

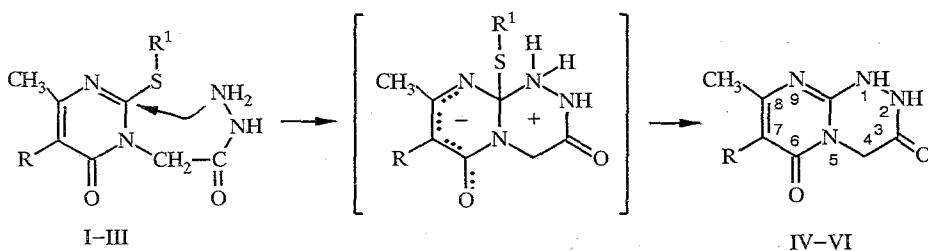
В. Сядрявичюте, П. Вайнилавичюс

**ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ГИДРАЗИДОВ
(2-АЛКИЛТИО-3,4-ДИГИДРО-6-МЕТИЛ-4-ОКСО-3-
ПИРИМИДИНИЛ)УКСУСНЫХ КИСЛОТ В 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-
ПИРИМИДО[2,1-с]-1,2,4-ТРИАЗИН-3,6-ДИОНЫ**

Разработан метод синтеза 1,2,3,4-тетрагидропиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазин-3,6-дионов, заключающийся во внутримолекулярной циклизации гидразида (2-алкилтио-3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-3-пиримидинил)уксусных кислот в бензил-амине.

Известны два способа получения производных пиримидо[2,1-с,d]-1,2,4-триазина. Первый способ [1] основан на рециклизации тиа(оксо)зола [3,2-а]пиримидин-5-онов, в которых под действием гидразина азольное кольцо превращается в азиновое и образуются пиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазины. В основе второго способа [2] лежит реакция внутримолекулярной циклизации 3-(3-хлорпропиламино)-6-метил-1,2,4-триазин-5-она. В доступной нам литературе не удалось найти данных о способах построения пиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазина на основе производных пиримидина.

Большая чувствительность производных (3,4-дигидро-6-метил-2-метилтио-4-оксо-3-пиримидинил)уксусных кислот к нуклеофильной атаке по положению 2 [3] дает основание предполагать возможность использования гидразида названных выше кислот (I—III), имеющих нуклеофильный атом азота в гидразидном фрагменте, для синтеза пиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазинов (IV—VI).



I, IV R = H; II, V R = C₂H₅; III, VI R = (CH₃)₂CH; I, II R¹ = CH₃; III R¹ = C₂H₅

На примере гидразида I мы испробовали разные условия циклизации (табл. 1). Сначала реакцию проводили при кипячении гидразида I в ДМФА. После кипячения в течение 10 ч выход соединения IV составил лишь 10%. Методом тонкослойной хроматографии установили, что в реакционной смеси остается исходный гидразид I. По-видимому, выделяющийся во время реакции метилмеркаптан, являющийся нуклеофилом, смещает равновесие в сторону исходного гидразида I. Чтобы проверить это предположение, из реакционной среды исключили образующийся метилмеркаптан (пропуская через реакционную смесь газообразного азота). Таким способом выход соединения IV удалось повысить до 52%.

Исходя из предположения, что в реакции может реализоваться двухстадийный механизм бимолекулярного нуклеофильного замещения [4], в качестве основных катализаторов мы использовали различные амины,

Влияние условий реакции на выход 8-метил-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазин-3,6-диона (IV)

Условия реакции (метод синтеза)	Выход, %	Условия реакции (метод синтеза)	Выход, %
ДМФА, кипячение 10 ч (А)	10	ДМФА, морфолин, кипячение 10 ч (В)	35
ДМФА, кипячение 10 ч, пропускание газообразного N ₂ (Б)	52	ДМФА, триэтиламин, кипячение 10 ч (В)	33
ДМФА, диэтиламин, кипячение 10 ч (В)	39	ДМФА, бензиламин, кипячение 10 ч (В)	63

которые должны оказывать благоприятное влияние на разложение интермедиата [4]. Как показали опыты (табл. 1), самый высокий выход — 63% — после 10 ч кипячения достигнут при использовании первичного амина (бензиламина) и значительно ниже — в случае вторичных (диэтиламина и морфолина) и третичного (триэтиламина). По-видимому, бензиламин служит не только основным катализатором, но и кислотным из-за образования водородных связей.

При дальнейшем поиске оптимальных условий гетероциклизации гидразидов I—III мы обнаружили, что при нагревании последних в бензилаmine в отсутствие диметилформаида при 160 °С образуются 1,2,3,4-тетрагидропиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазин-3,6-дионы (IV—VI).

Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений I—VI

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} °С (растворитель)	УФ спектр, λ _{max} nm (lg ε)	ИК спектр, ν, см ⁻¹							Выход, %
				С=О (лактам)	амид-I	амид-II	амид-III	δNH ₂	τNH ₂	ωNH ₂	
I*				1660	1687	1528	1276	1624	1105	1005	
II	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	225...227 (этанол)	225 п., 242 (3,83), 294 (4,04)	1650	1664	1544	1256	1626	1075	1005	73
III	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	147...149 (этанол)	225 п., 242 (3,84), 295 (4,06)	1664	1688	1536	1272	1624	1100	1000	65
IV	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂	334...336 p. (вода)	212 (3,95), 289 (3,95)	1644	1666						68
V	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₂	279...281 p. (вода)	221 (3,98), 293 (4,03)	1636	1668						60
VI	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₂	263...265 p. (вода)	222 (3,82), 294 (3,90)	1648	1672						50

* Данные о соединении I приведены в работе [3].

Спектры ЯМР ^1H соединений II—VI в ДМСО- D_6

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.					
	CH_3 (3H, c)	R	R^1	NCH_2 (2H, c)	NH	NH_2 (2H, c)
II	2,15	2,25 (2H, м, CH_2), 0,91 (3H, т, $J = 7$ Гц, CH_3)	2,44 (3H, с, SCH_3)	4,51	9,15 (1H, c)	4,15
III	2,18	2,98 (1H, м, CH), 1,16 (6H, м, CH_3)	2,98 (2H, м, CH_2), 1,16 (3H, м, CH_3)	4,43	9,18 (1H, c)	4,19
IV	1,95	4,96 (1H, с, CH)		4,06	10,26 (2H, c)	
V	1,93	2,10 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2), 0,85 (3H, т, $J = 7$ Гц, CH_3)		4,06	10,09 (2H, c)	
VI	1,94	2,64 (1H, к, $J = 7$ Гц, CH), 1,06 (6H, д, $J = 7$ Гц, CH_3)		4,01	10,08 (2H, c)	

Продолжительность реакций в этом случае сокращается до 10 мин, а выходы соединений IV—VI достигают 50...68%. Уменьшение продолжительности реакций приводит к понижению выхода целевого продукта, а увеличение практически не влияет на процесс его образования.

В масс-спектрах соединений IV—VI в области наибольших значений m/z пики 180, 208 и 222 соответствуют молекулярным ионам.

В отличие от ИК спектров гидразидов I—III, в которых обнаружены все полосы поглощения, характерные для гидразидов карбоновых кислот [5], а также валентные колебания лактамной группы $\text{C}=\text{O}$, в спектрах соединений IV—VI четко проявляются лишь полосы поглощения «амид I» и лактамной группы $\text{C}=\text{O}$ (табл. 2).

В спектрах ЯМР ^1H 1,2,3,4-тетрагидропиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазин-3,6-дионов (IV—VI) (табл. 3) отсутствуют сигналы протонов алкилтиогрупп в области 2,43...2,98 м. д. и первичных аминогрупп в области 4,15...4,19 исходных гидразидов I—III и присутствуют уширенные сигналы протонов вторичных аминогрупп в области 10,08...10,26 м. д. Другая отличительная особенность спектров ЯМР ^1H соединений IV—VI по сравнению с исходными гидразидами I—III заключается в сильнополюном сдвиге сигнала протонов группы $\text{N}-\text{CH}_2$ на 0,42...0,45 и сигнала протона в положении 5 пиримидинового кольца на 0,99 м. д. (для соединений I, IV).

Поскольку 1,2,3,4-тетрагидропиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазин-3,6-дионы (IV—VI) являются структурными аналогами природного соединения фервенулина и имеют реакционноспособные функциональные группы, они сами могут обладать биологической активностью или служить в качестве полупродуктов для синтеза таковых.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках Silufol. УФ спектры измерены на спектрометре Specord UV-vis в этаноле. ИК спектры записаны на спектрометре Specord IR-75 в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Tesla BS-487C (80 МГц) в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры сняты на спектрометре Kratos MS-50 (70 эВ) при прямом вводе образцов в источник ионов.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

Гидразиды (5-алкил-2-алкилтио-3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-3-пиримидинил) уксусных кислот (II, III) синтезированы аналогично гидразиду (3,4-дигидро-6-метил-2-метилтио-4-оксо-

3-пиримидинил)уксусной кислоты (I) [3]. Характеристики соединений II, III приведены в табл. 2, 3.

8-Метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазин-3,6-дион (IV). А. Раствор 1 г (0,0044 моль) гидразида I в 3 мл диметилформамида кипятят 10 ч. Охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Б. Раствор 1 г (0,0044 моль) гидразида I в 3 мл диметилформамида кипятят 10 ч с пропусканьем газообразного азота.

В. Раствор 1 г (0,0044 моль) гидразида I и 0,0088 моль соответствующего амина в 3 мл ДМФА кипятят 10 ч.

Выходы соединения IV, полученные по методам А, Б, В, приведены в табл. 1.

1,2,3,4-Тетрагидропиримидо[2,1-с]-1,2,4-триазин-3,6-дионы (IV—VI). Смесь 0,0044 моль гидразида I—III и 1 мл бензиламина нагревают 10 мин на масляной бане с температурой 160 °С, охлаждают до 80 °С, добавляют 5 мл абсолютного этанола, кипятят 5 мин, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают абсолютным этанолом и перекристаллизовывают.

Характеристики соединений IV—VI приведены в табл. 2, 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dunwell D. W., Evans D.* // J. Chem. Soc. (C). — 1971. — N 9. — P. 1615.
2. *Hornyak Gy., Lempert K., Zauer K.* // Acta Chim. Acad. Sci. Hung. — 1969. — Vol. 61. — P. 81.
3. *Вайнилавичюс П., Сядярявичюте В., Моцишките С.* // ХГС. — 1992. — № 12. — С. 1655.
4. *Мамаев В. П., Загуляева О. А., Шейн С. М.* // ХГС. — 1973. — № 6. — С. 723.
5. *Синдицкий В. П., Дутов М. Д., Фогельзанг А. Е.* // ХГС. — 1991. — № 1. — С. 72.

Вильнюсский университет,
Вильнюс 2734

Поступило в редакцию 04.04.94