

Т. С. Сафонова, М. П. Немерюк, М. М. Лиховидова, А. Л. Седов,  
А. Ф. Керемов<sup>а</sup>, Н. П. Соловьева, О. С. Анисимова

## ИССЛЕДОВАНИЕ АЗОТ- И СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

### 57\*. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 4'-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-(5-АМИНО-6-ПИРИМИДИЛТИО)-2,2-ДИМЕТИЛ-4,6-ДИОКСО-1,3-ДИОКСАНОВ

Взаимодействием 4-замещенных 5-амино-6-меркаптопиримидинов с 5-бром-2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксаном получены 4'-замещенные (5-амино-6-пиримидилтио)-2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксаны. Исследовано диазотирование этих соединений изоамиленитритом. В случае 4'-метокси- и 4'-диметиламинозамещенных получены производные новых гетероциклических систем – пиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазина и пиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазин-7-спиро-5'-1,3-диоксана, а в случае 4'-изопропиламинозамещенного – 4-изопропил-7-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксанилиден-5)-1,2,3-триазоло[5,4-*d*]-пиримидинилидена-7.

**Ключевые слова:** аминмеркаптопиримидины, пиримидилтио-1,3-диоксаны, пиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазин, пиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазин-7-спиро-1,3-диоксан, 1,2,3-триазоло[5,4-*d*]пиримидин.

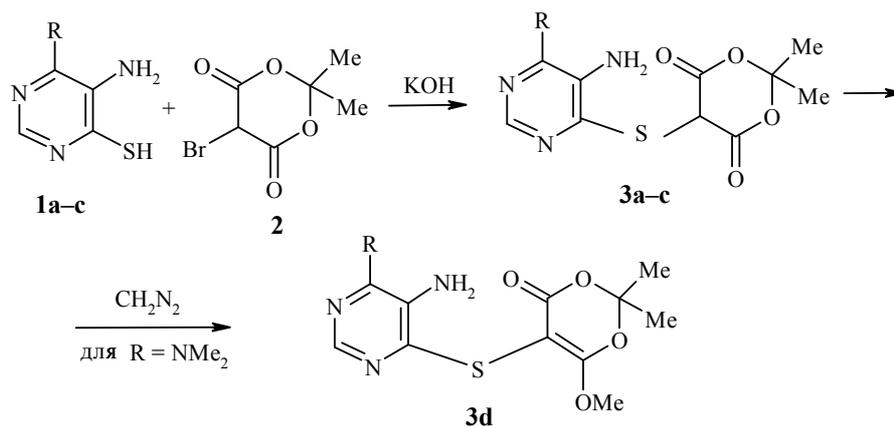
Реакции 5-амино-6-меркаптопиримидинов с 2-бромдимедоном приводят к 5-амино-6-(4,4-диметил-1,3-диоксоциклогексил)тиопиримидинам, которые при нагревании или под действием кислот циклизуются в 9-оксо-5Н-6,7,8,9-тетрагидропиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазины [2]. При биологическом изучении этих соединений обнаружено, что они обладают антифолиевой, цитотоксической и цитостатической активностью [3].

В продолжение указанных работ нами исследовано взаимодействие 4-замещенных 5-амино-6-меркаптопиримидинов **1a–c** с 5-бром-2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксаном (**2**, бромпроизводное кислоты Мелдрума). При проведении этих реакций в этаноле при 18–20 °С в присутствии эквимолярного количества КОН получены сульфиды **3a–c**.

В ИК спектрах соединений **3a–c** наблюдается набор полос поглощения в области 3160–3460 см<sup>-1</sup>, относящихся к валентным колебаниям групп NH, NH<sub>2</sub> и OH, а также интенсивная полоса при 1610–1660 см<sup>-1</sup>, которую можно приписать колебаниям карбонильной группы, связанной водородной связью и сопряженной с двойной связью.

По данным работы [4], свободная кислота Мелдрума существует в дикетоформе (содержание енольной формы составляет 0.5%). Для ее бромпроизводного **2** в ИК спектре наблюдаются интенсивные полосы

\* Сообщение 56 см. [1].



**1a, 3a,d** R = NMe<sub>2</sub>; **1b, 3b** R = OMe; **1c, 3c** R = NHCHMe<sub>2</sub>

поглощения карбонильных групп при 1750, 1790 и слабая полоса при 1870 см<sup>-1</sup>, которые относятся к дикетоформе. Кроме того, в ИК спектре соединения **2** имеются полосы поглощения гидроксильной группы при 3520 и связей C=C при 1640 см<sup>-1</sup>, принадлежащие кетоенольной форме.

В ИК спектрах сульфидов **3a-c** в твердом состоянии обнаружены полосы поглощения лактонных карбонильных групп 1,3-диоксанового кольца в области 1585–1605 и 1610–1660 см<sup>-1</sup>. По их ИК спектрам в растворе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> нельзя сделать определенных выводов о строении соединений **3a-c** из-за их низкой растворимости. Они указывают лишь на сильную внутримолекулярную ассоциацию, так как разбавление растворов не влияет на характер спектров.

Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H подтверждают, что сульфиды **3a-c** существуют в кетоенольной форме, о чем свидетельствует отсутствие сигнала протона Н-5 диоксанового кольца, характерного для дикетоформы. Сигналы протонов группы ОН енольной формы в спектре отсутствуют из-за высокой подвижности енольного протона и его способности обмениваться с водой растворителя.

В масс-спектрах соединений **3a-c** были обнаружены пики\* ионов 299, 312 и 326, соответственно, сильно отличающиеся по значению от молекулярной массы этих веществ (376, 402 и 430). По-видимому, это связано с нестойкостью диоксанового кольца, которое в условиях съемки масс-спектров разлагается. Согласно данным работы [5], например, кислота Мельдрума при нагревании разлагается с образованием ацетона, СО<sub>2</sub> и кетенов, инициирующих различные побочные реакции.

Метод мягкой ионизации (метод SIMS) также не позволил получить пики молекулярных ионов, отвечающих молекулярным массам сульфидов **3a-c** из-за их слабой растворимости в глицериновой матрице.

Для подтверждения молекулярной массы сульфидов на примере вещества **3a** осуществлено закрепление енольной формы диоксанового кольца с помощью метилирования diazometаном. При этом было получено

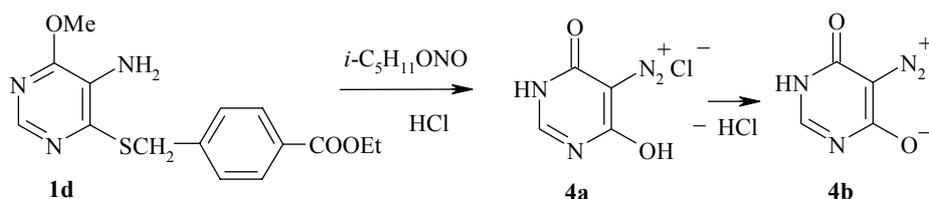
\* Здесь и далее для пиков ионов даны значения *m/z*.

метоксипроизводное **3d**, в масс-спектре которого наблюдается интенсивный пик молекулярного иона 326, что соответствует включению в молекулу вещества **3a** одной метильной группы.

Нами установлено, что соединения **3a–с**, в отличие от сульфидов с остатком димедона [2], не циклизуются в 9-оксопроизводные пиримидо-тиазинов ни при нагревании, ни под действием кислот.

С учетом устойчивости сульфидов **3a–с** по отношению к кислым агентам, а также способности 6-алкил(арил)-5-аминотиопиримидинов под действием нитрита натрия в 10% HCl рециклизоваться в производные 1,2,3-триазола [6] нами исследовано поведение соединений **3a–с** в условиях реакции диазотирования. Однако при обработке сульфидов **3a–с** нитритом натрия в соляной кислоте нам не удалось выделить каких-либо индивидуальных соединений, поэтому в качестве диазотирующего средства использовался изоамилнитрит в спиртовом растворе хлористого водорода.

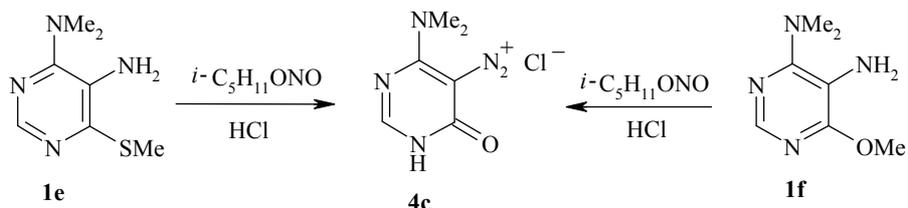
Вначале действие этого диазотирующего средства было исследовано на примерах более простых сульфидов **1d,e**. Обнаружено, что при реакции соединения **1d** с изоамилнитритом в спиртовом растворе хлористого водорода образуется хлорид 5-диазопиримидина **4a**, а не производное 1,2,3-триазола, как это наблюдалось при действии на сульфид **1d** NaNO<sub>2</sub> и HCl [6].



Соединение **4a**, выделенное из реакционной среды в виде хлорида диазония, довольно устойчиво при 18–20 °С, но бурно разлагается при нагревании выше 200 °С. При кипячении в этаноле соединение **4a** отщепляет молекулу хлористого водорода, превращаясь при этом в бетаин **4b**.

В масс-спектре соединения **4b** наблюдается пик молекулярного иона [M]<sup>+</sup> 138, соответствующего молекулярной массе. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H проявляется сигнал протона Н-2 пиримидинового кольца (8.17 м. д.), а в ИК спектре наблюдаются полосы поглощения диазогруппы при 2175 и группы СО при 1695 см<sup>-1</sup>.

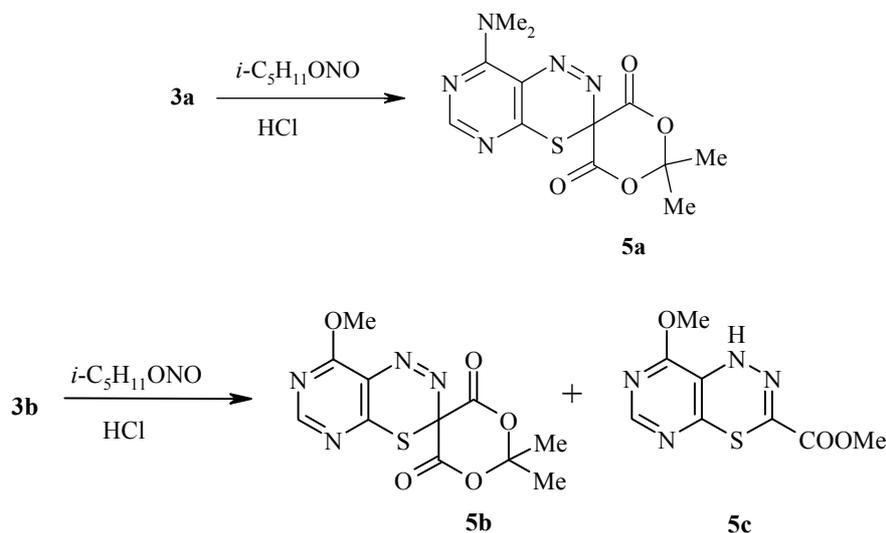
При диазотировании в аналогичных условиях сульфида **1e** получен хлорид 5-диазо-4-диметиламино-6-оксопиримидина (**4c**), строение которого подтверждено встречным синтезом из соединения **1f** и изоамилнитрита.



Хлорид диазония **4c** весьма устойчив и, в отличие от соединения **4a**, не

отщепляет HCl при кипячении в спирте.

Иные результаты были получены нами при диазотировании изоамилнитритом сульфидов **3a,b**, содержащих остатки кислоты Мельдрума. В этом случае из продуктов диазотирования 4-диметиламинопроизводного **3a** было выделено соединение **5a**, а из 4-метоксизамещенного **3b** – вещества **5b,c**.

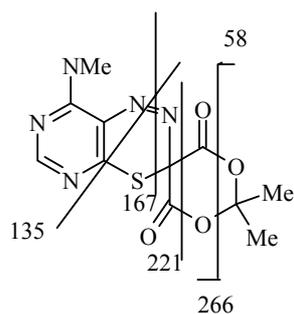


Аналитические и спектральные характеристики веществ **5a,b** свидетельствуют о том, что они являются производными новой гетероциклической системы – пиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазинспиродиоксанов.

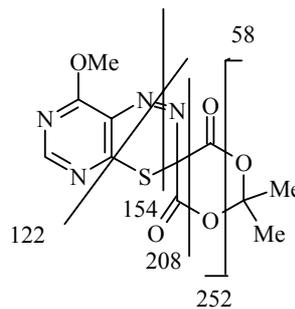
В ИК спектрах соединений **5a,b** отсутствуют полосы поглощения диазогруппы, первичных и вторичных аминогрупп и имеется набор полос в области 1690–1755 см<sup>-1</sup>, относящихся к карбонильным группам. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H обнаруживаются сигналы протонов метильных групп диоксанового кольца (1.70 и 2.08), сигнал пиримидинового протона Н-2 (8.49) и сигналы протонов группы N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> при 3.40 (для вещества **5a**) и группы ОСН<sub>3</sub> при 3.82 м. д. (для вещества **5b**).

С предложенным для соединений **5a,b** строением хорошо согласуются пути их распада под действием электронного удара с образованием для вещества **5a** фрагментов 135, 167, 221, 266 и 58, для вещества **5b** – фрагментов 122, 154, 208, 252 и 58.

Первой стадией процесса образования соединений **5a,b**, как и в случае рассмотренных выше сульфидов **1d,e**, является диазотирование группы NH<sub>2</sub>-5 пиримидинового цикла, что приводит к 5-диазопроизводным. Далее, по-видимому, промежуточно образующиеся за счет отщепления HCl бетаины циклизуются в спироструктуру **5a,b** по типу реакции Яппа–Клингемана [7]. В результате происходит внутримолекулярное замыкание тиадиазинового цикла с одновременным образованием спироструктур **5a,b**.



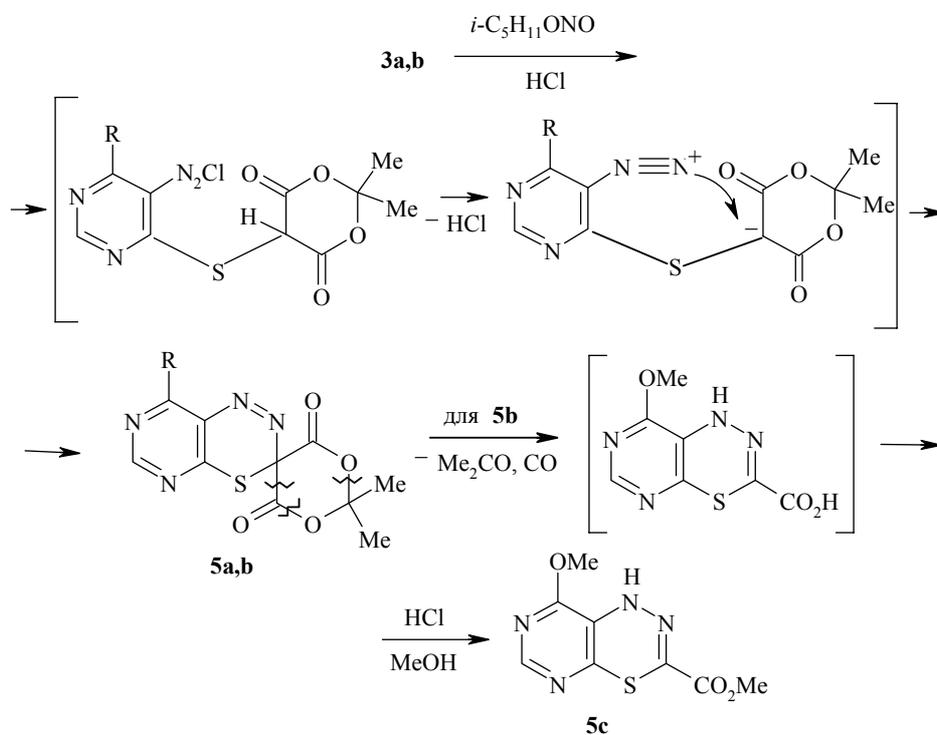
**5a**



**5b**

Было отмечено, что при диазотировании сульфида **3b** из реакционной массы наряду с соединением **5b** выделено вещество **5c**. В масс-спектре последнего обнаруживается пик молекулярного иона 240 и интенсивный пик  $[M-31]^+$ , что соответствует элиминированию группы OMe. По данным элементного анализа, соединение **5c** имеет брутто-формулу  $C_8H_8N_4O_3S$ . В ИК спектре соединения **5c** наблюдаются широкая полоса поглощения в области 3220, принадлежащая ассоциированной группе NH, и полоса поглощения при  $1700\text{ см}^{-1}$ , которую можно отнести к группе CO сложного эфира, сопряженной с двойной связью.

В спектре ЯМР  $^1H$  соединения **5c** имеются сигналы двух групп  $OCH_3$  при 3.78 и 3.92 м. д., сигнал протона Н-2 (8.16), а также синглетный сигнал протона группы NH. Совокупность приведенных данных подтверждает предложенное для соединения **5c** строение.

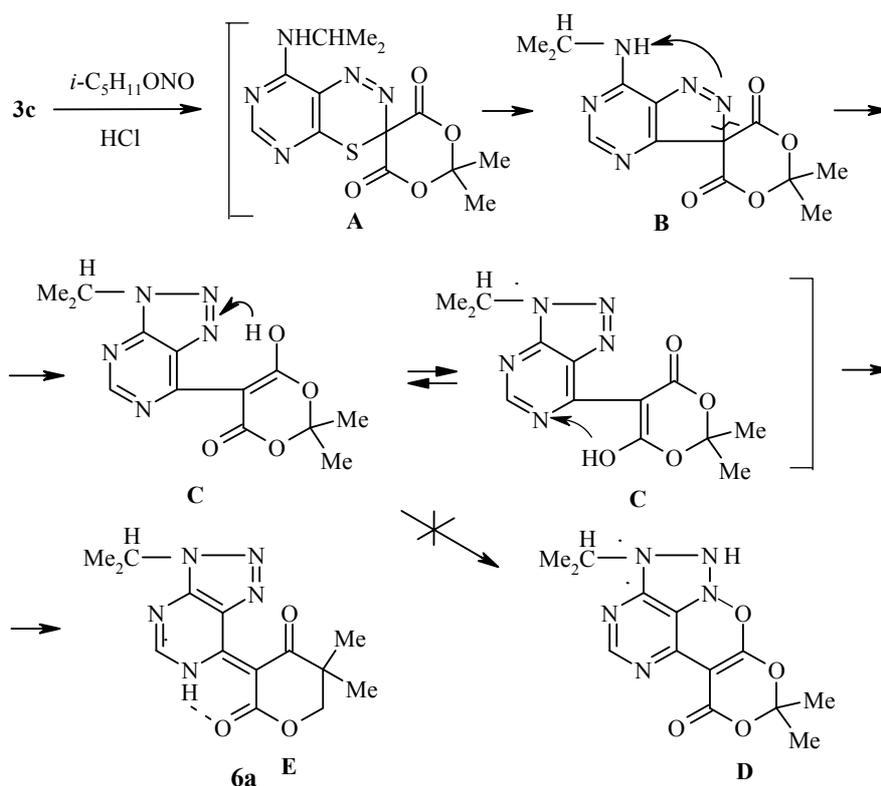


Образование соединения **5c** объясняется деструкцией спиросистемы с превращением в пиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазин-7-карбоновую кислоту с последующей этерификацией карбоксильной группы под действием метанольного раствора хлористого водорода.

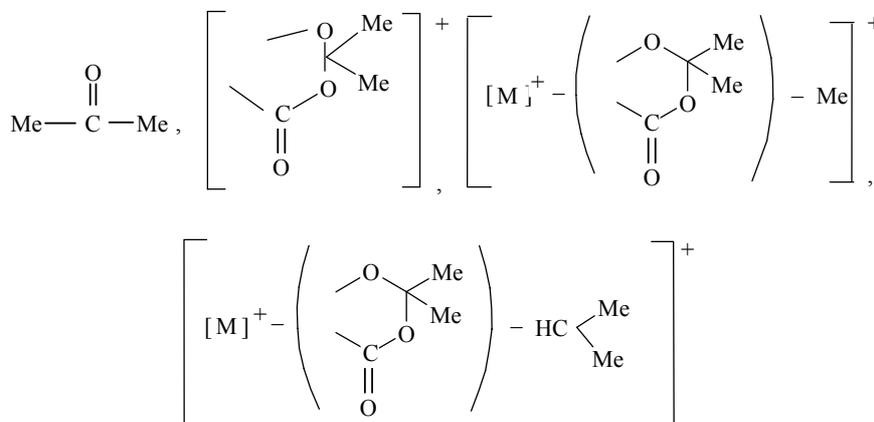
Выделение из продуктов диазотирования сульфида **3b** производного пиримидотиадиазина **5c** является дополнительным аргументом в пользу спиросистемы вещества **5b**.

Соединение **5c** является производным новой гетероциклической системы – пиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазина. Способ получения изомерной системы – пиримидо[4,5-*e*][1,3,4]тиадиазина описан в работе [8]. В патенте [9] приведены данные о реакции *N*-тиобензоил-*N'*-фенилгидразина с 5-бром-2-метил-4-хлортиопиримидином в ацетонитриле и в присутствии три-этиламина. Однако в этой реакции в зависимости от того, с каким именно атомом галогена прореагирует группа NH<sub>2</sub> гидразинового компонента, возможно образование пиримидо[4,5-*e*][1,3,4]тиадиазина или пиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазина. Надежных доказательств строения полученного в результате реакции соединения в патенте не приведено.

Интересные особенности были выявлены нами при исследовании диазотирования изоамилнитритом сульфида **3c**, содержащего в положении 4 пиримидинового цикла изопропиламиногруппу. В этом случае из продукта реакции было выделено вещество, для которого по аналогии с соединениями **5a, b** можно было ожидать образования структуры **A**.



Однако данные масс-спектрометрического исследования показали, что выделенное вещество **6a** не содержит атома серы и наряду с пиком молекулярного иона 305 в спектре имеются пики 58, 102, 203, 188, 160, соответствующие фрагментам, подтверждающим наличие в молекуле **6a** остатка кислоты Мелдрума и изопропильной группы.



С учетом этих данных можно было полагать, что рассматриваемая реакция не останавливается на стадии получения соединения типа **A**, а идет дальше с выбросом атома серы и сужением тиadiaзинового цикла до пиразольного, в результате чего образуется структура **B**. Протекание подобных реакций описано в литературе (например, при нагревании 2,5,6-тризамещенных 1,3,4-тиadiaзинов в уксусной кислоте наблюдалось образование соответствующих производных пиразола [10]).

Однако со структурой **B** не согласовывались данные спектров ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ . Так, в ИК спектре отсутствовала полоса поглощения вторичной группы NH, характерная для структуры **B**, и наблюдались интенсивные полосы поглощения в области  $1740$  и  $1650 \text{ см}^{-1}$ , также трудно интерпретируемые, если принять для выделенного соединения строение **B**.

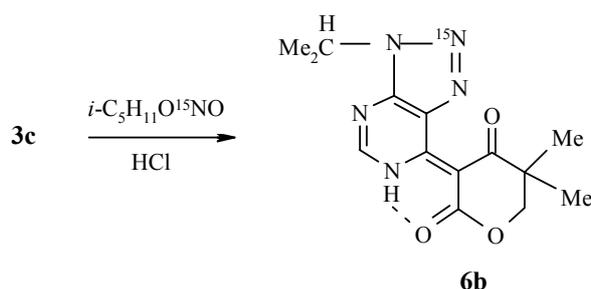
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  проявляются сигналы двух метильных групп диоксанового кольца при  $1.64$  интенсивностью в 6 протонных единиц, сигналы протонов изопропильной группы (септ при  $5.18$  и д при  $1.75$  м. д.,  $J_{\text{HCH}_3} = 6.5$  Гц). Вместе с тем, в спектре не наблюдалось расщепление сигналов, обусловленное взаимодействием протонов групп CH и NH, характерное для изопропилсульфида **3c**. Эти данные противоречили структуре **B** и могли быть объяснены образованием системы триазоло[1,2,3][5,4-*d*]пиримидина **C**, обусловленным расщеплением пиразольного цикла и последующим взаимодействием диазогруппы с группой NH изопропиламинного остатка. Однако в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наряду с указанными выше сигналами обнаруживается сигнал при  $14.98$  м. д., который слегка уширен и расщеплен с  $J = 3.5$  Гц. Наличие подобного сигнала противоречит структуре **C**, так как этот сигнал не мог быть отнесен ни к сигналу протона Н-2 пиримидинового цикла, ни к сигналу протона енольной формы диоксандионного фрагмента, поскольку в структуре **C** отсутствует группа NH, вызывающая расщепление названного сигнала.

Маловероятным представлялось для выделенного соединения строение

производного тетрациклической системы **D**, образование которого можно было бы допустить за счет взаимодействия енольного протона со связью N=N триазольного цикла. Эта структура также не объясняет расщепление в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала протона Н-2 пиримидинового кольца ( $^3J_{\text{CH}, \text{NH}} = 3.5$  Гц), так как трудно предположить наличие взаимодействия протонов 2Н и NH, столь удаленных в структуре друг от друга.

Наконец, если допустить возможность взаимодействия енольной формы диоксандионового цикла с перераспределением электронной плотности в молекуле **C**, то образующаяся при этом структура соединения **6a** хорошо согласуется с данными ИК, масс- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров.

Для подтверждения строения соединения **6a** было синтезировано меченное  $^{15}\text{N}$  соединение **6b** с помощью изоамилнитрита, обогащенного изотопом  $^{15}\text{N}$ .



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	Н	S		
<b>3a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>45.90</u>	<u>5.14</u>	<u>17.73</u>	<u>10.43</u>	159–161	55
		46.15	5.12	17.95	10.29		
<b>3b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	<u>43.90</u>	<u>4.36</u>	<u>13.81</u>	<u>10.83</u>	141–142	79
		44.15	4.35	14.05	10.70		
<b>3c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>47.83</u>	<u>5.55</u>	<u>17.24</u>	<u>10.12</u>	203–204	79
		47.85	5.52	17.18	9.82		
<b>3d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>47.54</u>	<u>5.61</u>	<u>16.90</u>	<u>9.45</u>	208–210	38
		47.85	5.52	17.18	9.82		
<b>4a</b>	C <sub>4</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>27.67</u>	<u>1.85</u>	<u>32.42</u>		187–189 (разл.)	94
		27.52	1.73	32.10			
<b>4b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>34.71</u>	<u>1.23</u>	<u>40.94</u>		~200 (взрыв.)	55
		34.78	1.45	40.58			
<b>4c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O	<u>35.67</u>	<u>4.13</u>	<u>34.62</u>		174–175 (разл.)	75
		35.74	4.00	34.74			
<b>5a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	<u>44.28</u>	<u>4.04</u>	<u>21.60</u>	<u>9.42</u>	269–271	69
		44.58	4.02	21.67	9.91		
<b>5b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	<u>42.36</u>	<u>3.33</u>	<u>17.82</u>		195–196	40
		42.58	3.23	18.06			
<b>5c</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>40.17</u>	<u>3.31</u>	<u>23.08</u>	<u>13.49</u>	206–208	26
		40.00	3.33	23.33	13.33		
<b>6a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	<u>51.01</u>	<u>4.95</u>	<u>22.97</u>		244–246	43
		51.17	4.92	22.95			

\* Растворители для кристаллизации: этанол (соединения **3a,b,d**, **4b,c**, **5c**, **6a**), ДМФА–вода, 1:1 (соединение **3c**) и ДМФА (соединение **5a**).

Данные ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектров синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}^*$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)	Масс-спектр, $[\text{M}]^+$ , $m/z$
<b>3a</b>	1585, 1610, 3160, 3200, 3350	1.55 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.30 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 8.31 (1H, с, $\text{CH}=\text{}$ )	
<b>3b</b>	1590, 1630, 3190, 3350, 3460	1.36 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 4.16 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 8.51 (1H, с, $\text{CH}=\text{}$ )	
<b>3c</b>	1590, 1660, 3220, 3250, 3320, 3350, 3430	1.54 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.28 и 4.43 (7H, д и септ, $^3J_{\text{H, CH}_3} = 6.5$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 7.75 (1H, уш. д, $^3J_{\text{NH, CH}_3} = 8$ ); 8.27 (1H, с, $\text{CH}=\text{}$ )	
<b>3d</b>	1605, 1650, 3180, 3420	1.47 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.19 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 4.21 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 6.15 (2H, с, $\text{NH}_2$ ); 8.46 (1H, с, $\text{CH}=\text{}$ )	326
<b>4a</b>	2178, 1700, 1614, 1558		
<b>4b</b>	2175, 1695, 1654, 1578		
<b>4c</b>	2170, 1693, 1620, 1595	3.53 (6H, ш. с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 8.42 (1H, с, $\text{CH}=\text{}$ )	
<b>5a</b>	1690, 1750	1.70 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 2.08 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 8.49 (1H, с, $\text{CH}=\text{}$ )	323, 135, 167, 221, 266, 58
<b>5b</b>	1690, 1755	2.08 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.82 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 8.26 (2H, с, $\text{CH}=\text{}$ )	310, 122, 154, 208, 252
<b>5c</b>	1700, 3220	3.78, 3.92 (3H, с, 3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 8.16 (1H, с, $\text{CH}=\text{}$ ); 10.13 (1H, с, $\text{NH}$ )	240
<b>6a</b>	1650, 1740	1.64 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 1.75 (д), 5.18 (септ) ( $^3J_{\text{H, CH}_3} = 6.5$ , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 8.49 (1H, д, $\text{CH}=\text{}$ ); 14.98 (1H, д, $\text{NH}$ , $^3J_{\text{CH, NH}} = 3.5$ )	305, 58, 102, 203, 188, 160

\* Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены в ДМФА- $d_6$  (соединения **3a–c**), в  $\text{CDCl}_3$  (соединение **3d**) и в ДМСО- $d_6$  (соединения **4c**, **5b,c**, **6a**).

Наличие в молекуле **6b** атома  $^{15}\text{N}$ , обладающего спином 1/2, вызывает в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  расщепление сигнала протона  $\text{CH}$  изопропильной группы за счет спин-спинового взаимодействия. Отсутствие дополнительного расщепления сигнала при 14.98 м. д. за счет взаимодействия  $^{15}\text{N}$ – $\text{H}$  свидетельствует о том, что меченый атом азота не имеет связи с протоном, что также позволяет исключить структуру **D**.

Таким образом, можно считать доказанным, что продукт диазотирования сульфида **3c** содержит триазольный фрагмент, замещенный изопропильной группой и, следовательно, имеет строение **6a**. Эта структура позволяет следующим образом интерпретировать данные ИК спектра: полоса поглощения при 1740 может быть отнесена к карбонильной группе лактонного цикла, а полоса при  $1650\text{ см}^{-1}$  – к группе  $\text{CO}$ , связанной водородной связью с группой  $\text{N}_{(1)}\text{H}$  пиримидинового цикла

и являющейся частью енамино-эфирного фрагмента, что вызывает сдвиг полосы CO в низкочастотную область. Отсутствие в ИК спектре соединения **6a** и меченого аналога **6b** полосы поглощения группы NH как в кристаллах, так и в растворе CHCl<sub>3</sub> (5, 0.5, 0.05%) и неизменность положения полос поглощения обеих карбонильных групп свидетельствуют о наличии прочной внутримолекулярной водородной связи. Об этом же говорят данные спектра ЯМР <sup>1</sup>H: химический сдвиг протона группы NH составляет 14.98 м. д. Эксперимент по двойному резонансу указывает на наличие непосредственного взаимодействия, а следовательно, *орто*-расположения протонов при атомах N-1 и C-2 пиримидинового цикла (<sup>3</sup>J<sub>CH, NH</sub> = 3.5 Гц), что служит надежным подтверждением структур **6a** и **6b**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Perkin–Elmer 457 в вазелиновом масле и в растворе CHCl<sub>3</sub>, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на приборе Varian XL-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС, масс-спектры – на масс-спектрометре МХ-1303 с вводом вещества непосредственно в ионный источник при энергии ионизирующих электронов 30 эВ и температуре 125 °С.

Контроль за индивидуальностью соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 10:1.

Данные элементного анализа и физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

**5-Амино-4-диметиламино-6-меркаптопиримидин (1a)** получают по методу [11], **5-амино-4-метокси-6-меркаптопиримидин (1b)** – по методу [12], **5-амино-4-изопропил-амино-6-меркаптопиримидин (1c)** – по методу [13]; **5-амино-4-метокси-6-(*n*-этоксикарбонилфенилметил)меркаптопиримидин (1d)**, **5-амино-4-диметиламино-6-метилмеркаптопиримидин (1e)** и **5-амино-4-диметиламино-6-метоксипиримидин (1f)** – по методу [14]. **5-Бром-2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан (2)** получают бромированием 2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксана (кислота Мелдрума) бромом в присутствии 1 экв. щелочи по методике [15].

**5-(5-Амино-4-диметиламино-6-пиримидилтио)-2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан (3a)**. К раствору 1.0 г (5.88 ммоль) соединения **1a** в 30 мл метанола, содержащего 0.32 г KOH, прибавляют по каплям раствор 1.32 г (5.88 ммоль) соединения **2** в 10 мл метанола. Смесь перемешивают 2 ч при 18–20 °С, метанол отгоняют в вакууме досуха, остаток растирают с 10 мл воды, твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1.0 г соединения **3a**. Соединения **3b, c** получают аналогично.

**5-(5-Амино-4-диметиламино-6-пиримидилтио)-2,2-диметил-4-метокси-6-оксо-1,3-диоксан (3d)**. Раствор 1.0 г (3.20 ммоль) соединения **3a** в 30 мл метанола прибавляют к эфирному раствору диазометана и оставляют на 12 ч при 20 °С. Осадок отфильтровывают и получают 0.6 г соединения **3d**.

**5-Диазопиримидины 4a–с**. К 15 мл 10% раствора HCl в этаноле, охлажденному до 0 °С, добавляют при энергичном перемешивании 6.27 ммоль 4,6-дизамещенного 5-аминопиримидина **1d–f**. К образующейся суспензии гидрохлорида добавляют по каплям раствор 1.5 мл (11.16 ммоль) изоамилнитрита в 3 мл безводного этанола, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 0 °С. Через 30 мин охлаждение прекращают и раствору дают нагреться до 18–20 °С. Через 1 ч наблюдается образование осадка, количество которого достигает максимума через 2 ч 30 мин. Осадок отфильтровывают, промывают 15 мл сухого эфира. Получают хлориды пиримидилдiazония **4a** и **4c**. При перекристаллизации соединения **4a** из этанола или его хроматографировании на силикагеле происходит отщепление молекулы HCl и образуется 5-диазо-4-оксопиримидин **4b**.

**4-Диметиламинопиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадин-7-спиро-5'-(2',2'-диметил-4',6'-диоксо-1',3'-диоксан) (5a)**. К 15 мл 10% раствора HCl в метаноле, охлажденного до 0 °С, добавляют 0.5 г (1.60 ммоль) сульфида **3a**, а затем по каплям раствор 0.8 мл (5.93 ммоль) изоамилнитрита в 3 мл безводного этанола. Смесь перемешивают 2 ч при 0 °С и 1 ч при

18–20 °С, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают сухим эфиром. Получают 0.35 г желтого кристаллического соединения **5a**.

**4-Метоксипиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазин-7-спиро-5'-(2',2'-диметил-4',6'-диоксо-1',3'-диоксан) (5b) и 4-метокси-7-метоксикарбонил-5H-пиримидо[5,4-*e*][1,3,4]тиадиазин (5c)** получают в условиях синтеза соединения **5a** из 0.5 г (1.67 ммоль) сульфида **3b** и 0.8 мл (5.93 ммоль) изоамилнитрита. Выпавший осадок кипятят с 50 мл метанола и отфильтровывают нерастворившееся вещество. Получают 0.2 г соединения **5b**. Упариванием маточного раствора в вакууме досуха выделяют 0.1 г соединения **5c**.

**7-(2,2-Диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксанилиден-5)-4-изопропил-1,2,3-триазоло-[5,4-*d*]-пиримидин (6a)** получают в условиях синтеза соединения **5a** из 0.5 г (1.53 ммоль) сульфида **3c** и 0.8 мл (5.93 ммоль) изоамилнитрита с выходом 0.2 г.

**7-(2,2-Диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксанилиден-5)-4-изопропил-1,2(<sup>15</sup>N),3-триазоло-[5,4-*d*]пиримидин (6b)** получают аналогично соединению **6a** из 0.5 г (1.53 ммоль) сульфида **3c** и 0.8 мл (5.93 ммоль) изоамилнитрита <sup>15</sup>N с выходом 0.2 г.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. С. Сафонова, М. П. Немерюк, М. М. Лиховидова, А. Л. Седов, Н. А. Гринева, М. А. Керемов, Н. П. Соловьева, О. С. Анисимова, А. С. Соколова, Сообщение 56, *Хим.-фарм. журн.*, **37**, № 6, 21 (2003).
2. М. П. Немерюк, О. Л. Мушникова, Е. М. Переслени, Т. Ф. Власова, И. В. Персианова, Ю. Н. Шейнкер, Т. С. Сафонова, *ХТС*, 755 (1980).
3. М. П. Немерюк, О. Л. Мушникова, М. В. Пыхова, А. Ф. Керемов, Н. А. Рябконов, Ю. А. Ершова, А. С. Соколова, В. А. Чернов, Т. С. Сафонова, *Хим.-фарм. журн.*, **13**, № 8, 51 (1979).
4. M. Eigen, G. Ilgenfritz, W. Kruse, *Chem. Ber.*, **98**, 1623 (1965).
5. H. McNab, *Chem. Soc. Rev.*, **7**, 345 (1978).
6. M. P. Nemerjuk, A. L. Sedov, T. S. Safonova, A. Cerny, J. Krepelka, *Coll. Czech.*, **51**, 215 (1986).
7. К. В. Вацуру, Г. А. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, с. 509.
8. M. Iehida, K. Senga, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 381 (1985).
9. A. J. Elliott, US Pat. 4025510; *Chem. Abstr.*, 153420 (1977).
10. W. D. Pfeiffer, E. Dilk, E. Bulka, *Z. Chem.*, No. 6, 218 (1977).
11. М. П. Немерюк, Т. С. Сафонова, *ХТС*, 192 (1975).
12. E. S. Taylor, J. W. Barton, W. W. Paudler, *J. Org. Chem.*, **26**, 4961 (1961).
13. J. Clark, I. Gelling, I. W. Southon, M. S. Morton, *J. Chem. Soc. (C)*, 494 (1970).
14. М. П. Немерюк, А. Л. Седов, И. Кржепелка, Т. С. Сафонова, *ХТС*, 1426 (1982).
15. H. R. Snyder, C. W. Kruse, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1942 (1958).

Центр по химии лекарственных средств –  
Всероссийский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт,  
Москва 119815  
e-mail: sedov@drug.org.ru

Поступило в редакцию 17.05.2002  
Дополнено 11.04.2005

<sup>a</sup>Дагестанский государственный  
университет, Махачкала 367010, Россия