

УДК 547.745 + 547.867.8 + 547.873

РАСЩЕПЛЕНИЕ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ ТИОКАРБОГИДРАЗИДОМ. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗИНОВ

© 2019 г. А. И. Кобелев, Е. Е. Степанова, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 11 марта 2019 г.
После доработки 5 апреля 2019 г.
Принята к публикации 23 апреля 2019 г.

3-Ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с тиокарбогидразидом с образованием замещенных 4-амино-1,2,4-триазинов и 1,4-бензоксазин-2,3-диононов, разделяемых дробной кристаллизацией непосредственно из реакционной смеси. Описываемое взаимодействие протекает через каскад нуклеофильных превращений, в результате которых образуются промежуточные пиррол-спиротриазины, в которых происходит разрыв связи С–N пиррольного цикла с образованием замещенных 4-амино-1,2,4-триазинов и 1,4-бензоксазин-2,3-диононов, структура которых подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Образование промежуточных продуктов определено методом ультра-ВЭЖХМС. 4-Амино-1,2,4-триазины могут быть получены встречным синтезом из эфиров 2,4-диоксобутановых кислот или 2-оксобутан-1,4-дионых кислот и тиокарбогидразида. Известная методика синтеза 4-амино-1,2,4-триазинов из ароилпировиноградных кислот и тиокарбогидразида усовершенствована в соответствии с требованиями «зеленой химии». Разработано два новых способа синтеза замещенных 4-амино-1,2,4-триазинов. Синтезированные соединения представляют интерес для медицинской химии, фармакологии и тонкого органического синтеза.

Ключевые слова: 1*H*-пиррол-2,3-диононы, гетарено[*e*]пиррол-2,3-диононы, пирролобензоксазинтрионы, тиокарбогидразид, 1,2,4-триазины, 1,4-бензоксазин, РСА, эфиры 2,4-диоксобутановых кислот, дивергентный синтез, зеленая химия.

DOI: 10.1134/S0514749219070188

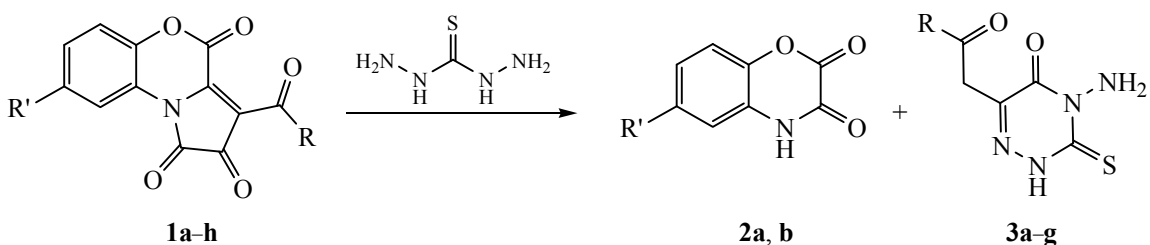
Дивергентный синтез становится все более популярным подходом к созданию библиотек малых молекул для поиска потенциальных лекарственных средств. Он позволяет создавать ряды структурно разнообразных соединений из одного и того же набора исходных реагентов, что способствует более эффективному исследованию химического пространства. Его реализация требует поиска доступных полифункциональных соединений и исследования их химических свойств.

1*H*-Пиррол-2,3-диононы являются легкодоступными полиэлектрофильными реагентами на основе которых разработаны дивергентные подходы к синтезу различных гетероциклических систем [1–7]. Тиокарбогидразид представляет собой коммерчески доступный полинуклеофильный реагент; наличие пяти нуклеофильных центров придает его

молекуле широкие синтетические возможности. На его основе получают функционализованные гетероциклические соединения [8, 9], которые часто используются в качестве биологически активных соединений [10–13]. Нами исследовано взаимодействие тиокарбогидразида с 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионами (1*H*-пиррол-2,3-диононами, аннелированными по стороне [*e*] 1,4-бензоксазиноновым фрагментом).

При кипячении раствора 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **1a–h** с тиокарбогидразидом в соотношении 1:1 в безводном 1,4-диоксане в течение 1–3 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходных соединений **1a–h**) получены 2*H*-1,4-бензоксазин-2,3(4*H*)-диононы **2a, b** и 4-амино-1,2,4-триазины **3a–g** [14] (схема 1), которые удалось разделить дробной кристаллиза-

Схема 1.



1, R = Ph, R' = H (**a**); R = Ph, R' = Cl (**b**); R = C₆H₄OEt-4, R' = H (**c**); R = C₆H₄Cl-4 (**d**), R' = H; R = C₆H₄Br-4, R' = H (**e**); R = C₆H₄OMe-4, R' = H (**f**), R = C₆H₄Me-4, R' = H (**g**); R = OEt, R' = H (**h**); **2**, R' = H (**a**); R' = Cl (**b**); **3**, R = Ph (**a**); R = C₆H₄OEt-4 (**b**); R = C₆H₄Cl-4 (**c**); R = C₆H₄Br-4 (**d**); R = C₆H₄OMe-4 (**e**), R = C₆H₄Me-4 (**f**); R = OEt (**g**).

цией из реакционной массы. Структура соединений **2a, b** и **3a-g** подтверждена данными РСА на примере соединений **2a** (рис. 1) и **3a** (рис. 2).

Согласно данным РСА соединения **2a** и **3a** кристаллизуются в centrosymmetric пространственных группах моноклинной сингонии. Соединение **3a** образует сольват с 1,4-диоксаном в соотношении 1:1. Длины связей, валентные углы и геометрия циклов обоих соединений являются обычными для подобных гетероциклов.

Исследуемое взаимодействие, по-видимому, протекает через каскад нуклеофильных превращений (схема 2). На первой стадии происходит присоединение группы N¹H₂ тиокарбогидразида к атому C^{3a} пирролдионов **1** с последующим замыканием триазинонового цикла (вследствие внутримолекулярной атаки группой N³H тиокарбогидразидного фрагмента лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его раскрытия по связи C⁴-O⁵) с образованием промежуточных спиро-соединений **A**, представляющих собой геминальные диамины [15]. В соединениях **A**, происходит разрыв связи C-N пиррольного цикла с последующей внутримолекулярной атакой фенольной гидроксильной группы оксамоильной кетон-

ной карбонильной группы, приводящей к образованию соединений **2** и **3**.

С целью подтверждения предложенной схемы образования соединений **2a, b** и **3a-g** методом ультра-ВЭЖХМС с последовательным УФ-детектированием записаны хроматограммы реакционных смесей, полученных выдерживанием пирролдиона **1a** и тиокарбогидразида в 1,4-диоксане при комнатной температуре в течение 1, 5, 20, 50, 110, 170 мин и 1 суток. Хроматограммы реакционных смесей, полученных в течение 5, 20, 50, 110 и 170 мин, кроме пиков исходных реагентов и продуктов **2a** и **3a**, содержали дополнительные пики, соответствующие промежуточным продуктам реакции. Так, масс-спектры, соответствующие этим дополнительным пикам, содержали сигналы ионов с *m/z* 426 [M + H]⁺ [при ионизации пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов (ESI⁺)] и *m/z* 424 [M - H]⁻ [при ионизации пробы электрораспылением в режиме регистрации отрицательных ионов (ESI⁻)], что соответствует массе промежуточных продуктов реакции пирролдиона **1a** и тиокарбогидразида (C₁₈H₉NO₅ + CH₆N₄S) и подтверждает предложенную схему.

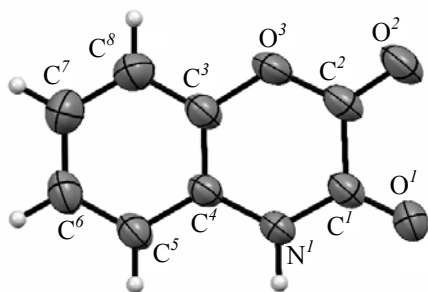


Рис. 1. Структура соединения 2*H*-1,4-бензоксазин-2,3-(4*H*)-диона **2a** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

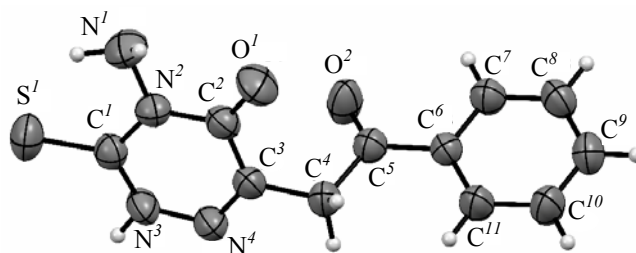
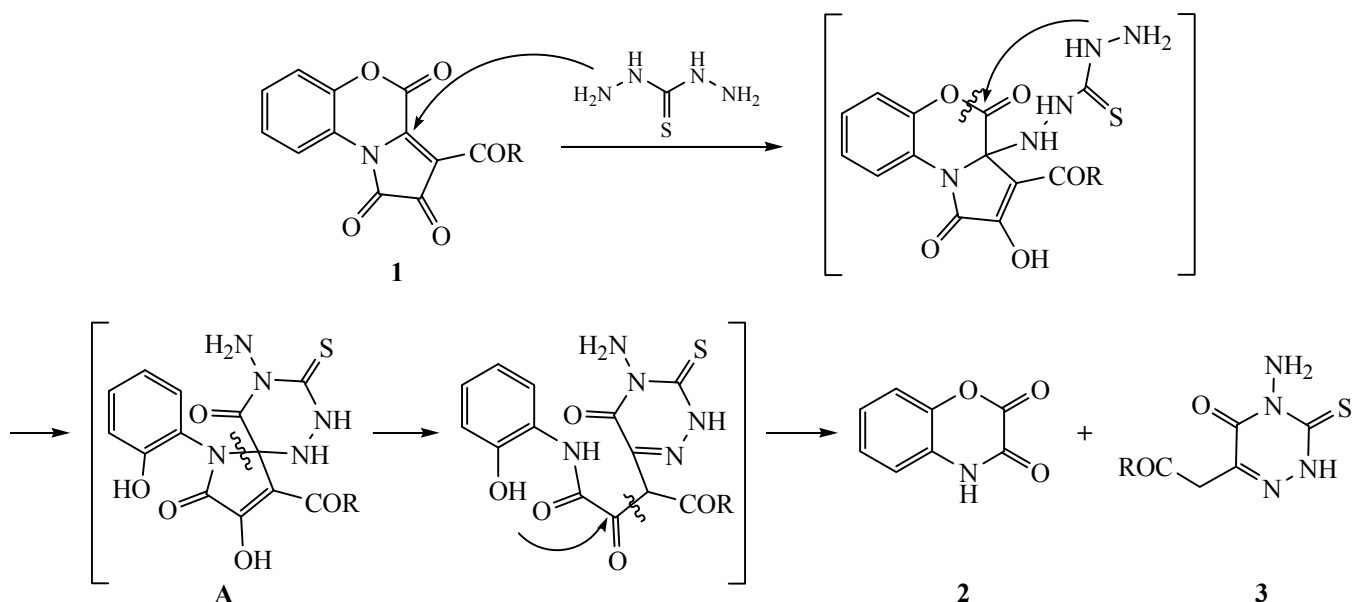


Рис. 2. Структура 4-амино-6-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-она **3a** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 2.



Согласно литературным данным [16] соединения **3a**, **d**, **g** могут быть получены взаимодействием тиокарбонгидразида и ароилпировиноградных кислот путем кипячения этих реагентов в 1,4-диоксане в течение 1 ч. Эта методика была нами усовершенствована с учетом требований «зеленой химии» [17]. А именно, нежелательный с точки зрения зеленой химии 1,4-диоксан был заменен на «зеленый» растворитель – этанол [18], а ароилпировиноградные кислоты – на их более легко растворимые и доступные производные – сложные эфиры.

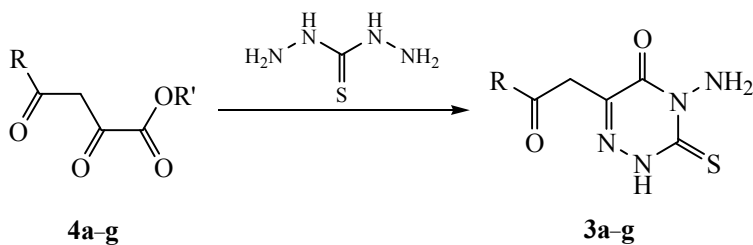
При взаимодействии эфиров 2,4-диоксобутановых кислот **4a–f** и эфира 2-оксобутан-1,4-диовой кислоты **4g** с тиокарбонгидразидом, проводимом путем кипячения реагентов в соотношении 1:1 в этаноле в течение 1.5–2 ч, с хорошими выходами получены искомые 4-амино-1,2,4-триазины **3a–g** (схема 3) [14].

Таким образом, нами показано, что взаимодействие 3-ацилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиокарбонгидразидом протекает с образованием 2*H*-1,4-бензоксазин-2,3(4*H*)-дионов и 4-амино-1,2,4-триазинов, представляющих интерес для медицинской химии, фармакологии и тонкого органического синтеза. Улучшен известный способ синтеза 4-амино-1,2,4-триазинов с учетом требований зеленой химии. В целом 4-амино-1,2,4-триазины синтезированы двумя способами: взаимодействием пирролобензоксазинтрионов с тиокарбонгидразидом и взаимодействием эфиров ацилпировиноградных кислот с тиокарбонгидразидом, что позволяет рассматривать исходные пирролобензоксазинтрионы как «скрытые» аналоги ацилпировиноградных кислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 в ДМСО-

Схема 3.



3, 4, R = Ph, R' = Me (**a**); R = C₆H₄OEt-4, R' = Me (**b**); R = C₆H₄Cl-4 (**c**), R' = Me; R = C₆H₄Br-4, R' = Me (**d**); R = C₆H₄OMe-4, R' = Me (**e**), R = C₆H₄Me-4, R' = Me (**f**); R = OEt, R' = Et (**g**).

d_6 , внутренний стандарт – ГМДС. ИК спектры записывали на спектрофотометре Spectrum Two в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Оптимизацию условий реакций проводили методом *ультра*-ВЭЖХ (на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA eL Detector (спектральный диапазон 230–780 нм), масс-детектор Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных или отрицательных ионов, температура источника 150°C, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 150–300°C). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄, элюенты – толуол, этилацетат, толуол–этилацетат, 5:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм.

2H-1,4-Бензоксазин-2,3(4H)-дион (2a). К раствору 0.319 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1a** в 15 мл сухого 1,4-диоксана добавляли 0.106 г (1.0 ммоль) тиокарбогидразида, кипятили 1–3 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **1a**), охлаждали, упаривали часть растворителя до образования осадка, отфильтровывали осадок триазинона **3a**, растворитель упаривали далее, отфильтровывали осадок бензоксазиндиона **2a**. Выход бензоксазиндиона **2a** 0.126 г (77%), бесцветные кристаллы, т.пл. 273–274°C (разл., диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3136 ш (NH), 1774, 1705 (C²=O, C³=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 7.11 м (2H, H_{аром}), 7.19 м (1H, H_{аром}), 7.25 м (1H, H_{аром}), 11.85 уш.с (1H, N⁴H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 115.5, 116.2, 123.0, 124.7, 125.4, 140.4 (C_{аром}), 150.6 (C³), 153.7 (C²). Найдено, %: C 58.92; H 3.11; N 8.57. C₈H₅NO₃. Вычислено, %: C 58.90; H 3.09; N 8.59.

Соединение **2b** синтезировали аналогично.

6-Хлор-2H-1,4-бензоксазин-2,3(4H)-дион (2b). Выход 0.150 г (76%), бесцветные кристаллы, т.пл. 308–310°C (разл., диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3086 ш (NH), 1781, 1714 (C²=O, C³=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 7.08 м (1H, H_{аром}), 7.14 м (1H, H_{аром}), 7.28 м (1H, H_{аром}), 11.90 уш.с (1H, N⁴H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 114.8, 117.8, 122.5, 126.9, 128.3, 139.5 (C_{аром}), 150.5 (C³), 153.2 (C²). Найдено,

%: C 46.62; H 2.05; N 7.07. C₈H₄ClNO₃. Вычислено, %: C 46.63; H 2.04; N 7.09.

4-Амино-6-(2-оксо-2-фенилэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (3a). а. К раствору 0.319 г (1.0 ммоль) пирролдиона **1a** в 15 мл сухого диоксана добавляли 0.106 г (1.0 ммоль) тиокарбогидразида, кипятили в течение 1–3 минут до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **1a**, охлаждали, упаривали часть растворителя до образования осадка, отфильтровывали осадок триазинона **3a**. Выход триазинона **3a** 0.191 г (73%), желтый порошок, т.пл. 178–180°C (разл., EtOH).

б. К раствору 0.206 г (1.0 ммоль) метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты **4a** в 15 мл этанола добавляли раствор 0.106 г (1.0 ммоль) тиокарбогидразида, кипятили 1.5 ч, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.197 г (75%), т.пл. 178–180°C (разл., EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3196 ш (NH₂, NH), 1698 (C=S, C⁵=O), 1677 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.41 с (2H, CH₂), 6.52 уш.с (2H, NH₂), 7.58 м (2H, H_{аром}), 7.70 м (1H, H_{аром}), 8.04 м (2H, H_{аром}), 14.01 уш.с (1H, N²H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 40.4 (CH₂), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 133.7, 135.9 (C_{аром}), 143.9 (C⁶), 148.4 (C⁵), 168.3 (C³), 195.2 (COPh). Найдено, %: C 50.39; H 3.87; N 21.34. C₁₁H₁₀N₄O₂S. Вычислено, %: C 50.37; H 3.84; N 21.36.

Соединения **3b–g** синтезировали аналогично.

4-Амино-6-[2-оксо-2-(4-этоксифенилэтил)]-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (3b). Выход по способу 1 0.229 г (75%), выход по способу 2 0.236 г (77%), желтый порошок, т.пл. 179–181°C (разл., EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3226 ш (NH₂, NH), 1665 (C=S, C⁵=O), 1648 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.37 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 4.16 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 4.33 с (2H, CH₂), 6.51 уш.с (2H, NH₂), 7.07 м (2H, H_{аром}), 8.00 м (2H, H_{аром}), 13.98 уш.с (1H, N²H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.4 (Me), 40.0 (CH₂), 63.7 (OCH₂), 114.4 (2C), 128.7, 130.7 (2C) (C_{аром}), 144.2 (C⁶), 148.4 (C⁵), 162.9 (C_{аром}OEt), 168.8 (C³), 193.4 (COAr). Найдено, %: C 50.99; H 4.63; N 18.30. C₁₃H₁₄N₄O₃S. Вычислено, %: C 50.97; H 4.61; N 18.29.

4-Амино-6-[2-оксо-2-(4-хлорфенилэтил)]-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (3c). Выход по способу 1 0.214 г (72%), выход по способу 2 0.220 г (74%), желтый порошок, т.пл. 220–222°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3200 ш (NH₂, NH), 1679

($C^3=S$, $C^5=O$), 1667 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.40 с (2H, CH_2), 6.51 уш. с (2H, NH_2), 7.64 м (2H, $H_{аром}$), 8.05 м (2H, $H_{аром}$), 14.01 уш. с (1H, N^2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.5 (CH_2), 128.9 (2C), 130.2 (2C), 134.6, 138.7 ($C_{аром}$), 143.7 (C^6), 148.3 (C^5), 168.8 (C^3), 194.3 (COPh). Найдено, %: С 44.55; Н 3.09; N 18.86. $C_{11}H_9ClN_4O_2S$. Вычислено, %: С 44.53; Н 3.06; N 18.88.

4-Амино-6-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (3d). Выход по способу 1 0.249 г (73%), выход по способу 2 0.252 г (74%), желтый порошок, т.пл. 198–200°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3197 ш (NH_2 , NH), 1679 ($C^3=S$, $C^5=O$), 1661 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 4.39 с (2H, CH_2), 6.51 уш.с (2H, NH_2), 7.79 м (2H, $H_{аром}$), 7.97 м (2H, $H_{аром}$), 14.01 уш. с (1H, N^2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.4 (CH_2), 127.9, 130.3 (2C), 131.9 (2C), 134.6, 7 ($C_{аром}$), 143.7 (C^6), 148.3 (C^5), 168.8 (C^3), 194.5 (COPh). Найдено, %: С 38.73; Н 2.69; N 16.46. $C_{11}H_9BrN_4O_2S$. Вычислено, %: С 38.72; Н 2.66; N 16.42.

4-Амино-6-(2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (3e). Выход по способу 1 0.208 г (71%), выход по способу 2 0.216 г (74%), желтый порошок, т.пл. 187–189°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3217 ш (NH_2 , NH), 1661 ($C^3=S$, $C^5=O$), 1650 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.87 (3H, OCH_3), 4.34 с (2H, CH_2), 6.51 уш. с (2H, NH_2), 7.08 м (2H, $H_{аром}$), 8.01 м (2H, $H_{аром}$), 13.98 уш.с (1H, N^2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.1 (CH_2), 55.6 (OCH_3), 114.0 (2C), 128.9, 130.7 (2C), ($C_{аром}$), 144.2 (C^6), 148.4 (C^5), 163.6 ($C_{аром}OCH_3$), 168.8 (C^3), 194.5 (COPh). Найдено, %: С 49.33; Н 4.17; N 19.16. $C_{12}H_{12}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 49.31; Н 4.14; N 19.17.

4-Амино-6-(2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил)-3-тиоксо-3,4-дигидро-1,2,4-триазин-5(2H)-он (3f). Выход по способу 1 0.169 г (61%), выход по способу 2 0.171 г (62%), желтый порошок, т.пл. 208–210°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3226 ш (NH_2 , NH), 1728 ($C^3=S$, $C^5=O$), 1667 (COAr). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.41 (3H, CH_3), 4.37 с (2H, CH_2), 6.51 уш. с (2H, NH_2), 7.37 м (2H, $H_{аром}$), 7.93 м (2H, $H_{аром}$), 14.00 уш.с (1H, N^2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.2 (CH_3), 40.3 (CH_2), 128.4 (2C), 129.4 (2C), 133.5, 144.0 ($C_{аром}$), 144.2 (C^6), 148.4 (C^5), 168.8 (C^3), 194.7 (COPh). Найдено, %: С 52.14; Н 4.39; N 20.26. $C_{12}H_{12}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 52.16; Н 4.38; N 20.28.

Этил-2-(4-амино-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-ил) ацетат (3g). а. К

0.188 г (1.0 ммоль) диэтилового эфира шавелевоуксусной кислоты **4g** добавляли 0.106 г (1.0 ммоль) тиокарбогидразида, кипятили 1.5 ч, охлаждали, упаривали досуха, затирали этанолом, выпавший осадок отфильтровывали. Выход по способу 1 0.166 г (72%), выход по способу 2 0.173 г (75%), белый порошок, т.пл. 130–133°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3322, 3230 (NH_2 , NH), 1735, 1667 ($C^3=S$, $C^5=O$), 1602 (COOEt). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.19 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 3.65 (2H, CH_2), 4.11 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 6.51 уш.с (2H, NH_2), 13.98 уш.с (1H, N^2H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9 (OCH_2CH_3), 36.1 (CH_2), 60.7 (OCH_2CH_3), 142.2 (C^6), 148.2 (C^5), 168.3 (COOEt), 193.4 (C^3). Найдено, %: С 36.53; Н 4.37; N 20.83. $C_7H_{10}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 36.52; Н 4.38; N 20.85.

Рентгеноструктурное исследование соединений 2a и 3a. Набор экспериментальных отражений образцов соединений получен на монокристалльном дифрактометре XcaliburRuby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [19]. Структуры определены с помощью программы Superflip [20] и уточнены полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL-2014 [21] с графическим интерфейсом OLEX2 [22]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH_2 и NH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Для анализа соединения **2a** использован бесцветный кристалл размером 0.54×0.14×0.04 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа Pn , a 5.139(2), b 11.703(5), c 5.826(2) Å, β 100.33(4)°, V 344.7(2) Å³, Z 2. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0443, wR_2 0.1146 [для 889 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0539 wR_2 0.1273 (для всех 1073 независимых отражений), S 1.064.

Для анализа соединения **3a** использован желтый кристалл размером 0.36×0.10×0.10 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа $P2_1/n$, a 13.319(5), b 8.9918(16), c 13.640(4) Å, β 117.21(4)°, V 1452.7(9) Å³, Z 4. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0560, wR_2 0.1381 [для 2297 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0889, wR_2 0.1671 (для всех 3542 независимых отражений), S 1.031.

Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджской базе структурных

данных под номерами CCDC 1901530 (**2a**), 1901531 (**3a**) и может быть запрошен по адресу www.ccdc.cam.ac.uk.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект № 4.6774.2017/8.9) и Правительства Пермского края.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kollenz G. *Lieb. Ann.* **1972**, 762, 13. doi 10.1002/jlac.19727620103.
2. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Александров Б.Б. *ХГС*. **1990**, 808. [Mikhailovsky A.G., Shklyayev V.S., Aleksandrov B.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, 26, 674.] doi 10.1007/BF00756422
3. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Александрова Г.А., Дувалов А.В., Масливец А.Н. *Хим.-фарм. журн.* **2001**, 35, 11. [Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R., Alexandrova G.A., Duvalov A.V., Maslivets A.N. *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35, 69.] doi 10.1023/A:1010475811489
4. Боздырева К.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 475. [Bozdyreva K.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 463.] doi 10.1134/s1070428006030249
5. Денисламова Е.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2010**, 46, 396. [Denislamova E.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 389.] doi 10.1134/s1070428010030152
6. Машевская И.В., Сучкова Н.В., Куслина Л.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2015**, 51, 1326. [Mashevskaya I.V., Suchkova N.V., Kuslina L.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1301.] doi 10.1134/s1070428015090158
7. Dubovtsev A.Yu., Dmitriev M.V., Maslivets A.N., Rubin M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 2179. doi 10.3762/bjoc.13.218
8. Kurzer F., Wilkinson M. *Chem. Rev.* **1970**, 70, 111. doi 10.1021/cr60263a004
9. Ali T.E. *J. Sulfur Chem.* **2009**, 30, 611. doi 10.1080/17415990902894265
10. Wang Q., Yang Ya., Liu Yu., Wang Z. Пат. 107266380 (2017). Китай.
11. Hamama W.S., Ibrahim M.E., Ghaith E.A., Zoorob H.H. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 566. doi 10.1080/00397911.2016.1276190
12. Gao J., Midde N., Zhu J., Terry A.V., McInnes C., Chapman J.M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5573. doi 10.1016/j.bmcl.2016.09.072
13. Gangarapu K., Manda S., Jallapally A., Thota S., Karki S.S., Balzarini J., Clercq E., Tokuda H. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 1046. doi 10.1007/s00044-013-0684-3
14. Кобелев А.И., Степанова Е.Е., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2018**, 54, 1255. [Kobelev A.I., Stepanova E.E., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1270.] doi 10.1134/s1070428018050159
15. Konovalova V., Maslivets A. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2018**, 15, 1. doi 10.2174/1570193X15666180712115204
16. Андрейчиков Ю.С., Кольцова С.В., Жикина И.А., Некрасов Д.Д. *ЖОрХ*. **1999**, 35, 1567.
17. Anastas P.T., Kirchhoff M.M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686. doi 10.1021/ar010065m.
18. Alfonsi K., Colberg J., Dunn P.J., Fevig T., Jennings S., Johnson T.A., Kleine H.P., Knight C., Nagy M.A., Perry D.A., Stefaniak M., *Green Chem.* **2008**, 10, 31. doi 10.1039/B711717E
19. *CrysAlisPro*, AgilentTechnologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
20. Palatinus L., Chapuis G. *J. Appl. Cryst.* **2007**, 40, 786. doi 10.1107/S0021889807007637
21. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2015**, C71, 3. doi 10.1107/S2053273314026370
22. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339. doi 10.1107/S0021889808042726

The Cleavage of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones by Thiocarbohydrazide. Synthesis of Substituted 4-Amino-1,2,4-triazines

A. I. Kobelev, E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, 614990, Russia, Perm, ul. Bukireva 15

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received March 11, 2019; revised April 5, 2019; accepted April 23, 2019

3-Acylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazin-1,2,4-triones interact with a thiocarbohydrazide to form substituted 4-amino-1,2,4-triazines and 1,4-benzoxazin-2,3-diones, separated by fractional crystallization directly from the reaction mixture. The described interaction proceeds through a cascade of nucleophilic transformations, as a result of which intermediate pyrrole-spiro-triazines are formed, in which the C–N bond of the pyrrole cycle breaks to form substituted 4-amino-1,2,4-triazines and 1,4-benzoxazine-2,3-diones, the structure of which is confirmed by X-ray analysis data. The formation of intermediate products was determined by ultra-HPLC. 4-Amino-1,2,4-triazines can be obtained by counter synthesis from 2,4-dioxobutanoic acid esters or 2-oxobutane-1,4-dionic acids and thiocarbohydrazide. The known method for the synthesis of 4-amino-1,2,4-triazines from aroylpyruvic acids and thiocarbohydrazide has been improved in accordance with the requirements of “green chemistry”. Two new methods for the synthesis of substituted 4-amino-1,2,4-triazines have been developed. The synthesized compounds are of interest for medical chemistry, pharmacology and fine organic synthesis.

Keywords: 1*H*-pyrrole-2,3-diones, hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones, pyrrolobenzoxazinetriones, thiocarbohydrazide, 1,2,4-triazines, 1,4-benzoxazine, single crystal X-ray analysis, esters of 2,4-dioxobutanoic acids, divergent synthesis, green chemistry