

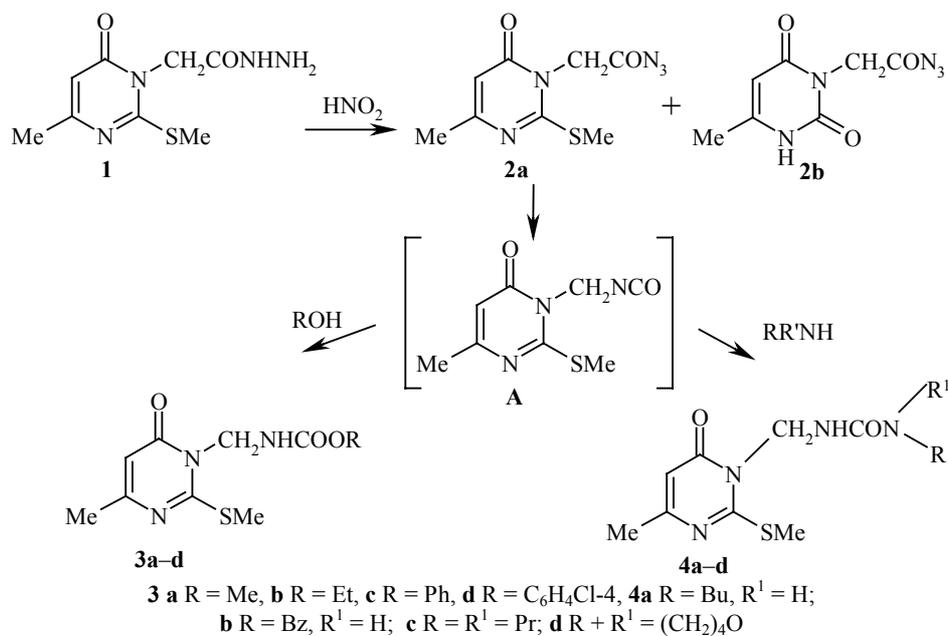
В. Якубкене, А. Штура, П. Вайнилавичюс

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ  
(6-МЕТИЛ-2-МЕТИЛСУЛЬФАНИЛ-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-  
3-ПИРИМИДИНИЛ)АЦЕТИЛАЗИДА**

Нитрозированием гидразида (6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты нитритом натрия в кислой среде синтезирован соответствующий азид. Взаимодействием последнего со спиртами или фенолами получены карбаматы, а с аминами – карбамиды.

**Ключевые слова:** ацилазиды, гидразиды, карбаматы, карбамиды, пиримидины.

Ранее нами был синтезирован гидразид (6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (**1**) [1], изучены его внутримолекулярная циклизация [2], взаимодействие с C-электрофилами [3, 4], синтезированы вещества, проявляющие кардиотоническое [3] и противовоспалительное действие [4]. Однако эти исследования далеко не исчерпывают синтетические возможности данного соединения. Так как нитрозирование ацилгидразинов нитритом натрия или калия в кислой среде является одним из способов синтеза ацилазидов [5–10], представляющих интерес как реакционноспособные промежуточные вещества для синтеза разнообразных соединений, мы считали целесообразным применить этот метод для получения (6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)ацетилазида (**2a**) и изучить некоторые его превращения.



Азид **2a** получен нитрозированием гидразида **1** нитритом натрия при 0–5 °С в 50% уксусной кислоте (методика А) или в разбавленной соляной кислоте (методика Б). Применение соляной кислоты (методика Б) приводит наряду с целевым соединением **2a** к образованию и небольшого количества азида **2b**. В этом случае более сильная по сравнению с уксусной соляная кислота, по-видимому, способствует разрыву связи С–S, что было замечено нами и ранее [1].

Перегруппировку Курциуса проводили кипячением азида **2a** в абсолютном бензоле. Однако изоцианат **A** в индивидуальном виде получить не удалось, по-видимому, из-за его склонности к полимеризации. Перегруппировка Курциуса азида **2a** была использована для получения производных изоцианата **A** – карбаматов **3** и карбамидов **4**.

При кипячении азида **2a** с абсолютным метанолом и этанолом образовались карбаматы **3a,b**, а с фенолом и 4-хлорфенолом в абсолютном бензоле – карбаматы **3c,d**. Карбамиды **4a–d** выделены после кипячения азида **2a** в течение 4 ч в абсолютном бензоле и добавления к раствору образовавшегося *in situ* изоцианата **A** соответствующего амина. Следует отметить, что, в противоположность их нуклеофильности, бутил- и бензил-амины образуют карбамиды **4a,b** сразу после добавления амина, а дипропиламин и морфолин образуют карбамиды **4c,d** после кипячения реакционной смеси в течение 2 ч.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений **3, 4**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>3a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>44.62</u>	<u>5.26</u>	<u>17.25</u>	124–126	69
		44.43	5.35	17.27		
<b>3b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>50.01</u>	<u>5.97</u>	<u>17.57</u>	96–97	55
		49.72	6.26	17.41		
<b>3c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>55.35</u>	<u>4.67</u>	<u>13.87</u>	132–134	84
		55.07	4.95	13.76		
<b>3d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>49.74</u>	<u>3.86</u>	<u>12.51</u>	141–142	84
		49.49	4.15	12.36		
<b>4a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>50.86</u>	<u>6.74</u>	<u>19.78</u>	154–157	52
		50.68	7.09	19.73		
<b>4b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>56.77</u>	<u>5.52</u>	<u>17.61</u>	161–163	49
		56.59	5.70	17.60		
<b>4c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>54.12</u>	<u>7.75</u>	<u>17.99</u>	97–98	76
		53.82	7.74	17.93		
<b>4d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>48.10</u>	<u>6.28</u>	<u>18.86</u>	190–192	44
		48.31	6.08	18.78		

Данные ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров соединений **3**, **4**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>3a</b>	3284 (NH); 1733 (C=O); 1678 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ )	2.23 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.58 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 3.71 (3H, с, $\text{OCH}_3$ ); 5.40 (2H, д, $J=7$ , $\text{NCH}_2$ ); 6.03 (1H, с, CH); 5.94–6.28 (1H, м, NH)*
<b>3b</b>	3299 (NH); 1720 (C=O); 1649 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ )	1.24 (3H, т, $J=7$ , $\text{CH}_3$ ); 2.23 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.58 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.15 (2H, к, $J=7$ , $\text{OCH}_2$ ); 5.38 (2H, д, $J=8$ , $\text{NCH}_2$ ); 6.05 (1H, с, CH); 5.92–6.23 (1H, м, NH)*
<b>3c</b>	3205 (NH); 1745 (C=O); 1657 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ )	2.25 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.57 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 5.51 (2H, д, $J=8$ , $\text{NCH}_2$ ); 6.08 (1H, с, CH); 6.29–6.77 (1H, м, NH); 7.00–7.46 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$ )
<b>3d</b>	3267 (NH); 1747 (C=O); 1674 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ )	2.25 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.57 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 5.49 (2H, д, $J=8$ , $\text{NCH}_2$ ); 6.07 (1H, с, CH); 6.44–6.77 (1H, м, NH); 7.08 (2H, д, $J=10$ , $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7.31 (2H, д, $J=10$ , $\text{H}_{\text{аром}}$ )
<b>4a</b>	3329 (NH); 1695 (C=O); 1627 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ )	0.77–1.06 (3H, м, $\text{CH}_3$ ); 1.15–1.67 (4H, м, $\text{CH}_2$ ); 2.22 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.57 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 3.17 (2H, к, $J=7$ , $\text{NHCH}_2$ ); 5.4 (2H, д, $J=8$ , $\text{NCH}_2$ ); 6.02 (1H, с, CH); 6.12–6.49 (2H, м, NH)
<b>4b</b>	3323 (NH); 1695 (C=O); 1625 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ )	2.14 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.56 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 4.38 (2H, д, $J=7$ , $\text{NHCH}_2$ ); 5.43 (2H, д, $J=8$ , $\text{NCH}_2$ ); 5.65 (1H, с, CH); 6.46–6.83 (2H, м, NH); 7.12–7.42 (5H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$ )
<b>4c</b>	3364 (NH); 1687 (C=O); 1638 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ )	0.86 (6H, т, $J=8$ , $\text{CH}_3$ ); 1.50 (4H, к, $J=8$ , $\text{CH}_2$ ); 2.21 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.54 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 3.13 (4H, к, $J=8$ , $\text{NHCH}_2$ ); 5.45 (2H, д, $J=8$ , $\text{NCH}_2$ ); 6.01 (1H, с, CH); 5.80–6.17 (2H, м, NH)*
<b>4d</b>	1685 (C=O); 1645 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ )	2.23 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.58 (3H, с, $\text{SCH}_3$ ); 3.18–3.47 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.53–3.78 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ); 5.49 (2H, д, $J=8$ , $\text{NCH}_2$ ); 6.02 (1H, с, CH); 5.92–6.38 (1H, м, NH)*

\* Сигнал перекрывается синглетом протона группы CH.

ИК спектр азида **2b** содержит полосы лактама групп  $\text{C}_{(4)}=\text{O}$  при 1634 и  $\text{C}_{(2)}=\text{O}$  при 1741  $\text{см}^{-1}$ , характерные для урацилов [11, 12], а ИК спектры соединений **2a**, **3** и **4** содержат полосу лактама группы  $\text{C}_{(4)}=\text{O}$  при 1625–1678  $\text{см}^{-1}$ , характерную для  $\text{N}_{(3)}$ -замещенных 2-алкилтиопиримидинонов-4 [13, 14]. В ИК спектрах азидов **2a, b** полоса поглощения группы  $\text{N}_3$  лежит в области 2150–2154, а группы C=O ацетила – в области 1716  $\text{см}^{-1}$ . В ИК спектрах карбаматов **3** и карбамидов **4** полосы поглощения групп C=O лежат в области 1720–1747 и 1685–1695, а групп NH – в области 3205–3299 и 3323–3364  $\text{см}^{-1}$  соответственно.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  карбаматов **3** и карбамидов **4** наряду с сигналами других протонов присутствуют дублеты протонов групп  $\text{NCH}_2$  при 5.38–5.51 м. д. и мультиплеты протонов групп NH в области 5.80–6.83 м. д.

Изучение противовоспалительной активности (Э. Удренайте, Медицинский факультет Вильнюсского университета) показало, что карбамиды **4** подавляют воспалительный процесс в такой же степени, как и ацетилсалициловая кислота.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках Silufol UV-254. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на приборе Tesla BS-587A (80 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры снимали на спектрометре Perkin–Elmer Bx FT-IR в вазелиновом масле.

Основные характеристики соединений **3**, **4** приведены в табл. 1, 2.

Синтез соединения **1** описан в работе [1].

**(6-Метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)- и (6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)ацетилазиды (2a,b)**. А. Раствор 1.14 г (5 ммоль) гидразида **1** в 40 мл 50%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  охлаждают до 0–5 °С и при интенсивном перемешивании прибавляют по каплям раствор 0.4 г (5.8 ммоль)  $\text{NaNO}_2$  в 1 мл  $\text{H}_2\text{O}$  с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превысила 5 °С. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре 1 ч 30 мин, осадок отфильтровывают, а фильтрат экстрагируют эфиром. Экстракт промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривают. Получают 0.64 г (53.6 %) соединения **2a**. Т. пл. 83–84 °С (из гексана). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1690 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ ), 1716 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 2154 ( $\text{N}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.25 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.58 (3H, с,  $\text{SCH}_3$ ); 4.82 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 6.09 (1H, с, CH). Найдено, %: С 40.43; Н 3.64; N 29.12.  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 40.16; Н 3.79; N 29.27.

Б. К суспензии 1.14 г (5 ммоль) гидразида **1** в 15 мл  $\text{H}_2\text{O}$  прибавляют 4 мл конц.  $\text{HCl}$ , охлаждают до 0–5 °С и при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 1.04 г (15 ммоль)  $\text{NaNO}_2$  в 1.3 мл  $\text{H}_2\text{O}$  с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превысила 5 °С. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре 15 мин, осадок отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$  и высушивают в вакуум-эксикаторе над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Получают 0.72 г (60%) соединения **2a**. Из фильтрата, оставленного на 2 ч при 5 °С, выпадает осадок, который отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$  и высушивают в вакуум-эксикаторе над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Получают 0.05 г (5%) соединения **2b**. Т. пл. 135–137 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1634 ( $\text{C}_{(4)}=\text{O}$ ), 1716 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1741 ( $\text{C}_{(2)}=\text{O}$ ), 2150 ( $\text{N}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.65 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ); 5.64 (1H, с, CH); 10.17 (1H, с, NH). Найдено, %: С 40.53; Н 3.57; N 33.62.  $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 40.19; Н 3.37; N 33.48.

**Метил- и этил-(6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)метилкарбаматы (3a,b)**. Раствор 1.2 г (5 ммоль) азиды **2a** в 5 мл абсолютного метанола (в случае **3a**) или этанола (в случае **3b**) кипятят 7 ч. Избыток растворителя упаривают, остаток перекристаллизовывают из воды.

**(6-Метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)фенил- и 4-хлорфенилметилкарбаматы (3c,d)**. К раствору 1.2 г (5 ммоль) азиды **2a** в 10 мл абсолютного бензола прибавляют 5 ммоль соответствующего фенола и кипятят 5 ч. Растворитель упаривают, остаток растирают с октаном, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси октан-2-пропанол, 5:1 (соединение **3c**) или октана (соединение **3d**).

**3-Бутиламино- и 3-бензиламино-1-(6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)метилкарбамиды (4a,b)**. Раствор 1.2 г (5 ммоль) азиды **2a** в 20 мл абсолютного бензола кипятят 4 ч и прибавляют 5.2 ммоль соответствующего амина. Сразу выпадает осадок, который, после охлаждения реакционной смеси, отфильтровывают и перекристаллизовывают из бензола.

**3-Дипропиламино- и 3-морфолиноамино-1-(6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)метилкарбамиды (4c,d)**. Раствор 1.2 г (5 ммоль) азиды **2a** в 20 мл абсолютного бензола кипятят 4 ч, прибавляют 5.2 ммоль соответствующего амина и кипятят еще 2 ч. Раствор упаривают до половины объема, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из гексана (соединение **4c**) или метанола (соединение **4d**).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. Вайниловичюс, В. Сядрявичюте, С. Моцишките, *XTC*, 1655 (1992).
2. В. Сядрявичюте, П. Вайниловичюс, *XTC*, 967 (1994).
3. V. Sedereviciute, V. Garaliene, P. Vainilavicius, A. Hetzheim, *Pharmazie*, **53**, 233 (1998).

4. В. Якубкене, П. Вайнилавичюс, *ХГС*, 1125 (1998).
5. Ч. Дж. Овербергер, Ж-П. Анселм, Дж. Г. Ломбардино, *Органические соединения со связями азот-азот*, Химия, Ленинград, 1970, 118.
6. Н. Н. Суворов, В. С. Вележева, А. В. Ярош, Ю. В. Ерофеев, Т. Н. Козик, *ХГС*, 1099 (1975).
7. С. Е. Поригере, Р. А. Паэгле, М. Ю. Лидак, *ХГС*, 126 (1985).
8. M. S. South, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1003 (1991).
9. S. Rung, T. Glowiak, *Synth. Commun.*, **27**, 1359 (1997).
10. H. S. Kim, T. E. Kim, S. U. Lee, D. I. Kim., S. W. Han, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1515 (1998).
11. C. L. Angell, *J. Chem. Soc.*, 504 (1961).
12. E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, **99**, 2380 (1966).
13. П. Й. Вайнилавичюс, В. Ю. Сядрявичюте, *ХГС*, 1520 (1987).
14. П. Й. Вайнилавичюс, В. Ю. Сядрявичюте, *ХГС*, 1655 (1987).

Вильнюсский университет,  
Вильнюс LT-2006, Литва  
e-mail: povilas.vainilavicius@chf.vu.lt

Поступило в редакцию 27.01.2003