

1,2,4-Триазин-*N*-оксиды и их аннелированные производные

Д.Н.Кожевников, В.Л.Русинов, О.Н.Чупахин

Уральский государственный технический университет
620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19, факс (343) 274–0458

Обзор посвящен синтезу и свойствам 1,2,4-триазин-*N*-оксидов и их аннелированных производных. Обсуждены методы введения *N*-оксидной группы в 1,2,4-триазиновое ядро прямым окислением и циклизацией с участием нитро-, нитрозо- и изонитрозогрупп. Рассмотрено взаимодействие 1,2,4-триазин-*N*-оксидов с электрофилами, нуклеофилами и диенофилами. Проанализировано влияние *N*-оксидной группы на химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , а также особенности распада 1,2,4-триазин-*N*-оксидов под действием электронного удара. Библиография — 107 ссылок.

Оглавление

I. Введение	707
II. Методы получения 1,2,4-триазин- <i>N</i> -оксидов	707
III. Физико-химические характеристики 1,2,4-триазин- <i>N</i> -оксидов	711
IV. Химические свойства 1,2,4-триазин- <i>N</i> -оксидов	713
V. Заключение	721

I. Введение

В обзоре рассмотрены методы синтеза и реакции *N*-оксидов 1,2,4-триазина — гетероциклических соединений, входящих в состав природных и синтетических веществ, обладающих биологической активностью и рядом других полезных в практическом отношении свойств.

Наличие *N*-оксидной группы в азиновом ядре делает его восприимчивым как к нуклеофильной, так и к электрофильной атаке, что значительно расширяет синтетические возможности модификации азотистых гетероциклов.¹ Этим обусловлен все возрастающий интерес исследователей к гетероциклическим *N*-оксидам. Так, в 90-е годы опубликован ряд обзорных статей по химии пиридин-*N*-оксидов,² пиримидин-*N*-оксидов³ и хиноксалин-*N*-оксидов.⁴ В монографии⁵ и обзорах^{6–9} по 1,2,4-триазинам содержатся отдельные разделы, касающиеся химии 1,2,4-триазин-*N*-оксидов, однако до сих пор не были систематизированы данные по методам синтеза, реакционной способности и свойствам этих соединений. Данный обзор призван заполнить этот пробел.

II. Методы получения 1,2,4-триазин-*N*-оксидов

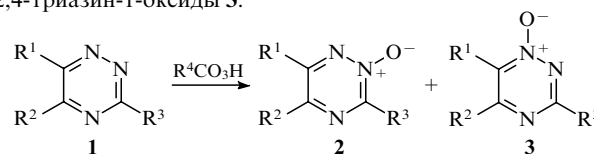
Для синтеза азинов, содержащих *N*-оксидный фрагмент, используют два основных приема: окисление циклических атомов азота органическими надкислотами или пероксидом

водорода в кислой среде и формирование *N*-оксидной группы в результате замыкания азинового цикла с участием нитро-, нитрозо- или изонитрозогрупп.¹ Оба этих подхода применяются для синтеза 1,2,4-триазин-*N*-оксидов.

1. Получение 1,2,4-триазин-1- и -2-оксидов окислением 1,2,4-триазинов

При обработке 1,2,4-триазинов органическими надкислотами или пероксидом водорода в присутствии карбоновых кислот достаточно легко получают *N*-оксиды. При этом из трех возможных изомеров образуются только два — 1- и 2-оксиды. Соотношение этих изомеров зависит от характера заместителей в исходном 1,2,4-триазине.

Так, при окислении органическими надкислотами 3-амино-1,2,4-триазинов **1** в основном образуются 2-оксиды **2**, тогда как при окислении 3-алкокси-1,2,4-триазинов **1** — 1,2,4-триазин-1-оксиды **3**.^{11–14}



R ¹	R ²	R ³	Окислитель	Выход, %		Ссылки
				2	3	
H	H	NH ₂	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	80	0	10
H	Me	NH ₂	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	80	0	10
H	H	NH(CH ₂) ₂ Cl	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	51	0	10
H	Me	NH(CH ₂) ₂ Cl	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	77	0	10
H	Ph	NH(CH ₂) ₂ Cl	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	35	0	10
H	H	OMe	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	0	30	11
Me	Me	NH ₂	H ₂ O ₂ /AcOH	30	0	12
H	Ph	NH ₂	H ₂ O ₂ /AcOH	37	0	13
H	Ph	NHCOMe	H ₂ O ₂ /AcOH	45	0	13
H	Ph	NHCOEt	H ₂ O ₂ /AcOH	41	0	13

Д.Н.Кожевников. Аспирант кафедры органической химии УрГТУ. Телефон: (343) 274–0458.

Область научных интересов: химия 1,2,4-триазина.

В.Л.Русинов. Доктор химических наук, профессор той же кафедры.

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений.

О.Н.Чупахин. Академик, профессор, заведующий той же кафедрой.

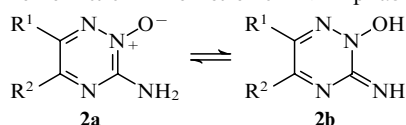
Телефон: (343) 274–4426, e-mail: azine@htf.rcup.e-burg.su

Область научных интересов: химия аренов и гетаренов, медицинская химия.

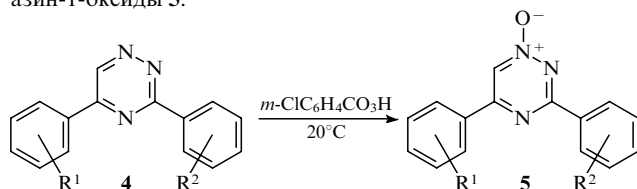
Дата поступления 15 декабря 1997 г.

R ¹	R ²	R ³	Окислитель	Выход, %		Ссылки
				2	3	
Me	Me	H	PhCO ₃ H	0	30	14
Ph	Ph	H	PhCO ₃ H	0	17	14
H	Ph	H	PhCO ₃ H	0	26	14
H	H	OMe	PhCO ₃ H	0	15	14
Ph	Ph	OMe	PhCO ₃ H	0	23	14
H	Me	OMe	PhCO ₃ H	0	26	14
H	Ph	OMe	PhCO ₃ H	0	39	14

Очевидно, возможность amino-иминной таутомерии **2a** ↔ **2b** в неалкилированных по аминогруппе 3-амино-1,2,4-триазин-*N*-оксидах способствует стабилизации продуктов окисления по положению 2 триазиновой системы.¹⁰

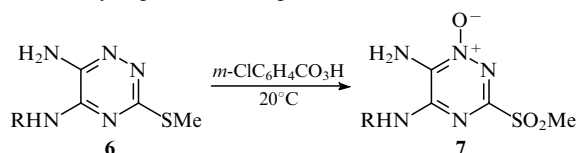


Окисление 3,5-диарил-1,2,4-триазинов **4** *m*-хлорнадбензойной кислотой дает с выходом 75–98% 1,2,4-триазин-1-оксиды **5**.¹⁵



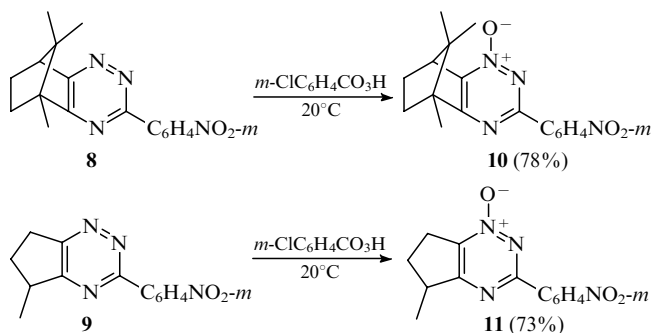
R¹ = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3-CF₃;
R² = H, 4-Br, 2-F, 3-F, 4-F, 4-Cl, 4-CF₃.

В этих же условиях из 5,6-диамино-3-метилтио-1,2,4-триазинов **6** с выходами 60–80% получены 5,6-диамино-3-метилсульфонил-1,2,4-триазин-1-оксиды **7**.¹⁶



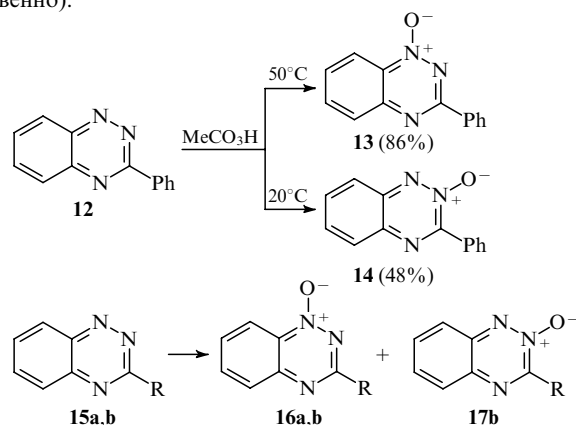
R = H, CH₂Ph.

При окислении *m*-хлорнадбензойной кислотой 1,2,4-триазинов, содержащих борненовый (соединение **8**) или метилциклопентеновый (соединение **9**) фрагменты,¹⁷ образуются исключительно триазин-1-оксиды **10** и **11**.



Направление реакции зависит также от температуры ее проведения. При обработке 3-фенил-1,2,4-бензотриазина (**12**) надуксусной кислотой при 50°C образуется 3-фенил-1,2,4-бензотриазин-1-оксид (**13**), а при 20°C — 2-оксид **14**.¹⁸ При окислении 1,2,4-бензотриазина (**15a**), незамещенного по положению 3, с выходом 28% был получен только 1-оксид **16a**. Окисление в тех же условиях 3-метил-1,2,4-бензотриазина (**15b**) приводит к смеси 3-метил-1,2,4-бензотри-

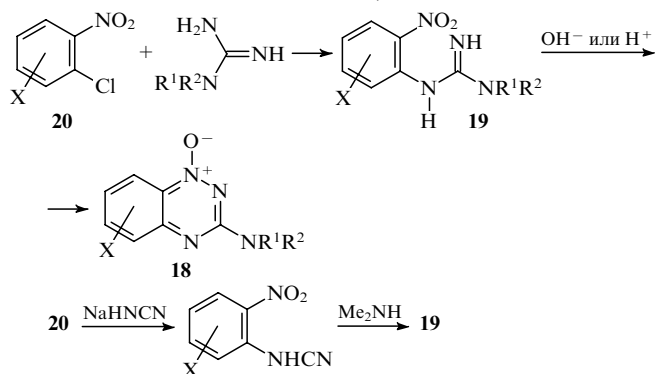
азин-1-оксида (**16b**) и 2-оксида **17b** (выходы 25 и 10% соответственно).



R = H (a), Me (b).

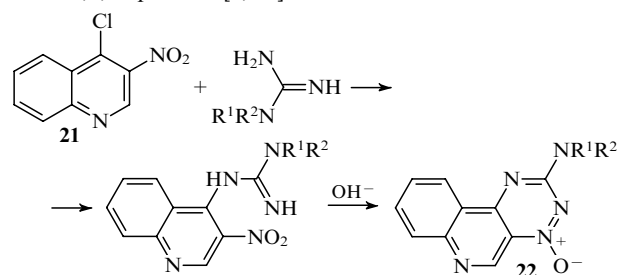
2. Получение 1,2,4-триазин-1-оксидов циклизацией с участием нитрогруппы

Ароматические и гетероароматические нитросоединения, содержащие в *орто*-положении к нитрогруппе фрагмент гуанидина, легко замыкаются в щелочной или кислой среде в бензо- или гетероаннелированные 1,2,4-триазин-1-оксиды. Так, 3-амино-1,2,4-бензотриазин-1-оксид (**18**) был получен в 1913 г. обработкой щелочью 2-нитрофенилгуанидина (**19**).¹⁹ Позднее этот подход был использован для синтеза целого ряда 3-амино-1,2,4-бензотриазин-1-оксидов типа **18**.^{20–27} Отметим, что соединения **19** можно получить либо реакцией производных гуанидина с замещенными 2-нитрохлорбензолами **20**, либо действием на соединение **20** цианамидом натрия и диметиламином (в последнем случае образуются соединения **19** и **18** с R¹ = R² = Me).



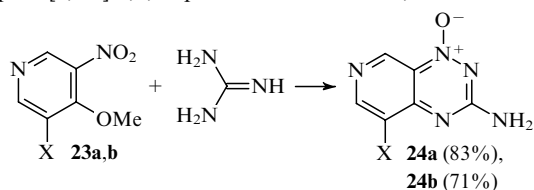
X = H, Me, Cl, Br, NO₂, OMe, CN.

Подобным же образом при взаимодействии 3-нитро-4-хлорхинолина (**21**) с производными гуанидина и последующей циклизации образующихся замещенных гуанидинов в щелочной среде с выходами 62–95% были получены 2-амино-1,2,4-триазино[6,5-*c*]хинолин-4-оксиды **22**.²⁸



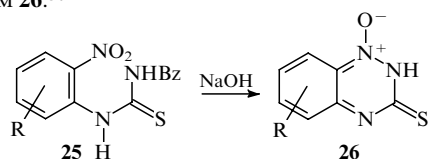
R¹ = H, Me; R² = H, Me, Et, Buⁿ, n-C₁₀H₂₁, Bn, (CH₂)₂NEt₂.

При взаимодействии 4-метокси-3-нитропиридинов **23a,b** с гуанидином в аналогичных условиях образуются 3-амино-пиридо[4,3-*e*]-1,2,4-триазин-1-оксиды **24a,b**.²⁹



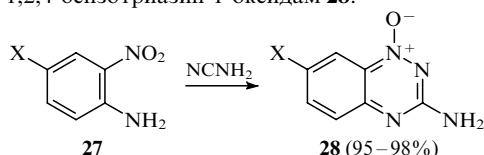
X = H (**a**), Cl (**b**).

Циклизация *N*-(2-нитрофенил)-*N'*-бензоилтиомочевины и ее производных (соединения **25**) в щелочной среде приводит к соответствующим 1,2,4-бензотриазин-3(2*H*)-тион-1-оксидам **26**.³⁰



R = H (77%), 5-Cl (72%), 7-Cl (80%), 6-SH (40%), 7-Me (72%), 7-OMe (75%).

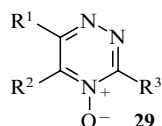
Реакция *o*-нитроанилина и его 5-замещенных производных (соединения **27**) с цианамидом приводит к 3-амино-1,2,4-бензотриазин-1-оксидам **28**.²²



X = H, Me, OMe, Br, Cl, OPh, CN, NO₂.

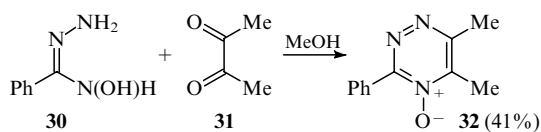
3. Получение 1,2,4-триазин-4-оксидов циклизацией с участием нитрозо- или изонитрозогруппы

В отличие от 1- и 2-оксидов, 1,2,4-триазин-4-оксиды **29** при прямом окислении соответствующих 1,2,4-триазинов не образуются.

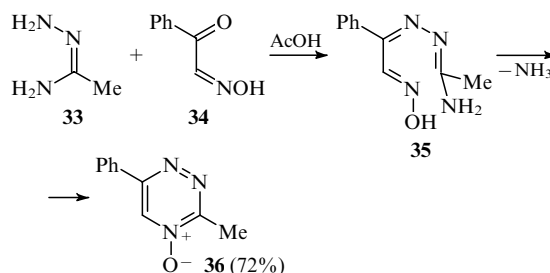


Поэтому единственной возможностью получения 1,2,4-триазинов с *N*-оксидной группой в положении 4 остается синтез триазинового цикла с использованием соединений, содержащих нитрозо- или изонитрозогруппы. Существует несколько вариантов проведения этого синтеза.

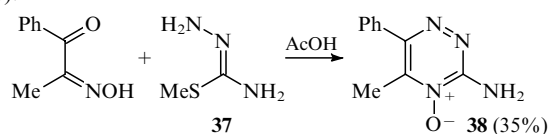
Взаимодействие гидросиамида (30) с диметилглиоксалем (**31**) в метаноле приводит к 3-фенил-5,6-диметил-1,2,4-триазин-4-оксиду (**32**).³¹



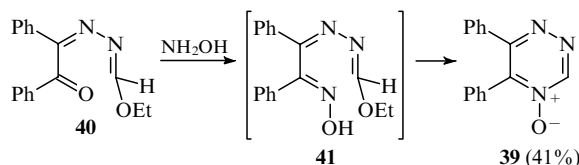
Конденсация амидразона (**33**) с монооксимом фенилглиоксала (**34**) идет через образование гидразона **35**, из которого после отщепления молекулы аммиака с хорошим выходом получается 3-метил-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксид (**36**).³¹



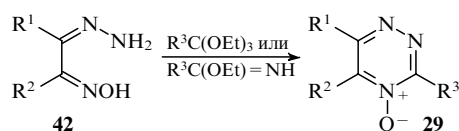
Если вместо амидразона использовать амингуанидин или *S*-метилизотиосемикарбазид (**37**), то образуются 3-амино-1,2,4-триазин-4-оксиды. Таким образом был синтезирован 3-амино-5-метил-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксид (**38**).^{32,33}



5,6-Дифенил-1,2,4-триазин-4-оксид (**39**) был получен взаимодействием моно-2-этоксиметиленадифенилглиоксала (**40**) с гидроксиламином.³¹ Очевидно, в этом случае происходит образование интермедиата **41**, который затем циклизуется в 1,2,4-триазин-4-оксид **39**.



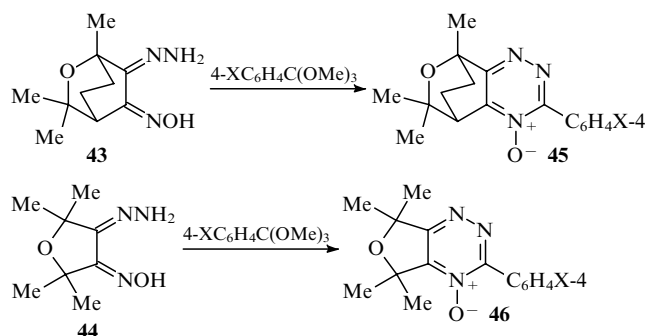
Более перспективным методом получения 1,2,4-триазин-4-оксидов является проведение реакции α -гидразон-оксимов **42** с эфирами ортокарбоновых кислот или иминоэфирами. Именно этим способом был синтезирован достаточно широкий ряд 1,2,4-триазин-4-оксидов **29**.^{31,34–38}



R ¹	R ²	R ³	Выход 29 , %	Ссылки
Реагент R ³ C(OEt) ₃				
Me	H	Me	40	34
Me	Me	Me	80	34
Ph	Ph	Me	70	34
Me	H	Ph	53	34
Ph	Me	Me	70	34
Ph	Me	Et	60	34
Ph	Me	Ph	70	34
2-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	89	36
4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	84	34
4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	89	36
4-MeOC ₆ H ₄	H	H	80	34
Ph	H	H	86	31
Ph	H	Ph	57	31
Ph	Me	H	27	31
Me	Me	H	51	31
Me	H	H	23	31
Bu ^t	H	H	59	38
Bu ^t	H	Me	65	38
Bu ^t	H	Ph	43	38

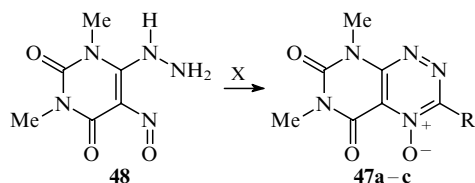
R ¹	R ²	R ³	Выход 29 , %	Ссылки
<i>Реагент R³C(OEt)=NH</i>				
4-MeOC ₆ H ₄	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	16	34
Ph	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	25	34
4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	4-MeOC ₆ H ₄	16	34
Ph	H	4-MeOC ₆ H ₄	45	34
Ph	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	54	34
Ph	H	Me	51	31

Аналогично, при взаимодействии гидразонов 5-изонитрозо-1,3,3-триметил-2-оксабицикло[3.3.2]октан-6-она (**43**) и 4-изонитрозо-2,2,5,5-тетраметилтетрагидрофуран-3-она (**44**) с эфирами соответствующих ортобензойных кислот образуются 5,8-дигидро-6,6,8-триметил-3-арил-5,8-этанопирано[4,3-*e*]-1,2,4-триазин-4-оксиды **45** и 5,7-дигидро-5,5,7,7-тетраметил-3-арилфурано[3,4-*e*]-1,2,4-триазин-4-оксиды **46**.³⁹



X = Me, OMe, NO₂, CF₃, Cl, Br, F.

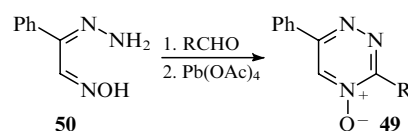
Конденсированные 1,2,4-триазин-4-оксиды — 3-*R*-фервинулин-4-оксиды **47** — были получены из 6-гидразино-1,3-диметил-5-нитрозоурацила (**48**).^{40–42} В качестве циклизующих реагентов можно использовать ортоэфиры, муравьиную кислоту или ДМФА в присутствии POCl₃ или диметилсульфата.



X — циклизующий агент; R = H (**a**), Me (**b**), Et (**c**).

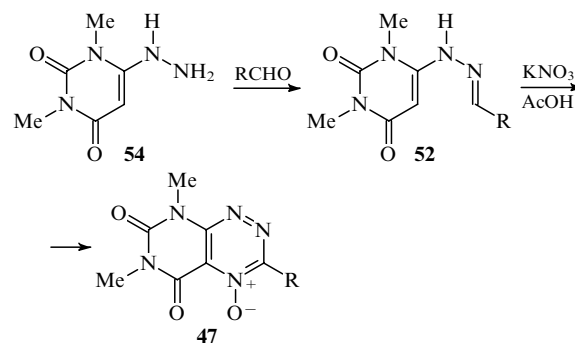
Соединение	Циклизующий агент (X)	Выход, %	Ссылки
47a	HC(OEt) ₃	71	40–42
47b	MeC(OEt) ₃	76	40–42
47c	EtC(OEt) ₃	85	40
47a	HCOOH	54	40
47a	DMF–POCl ₃	72	40
47a	DMF–Me ₂ SO ₄	43	40

Недавно предложен новый, достаточно простой способ синтеза 1,2,4-триазин-4-оксидов **49**, заключающийся в конденсации гидразона изонитрозоацетофенона **50** с альдегидами с последующим окислением продукта конденсации тетраацетатом свинца. Этот способ позволяет легко получать 1,2,4-триазин-4-оксиды с практически любыми алифатическими, ароматическими и гетероароматическими заместителями в положении 3 триазинового цикла.⁴³

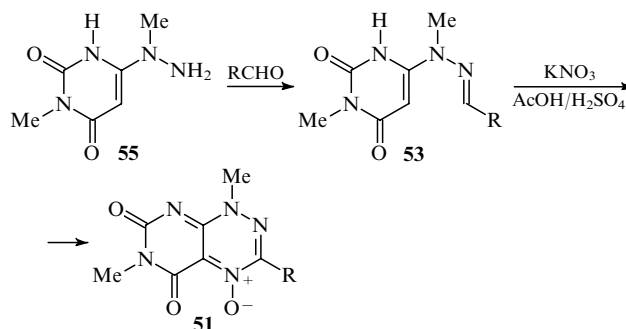


R = Me, Et, Prⁱ, C₇H₁₅, Ph, 4-NO₂C₆H₄, 4-BrC₆H₄,

Для получения фервинулин-4-оксидов **47** или токсифлавин-4-оксидов **51** удобно использовать реакцию 1,3-диметил-2,4-диоксопиримидин-6-илгидразона (**52**) или *N*-(3-метил-2,4-диоксопиримидин-6-ил)-*N*-метилгидразона (**53**) с нитратом калия в уксусной кислоте.^{44–48} Иногда вместо нитрата калия используют диэтилазодиформат.⁴⁹ В этом случае циклизация происходит одновременно с образованием N–O-группы. Соединения **52** и **53** были синтезированы из соответствующих гидразинов **54** и **55** и альдегидов.

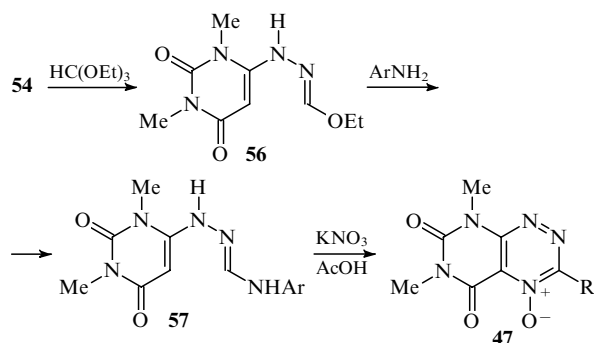


R	Выход 47 , %	Ссылки
Ph	68	44
	54	49
4-ClC ₆ H ₄	50	44
	43	49
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	65	44
	61	49
4-MeOC ₆ H ₄	63	49
4-Me ₂ NC ₆ H ₄	58	49
4-NO ₂ C ₆ H ₄	45	44



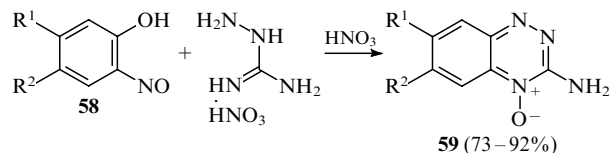
R	Выход 51 , %	Ссылки
H	56	48
Me	63	49
Ph	51	48
4-ClC ₆ H ₄	46	48
3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	67	48
4-MeC ₆ H ₄	54	48
4-Me ₂ NC ₆ H ₄	50	49
PhCH=CH	46	48
	61	48

3-Анилинофервинулин-4-оксиды **47** ($R = \text{ArNH}$) были получены действием на 6-гидразино-1,3-диметилацетил **54** триэтилортоформиата с последующим замещением этокси-группы в образовавшемся гидразиде **56** на остаток анилина и дальнейшей циклизацией соединения **57** при обработке нитратом калия в уксусной кислоте.⁴⁶



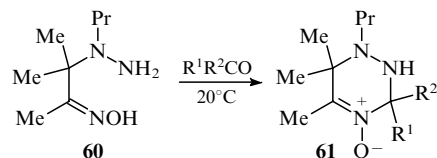
$R = \text{ArNH} = \text{PhNH}$ (51%), 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{NH}$ (63%), 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{NH}$ (49%), 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{NH}$ (47%), 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{NH}$ (56%).

2-Нитрозофенолы **58** взаимодействуют в присутствии азотной кислоты с аминогванидиннитратом. Этим способом были получены 3-амино-1,2,4-бензотриазин-4-оксиды **59**.⁵⁰



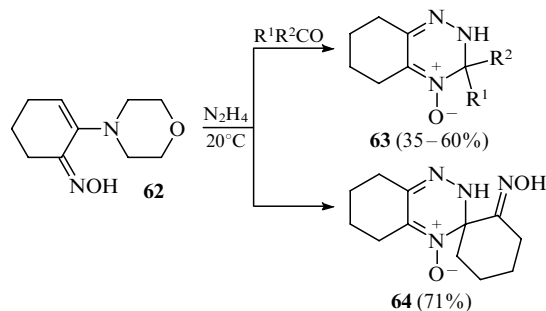
$R^1 = \text{Cl, Br, Me; } R^2 = \text{H, Me.}$

Взаимодействие оксима 3-гидразино-3-метилбутано-на-2 (**60**) с альдегидами и кетонами приводит к 3- R^1 -3- R^2 -1,3,4,6-тетрагидро-5,6,6-триметил-1,2,4-триазин-4-оксидам **61**.⁵¹



$R^1 = \text{H, Me; } R^2 = \text{H, Me, Pr}^i$.

Конденсация 2-морфолино-3-оксиминоциклогексена (**62**) с гидразингидратом и кетонами приводит к 2,3,5,6,7,8-гексагидро-1,2,4-бензотриазин-4-оксидам **63**. Эта же реакция в отсутствие карбонильного соединения проходит с образованием спиро соединения **64**.⁵²

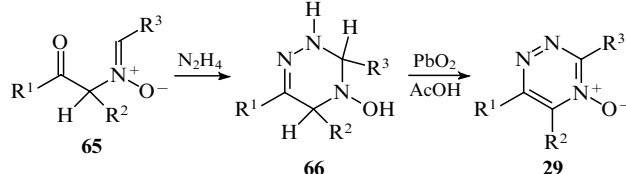


$R^1, R^2 = \text{Me, CH}_2\text{Ph; } R^1 - R^2 = (\text{CH}_2)_5, (\text{CH}_2)_6$.

4. Другие способы получения 1,2,4-триазин-4-оксидов

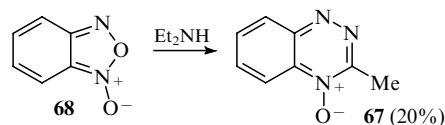
Синтез 1,2,4-триазин-4-оксидов, принципиально отличающийся от рассмотренных выше методов, описан в работе⁵³. При обработке нитронов **65** избытком гидразина получены

4-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазины **66**, дальнейшее окисление которых оксидом Pb(IV) приводит к соответствующим триазин-4-оксидам **29**.



R^1	R^2	R^3	Выход 29 , %
Ph	Me	Et	57
Ph	Me	Ph	70
Me	Me	Ph	52
Ph	H	Ph	51

3-Метил-1,2,4-бензотриазин-4-оксид (**67**) был получен действием диэтиламина на бензофураксан (**68**).^{54, 55}

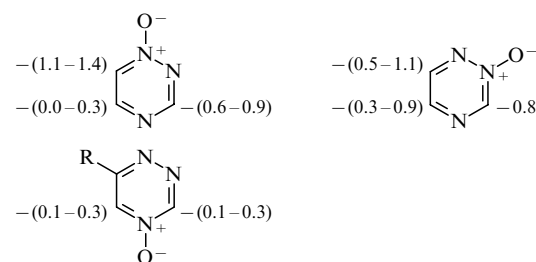


III. Физико-химические характеристики 1,2,4-триазин-*N*-оксидов

Введение *N*-оксидного фрагмента в молекулу 1,2,4-триазины значительно меняет вид спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N .

Так, в спектрах ЯМР ^1H 1,2,4-триазин-1-оксидов сигналы протонов в положениях 3 и 6 наблюдаются при 9.00 и 8.04 м.д., т.е. смещаются в сильное поле на 0.6–0.7 и 1.1–1.2 м.д. соответственно, относительно сигналов протонов аналогичных 1,2,4-триазинов. Сигнал же протона H(5) (8.57 м.д.) почти не смещается.^{10, 14, 56}

Сопоставление данных спектров ЯМР ^1H 1,2,4-триазин-2-оксидов и аналогичных им 1,2,4-триазинов показывает, что сигналы протонов H(3) и H(6) смещены в сильное поле почти на одну и ту же величину ($\Delta\delta = 0.8$ м.д.) и имеют химические сдвиги 8.82 и 8.42 м.д. соответственно. Сигнал протона H(5) также смещается в сильное поле на 0.3 м.д. (δ 8.00 м.д.) (табл. 1).¹⁰



При введении *N*-оксидной группы в положение 4 триазин-4-оксидов сигналы протонов H(3) и H(5) смещаются в сильное поле на 0.1–0.3 м.д. (область 9.28–9.47 и 8.55–8.90 м.д.). Следует отметить, что в 1,2,4-триазин-4-оксидах в отличие от соответствующих 1,2,4-триазинов эти сигналы проявляются в виде дублетов ($J = 1.8$ Гц) (см. табл. 1).³¹

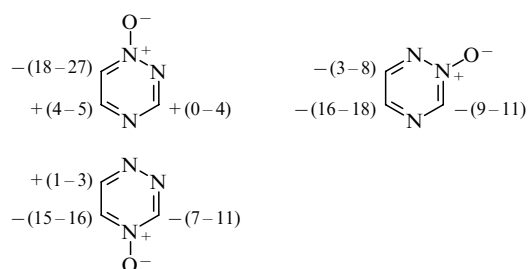
При введении *N*-оксидного фрагмента вид спектров ЯМР ^{13}C также меняется. Сигналы атомов углерода в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к $\text{N}-\text{O}$ -фрагменту в 1,2,4-триазин-*N*-оксидах смещены в сильное поле на 18–20 м.д. для 1-оксидов, на 9–18 м.д. для 2-оксидов и на 10–15 м.д. для 4-оксидов по сравнению с сигналами соответствующих 1,2,4-триазинов.^{39, 58–62} Сигнал же атома углерода в *мета*-положении смещается мало (табл. 2).^{10, 39}

Таблица 1. Химические сдвиги циклических протонов в спектрах ЯМР ^1H 1,2,4-триазинов и их *N*-оксидов, в CDCl_3 .

Соединение	δ , м.д.			$\Delta\delta$, м.д.			Ссылки
	H(3)	H(5)	H(6)	H(3)	H(5)	H(6)	
1,2,4-Триазин	9.63	8.53	9.24				10
1,2,4-Триазин-1-оксид	9.00	8.57	8.04	−0.63	0.04	−1.20	10, 14
1,2,4-Триазин-2-оксид	8.82	8.00	8.42	−0.81	−0.53	−0.82	10
3-Метокси-1,2,4-триазин		8.56	9.16				56
3-Метокси-1,2,4-триазин-1-оксид		8.37	7.83		−0.19	−1.33	14
3-Метокси-1,2,4-триазин-2-оксид		7.70	8.12		−0.86	−1.04	10
3-Амино-1,2,4-триазин ^a		8.53	8.88				10
3-Амино-1,2,4-триазин-2-оксид ^a		8.19	8.23		−0.34	−0.65	10
3-(<i>N,N</i> -Диметиламино)-1,2,4-триазин		8.14	8.15				10
3-(<i>N,N</i> -Диметиламино)-1,2,4-триазин-1-оксид		7.76	7.86		−0.38	−0.65	10
3-Морфолино-1,2,4-триазин		8.14	8.54				57
3-Морфолино-1,2,4-триазин-2-оксид		7.81	8.54		−0.33	−0.52	10
6-Метил-1,2,4-триазин	9.55	8.55					31
6-Метил-1,2,4-триазин-4-оксид	9.28	8.22		−0.27	−0.33		31
6-Фенил-1,2,4-триазин	9.52	8.91					31
6-Фенил-1,2,4-триазин-4-оксид	9.31	8.60		−0.21	−0.31		31

^a В DMSO-d_6 .

Таким образом, сопоставление спектров ЯМР ^{13}C 1,2,4-триазинов и их *N*-оксидов позволяет легко определить положение *N*-оксидной группы.



Данные спектроскопии ЯМР ^{15}N также позволяют однозначно определять положение *N*-оксидной группы. При переходе от 1,2,4-триазинов к их 1-оксидам наибольшее сильнополюсное смещение наблюдается для сигнала атома азота в положении 1 ($\Delta\delta$ — (83–87) м.д.). Сигналы атомов азота N(2) и N(4) смещаются в сильное поле на значительно меньшую величину ($\Delta\delta$ — (39–46) м.д. и $\Delta\delta$ — (22–24) м.д. соответственно). Для 1,2,4-триазин-2-оксидов картина несколько иная. Сигналы атомов азота N(1) и N(2) смещаются в сильное поле почти на одну и ту же величину ($\Delta\delta$ — (70–75) м.д.). Сигнал же атома азота в положении 4 смещается незначительно ($\Delta\delta$ — (13–23) м.д.) (табл. 3).^{63–65}

Таблица 2. Химические сдвиги атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C 1,2,4-триазин-*N*-оксидов, в DMSO-d_6 .

Соединение	δ , м.д.			$\Delta\delta$, м.д.			Ссылки
	C(3)	C(5)	C(6)	C(3)	C(5)	C(6)	
1,2,4-Триазин-1-оксид ^a	158.5	152.7	129.7	−0.4	3.1	−21.1	60
1,2,4-Триазин-2-оксид ^a	143.5	132.5	146.0	−14.6	−17.1	−4.8	60
3-Метокси-1,2,4-триазин-1-оксид ^a	166.5	154.0	124.5	2.5	4.0	−18.5	10
3-Метокси-1,2,4-триазин-2-оксид ^a	152.5	130.0	135.5	−11.5	−20.0	−7.5	10
3-Амино-1,2,4-триазин-1-оксид	165.0	155.9	120.7	1.7	6.1	−19.9	60
3-Амино-1,2,4-триазин-2-оксид	151.6	132.4	134.9	−11.7	−17.4	−5.7	60
3-(<i>N,N</i> -Диметиламино)-1,2,4-триазин-1-оксид ^a	161.0	152.0	120.0	1.0	4.0	−18.0	10
3-(<i>N,N</i> -Диметиламино)-1,2,4-триазин-2-оксид ^a	151.0	132.0	133.0	−9.0	−16.0	−5.0	10
3-Амино-5,6-диметил-1,2,4-триазин-1-оксид	166.0	164.3	119.4	3.9	5.4	−27.7	60
3-Амино-5,6-диметил-1,2,4-триазин-2-оксид	148.9	140.2	144.2	−13.2	−18.7	−2.9	60
3-Амино-5,6-диметил-1,2,4-триазин-4-оксид	154.4	143.0	148.7	−7.7	−15.9	1.6	60
5-Метил-1,2,4-триазин-1-оксид ^a	158.7	166.1	129.1	1.7	5.6	−21.8	60
6-Фенил-1,2,4-триазин-4-оксид	149.9	132.0	157.5	—	—	—	60
3-Метил-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксид	159.4	131.4	156.4	—	—	—	60
3,6-Дифенил-1,2,4-триазин-4-оксид	156.2	132.8	155.6	—	—	—	60
6-Фенил-3-этил-1,2,4-триазин-4-оксид	161.9	131.4	156.3	—	—	—	60
5-(Индол-3-ил)-6-фенил-5-этил-1,2,4-триазин-4-оксид	161.0	135.5	156.7	—	—	—	62
5-(1-Метилиндол-3-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксид	149.0	139.4	157.3	—	—	—	62
5-(1-Метилиндол-3-ил)-6-фенил-3-этил-1,2,4-триазин-4-оксид	160.8	136.0	135.8	—	—	—	62
5-(1-Метилиндол-3-ил)-3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксид	156.1	136.1	156.0	—	—	—	62
5-(2-Метилиндол-3-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксид	149.9	142.8	160.9	—	—	—	62
3-Метил-5-(2-метилиндол-3-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксид	157.9	140.2	158.9	—	—	—	62

^a В CDCl_3 .

Таблица 3. Сигналы циклических атомов азота в спектрах ЯМР ^{15}N 1,2,4-триазинов и их *N*-оксидов,⁶³ в DMSO-d_6 относительно MeNO_2 .

Соединение	δ , м.д.			$\Delta\delta$, м.д.		
	N(1)	N(2)	N(4)	N(1)	N(2)	N(4)
1,2,4-Триазин	40.0	2.0	-62.0			
1,2,4-Триазин-1-оксид	-43.0	—	—	-83	—	—
3-Метокси-1,2,4-триазин	36.0	-58.0	-124.4			
3-Метокси-1,2,4-триазин-1-оксид	-50.0	-97.1	-148.0	-86.0	-38.9	-23.6
3-Амино-1,2,4-триазин	35.7	-61.0	-130.0			
3-Амино-1,2,4-триазин-1-оксид	-51.1	-107.0	-152.0	-86.8	-46.0	-22.0
3-Амино-1,2,4-триазин-2-оксид	-39.0	-137.0	-153.0	-74.7	-76.0	-23.0

В ИК-спектрах 1,2,4-триазин-*N*-оксидов⁵³ так же, как и в спектрах *N*-оксидов других азинов,¹ наблюдается характеристичная полоса валентных колебаний группы $\text{N}=\text{O}$ в области 1250 см^{-1} .

В УФ-спектре 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксида присутствует максимум поглощения в области 286 нм ($\lg \varepsilon$ 4.57).⁵³

В масс-спектрах 1,2,4-триазин-1- и -2-оксидов наблюдается пик молекулярного иона (часто максимальной интенсивности), а также интенсивные пики $[\text{M}-16]^+$ или $[\text{M}-17]^+$, характеристичные для данного класса веществ. 1,2,4-Триазин-1- и -2-оксиды имеют сходную фрагментацию, что не позволяет однозначно определить положение *N*-оксидной группы.^{62,66,67} Однако в случае 1,2,4-триазин-4-оксидов наблюдается несколько иная картина. Их масс-спектры характерны тем, что содержат интенсивный пик молекулярного иона, но очень слабый пик $[\text{M}-16]^+$ (см.³¹).

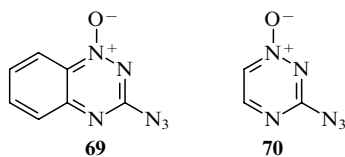
Данные РСА 3,6-дифенил-5-(индол-3-ил)-1,2,4-триазин-4-оксида⁶² показали, что фрагмент 1,2,4-триазин-4-оксида и заместители некопланарны: углы наклона соответствующих плоскостей составляют от 30 до 50° .

IV. Химические свойства 1,2,4-триазин-*N*-оксидов

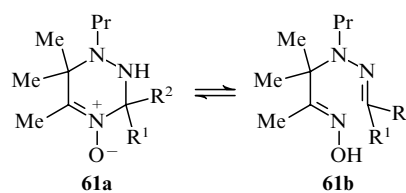
1. Таутомерия

Для 3-амино-1,2,4-триазин-2-оксидов **2a** характерна аминиминная таутомерия, вследствие чего при окислении 3-амино-1,2,4-триазинов **1** образуются именно 2-оксиды.¹⁰

3-Азидо-1,2,4-бензотриазин-1-оксиды **69** и в кристаллическом состоянии, и в растворах существуют исключительно в виде азидов. Это же можно сказать и о 3-азидо-1,2,4-триазин-1-оксидах **70**, для которых ни в одном из агрегатных состояний не обнаружено тетразольной формы.^{68–70}

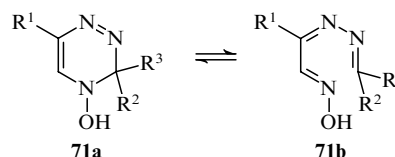


В ряду 1,2,3,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-4-оксидов **61** наблюдается кольчато-цепная таутомерия.⁵¹ В кристаллах и в растворе эти соединения существуют в виде гидразонов **61b**. В апротонном неполярном растворителе (например, в CCl_4) доля циклической формы **61a** достигает 45% в зависимости от природы заместителей R^1 и R^2 .



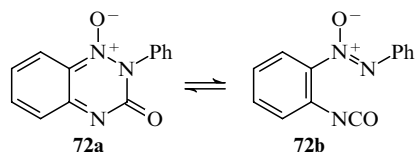
R^1	R^2	Соотношение форм в CCl_4 , %	
		61a	61b
Me	Me	25	75
H	H	45	55
Me	H	40	60
Pr^i	H	10	90
<i>p</i> - ClC_6H_4	H	0	100

Кольчато-цепные превращения наблюдаются и для 3,4-дигидро-4-гидрокси-1,2,4-триазинов **71**. Так, в растворе DMSO-d_6 соединения **71** существуют как в циклической (соединение **71a**), так и в открытой (соединение **71b**) форме. Установлено, что алифатические заместители в положении 3 молекулы 3,4-дигидро-1,2,4-триазина **71** смещают равновесие в сторону циклической формы **71a**, а ароматические и гетероароматические — в сторону открытой формы **71b** (табл. 4). Повышение температуры увеличивает долю гидразона **71b**. В результате анализа масс-спектров высокого разрешения этих соединений было установлено, что в газовой фазе преобладает циклическая форма **71a** (70–90%).⁷¹

**Таблица 4.** Соотношение циклической **71a** и открытой **71b** форм 3,4-дигидро-4-гидрокси-6-фенил-1,2,4-триазина (**71**) в DMSO-d_6 и газовой фазе.⁷¹

R^1	R^2	R^3	Соотношение изомеров, %			
			раствор		газовая фаза	
			71a	71b	71a	71b
Ph	H	Me	100	0	72	22
Ph	H	Et	100	0		
Ph	H	Pr^i	100	0	90	10
Ph	H	C_7H_{15}	90	10	80	20
Ph	H	Ph	23	77	82	18
Ph	H	2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	5	95		
Ph	H	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	8	92		
Ph	H	4- HOC_6H_4	7	93	75	25
Ph	H	3,4-(HO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	35	65	85	15
Ph	H	4- BrC_6H_4	15	85	11	89
Ph	H	4- $\text{NMe}_2\text{C}_6\text{H}_4$	0	100		
Ph	H	CO_2H	100	0		
Ph	H		7	93		
Ph	Me	Me	90	10		
Ph	Me	Ph	50	50		
Ph	Me	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	0	100		
Ph	—(CH_2) $_4$ —		96	4		
Ph	—(CH_2) $_5$ —		82	18		
Me	H	4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	0	100		
Me	H	4- HOC_6H_4	0	100		
Me	H	4- $\text{NMe}_2\text{C}_6\text{H}_4$	0	100		

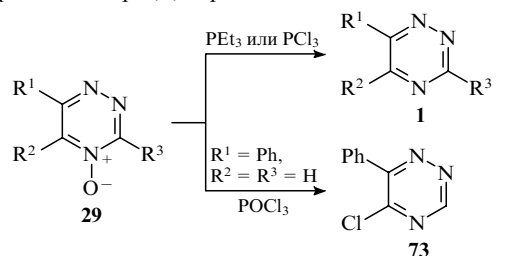
2-Фенил-1,2,4-бензотриазин-3(2*H*)-он-1-оксид (**72**), существующий в кристаллах в циклической форме **72a**, в растворе претерпевает раскрытие цикла с образованием 2-изоцианатозоксибензола (**72b**).⁷²



2. Дезоксигенирование

В 1,2,4-триазин-*N*-оксидах, как и в других азин-*N*-оксидах, под действием восстановителей происходит отрыв кислорода (дезоксигенирование).

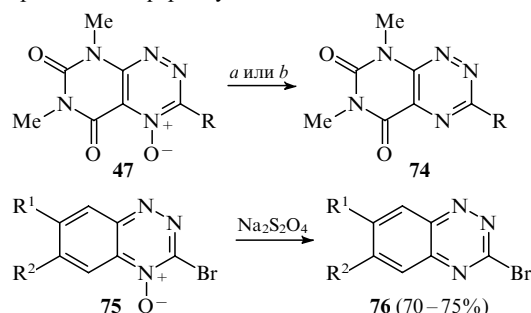
Так, при обработке 1,2,4-триазин-4-оксидов **29** триэтилфосфином или PCl_3 с выходом 65–95% были получены соответствующие 1,2,4-триазины **1**, недоступные другими методами.^{31,35} Если в качестве реагента в этой реакции использовать POCl_3 , то дезоксигенирование сопровождается хлорированием 1,2,4-триазина. Так, из 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксида с выходом 37% был получен 6-фенил-5-хлор-1,2,4-триазин **73**.⁷³



$\text{R}^1 = \text{H, Me, Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^2 = \text{H, Me, Ph, 2-фенил-1,2,4-бензотриазин-4-ил}$;

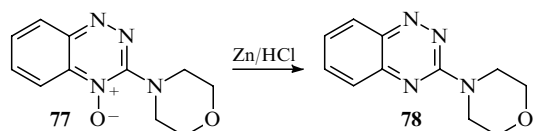
$\text{R}^3 = \text{H, Me, Ph}$.

Для восстановления 1,2,4-триазин-4-оксидов можно использовать дитионит натрия. Таким образом, из фервенулин-4-оксидов **47** были получены фервенулины **74**,⁴¹ а из 3-бром-1,2,4-бензотриазин-4-оксидов **75** — 3-бром-1,2,4-бензотриазины **76**.⁶⁹ При кипячении в ДМФА фервенулин-4-оксида **47** происходит его термическое дезоксигенирование до фервенулина **74**.⁴⁰

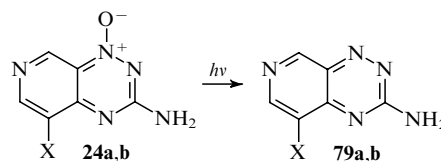


a : $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (55–90%); b : DMF, 150°C (60%).

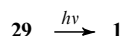
Из 3-морфолино-1,2,4-бензотриазин-4-оксида (**77**) под действием цинка в соляной кислоте был получен 3-морфолино-1,2,4-бензотриазин **78**.⁷⁴



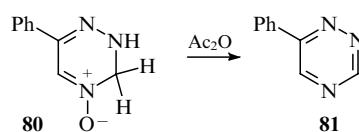
Облучение УФ-светом 3-аминопиридо[4,3-*e*]-1,2,4-триазин-1-оксидов **24a,b** или 1,2,4-триазин-4-оксидов **29** также сопровождается потерей *N*-оксидной функции^{75,76} и приводит к 3-аминопиридо[4,3-*e*]-1,2,4-триазинам **79a,b** или 1,2,4-триазинам **1** соответственно.



$\text{X} = \text{H (a), Cl (b)}$.



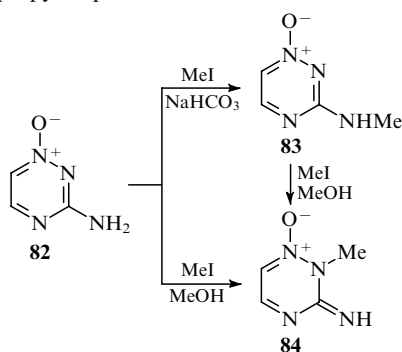
При обработке 2,3-дигидро-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксида (**80**) уксусным ангидридом происходит его дезоксигенирование и ароматизация с образованием 6-фенил-1,2,4-триазина (**81**).⁷⁷



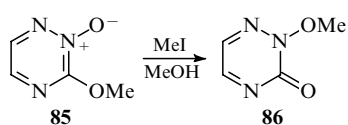
3. Взаимодействие с электрофильными реагентами

а. Алкилирование

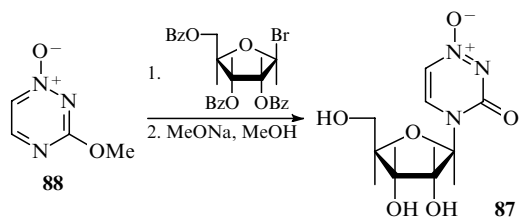
Метилирование 3-амино-1,2,4-триазин-1-оксида (**82**) иодистым метилом в присутствии бикарбоната натрия происходит по аминогруппе с образованием 3-метиламино-1,2,4-триазин-1-оксида (**83**). В нейтральной среде алкилированию подвергается циклический атом азота N(3) триазин-1-оксида **82**, что приводит к образованию 3-имино-2-метил-1,2,4-триазин-1-оксида (**84**). Интересно, что 1-оксид **83** в присутствии иодистого метила в метаноле перегруппировывается в 1-оксид **84**.



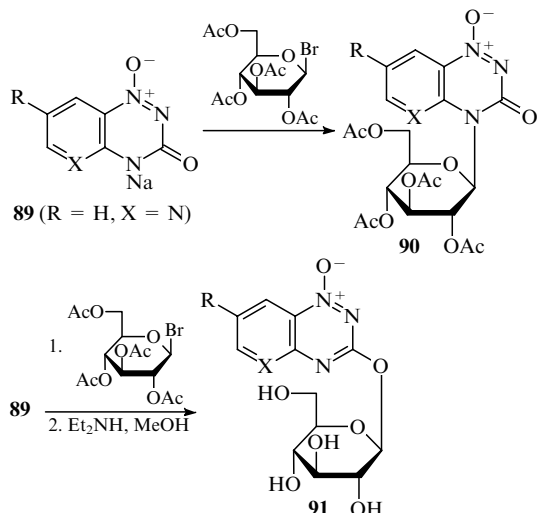
Аналогичным образом в тех же условиях перегруппировывается 3-метокси-1,2,4-триазин-2-оксид (**85**), превращаясь в 2-метокси-1,2,4-триазин-3-он (**86**).⁷⁸



Аномальный нуклеозид — 4-(β-D-рибофуранозил)-1,2,4-триазин-3(4*H*)-он-1-оксид (**87**) был получен с выходом 38% при действии 2,3,5-три-*O*-бензоил-β-D-рибофуранозилбромидом на 3-метокси-1,2,4-триазин-1-оксид (**88**) с последующим снятием бензильных защит метилатом натрия.¹¹

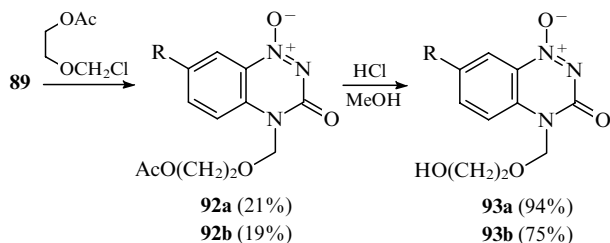


Взаимодействие натриевых солей пиридо[2,3-*e*]-1,2,4-триазин-3(4*H*)-он-1-оксидов **89** ($X = N$) или 1,2,4-бензотриазин-3(4*H*)-он-1-оксидов **89** ($X = CH$) с ацетобромглюкозой позволяет получать, соответственно, тетраацетильные производные β -D-глюкопиранозидов **90** или нуклеозиды **91**.⁷⁹



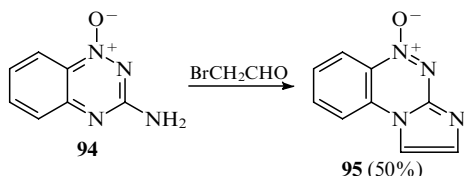
$R = Me; X = CH$.

При взаимодействии соединений **89** ($X = CH, R = H, Me$) с 2-хлорметоксиэтилацетатом образуются продукты *N*-алкилирования — соединения **92a,b**, последующий гидролиз которых приводит к 4-(2-гидроксиэтоксиметил)-1,2,4-бензотриазин-3(4*H*)-он-1-оксидам **93a,b**.⁷⁹

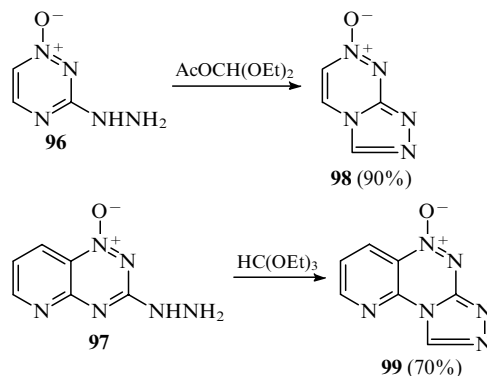


$R = H$ (a), Me (b).

3-Амино-1,2,4-бензотриазин-1-оксид (**94**) вступает в реакцию Чичибабина с бромацетальдегидом, что приводит к имидазо[2,1-*c*]-1,2,4-бензотриазин-1-оксиду (**95**).⁸⁰

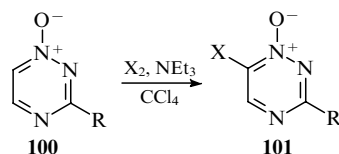


Взаимодействие 3-гидразино-1,2,4-триазин-1-оксида (**96**) или 3-гидразинопиридо[2,3-*e*]-1,2,4-триазин-1-оксида (**97**) с диэтоксиметилацетатом или триэтилортоформатом с последующей циклизацией приводит к соответствующим 1,2,4-триазоло[3,4-*c*]-1,2,4-триазин-6-оксидам **98** и **99**.^{81–83}



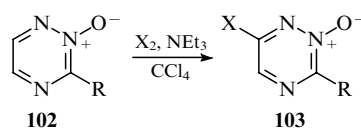
б. Электрофильное замещение водорода

В работах^{67,84} описано галогенирование 3-*R*-1,2,4-триазин-1- и -2-оксидов. Так, при действии хлора или брома на 3-метокси- и 3-амино(алкиламино)-1,2,4-триазин-1-оксиды **100** в CCl_4 в присутствии триэтиламина образуются соответствующие 6-хлор- или 6-бром-1,2,4-триазин-1-оксиды **101**.



$X = Cl, Br; R = OMe, NH_2, NHMe, NMe_2$.

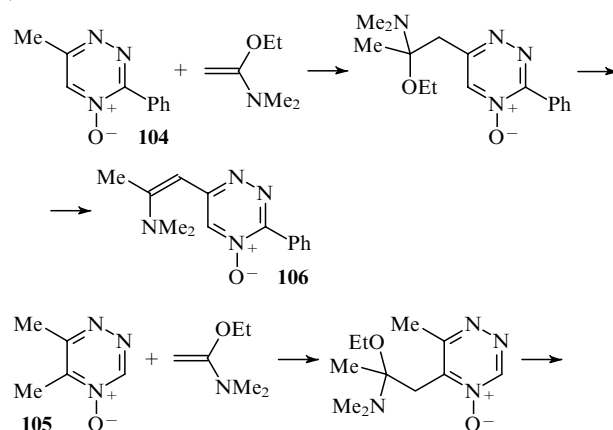
Аналогично протекает галогенирование 3-метокси- и 3-метил(диметил)амино-1,2,4-триазин-2-оксидов **102** до 6-галогенпроизводных **103**.

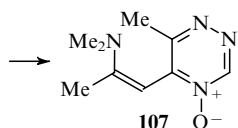


$X = Cl, Br; R = OMe, NHMe, NMe_2$.

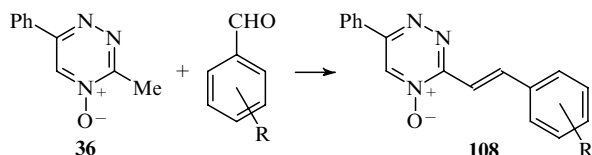
в. Другие реакции

1-(Диметиламино)-1-этоксипропан выступает как электрофил в реакциях с 1,2,4-триазин-4-оксидами **104** и **105**, содержащими метильную группу в положении 5 и/или 6. В результате присоединения олефина к метильной группе и последующего отщепления этанола образуются соответствующие (2-диметиламино)-1-пропенил-1,2,4-триазин-4-оксиды **106** и **107**.⁸⁵



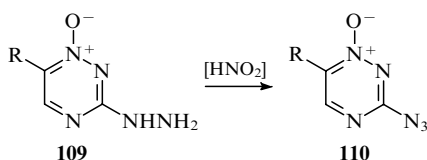


Подвижность атомов водорода метильной группы в 1,2,4-триазин-4-оксиде **36** позволяет вводить его в реакции с нитробензальдегидами. В результате такого взаимодействия получены 3-[2-(R-нитрофенил)винил]-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксиды **108**.⁷⁶



R = 2-NO₂ (27%), 3-NO₂ (47%), 4-NO₂ (48%).

Обработка азотистой кислотой 3-гидразино-1,2,4-триазин-1-оксидов **109** приводит к 3-азидо-1,2,4-триазин-1-оксидам **110**.^{68, 84}

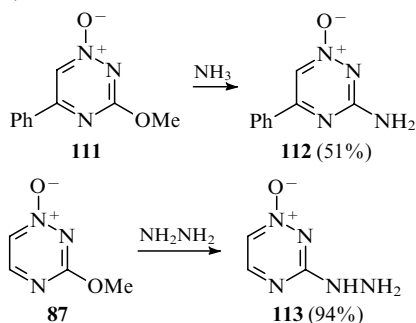


R = H (80%), Me (82%), Ph (85%).

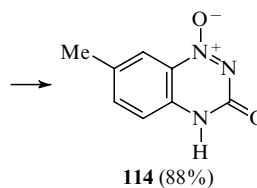
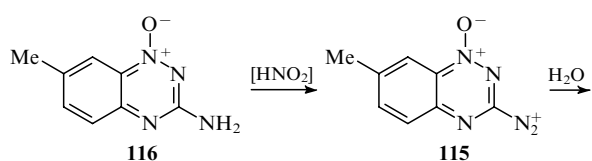
4. Взаимодействие с нуклеофильными реагентами

а. Реакции нуклеофильного замещения легкоуходящих групп

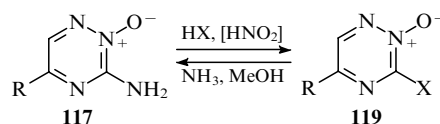
Замещение нуклеофугных групп является распространенным методом модификации 1,2,4-триазин-*N*-оксидов. При обработке аммиаком 3-метокси-5-фенил-1,2,4-триазин-1-оксида (**111**) был получен 3-амино-5-фенил-1,2,4-триазин-1-оксид (**112**). Реакция 3-метокси-1,2,4-триазин-1-оксида (**87**) с гидразином приводит к 3-гидразино-1,2,4-триазин-1-оксиду (**113**).¹⁴



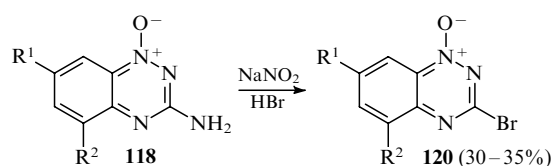
7-Метил-1,2,4-бензотриазин-3(4*H*)-он-1-оксид (**114**) можно получить с хорошим выходом при замещении диазогруппы на ОН-группу в 3-диазо-7-метил-1,2,4-бензотриазин-1-оксиде (**115**), образующемся при обработке азотистой кислотой соответствующего аминопроизводного **116**.⁷⁹



Аналогично, при диазотировании 3-амино-1,2,4-триазин-2- **117** или -1-оксидов **118**, замещение диазогруппы на галоген под действием хлор- или бромоводородной кислот приводит к соответствующим 2-оксидам **119**¹⁰ или 1-оксидам **120**.⁶⁹

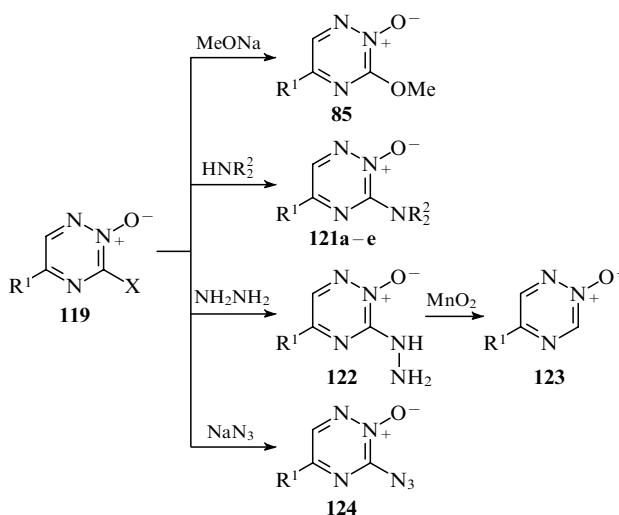


X = Cl: R = H (34%), Me (32%), Ph (26%); X = Br, R = H (47%).



R¹, R² = H, Me.

Атом галогена может быть в свою очередь замещен на другую функциональную группу. 3-Метокси-1,2,4-триазин-2-оксид **85** (R = H) был получен обработкой 3-бром-1,2,4-триазин-2-оксида **119** метилатом натрия. Использование в качестве нуклеофилов вторичных аминов приводит к 3-аминопроизводным 1,2,4-триазин-2-оксидов **121a–e**. 3-Гидразино-1,2,4-триазин-2-оксид (**122**) был получен взаимодействием 2-оксида **119** с гидразином, а затем окислен оксидом Mn(IV) до 1,2,4-триазин-2-оксида (**123**).¹⁰ Реакция же соединения **119** с азидом натрия приводит к 3-азидо-1,2,4-триазин-2-оксиду (**124**).⁶⁸

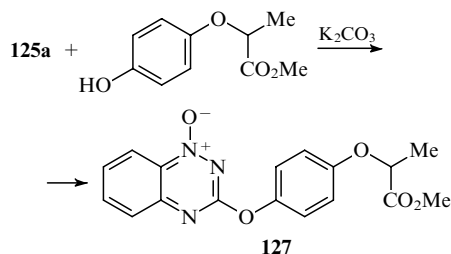
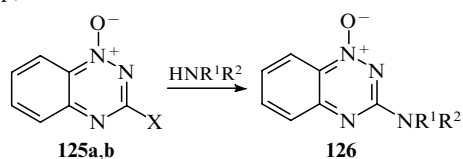


R¹ = H, Me; X = Br.

Соединение	R ¹	NR ₂ ²	Выход, %	Ссылки
85	H		10	10
121a	H		95	10
121b	Me		90	10
121c	H		93	10

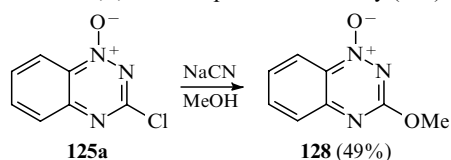
Соединение	R ¹	NR ₂ ²	Выход, %	Ссылки
121d	H		95	10
121e	H	NMe ₂	93	10
122	H		69	10
123	H		27	10
124	H		86	68

При действии аминов на 3-хлор- или 3-метилтио-1,2,4-бензотриазин-1-оксиды **125a,b** образуются 3-аминопроизводные 1,2,4-бензотриазин-1-оксидов **126**.^{24, 74, 86, 87} Аналогично происходит замещение галогена в 3-хлор-1,2,4-бензотриазин-1-оксиде **125a** при взаимодействии с метиловым эфиром 2-(4-гидроксифенокси)пропионовой кислоты. Таким способом было получено, например, соединение **127**.^{88, 89}



X = Cl (a), SMe (b).

Замещение хлора в 3-хлорпроизводном **125a** при действии на него цианистого натрия в метаноле приводит к 3-метокси-1,2,4-бензотриазин-1-оксиду (**128**).⁹⁰



6. Реакция нуклеофильного замещения водорода

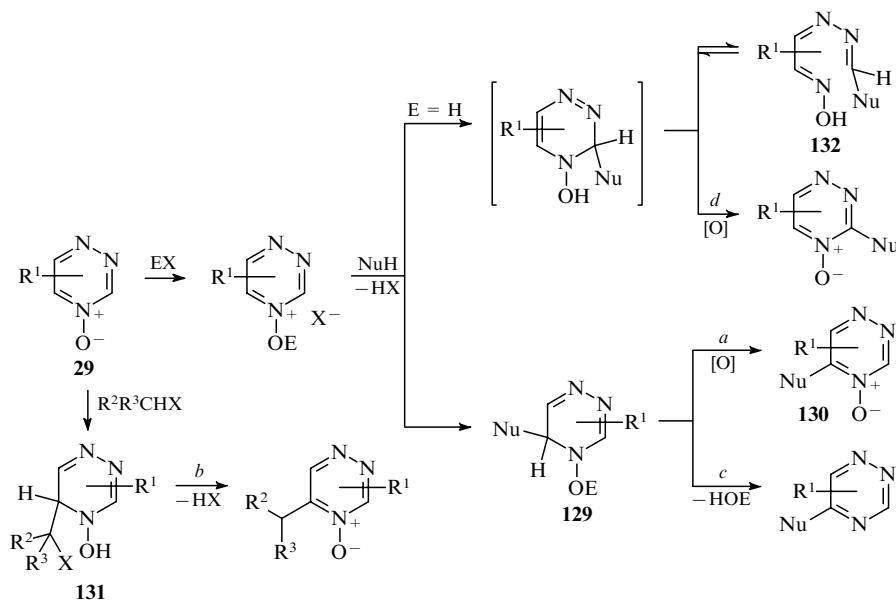
Механизм реакции нуклеофильного замещения водорода (S_NH) в 1,2,4-триазин-*N*-оксидах наиболее подробно изучен на примере 1,2,4-триазин-4-оксидов **29** и является общим для всех 1,2,4-триазин-*N*-оксидов. Реакции нуклеофильного замещения водорода в 4-оксидах **29** идут по схеме «присоединение – отщепление», причем процесс может останавливаться на стадии присоединения с образованием аддуктов **129**. Ввиду малой вероятности отщепления гидрид-иона как такового,⁹¹ ароматизация этих аддуктов может идти по нескольким направлениям.

Окислительная ароматизация приводит к продуктам S_NH-реакции типа **130** (схема 1, путь *a*). Возможна также автоароматизация σ^H-аддуктов по двум направлениям. Так, например, при использовании нуклеофилов, несущих вспомогательную (vicarious) нуклеофугную группу X, возможно 1,2-элиминирование HX. При этом атом водорода удаляется из субстрата, а группа X — из реагентного фрагмента σ^H-аддукта **131** (схема 1, путь *b*). Такие реакции называются Макошей викариозным нуклеофильным замещением.⁹²

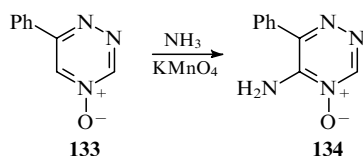
Другим вариантом автоароматизации является элиминирование молекулы воды или кислоты из σ^H-аддукта **129**, который образуется из катионных производных *N*-оксидов 1,2,4-триазина (схема 1, путь *c*). При этом процесс S_NH-замещения сопровождается потерей атома кислорода. Следует отметить, что и атом водорода, и вспомогательная группа ОЕ уходят из субстратного фрагмента интермедиата. По существу, в этом случае наблюдается опосредованное (викариозное) нуклеофильное замещение атома водорода. Иногда σ^H-аддукты существуют не в циклической форме. После присоединения нуклеофила к 1,2,4-триазин-4-оксиду кольцо легко раскрывается. Этот процесс обратим, и равновесие сдвинуто в сторону открытой формы **132** (схема 1, путь *d*). Таким образом σ^H-аддукт выводится из реакции, но существуя в квазистационарных концентрациях, может быть легко окислен до соответствующего 1,2,4-триазин-*N*-оксида.

Окислительная ароматизация (см. схему 1, путь *a*) реализуется при аминировании 6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксида (**133**) жидким аммиаком в присутствии перманганата калия в качестве окислителя. В результате реакции был получен 5-амино-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксид (**134**).⁹³

Схема 1

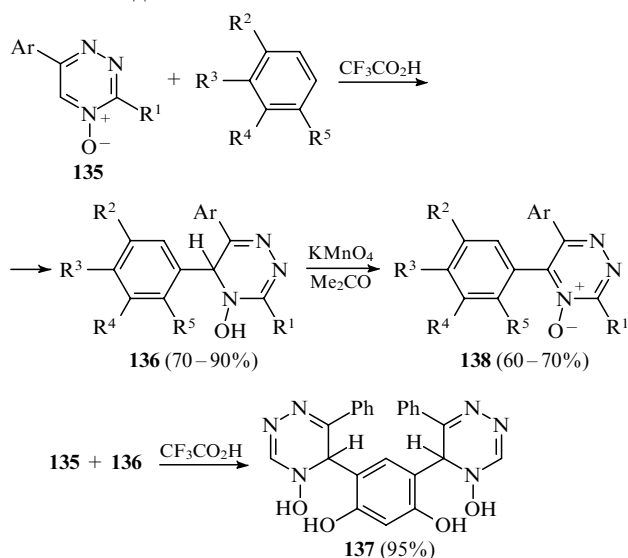


E = H, COR⁴.



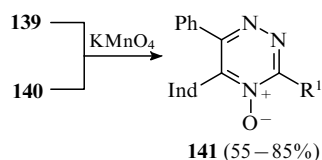
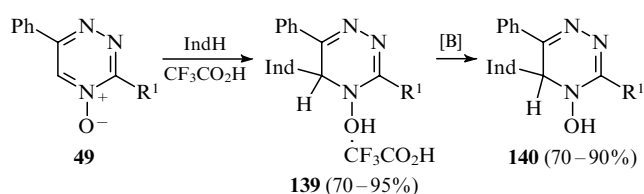
При взаимодействии 6-арил-1,2,4-триазин-4-оксидов **135** с фенолом, 2,6-диметилфенолом, резорцином и фенетолом в присутствии трифторуксусной кислоты образуются устойчивые σ^H -аддукты — 6-арил-4,5-дигидро-4-гидроксис-5-*Nu*-1,2,4-триазины **136** (*Nu* = 2-гидрокси-, 2-этокси-, 4-этокси- или 2,4-дигидроксифенил). Реакция резорцина **136** ($R^2 = R^4 = \text{OH}$, $R^3 = R^5 = \text{H}$) с двойным избытком 4-оксида **135** ($R^1 = \text{H}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$) приводит к 4,6-бис(4-гидроксис-6-фенил-1,2,4-триазин-5-ил)резорцину (**137**).⁹⁴

Образование σ^H -аддуктов в S_NH -реакциях *N*-оксидов азинов впервые напрямую было доказано выделением и идентификацией соединений **136**. Ранее, при обсуждении механизма таких реакций, оно лишь постулировалось. Дигидро-1,2,4-триазины **136** достаточно устойчивы. При кипячении в бутаноле, ДМФА или трифторуксусной кислоте не удалось провести их термическую дегидратацию (см. схему 1, путь *c*). В то же время их окислительная ароматизация (путь *b*) проходит легко и с высокими выходами. Так, обработка соединений **136** перманганатом калия в ацетоне приводит к образованию 6-арил-5-(4-гидроксифенил)-1,2,4-триазин-4-оксидов **138**.⁹⁴



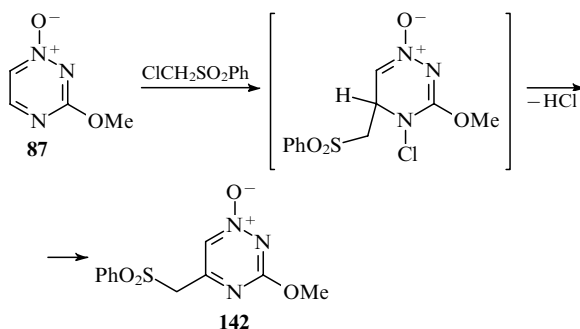
$\text{Ar} = \text{Ph}$, *p*-ClC₆H₄; $R^1 = \text{H}$, Me; $R^2, R^3, R^4, R^5 = \text{H}$, OH, OEt.

Подобным образом 3- R^1 -6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксиды **49** реагируют с индолом и его 1- или 2-метилзамещенными. При проведении реакции в присутствии трифторуксусной кислоты образуются стабильные 6-фенил-5-(индол-3-ил)-4,5-дигидро-4-гидроксис-1,2,4-триазины. Эти соединения были выделены как в виде трифторацетатов **139**, так и в виде свободных оснований **140**. Окислительная ароматизация полученных σ^H -аддуктов перманганатом калия в ацетоне с высокими выходами приводит к 3- R^1 -5-(индол-3-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-4-оксидам **141**.⁶²



$R^1 = \text{H}$, Me, Et, Ph; Ind = ; $R^2, R^3 = \text{H}$, Me.

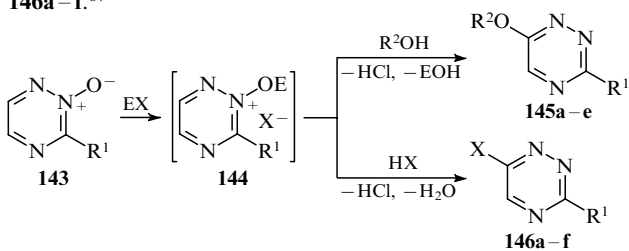
При взаимодействии 3-метокси-1,2,4-триазин-1-оксида (**87**) с хлорметилфенилсульфоном образуется промежуточный аддукт, дальнейшая автоароматизация которого (см. схему 1, путь *b*) приводит с выходом 70% к 3-метоксис-5-(фенилсульфонил)-1,2,4-триазин-1-оксиду (**142**).⁹⁵



Другой вариант автоароматизации реализуется при взаимодействии 3-амино-1,2,4-триазин-2-оксидов **143** со спиртами в присутствии HCl или хлористого ацетила. В результате элиминирования воды или уксусной кислоты из аддукта **144** образуются 3-амино-6-алкокси-1,2,4-триазины **145a–e**.⁸⁴

Следует заметить, что 1,2,4-триазин-1-оксиды в этих же условиях со спиртами не реагируют.⁸⁴

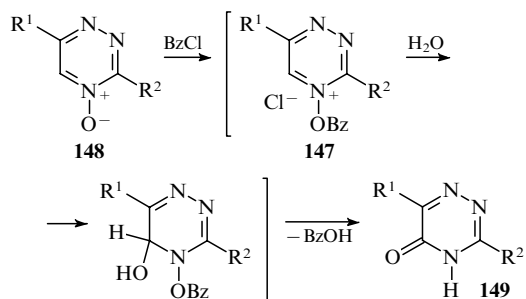
При пропускании через раствор 3-амино-1,2,4-триазин-2-оксидов **143** газообразных хлор- или бромоводорода были получены 6-хлор(бром)-3-амино-1,2,4-триазины **146a–f**.⁶⁷



$R^1 = \text{NH}_2$, NHMe, NMe₂, N(CH₂)₂, N(CH₂)₃; E = H, Ac; X = Cl, Br; $R^2 = \text{Me}$, Et, Prⁱ.

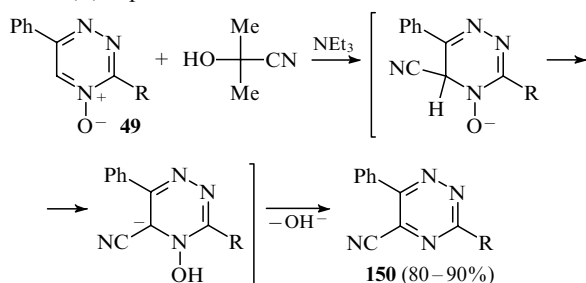
Соединение	R^1	$R^2\text{O}$	X	Выход, %	Ссылки
145a	NH ₂	OMe		71	84
145b	NH ₂	OEt		64	84
145c	NHMe	OMe		50	84
145d	NMe ₂	OMe		51	84
145e	NH ₂	OPr ⁱ		65	84
146a	NHMe		Cl	85	68
146b	NMe ₂		Cl	64	67
146c	N(CH ₂) ₂		Cl	80	67
146d	N(CH ₂) ₃		Cl	50	67
146e	NHMe		Br	25	67
146f	NMe ₂		Br	41	67

Ацильные соли 1,2,4-триазин-4-оксидов **147**, полученные действием хлористого бензоила на соответствующие 1,2,4-триазин-4-оксиды **148**, реагируют с водой по пути *c* (см. схему 1). После присоединения нуклеофила по положению 5 триазинового кольца происходит, очевидно, автоароматизация аддукта с отщеплением бензойной кислоты и образованием 1,2,4-триазин-5-онов **149**.⁷⁶



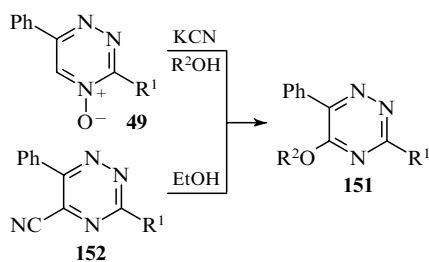
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Me, Et}$.

При взаимодействии 1,2,4-триазин-4-оксидов **49** с ацетонциангидрином в присутствии триэтиламина образуются 5-циано-1,2,4-триазины **150**.⁹⁶



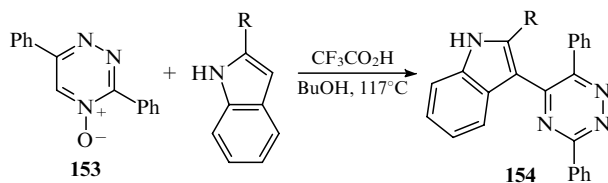
$\text{R} = \text{H, Me, Ph}$.

Применение цианистого калия в спиртах (этанол, пропанол, изoproпанол) в качестве цианирующего агента приводит, с выходами 80–90%, к 5-алкокси-1,2,4-триазинам **151**, образование которых объясняется замещением цианогруппы на алкоксид. Действительно, 5-циано-1,2,4-триазины **152** медленно реагируют при комнатной температуре с этиловым спиртом, образуя 3- R^1 -6-фенил-5-этокси-1,2,4-триазины **151**.⁹⁶



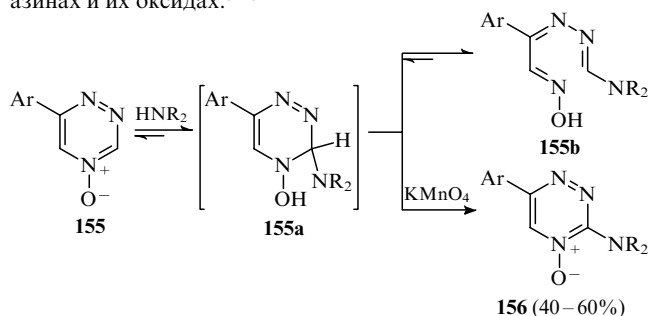
$\text{R}^1 = \text{H, Me, Ph}; \text{R}^2 = \text{Et, Pr}^i$.

Взаимодействие 1,2,4-триазин-4-оксида **153** с индолом или 2-метилиндролом в кипящем бутаноле в присутствии трифторуксусной кислоты сопровождается автоароматизацией продуктов присоединения нуклеофила к триазин-4-оксиду и приводит к 5-(индол-3-ил)- и 5-(2-метилиндрол-3-ил)-3,6-дифенил-1,2,4-триазинам **154**.⁹⁷



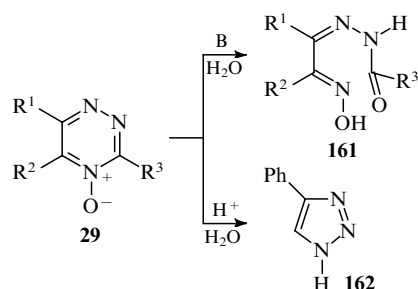
$\text{R} = \text{H}$ (30%), $\text{R} = \text{Me}$ (55%).

При взаимодействии 6-арил-1,2,4-триазин-4-оксидов **155** с диалкиламинами или циклоалкиламинами реализуется путь *d* (см. схему 1).⁹⁸ На первой стадии образуются аддукты **155a**, находящиеся в равновесии с открытоцепной формой — *N,N*-дизамещенными 3-арил-1,4,5-триаза-1,3,5-гексатриен-1-олами **155b**. При этом равновесие смещено в сторону образования соединений **155b**. При окислении соединений **155** перманганатом калия в растворе, несмотря на малую концентрацию формы **155a**, получены 3-амино-6-арил-1,2,4-триазин-4-оксиды **156**. Следует отметить, что возможность выведения циклического таутомера из реакции позволяет получать продукты замещения водорода в положении 3 триазиновой системы при свободном положении 5. Такое замещение было проведено впервые. При этом все полученные до последнего времени экспериментальные данные свидетельствовали о том, что именно положение 5 является наиболее реакционноспособным в 1,2,4-триазилах и их оксидах.^{5–8}

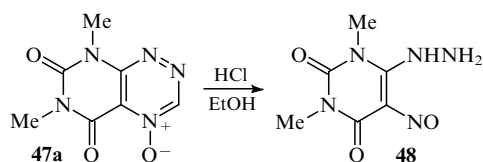


$\text{NR}_2 = \text{NMe}_2, \text{NEt}_2, \text{NMe}_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{13})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{15})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{17})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{19})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{21})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{23})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{25})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{27})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{29})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{31})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{33})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{35})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{37})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{39})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{41})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{43})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{45})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{47})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{49})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{51})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{53})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{55})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{57})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{59})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{61})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{63})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{65})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{67})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{69})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{71})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{73})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{75})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{77})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{79})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{81})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{83})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{85})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{87})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{89})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{91})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{93})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{95})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{97})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{99})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{101})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{103})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{105})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{107})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{109})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{111})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{113})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{115})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{117})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{119})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{121})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{123})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{125})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{127})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{129})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{131})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{133})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{135})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{137})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{139})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{141})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{143})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{145})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{147})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{149})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{151})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{153})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{155})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{157})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{159})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{161})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{163})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{165})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{167})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{169})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{171})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{173})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{175})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{177})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{179})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{181})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{183})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{185})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{187})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{189})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{191})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{193})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{195})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{197})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{199})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{201})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{203})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{205})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{207})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{209})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{211})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{213})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{215})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{217})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{219})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{221})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{223})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{225})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{227})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{229})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{231})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{233})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{235})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{237})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{239})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{241})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{243})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{245})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{247})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{249})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{251})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{253})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{255})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{257})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{259})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{261})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{263})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{265})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{267})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{269})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{271})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{273})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{275})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{277})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{279})_2, \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{28$

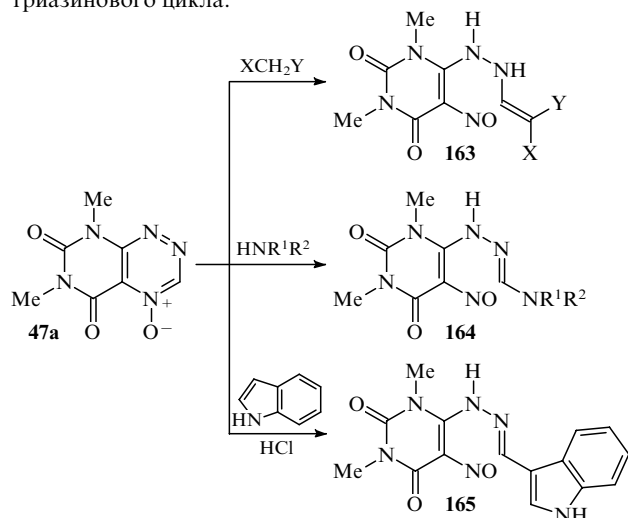
триазинового цикла с образованием *N'*-(2-гидроксиимино-этилиден)гидразидов карбоновых кислот **161**. Гидролиз 4-оксидов **29** в кислой среде приводит к сужению 1,2,4-триазинового цикла до 1,2,3-триазольного, в частности, к образованию соединения **162**.⁷⁶



Реакция фервенулин-4-оксида **47a** с хлороводородом в этанольном растворе приводит к раскрытию триазинового цикла и образованию 1,3-диметил-5-нитрозо-6-гидразиноурацила **48**. Фактически, эта реакция является обратной синтезу фервенулин-4-оксида.^{40, 101}



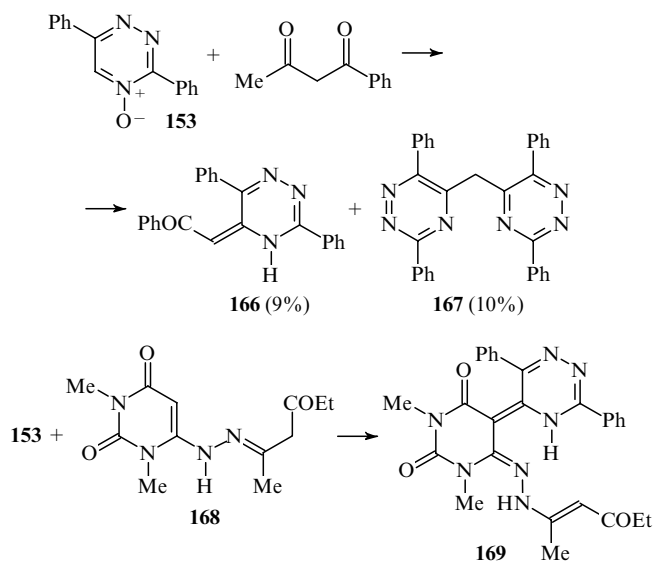
Взаимодействие фервенулин-4-оксида **47a** с СН-активными соединениями также сопровождается деструкцией триазинового цикла.



X, Y = CO₂Et, COMe; X = NO₂, Y = CO₂Et.

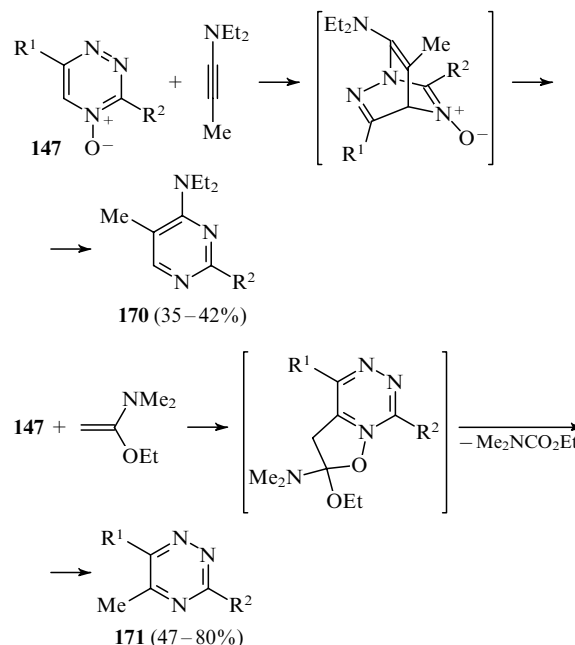
В этом случае образуются 1,3-диметил-5-нитрозо-6-(*N'*-этен-1-илгидразино)урацилы **163**.¹⁰² Аналогично реагирует фервенулин-4-оксид **47a** с аминами или индолом. Нуклеофильная атака сопровождается раскрытием 1,2,4-триазинового цикла и образованием 6-аминометиленидгидразино-1,3-диметил-5-нитрозоурацилов **164**¹⁰³ или 1,3-диметил-5-нитрозо-6-(*N'*-(индол-3-ил)метилиденгидразино)урацила (**165**).^{104, 105}

Взаимодействие 3,6-дифенил-1,2,4-триазин-4-оксида **153** с бензоилацетоном в условиях основного катализа (ДМСО, NEt₃) приводит к 1,2,4-триазину **166** и бис(1,2,4-триазин-5-ил)метану **167**.⁹⁷ Производное 1,3-диметилурацила **168**, имеющее два реакционноспособных центра, реагирует, по данным авторов⁹⁷, с *N*-оксидом **153** только по урацильному фрагменту с образованием соединения **169**.

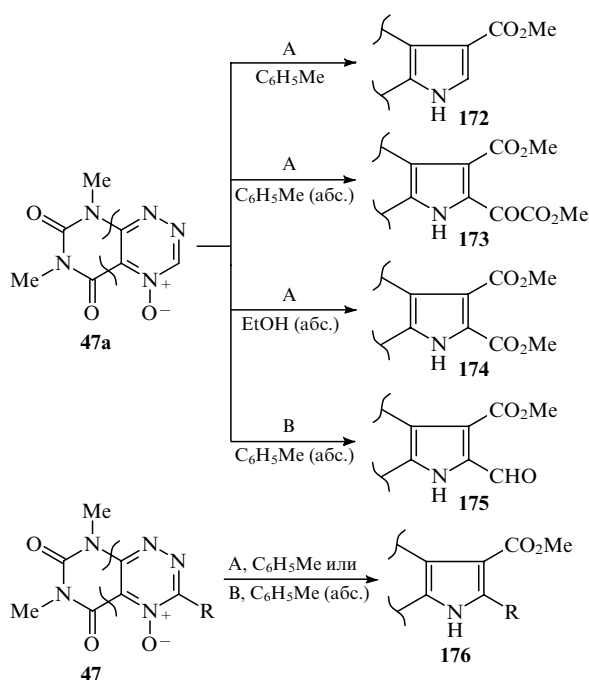


5. Реакции с диенофилами

Направление взаимодействия 1,2,4-триазин-*N*-оксидов с диенофилами в значительной степени отличается от такового для 1,2,4-триазинов. Так, 1,2,4-триазин-4-оксиды **147** выступают как 1,3-диены лишь при взаимодействии с *N,N*-диэтил-*N*-(1-пропинил)амином. В результате этой реакции получают 2-*R*²-5-метил-4-(диметиламино)пиримидины **170**. При взаимодействии этих же 1,2,4-триазин-4-оксидов с 1-(диметиламино)-1-этоксипропаном происходит 1,3-дипольное циклоприсоединение с образованием соответствующих 5-метил-1,2,4-триазинов **171**.⁸⁵

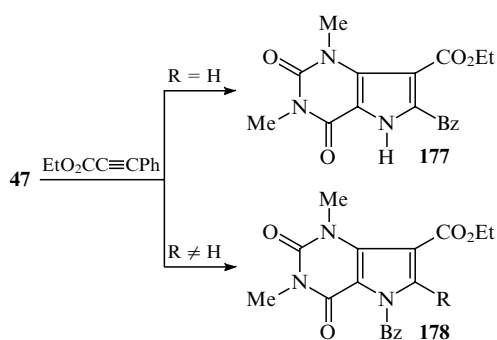


Реакция незамещенного в положение 3 фервенулин-4-оксида **47a** с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты в различных растворителях приводит к соединениям **172–174**. Если в качестве реагента использовать метиловый эфир пропиновой кислоты, то образуется 6-формил-7-(метоксикарбонил)-1,3-диметилпирроло[3,2-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **175**.



A — MeO₂CC≡CCO₂Me; B — MeO₂CC≡CH.

Аналогичная реакция фервенулин-4-оксидов **47** (R = Me, Et, Ph), замещенных в положении 3 с эфирами ацетиленкарбоновых кислот приводит к соединениям **176**. Взаимодействие фервенулин-4-оксидов **47** с этиловым эфиром фенилпропиновой кислоты также происходит по описанной выше схеме и в зависимости от наличия заместителя в положении 3 приводит к 6-бензоил- или 6-R-5-бензоил-7-(этоксикарбонил)-1,3-диметилпирроло[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дионам **177** и **178** соответственно.^{106, 107}



V. Заключение

Мнообразие методов синтеза, а также дальнейших путей превращений 1,2,4-триазин-N-оксидов делает эти соединения перспективными для получения новых 1,2,4-триазинов, содержащих или не содержащих N-оксидную группу. Методы прямой функционализации незамещенных триазинов (S_NH-процессы), а также их трансформации под действием нуклеофильных агентов и диенофилов, ведущие к азапуринам, представляют бесспорный интерес для синтеза новых биологически активных соединений.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-33412а).

Литература

1. E.Ochiai. *Aromatic Amine Oxides*. Elsevier, Amsterdam, 1967. P.138
2. H.Yamanaka, T.Sakamoto, S.Niitsuma. *Heterocycles*, **31**, 923 (1990)

3. H.Yamanaka. *Heterocycles*, **33**, 3 (1992)
4. Y.Kurasawa, A.Takada, H.S.Kim. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1085 (1995)
5. H.Neunhoeffer, P.F.Wiley. *Chemistry of 1,2,3-Triazines, 1,2,4-Triazines, Tetrazines and Pentazines*. Wiley, New York, 1978
6. H.Neunhoeffer. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Vol. 3. Pergamon Press, New York, 1984. P.385
7. H.Neunhoeffer. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Vol. 6. Pergamon Press, New York, 1996. P. 507
8. V.N.Charushin, S.G.Alekseev, O.N.Chupakhin, H.C. van der Plas. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **46**, 73 (1989)
9. В.Л.Русинов, О.Н.Чупахин. *Росс. хим. журн.*, **61**, 103 (1997)
10. R.J.Radel, B.T.Keen, C.Wong, W.W.Paudler. *J. Org. Chem.*, **42**, 546 (1977)
11. G.L.Szekeress, R.K.Robins, Ph.Dea, M.P.Schweizer, R.A.Long. *J. Org. Chem.*, **38**, 3277 (1973)
12. T.Sasaki, K.Minamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1329 (1964)
13. T.Sasaki, K.Minamoto. *J. Org. Chem.*, **31**, 3917 (1966)
14. W.W.Paudler, T.-K.Chen. *J. Org. Chem.*, **36**, 787 (1971)
15. S.Konno, N.Osawa, H.Yamanaka, *J. Agric. Food Chem.*, 838 (1995)
16. Ch.Ch.Tzeng, D.-Ch.Wei, L.-Ch.Hwang, M.-Ch.Cheng, Y.Wang. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2253 (1994)
17. O.Repic, P.G.Mattner, M.J.Shapiro. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1201 (1982)
18. R.F.Robins, K.Shofield. *J. Chem. Soc.*, 3186 (1957)
19. F.Arndt. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **46**, 3522 (1913)
20. WO PCT 87 04433; *Chem. Abstr.*, **108**, 56124 (1988)
21. WO PCT 88 02366; *Chem. Abstr.*, **110**, 75573 (1989)
22. P.Pazdera, J.Pichler, M.Potacek. *Chem. Pap.*, **42**, 547 (1988)
23. P.Pazdera, M.Potacek. *Chem. Pap.*, **42**, 527 (1988)
24. P.Pazdera, M.Potacek. *Chem. Pap.*, **43**, 107 (1989)
25. P.Pazdera, M.Potacek. *Chem. Pap.*, **44**, 241 (1990)
26. WO PCT 87 04432; *Chem. Abstr.*, **108**, 21931 (1988)
27. Пат. 4244069 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **121**, 134159 (1994)
28. E.Berenyi, P.Benko, G.Zolyomi, J.Tamas. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1537 (1981)
29. P.Benko, E.Berenyi, G.Hajos, L.Pallos. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **90**, 405 (1976)
30. A.Messmer, G.Hajos, P.Benko, L.Pallos. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **103**, 123 (1980)
31. H.Neunhoeffer, F.Weischedel, V.Böhnisch. *Liebigs Ann. Chem.*, 12 (1971)
32. F.L.Scott, J.Reilly. *Chem. Ind.*, 907 (1952)
33. T.George, P.Parthasarathy, L.Anandan, M.Rao. *Indian J. Chem.*, **28B**, 556 (1989)
34. V.Böhnisch, G.Burzer, H.Neunhoeffer. *Liebigs Ann. Chem.*, 1713 (1977)
35. H.Neunhoeffer, V.Böhnisch. *Tetrahedron Lett.*, 1429 (1973)
36. О.П.Шкурко, Л.Л.Гогин, С.Г.Барам, В.П.Мамаев. *Химия гетероцикл. соединений*, 257 (1987)
37. N.Vinot, P.Maitte. *J. Heterocycl. Chem.*, **23**, 721 (1986)
38. G.Bennet, R.Mason, L.Alden, J.Roach. *J. Med. Chem.*, **21**, 623 (1978)
39. G.Bennet, A.D.Kahle, H.Minor, M.J.Shapiro. *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 1389 (1979)
40. M.Ichiba, S.Nishigaki, K.Senga. *J. Org. Chem.*, **43**, 469 (1978)
41. K.Senga, M.Ichiba, S.Nishigaki. *Heterocycles*, **6**, 273 (1977)
42. M.Ichiba, K.Senga, S.Nishigaki. *J. Org. Chem.*, **41**, 175 (1978)
43. D.N.Kozhevnikov, V.N.Kozhevnikov, V.L.Rusinov, O.N.Chupakhin. *Mendeleev Commun.*, 238 (1997)
44. Y.Sakuma, S.Matsumoto, T.Nagamatsu, F.Yoneda. *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 338 (1976)
45. F.Yoneda, T.Nagamatsu, M.Kawamura. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 658 (1976)
46. S.Nishigaki, H.Kanazawa, Y.Kanamori, M.Ichiba, K.Senga. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1309 (1982)
47. T.Nagamatsu, H.Yamasaki, T.Hirota, M.Yamamoto, Y.Kido, M.Shibata, F.Yoneda. *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 362 (1993)
48. F.Yoneda, T.Nagamatsu. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1885 (1975)
49. F.Yoneda, T.Nagamatsu, K.Shinomura. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 713 (1976)
50. Е.Ю.Беляев, Л.М.Горностаев, В.А.Левдянский. *Химия гетероцикл. соединений*, 1571 (1975)
51. В.А.Докичев, А.А.Потехин. *Журн. орг. химии*, **13**, 2617 (1977)

52. R.H.Fischer, H.M.Weitz. *Synthesis*, 794 (1975)
53. Т.К.Севастьянова, Л.Б.Володарский. *Химия гетероцикл. соединений*, 134 (1973)
54. R.H.Atallach, M.Z.Nazer. *Tetrahedron*, **38**, 1793 (1982)
55. M.Z.Nazer, C.H.Issidoridis, M.J.Haddadin. *Tetrahedron*, **35**, 681 (1979)
56. W.W.Paudler, T.-K.Chen. *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 767 (1970)
57. С.Г.Алексеев, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин, С.В.Шоршнев, А.И.Чербышев, А.И.Клюев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1535 (1986)
58. M.Jovanovich. *Heterocycles*, **23**, 1969 (1985)
59. J.B.Grutzner, M.Jautelat, J.B.Dence, R.A.Smith, J.P.Roberts. *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 7107 (1970)
60. M.J.Jovanovich. *Heterocycles*, **24**, 951 (1986)
61. R. Lange, Die Diplom Arbeit. Technische Hochschule, Darmstadt, 1996
62. В.Л.Русинов, Д.Н.Кожевников, Е.Н.Уломский, О.Н.Чупахин, Г.Г.Александров, Г.Нойнхоффер. *Журн. орг. химии*, **24**, 429 (1998)
63. M.J.Jovanovich. *Spectrochim. Acta, Part A*, **40**, 637 (1984)
64. M.Witanowski, L.Stefaniak, B.Kamenski, G.Webb. *Org. Magn. Reson.*, **14**, 305 (1980)
65. K.Minamoto, M.Nishikawa, T.Shima. *Tetrahedron*, **25**, 1021 (1969)
66. W.W.Paudler, T.-K.Chen. *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 317 (1971)
67. R.J.Radel, J.L.Atwood, W.W.Paudler. *J. Org. Chem.*, **43**, 2514 (1978)
68. M.M.Goodman, W.W.Paudler. *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1221 (1977)
69. S.Gastilioni, E.Melendez, C.Pascual, J.Vilarrasa. *J. Org. Chem.*, **47**, 3886 (1982)
70. T.Sasaki, M.Murata. *Chem. Ber.*, **102**, 3818 (1969)
71. Д.Н.Кожевников, В.Н.Кожевников, В.Л.Русинов, О.Н.Чупахин, Е.О.Сидоров, Н.А.Клюев. *Журн. орг. химии*, **34**, 423 (1998)
72. P.G.Houghton, D.F.Pipe, C.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1471 (1985)
73. J.K.Lee, H.Ch.Kwan, H.G.Kim. *J. Korean Chem. Soc.*, **37**, 162 (1993)
74. Пат. 4091098 США; *Chem. Abstr.*, **89**, 129546 (1978)
75. P.Benko, L.Pallos. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **91**, 327 (1976)
76. H.Neunhoeffer, V.Böhnisch. *Liebigs Ann. Chem.*, 153 (1976)
77. H.Gnichtel, B.Töpper. *Liebigs Ann. Chem.*, 1071 (1989)
78. M.V.Jovanovic. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1677 (1984)
79. W.O.Foye, J.M.Kauffman, Y.H.Kim. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 497 (1982)
80. S.Gastilioni, E.Melendez, J.Vilarrosa. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 61 (1982)
81. W.W.Paudler, R.M.Sheets. *J. Org. Chem.*, **45**, 5421 (1980)
82. A.Messmer, A.Hajos, P.Benko, L.Pallos. *Magy. Kem. Foly.*, **80**, 527 (1974)
83. A.Messmer, A.Hajos, P.Benko, L.Pallos. *Magy. Kem. Foly.*, **86**, 471 (1980)
84. B.T.Keen, R.J.Radel, W.W.Paudler. *J. Org. Chem.*, **42**, 3498 (1977)
85. J.Adler, V.Böhnisch, H.Neunhoeffer. *Chem. Ber.*, **111**, 240 (1978)
86. WO PCT 91 04028; *Chem. Abstr.*, **115**, 71656 (1992)
87. Пат. 2802488 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **92**, 215466 (1979)
88. Пат. 535258 Австралия; *Chem. Abstr.*, **102**, 45981 (1984)
89. Пат. 4368068 США; *Chem. Abstr.*, **98**, 126163 (1982)
90. Пат. 2538179 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **87**, 6029 (1977)
91. O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, H.C. van der Plas. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. Academic Press, San Diego; New York, 1994
92. М.Макоша. *Изв. АН. Сер. хим.*, 531 (1996)
93. A.Rykowski, H.C. van der Plas. *Synthesis*, 884 (1985)
94. D.N.Kojevnikov, E.N.Ulmsky, V.L.Rusinov, O.N.Chupakhin, H.Neunhoeffer. *Mendeleev Commun.*, 116 (1997)
95. A.Rykowski, M.Makosza. *Liebigs Ann. Chem.*, 627 (1988)
96. O.N.Chupakhin, V.L.Rusinov, E.N.Ulmsky, D.N.Kojevnikov, H.Neunhoeffer. *Mendeleev Commun.*, 96 (1997)
97. Y.A.Azev, H.Neunhoeffer, S.V.Shorshnev. *Mendeleev Commun.*, 116 (1996)
98. О.Н.Чупахин, В.Н.Кожевников, Д.Н.Кожевников, В.Л.Русинов. *Журн. орг. химии*, **24**, 418 (1998)
99. H.Igeta, T.Nakai, T.Tsuchiya. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 622 (1973)
100. А.В.Гулевская, А.Ф.Пожарский, С.В.Швидченко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1253 (1994)
101. Ю.Ю.Азев, И.И.Мудрецова, Е.Л.Пидемский, А.Ф.Голенева, Г.А.Александров. *Хим.-фарм. журн.*, **20**, 1228 (1986)
102. Ю.А.Азев, И.И.Мудрецова, А.Ф.Голенева, Г.А.Александрова. *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 1446 (1987)
103. A.V.Gulevskaya, A.F.Pozharskii, S.V.Shorshnev, V.V.Kuzmenko. *Mendeleev Commun.*, 46 (1991)
104. Ю.А.Азев, И.И.Мудрецова. *Химия гетероцикл. соединений*, 998 (1985)
105. Ю.А.Азев, Г.Г.Александров. *Хим.-фарм. журн.*, **31**, 49 (1997)
106. K.Senga, M.Ichiba, S.Nishigaki. *Heterocycles*, **9**, 793 (1978)
107. K.Senga, M.Ichiba, S.Nishigaki. *J. Org. Chem.*, **44**, 3830 (1979)

1,2,4-TRIAZINE N-OXIDES AND THEIR ANNELATED DERIVATIVES

D.N.Kozhevnikov, V.L.Rusinov, O.N.Chupakhin

Urals State Technical University

19, Ul. Mira, 620002 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(343)274-0458

Review deals with synthesis and properties of 1,2,4-triazine *N*-oxides and their annelated derivatives. Methods for introduction of *N*-oxide groups into 1,2,4-triazine ring by direct oxidation as well as cyclisation with participation of nitro, nitroso and isonitroso groups are surveyed. Interaction of 1,2,4-triazine *N*-oxides with electrophiles, nucleophiles and dienophiles is discussed. Effect of *N*-oxide group on chemical shifts in NMR ¹H, ¹³C, ¹⁵N spectra and features of 1,2,4-triazine *N*-oxides decomposition in mass spectra are analysed.

Bibliography — 107 references.

Received 15th December 1997