

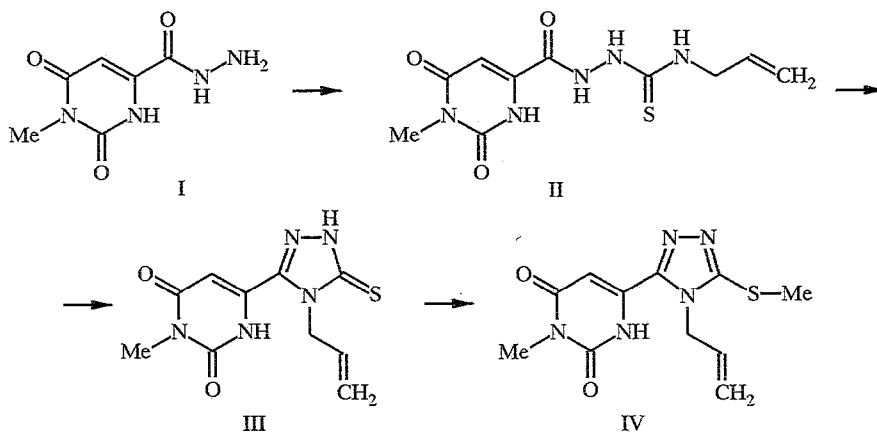
Г. Мякушкене, П. Вайнилавичюс

СИНТЕЗ

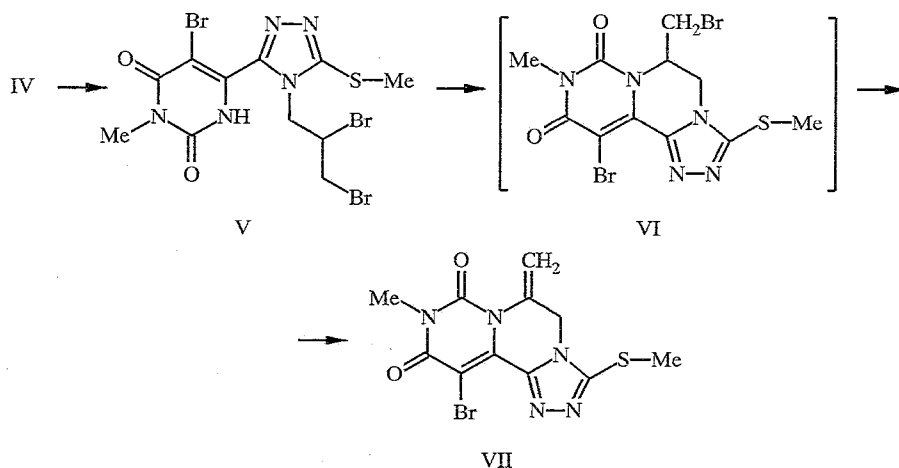
11-БРОМ-9-МЕТИЛ-6-МЕТИЛЕН-3-МЕТИЛТИО-5,6,9,10-ТЕТРА-
ГИДРО-8Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3',4':3,4]ПИРАЗИНО[1,2-с]ПИРИМИ-
ДИН-8,10-ДИОНА ИЗ 4-АЛЛИЛ-1-(3-МЕТИЛ-2,4-ДИОКСО-1,2,3,4-
ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНИЛ-6-КАРБОНИЛ)-
ТИОСЕМИКАРБАЗИДА

4-Аллил-1-(3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-6-карбо-
нил) тиосемикарбазид в щелочной среде циклизуется в 4-аллил-3-(3-метил-2,4-
диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-6)-1,2,4-триазолин-3-тион, который
при алкилировании иодметаном превращается в метилтиопроизводное. Взаимодей-
ствие последнего с бромом протекает с образованием 3-(5-бром-3-метил-2,4-диоксо-
1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-6)-4-(2,3-дибромпропил)-5-метилтио-1,2,4-
триазола, дегидробромирование которого карбонатом калия приводит к первому
представителю новой гетероциклической системы — 11-бром-9-метил-6-метилен-
3-метилтио-5,6,9,10-тетрагидро-8Н-[1,2,4] триазоло[3',4':3,4] пиразино[1,2-с]-
пиримидин-8,10-диону.

Азолы и азины, содержащие аллильную группу и *орто*-расположенные к
ней нуклеофильные группировки (ОН, SH, NH₂), превращаются под
действием галогена (Br₂ или I₂) в конденсированные бициклические системы
[1—5]. Нам казалось целесообразным испытать этот метод для построения
трициклической конденсированной системы на основе пиримидина,
представители которой могут вызвать интерес при проведении биологиче-
ских испытаний. Для этого необходимо иметь неконденсированное
бициклическое соединение, одно кольцо которого содержало бы аллильную
группировку, а другое — нуклеофильный атом. В качестве такого
промежуточного соединения мы выбрали 4-аллил-3-(3-метил-2,4-диоксо-
1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-6)-5-метилтио-1,2,4-триазол (IV). Его пол-
учали исходя из гидразида 1-метилоротовой кислоты (I) [6]:



Нагреванием гидразида I с аллилизотиоцианатом в абс. диметилформамиде получен тиосемикарбазид II, который путем щелочной циклизации превращен в 4-аллил-3-(3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-6)-1,2,4-триазолин-3-тион (III). Соединение III имеет два нуклеофильных центра, теоретически способных взаимодействовать с галогенированной аллильной группировкой: атом серы в положении 5 триазольного кольца и атом азота в положении 1 кольца пиримидина. Для предотвращения нежелательного направления реакции по атому серы соединение III под действием иодметана в присутствии метоксида натрия превращено в метилпроизводное IV. Реакция бромирования соединения IV изучена в различных растворителях (хлороформ, метанол, уксусная кислота) и вариацией условий реакции (соотношение реагентов, температура, продолжительность). Наилучшие выходы получены при проведении бромирования в уксусной кислоте при 18...20 °С и использовании двойного количества брома. Во всех случаях наряду с присоединением брома к двойной связи аллильной группировки протекало электрофильное замещение по положению 5 кольца пиримидина:



Дегидробромирование соединения V проведено карбонатом калия в абс. диметилформамиде или абс. этаноле. Выделить промежуточное бромметильное производное VI не удалось, так как после замыкания кольца, по-видимому, происходит элиминирование второй молекулы HBr с образованием метиленапроизводного VII. Более высокие выходы соединения VII достигнуты при использовании протонного растворителя этанола. ИК спектры соединений II—V, VII содержат интенсивные полосы валентных колебаний лактамных C=O и C4=O кольца пиримидина при 1728...1710 и 1672...1640 см⁻¹ соответственно. В ИК спектре ацилтиосемикарбазида II наблюдаются полосы поглощения амидного C=O при 1700 см⁻¹ и C=S при 1544 и 1340 см⁻¹, а в спектре 1,2,4-триазолин-5-тиона III первая полоса отсутствует, а вторая наблюдается при 1528 и 1330 см⁻¹. ИК спектры соединений IV, V и VII содержат полосы поглощения C—S—C при 1300...1280 см⁻¹, характерные для алкилированных 1,2,4-триазолин-5-тионов [7]. В ИК спектрах соединений II—V в области 3325...3175 см⁻¹ присутствуют полосы поглощения, относящиеся к валентным колебаниям связи N—H. Колебания этой связи отсутствуют в спектре соединения VII.

В спектрах ПМР соединений II—IV присутствуют сигналы протонов основных групп (3-CH₃, 5-CH, аллильный фрагмент, SCH₃). При переходе к бромпроизводному V сигнал протона Н(5) пиримидина исчезает. В спектре соединения VII протоны метиленовой группы из-за анизотропного эффекта двойной связи оксогруппы дают два сигнала.

В масс-спектре соединения VII наблюдается пик молекулярного иона, значение m/z которого соответствует вычисленному.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Spesord M 80 (в нуйоле), спектры ПМР — на приборе Tesla BS 487 C (80 МГц), внутренний стандарт ГМДСО. Масс-спектр снят на спектрометре Varian MAT-112 в диапазоне 35...400 m/z , ионизация электронным ударом 80 эВ, температура нагрева до 150 °С.

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках Silufol UV 254.

Гидразид 1-метилоротовой кислоты (I) синтезировали по [6]. Спектр ПМР (CF_3COOH): 3,0 (3H, с, CH_3); 6,35 м. д. (1H, с, CH -5).

4-Аллил-1-(3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-6-карбонил)тиосемикарбазид (II). Растворяют 1,84 г (0,01 моль) гидразида I в 100 мл абс. диметилформамида, добавляют 1,98 г (0,02 моль) свежеперегнанного аллилизотиоцианата и нагревают на масляной бане при 85...90 °С 1 ч. Диметилформамид отгоняют в вакууме досуха. Остаток промывают эфиром, сушат. Получают 2,7 г (95%) тиосемикарбазид II. $T_{\text{пл}}$ 202...204 °С (из ДМФА/ H_2O), R_f 0,46 (этилацетат—метанол, 5 : 1). ИК спектр: 3325...3175 (NH), 1720, 1700, 1648 (C=O), 1544, 1340 cm^{-1} (C=S). Спектр ПМР (CF_3COOH): 3,0 (3H, с, CH_3); 3,8 (4H, м, NCH_2 , = CH_2); 5,0 (1H, м, CH); 6,35 м. д. (1H, с, 5-H). Найдено, %: C 42,34; H 4,49; N 24,53. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 42,39; H 4,62; N 24,71.

4-Аллил-3-(3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-6)-1,2,4-триазолин-3-тион (III). Растворяют 5,6 г (0,019 моль) тиосемикарбазид II в 20 мл 10% раствора гидроокиси калия и кипятят 4 ч. В раствор добавляют 150 мл воды и подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 6. Осадок фильтруют, промывают водой, этанолом и сушат. Получают 4,7 г (90%) соединения III. $T_{\text{пл}}$ 227,5...228,5 °С (из этанола), R_f 0,57 (этилацетат—эфир, 1 : 1). ИК спектр: 3175 (NH), 1712, 1648 (C=O), 1528, 1330 cm^{-1} (C=S). Спектр ПМР (CF_3COOH): 3,05 (3H, с, CH_3); 4,53 (2H, с, NCH_2); 4,9 (2H, м, = CH_2); 5,5 (1H, м, CH); 6,2 м. д. (1H, с, CH -5). Найдено, %: C 45,19; H 4,26; N 26,12. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 45,27; H 4,18; N 26,39.

4-Аллил-3-(3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-6)-5-метилтио-1,2,4-триазол (IV). Растворяют 6,72 г (0,025 моль) соединения III в метоксиде натрия, приготовленном из 0,58 г (0,025 моль) натрия в 60 мл абс. метанола. В раствор добавляют 3,55 г (1,57 мл, 0,025 моль) свежеперегнанного иодметана и кипятят 9 ч. Метанол отгоняют на ротационном испарителе досуха. В остаток добавляют 80 мл эфира. Осадок фильтруют, сушат и кристаллизируют из абс. этанола. Выход 5,16 г (73%). $T_{\text{пл}}$ 162...164 °С, R_f 0,48 (этилацетат—метанол, 5 : 1). ИК спектр: 3175 (NH), 1710, 1640 (C=O), 1300 cm^{-1} (C—S—C). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,55 (3H, с, SCH_3); 3,05 (3H, с, CH_3); 4,55 (2H, с, NCH_2); 5,03 (2H, м, = CH_2); 5,5 (1H, м, CH); 6,28 м. д. (1H, с, 5-H). Найдено, %: C 47,44; H 4,71; N 24,67. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 47,30; H 4,69; N 25,07.

3-(5-Бром-3-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-6)-4-(2,3-дибромпропил)-5-метилтио-1,2,4-триазол (V). К раствору 1,0 г (0,0036 моль) триазола IV в 3 мл уксусной кислоты при комнатной температуре через 15 мин добавляют 5 мл уксусной кислоты, содержащей 1,44 г (0,36 мл, 0,0072 моль) брома. Во время реакции (15 мин) выделившийся маслянистый продукт твердеет. Уксусную кислоту выливают в 10 мл воды, а в остаток добавляют 10 мл этанола. Выделившиеся кристаллы фильтруют, объединяют, промывают эфиром и получают 1,13 г (61%) триазола V. $T_{\text{пл}}$ 216,5...218,5 °С (из этанола), R_f 0,75 (этилацетат—метанол, 5 : 1). ИК спектр: 3175 (NH), 1720, 1647 (C=O), 1280 cm^{-1} (C—S—C). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 2,63 (3H, с, SCH_3); 3,15 (3H, с, CH_3); 3,95 (2H, м, CH_2Br); 4,4 (3H, м, NCH_2CH); 12,1 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 25,02; H 2,39; N 13,78. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 25,50; H 2,34; N 13,52.

11-Бром-9-метил-6-метилен-3-метилтио-5,6,9,10-8H-[1,2,4]триазоло[3'4':3,4]пиразино[1,2-с]пиримидин-8,10-дион (VII). А. Смесь, состоящую из 0,52 г (0,001 моль) триазола V, 0,14 г (0,001 моль) свежепрокаленного карбоната калия и 2 мл абс. диметилформамида нагревают на масляной бане при 80 °С 3 ч. Диметилформамид отгоняют в вакууме досуха, в остаток добавляют 5 мл этанола. Кристаллический осадок фильтруют, промывают эфиром и кристаллизируют из этанола. Выход соединения VII 0,1 г (29,4%).

Б. Растворяют 1,04 г (0,002 моль) триазола V в 340 мл абс. этанола, добавляют 0,27 г (0,002 моль) свежепрокаленного карбоната калия. Смесь кипятят 14 ч. Горячий раствор фильтруют и оставляют на 15 ч при +5 °С. Кристаллы фильтруют, получают 0,4 г (56%) соединения VII. $T_{пл}$ 259...260 °С (из этанола), R_f 0,35 (этилацетат). ИК спектр: 1728, 1672 (C=O), 1280 cm^{-1} (C—S—C). Спектр ПМР (DMSO- D_6): 2,65 (3H, с, SCH₃); 3,22 (3H, с, CH₃); 4,75 (2H, с, CH₂); 5,6 (1H, с, CH); 5,86 (1H, с, CH). Масс-спектр, m/z (I , %): 355 (46) [M]⁺. Найдено, %: С 36,96; Н 2,96; N 19,53. C₁₁H₁₀BrN₅O₂S. Вычислено, %: С 37,09; Н 2,83; N 19,66.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цицика М. М., Хрипак С. М., Смоланка И. В. // ХГС. — 1974. — № 10. — С. 1425.
2. Хрипак С. М., Цицика М. М., Смоланка И. В. // ХГС. — 1975. — № 6. — С. 844.
3. Мелик-Оганджян Р. Г., Гапоян А. С., Хачатрян В. Э., Мирзоян В. С. // ХГС. — 1982. — № 1. — С. 118.
4. Мелик-Оганджян Р. Г., Гапоян А. С., Хачатрян В. Э., Мирзоян В. С. // ХГС. — 1982. — № 12. — С. 1686.
5. Мелик-Оганджян Р. Г., Гапоян А. С., Хачатрян В. Э., Мирзоян В. С. // ХГС. — 1985. — № 5. — С. 678.
6. Вайнилавичюс П. Й., Рочка В.-С. М., Мяскушкене Г. Д., Лауцювене Н.-Д. И., Савишке-не Р. Ю. // Хим.-фарм. журн. — 1988. — Т. 22, № 4. — С. 421.
7. Тржинская Б. В., Александрова А. Е., Апакина Е. В., Виноградова Т. И., Щеголева Р. А., Афонин А. В. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25, № 3. — С. 25.

Вильнюсский университет,
Вильнюс 2734, Литва
e-mail: sigitas.tumkevicius@chf.vu.lt

Поступило в редакцию 15.07.98