 ЧССР, МКII C07D 253/08 / Beska E., Kuruc L., Колеспу V. et al.— № 8609—81; Заявл. 24.11.81; Оpubл. 15.06.86.
404. А. с. 226914 ЧССР, МКII A01N 47/28 / Varkonda S., Beska E., Kuruc L. et al.— № 8607—81; Заявл. 24.11.81; Оpubл. 15.05.86.
405. А. с. 226915 ЧССР, МКII A01N 47/28 / Varkonda S., Hyllova O., Beska E. et al.— № 8608—81; Заявл. 24.11.81; Оpubл. 15.05.86.
406. Пат. 3510794 ФРГ, МКII C07D 253/06, A01N 43/77 / Müller К.-H., Roy W., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P3510794.7; Заявл. 25.03.85; Оpubл. 25.09.86.
407. Пат. 3421649 ФРГ, МКII C07D 253/06 / Faus R., Findeisen K., Müller К. H. et al.; Bayer AG.— № P3421649.9; Заявл. 9.06.84, Оpubл. 12.12.85.
408. Пат. 4614199 США, МКII C07D 253/06 / Tocker S.; Du Pont de Nemours and Co.— № 681260; Заявл. 13.12.80; Оpubл. 30.09.86.
409. Пат. 58—50988 Япония, МКII C07D 253/06 / Байер АГ.— № 48—86878; Заявл. 3.08.73; Оpubл. 14.11.83. Приор. 3.08.72, № 2238206.5 ФРГ.
410. Пат. 3510786 ФРГ, МКII C07D 253/06, A01N 43/70 / Müller К.-H., Roy W., Santel R. et al.; Bayer AG.— № 35107863; Заявл. 25.03.85; Оpubл. 25.09.86.
411. Пат. 3510785 ФРГ, МКII C07D 253/06, A01N 43/707 / Roy W., Santel H.-J., Schmidt R. R.; Bayer AG.— № 35107855; Заявл. 25.03.85; Оpubл. 25.09.86.
412. Пат. 3510793 ФРГ, МКII C07D 253/06, A01N 43/707 / Roy W., Müller К.-H., Santel H.-J. et al.; Bayer AG.— № 35107936; Заявл. 25.03.85;

- Опубл. 25.09.86.
413. Пат. 4405779 США, МКИ С07D 253/06 / Wiley R.; Du Pont de Nemours and Co. № 281699; Заявл. 9.07.81; Опубл. 20.09.83.
  414. Пат. 3905801 США, МКИ А01N 9/22 / Fawzi M.; Du Pont de Nemours and Co.— № 597836; Заявл. 28.11.66; Опубл. 16.09.75.
  415. Пат. 59—118776 Япония, МКИ 253/06, А01N 43/64 / Мидзугаки Масато, Сато Ре, Саэмицу Ютака и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 57—231287; Заявл. 27.12.82; Опубл. 9.07.84.
  416. Dornow A., Pietsch H., Marx P. // Chem. Ber.— 1964.— 97, № 9.— S. 2647—2648.
  417. Hetzheim A., Schneider S., Singelman S. // Z. Chem.— 1978.— 18, № 4.— S. 136—137.
  418. Dornow A., Pietsch H. // Chem. Ber.— 1967.— 100, № 8.— S. 2585—2592.
  419. Dornow A., Marx P. // Ibid.— 1964.— 97, № 9.— S. 2640—2646.
  420. Golgolab H., Lalezari J., Hosseini-Gohari L. // J. Heterocycl. Chem.— 1973.— 10, № 2.— P. 387—390.
  421. Hetzheim A., Schneider D. // Pharmazie.— 1987.— 42, № 8.— S. 547.
  422. Lemperi K., Zauer K. // Acta Chim. Acad. Sci. Hung.— 1972.— 71, № 3.— P. 371—379.
  423. Пат. 3240308 ФРГ, МКИ С07D 253/06, А01N 43/64 / Kranz E., Lautelat M., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P3240308.9; Заявл. 30.10.82; Опубл. 3.05.84.
  424. Пат. 58-216172 Япония, МКИ С07D 253/06, А01N 43/64 / Накаяма К., Мидзугаки Р., Сиросита М.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 57—100097; Заявл. 10.06.82; Опубл. 15.12.83.
  425. Пат. 4632694 США, МКИ А01N 43/707, С07D 253/06 / Tocrer Stanley.; Du Pont de Nemours and Co.— № 740031; Заявл. 31.05.85; Опубл. 30.12.86.
  426. Пат. 58-216173 Япония, МКИ С07D 253/06, А01N 43/64 / Накаяма К., Мидзугаки Р., Сиросита М.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 57—100098; Заявл. 10.06.82; Опубл. 15.12.83.
  427. Пат. 2938384 ФРГ, МКИ С07D 253/06, А01N 43/64 / Dickore K., Sasse K., Eue L. et al.; Bayer AG. № P2938384.9; Заявл. 22.09.79; Опубл. 23.04.81.
  428. Пат. 3035021 ФРГ, МКИ С07D 253/06, А01N 43/64 / Draber W., Schmidt R. R., Eue L.; Bayer AG.— № 3035021.1; Заявл. 17.09.80; Опубл. 22.04.82.
  429. Пат. 3201110 ФРГ, МКИ С07D 253/06, А01N 43/64 / Kranz E., Findeisen K., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P3201110.5; Заявл. 15.01.82; Опубл. 28.07.83.
  430. Bahae E. S., Badawy M. A., Abdel-Hadu S. A. et al. // Heterocycles.— 1983.— 20, № 1.— P. 51—52.
  431. Mansour J. K., Ibrahim J. A. // J. prakt. Chem.— 1973.— 315, № 2.— P. 221—226.
  432. Пат. 1795784 ФРГ, МКИ С07D 253/06 / Westphal K., Meiser W., Eue L. et al.; Bayer AG.— № 1795784.3; Заявл. 16.04.66; Опубл. 19.06.75.
  433. Пат. 4759795 США, МКИ С07D 253/06 / Tocker S.; E. I. Du Pont de Nemours and Co.— № 859783; Заявл. 5.05.86; Опубл. 26.02.88.
  434. Пат. 3339858 ФРГ, МКИ С07D 253/06 / Schmidt T.; Bayer AG.— № 3339858.5; Заявл. 4.11.83; Опубл. 15.05.85.
  435. Пат. 59—141571 Япония, МКИ С07D 253/06, А01N 43/64 / Мидзугаки Масато, Сато Ре, Миццу Минору и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 58—15836; Заявл. 1.02.83; Опубл. 14.08.84.
  436. Пат. 3897429 США, МКИ С07D 55/10 / Haglid F. R.; E. I. Du Pont de Nemours and Co.— № 474436; Заявл. 29.05.74; Опубл. 29.07.75.
  437. Пат. 3890317 США, МКИ С07D 55/10 / Haglid F. R.; E. I. Du Pont de Nemours and Co.— № 474876; Заявл. 13.06.74; Опубл. 17.06.75.
  438. Пат. 4035364 США, МКИ С07D 253/06 / Dickore K., Merz W., Dahm J. et al.; Bayer AG.— № 708674; Заявл. 26.07.76; Опубл. 12.07.77.
  439. Пат. 3905973 США, МКИ С07D 253/06 / Gobeil R., Haglid F.; E. I. Du

- Pont de Nemours and Co.— № 417069; Заявл. 19.11.73; Опубл. 16.09.75.
440. Пат. 3339859 ФРГ, МКИ С07Д 253/06, А01N 43/64 / Schmidt T.; Bayer AG.— № 3339859.3; Заявл. 4.11.83; Опубл. 15.05.85.
441. Пат. 3510792 ФРГ, МКИ С07Д 253/06, А01N 43/707 / Roy W., Santel H.-J., Schmidt R. R.; Bayer AG.— № 3510792.3; Заявл. 25.03.85; Опубл. 25.09.86.
442. Пат. 59—137471 Япония, МКИ С07Д 253/06, А01N 43/64 / Мндзутани Масато, Сато Иоси, Саэмицу Ютака и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 58—10182; Заявл. 24.01.83; Опубл. 7.08.84.
443. *Kisa E., Hodacek J., Stourac V.* // Folia prirodoved fak. УИЕР Врне.— 1976.— 16, № 7.— С. 1—120.
444. *Daunis J., Jagouier R., Viallefont P.* // Bull. Soc. Chim. Fr.— 1969.— № 7.— Р. 2492—2501.
445. Пат. 59—21672 Япония, МКИ С07Д 253/06, А01N 43/64 / Мндзутани Масато, Саэмицу Ютака, Хасимото Сюнъити; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 57—132881; Заявл. 28.07.82; Опубл. 3.02.84.
446. Пат. 59—21673 Япония, МКИ С07Д 253/06, А01N 43/64 / Мндзутани Масато, Саэмицу Ютака, Хасимото Сюнъити; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 57—132882; Заявл. 28.07.82; Опубл. 3.02.84.
447. *Sanemitsy Y., Nakajama J., Shiroshita M.* // J. Heterocycl. Chem.— 1983.— 20, № 6.— Р. 1671—1675.
448. *Sanemitsy Y., Nakajama J., Mizutani M.* // Ibid.— 1984.— 21, № 3.— Р. 639—641.
449. Пат. 540570 СССР, МКИ С07Д 253/06, А01N 9/22 / Драбер В., Тиммлер Т., Ойс Л. и др.; Байер АГ.— № 2060768/23—4; Заявл. 16.09.74; Опубл. 25.12.76; Бюл. № 47.
450. Пат. 2346936 ФРГ, МКИ 253/06, А01N 43/64 / Draber W., Timmler H., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P2346936.6; Заявл. 18.09.73; Опубл. 6.05.82.
451. *Eid M. M., Vadawu M. A., Chazaba M. A. H. et al.* // J. Heterocycl. Chem.— 1983.— 20, № 6.— Р. 1709—1711.
452. А. с. 1348339 СССР, МКИ С07Д 253/06, С08I 9/02 / Миронович Л. М., Промоненков В. К., Чаввич Т. А. и др.; Черниговский филиал Киев. политехн. ин-та.— № 4043108/28—04; Заявл. 21.02.86; Опубл. 30.10.87;— Бюл. № 40.
453. Справочник по пестицидам / Под ред. Мельникова Н. Н., Новожилова К. В., Белана С. Р. и др.— М.: Химия, 1985.— 352 с.
454. Crop Protect. Counier.— 1975.— 15, № 1—2.— Р. 4—5.
455. *Barrentine W. L., Edwards C., Hartwig Jr. E. E.* // Agron J.— 1976.— 68, № 2.— Р. 351—353.
456. *Duke W.* // Northeastern Weed Sci. Soc. Proc. of the thirtieth annual Meeting.— 1976.— 30.— Р. 13—16.
457. *Hardcastle W.* // Pestic. Sci.— 1975.— 6, № 6.— Р. 589—594.
458. *McWhorter C. G., Barrentine W. L.* // Weed Sci.— 1975.— 23, № 5.— Р. 386—390.
459. *McWhorter C., Anderson J.* // Ibid.— 1976.— 24, № 4.— Р. 385—390.
460. *Jeffery L. S., Connell J., McCutchen T. et al.* // Ibid.— Р. 202—204.
461. *Crawford S., Rogers R.* // Proc. 28th annual meet. Southern Weed Sci. Soc. January 26.— 1975.— 28.— Р. 22—23.
462. *Kampe W.* // Gemüse.— 1975.— 11, № 6.— С. 177—180.
463. *Mohammed E., Sweet R.* // North. Weed Sci. Soc. Proc. 30 ann. meeting.— 1976.— 30.— Р. 174—179.
464. *Велев Б., Ранков В.* // Растительно-защитна наука. (НРБ).— 1976.— № 3.— С. 132—139.
465. *Velev B., Rankov V.* // Roczn. glebozn.— 1975.— 26, № 2.— Р. 223—232.
466. *Оленков Е., Велев Б., Ранков В.* // Междунар. с.-х. ж.— 1975.— № 6.— С. 59—62.
467. *Велев Б.* // Градин. и лозарска наука. (НРБ).— 1976.— 13, № 1.— С. 72—78.
468. *Gy A.* // Magyar Mezogazd.— 1976.— 31, № 9.— С. 8.
469. *Eue L., Tietz H.* // Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer.— 1970.— 23,

№ 3.— S. 217—227.

470. *Rujer R.* // Mitt. Schweiz Landwirtsch.— 1974.— 22, № 2.— S. 40—45.
471. *Ostojic Z.* // Agron. Glasnik (Zagreb).— 1975.— 37, № 1—4.— S. 89—96.
472. *Mannall H., Forrest J.* // Proc. 12th Brit. Weed Control Conf.— 1974.— № 2.— P. 549—556.
473. *Pritshard M. K., Warren G. F.* // Feed. Sci.— 1980.— 28, № 2.— P. 186—189.
474. *Murphy H., Goven M.* // Northeast Weed Sc. Soc. Proc. of the thirtieth annual Meeting.— 1976.— 30.— P. 235—238.
475. *Murphy H., Goven M.* // Ibid.— 1976.— 30.— P. 249—251.
476. *Murphy H., Goven M.* // Ibid.— P. 243—245.
477. О новом гербициде NTN-7170 // Нояку Кэнью.— 1976.— 22, № 4.— С. 40—43.
478. Пат. 2620371 ФРГ, МКИ А01N 9/22 / Schmidt R. R., Eue L., Rohe L.; Bayer AG.— № P2620371.3; Заявл. 8.05.76; Оpubл. 17.11.77.
479. Пат. 3508530 ФРГ, МКИ C07D 231/12, А01N 43/50 / Elbe H.-Z., Lunkenheimer W., Fedtke C.; Bayer AG.— № 3508530.7; Заявл. 9.03.85; Оpubл. 18.09.86.
480. Пат. 3539994 ФРГ, МКИ А01N 47/28, 43/38, 47/20 / Lunkenheimer W., Hsuwung G., Marzolph G. et al.; Bayer AG.— № P3539994.5; Заявл. 12.11.85; Оpubл. 14.05.87.
481. А. с. 36074 НРБ, МКИ А01N 47/28 / Хлебарова Н. Б., Георгиев Г. Г., Тончев Т. А. и др.— № 01155; Заявл. 31.05.83; Оpubл. 28.09.84.
482. Пат. 3334421 ФРГ, МКИ А01N 47/22 / Ditgens K., Lunkenheimer W., Fedtke C.; Bayer AG.— № P3334421.3; Заявл. 23.09.83; Оpubл. 18.04.85.
483. Пат. 59—89605 Япония, МКИ А01N 43/64, А01N 41/06 / Хасimoto Сюнъити, Иосида Р.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 57—200868; Заявл. 15.11.82; Оpubл. 23.05.84.
484. *Beets M.* In: Proc. 28th. N. Z. Weed and Pest. Contr. Conf. Angus Inn. Hastings. 1975.— P. 39—41.
485. *Bartl P., Korte F.* // Chemosphere.— 1975.— 4, № 3.— S. 169—172.
486. *Bartl P., Korte F.* // Ibid.— S. 173—176.
487. *Bartl P., Parlar H., Korte F.* // Z. Naturforsch.— 1976.— 31, № 8.— S. 1122—1126.
488. *Baumann R., Parlar H., Korte F.* // Chemosphere.— 1979.— 8, № 11—12.— S. 869—872.
489. *Webster G. R. B., Reimer G.* // Weed Res.— 1976.— 16, № 3.— P. 191—196.
490. *Rozanski L.* // Wiad Chem.— 1987.— 41, № 1.— P. 55—76.
491. *Hargroder F. G., Rogers R. L.* // Weed Sci.— 1974.— 22, № 3.— P. 238—245.
492. *Mageot B., Slife F., Rieck C.* // Ibid.— 1979.— 27, № 3.— P. 267—269.
493. *Trebsi A., Wietoska H.* // Z. Naturforsch.— 1975.— 30C, № 7—8.— S. 499—504.
494. *Callija P. E., Barrio D. C. R., Arranz C. A. et al.* // Afinidad.— 1987.— 44, № 410.— P. 301—304.
495. *Callihan R. H., Stallknecht G. F., Dwelle R.-B. et al.* // Amer. Potato J.— 1976.— 53, № 7.— P. 253—260.
496. *Цветкова Ц., Сергеева Д., Григорова Д.* // Ветеринарномед. науки.— 1976.— 13, № 2.— С. 100—104.
497. Ins. Technique Franc. de la Betterave Industrielle Compte Rendes des Travaux Effectives 1974.— 1975.— P. 259—274.
498. *Хак Г.* // Сб. VIII Междунар. конгр. по защите раст. Докл. и сообщ. Секц. 3. Хим. метод борьбы. Ч. 2.— М., 1975.— С. 574—575.
499. *Belien J. M., Salembier J. F., Gomand M.* // Publs. Inst. belge amelior better.— 1975.— 43, № 3.— P. 119—135.
500. *Пенков И. А., Датскова Н. М., Бойко А. С.* // Химия в с. х.— 1982.— № 2.— С. 35.
501. Пат. 3206234 ФРГ, МКИ А01N 43/64, А01N 35/08 / Schmidt R. R., Gauss W., Draber W.; Bayer AG.— № P3206234.6; Заявл. 20.02.82; Оpubл.

- 29.09.83.
502. Пат. 2815287 ФРГ, МКИ А01N 9/22 / Bieringer H., Handte R.; Hoechst AG.— № P2815287.6; Заявл. 8.04.78; Оpubл. 18.10.79.
503. *Gnusowski B., Zalecki R.* // *Herba pol.*— 1986.— 32, № 1.— P. 33—38.
504. Пат. 2528302 ФРГ, МКИ А01N 9/22 / Schmidt R. R., Draber W.; Bayer AG.— № P2528302.6; Заявл. 25.06.75; Оpubл. 13.01.77.
505. Пат. 2627787 ФРГ, МКИ А01N 9/22 / Schmidt R. R.; Bayer AG.— № P2627787.6; Заявл. 22.06.76; Оpubл. 5.01.78.
506. Пат. 3238007 ФРГ, МКИ С07D 295/10, А01N 43/64 / Ditzgens K., Heinenmann U., Lurkenheimers W. et al.; Bayer AG.— № P3238007.3; Заявл. 13.10.82; Оpubл. 19.04.84.
507. Пат. 2238206 ФРГ, МКИ С07D 55/10 / Dickore K., Draber W., Timmler H. et al.; Bayer AG.— № P2238206.3; Заявл. 3.08.72; Оpubл. 14.02.74.
508. Пат. 659363 Швейцария, МКИ А01N 43/707 / Eue L., Schmidt R. R., Dickore K.; Bayer AG.— № 1858/86; Заявл. 16.03.84; Оpubл. 30.01.87.
509. Пат. 59—147704 Япония, МКИ А01N 43/64, А61N 33/18 / Накаяма Исаму, Мидзутани Масато, Дзэка Минори и др.; Сумнтомо кагаку когё к. к.— № 58—21133; Заявл. 10.02.83; Оpubл. 25.08.84.
510. Пат. 3323934 ФРГ, МКИ С07D 253/06, А01N 43/64 / Kraatz E., Findeisen K., Filge H. et al.; Bayer AG.— № P3323934.7; Заявл. 2.07.83; Оpubл. 3.01.85.
511. Пат. 3323933 ФРГ, МКИ С07D 253/06, А01N 43/64 / Kraatz E., Findeisen K., Eue L. et al.; Bayer AG.— № P3323933.7; Заявл. 2.07.83; Оpubл. 3.01.85.
512. Пат. 61—134389 Япония, МКИ С07D 401/2, А61K 31/53 / Хиран К., Сугимито Х., Мидзусита И.; Сионоги сэйяку к. к.— № 59—257113; Заявл. 4.12.84; Оpubл. 21.06.86.
513. *Mansour A. K., Eid M. M., Hassan R. R.* et al. // *J. Heterocycl. Chem.*— 1988.— 25, № 1.— P. 279—283.
514. *Shibamoto S., Nishimura T.* // *J. Pharm. Soc. Jap.*— 1987.— 107, № 4.— P. 301—307.
515. *Промоченков В. К., Миронович Л. М.* ВНИИХСЗР. Москва.— 1986.— 40 с. Бнбл. 188. Деп. в ОНИИТЭХИМ 11.02.86, № 238—ХП.
516. Пат. 3531919 ФРГ, МКИ С07D 253/06, С07D 401/10 / Rösner M., Raether W.; Shoench AG.— № P3531919.4; Заявл. 7.09.85; Оpubл. 19.03.87.
517. *Gingras B. A., Suprunchuk T., Bayley C. H.* // *Can. J. Chem.*— 1962.— 40, № 5.— P. 1053—1059.
518. *Mustafa A., Asker W., Harhash A. H.* et al. // *Liebigs Ann. Chem.*— 1968.— 713, № 2.— S. 151—161.
519. *Joshi K. C., Dubey K., Dandia A.* // *Heterocycles.*— 1981.— 16, № 9.— P. 1545—1553.
520. *Ibrahim E. A., Dine S. A., Soliman F. S.* et al. // *Z. Naturforsch.*— 1978.— 33b, № 12.— P. 1503—1507.
521. *Paudler W. W., Lee J.* // *J. Org. Chem.*— 1971.— 30, № 25.— P. 3921—3925.
522. *Vinot N., M'Packo J. P.* // *Compt. Rend.*— 1970.— 270C.— P. 1042—1044.
523. *Vinot N., M'Packo J. P.* // *Bull. Soc. Chim. Fr.*— 1972.— № 12.— P. 4637—4642.
524. *Adams J., Shepherd R. G.* // *Tetrahedron Lett.*— 1968.— № 23.— P. 2747—2750.
525. *Rasmussen A., Rise F., Undheim K.* // *Acta Chem. Scand.*— 1985.— 39B, № 4.— P. 235—240.
526. *Palmer M. N., Preston P. N., Stevens H. F. G.* // *Ogr. Mass. Spectrom.*— 1971.— 5, № 19.— P. 1085—1092.
527. *Pinson J., M'Packo J. P., Vinot N.* // *Can. J. Chem.*— 1972.— 50, № 10.— P. 1581—1590.
528. *Daunis J., Jacquier K., Pigiere C.* // *Tetrahedron.*— 1974.— 30, № 17.— P. 3171—3175.
529. *Lee J., Paudler W. W.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1972.— 9, № 5.— P. 995—999.

530. *Brugger H., Wamhoff H., Korte F.* // *Liebigs Ann. Chem.*— 1972.— № 1.— S. 101—105.
531. *Uchytílova V., Fiedler P., Prystas M. et al.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1971.— 36, № 5.— P. 1955—1963.
532. *Daunis J.* // *Bull. Soc. Chim. Fr.*— 1974.— № 5—6.— P. 999—1000.
533. *Daunis J.* // *Ibid.*— 1973.— № 6.— P. 2126—2129.
534. *Nalepa K., Bekarek V., Slouka J.* // *J. Prakt. Chem.*— 1972.— 314, № 5.— 6.— S. 851—856.
535. *Hirao T., Masunaga T., Ohshiro Y. et al.* // *Synthesis (BRD).*— 1983.— № 6.— S. 477—478.
536. *Sen Gupta Anilk, Bhattachorija Japas, Najela Konchan* // *Heterocycles.*— 1984.— 21, № 2.— P. 499.
537. *Pitet G., Consse H., Mouzin G. et al.* // *Poll. Chim.*— 1981.— 120, № 9.— P. 516—524.
538. Пат. 59—196874 Япония, МКІІ С07D 253/06, А61К 31/53 / Тэратн Цутому, Слокава Иогнн. Окумара Кадзуо и др.; Фудзисава Якухин когё к. к.— № 58—72013; Заявл. 22.04.83; Оpubл. 8.11.84.
539. Пат. 2383176 Франция, МКІІ С07D 253/06, А61К 31/53 / Pitet G., Mouzin G., Consse H.; Pierre fabre S. A.— № 7707245; Заявл. 9.03.77; Оpubл. 6.10.78.
540. Пат. 493250 Австралия, МКІІ С07D 253/06, А61К 31/53 / Lacefield W., Kolho P.; Eli Lilly and Co.— № 11685/76; Заявл. 4.03.76; Оpubл. 12.05.78.
541. Пат. 4190725 США, МКІІ С07D 253/06 / Lacefield W.; Eli Lilly and Co.— № 952375; Заявл. 18.10.78; Оpubл. 26.02.80.
542. *Bonnand B., Consse H., Noel J. P. et al.* // *J. Lab. Comp. and Radiopharmaceuticals.*— 1985.— 22, № 1.— P. 95—100.
543. *Олейник А. Ф., Модникова Т. А., Новицкий К. Ю.* и др. // *Хим.-фармац. ж.*— 1974.— 8, № 5.— С. 7—13.
544. *Томчин А. Б., Лепн Ю. В., Тимофеева Т. Н.* // *Ж. орган. химии.*— 1974.— 10, № 9.— С. 2002—2003.
545. *Повалеева О. С., Родионов В. Я., Суворов П. Н.* // *Там же.*— 1984.— 20, № 4.— С. 849—860.
546. *Taylor E. S., Macor J. E.* // *Tetrahedron Lett.*— 1986.— 27, № 4.— P. 431—432.
547. *Pitet G., Consse H., Mauzin G.* // *Boll. Chim. Farm.*— 1980.— 119, № 8.— P. 469—482.
548. *Joshi K. C., Dubey K., Dandia A.* // *J. Indian. Chem. Soc.*— 1983.— 60, № 4.— P. 369—372.
549. *Konno S., Yamanaка H., Fujita F. et al.* // *Якугаку дзасси. J. Pharm. Soc. Jap.*— 1988.— 108, № 2.— P. 142—149.
550. Пат. 136962 ГДР, МКІІ С07D 251/16 / Willitzer H., Tonew M., Tolew E.; Akademie der Wissenschaften der DDR, Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie.— № 205869; Заявл. 8.06.78; Оpubл. 8.09.79.
551. *Kłosa J.* // *Arch. Pharm.*— 1955.— 288, № 10.— S. 465—469.
552. *Jaroczynska J., Masłowska J.* // *Lesz. nank Plodz. Technol. i chem. spoz.*— 1985.— № 39.— P. 55—70.
553. *Masłowska J., Jaroczynska J.* // *Biotechnol. i Chem. zywn. Ses. nauk 6—7 wrzes 1985, 40 lat. Plodz. 35 lat Wydz. Chem. spoz. Lodz.*— 1985.— P. 96—100.
554. *Rossi S.* // *Gazz. Chim. Ital.*— 1953.— 3, № 2.— P. 133—143.
555. *Lalezari J., Golgolab H.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1970.— 7, № 3.— P. 689—691.
556. *Lalezari J., Sharghi N., Shajiee A. et al.* // *Ibid.*— 1969.— 6, № 3.— P. 403—404.
557. *Lalezari J., Shajiee A., Yalpani M.* // *Tetrahedron Lett.*— 1969.— № 8.— P. 3059.
558. *Daunis J., Pigiere C.* // *Bull. Soc. Chim. Fr.*— 1973.— № 7—8.— P. 2493—2497.

559. *Shafiee A., Lalezari J.* // J. Heterocycl. Chem.— 1971.— 8, № 6.— P. 1011—1014.
560. *Лозанова-Бойчева Х., Калчева В., Симов Д.* // Год Висш. хим.-технол. ин-т. (Бургас).— 1983.— 18, № 2а.— С. 87—98.
561. Пат. 4618610 США, МКИ C07D 253/06 / Teraji Tratomu, Shiokawa Yonichi, Okumara Sakai et al.; Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.— № 603173; Заявл. 23.04.84; Оpubл. 21.10.86; Приор. 22.04.83, № 58—72013 Япония.
562. *Szekeres G., Robins R., Dea P.* et al. // J. Org. Chem.— 1973.— 38, № 19.— P. 3277—3281.
563. *Sasaki T., Minamoto K.* // Ibid.— 1966.— 31, № 22.— P. 3914—3917.
564. *Mansour P. K., Ibrahim Y. A.* // J. prakt. Chem.— 1972.— 314, № 5—6.— S. 896—900.
565. *Pochat F.* // Tetrahedron Lett.— 1981.— 22, № 37.— P. 3539—3596.
566. *Regitz M., Stadler D.* // Chem. Ber.— 1968.— 101, № 24.— S. 2351—2359.
567. *Niedbala U., Vorbrüggen H.* // J. Org. Chem.— 1974.— 39, № 25.— P. 3668—3671.
568. *Daunis J., Jacquier R.* // Bull. Soc. Chim. Fr.— 1973.— № 10.— P. 559—563.
569. *Nalepa K., Slouka J.* // Monatsh. Chem.— 1967.— 98, № 2.— S. 412—416.
570. *Domany Gy., Nyitrai J., Simig Gy.* et al. // Tetrahedron Lett.— 1977.— № 16.— P. 1393—1394.
571. *Camparini A., Celle A., Pontecilli F.* et al. // J. Heterocycl. Chem.— 1978.— 15, № 8.— P. 1271—1276.
572. *Leschinsky K. L., Chupp J. R.* // 79th. ACS. Nat. Meet. Honston. Tex.— 1980. C. 105.
573. *Taylor E., Macor J.* // Tetrahedron Lett.— 1985.— 26, № 20.— P. 2415—2418.
574. Пат. 1542444 Великобритания, МКИ C07D 253/06, A61K 31/53 / Eli Lilly and Co.— № 8614/76; Заявл. 4.03.76; Оpubл. 21.03.79.
575. *Taylor E., Macor J.* // J. Org. Chem.— 1987.— 52, № 19.— P. 4280—4287.
576. *Ali M., Abd-Eljattah A. M., Hammonda H. A* et al. // Indian Chem. J.— 1975.— 13, № 2.— P. 109—111.
577. Пат. 6707058 ЮАР, МКИ C07D 253/06 / Abel E. W., Ison R. R., Newbold G. T.-N Fisons Pest. Control., Ltd.— Заявл. 10.12.66; Оpubл. 24.05.68.
578. Пат. 60—16985 Япония, МКИ C07D 401/04, A61K 31/53 / Такатани Такао, Мурата Масаем, Такасуги Хисаси и др.; Фудзисава Якухин когё к. к.— № 59—129488; Заявл. 22.06.84; Оpubл. 25.01.85.
579. *Rykowski A., Makosza M.* // Tetrahedron Lett.— 1984.— 25, № 42.— P. 4795—4796.
580. *Nalepa K.* // Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum. Nat. Chem.— 1979—1980.— № 61—65.— S. 123—130.
581. *Nalepa K., Slouka J.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1977.— 42, № 8.— P. 2182—2185.
582. *Rykowski A., Makosza M.* // Liebigs Ann. Chem.— 1988.— № 7.— P. 627—631.
583. *Алексеев С. Г., Чарушин В. Н., Чупахин О. Н.* и др. // Химия гетероцикл. соед.— 1986.— № 11.— С. 1535—1543.
584. *Rees C. W., Sale A. A.* // Chem. Commun.— 1971.— № 11.— P. 531—532.
585. *Rees C. W., Sale A. A.* // J. Chem. Soc. Perkin I. Trans.— 1973.— № 6.— P. 545—550.
586. *Rees C. W., Sale A. A.* // Chem. Commun.— 1971.— № 11.— P. 532.
587. *Neunhoeffer H., Lehmann B.* // Liebigs Ann. Chem.— 1977.— № 9.— S. 1413—1420.
588. *Alexeev S. G., Charushin V. N., Chupakhin O. N.* et al. // Tetrahedron Lett.— 1988.— 29, № 12.— P. 1431—1434.
589. *Masahary Oki, Sadakatsu Shimada* // Chem. Pharm. Bull.— 1987.— 35, № 12.— P. 4705—4710.
590. *Badr M. Z. A., Aly M. M., Khalil Z. H.* et al. // Indian Chem. J.— 1982.— 21B, № 12.— P. 115—119.



591. *Singh A., Dhaka K. S., Chaudhary H. S. et al.* // *Ibid.*— 1977.— 15B, № 1.— P. 46—49.
592. *Gupta Anil K. Sen, Rastogi Anita, Hayela Kanchan* // *Ibid.*— 1983.— 22B, № 10.— P. 1074—1075.
593. *Sasaki T., Minamoto K.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1967.— 4, № 4.— P. 571—576.
594. *Giannurco M.* // *Gazz. Chim. Ital.*— 1952.— 82, № 7—9.— P. 595—601.
595. *Taylor E. C., Pont J. L.* // *Tetrahedron Lett.*— 1987.— 28, № 4.— P. 379—382.
596. *Taylor E. C., Macor J. E.* // *Ibid.*— 1986.— 27, № 19.— P. 2107—2110.
597. *Салдабол Н. О., Гуллер С. А.* // *Химия гетероцикл. соед.*— 1967.— № 1.— С. 14—17.
598. Пат. 2538179 ФРГ, МКИ C07D 253/06 / *Sasse A. K., Frohbergen P.-E., Schenpflug H.; Bayer AG.* - № P2538179.7; Заявл. 27.08.75; Оpubл. 30.03.77.
599. Пат. 4002624 США, МКИ C07D 253/06 / *Trepanier D. L.; The Dow Chemical Co.*— № 652606; Заявл. 26.01.76; Оpubл. 11.01.77.
600. Пат. 57—85378 Япония, МКИ C07D 253/06 / *Мимицу Минору, Сиросита Масао, Хасimoto Сюнъити и др.; Сумитому кагаку когё к. к.*— № 55—162321; Заявл. 17.11.80; Оpubл. 25.08.82.
601. Пат. 4451283 США, МКИ C07D 253/06, A01N 43/64 / *Sanemitsu Iuzuru, Shiroshita Masao, Maisumoto Hiroshi; Sumitomo Chemical Co., Ltd.*— № 281776; Заявл. 9.07.81; Оpubл. 29.05.84; Приор. 16.07.80, № 55—98088 (Япония).
602. Пат. 4080192 США, МКИ C07D 253/06, A01N 9/22, 9/12 / *Wolf A. D., Du Pont de Nemours and Co.*— № 787606; Заявл. 14.04.77; Оpubл. 21.03.78.
603. Пат. 3146299 ФРГ, МКИ C07D 513/04, A01N 43/90 / *Klose W., Arndt F.; Schering AG.*— № P3146299.5; Заявл. 17.11.81; Оpubл. 1.06.83.
604. Пат. 56—115778 Япония, МКИ C07D 253/06, A01N 43/64 / *Мидзутани Сатохито, Санэмидзу Ютака, Хаси Харухико и др.; Сумитому кагаку когё к. к.*— № 55—19914; Заявл. 19.02.80; Оpubл. 11.09.81.
605. А. с. 681808 СССР, МКИ C07D 487/04, C07D 255/04 / *Трапенциер П. Т., Кальвиньш И. Я., Еремеев А. В. и др.; Ин-т орган. синтеза АН Латв. ССР.*— № 2580792/23 -04; Заявл. 10.01.78; Оpubл. 23.10.83; 1983.— Бюл. № 39.
606. Пат. 2810052 ФРГ, МКИ C07D 253/06 / *Pitet G., Cousse H., Mouzin G.; Pierre Fabre S. A.*— № P2810052.3; Заявл. 08.03.78; Оpubл. 14.09.78.
607. Пат. 4167566 США, МКИ C07D 253/06, A61K 31/53 / *Pitet G., Cousse H., Mouzin G. et al.; Pierre Fabre S. A.*— № 884733; Заявл. 09.03.78; Оpubл. 11.09.79.
608. А. с. 910624 СССР, МКИ C07D 253/06 / *Богачев В. Е., Смагии С. С., Ушанов Г. Г.*— № 2624565/23—04; Заявл. 07.06.78; Оpubл. 07.03.82; 1982.— Бюл. № 9.
609. *Pitet G., Rochas M. A., Stenger A. et al.* // *Boll. Chim. farm.*— 1985.— 124, № 6.— P. 271—278.
610. *Shibatomo S., Nishimura Tamio, Fukuyasu Harumi* // *Якугаку дзасси. J. Pharm. Soc. Jap.*— 1986.— 106, № 1.— P. 54—59.
611. Пат. 2576899 Франция, МКИ C07D 253/06, A61K 31/53 / *Pitet G., Cousse H., Mouzin G.; P. F. Medicament.*— № 8501613; Заявл. 04.02.85; Оpubл. 08.08.86.
612. Пат. 2383943 Франция, МКИ C07D 403/12, C07D 253/06, A61K 31/53 / *Smith Kline and French Laboratories Limited.*— № 7807170; Заявл. 13.03.78; Оpubл. 17.11.78.
613. Пат. 2811477 ФРГ, МКИ C07D 403/00 / *Brown T. H., Iff R.; Smith Kline and French Laboratories Ltd.*— № P2811477.5; Заявл. 16.03.78; Оpubл. 21.09.78.
614. Пат. 1601132 Великобритания, МКИ C07D 401/14, A61K 31/53 / *Brown T., Iff R.; Smith Kline and French Lab., Ltd.*— № 11757/77; Заявл. 19.03.77; Оpubл. 28.10.81.

615. Singh P., Hodgson D. // J. Chem. Soc. Chem. Commun.— 1973.— № 13.  
— P. 439—440.
616. Schwalbe C. H., Saenger W. // J. Mol. Biol.— 1973.— 75, № 1.—  
P. 129—143.
617. Saenger W., Suck D. // Nature.— 1972.— 242.— S. 610—612.
618. Pitha J., Vasickova S. // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1965.— 30,  
№ 5.— P. 1792—1798.
619. Kalfus K. // Ibid.— 1968.— 33, № 9.— P. 2962—2969.
620. Chang P. K. // J. Org. Chem.— 1958.— 23, № 9.— P. 1951—1953.
621. Jonas J., Gut J. // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1961.— 26, № 7.—  
P. 2155—2163.
622. Jonas J., Gut J. // Ibid.— 1962.— 27, № 6.— P. 1886—1897.
623. Gut J., Prystas M., Jonas J. // Ibid.— 1961.— 26, № 3.— P. 986—997.
624. Jonas J., Gut J. // Ibid.— 1962.— 27, № 3.— P. 716—723.
625. Horak M., Gut J. // Ibid.— 1963.— 28, № 12.— P. 3392—3401.
626. Ibid.— 1961.— 26, № 5.— P. 1680—1693.
627. Slouka J., Bekarek V., Nalepa K. // Ibid.— 1984.— 49, № 11.— P. 2628—  
2634.
628. Pitha J., Zemlicka J. // Ibid.— 1964.— 29, № 2.— P. 410—417.
629. Clark L. B., Tinoco J. Jr. // J. Amer. chem. Soc.— 1965.— 87, № 1.—  
P. 11—15.
630. Libermann D., Jacquier R. // Bull. Soc. Chim. Fr.— 1961.— № 1.—  
P. 383—390.
631. Bulant V., Urks M., Parizkova H. // Antibiotiki.— 1964.— 9, № 6.—  
P. 545—552.
632. Humlova A. // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1964.— 29, № 1.—  
P. 182—187.
633. Krypicka J. Ibid.— 1960.— 25, № 2.— P. 592—595.
634. Jacobsen N. W., Rose S. E. // Austral. J. Chem.— 1985.— 38, № 12.—  
P. 1809—1813.
635. Афонин А. В., Степанова З. В., Воронов В. К. и др. // Химия гетеро-  
цикл. соед.— 1987.— № 10.— С. 1422—1423.
636. Bulant V., Horsky O., Urx M. // J. Chromatogr.— 1964.— 14, № 1.—  
P. 112—117.
637. Holguin-Hueso J., Gardinand R. // Ibid.— 1972.— 66, № 2.— P. 388—392.
638. Carel J. P., Filliol D., Mandel P. // Ibid.— 1973.— 78, № 2.— P. 381—391.
639. Lyfschitz C., Bergmann E. D., Sheinok U. // Israel. J. Chem.— 1968.— 6,  
№ 5.— P. 827—831.
640. Slouka J. // Pharmazie.— 1980.— 35, № 12.— P. 744—745.
641. Bodfors S. // Liebigs Ann. Chem.— 1961.— № 1.— S. 125—133.
642. Пат. 3776903 США, МКИ С07D 55/10 / Drell W., Mar D., Guffroy D.;  
Calbiochem La Jolla.— № 112775; Заявл. 4.02.71; Оpubл. 4.12.73.
643. Пат. 3983114 США, МКИ С07D 253/06 / Christidis Y., Vallejos J.-C.;  
Nobel Hoechst Chimie.— № 625839; Заявл. 24.11.75; Оpubл. 28.09.76;  
Приор. 5.11.74, № 743675 Франция.
644. Semonsky M., Beran M., Neumanova J. et al. // Collect. Czech. Chem.  
Commun.— 1967.— 32, № 12.— P. 4439—4451.
645. Slouka J., Nalepa K. // Acta Univ. Palacki Olomouc. Fac. Rerum. Nat. Chem.  
— 1969.— 30.— S. 373—378.
646. Пат. 56—115777 Япония, МКИ С07D 253/06. А01N 43/64 / Мидзутани  
Сатахито, Санэмицу Юдзурю, Хасимото Сюнъити и др.; Сумитомо кага-  
ку когё к. к.— № 55 19913; Заявл. 19.02.80; Оpubл. 11.09.81.
647. Пат. 83709 СРР, МКИ С07D 253/06 / Cristescu C., Sitaru S.; Institutul de  
Cercetari Chimico-Farmaceutice, Bucuresti.— № 105849; Заявл. 24.11.81;  
Оpubл. 30.03.84.
648. Ibrahim Sebai A., Dine S. A., Shauns Soliman Farid S. G. et al. //  
J. Pharm. Sci.— 1979.— 68, № 2.— P. 243—245.
649. Hajpal J., Berenyi E. // J. Heterocycl. Chem.— 1982.— 19, № 2.—  
P. 309—312.

650. *Novacek A., Sedlackova V., Vondracek B. et al.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1981. — 46, № 9.— P. 2203—2206.
651. *Novacek A., Hesoun D.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1965.— 30, № 11.— P. 3890—3894.
652. А. с. 349691 СССР, МКИ С07Д 55/10 / Черпецкий В. П., Алексеева И. В., Шаламай В. С. и др.— № 1404476/23—04; Заявл. 16.02.70; Оpubл. 4.09.72; 1972.— Бюл. № 26.
653. *Slouka J., Nalepa K.* // J. prakt. Chem.— 1962.— 18, № 3—4.— S. 188—191.
654. *Bodfors S.* // Liebig's Ann. Chem.— 1961.— № 1.— S. 125—133.
655. Пат. 381122 Швейцария, МКИ С07Д 253/06 / Drell W., Guffroy D.; Parke, Davis and Co.— № 12364/73; Заявл. 29.08.73; Оpubл. 29.06.76.
656. Пат. 2242385 Франция, МКИ С07Д 253/06 / Calbiochem.— № 7331532; Заявл. 31.08.73; Оpubл. 28.03.75.
657. *Томчин А. Б., Иоффе Л. С., Русаков Е. А.* // Ж. орган. химии.— 1972.— 8, № 6.— С. 1295—1301.
658. *Heisek M., Slouka J.* // Pharmazie.— 1986.— 41, № 4.— S. 284—285.
659. *Ibrahim Y., Abdel-Hady S., Badawy M. et al.* // J. Heterocycl. Chem.— 1982.— 19, № 4.— P. 913—914.
660. *Slouka J.* // Pharmazie.— 1979.— 39, № 12.— S. 796—798.
661. *Shafiee A., Lalezari J.* // J. Heterocycl. Chem.— 1971.— 8, № 6.— P. 1011—1014.
662. *Lalezari J., Shafiee A., Yalpani W.* // Tetrahedron Lett.— 1969.— № 36.— P. 3059—3060.
663. *Lalezari J., Golgolab H.* // J. Heterocycl. Chem.— 1970.— 7, № 3.— P. 689—691.
664. Пат. 2255172 ФРГ, МКИ С07Д 253/06 / Garside S. C., Hartley D., Lunts L. H. C. et al.; Allen and Hanburys Ltd.— № 53750171; Заявл. 19.11.71; Оpubл. 24.05.73.
665. Пат. 6906210 ЮАР, МКИ С07Д 253/06 / Vorbrüggen H., Strehlke P.; Schering AG.— Заявл. 18.09.68; Оpubл. 12.03.70.
666. Пат. 1955695 ФРГ, МКИ С07Д 253/06 / Vorbrüggen H., Kolb K., Strehlke P.; Schering AG.— № P1955695.9; Заявл. 1.11.69; Оpubл. 13.05.71.
667. *Hadacak J., Slouka J.* // Pharmazie.— 1959.— 14, № 1.— S. 19.
668. *Doleschall G., Lempert K.* // Tetrahedron.— 1974.— 30, № 22.— P. 3997—4012.
669. *Иоффе И. С., Томчин А. Б., Русаков Е. А.* // Ж. общ. химии.— 1970.— 40, № 3.— С. 682—689.
670. *Томчин А. Б., Иоффе И. С., Русаков Е. А.* // Там же.— 1971.— 41, № 8.— С. 1791—1797; С. 1797—1802.
671. *Томчин А. Б.* // Ж. орган. химии.— 1981.— 17, № 3.— С. 589—595.
672. Пат. 1437065 Великобритания, МКИ С07Д 253/06 / PFIZER Inc.— № 19414/77; Заявл. 2.05.74; Оpubл. 26.05.76; Приор. 13.06.73, № 369587 США.
673. *Novacek A., Gut J.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1974.— 39, № 12.— P. 3760—3762.
674. *Swenton J. S., Balchunis R. J.* // J. Heterocycl. Chem.— 1974.— 11, № 6.— P. 917—920.
675. *Lovellote C.* // Ibid.— 1979.— 16, № 8.— P. 1649—1650.
676. Пат. 3852156 США, МКИ С12Д 13/06 / Nakajima Kiyoshi, Tanako Na-гуо; Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.— № 352349; Заявл. 18.04.73; Оpubл. 3.12.74.
677. Пат. 49—24675 Япония, МКИ С12Д 13/06 / Канэмицу Осаму; Асахи касэй когё к. к.— № 45—55951; Заявл. 29.07.70; Оpubл. 25.06.74.
678. *Slouka J.* // Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Reum. Nat. Chem.— 1984.— 79, № 23.— S. 39—45.
679. *Slouka J.* // Ibid.— 1979—1980.— № 61—65.— S. 105—110.
680. *Slouka J.* // Pharmazie.— 1979.— 34, № 3.— S. 199—200.
681. *Slouka J., Bekarek V.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1988.— 53, № 3.— P. 626—632.

682. *Slouka J.* // Pharmazie.— 1978.— 33, № 7.— S. 426—428.
683. *Slouka J., Hejsek M.* // Acta Univ. palacki Olomuc. Fac. Rerum. Nat. Chem.— 1987.— 88, № 26.— P. 235—243.
684. *Yoneda Funuo, Higuchi Masatsugu* // Heterocycles.— 1978.— 9, № 10.— P. 1387—1390.
685. *Hejsek M., Slouka J.* // Pharmazie.— 1984.— 39, № 9.— P. 186.
686. Пат. 149522 ГДР, МКИ С07D 253/08 / Matschiner H., Thiele W., Schilling H. et al.— № 205980; Заявл. 14.06.78; Оpubл. 15.07.81.
687. А. с. 226931 ЧССР, МКИ С09В 56/20, С09В 28/06 / Slouka J.— № 4737—82; Заявл. 24.06.82; Оpubл. 15.05.86.
688. *Doleschall G., Vankai G.* // Acta Chim. Acad. sci. hung.— 1977.— 92, № 3.— P. 323—326.
689. Пат. 2606850 ФРГ, МКИ С07D 254/06, А61К 31/53 / Jeckel D., Militzer H., Raether W.; Hoechst AG.— № P2606850.5; Заявл. 20.02.76; Оpubл. 15.09.77.
690. *Nuhn P., Heller D.* // J. prakt. Chem.— 1971.— 313, № 4.— S. 614—625.
691. *Gerneckij V., Chladek S., Sorm F.* et al. // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1962.— 27, № 1.— P. 87—97.
692. *Gante J.* // Chem. Ber.— 1964.— 97, № 7.— S. 1921—1925.
693. *Schwan T., Sanford T.* // J. Heterocycl. Chem.— 1979.— 15, № 8.— P. 1655—1656.
694. *Gut J., Novacek A., Fiedler P.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1968.— 33, № 7.— P. 2087—2096.
695. *Holland D. O., Mamalis P.* // J. Chem. Soc.— 1958.— P. 4588.
696. *Русаков Е. А., Томчин А. Б., Зеленин К. Н.* и др. // Химия гетероцикл. соед.— 1977.— № 1.— С. 116—121.
697. *Böhme H., Shrahl J.* // Arch. Pharm.— 1980.— 313, № 1.— S. 77—80.
698. *Лукницкий Ф. И., Вовси Б. А.* // Ж. орган. химии.— 1969.— 5, № 11. С. 2039—2047.
699. *Kibbel H. U., Dannenberger D., Schröder J.* et al. In: Hauptjahrestag. Kurzref sektions und Postervortr.— Leipzig, 1985.— S. 39.
700. *Rätz R., Schroeder H.* // J. Ogr. Chem.— 1988.— 23, № 9.— P. 2017—2019.
701. *Pesson M., Antoine M.* // Bull. Soc. Chim Fr.— 1970.— № 4.— P. 1590—1599.
702. *Pesson M., Antoine M.* // Ibid.— P. 1599—1606.
703. *Reiner R., Weiss U., Brombacher U.* et al. // J. Antibiotics. 1980.— 33, № 7.— P. 783—786.
704. Пат. 2744035 Франция, МКИ С07D 501/24, А61К 31/545 / Farge L., Le Roy Pierre, Montonnier Claude et al.; Rhone-pulenc ind.— № 8000978; Заявл. 17.01.80; Оpubл. 24.07.81.
705. Пат. 54531 СРР, МКИ С07D 55/00 / Cristescu C., Sitari S.; Institutul de cercetari chimico Farmaceutice.— № 58906; Заявл. 27.01.69; Оpubл. 10.11.72.
706. Пат. 54139 СРР, МКИ С07D 55/10 / Cristescu C., Badea V.; Institutul de cercetari chimico-Farmaceutice.— № 57247; Заявл. 8.07.68; Оpubл. 25.02.73.
707. Пат. 54171 СРР, МКИ С07D 55/10 / Cristescu C., Badea V.; Institutul de cercetari chimico-Farmaceutice.— № 58963; Заявл. 8.07.68; Оpubл. 10.06.72.
708. Пат. 54088 СРР, МКИ С07D 55/10 / Cristescu C., Badea V.; Institutul de cercetari chimico-Farmaceutice.— № 58691; Заявл. 8.07.68; Оpubл. 22.03.72.
709. Пат. 54170 СРР, МКИ С07D 55/10 Cristescu C., Badea V.; Institutul de cercetari chimico-Farmaceutice.— № 58987; Заявл. 8.07.68; Оpubл. 30.04.72.
710. *Daunis J., Grundo J., Jacquier R.* et al. // Bull. Soc. Chim. Fr.— 1972.— № 5.— P. 1975—1982.
711. *Prystas M., Uchytlova U., Gut J.* // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1973.— 38, № 3.— P. 934—937.

712. *Mansour K., Ibrahim Y. A., Eid M. M.* // *Indian Chem. J.*— 1974.— 12, № 3.— P. 301—303.
713. *Gut J., Prystas M., Jonas J. et al.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1961.— 26, № 3.— P. 974—985.
714. *Lalezari J.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1976.— 13, № 6.— P. 1249—1251.
715. Пат. 84762 СРР, МКИ С07D 253/06 / *Cristescu M. C.*; Institutul de cercetari chimico-Farmaceutice.— № 106961; Заявл. 19.03.82; Опубли. 30.09.84.
716. *Niedballa U., Vorbrüggen H.* // *J. Org. Chem.*— 1974.— 39, № 25.— P. 3654—3660.
717. *Baker J. J., Mian A. M., Tittensor J. R.* // *Tetrahedron.*— 1974.— 30, № 16.— P. 2939—2942.
718. *Niedballa U., Vorbrüggen H.* // *Angew. Chem.*— 1970.— 82, № 11.— S. 449—450.
719. *Taylor E. C., Pont J. L., Warner J. C.* // *J. Org. Chem.*— 1989.— 54, № 6.— P. 1456—1459.
720. Пат. 3426253 ФРГ, МКИ С07D 253/06 / *Draber W., Eue L., Santel H.* et al.; Bayer AG.— № Р3426253.9; Заявл. 17.07.84; Опубли. 23.01.86.
721. *Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamary Y. et al.* // *Tetrahedron.*— 1986.— 42, № 1.— P. 305—314.
722. *Prystas M., Sorm F.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1965.— 30, № 1.— P. 81—89.
723. *Prystas M., Gut J., Sorm F.* // *Ibid.*— 1962.— 27, № 5.— P. 1572—1577.
724. *Li Chun, Chang Li-ho, Tung Chen-huan et al.* // *Acta chim. sinica.*— 1963.— 25, № 5.— P. 336—343.
725. *Zazada-Parzynska Alicja, Golankiewicz Krzysztof* // *Pol. J. Chem.*— 1982.— 56, № 7—9.— P. 1157—1163.
726. *Миронович Л. М., Промоненков В. К.* // *Химия гетероцикл. соед.*— 1989.— № 7.— С. 969—971.
727. *Styles V. L., Morrison R. W.* // *J. Org. Chem.*— 1985.— 50, № 3.— P. 346—350.
728. *Piskala A., Fiedler F.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1975.— 40, № 8.— P. 2326—2339.
729. *Piskala A.* // *Ibid.*— P. 2340—2346.
730. *Sanemitsu Y., Nakajama Y., Shiroshta M.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1981.— 18, № 5.— P. 1053—1054.
731. *Зельцер Я. В., Миронович Л. М., Промоненков В. К.* // *Химия гетероцикл. соед.*— 1982.— № 3.— С. 1271—1273.
732. *Hajpal J., Berenyi E.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1982.— 19, № 2.— P. 313—315.
733. *Slouka J.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1979.— 44, № 8.— P. 2438—2442.
734. *Doleschall G., Lempert K.* // *Tetrahedron.*— 1973.— 29, № 4.— P. 639—649.
735. *Doleschall G., Lempert K.* // *Acta Chim. (Budapest).*— 1973.— 77, № 3.— P. 345—347.
736. *Hejsek M., Slouka J.* // *Pharmazie.*— 1986.— 41, № 4.— S. 284—285.
737. *Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y. et al.* // *Tetrahedron Lett.*— 1985.— 26, № 9.— P. 1237—1240.
738. *Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y. et al.* // *Tetrahedron.*— 1985.— 41, P. 5289—5293.
739. *Zaher H. A., Mohamuady R., Ibrahim J.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1984.— 21, № 3.— P. 905—907.
740. Пат. 47778887 США, МКИ С07D 253/06 / *Boeckx G. M., Rallymakers A. H. M., Sipido V.*; Janssen Pharmaceutica N. V.— № 920016; Заявл. 17.10.86; Опубли. 18.10.88.
741. Пат. 3146300 ФРГ, МКИ С07D 513/04 / *Klose W., Arndt F.*; Schering AG.— № Р3146300.0; Заявл. 17.11.81; Опубли. 25.03.83.
742. *Doleschall G., Hornyak Gy., Hornyak-Hamori N. et al.* // *Acta Chim. (Budapest).*— 1968.— 57, № 2.— P. 191—203.

743. *Cai Mengshen, Chen Wenzheng, Chen Tiemin* // Гаодэн сюэсю Хуасюэ сюэбао. Chem. J. Chim. Univ.— 1987.— 8, № 6.— P. 523—527.
744. Пат. 67363 СРР, МКИ С 07 D 253/06 / Cristescu C., Sitaru S.; Institutul de cercetari chimico-Farmaceutice.— № 91798; Заявл. 11.10.77; Оубл. 30.05.81.
745. Пат. 4631278 США, МКИ С 07 D 253/06, А 61 К 31/53 / Boesch G. M., Ralycentica N. V., Sipido V.; Janseen Pharmaceutica N. V.— № 748075; Заявл. 24.06.85; Оубл. 23.12.86.
746. *Кобылинская В. И., Дашевская Т. А., Шаламай А. С.* и др. // Хим.-фармац. ж.— 1987.— 21, № 3.— С. 290—292.
747. *Wagner G., Propop E., Hanfeld V.* // Pharmazie.— 1976.— 31, № 2.— S. 90—92.
748. Пат. 83710 СРР, МКИ С 07 D 253/00 / Cristescu C., Sitaru S.; Institutul de cercetari chimico-Farmaceutice.— № 105850; Заявл. 24.11.81; Оубл. 30.03.84.
749. *Miller M. W., Mylari B. L., Howes H. L.* et al. // J. Med. Chem.— 1979.— 22, № 12.— P. 1483—1487.
750. Пат. 3408924 ФРГ, МКИ С 07 D 253/06, А 61 К 31/53 / Rösner M., Raether W.; Hoechst AG.— № Y3408924.1; Заявл. 12.03.84; Оубл. 26.09.85.
751. *Carrol R. D., Miller M. W., Mylari B. L.* et al. // J. Med. Chem.— 1983.— 26, № 1.— P. 96—100.
- 752 А. с. 226932 ЧССР, МКИ С 09 В 56/20, С 09 В 26/06 / Slouka J.— № 4738-82; Заявл. 24.06.82; Оубл. 15.06.86.
753. Пат. 571816 Швейцария, МКИ А 01 N 9/36 / Böhner Beat, Dawes Dag, Meyer Willy; Bayer AG.— № 77894/72; Заявл. 8.12.72; Оубл. 30.01.76.
754. Пат. 56-108774 Япония, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / Мидзутани Ридзин, Хирано Масатика, Гамба Дадзунори и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 55-9544; Заявл. 29.01.80; Оубл. 28.08.81.
755. Пат. 56-87507 Япония, МКИ А 01 N 43/64 / Санэмичу Мамору, Мидзутани Сатохито, Като Харухико и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 54-166240; Заявл. 19.12.79; Оубл. 16.07.81.
756. Пат. 62-111901 Япония, МКИ А 01 N 43/707 / Сасаки Масахару, Мидзутани Ридзин; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 60-251727; Заявл. 8.11.85; Оубл. 22.05.87.
757. Пат. 56-100702 Япония, МКИ А 01 N 43/64 / Хасимото Мидзутани, Осно Хирокуга, Мидзутани Масабито и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 55-2958; Заявл. 14.01.80; Оубл. 12.08.81.
758. Пат. 62-77302 Япония, МКИ А 01 N 43/707 / Сасаки Масахару, Мидзутани Масахито; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 60-219583; Заявл. 30.09.85; Оубл. 9.04.87.
759. Пат. 56-104874 Япония, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / Мидзутани Ридзин, Мимицу Минору, Като Харухико и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 55-7544; Заявл. 24.01.80; Оубл. 20.08.81.
760. Пат. 56-83480 Япония, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / Мидзутани Ридзин, Дзицу Кодзе; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 54-162305; Заявл. 13.12.79; Оубл. 8.07.81.
761. Пат. 4297129 США, МКИ С 07 D 253/06, А 01 N 43/64 / Sanemitsu Yuzuru, Mizutani Masato, Samida Seizo et al.; Sumitomo Chemical Co., Ltd.— № 802379; Заявл. 25.04.80; Оубл. 27.01.81; Приор. 27.04.79, № 54-52968 Япония.
762. Пат. 4766233 США, МКИ С 01 С 79/46 / Lyga J.; FMC Corp.— № 807790; Заявл. 3.06.85; Оубл. 23.08.88.
763. Пат. 56-68602 Япония, МКИ А 01 N 43/64 / Санэмичу Ютака, Мидзутани Масахито, Като Харахико и др.; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 54-143551; Заявл. 5.11.79; Оубл. 9.06.81.
764. *Heinisch L.* // J. prakt. Chem.— 1969.— 311, № 3.— S. 438—444.
765. *Roffey P., Verge J. P.* // J. Heterocycl. Chem.— 1969.— 6, № 4.— P. 497—502.

766. *Barlow R. B., Welch A. D.* // *J. Amer. Chem. Soc.*— 1956.— 78, № 7.— P. 1258—1259.
767. *Daunis J., Follet M.* // *Bull. Soc. Chim. Fr.*— 1973.— № 11.— P. 3173—3184.
768. *Clark J., Morton M. S.* // *J. Chem. Soc. Perkin I.*— 1974.— № 4.— P. 1818—1823.
769. *Clark J., Smith C.* // *Ibid.*— № 1.— P. 247—248.
770. *Temple C. Ir., Kussner C. L., Montgomery J. A.* // *J. Ogr. Chem.*— 1971.— 36, № 20.— P. 3502—3506; P. 2974—2978.
771. *Temple C. Ir., Kussner C. L., Montgomery J. A.* // *Ibid.*— 1969.— 34, № 7.— P. 2102—2106.
772. *Temple C. Ir., Kussner C. L., Montgomery J. A.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1968. 5, № 4.— P. 581—582.
773. *Heinisch L.* // *Chem. Ber.*— 1967.— 100, № 4.— S. 893—904.
774. *Heinisch L., Ozegowski W., Mühlstädt M.* // *Ibid.*— 1964.— 97, № 1.— S. 5—16.
775. *Konno S., Ohba S., Sagi M. et al.* // *Chem. and Pharm. Bull.*— 1987.— 35, № 4.— P. 1378—1382.
776. *Brugger M., Wamhoff H., Korte F.* // *Liebigs Ann. Chem.*— 1972.— № 2.— S. 173—176.
777. *Taylor E. C., Martin S. F.* // *J. Org. Chem.*— 1972.— 37, № 24.— P. 8958—3960.
778. *Taylor E. C., Morrison R. W.* // *Angew. Chem.*— 1964.— 76, № 8.— S. 342—343.
779. *Taylor E. C., Martin S. F.* // *J. Org. Chem.*— 1970.— 35, № 11.— P. 3792—3795.
780. *Ibrahim M., El-Maghayer M.* // *Indian Chem. J.*— 1987.— 26B, № 9.— P. 832—835.
781. *Carroll R. D., Miller M. W., Mylari B. L. et al.* // *J. Med. Chem.*— 1983.— 26, № 1.— P. 96—100.
782. *Slouka J., Vavzin Z.* // *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum. Nat. Chem.*— 1979—1980.— № 61—65.— S. 117—122.
783. *Slouka J.* // *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum. Nat. Chem.*— 1973.— 41, № 13.— S. 147—150.
784. *Slouka J.* // *Monatsh. Chem.*— 1969.— 100, № 2.— S. 342—347.
785. *Slouka J.* // *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum. Nat. Chem.*— 1985.— 82, № 24.— P. 145—153.
786. *Slouka J.* // *Pharmazie.*— 1979.— 34, № 12.— S. 796—798.
787. *Slouka J., Bekarek V., Kubata J.* // *Monatsh. Chem.*— 1974.— 105, № 2.— S. 535—538.
788. *Slouka J., Bekarek V.* // *J. prakt. Chem.*— 1974.— 316, № 6.— S. 943—951.
789. *Slouka J., Budikowa M.* // *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum. Nat. Chem.*— 1974.— 45, № 1.— S. 113—120.
790. *Slouka J.* // *Pharmazie.*— 1971.— 26, № 8.— S. 466—467.
791. *Slouka J., Heijsek M.* // *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum. Nat. Chem.*— 1971.— 33, № 2.— S. 414—419.
792. *Slouka J., Sloukova J.* // *Monatsh. Chem.*— 1966.— 97, № 4.— S. 1238—1242.
793. *Slouka J., Pec P.* // *Ibid.*— 1965.— 96, № 6.— S. 1874—1878.
794. *Heinisch L.* // *J. prakt. Chem.*— 1987.— 329, № 2.— S. 290—300.
795. *Slouka J.* // *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum Nat. Chem.*— 1988.— 91, № 27.— S. 207—211.
796. *Heinisch L.* // *J. prakt. Chem.*— 1968.— 37, № 4.— P. 6—11.
797. *Cristescu C., Panătescu T.* // *Pharmazie.*— 1963.— 18, № 5.— S. 336—338.
798. *Slouka J., Buczkowska D.* // *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Rerum Nat. Chem.*— 1978.— 57, № 3.— S. 187—190.
799. *Yonede Funuo, Higuchi Masatsugu* // *Heterocycles.*— 1978.— 9, № 10.— P. 1387—1390.

800. *Slouka J.* // *J. Prakt. Chem.*— 1962.— 16, № 3—4.— S. 220—224.
801. *Seitz G. V., Waßmuth H.* // *Chem. ZTG.*— 1988.— 111, № 9.— S. 281—283.
802. *Rätz R., Schroeder H.* // *J. Org. Chem.*— 1958.— 23, № 11.— P. 1931—1934.
803. *Groß H., Gloede J.* // *Angew. Chem.*— 1963.— № 75.— S. 376.
804. *Uchytílová V., Hajkova J., Fiedler P. et al.* // *Collect. Czech. Chem. Commun.*— 1976.— 41, № 2.— P. 472—478.
805. *Slouka J., Pec P.* // *Monatsh. Chem.*— 1967.— 98, № 4.— S. 1201—1205.
806. *Cristescu C.* // *Rev. Roum. Chim.*— 1970.— 15, № 9.— P. 1409—1414.
807. Пат. 3702758 ФРГ, МКИ C07D 513/04, A61K 31/53 / Thorwart W., Gebert U., Schleyerbach K. et al.; Hoechst AG.— № 37027581; Заявл. 30.01.87; Оpubл. 29.09.88.
808. *Hetzheim A., Singelmann J.* // *Liebigs Ann. Chem.*— 1971.— № 1.— S. 125—133.
809. *Pesson M., Antoine M., Benichou J.-L., et al.* // *Eur. J. Med. Chem.-chim. ther.*— 1980.— 15, № 3.— P. 269—273.
810. Пат. 53275 СРР, МКИ C07D 253/06 / Cristescu C.; Institutul de Cercetari Chimico-Farmaceutice.— № 60148; Заявл. 3.06.69; Оpubл. 30.11.72.
811. *Slouka J.* // *Acta Univ. Palacki. Olomuc. Fac. rerum Natur. Chem.*— 1983.— 76, № 22.— S. 47—53.
812. *Lantos J., Sheldrake P. W., Wells A.* // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*— 1988.— № 22.— P. 1482—1483.
813. *Steigel A., Sauer J., Kleier D. et al.* // *J. Amer. Chem. Soc.*— 1972.— 94, № 8.— P. 2770—2779.
814. *Elix J. A., Wilson W. S., Warren R. N.* // *Tetrahedron Lett.*— 1970.— № 21.— P. 1837—1840.
815. Пат. 253426 ГДР, МКИ C07D 285/12, C07D 285/18 / Brown R., Dixon J., Robinson D. et al.— № 2998733; Заявл. 12.02.87; Оpubл. 20.01.88.
816. Пат. 4585861 США, МКИ C07D 413/04 / Wong D., Lacefield W. B.; Eli Lilly and Co.— № 688946; Заявл. 4.01.85; Оpubл. 29.04.86.
817. *Gante J., Lautsch W.* // *Chem. Ber.* 1964.— 97, № 3.— S. 994—1001.
818. *Baudet P., Calin M.* // *Helv. Chim. Acta.*— 1969.— 52, № 1.— P. 282—291.
819. *Daunis J., Djouai-Hifdi L., Lopez H.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1979.— 16, № 3.— P. 427—432.
820. *Sanemitsu Y., Nakajama Y., Shiroshita M.* // *Ibid.*— 1981.— 18, № 5.— P. 1053—1054.
821. Швайка О. П., Фоменко В. И. // *Ж. Орган. химии.*— 1974.— 10, № 11.— С. 2429—2436.
822. *Trepanier D. L., Krieger P. E.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1971.— 8, № 4.— P. 621—627.
823. *Simon H., Heubach G., Wacker H.* // *Chem. Ber.*— 1967.— 100, № 9.— S. 3101—3105.
824. *Leschinsky K. L., Chupp J. P.* // *J. Heterocycl. Chem.*— 1980.— 17, № 7.— P. 1621—1622.
825. *Sasaki T., Minamoto K., Harada K.* // *J. Org. Chem.*— 1980.— 45, № 23.— P. 4591—4597.
826. *Sasaki T., Minamoto K., Harada K.* // *Heterocycles.*— 1978.— 10, № 1.— P. 93—97.
827. *Mustafa A., Asker W., Mansour A. K. et al.* // *J. Ogr. Chem.*— 1963.— 28, № 24.— P. 3519—3521.
828. *Sasaki T., Minamoto K., Harada K.* // *Ibid.*— 1980.— 45, № 23.— P. 4587—4593.
829. *Schlögl K., Korger G.* // *Z. Chem.*— 1951.— 82, № 4.— S. 799—814.
830. *Heinze J., Baumgärtel H.* // *Chem. Ber.*— 1969.— 102, № 5.— S. 1762—1764.
831. *Daunis J., Diebel K., Jacquier R. et al.* // *Bull. Soc. Chim. Fr.*— 1970.— № 4.— P. 1606—1610.
832. *M'Packo M., Vinot M.* // *Compt. Rend.*— 1970.— 271.— P. 1201—1204.



833. Kraatz U., Wamhoff H., Korte F. // *Liebigs Ann. Chem.*— 1971.— № 1.— S. 33—41.
834. Kraatz U., Wamhoff H., Korte F. // *Ibid.*— 1972.— № 2.— S. 177—184.
835. Mayer R. H., Petersen S. // *Synthesis (BRD)*.— 1971.— 3, № 7.— S. 370—372.
836. Sprio V., Madonia P. // *Ann. Chim. (Rome)*.— 1959.— 49.— P. 731—738.
837. Werber G., Buccheri F., Vivona N. et al. // *J. Heterocycl. Chem.*— 1979.— 16, № 1.— P. 145—149.
838. Schwan T. // *Ibid.*— 1983.— 20, № 3.— P. 547—549.
839. Nishiwaki T., Saito T. // *Chem. Commun.*— 1970.— № 22.— P. 1479—1480.
840. Nishiwaki T., Saito T. // *J. Chem. Soc.*— 1971.— № 15.— P. 2648—2652.
841. Швайка О. П., Фоменко В. И. // *ДАН СССР*.— 1971.— 200, № 1.— С. 134—136.
842. А. с. 310907 СССР, МКИ С07Д 55/10, С07Д 55/58 / Швайка О. П., Фоменко В. И.; Донецкое отделение физико-органической химии АН УССР.— № 1346430/23—4; Заявл. 8.07.69; Оpubл. 9.09.71; Бюл. № 24.
843. Haddadin M., Hassner A. // *J. Org. Chem.*— 1973.— 38, № 20.— P. 3466—3471.
844. Nakayama Y., Sanemitsu Y., Mizutani M. et al. // *J. Heterocycl. Chem.*— 1981.— 18, № 3.— P. 631—632.
845. Ibrahim Yehia Abdu // *Indian J. Chem.*— 1976.— 14B, № 4.— P. 273—275.
846. Cao Zhiguan // Гаодэк сээя хуасюэ сюэбао, *Chem. J. Chem.*— 1986.— 7, № 2.— P. 144—146.
847. Paudler W. W., Chen T.-K. // *J. Heterocycl. Chem.*— 1970.— 7, № 4.— P. 767—771.
848. Sasaki T., Minamoto K., Harada K. // *Heterocycles*.— 1981.— 16, № 1.— P. 162.
849. А. с. 255286 СССР, МКИ С07Д 253/06 / Лукницкий Ф. И., Вовси Б. А.; Ленингр. хим.-фармац. ин-т.— № 1239141/23-4; Заявл. 7.05.68; Оpubл. 28.10.69; Бюл. № 33.
850. Черкасов В. М., Насыр И. А., Цыба В. Т. // *Химия гетероцикл. соед.*— 1970.— № 12.— С. 1704—1705.
851. Safir S. R., Hlavka J., Williams J. // *J. Org. Chem.*— 1953.— 18, № 1.— P. 106—114.
852. Mizutani M., Sanemitsu Y. // *J. Heterocycl. Chem.*— 1985.— 22, № 1.— P. 11—16.
853. А. с. 166508 ЧССР, МКИ С07Q 253/06 / Novacek A., Vondracek V.— № 7078—73; Заявл. 15.10.73; Оpubл. 15.12.76.
854. Kittler L., Lüber G. // *Photochem. Photobiol.*— 1969.— 19.— P. 35—44.
855. Kittler L., Berg H. // *Ibid.*— 1967.— 6.— P. 199—204.
856. Kittler L. // *Ibid.*— 1972.— 16.— P. 39—49.
857. Swenton J. S., Hyatt J. A. // *J. Amer. Chem. Soc.*— 1974.— 96, № 15.— P. 4879—4885.
858. Hyatt J. A., Swenton J. S. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*— 1972.— № 20.— P. 1144—1145.
859. Пат. 2203666 ФРГ, МКИ С07D 253/06 / Pernner J., Eckert H.; Henkel und Cie В. т. б. Н.— № P2203666.4; Заявл. 27.01.72; Оpubл. 2.08.73.
860. Пат. 3732219 США, МКИ С07D 253/06 / Krieger P.; Dow Chemical Co.— № 756412; Заявл. 30.08.68; Оpubл. 8.05.73.
861. Trepanier D. L., Krieger P. E. // *J. Heterocycl. Chem.*— 1970.— 7, № 6.— P. 1231—1235.
862. Trepanier D. L., Sunder S., Braun W. H. // *Ibid.*— 1974.— 11, № 5.— P. 747—750.
863. Рукасов А. Ф., Пуцькин Ю. Г., Кондратьев Ю. А. и др. // *Химия гетероцикл. соед.*— 1978.— № 10.— С. 1428.
864. Daunis J., Jacquier R., Viallefont P. // *Bull. Soc. Chim. Fr.*— 1969.— № 10.— P. 3675—3678.

865. Boyle J., Grundon M., Scott M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.— 1976.— № 2.— P. 207—212.
866. Пат. 4071684 США, МКИ C07D 253/06 / Schuster A., Martin J.; assignors to The Dow Chemical Company.— № 761177; Заявл. 21.01.77; Оpubл. 31.01.78.
867. Гафаров А. Н., Коновилова З. А., Голдобин С. Ф. и др. // Ж. орган. химии.— 1971.— 7, № 8.— С. 1601—1605.
868. Дыченко А. И., Пупко И. С., Пелькис П. С. // Химия гетероцикл. соед.— 1974.— № 3.— С. 425—427.
869. Hahn W. E. // Roczn. Chem.— 1960.— 34, № 1.— P. 329—330.
870. Hahn W. E., Zawadzka H. S. // Ibid.— 1960.— 34, № 1.— P. 327—328.
871. Johns S. R., Lambertson J. A., Nelson E. R. // Austr. J. Chem.— 1973.— 26, № 6.— P. 1297—1305.
872. Barluenga J., Gonzalez F., Fustero S. et al. // J. Chem. Soc. Chem. Commun.— 1986.— № 15.— P. 1179—1180.
873. Гольдин Г. С., Федоров С. Г., Никитина Г. С. и др. // Ж. общ. химии.— 1974.— 44, № 12.— С. 2668.
874. Гольдин Г. С., Балибина Т. А., Ушакова А. Н. и др. // Ж. орган. химии.— 1974.— 10, № 10.— С. 2218—2223.
875. Вёһне Н., Мартин Ф. // Chem. Ber.— 1973.— 106, № 11.— S. 3540—3543.
876. Gut I. // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1963.— 28, № 8.— P. 2527—2529.
877. Polonowski M., Pesson M., Rajzman P. // Compt. Rend.— 1954.— 238.— P. 695—697.
878. Пат. 1478307 Франция, МКИ C07D 253/06 / Liberman D.; Laboratories de Carbo-Synthese.— № 890117; Заявл. 6.03.62; Оpubл. 28.04.67.
879. Schmitz E., Ohne R. // Liebigs Ann. Chem.— 1960.— № 1.— S. 82—91.
880. Novacek A., Gut J. // Collect. Czech. Chem. Commun.— 1973.— 38, № 2.— P. 592—594.
881. Kirino Osamu, Yoshida Ryo, Sumida Seizo // Agr. and Biol. Chem.— 1977.— 41, № 6.— P. 1093—1094.
882. Пат. 51—86132 Япония, МКИ A01N 9/22 / Хасимото Сюньити, Кирино Осаму; Сумитомо кагаку когё к. к.— № 50—9543; Заявл. 21.01.75; Оpubл. 28.07.76.
883. Пат. 56—113705 Япония, МКИ A01N 43/64 / Хасимото Сюньити, Осно Хиротака, Мидзутани Сагохико и др.; Сумотомо кагаку когё к. к.— № 55—17043; Заявл. 13.02.80; Оpubл. 7.09.81.
884. Пат. 3510483 США, МКИ C07D 55/10 / Trepantier D.; The Dow Chemical Co.— № 659006; Заявл. 8.08.67; Оpubл. 5.05.70.
885. Пат. 4426522 США, МКИ C07D 253/06 / Simonovitch R.; Assignor to AVIC Ltd., Israel.— № 347355; Заявл. 8.02.82; Оpubл. 17.01.84.
886. Пат. 428018 Австралия, МКИ C07D 55/10 Trepantier D.; The Dow Chemical Co.— № 48056/69; Заявл. 25.06.69; Оpubл. 4.09.72.
887. Пат. 3946010 США, МКИ C07D 253/06 / Wade P. G., Vogt B. R.; E. R. Squill. Sons Inc.— № 566552; Заявл. 9.04.75; Оpubл. 23.03.76.
888. Пат. 58—99468 Япония, МКИ C07D 253/06 / Тэрати Цутому; Фудзисава якихин когё к. к.— № 57—186641; Заявл. 22.10.82; Оpubл. 13.06.83.
889. Пат. 2378019 Франция, МКИ C07D 253/08, A61K 31/53 / Schuster A., Martin G., Spatz D. et al.; The Dow Chemical Co.— № 7801672; Заявл. 20.01.78; Оpubл. 22.09.78.
-

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Миронович Л. М., Промоенков В. К. 1,2,4-Триазины</b>	<b>3</b>
Введение	3
1. Алкил(арил)-1,2,4-триазины	4
1.1. Физико-химические и спектральные характеристики	4
1.2. Методы синтеза алкил(арил)-1,2,4-триазинов	12
1.3. Химические свойства	21
2. Галогензамещенные 1,2,4-триазины	27
2.1. Физические и спектральные характеристики	27
2.2. Способы получения	30
2.3. Химические свойства	38
3. Амино-1,2,4-триазины	47
3.1. Физические и спектральные свойства	47
3.2. Методы получения аминотриазинов	55
3.3. Методы получения гидразинотриазинов	65
3.4. Химические свойства	67
3.5. Применение амино-1,2,4-триазинов	82
4. 1,2,4-Триазины, имеющие заместитель в положении 4 кольца	83
4.1. Физические и спектральные свойства	83
4.2. Методы получения	91
4.3. Химические свойства	103
4.4. Применение 4-замещенных 1,2,4-триазинов	118
5. Карбонильные соединения	125
5.1. Физические и спектральные свойства	125
5.2. Методы получения	135
5.2.1. Синтез замещенных 1,2,4-триазин-3(2Н)-онов (тионов)	135
5.2.2. Синтез замещенных 1,2,4-триазин-5(2Н)-онов (тионов)	139
5.2.3. Синтез замещенных 1,2,4-триазин-6(1Н)-онов	142
5.3. Химические свойства	143
5.4. Применение карбонильных соединений	153
6. Дикарбонильные соединения	153
6.1. Физические и спектральные свойства	153
6.2. Способы получения	163
6.2.1. Синтез замещенных 1,2,4-триазин-3(2Н), 5(4Н)-дионов (тионов)	163
6.2.2. Синтез и свойства замещенных 1,2,4-триазин-5(4Н), 6(1Н)-, 3(2Н), 6(1Н)-дионов(тионов) и трионов	169
6.3. Химические свойства	173
6.4. Применение дикарбонильных соединений	186
7. Карбоксилсодержащие 1,2,4-триазины	187
7.1. Физические и спектральные характеристики	187
7.2. Способы получения триазинкарбоновых кислот	190
7.3. Химические свойства	198
8. Гидрированные 1,2,4-триазины	203
8.1. Физические и спектральные характеристики	203
8.2. Способы получения	212
8.2.1. Синтез дигидротриазинов	212
8.2.2. Синтез тетрагидро-, гексагидро-1,2,4-триазинов	224
8.3. Химические свойства	227
Заключение	236
Список использованных источников информации	237

УДК 547.872

**Миронович Л. М., Промоненков В. К. 1,2,4-Триазины.** // Итоги науки и техн. ВИНТИ. Сер. Органическая химия. — 1990. — 22. — С. 3—267

**Обзор.** Проведен подробный анализ литературы по 1,2,4-триазинам. Систематизированы и рассмотрены методы синтеза, приведены методики получения базовых 1,2,4-триазинов. Рассмотрены физико-химические свойства и биологическая активность различных 1,2,4-триазинов. Представлены УФ-, ИК-, ЯМР-масс-спектральные характеристики и данные рентгеноструктурного анализа. Даны механизмы реакций. Показана возможность использования отдельных представителей в качестве перспективных химических средств защиты растений (гербицидов, фунгицидов и т. д.). Ил. 14. Табл. 30. Библ. 889.

Технический редактор *В. С. Рябова*

Корректор *Л. М. Селиневич*

Сдано в набор 29.05.90

Подписано в печать 03.08.90

Формат бумаги 60×90<sup>1/16</sup>

Бум. кн.-журн.

Литературная гарнитура.

Высокая печать.

Усл. печ. л. 16,75

Усл. кр.-отт. 16,75

Уч.-изд. л. 17,23

Тираж 700 экз.

Заказ 4469

Цена 3 р. 80 к.

Адрес редакции: 125219, Москва, ул. Усиевича, 20а. Тел. 152-59-81

Производственно-издательский комбинат ВИНТИ,

140010, Люберцы, 10, Московской обл., Октябрьский просп., 433

ISSN 0137—0251 ИНТ. Сер. Органическая химия. 1990, т. 22, 1—268

## О П Е Ч А Т К И

к ИИТ, серия «Органическая химия», том 22

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
85	табл. 11, в 1-й графе	(2H) тион-5(4H)-он	3(2H)-тион-5(4H)-он
122	10-я строка 5-я строка снизу	ленацил	ленцил

Зак. 4469