

А. Брукштус, И. Сусвило, С. Тумкявичюс

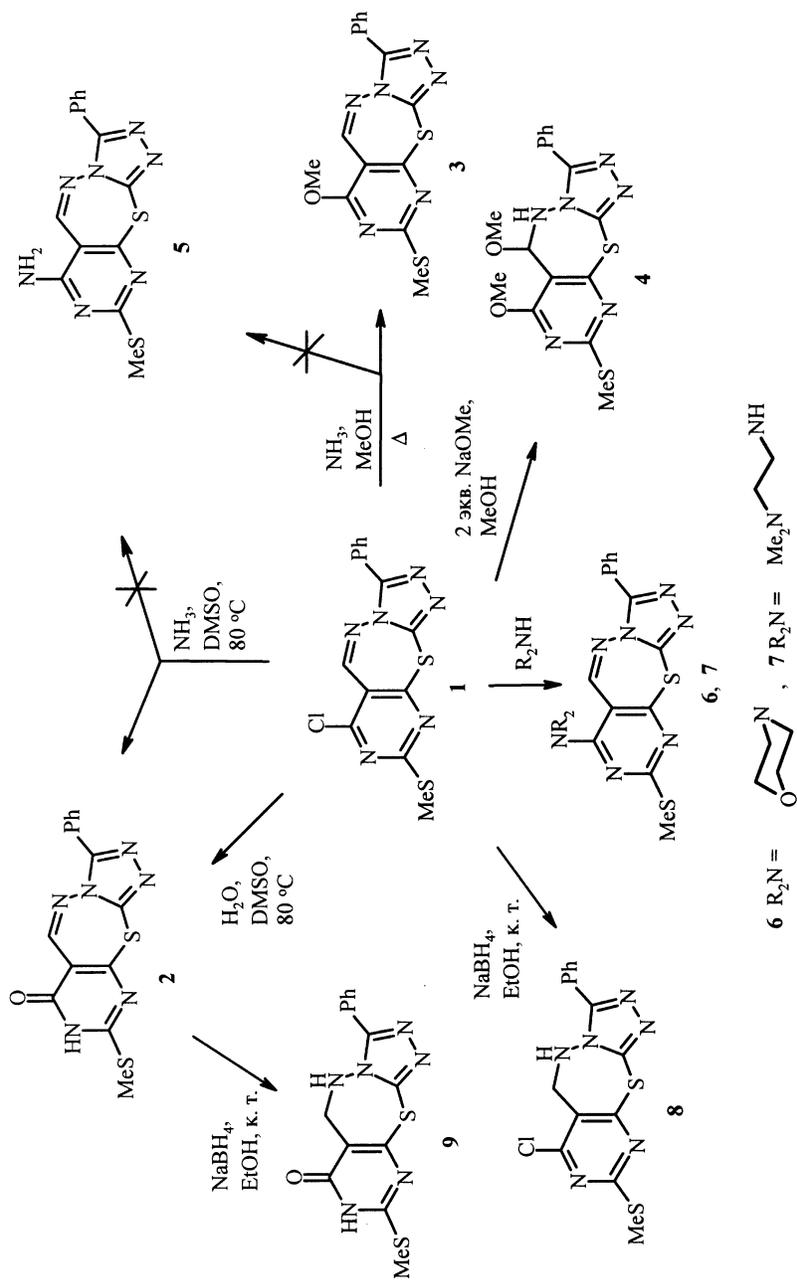
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
9-МЕТИЛТИО-3-ФЕНИЛ-7-ХЛОРПИРИМИДО[5,4-*f*][1,2,4]ТРИАЗОЛО-
[3,4-*b*][1,3,4]ТИАДИАЗЕПИНА С НЕКОТОРЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ**

Изучено взаимодействие 9-метилтио-3-фенил-7-хлорпиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина (**1**) с некоторыми нуклеофильными реагентами и установлено, что с аммиаком в ДМСО протекает нуклеофильное замещение атома хлора водой и образуется 9-метилтио-3-фенилпиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин-7(8H)-он. Использование метанольного раствора аммиака приводит к образованию 7-метоксипроизводного. Реакция соединения **1** с избытком метоксида натрия в метаноле протекает с образованием 9-метилтио-6,7-диметокси-3-фенил-5,6-дигидропиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина. При нагревании соединения **1** с морфолином или 2-(диметиламино)этиламинном в ДМСО получены соответствующие 7-замещенные производные. Показано, что азометиновая связь тиадиазепинового кольца восстанавливается боргидридом натрия с образованием соответствующих 5,6-дигидропроизводных.

Ключевые слова: амины, пиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тиадиазепин, восстановление, нуклеофильное замещение.

Пирроло[2,1-*c*]бензодиазепиновые антибиотики и некоторые их гетероциклические аналоги проявляют противоопухолевую активность [1]. Предполагается, что цитотоксичность и противоопухолевая активность этих соединений обусловлены образованием ковалентных связей между азометиновым фрагментом диазепинового кольца и С(2)-аминогруппой гуанинового остатка внутри малой бороздки двойной спирали ДНК [2–5]. Синтезированные нами первые представители новой гетероциклической системы – пиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина [6] – могут рассматриваться как структурные аналоги упомянутых выше антибиотиков. Поэтому нам казалось целесообразным исследовать взаимодействие одного из производных этого гетероцикла с некоторыми нуклеофильными реагентами, с целью синтезировать новые представители этой малоизученной гетеросистемы для биологических испытаний.

Исследуемый в настоящей работе 9-метилтио-3-фенил-7-хлорпиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (**1**) получен в результате реакции циклоконденсации [6] между 4-амино-3-фенил-1,2,4-триазол-5-тионом и 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегидом. Изучение соединения **1** с помощью спектроскопии ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 показало, что при повышении температуры сигнал С(6)–H необратимо смещается в сторону сильных полей на 0.2 м. д. Это указывало на протекание реакции между соединением **1** и водой, присутствующей в растворителе.



Действительно, реакция соединения **1** с водой в ДМСО при 80 °С привела к образованию 9-метилтио-3-фенилпиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тиадиазепин-7(8H)-она (**2**) с выходом 74% (схема). Гладкое взаимодействие воды с соединением **1** стимулировало дальнейшие исследования реакций с метоксидом натрия и различными аминами. Отметим, что введение в молекулу аминогрупп представляет определенный интерес, так как ароматические или гетероароматические конденсированные системы с подвижными основными цепями являются потенциальными интеркаляторами [7–9].

Взаимодействие соединения **1** с эквивалентным количеством метоксида натрия при комнатной температуре приводит к образованию 7-метоксипроизводного **3**. В случае реакции с 2 экв. метоксида натрия при температуре кипения метанола наряду с нуклеофильным замещением атома хлора протекает присоединение метанола к азометиновой связи тиадиазепинового кольца и образуется 6,7-диметоксипроизводное **4**. При нагревании соединения **1** с аммиаком, растворенным в ДМСО или в метаноле, вместо ожидаемого продукта **5** получены 7-оксо- и 7-метоксипроизводные **2** и **3** соответственно. Это объясняется тем, что аммиак в описанной выше реакции играет только роль основания, в то время как вода, присутствующая в ДМСО, и метанол вступают в реакцию в качестве нуклеофилов. Реакции соединения **1** с морфолином или 2-(диметиламино)этиламинном в ДМСО при 60 °С приводят к образованию соответствующих замещенных 7-аминопроизводных **6** или **7**. Восстановление соединений **1**, **2** боргидридом натрия протекает в этаноле при комнатной температуре. При этом селективно восстанавливается только азометиновая связь тиадиазепинового кольца и образуются 5,6-дигидропроизводные **8**, **9**. В спектрах ЯМР ¹H соединений **8** и **9** вместо характерного синглета азометиновой группы соединений **1** и **2** наблюдаются дублеты метиленовой группы положения 6 гетеросистемы при 4.37 и 4.13 м. д. соответственно. В ИК спектре производного **8** полоса поглощения группы NH наблюдается при 3204 см⁻¹, а в ИК спектре вещества **9** имеются полосы поглощения двух групп NH и группы CO при 3311, 3289 и 1638 см⁻¹ соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали в тонком слое нуйола на спектрофотометре FT-IR Spectrum BX II (Perkin–Elmer). Спектры ЯМР ¹H получали на спектрометре Tesla BS-587A (80 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

9-Метилтио-3-фенил-7-хлорпиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (1) синтезировали по методике [6].

9-Метилтио-3-фенилпиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин-7(8H)-он (2). А. К раствору 0.202 г (0.56 ммоль) соединения **1** в 3 мл ДМСО прибавляют 0.01 мл (0.56 ммоль) воды и нагревают при 80 °С в течение 3 ч. После охлаждения образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают 0.14 г (74%) соединения **2**.

Б. К 3 мл насыщенного раствора аммиака в ДМСО прибавляют 0.1 г (0.28 ммоль) соединения **1** и нагревают при 80 °С в течение 5 ч. После охлаждения образовавшийся осадок белого цвета отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают 0.05 г (52%) соединения **2**. Т. пл. 284–285 °С (2-пропанол–ДМСО, 5:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3170 (NH),

1684 (CO). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д.: 2.62 (3H, с, SCH₃); 4.14 (1H, шир. с, NH); 7.57–7.90 (5H, м, Ph); 8.45 (1H, с, CH=N). Найдено, %: С 49.45; Н 2.86; N 24.76. C₁₄H₁₀N₆OS₂. Вычислено, %: С 49.11; Н 2.94; N 24.55.

9-Метилтио-7-метокси-3-фенилпиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гидазепин (3). А. Раствор метоксида натрия в метаноле, приготовленный из 0.013 г (0.56 ммоль) натрия и 5 мл абсолютного метанола, прибавляют к суспензии 0.202 г (0.56 ммоль) соединения **1** в 10 мл метанола. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок белого цвета отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают 0.13 г (65%) соединения **3**.

Б. К 5 мл насыщенного раствора аммиака в абсолютном метаноле прибавляют 0.1 г (0.28 ммоль) соединения **1**. Реакционную смесь кипятят в течение 5 ч. После охлаждения растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток промывают водой, отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают 0.06 г (60%) соединения **3**. Т. пл. 227–228 °С (2-пропанол–DMCO, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.58 (3H, с, SCH₃); 4.08 (3H, с, OCH₃); 7.49–7.97 (5H, м, Ph); 8.30 (1H, с, CH=N). Найдено, %: С 50.86; Н 3.30; N 23.75. C₁₅H₁₂N₆OS₂. Вычислено, %: С 50.55; Н 3.39; N 23.58.

9-Метилтио-6,7-диметокси-3-фенил-5,6-дигидрофенилпиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гидазепин (4). Раствор метоксида натрия в метаноле, приготовленный из 0.026 г (1.12 ммоль) натрия и 5 мл абсолютного метанола, прибавляют к суспензии 0.202 г (0.56 ммоль) соединения **1** в 10 мл метанола. Смесь кипятят в течение 2 ч. После охлаждения, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают 0.05 г (24%) соединения **4**. Т. пл. 207–209 °С (из метанола). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3273 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д.: 2.61 (3H, с, SCH₃); 4.04 (6H, с, 2OCH₃); 7.55–8.05 (5H, м, Ph); 7.79 (1H, с, CH=N); 10.01 (1H, с, NH). Найдено, %: С 49.95; Н 4.05; N 21.85. C₁₆H₁₆N₆O₂S₂. Вычислено, %: С 49.47; Н 4.15; N 21.63.

Замещенные 7-амино-9-метилтио-3-фенилпиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гидазепины (6, 7). Смесь 0.25 г (0.7 ммоль) соединения **1**, 0.7 ммоль морфолина или 2-(диметиламино)этиламина, 0.073 г (0.1 мл, 0.7 ммоль) триэтиламина и 3 мл DMCO нагревают при 60 °С в течение 4 ч (если в качестве растворителя используют этанол, смесь кипятят в течение 5 ч). Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

Соединение 6. Выход 0.21 г (75%). Т. пл. 246–248 °С (DMCO). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д.: 2.55 (3H, с, SCH₃); 3.68–3.77 (8H, м, N(CH₂)₄O); 7.59–7.83 (5H, м, Ph); 8.37 (1H, с, CH=N). Найдено, %: С 52.70; Н 4.11; N 23.74. C₁₈H₁₇N₇OS₂. Вычислено, %: С 52.54; Н 4.16; N 23.83.

Соединение 7. Выход 0.25 г (90%). Т. пл. 245–246 °С (толуол–DMCO, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3325 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.34 (6H, с, 2NCH₃); 2.59 (3H, с, SCH₃); 2.91–2.98 (4H, м, NCH₂CH₂N); 4.26 (1H, с, NH); 7.44–7.97 (5H, м, Ph); 8.11 (1H, с, CH=N). Найдено, %: С 52.69; Н 5.01; N 26.99. C₁₈H₂₀N₈S₂. Вычислено, %: С 52.41; Н 4.89; N 27.16.

9-Метилтио-3-фенил-7-хлор-5,6-дигидропиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гидазепин (8). К суспензии 0.2 г (0.55 ммоль) соединения **1** в 5 мл абсолютного этанола при перемешивании порциями добавляют 0.021 г (0.55 ммоль) боргидрида натрия. Образовавшийся раствор 2 ч выдерживают при комнатной температуре. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток промывают водой, отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают 0.17 г (85%) соединения **8**. Т. пл. 143–145 °С (октан–этилацетат, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3204 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.54 (3H, с, SCH₃); 3.19 (1H, шир. с, NH); 4.37 (2H, д, *J* = 5.3, CH₂); 7.56–8.07 (5H, м, Ph). Найдено, %: С 46.45; Н 3.02; N 23.23. C₁₄H₁₁ClN₆S₂. Вычислено, %: С 46.34; Н 3.06; N 23.16.

9-Метилтио-3-фенил-5,6-дигидропиримидо[5,4-*f*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гидазепин-7(8H)-он (9). К суспензии 0.12 г (0.35 ммоль) соединения **2** в 5 мл абсолютного этанола порциями добавляют 0.013 г (0.35 ммоль) боргидрида натрия. Суспензию перемешивают еще 6 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают 0.08 г (67%) соединения **9**. Т. пл. 280–282 °С (этанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3311, 3289 (NH), 1638 (CO). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.46 (3H, с, SCH₃); 3.40 (1H, с, NH); 4.13 (2H, д, *J* = 5.6, CH₂); 7.08 (1H, с, NH); 7.49–8.10 (5H, м, Ph). Найдено, %: С 48.95; Н 3.62; N 24.42. C₁₄H₁₂N₆OS₂. Вычислено, %: С 48.82; Н 3.51; N 24.40.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. E. Thurston, B. D. Subhas, P. W. Howard, T. C. Jenkins, A. Leoni, P. G. Baraldi, A. Guiotto, B. Cacciari, L. R. Kelland, M. Foloppe, S. Rault, *J. Med. Chem.*, **42**, 1951 (1999).
2. L. H. Hurley, R. L. Petrussek, *Nature*, **282**, 529 (1979).
3. S. Cheatham, A. Kook, L. H. Hurley, M. D. Barkley, W. J. Remers, *J. Med. Chem.*, **31**, 583 (1988).
4. J. J. Wang, G. C. Hill, L. H. Hurley, *J. Med. Chem.*, **35**, 2995 (1992).
5. J. A. Mountzouris, J. J. Wang, D. E. Thurston, L. H. Hurley, *J. Med. Chem.*, **37**, 3132 (1994).
6. A. Brukstus, I. Susvilo, S. Tumkevicius, *Heterocycl. Commun.*, **9**, 77 (2003).
7. A. Varvaresou, A. Tsotinis, T. Siatra-Papastaikoudi, T. Calogeropoulou, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 831 (1996).
8. I. Antonini, P. Polucci, T. C. Jenkins, L. R. Kelland, E. Menta, N. Pescalli, B. Stefanska, J. Mazerski, S. Martelli, *J. Med. Chem.*, **40**, 3749 (1997).
9. B. S. Iyenger, R. T. Dorr, D. S. Alberts, A. M. Solyom, M. Krutzsch, W. A. Remers, *J. Med. Chem.*, **40**, 3734 (1997).

Вильнюсский университет,
Вильнюс 2006, Литва
e-mail: sigitas.tumkevicius@chf.vu.lt

Поступило в редакцию 21.11.2002