

СИНТЕЗ 3-АЛЛИЛТИО-5-ОКСО-1,2,4-ТРИАЗИН-6-КАРБОНОВОЙ И 2-АЛЛИЛ-5-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТ

А.В. Рыбакова, Д.Г. Ким, П.А. Слепухин, В.Н. Чарушин

При циклизации аллоксан-5-тиосемикарбазона под действием NaOH образуется смесь 3-меркапто-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты и 3-оксо-5-амино-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты, при взаимодействии которой с аллилбромидом в среде NaOH – H₂O – ДМСО образуется 2-аллил-5-амино-3-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота. Однореакторным синтезом получена 3-аллилтио-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота.

Ключевые слова: аллоксан-5-тиосемикарбазон, 3-меркапто-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота, 3-оксо-5-амино-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота, 3-аллилтио-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота, 2-аллил-5-амино-3-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота, однореакторный синтез.

Введение

Соединения 1,2,4-триазинового ряда уже давно представляют интерес для научных исследований. Множество соединений этого ряда широко применяются в качестве гербицидов (в частности, это триазины, содержащие азот и серу в боковой цепи), инсектицидов и фунгицидов, а также в противоопухолевой терапии. Многие из них являются фармацевтическими ингредиентами антибактериальных, антималярийных, противовоспалительных, противовирусных, антипсориазных, антигипертензивных, антиартритных и кокцидиостатических средств [1].

Тиосемикарбазоны изучаются особенно интенсивно с 50-х годов, так как многие из них обладают биологической активностью и используются в медицине. Например, монотиосемикарбазон N-метилизатина (метисазон) применяют для лечения вирусных заболеваний (в частности, герпеса), для профилактики оспы, он перспективен как противоопухолевый агент; многие тиосемикарбазоны используют для лечения туберкулеза. Металлические комплексы аллоксан-5-тиосемикарбазона обладают высокой бактерицидной активностью [2].

Тиосемикарбазоны легко циклизуются под действием оснований с образованием соответствующих 3-меркапто-1,2,4-триазинов [3]. В литературе [4] имеются данные, что при действии раствора NaOH на 5-тиосемикарбазон аллоксана (1) вместо 3-меркапто-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[4,5-е]-[1,2,4]триазин-6,8-диона (2) образуется 3-меркапто-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота (3), свойства которой совершенно не изучены.

Целью настоящей работы является исследование взаимодействия соединения 3 и его аналогов с 3-бромпропеном.

Результаты и обсуждение

Синтез соединения 1 осуществлен взаимодействием аллоксана с тиосемикарбазидом или с его гидрохлоридом в водном растворе. При перекристаллизации соединения 1 из смеси ДМСО–H₂O нами получены монокристаллы. По результатам РСА, соединение кристаллизуется совместно с двумя молекулами ДМСО, которые разупорядочены по двум позициям (рис. 1). Длины связей и валентные углы в молекуле близки к опубликованным в работе [5] для несольватированного соединения 1. Так, в гетероциклическом фрагменте ярко выражено различие между C–N и C–C связями, обычно нивелированное в ароматических системах. При этом длины связей C(2)–C(3) и C(3)–C(4) гетероцикла составляют в среднем 1,47(1) Å, что типично для длин одинарных связей систем сопряжения, а не для ароматических связей. Молекула в целом плоская, конформация фиксирована внутримолекулярной водородной связью между атомом O(2) кетогруппы и NH-фрагментом гидразона (таблица). В кристаллической упаковке связанные межмолекулярными водородными связями (ММВС) димеры молекул упакованы в стопки, разделённые молекулами ДМСО, также вовлечёнными в систему ММВС. Образование димеров происходит посредством ММВС между аминогруппой гидразона и атомом O(1) кетогруппы, в то время как NH-группы

гетероцикла участвуют в формировании ММВС с молекулами растворителя (рис. 2). Параметры водородных связей представлены в таблице.

Включение в кристалл молекул ДМСО приводит к значительной перестройке системы ММВС по сравнению с несольватированным кристаллом. Обращает на себя внимание отсутствие классических восьмиатомных циклических ММВС, описанных ранее для несольватированной структуры [5]. Атом кислорода в *пара*-позиции к гидразонному фрагменту в формировании ММВС участия не принимает. Отсутствуют укороченные π -контакты, наблюдающиеся в исходной структуре.

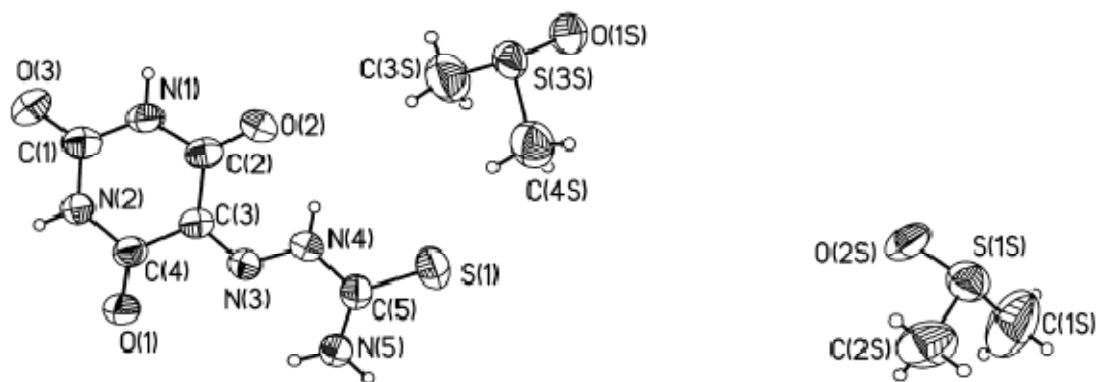


Рис. 1. Общий вид молекулы и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов

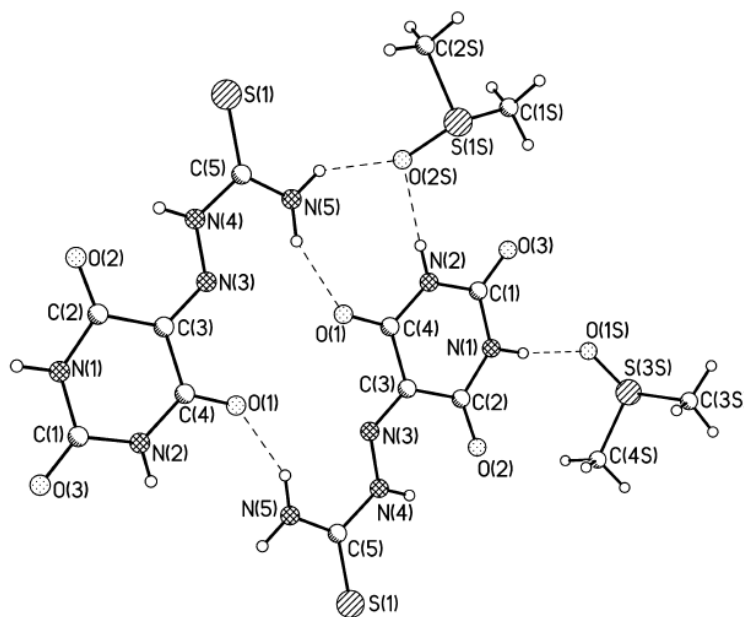


Рис. 2. Система ММВС в кристалле соединения 1

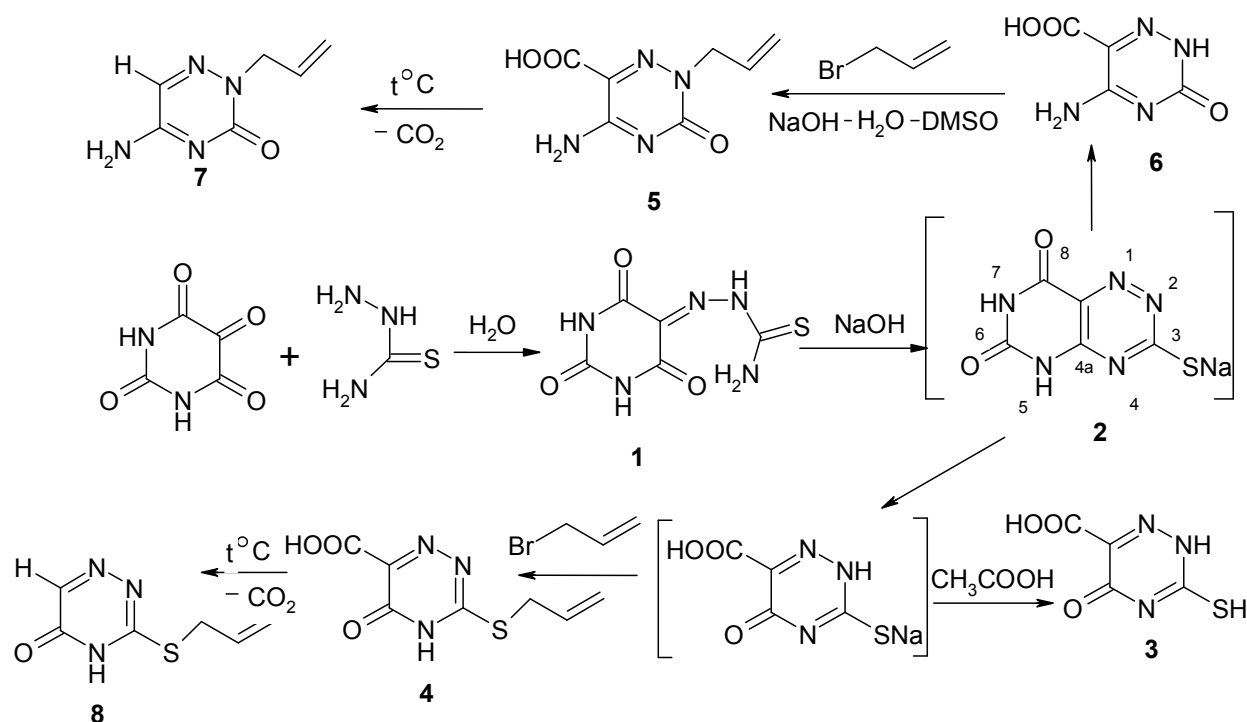
Водородные связи с $H \cdots A < r(A) + 2.000 \text{ \AA}$ и углом $DHA > 110^\circ$

D-H	d(D-H)	d(H..A)	<DHA	d(D..A)	A
N(4)-H(2)	0,840	2,004	135,12	2,666	O2
N(5)-H(4)	0,897	2,070	150,35	2,883	O1 [-x, -y+1, -z]
N(1)-H(1)	0,888	1,919	171,14	2,800	O1S [x+1/2, -y+1/2, z-1/2]
N(5)-H(3)	0,900	2,044	145,55	2,832	O2S [x-1/2, -y+1/2, z-1/2]
N(2)-H(6)	0,863	1,986	177,70	2,848	O2S [-x+1/2, y+1/2, -z+1/2]

Таким образом, как общая геометрия системы ММВС данного соединения в кристалле, так и центры формирования ММВС оказываются чувствительными к эффектам сольватации, что следует учитывать при создании расчётных структурных моделей взаимодействия данного соединения с ближним окружением, таким как активные центры белковых структур.

В работе [4] на основании элементного анализа авторы предполагают, что продуктом циклизации тиосемикарбазона **1** под действием NaOH при комнатной температуре в течение суток является 3-меркапто-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота (**3**) с выходом 50 %. По-видимому, промежуточным продуктом является соединение **2**, при гидролизе которого по связям 4а–5 и 7–8 образуется соединение **3**.

Мы повторили синтез соединения **3**, но реакцию проводили при кипячении в течение 3 часов и полученный продукт подвергли действию с аллилбромидом в системе NaOH–H₂O–ДМСО. Неожиданно для нас вместо 3-аллилтио-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (**4**) из реакционной смеси была выделена 2-аллил-5-амино-3-оксо-1,2,4-триазин-4-карбоновая кислота (**5**):



Образование соединения **5** можно объяснить следующим образом. При циклизации тиосемикарбазона **1** в указанных выше условиях образуется не только кислота **3**, но и 3-оксо-5-амино-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота (**6**), при аллилировании которой и образуется соединение **5**. В свою очередь, кислота **6** образуется при гидролизе промежуточного соединения **2** по связям 5–6 и 7–8, а также по связи C–S. Следует отметить, что разрыв связи 5–6 более выгоден, чем 4а–5, так как в последнем случае атом азота связан с ароматическим кольцом.

Структура соединения **5** подтверждается данными ПМР и хроматомасс-спектрометрии. В спектре ЯМР ¹H соединения **5** имеются сигналы протонов N-аллильной группы.

При исследовании соединения **5** методом хроматомасс-спектрометрии (ХМС, температура инжектора 250 °С) происходит декарбоксилирование с образованием 2-аллил-5-амино-3-оксо-1,2,4-триазина (**7**), структуре которого соответствует пик молекулярного иона с $m/z=152$ (рис. 3а). Максимальным является пик с $m/z=95$, который соответствует отщеплению аллилокси-радикала. По-видимому, под действием электронного удара происходит обратимая перегруппировка соединения **5**, аллильная группа переходит с атома азота на атом кислорода. В масс-спектре соединения **5** имеются пики, соответствующие отщеплению M–CO ($m/z=124$), M–NHCO ($m/z=109$), M–CH₃ ($m/z=137$). Масс-спектр и схема фрагментации представлены на рис. 3.

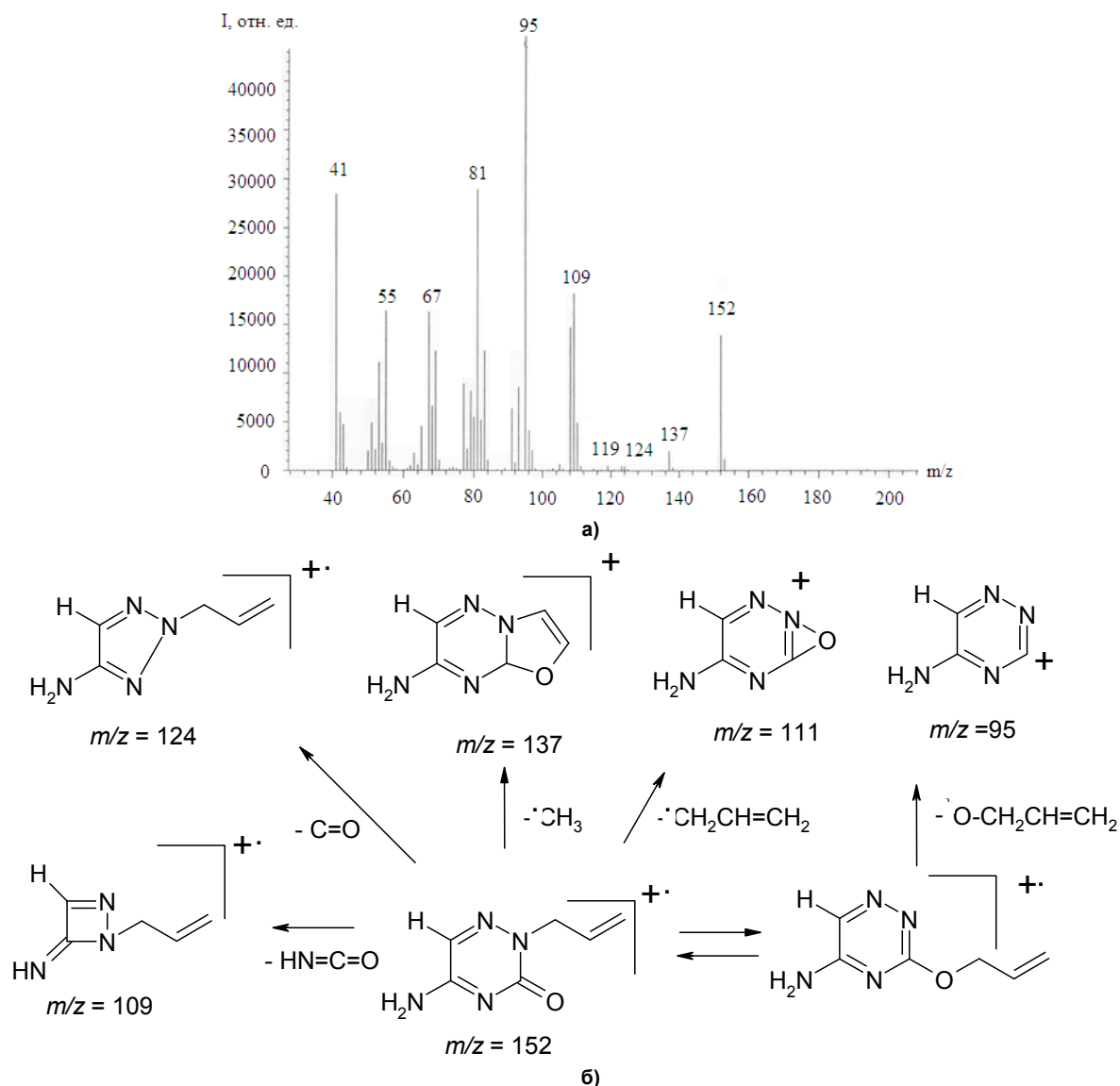


Рис. 3. Масс-спектр (а) и схема фрагментации (б) соединения 7

Нам удалось получить 3-аллилтио-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (4) в более мягких условиях, однореакторным синтезом из соединения 1. Сущность его в данном случае заключается в том, что тиосемикарбазон 1 растворяют в 2н NaOH и кипятят в течение 5 часов, а затем добавляют к полученному раствору бромистый аллил и бромид бензилтриэтиламмония в качестве межфазного катализатора и перемешивают при комнатной температуре. Соединение 4 выпадает при добавлении к реакционной смеси концентрированной уксусной кислоты до нейтральной среды.

В спектре ЯМР ^1H соединения 4 имеются протоны S-аллильной группы, а в ИК-спектре – интенсивные полосы поглощения карбонильной группы при 1613 см^{-1} и гидроксильной группы при 3104 см^{-1} .

При проведении масс-спектрометрии так же, как и с соединением 5, происходит декарбоксилирование соединения 4 и образуется катион-радикал 3-аллилтио-5-оксо-1,2,4-триазин (8). В масс-спектре его имеется пик молекулярного иона $m/z=169$ и характерный для S-аллильных соединений [6] максимальный по интенсивности пик $\text{M}-\text{CH}_3$ ($m/z=154$). Также в спектре наблюдаются пики, соответствующие отщеплению $\text{M}-\text{NHCO}$ ($m/z=126$), $\text{M}-\text{CO}-\text{HCN}$ ($m/z=114$). При отщеплении от молекулярного иона 2H-1,2-диазетона-3 ($\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_2\text{O}$, $m/z=70$) образуется катион-радикал аллилтиоцианата ($\text{C}_4\text{H}_5\text{NS}$, $m/z=99$). Масс-спектр и схема фрагментации показаны на рис. 4.

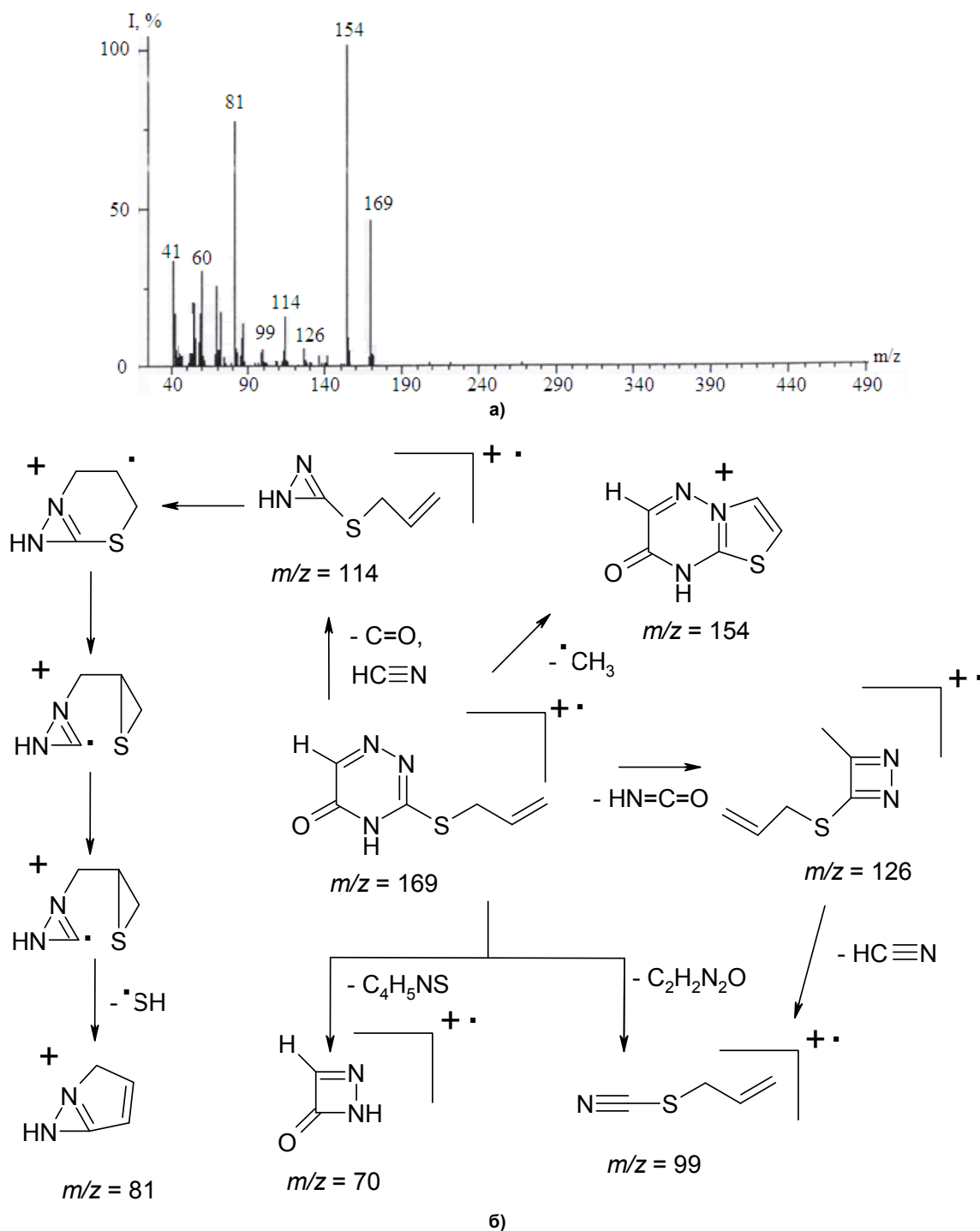


Рис. 4. Масс-спектр (а) и схема фрагментации (б) соединения 8

Заключение

Нами установлено, что при действии NaOH на аллоксан-5-тиосемикарбазон при нагревании образуется смесь 3-оксо-5-амино-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (6) и 3-меркапто-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (3). При взаимодействии смеси соединений 3 и 6 с аллилбромидом в среде NaOH–H₂O–ДМСО выделена 2-аллил-5-амино-3-оксо-1,2,4-триазин-4-карбоновая кислота (5). 3-Аллилтио-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота получена однореакторным синтезом из аллоксан-5-тиосемикарбазона, NaOH, бромистого аллила в присутствии межфазного катализатора (ТЭБАБ).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в ДМСО- d_6 получены на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры сняты на спектрофотометре Varian 800FT-IR Scimitar Series. Масс-спектры сняты на приборе ГХ/МС-ЭВМ фирмы HEWLETT PACKARD, газовый хроматограф HP-5890, серия II, масс-селективный детектор MSD-5972, станция контроля и обработки данных HP-G1034C, капиллярная колонка HP-5 MS 30 м 0,25 мм.

Рентгеноструктурное исследование выполнено по стандартной процедуре на дифрактометре Xcalibur 3, оборудованном CCD детектором ($\lambda\text{MoK}\alpha=0,71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор, 295(2)K, ω -сканирование, размер шагов сканирования – 1° , время измерения фрейма – 20 с). Для анализа соединения использован обломок светло-жёлтого кристалла $0,45 \times 0,28 \times 0,18 \text{ мм}$. Поправка на поглощение не вводилась. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 с использованием программного пакета SHELXTL97 [7] в анизотропном полноматричном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода C–H связей добавлены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами в модели «наездника», атомы водорода N–H-групп уточнены независимо в изотропном приближении. По результатам PCA, кристалл моноклинный, пр.гр. $P2_1/n$, $a=5,2533(3) \text{ \AA}$, $b=28,1089(15) \text{ \AA}$, $c=11,3569(4) \text{ \AA}$, $\beta=94,091(4)^\circ$, $V=1672,74(14) \text{ \AA}^3$, $Z=4$ для брутто-формулы $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_3$, $d_{\text{calc}}=1,475 \text{ г/см}^3$, $\mu=0,471 \text{ мм}^{-1}$, $F(000)=736$. На углах сканирования $2,90 < \theta < 26,37^\circ$ собрано 6529 отражений, из них 3325 независимых ($R_{\text{int}}=0,0297$), 1555 с $I > 2\sigma(I)$, комплектность для $\theta=26,37^\circ$ – 96,8 %. Окончательные параметры уточнения: $R_1=0,0385$, $wR_2=0,0604$ (для отражений с $I > 2\sigma(I)$), $R_1=0,1032$, $wR_2=0,0662$ (для всех отражений) при факторе добротности $S=0,999$. $\Delta\rho_{\text{e}}(\text{min/max})=0,208/-0,176 \text{ \AA}^{-3}$.

Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 945454) и доступен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html (or from the CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Аллоксан-5-тиосемикарбазон (2). К раствору 2,937 г (0,021 моль) аллоксана в 2 мл воды добавляют 2,68 г (0,021 моль) тиосемикарбазида и нагревают до растворения. После охлаждения отфильтровывают ярко-оранжевый осадок, промывают водой и сушат. Выход 84 %, $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$.

3-Аллилтио-5-оксо-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота (4). Раствор 1,026 г (4,8 ммоль) тиосемикарбазона **2** в 10,5 мл 2н NaOH кипятят в течение 5 часов. Полученный желтый раствор фильтруют и к фильтрату добавляют 0,041 мл (4,8 ммоль) бромистого аллила и 50 мг триэтилбензиламмоний бромида (ТЭБАБ) и перемешивают в течение 3 часов. Полученный раствор нейтрализуют уксусной кислотой и отфильтровывают образующийся осадок. Выход 30 %, $T_{\text{пл}}=190^\circ\text{C}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613 (C=O), 3104 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3,69 (2H, д, $J=6,8$, SCH₂); 5,06 (1H, д.д., $J=10,0$, $J=1,7$, =CH₂); 5,26 (1H, д.д., $J=1,7$, $J=16,9$; =CH₂); 5,93 (1H, м, CH=).

2-Аллил-5-амино-3-оксо-1,2,4-триазин-4-карбоновая кислота (5). К раствору 0,395 г NaOH в 5 мл воды добавляют 1,016 г (4 ммоль) тиосемикарбазона **2** и кипятят 3 ч. После охлаждения раствор нейтрализуют уксусной кислотой. Образовавшийся осадок отфильтровывают и добавляют в раствор 0,2 г NaOH в 2 мл воды и 10 мл ДМСО. К полученному раствору приливают 0,605 г (5 ммоль) бромистого аллила и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Упаривают досуха и экстрагируют ацетоном. После испарения ацетона получают 0,31 г масла. Выход 34 %. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3,90 (2H, д, $J=6,6$, NCH₂); 5,20 (1H, д.д., $J=9,8$, $J=1,5$, =CH₂); 5,41 (1H, д.д., $J=1,5$, $J=16,4$; =CH₂); 5,98 (1H, м, CH=).

Литература

- Charushin, V.N. 1,2,4-Triazines and their Benzo Derivatives / V.N. Charushin, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // Comprehensive heterocyclic chemistry III. – 2008. – Vol. 9. – P. 95–196.
- Synthesis, characterization and antibacterial activity of Alloxanthosemicarbazone Au(III) complexes / Prasanna Kumari Y.A.S.J., J. Sai Chandra, B. Sreenivasa Rao, Y. Sunandamma // Journal of Current Pharmaceutical Research. – 2012. – 10 (1). – P. 28–33.
- Лигранович, Л.Н. 1,2,4 – триазин / Л.Н. Лигранович, В.К. Промоненков // Итоги науки и техники. Серия «Органическая химия». – 1990. – Т. 22.

4. Heinisch, L. Uber 2,4-dioxotetrahydro-6-aza pteridine / L. Heinisch, W. Ozegowski, M. Muhlstadt // Chem. Ber. – 1964. – № 1. – P. 5–15.
5. 1-(2,4,6-Trioxo-1,3-diazinan-5-ylidene)-thiosemicarbazide / V.C.D. Bittencourt, V.C. Gervini, L. Bresolin et al. // Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online. – 2012. – E68, o1187.
6. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick, // Acta Crystallogr. – 2008. – A64, 112.
7. Судолова, Н.М. Синтез новых S-производных 2-меркаптобензотиазола / Н.М. Судолова, Д.Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2011. – Вып. 5. – № 12 (229). – С. 23–28.

Рыбакова Анастасия Владимировна – преподаватель, соискатель кафедры органической химии, химический факультет, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: zhurav666@rambler.ru

Ким Дмитрий Гыманович – доктор химических наук, профессор, кафедра органической химии, химический факультет, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: kim_dg48@mail.ru

Слепухин Павел Александрович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского. 620041, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20. E-mail: slepukhin@ios.uran.ru

Чарушин Валерий Николаевич – доктор химических наук, академик РАН, профессор, директор института, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского. 620041, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20. E-mail: charushin@ios.uran.ru

Bulletin of the South Ural State University
Series “Chemistry”
2013, vol. 5, no. 3, pp. 10–17

SYNTHESIS OF 3-ALLYLTHIO-5-OXO-1,2,4-TRIAZINE-6-CARBOXYLIC AND 2-ALLYL-5-AMINO-1,2,4-TRIAZINE-6-CARBOXYLIC ACIDS

A.V. Rybakova, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation, zhurav666@rambler.ru.

D.G. Kim, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation, kim_dg48@mail.ru.

P.A. Slepukhin, I. Postovsky Institute of organic synthesis, Ekaterinburg, Russian Federation, slepukhin@ios.uran.ru.

V. N. Charushin, I. Postovsky Institute of organic synthesis, Ekaterinburg, Russian Federation, charushin@ios.uran.ru.

The mixture of 3-mercapto-5-oxo-1,2,4-triazine-6-carboxylic and 3-oxo-5-amino-1,2,4-triazine-6-carboxylic acids have been obtained by cyclization of alloxan-5-thiosemicarbazone under NaOH. Interaction of the mixture of compounds 3 and 6 with allyl bromide in the NaOH–H₂O–DMSO medium proceeds to give 2-allyl-5-amino-3-oxo-1,2,4-triazine-6-carboxylic acid. By one-pot synthesis the 3-allylthio-5-oxo-1,2,4-triazine-6-carboxylic acid has been synthesized.

Keywords: alloxan-5-thiosemicarbazone, 3-mercapto-5-oxo-1,2,4-triazine-6-carboxylic acid, 3-oxo-5-amino-1,2,4-triazine-6-carboxylic acid, 3-allylthio-5-oxo-1,2,4-triazine-6-carboxylic acid, 2-allyl-5-amino-3-oxo-1,2,4-triazine-6-carboxylic acid, one-pot synthesis.

References

1. Charushin V.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. 1,2,4-Triazines and their Benzo Derivatives *Comprehensive heterocyclic chemistry III*. 2008, vol. 9. pp. 95–196.
2. Prasanna Kumari Y.A.S.J., J. Sai Chandra, B. Sreenivasa Rao, Y. Sunandamma. Synthesis, characterization and antibacterial activity of Alloxanthosemicarbazone Au(III) complexes. *Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2012, 10 (1), pp. 28–33.
3. Ligranovich L.N., Promonenkov V.K. 1,2,4-triazine. *Itogi Nauki I tehniki. Serija organicheskaja himija [Results of science and technology. Series of organic chemistry]*. 2012. V. 22.
4. Heinisch L., Ozegowski W., Muhlstadt M. Uber 2,4-dioxotetrahydro-6-aza pteridine. *Chem. Ber.* 1964, no 1, pp. 5–15.
5. Bittencourt V.C.D., Gervini V.C., Bresolin L., Locatelli A. and Bof de Oliveirac A. 1-(2,4,6-Trioxo-1,3-diazinan-5-ylidene)-thiosemicarbazide. *Acta Crystallogr.* 2012, E68, o1187.
6. Sheldrick G.M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr.* 2008. A64, 112.
7. Sudolova N.M., Kim D.G. Synthesis of new 2-mercaptopbenzothiazole S-derivatives. *Vestnik JuUrGU. Serija "Himija" [Bulletin of the South Ural State University. Series "Chemistry"]*. 2011, vol. 5, no. 12 (229), pp. 23–28.

Поступила в редакцию 14 июня 2013 г.