

## Аннелированные тетрациклические соединения на основе 3-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов

Цейтлер Т.А.,\*<sup>а</sup> Егоров И.Н.,<sup>а</sup> Русинов В.Л.,<sup>а</sup> Чупахин О.Н.<sup>а,б</sup>

<sup>а</sup> ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19. Факс: (343) 374 0458; тел: 375-45-01; E-mail: tseitler85@mail.ru

<sup>б</sup> Институт органического синтеза имени И.Я.Постовского УрО РАН, 620219, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20

Синтезированы новые тетрациклические системы на основе 3-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов.

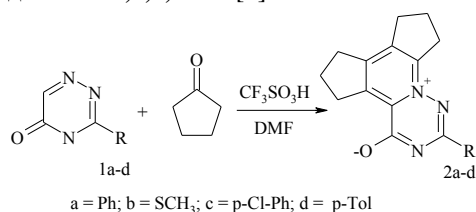
### Введение

Использование производных триазинов для построения аннелированных систем представляет большой интерес для современного органического синтеза. Такие системы широко распространены в природе [1] и нашли применение в фармацевтике [2]. Впервые подобные соединения были синтезированы Чичибабиным [3] в результате конденсации смеси аммиака и формальдегида с циклопентаном и циклогексаном.

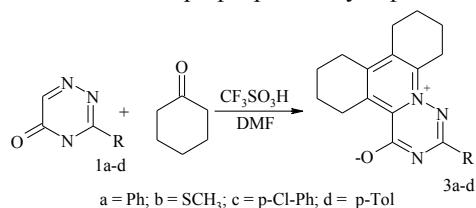
В данной работе нами был рассмотрен синтетический подход, основанный на использовании вместо смеси аммиака и формальдегида, гетероцикла, содержащего двойную C=N связь.

### Результаты и обсуждение

Используя различные 3-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны и варьируя условия, мы получили ряд новых аннелированных тетрациклических соединений (схемы 1-4). В реакции 3-R-1,2,4-триазин-5(4H)-онов **1a-d** с циклическими кетонами в присутствии трифторметансульфокислоты получают продукты **2a-d** и **3a-d** в цвиттер-ионной форме. Распределение зарядов было установлено на основании литературных данных для структурных аналогов соединений **2,3,4,5 a-d** [4].



**Схема 1.** Присоединение циклопентанона под действием трифторметансульфокислоты



**Схема 2.** Присоединение циклогексанона под действием трифторметансульфокислоты

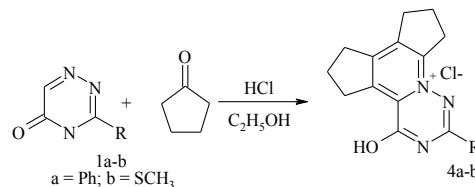
В зависимости от времени протекания реакции варьируются выходы продуктов (от 13% за 8,5 дней

до 37% за 34 дня для соединения **3a**).

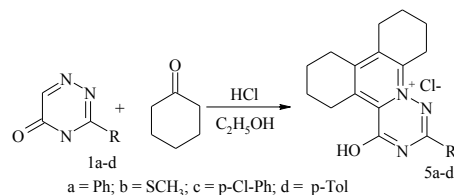
**Таблица 1.** Характеристики реакций синтеза продуктов **2a-d** и **3a-d**

кетон	R	Кислота	Выход, %
2a	Ph	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	29
2b	SCH <sub>3</sub>		14
2c	p-Cl-Ph		31
2d	p-Tol		24
3a	Ph	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	37
3b	SCH <sub>3</sub>		19
3c	p-Cl-Ph		38
3d	p-Tol		38

С помощью элементного анализа было доказано, что продукт, полученный под действием соляной кислоты, содержит хлорид-ион.



**Схема 3.** Присоединение циклопентанона под действием соляной кислоты



**Схема 4.** Присоединение циклогексанона под действием соляной кислоты

**Таблица 2.** Характеристики реакций синтеза продуктов **4a-d**, **5a-b**

кетон	R	Кислота	Выход, %
4a	Ph	HCl	20
4b	SCH <sub>3</sub>		17
	p-Cl-Ph		-
	p-Tol		-
5a	Ph	HCl	45
5b	SCH <sub>3</sub>		31
5c	p-Cl-Ph		38
5d	p-Tol		29

Строение полученных соединений было доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии и РСА.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  записаны на приборе «Bruker- DRX-400» (в DMSO- $d_6$  и  $\text{CDCl}_3$ ) внутренний стандарт –  $\text{SiMe}_4$ . ТСХ проводили на пластинках «Sorbfir ПТСХ-АФ-А-УФ» в этилацетате, проявление – ультрафиолетовое облучение. Для колоночной хроматографии использовали силикагель производства Alfa Aesar (Avacado Reseach Chemicals Ltd, silica gel 60 0,035-0,070 mm (220-440 mesh)).

3-R-1,2,4-триазин-5(4H)-оны **1a-d** были синтезированы по известным методикам [5,6], остальные реактивы и растворители коммерчески доступны.

**2a-d.** При комнатной температуре к смеси 3 мл ДМФА и 100 мкл  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  при перемешивании добавили 200 мг (1 экв) 3-R-1,2,4-триазин-5-она **1a-d** и 2 экв циклопентанона. Через 34 дня выпавший осадок отфильтровали и промыли спиртом.

**3a-d.** При комнатной температуре к смеси 3 мл ДМФА и 100 мкл  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  при перемешивании добавили 200 мг (1 экв) 3-R-1,2,4-триазин-5-она **1a-d** и 2 экв циклогексанона. Через 34 дня выпавший осадок отфильтровали и промыли спиртом.

**4a-b.** При комнатной температуре к 4 мл насыщенного раствора  $\text{HCl}$  в этаноле при перемешивании добавили 200 мг (1 экв) 3-R-1,2,4-триазин-5-она **1a-b** и 2 экв циклопентанона. Продукт выделяли хроматографически в системе этилацетат-хлороформ (1:1) на силикагеле.

**5a-d.** При комнатной температуре к 4 мл насыщенного раствора  $\text{HCl}$  в этаноле при перемешивании добавили 200 мг (1 экв) 3-R-1,2,4-триазин-5-она **1a-d** и 2 экв циклогексанона. Выпавший осадок отфильтровали и промыли спиртом.

### Библиографический список

- 1 a) Bailey T.D., Goe G.L., Scriven E.F.V. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **1984**. vol. 14. 1-252; b) Thummel R.P. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **1984**. vol. 14. 253-445; c) Kumar R., Chandra R. // *Advantages of Heterocyclic Chemistry*. **2001**. vol. 78. 269-313.
- a) Pisoni D.S., Costa J.S., Gamba D., Petzhol C.L., Borges A. C. A., Ceschi M.A., Lunardi P., Goncalves C.A.S. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**. vol. 45. 526-535; b) Pasumansky L., Hernandez A.R., Gamsey S., Goralski C.T., Singaram B. // *Tetrahedron Letters*. **2004**. vol. 45. 6417-6420; c) Hutchinson J.H., Halczenko W., Brashear K.M., Breslin M.J., Coleman, P.J., Doung L.T., Fernandes-Melzer C., Gentle M.A., Fisher J.E., Hartman G. D., Huff J.R., Kimmel D.B., Leu C.T., Meissner R.S., Merkle K., Nagy R., Pennypacker B., Perkins J.J., Prueksaritanont T., Rodan G.A., Varga S.L., Wesolowski G.A., Zartman A.E., Rodan S.B., Duggan M.E. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **2003**. vol. 46. 4790-4798; d) Meissner R.S., Perkins J.J., Doung L.T., Hartman G. D., Hoffman W.F., Huff J.R., Ihle N.C., Leu C.T., Nagy R., Naylor-Olsen A., Rodan G.A., Rodan S.B., Whitman G.B., Wesolowski G.A., Duggan M.E. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2002**. vol. 12. 25-29; e) Capelli A., Anzini M., Vomero S., Canullo L., Mennuni L., Macovec F., Doucet E., Hamon M., Bruni G., Romeo M.R., Giorgi G., Donati A. // *Journal of Medicinal Chemistry*. **1999**. vol. 42. 1556-1575.
- 2 Chichibabin A.E. // *Bulletin de la Société Chimique de France*. **1939**. vol. 6. 522-533;
- 3 a) Molina P., Tarraga A., Vilaplana M.J., Hurtado E., Lorenzo M. // *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions*. **1983**. vol. 1. 1395-1399; b) Batori S., Juhasz-Redl Zs., Sandor P., Messmer A. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1986**. vol. 23. 375-380; c) Batori S., Messmer A. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1988**. vol. 25. 437-444.
- 4 Uchutilova V., Fiedler P., Pristas M., Gut J. // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. **1971**. vol. 36. 1955-1963.
- 5 Heinisch L. // *Journal of Practical Chemistry*. **1974**. vol.316. 667-678.