

Взаимодействие этил-2-оксо-3-(4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)пропаноатов с гидроидидом *S*-метилизотиосемикарбазида

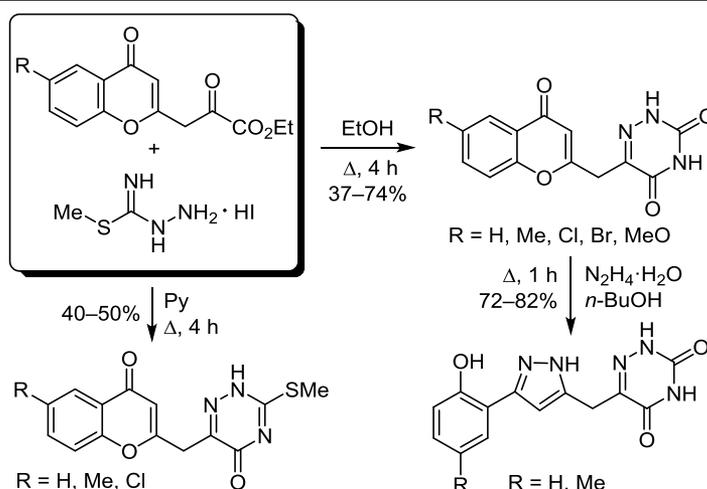
Дарья А. Ветюгова¹, Наталья С. Наштатик¹,
Александр В. Сафрыгин¹, Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

¹ Институт естественных наук и математики

Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 26.06.2018

Принято 3.08.2018



Этил-2-оксо-3-(4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)пропаноаты реагируют с гидроидидом *S*-метилизотиосемикарбазида по этоксилильной группе, образуя 3-метилсульфанил-6-[(4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-5(2*H*)-оны при кипячении в пиридине (выходы 40–50%) или 6-[(4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-дионы при кипячении в этаноле (выходы 37–74%).

Ключевые слова: 6-азаурацил, гидразингидрат, *S*-метилизотиосемикарбазид, пирозол, этил-2-оксо-3-(4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)пропаноаты.

Известно, что 2-метилхромоны при участии винилогичной метильной группы способны вступать в реакцию конденсации с диэтилоксалатом с образованием этил(хромен-2-ил)пируватов **1**.^{1,2} В отличие от эфиров алкил- и арилпировиноградных кислот³ эти соединения изучены относительно мало. Известно лишь, что они легко реагируют с бензилиденанилином и *o*-фенилендиамином, образуя хромоны **2** или **3** с хинолиновым или хиноксалиновым фрагментом соответственно.^{2,4} (схема 1). Недавно мы обнаружили, что при замене *o*-фенилендиамина на 2,3-диаминопиридин последний выступает в роли основания и вызывает димеризацию пируватов **1** в производные изотетроновой кислоты **4**.⁵

В настоящей работе мы изучили взаимодействие этил(хромен-2-ил)пируватов **1** с коммерчески доступ-

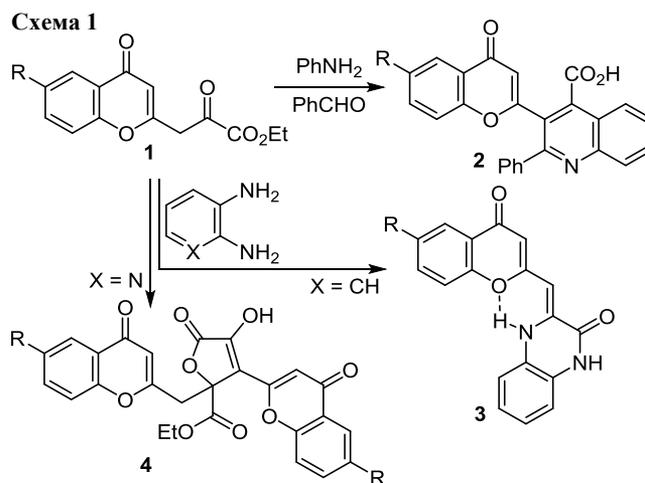
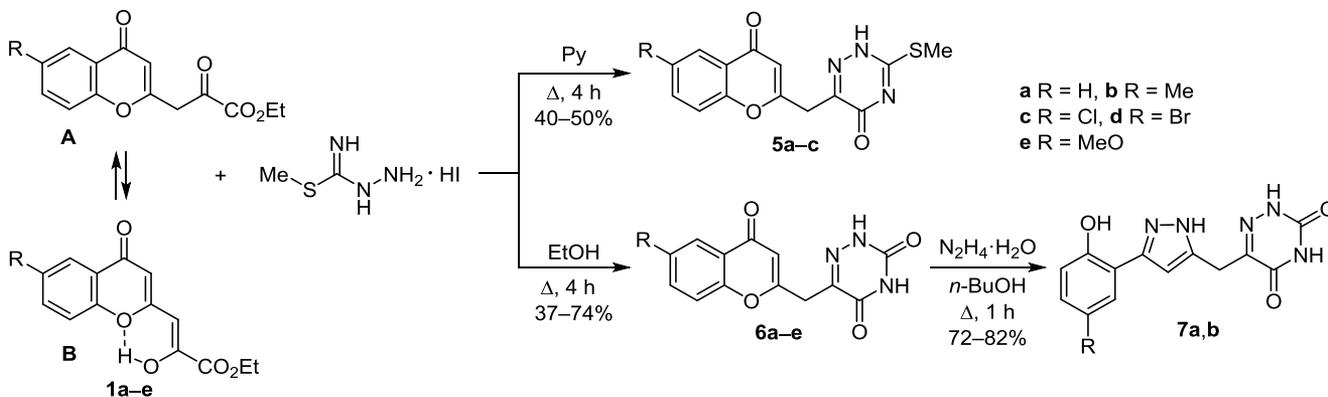


Схема 2



ным гидроиодидом *S*-метилизотиосемикарбазида с целью синтеза 1,2,4-триазин-3,5-дионов, которые, являясь азааналогами урацила, проявляют антимикробную и противовоспалительную активность.⁶ Обычно 6-азаурацилы получают путем циклоконденсации замещенных пировиноградных кислот с семикарбазидом, тиосемикарбазидом или *S*-метилизотиосемикарбазидом,⁷ однако представители дигетарилметанового ряда, содержащие в своем составе фрагменты хромона и 6-азаурацила, ранее синтезированы не были.

Мы нашли, что при кипячении пируватов **1**, существующих благодаря внутримолекулярной водородной связи главным образом в (*Z*)-енольной форме **B**,⁴ с эквимольным количеством гидроиодида *S*-метилизотиосемикарбазида в этаноле в течение 4 ч образуются не ожидаемые 3-метилсульфанил-6-[(4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-5(2*H*)-оны **5**, а продукты их гидролиза – 6-[(4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-дионы **6a–e** (выходы 37–74%) (схема 2).

При использовании в качестве растворителя этанола первоначально образующиеся триазины **5** были зафиксированы только в смеси с исходным хромоном при проведении реакции с уменьшенным количеством (0.5 экв.) гидроиодида *S*-метилизотиосемикарбазида. В чистом виде соединения **5a–c** удалось получить с выходами 40–50% при кипячении пируватов **1** с эквимольным количеством гидроиодида *S*-метилизотиосемикарбазида в пиридине в течение 4 ч. Согласно спектрам ЯМР ¹H, их мольная доля составляла 95–97%, а следовательно, в данных условиях гидролиз триазинов **5** в триазиндионы **6** практически не происходит.

Поскольку 2-метилхромоны обладают двумя электрофильными центрами (атомы С-2 и С-4) и широко используются в органическом синтезе,⁸ описанные продукты представляют интерес для получения на их основе новых представителей дигетарилметанового ряда с фрагментом 6-азаурацила. Действительно, мы нашли, что взаимодействие триазиндионов **6a,b** с 60% гидразингидратом в *n*-бутиловом спирте протекает по атому С-2 хромонового фрагмента и приводит к пиразолам **7a,b** с выходами 72–82% (схема 2).

Интересно, что, в отличие от хиноксалинонов **3**, которые в растворе ДМСО-*d*₆ существуют преимуще-

ственно в (*Z*)-енаминной форме,⁴ 6-азаурацилы **5** и **6** находятся в этом растворителе только в виде иминного таутомера. В спектрах ЯМР ¹H этих соединений наиболее характерными сигналами являются синглеты метиленовой группы при 3.89–4.00 м. д. и хромонового протона Н-3 при 6.29–6.41 м. д., а протоны NH триазинового фрагмента проявляются в интервалах 12.06–12.07 и 12.26–12.27 м. д. для соединений **6a–e** и 13.96–13.98 м. д. для соединений **5a–c**.

В заключение отметим, что использование в описанном выше превращении в качестве 1,4-динуклеофила более основного *N*-аминогуанидина ведет к димеризации пируватов **1** в изотетроновые кислоты **4**,⁵ а все наши попытки распространить реакцию на тиосемикарбазид и семикарбазид при кипячении в этаноле оказались безуспешными. При взаимодействии последних с хромоном **1a** наблюдалось постепенное растворение субстрата, но выделенный из реакционной массы осадок представлял собой трудноразделимую смесь исходного хромона с неидентифицированными продуктами, а увеличение времени кипячения приводило лишь к осмолению смеси.

Таким образом, нами впервые было изучено взаимодействие этил-2-оксо-3-(4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)пропаноатов с *S*-метилизотиосемикарбазидом и показано, что данная реакция протекает по этоксилильной группе и в зависимости от растворителя приводит к образованию с выходами от умеренных до хороших либо метилсульфанилтриазинов (в пиридине), либо триазиндионов (в этаноле), содержащих в положении 6 (4-оксо-4*H*-хромен-2-ил)метильный заместитель. За счет последнего полученные продукты могут использоваться для синтеза других производных дигетарилметанового ряда.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Nicolet 6700 с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Waters Xevo QToF (ионизация электрораспылением). Элементный анализ выпол-

нен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP40. Все использованные растворители высушены и перегнаны согласно стандартным методикам.

Синтез триазинонов 5a–c (общая методика). К раствору 0.5 ммоль соответствующего этил(хромон-2-ил)пирувата **1a–c** в 7 мл пиридина добавляют 117 мг (0.5 ммоль) гидроиодида *S*-метилизотиосемикарбазида. Полученную смесь при перемешивании кипятят в течение 4 ч, разбавляют 20 мл H₂O и оставляют на ночь при комнатной температуре. На следующий день растворитель и воду отгоняют при пониженном давлении, а образующийся осадок отфильтровывают, промывают 3–4 мл EtOH и высушивают. По данным элементного анализа, соединения **5a–c** образуются в виде гидратов.

3-Метилсульфанил-6-[(4-оксо-4*H*-хромон-2-ил)-метил]-1,2,4-триазин-5(2*H*)-он (5a). Выход 60 мг (40%), светло-розовый порошок, т. пл. 233–235 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3165, 3087, 3017, 2781, 1634, 1595, 1551. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.50 (3H, с, CH₃S); 3.99 (2H, с, CH₂); 6.34 (1H, с, H-3); 7.48 (1H, т, *J* = 7.6, H-6); 7.59 (1H, д, *J* = 8.5, H-8); 7.78 (1H, д. д. д, *J* = 8.5, *J* = 7.3, *J* = 1.6, H-7); 8.02 (1H, д. д, *J* = 7.9, *J* = 1.6, H-5); 13.97 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.2; 34.9; 111.0; 118.2; 123.1; 124.8; 125.4; 134.1; 147.5; 155.9; 159.9; 164.9; 165.0; 176.6. Найдено, %: С 54.42; Н 3.62; N 13.38. C₁₄H₁₁N₃O₃S·0.5H₂O. Вычислено, %: С 54.19; Н 3.90; N 13.54.

6-[(6-Метил-4-оксо-4*H*-хромон-2-ил)метил]-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5(2*H*)-он (5b). Выход 69 мг (44%), бежевый порошок, т. пл. 271–272 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3167, 3026, 2815, 1640, 1588, 1540. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 2.50 (3H, с, CH₃S); 3.97 (2H, с, CH₂); 6.29 (1H, с, H-3); 7.48 (1H, д, *J* = 8.6, H-8); 7.59 (1H, д. д, *J* = 8.6, *J* = 2.0, H-7); 7.80 (1H, уш. с, H-5); 13.96 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.2; 20.4; 34.9; 110.7; 118.0; 122.8; 124.1; 134.9; 135.1; 147.5; 154.2; 160.0; 164.8; 172.1; 176.7. Найдено, %: С 56.10; Н 3.99; N 13.35. C₁₅H₁₃N₃O₃S·0.25H₂O. Вычислено, %: С 56.33; Н 4.25; N 13.14.

3-Метилсульфанил-6-[(6-хлор-4-оксо-4*H*-хромон-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-5(2*H*)-он (5c). Выход 84 мг (50%), красный порошок, т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3388, 3323, 3265, 3093, 3022, 2976, 2922, 2770, 2718, 1643, 1565. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.50 (3H, с, CH₃S); 4.00 (2H, с, CH₂); 6.40 (1H, с, H-3); 7.67 (1H, д, *J* = 9.0, H-8); 7.82 (1H, д. д, *J* = 9.0, *J* = 2.7, H-7); 7.95 (1H, д, *J* = 2.7, H-5); 13.98 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 12.2; 34.9; 111.0; 120.8; 123.8; 124.2; 129.9; 134.0; 147.2; 154.5; 165.1; 165.6; 174.1; 175.6. Найдено, %: С 47.81; Н 3.27; N 11.93. C₁₄H₁₀ClN₃O₃S·H₂O. Вычислено, %: С 47.53; Н 3.42; N 11.88.

Синтез триазиндионов 6a–e (общая методика). К раствору 0.5 ммоль соответствующего этил(хромон-2-ил)пирувата **1a–e** в 7 мл EtOH добавляют 117 мг (0.5 ммоль) гидроиодида *S*-метилизотиосемикарбазида. Полученную смесь при перемешивании кипятят в течение 4 ч, а затем оставляют на ночь при комнатной

температуре. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают 3–4 мл EtOH и высушивают.

6-[(4-Оксо-4*H*-хромон-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-дион (6a). Выход 91 мг (67%), белый порошок, т. пл. 298–300 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3139, 3061, 2887, 2802, 1705, 1642, 1594. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.91 (2H, с, CH₂); 6.35 (1H, с, H-3); 7.48 (1H, д. д. д, *J* = 8.0, *J* = 7.2, *J* = 0.8, H-6); 7.60 (1H, д, *J* = 8.4, H-8); 7.78 (1H, д. д. д, *J* = 8.4, *J* = 7.2, *J* = 1.6, H-7); 8.02 (1H, д. д, *J* = 8.0, *J* = 1.6, H-5); 12.07 (1H, с, NH); 12.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 34.2; 110.9; 118.2; 123.1; 124.8; 125.4; 134.2; 140.6; 149.4; 155.9; 156.8; 165.1; 176.7. Найдено, %: С 57.31; Н 3.43; N 15.50. C₁₃H₉N₃O₄. Вычислено, %: С 57.57; Н 3.34; N 15.49.

6-[(6-Метил-4-оксо-4*H*-хромон-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-дион (6b). Выход 58 мг (41%), розоватый порошок, т. пл. 303–305 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3125, 3047, 2871, 2808, 1726, 1690, 1644, 1597. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 3.89 (2H, с, CH₂); 6.31 (1H, с, H-3); 7.50 (1H, д, *J* = 8.6, H-8); 7.59 (1H, д. д, *J* = 8.6, *J* = 2.0, H-7); 7.80 (1H, д, *J* = 2.0, H-5); 12.07 (1H, с, NH); 12.26 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.4; 34.2; 110.7; 118.0; 122.8; 124.1; 134.9; 135.1; 140.6; 149.4; 154.2; 156.8; 164.8; 176.7. Найдено, %: С 58.06; Н 3.90; N 14.54. C₁₄H₁₁N₃O₄·0.25H₂O. Вычислено, %: С 58.03; Н 4.00; N 14.50.

6-[(6-Хлор-4-оксо-4*H*-хромон-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-дион (6c). Выход 113 мг (74%), бежевый порошок, т. пл. 312–313 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3214, 3126, 3066, 2806, 1702, 1626, 1602, 1567. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.92 (2H, с, CH₂); 6.41 (1H, с, H-3); 7.68 (1H, д, *J* = 8.9, H-8); 7.83 (1H, д. д, *J* = 8.9, *J* = 2.6, H-7); 7.95 (1H, д, *J* = 2.6, H-5); 12.07 (1H, с, NH); 12.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 34.2; 110.9; 120.8; 123.9; 124.2; 129.9; 134.1; 140.4; 149.4; 154.5; 156.8; 165.6; 175.6. Найдено, *m/z*: 306.0272 [M+H]⁺. C₁₃H₉ClN₃O₄. Вычислено, *m/z*: 306.0277.

6-[(6-Бром-4-оксо-4*H*-хромон-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-дион (6d). Выход 82 мг (47%), белый порошок, т. пл. 323–325 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3168, 3123, 3021, 2891, 2830, 1713, 1670, 1633, 1598, 1565. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.92 (2H, с, CH₂); 6.41 (1H, с, H-3); 7.61 (1H, д, *J* = 8.9, H-8); 7.94 (1H, д. д, *J* = 8.9, *J* = 2.5, H-7); 8.08 (1H, д, *J* = 2.5, H-5); 12.07 (1H, с, NH); 12.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 34.2; 110.9; 117.8; 121.0; 124.6; 127.0; 136.8; 140.4; 149.4; 154.8; 156.8; 165.6; 175.5. Найдено, *m/z*: 349.9785 [M+H]⁺. C₁₃H₉BrN₃O₄. Вычислено, *m/z*: 349.9771.

6-[(6-Метокси-4-оксо-4*H*-хромон-2-ил)метил]-1,2,4-триазин-3,5(2*H*,4*H*)-дион (6e). Выход 56 мг (37%), белый порошок, т. пл. 294–295 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3107, 2997, 2943, 2846, 2745, 1713, 1659, 1624, 1613, 1583, 1568, 1489. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.85 (3H, с, CH₃O); 3.90 (2H, с, CH₂); 6.32 (1H, с, H-3); 7.37 (1H, д. д, *J* = 9.0, *J* = 3.0, H-7); 7.39 (1H, д, *J* = 3.0, H-5); 7.57 (1H, д, *J* = 9.0, H-8); 12.07 (1H, с, NH); 12.26 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 34.2; 55.7; 104.7; 110.1; 119.8; 123.1; 123.8; 140.6; 149.4; 150.6; 156.5; 156.8;

164.7; 176.5. Найдено, m/z : 302.0773 [M+H]⁺. C₁₄H₁₂N₃O₅. Вычислено, m/z : 302.0772.

Синтез пиразолов 7a,b (общая методика). К раствору 0.5 ммоль соответствующего триазиндиона **6a,b** в 10 мл *n*-BuOH добавляют 117 мг (5 ммоль) 60% N₂H₄·H₂O. Полученную смесь при перемешивании кипятят в течение 1 ч, после чего охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 3–4 мл *n*-BuOH и высушивают.

6-{[3-(2-Гидроксифенил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (7a). Выход 117 мг (82%), белый порошок, т. пл. 336–337 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3318, 3166, 3067, 2960, 2712, 1719, 1679, 1596, 1558, 1500. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.88 (2H, с, CH₂); 6.65 (1H, уш. с, =CH); 6.85 (1H, т, *J* = 7.6, H-5); 6.89 (1H, д, *J* = 8.1, H-3); 7.15 (1H, т. д, *J* = 7.8, *J* = 1.4, H-4); 7.64 (1H, д, *J* = 7.6, H-6); 10.97 (1H, с, NH); 11.75 (2H, уш. с, 2NH); 13.00 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 54.49; Н 3.80; N 24.43. C₁₃H₁₁N₅O₃. Вычислено, %: С 54.74; Н 3.89; N 24.55.

6-{[3-(2-Гидрокси-5-метилфенил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-1,2,4-триазин-3,5(2H,4H)-дион (7b). Выход 108 мг (72%), белый порошок, т. пл. 300–302 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3323, 3283, 3227, 3180, 3160, 3135, 3048, 3013, 2952, 2912, 2890, 2865, 2808, 2719, 1719, 1680, 1578, 1534, 1511. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.23 (3H, с, CH₃); 3.85 (2H, с, CH₂); 6.58 (1H, уш. с, =CH); 6.77 (1H, д, *J* = 8.2, H-3); 6.94 (1H, д, *J* = 8.1, H-4); 7.44 (1H, уш. с, H-6); 8.60 (1H, уш. с, NH); 9.70 (1H, уш. с, NH); 10.80 (2H, уш. с, NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.8; 18.6; 20.1; 34.6; 60.3; 101.6; 116.1; 116.6; 126.8; 127.5; 129.1; 152.9; 157.9; 162.4. Найдено, %: С 56.05; Н 4.15; N 23.54. C₁₄H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: С 56.18; Н 4.38; N 23.40.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 17-03-00340).

Аналитические исследования проведены в центре коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза УрО РАН и в "Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов" Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина.

Список литературы

1. Jones, W. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 344.
2. Ibrahim, S. S.; El-Shaer, H. M.; Hassan, A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 151.
3. (a) Eftekhari-Sis, B.; Zirak, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 151. (b) Sakhno, Y. I.; Murlykina, M. V.; Morozova, A. D.; Kozryyev, A. V.; Chebanov, V. A. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2015**, *3*, 1.
4. Safrygin, A. V.; Vetyugova, D. A.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 1035. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 1035.]
5. Sosnovskikh, V. Ya.; Vetyugova, D. A.; Safrygin, A. V.; Eltsov, O. S.; Slepukhin, P. A. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 434.
6. (a) Chang, P. K. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1951. (b) Andreichikov, Yu. S.; Kol'tsova, S. E.; Zhikina, I. A.; Nekrasov, D. D. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 1538. [Журн. орган. химии **1999**, *35*, 1567.]
7. (a) Hajpál, I.; Berényi, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 309. (b) Aliev, Z. G.; Atovmyan, L. O.; Andreichikov, Yu. S.; Kol'tsova, S. E.; Nekrasov, D. D. *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 682. [Изв. АН, Сер. хим. **1998**, *47*, 704.] (c) Ibrahim, Y. A.; Abdel-Hady, S. A. L.; Badawy, M. A.; Ghazala, M. A. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 913. (d) Ibrahim, Y. A.; Al-Saleh, B.; Mahmoud, A. A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8489.
8. (a) Ibrahim, M. A.; Ali, T. E.; Alnamer, Y. A.; Gabr, Y. A. *ARKIVOC* **2010**, (i), 98. (b) Ghosh, C. K. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 813.