Латвийский институт органического синтеза

Химия гетероциклических соединений **2020**, *56*(2), 233–236

Химия гетероциклических соединений

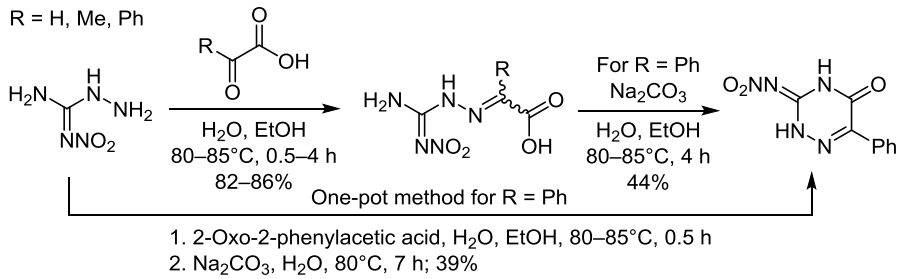
К Р А Т К И Е С О О Б Щ Е Н И Я

1-Амино-2-нитрогуанидин в реакциях с α-кетокарбоновыми кислотами

Ольга Ю. Озерова[1], Татьяна П. Ефимова[1]*, Тамара А. Новикова[1]

[1] *Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, наб. р. Мойки, 48, Санкт-Петербург 191186, Россия; e-mail: kohrgpu@yandex.ru*

Поступило 25.07.2019
Принято после доработки 20.01.2020



В результате реакций 1-амино-2-нитрогуанидина с α-кетокарбоновыми кислотами получены замещенные гидразоны α-кетокарбоновых кислот, циклизация которых зависит от геометрической конфигурации азометинового фрагмента молекулы. Установлено, что образующиеся гидразоны способны формировать 1,2,4-триазиновую систему в случае *Z*(*син*)-изомерной формы гидразонового фрагмента их линейного предшественника. Так, гидразон фенилглиоксалевой кислоты, азометиновый блок которого имеет *Z*-форму, претерпевает гетероциклизацию с образованием замещенного 3-нитроимино-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-(2*H*)-она, в то время как гидразоны глиоксалевой и метилглиоксалевой кислот, имеющие *E*-конфигурацию, в эту реакцию не вступают.

Ключевые слова: 1-амино-2-нитрогуанидин, гидразоны α-кетокарбоновых кислот, замещенные 1,2,4-триазины, α-кетокарбоновые кислоты.

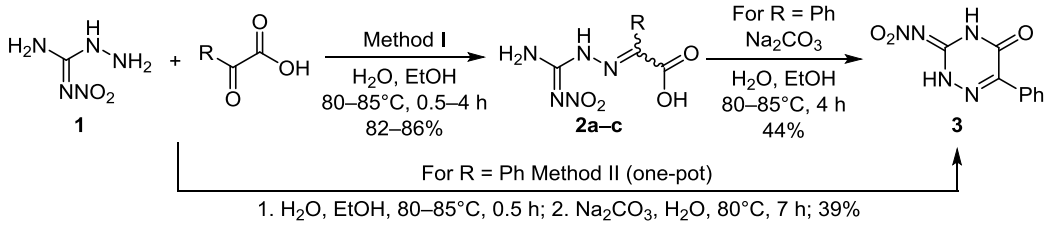
Начиная с середины XX в. ведутся поиски биологически активных веществ среди линейных и циклических полиазотистых соединений, получаемых на основе 1-амино-2-нитрогуанидина.[1–4] Так, гуанидилгидразоны, образующиеся в результате взаимодействия 1-амино-2-нитрогуанидина с альдегидами, проявили активность против штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.[1] Представители ряда 1-амино-2-нитрогуанидинов зарекомендовали себя и в качестве инсектицидов.[2,3] Аналогичную активность проявляют и нитроиминотриазины, полученные на основе гуанидилгидразонов.[4]

1-Амино-2-нитрогуанидин, являясь легкодоступным нуклеофильным реагентом, успешно введен в реакции с рядом электрофильных соединений: с производными моно-[5] и дикарбоновых кислот,[6] нитроалкенами,[7,8] карбонильными[9–13] и дикарбонильными соединениями.[14–19] Продолжая исследования в этом направлении, нами изучена реакция 1-амино-2-нитрогуанидина с α-кетокарбоновыми кислотами (глиоксалевой, метилглиоксалевой и фенилглиоксалевой).

Взаимодействие 1-амино-2-нитрогуанидина (**1**) с α-кетокарбоновыми кислотами успешно протекает в водной или водно-спиртовой среде при нагревании и в отсутствие катализатора, завершаясь образованием *N*-замещенных гидразонов α-кетокарбоновых кислот **2a–c** с выходами до 86%. Гидразон фенилглиоксалевой кислоты **2c** при дальнейшем нагревании в присутствии Na_2CO_3 претерпевает гетероциклизацию (при участии карбоксильной и первичной аминогрупп) с образованием 3-нитроимино-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5(2*H*)-она (**3**) (схема 1, метод I), его синтез может быть осуществлен и в однореактрном режиме (схема 1, метод II). Гидразоны глиоксалевой и метилглиоксалевой кислот **2a**,**b** в аналогичных условиях не циклизуются, что, может быть, связано с другой геометрической конфигурацией азометинового блока в этих структурах по сравнению с таковой в молекуле соединения **2c**. Хорошо известна зависимость возможности синтеза циклических структур от пространственного строения исходного реагента (реакция диенового синтеза). Так, [4+2]-циклоприсоединение реализуется

© 2020 Латвийский институт органического синтеза

Схема 1



2 a R = H , **b** R = Me, **c** R = Ph

только при *s-цис*-конформации 1,3-алкадиена.[20,21] В этой связи анализ стереохимических особенностей строения этих соединений представлял особое значение.

Строение полученных соединений **2a–c**, **3** охарактеризовано методами ИК и УФ спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C, а также подтверждено совпадением температуры плавления и спектральных данных соединения **2a** с описанными в литературе для образца, полученного другим способом.[5]

В спектрах ЯМР ^{1}H соединений **2a–c** отмечаются характерные для аминонитрогуанидиновых структур уширенные сигналы магнитно-неэквивалентных протонов первичной аминогруппы при 8.37–9.11, 8.61–9.23 м. д., а в более слабом поле – сигналы протонов вторичной аминогруппы при 11.20–12.82 м. д. Отсутствие сигнала протона группы OH в спектре соединения **2c** может быть связано с особенностями строения и, как следствие, сильного уширения сигнала.[22] В спектре ЯМР ^{1}H соединения **3** проявляется лишь слабопольный уширенный синглет при 13.81 м. д., принадлежащий группе NH триазинона. Отсутствие сигнала протона второй группы NH связано, по-видимому, с возможностью быстрого обмена протон аэтой группы, особенно при наличии примеси H_2O в растворителе ДМСО-d_6, что характерно для полиазотистых гетероциклов.[23,24] Таким образом, структуры соединений **2a–c**, **3** достоверно доказаны, и их строение не вызывает сомнения, однако склонность гидразона фенилглиоксалевой кислоты **2c** к гетероциклизации и пассивность в этих условиях его структурных аналогов **2a**,**b** требует изучения их стереохимических особенностей и прежде всего определения геометрической конфигурации. С этой целью проводилось более глубокое исследование строения этих соединений методом спектроскопии ЯМР ^{1}H, ^{13}C с привлечением двумерных экспериментов.

На основе анализа данных эксперимента NOESY, наличия (или отсутствия) ядерного эффекта Оверхаузера[24] между сигналами протонов вторичной аминогруппы и протонами групп CH_3 и C_6H_5, а также сопоставления значений $^1J_{CHE}$ и $^1J_{CHZ}$ (эффект Перлина[24]) нам удалось показать, что соединения **2a**,**b** имеют *E*-конфигурацию, а гидразон **2c** – *Z*-конфигурацию. Из-за возможности большего сближения карбоксильной и аминогрупп (за счет поворота вокруг связи N–N) *Z*-форма гидразона фенилглиоксалевой кислоты **2c** может проявлять повышенную склонность к гетероциклизации. В спектре NOESY соединения **2a** наблюдается кросс-пик между протоном CH и протонами вторичной аминогруппы, что дает основание предполагать, что соединение **2a** находится в *E*-форме (рис. 1).

Поскольку в *E*-изомерах протон вторичной аминогруппы и заместитель у атома углерода фрагмента C=N сближены в пространстве (в отличие от *Z*-изомера), между ними может проявляться ЯЭО, что наблюдается при проведении эксперимента NOESY для соединений **2a**,**b**. По данным спектров ЯМР ^{1}H, в растворе ДМСО-d_6 соединения **2a**,**b** существуют в виде одного *E*-изомера. В спектре соединения **2c** ЯЭО (кросс-пик между протонами ароматического цикла и вторичной аминогруппы в эксперименте NOESY) не наблюдается, что позволяет отнести это соединение к *Z*-форме.

Для дополнительного подтверждения выводов о конфигурационной принадлежности соединений **2a–c** был применен еще один подход, в основе которого лежит сравнение значений $^1J_{CH}$ для *E*- и *Z*-изомеров (эффект Перлина). Сопоставление этих значений рассматривается как некий тест на определение геометрической конфигурации в азометиновых структурах, так как строго соблюдается следующее соотношение $^1J_{CH_{anti}} < {}^1J_{CH_{syn}}$, или $^1J_E < {}^1J_Z$.[24–26] Безусловно, для использования эффекта Перлина необходимо иметь исследуемое вещество в виде двух *E*- и *Z*-геометрических изомеров.

Поскольку соединения **2a–c** выделены в изучаемых реакциях в виде конфигурационно однородных изомеров, на примере гидразона **2a** мы предприняли попытку провести его частичную изомеризацию в *Z*-форму в полярном растворителе.[27] Оказалось, что при выдержке соединения **2a** в растворе ДМСО-d_6 при 20 °C в течение 2 ч спектрально фиксируется его частичный переход в *Z*-форму (соотношение *E*:*Z* = 20:1). При увеличении температуры данного раствора до 100 °C соотношение *E*:*Z* изменилось до 9:1. Проведенный эксперимент позволил измерить константу *Z*-изомера $^1J_{CH}$ 180 Гц и сопоставить ее с соответствующей константой образующегося в реакции вещества $^1J_{CH}$ 170 Гц.

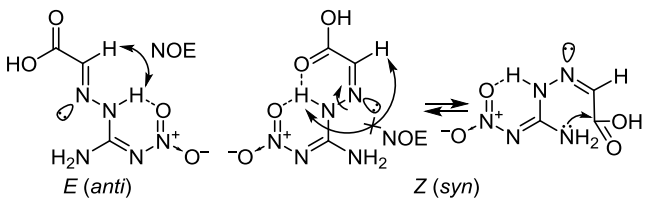


Рисунок 1. Основные корреляции в спектре NOESY *E*- и *Z*-изомеров соединения **2a**.

Результат находится в полном соответствии с эффектом Перлина $^1J_{CH_E} < {}^1J_{CH_Z}$ и подтверждает правильность определенной другими способами геометрической конфигурации синтезированных гидразонов α-кетокарбоновых кислот.

Таким образом, на основе реакции 1-амино-2-нитрогуанидина с α-кетокарбоновыми кислотами показана возможность синтеза как линейных гидразонов, так и замещенного 1,2,4-триазин-5-она, синтез которого может быть осуществлен и однореакторно. Следует отметить, что склонность линейных гидразонов к гетероциклизации зависит от их конфигурации. Так, гидразон фенилглиоксалевой кислоты, азометиновый блок которого имеет *Z*-конфигурацию, при нагревании в присутствии Na_2CO_3 претерпевает гетероциклизацию с образованием замещенного 3-нитроимино-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-(2*H*)-она, в то время как гидразоны глиоксалевой и метилглиоксалевой кислот, имеющие *E*-конфигурацию, в эту реакцию не вступают.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в таблетках KBr. Электронные спектры поглощения записаны на спектрофотометре Shimadzu UV2401PC в растворе ДМСО в кварцевых кюветах (длина оптического пути 1.01 мм). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), ^{1}H–^{13}C HMQC, ^{1}H–^{13}C HMBC, ^{1}H–^{1}H COSY и NOESY зарегистрированы на спектрометре Jeol ECX400A в ДМСО-d_6. В качестве стандарта использованы остаточные сигналы недейтерированного растворителя (2.47 м. д. для ядер ^{1}H), или сигналы дейтерированного растворителя (40 м. д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector EA3000 (CHN Dual).

1-Амино-2-нитрогуанидин (**1**) синтезирован по литературной методике.[28]

[2-(*N'*-Нитрокарбамимидоил)гидразинилиден]-уксусная кислота (2a). К суспензии 410 мг (3.5 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина (**1**) в 10 мл H_2O при перемешивании прикапывают 0.51 мл (3.5 ммоль) 40% водного раствора глиоксалевой кислоты. Реакционную смесь выдерживают в течение 30 мин при температуре 80–85 °C, затем охлаждают до комнатной температуры и выпавший кристаллический осадок отфильтровывают. Выход 500 мг (82%), т. пл. 190–191 °C (с разл., H_2O) (т. пл. 192 °C (с разл., H_2O)[6]). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1718 (C=O), 1643 (C=N), 1348 и 1405 (C=NNO_2), 3261–3327 (N–H), 3433 (OH). УФ спектр, λ_{max}, нм (ε, л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$): 293.5 (2550). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 7.33 (1H, c, =CH); 8.71 (1H, уш. c, NH_2); 9.10 (1H, уш. c, NH_2); 12.19 (1H, уш. c, NH); 12.70 (1H, уш. c, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 136.5 (C=N); 158.5 (C=NNO_2); 164.0 (C=O). Найдено, %: C 20.36; H 3.01; N 40.22. $C_3H_5N_5O_4$. Вычислено, %: C 20.58; H 2.88; N 40.00.

2-[2-(*N'*-Нитрокарбамимидоил)гидразинилиден]-пропановая кислота (2b). К суспензии 240 мг (2 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина **1** в 10 мл H_2O при перемешивании прикапывают 180 мг (2 ммоль) 98% водного раствора метилглиоксалевой кислоты в 10 мл EtOH. Реакционную смесь выдерживают в течение 4 ч при температуре 80–85 °C, затем охлаждают до комнатной температуры и выпавший кристаллический осадок отфильтровывают. Выход 310 мг (82%), т. пл. 174–176 °C (с разл., H_2O) (т. пл. 181.5 °C (MeOH)[29]). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1731 (C=O), 1648 (C=N), 1337 и 1433 (C=NNO_2), 3229–3375 (N–H), 3480 (OH). УФ спектр, λ_{max}, нм (ε, л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$): 294 (24960). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.04 (3H, c, CH_3); 9.11 (1H, уш. c, NH_2); 9.23 (1H, уш. c, NH_2); 11.20 (1H, уш. c, NH); 12.35 (1H, уш. c, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 13.0 (CH_3); 144.1 (C=N); 159.0 (C=NNO_2); 164.8 (C=O). Найдено, %: C 24.90; H 3.45; N 37.47. $C_4H_7N_5O_4$. Вычислено, %: C 25.40; H 3.73; N 37.03.

[2-(*N'*-Нитрокарбамимидоил)гидразинилиден]-2-фенилуксусная кислота (2c). К суспензии 500 мг (4.2 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина **1** в 10 мл H_2O при перемешивании прикапывают 630 мг (4.2 ммоль) раствора фенилглиоксалевой кислоты в 10 мл EtOH. Реакционную смесь выдерживают в течение 4 ч при температуре 80–85 °C, затем охлаждают до комнатной температуры и выпавший кристаллический осадок отфильтровывают. Выход 910 мг (86%), т. пл. 170–171 °C (с разл., EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1695 (C=O), 1624 (C=N), 1305 и 1408 (C=NNO_2), 3255–3370 (N–H), 3449 (OH). УФ спектр, λ_{max}, нм (ε, л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$): 294 (25000). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 7.33–7.83 (5H, м, H Ph); 8.37 (1H, уш. c, NH_2); 8.61 (1H, уш. c, NH_2); 12.82 (1H, уш. c, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 128.9 (2C); 130.6; 133.8 (C Ph); 145.2 (C=N); 158.3 (C=NNO_2); 164.0 (C=O). Найдено, %: C 42.96; H 3.63; N 27.81. $C_9H_9N_5O_4$. Вычислено, %: C 43.03; H 3.61; N 27.88.

3-Нитроимино-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-(2*H*)-он (3). Метод I. К 200 мг (0.8 ммоль) [2-(*N'*-нитрокарбамимидоил)гидразинилиден]-2-фенилуксусной кислоты (**2c**) добавляют раствор 80 мг (0.8 ммоль) Na_2CO_3 в 15 мл H_2O и 15 мл EtOH и кипятят реакционную смесь в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и подкисляют концентрированной HCl до pH 5 (по универсальному индикатору). Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают H_2O. Выход 80 мг (44%), т. пл. 228–229 °C (с разл., EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1710 (C=O), 1588 (C=N), 1313 и 1414 (C=NNO_2), 3214 (N–H). УФ спектр, λ_{max}, нм (ε, л·моль$^{-1}$·см$^{-1}$): 315.5 (18810). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 7.48–7.92 (5H, м, H Ph); 13.81 (2H, уш. c, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м. д.: 128.8; 129.0; 131.1; 131.8 (C Ph); 147.9 (C-6); 152.4 (C-3); 153.9 (C-5). Найдено, %: C 46.21; H 3.12; N 29.97. $C_9H_7N_5O_3$. Вычислено, %: C 46.36; H 3.03; N 30.03.

Метод II. К суспензии 240 мг (2 ммоль) 1-амино-2-нитрогуанидина (**1**) в 10 мл H_2O при перемешивании прикапывают 300 мг (2 ммоль) раствора фенилглиоксалевой кислоты в 10 мл EtOH. Реакционную смесь выдерживают в течение 30 мин при температуре 80–85 °C, затем добавляют раствор 210 мг (2 ммоль) Na_2CO_3 в 5 мл H_2O и кипятят в течение 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор подкисляют концентрированной HCl до pH 5 (по универсальному индикатору), образовавшийся осадок отфильтровывают, промы-

вают H_2O и сушат на воздухе. Выход 180 мг (39%), т. пл. 226–228 °C (с разл., EtOH). Смесевая проба образцов, полученных методами I и II, депрессии температуры плавления не дает.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C соединений **2a–c**, **3**, доступен на сайте журнала http://hgs.osi.lv.

Список литературы

1. Kumler, W. D.; Sah, P. P. *J. Am. Pharm. Assoc*. **1952**, *41*, 375.
2. Qin, Z.; Ma, Y.; Su, W.; Wang, L.; Zhang, Z.; Zhao, B.; Fang, J. US Patent 20110306639A1.
3. Xue, S.-j.; Liu, L.; Bu, H.-f.; Xu, Y.-h. *J. Heterocycl. Chem*. **2013**, *50*, 1333.
4. Vaillancourt, V. A.; Larsen, S. D.; Tanis, S. P.; Burr, J. E.; Connell, M. A.; Cudahy, M. M.; Evans, B. R.; Fisher, P. V.; May, P. D.; Meglasson, M. D.; Robinson, D. D.; Stevens, F. G.; Tucker, J. A.; Vidmar, T. J.; Yu, J. H. *J. Med. Chem*. **2001**, *44*, 1231.
5. Efimova, T. P.; Ozerova, O. Yu.; Belik, I. V.; Novikova, T. A.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem*. **2012**, *82*, 1409. [*Журн. общ. химии* **2012**, *82*, 1330.]
6. Metelkina, E. L.; Novikova, T. A.; Berdonosova, S. N.; Berdonosov, D. Yu. *Russ. J. Org. Chem*. **2005**, *41*, 440. [*Журн. орган. хим*ии **2005**, *41*, 447.]
7. Efimova, T. P.; Ozerova, O. Yu.; Novikova, T. A.; Baichurin, R. I.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem*. **2014**, *84*, 1496. [*Журн. общ. хим*ии **2014**, *84*, 1268.]
8. McKay, A. F. *Chem. Rev*. **1952**, *51*, 301.
9. Györgydeák, Z.; Holzer, W.; Thiem, J. *Carbohydr. Res*. **1997**, *302*, 229.
10. Metelkina, E. L.; Novikova, T. A.; Telenyuk, S. E. *Russ. J. Org. Chem*. **1999**, *35*, 1587. [*Журн. орган. хим*ии **1999**, *35*, 1619.]
11. Su, W.; Zhou, Y.; Ma, Y.; Wang, L.; Zhang, Z.; Rui, C.; Duan, H.; Qin, Z. *J. Agric. Food Chem*. **2012**, *60*, 5028.
12. Wu, B.; Yang, H.; Tang, Y.; Wang, Z.; Lu, C.; Cheng, G. *J. Energ. Mater*. **2015**, *33*, 180.
13. Golding, B.; Mitchinson, A.; Clegg, W.; Elsegood, M. J.; Griffin, R. *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1* **1999**, 349.
14. Мазитова, А. К.; Хамаев, В. Х. *Несимметричные триазины. Получение, свойства и применение*; Реактив: Уфа, 1999.
15. Castillo-Meléndez, J. A.; Golding, B. T. *Synthesis* **2004**, 1655.
16. Metelkina, E. L. *Russ. J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 495. [*Журн. орган. хим*ии **2008**, *44*, 500.]
17. Astrat'ev, A.; Dashko, D.; Stepanov, A. *New Trends Res. Energ. Mater*. **2011**, *2*, 469.
18. Ozerova, O. Yu.; Efimova, T. P.; Novikova, T. A.; Gurzhii, V. V.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem*. **2015**, *85*, 1623. [*Журн. общ. хим*ии **2015**, *85*, 1099.]
19. Ozerova, O. Yu.; Efimova, T. P.; Novikova, T. A. *Russ. J. Gen. Chem*. **2018**, *88*, 1381. [*Журн. общ. химии* **2018**, *88*, 1088.]
20. Анисимова, Н. А.; Берестовицкая, В. М. *Функционализированные нитроалкены в реакциях диенового синтеза и 1,3-диполярного циклоприсоединения*; Астерион: Санкт-Петербург, 2008.
21. Вассерман, А. *Реакция Дильса–Альдера*; Коган, Л. М., Темкин, О. Н., Ред.; Мир, 1968.
22. Преч, Э.; Бюльманн, Ф.; Аффольтер, К. *Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных*; Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006.
23. Сильверстейн, Р.; Вебстер, Ф.; Кимл, Д. *Спектрометрическая идентификация органических соединений*; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.
24. Воловенко, Ю. М.; Карцев, В. Г.; Комаров, И. В.; Туров, А. В.; Хиля, В. П. *Спектроскопия ядерного магнитного резонанса для химиков*; Международный благотворительный фонд "Научное партнерство": Москва, 2011.
25. Krivdin, L. B.; Chernyshev, K. A.; Rosentsveig, G. N.; Ushakova, I. V.; Rosentsveig, I. B.; Levkovskaya, G. G. *Magn. Reson. Chem*. **2007**, *45*, 980.
26. Fraser, R. R; Bresse, M. *Can. J. Chem*. **1983**, *61*, 576.
27. Takrouri, K.; Chen, T.; Papadopoulos, E.; Sahoo, R.; Kabha, E.; Chen, H.; Cantel, S.; Wagner, G.; Halperin, J. A.; Aktas, B. H.; Chorev, M. *Eur. J. Med. Chem*. **2014**, *77*, 361.
28. Henry, R. A.; Makosky, R. C.; Smith, G. B. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, *73*, 474.
29. Whitmore, W. F.; Revukas, A. J.; Smith, G. B. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1935**, *57*, 706.