

Т. С. Сафонова, А. Ф. Керемов

## АЗОТ И СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

50\*. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
6-ОКСОПИРИМИДО[4,5-*b*][1,4]ТИАЗИН-7-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Реакцией 5-амино-6-меркаптопиримидинов с диэтиловым эфиром бром-малоновой кислоты получены этиловые эфиры 6-оксопиримидо[4,5-*b*][1,4]-тиазин-7-карбоновых кислот, из которых синтезирован ряд производных по карбоксильной группе — амиды, гидразиды, а из последних — уретаны. Десульфурризацией эфиров 6-оксо-пиримидотиазин-7-карбоновых кислот получены N-(пиримидил-5)моноамиды этилового эфира малоновой кислоты.

Ранее [2, 3] были описаны методы получения и свойства производных пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазинона-6. При изучении биологических свойств этих веществ обнаружено, что они избирательно подавляют рост культуры опухолевых клеток по сравнению с ростом нормальных клеток [4].

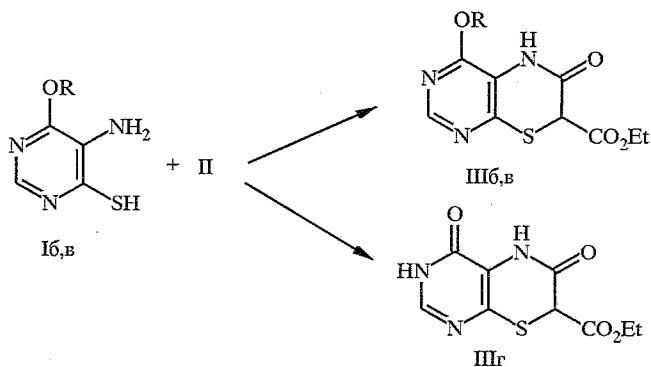
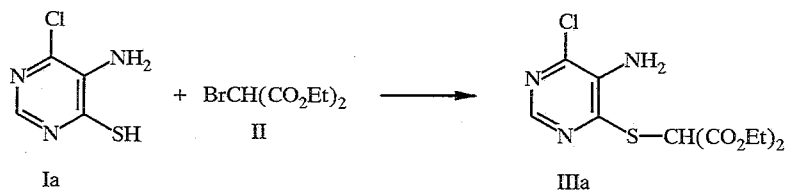
В развитие работ [2, 3] нами был предпринят синтез и изучены превращения ряда новых производных пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазинона-6, содержащих в положении 7 этоксикарбонильную группу. С этой целью мы исследовали взаимодействие 5-амино-6-меркаптопиримидинов (Ia—в) с диэтиловым эфиром броммалоновой кислоты (II). Обнаружено, что реакция 4-хлор-5-амино-6-меркаптопиримидина (Ia) с соединением II в спирте в присутствии едкого кали приводит к 4-хлор-5-амино-6-диэтоксикарбонилметилтиопиримидину (IIIa). Строение пиримидина IIIa подтверждено наличием в его ИК спектре полос поглощения аминогруппы в области 3340 и 3440 и двух полос поглощения  $\nu_{\text{C=O}}$  сложноэфирных групп при 1735 и 1750  $\text{cm}^{-1}$ .

Однако превратить соединение IIIa в соответствующий пиримидотиазинон-6 не удалось. Очевидно, это объясняется пониженной нуклеофильностью аминогруппы в положении 5 пиримидинового цикла за счет I-эффекта атома хлора.

Замена в соединении Ia атома хлора на алкоксигруппы значительно повышает нуклеофильность аминогруппы и приводит к замыканию тиазинового цикла. Так, реакция 4-метокси- и 4-этокси-5-амино-6-меркаптопиримидинов (Iб,в) с эфиром II в условиях получения соединения IIIa приводит к образованию этиловых эфиров 4-алкокси-6-оксопиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-7-карбоновых кислот (IIIб,в). Если же реакцию между названными компонентами проводить при 90...95 °С без растворителя и в отсутствие щелочи, то процесс циклизации сопровождается гидролизом алкоксигруппы в положении 4 пиримидинового цикла. В этих условиях реакция пиримидинов Iб,в с эфиром II приводит к этиловому эфиру 4,6-диоксопиримидотиазин-7-карбоновой кислоты (IIIг). В ИК спектрах пиримидотиазинонов IIIб—г присутствуют полосы поглощения CO и NH групп амида при 1684...1688 и 3210...3325 соответственно и карбонила сложноэфирной группы в области 1733...1738  $\text{cm}^{-1}$ , что согласуется с их строением.

Попытка омыления эфиров IIIб,г нагреванием их с водно-спиртовым раствором щелочи и последующим подкислением соляной кислотой привела к получению пиримидотиазинонов IIIд,е с выходом 90...92%. Очевидно,

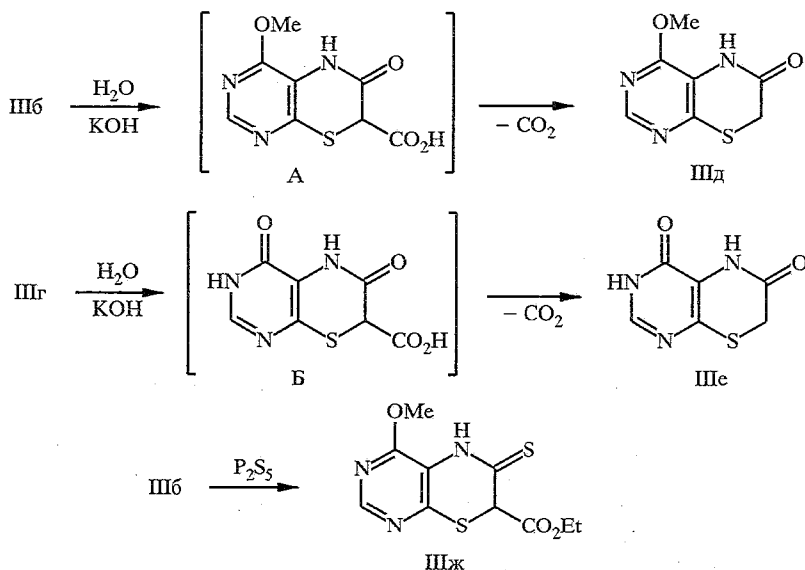
\* Сообщение 49 см. [1].



Iб, IIIб R = Me; Iв, IIIв R = Et

первичными продуктами этих реакций являются соответствующие кислоты А и Б. Они неустойчивы и в довольно мягких условиях декарбоксилируются в пиримидотиазиноны IIIд,е.

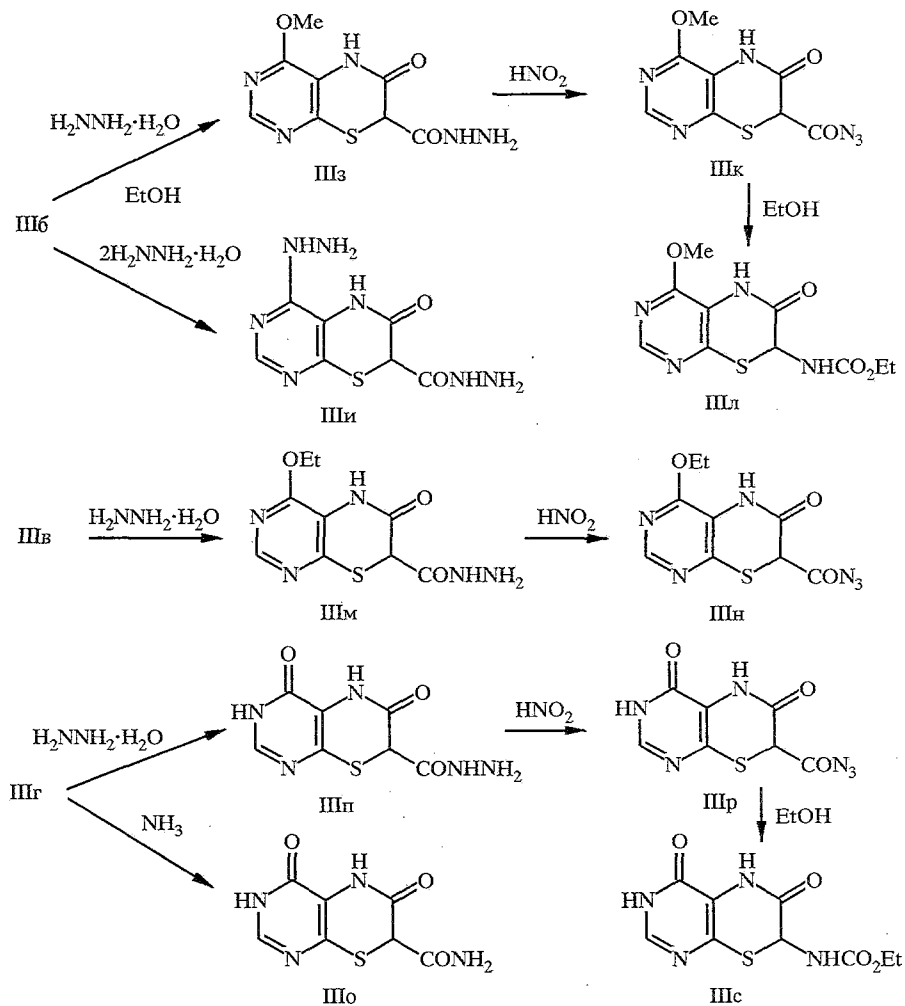
В ИК спектрах соединений IIIд,е отсутствует полоса поглощения сложноэфирной группы, а по аналитическим характеристикам они идентичны соответственно 4-метокси- и 4-оксопиримидотиазинонам-6, полученным нами ранее [2]. Нагревание соединения IIIб с пятисернистым фосфором в толуоле приводит к тиону IIIж. Его строение подтверждается наличием в ИК спектре полос поглощения сложноэфирной и тиоамидной групп.



Из соединений IIIб—г был также синтезирован ряд их производных по карбоксильной группе. При нагревании 4-метоксипроизводного IIIб в этаноле с гидразингидратом был получен гидразид IIIз. Если эту же реакцию проводить без растворителя с избытком гидразингидрата, то одновременно с образованием гидразида происходит замещение метоксигруппы в положении 4 на остаток гидразина и основным продуктом реакции является соединение IIIи.

Действием на гидразид IIIз азотистой кислоты при 0 °С был получен азид IIIк, который при нагревании в этаноле превращен в уретан IIIл. В аналогичных условиях из 4-этоксизамещенного IIIв синтезированы гидразид IIIм и азид IIIн.

Подобные превращения осуществлены с 4-оксопроизводным IIIг. При его реакции с водным аммиаком образуется амид IIIо, а при нагревании соединения IIIг с гидразингидратом — гидразид IIIп. Из последнего синтезирован азид IIIр, который превращен в уретан IIIс. Строение соединений IIIз—с подтверждено наличием в их ИК спектрах полос поглощения соответствующих функциональных групп.



В связи с данными [5] о превращении производных циклопента[b][1,4]бензотиазина при десульфуризации в производные циклопента[b]индола мы исследовали аналогичную реакцию с соединениями IIIб,г. При этом обнаружено, что при нагревании соединений IIIб,г с никелем Ренея в спирте образуются пиримидил-5-амиды этиловых эфиров малоновой кислоты IVа,б, а не соответствующие пирролопиримидины V, как можно было ожидать по аналогии с работой [5].

Омылением эфиров IVа,б в щелочной среде с последующим подкислением получены кислоты IVв,г, а из эфира IVб — гидразид IVд.

Строение соединений IVа—д подтверждается наличием в их ИК спектрах полос поглощения соответствующих функциональных групп. В спектрах ПМР соединений IVа,б в  $\text{CDCl}_3$  помимо сигналов протонов боковой цепи имеются сигналы протонов при C(2) и C(6) пиримидинового цикла при 8,45 и 7,67 м. д. соответственно, что также согласуется с их структурой.

Характеристика синтезированных соединений IIIa—с и IVa—д

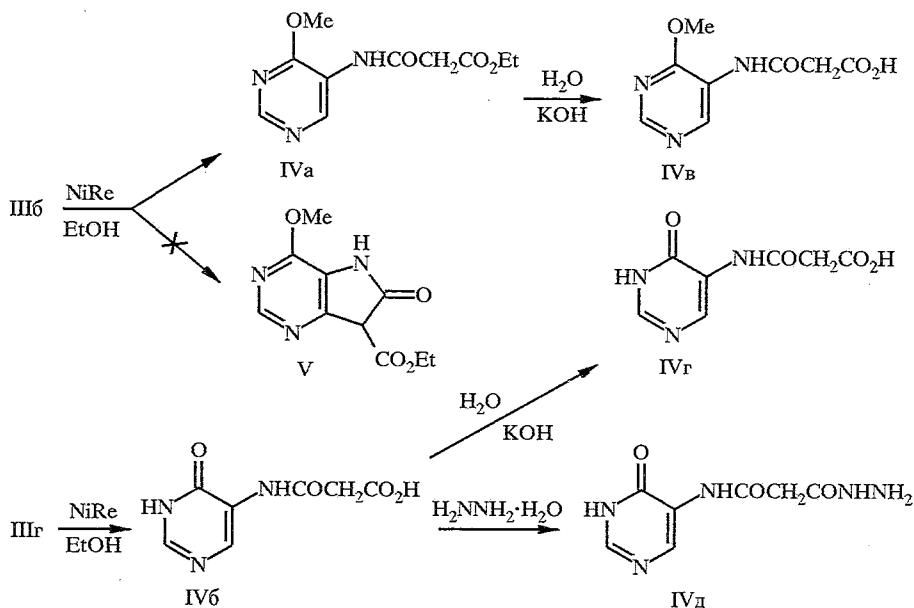
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Растворитель для кристаллизации	T <sub>пл.</sub> , °C	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup>	Выход, %
		C	H	N	S				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IIIa	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S*	<u>41,68</u> 41,31	<u>4,63</u> 4,41	<u>12,98</u> 13,14	<u>10,19</u> 10,02	Эфир	94...96	1735, 1750, 3240, 3340, 3440	80
IIIб	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	<u>44,91</u> 44,61	<u>4,08</u> 4,12	<u>15,93</u> 15,60	<u>11,70</u> 11,90	Этанол	132...143	1688, 1733, 3225	70
IIIв	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	<u>46,99</u> 46,63	<u>4,71</u> 4,63	<u>14,96</u> 14,83	<u>11,60</u> 11,83	Этанол	173	1684, 1738, 3165, 3210	53
IIIг	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	<u>42,64</u> 42,34	<u>3,70</u> 3,55		<u>12,77</u> 12,58	Этанол	186...187	1670, 1700, 1730, 3215	70
IIIд	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S* <sup>2</sup>					Этанол	190...191	1678, 3200, 3325	90
IIIе	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S* <sup>3</sup>					Вода	263...265	1670, 1700, 3220	92
IIIж	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>				<u>22,63</u> 22,47	Бензол	214...216	1730, 1630, 3185	29
IIIз	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	<u>37,51</u> 37,64	<u>3,60</u> 3,55	<u>27,18</u> 27,43	<u>12,43</u> 12,56	Вода	202...203	1625, 1654, 1695, 3130, 3300, 3340	43
IIIи	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	<u>32,86</u> 32,94	<u>3,70</u> 3,55	<u>37,86</u> 38,41	<u>12,20</u> 12,56	Вода	>300	1650, 1690, 3345, 3450	50
IIIк	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	<u>35,72</u> 36,09	<u>2,59</u> 2,27		<u>11,80</u> 12,04	Метанол	80	1710, 2183, 3325	77
IIIл	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>44,22</u> 44,29	<u>4,65</u> 4,73	<u>18,61</u> 18,78	<u>10,99</u> 10,75	Бензол	150...152	1670, 1730, 3130, 3260	78

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IIIм	$C_9H_{11}N_5O_3S$	<u>40,35</u> 40,14	<u>4,15</u> 4,11	<u>25,78</u> 26,01	<u>11,75</u> 11,91	Вода	235...236	1660, 1693, 3215, 3275, 3345	96
IIIн	$C_9H_8N_6O_3S$	<u>38,90</u> 38,57	<u>3,00</u> 2,87		<u>11,44</u> 11,44	Эфир	108	1695, 2178, 3230, 3370	51
IIIо	$C_7H_6N_4O_3S$	<u>37,55</u> 37,16	<u>2,78</u> 2,67	<u>25,00</u> 24,77	<u>14,32</u> 14,17	Вода	255...256	1670, 1690, 3210, 3335	90
IIIп	$C_7H_7N_5O_3S$	<u>34,98</u> 34,85	<u>3,12</u> 2,92	<u>28,93</u> 29,03	<u>13,16</u> 13,30	Вода	246...247	1660, 1680, 3225, 3325	60
IIIр	$C_7H_4N_6O_3S$	<u>33,12</u> 33,33	<u>1,64</u> 1,60		<u>12,90</u> 12,71	Этанол	247...252	1660, 1700, 2189, 3210, 3260	55
IIIс	$C_9H_{10}N_4O_4S$	<u>40,21</u> 40,00	<u>3,97</u> 3,73	<u>20,49</u> 20,73	<u>11,68</u> 11,86	Этанол	232...233	1670, 1680, 3210, 3295, 3350	78
IVа	$C_{10}H_{13}N_3O_4$	<u>50,02</u> 50,20	<u>5,39</u> 5,48	<u>17,57</u> 17,57		Этанол	191...193	1695, 1733, 3295	74
IVб	$C_7H_7N_3O_4$	<u>48,10</u> 48,00	<u>5,18</u> 4,92	<u>18,65</u> 18,66		Этанол	193...194	1700, 1735, 3295	72
IVв	$C_8H_9N_3O_4$	<u>45,55</u> 45,50	<u>4,47</u> 4,29	<u>20,05</u> 19,90		Метанол	159	1697, 1720, 3225	20
IVг	$C_7H_7N_3O_4$	<u>42,78</u> 42,64	<u>3,77</u> 3,58	<u>20,94</u> 21,34		Бензол	294...295	1680, 1735, 3280	20
IVд	$C_7H_9N_5O_3$	<u>40,15</u> 39,81	<u>4,55</u> 4,29	<u>33,12</u> 33,17		Вода	210...211	1655, 3285, 3365	54

\* Найдено, %: С1 11,27. Вычислено, %: С1 11,10.

\*2 По данным [2], Tпл 193...194 °С.

\*3 По данным [2], Tпл 263...265 °С.



### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Varian XL-200, внутренний стандарт ТМС.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

4-Хлор-5-амино-6-меркаптопиримидин (Iа), 4-метокси-5-амино-6-меркаптопиримидин (Iб) и 4-этоксиди-5-амино-6-меркаптопиримидин (Iв) получены по методу [2].

Диэтиловый эфир броммаленовой кислоты (II) получен по методу [6].

4-Хлор-5-амино-6-диэтоксикарбонилметилтиопиримидин (IIIа). К раствору 1,0 г (6,2 ммоль) соединения Iа в 20 мл этанола, содержащего 3,5 мл 10% спиртового раствора едкого кали (6,2 ммоль), добавляют 2,25 г (7 ммоль) эфира II. Реакционную смесь перемешивают 30 ч при 18...20 °С, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме досуха. Маслообразный остаток растирают с 40 мл воды, твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Этиловый эфир 4-метокси-6-оксопиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-6-он-7-карбоновой кислоты (IIIб). Смесь 1,0 г (6,3 ммоль) соединения Iб и 1,5 г (6,6 ммоль) эфира II в 30 мл этанола кипятят 3 ч. Раствор упаривают в вакууме досуха, остаток обрабатывают водой, нерастворившееся твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, спиртом и сушат.

Аналогично получают соединение IIIв.

Этиловый эфир 4,6-диоксо-3,4-дигидропиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-7-карбоновой кислоты (IIIг). Смесь 1,0 г (6,3 ммоль) соединения Iб и 1,5 г (6,6 ммоль) эфира II нагревают 10...15 мин при 90...95 °С, охлаждают до 18...20 °С и добавляют 15 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают 4...5 мл этанола и сушат.

6,7-Дигидропиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазиндион-4,6 (IIIе). К раствору 0,22 г (4 ммоль) едкого кали в 5 мл воды добавляют 25 мл этанола и 1,0 г (3,9 ммоль) соединения IIIг. Реакционную смесь нагревают 2 ч при 90...95 °С и упаривают в вакууме досуха. К остатку добавляют 5 мл воды, фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой. Выделившееся вещество отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Аналогично получают соединение IIIд.

Этиловый эфир 4-метокси-6-тиопиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-7-карбоновой кислоты (IIIж). Смесь 2,0 г (7,4 ммоль) соединения IIIб и 2,0 г (9,0 ммоль) пятисернистого фосфора в 30 мл безводного толуола кипятят 15 мин. Толуольный раствор отделяют в горячем виде, остаток трижды экстрагируют горячим толуолом. Толуольные растворы объединяют и упаривают в вакууме досуха. Остаток разбавляют водой, осадок отфильтровывают и сушат.

Гидразид 4-метокси-6-оксопиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-7-карбоновой кислоты (IIIз). К раствору 1,0 г (3,7 ммоль) соединения IIIб в 40 мл этанола добавляют при 60...65 °С 2 мл

(4,0 ммоль) гидразингидрата и перемешивают 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 18...20 °С, осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом и сушат.

Аналогично получают соединения Шм,п.

Гидразид 4-гидразино-6-оксопиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-7-карбоновой кислоты (Ши). Смесь 0,9 г (3,3 ммоль) соединения Шб и 10 мл (20,0 ммоль) гидразингидрата кипятят 30 мин, охлаждают до 18...20 °С, подкисляют уксусной кислотой. Осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом и сушат.

Азид 4-метокси-6-оксопиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-7-карбоновой кислоты (Шк). К раствору 1,3 г (5 ммоль) соединения Шз в 60 мл 3,5% соляной кислоты добавляют при 0 °С раствор 0,35 г (5 ммоль) нитрита натрия в 3 мл воды, смесь перемешивают при этой температуре 30 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом, этилацетатом и сушат.

Аналогично получают соединения Шн,р.

4-Метокси-7-этоксикарбониламинопиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-6 (Шл). Смесь 0,6 г (2,1 ммоль) соединения Шк и 50 мл безводного этанола кипятят 3,5 ч. Раствор упаривают в вакууме досуха, остаток растирают с водой, осадок отфильтровывают и сушат.

Аналогично получают уретан Шс.

Амид 4,6-диоксо-6,7-дигидропиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-7-карбоновой кислоты (Шо). Смесь 1,3 г (5 ммоль) соединения Шг и 30 мл 25% водного аммиака кипятят 2 ч при одновременном пропускании газообразного аммиака. Реакционную смесь упаривают в вакууме досуха, остаток обрабатывают водой, нерастворившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Этиловый эфир 3-(4-метоксипиримидинил-5)амино-3-оксoproпановой кислоты (IVа). Смесь 1,0 г (3,7 ммоль) соединения Шб, 10 г пасты никеля Ренея и 50 мл этанола кипятят 5 ч. Горячий раствор фильтруют, катализатор промывают горячим этанолом (2 × 50 мл). Спиртовые фильтраты объединяют, упаривают в вакууме досуха. Остаток растирают с эфиром, осадок отфильтровывают и сушат.

Аналогично получают соединение IVб.

N-(4-Метоксипиримидинил-5)амид малоновой кислоты (IVв). К раствору 0,5 г (9 ммоль) едкого кали в 5 мл воды и 25 мл этанола добавляют 0,65 г (3 ммоль) соединения IVа. Реакционную массу нагревают 1 ч при 60 °С, упаривают в вакууме досуха, остаток растворяют в 5 мл воды и фильтруют. Фильтрат подкисляют соляной кислотой, выделившийся осадок отфильтровывают и сушат.

Аналогично получают кислоту IVг.

Гидразид 3-(4-оксопиримидинил-5)амино-3-оксoproпановой кислоты (IVд). К раствору 0,5 г (2,2 ммоль) соединения IVб в 20 мл этанола добавляют 2 мл (40 ммоль) гидразингидрата и нагревают 2 ч при 60...65 °С. Реакционную смесь охлаждают до 18...20 °С, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом и сушат.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сафонова Т. С., Мамаева И. Е. // ХГС. — 1999. — № 1. — С. 101.
2. Сафонова Т. С., Немерюк М. П. // ХГС. — 1966. — № 5. — С. 714.
3. Керемов А. Ф., Немерюк М. П., Апарникова О. Л., Сафонова Т. С. // ХГС. — 1977. — № 10. — С. 1332.
4. Сафонова Т. С. // Целенаправленный поиск новых противоопухолевых и противовирусных препаратов. — Рига: Зинатне, 1978. — С. 51.
5. Carelli V., Marchini P., Miche F., Moracci L., Liso J. // Tetrah. Lett. — 1967. — Vol. 35. — P. 3421.
6. Кочергин П. М., Туткова Р. М. // ЖОрХ. — 1994. — Т. 30. — С. 986.