

В. Якубкене, Р. Паулаускайте, П. Вайнилавичюс

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА МЕТИЛОВОГО ЭФИРА (6-МЕТИЛ-2-ОКСО-4-ТИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-3-ПИРИМИДИНИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

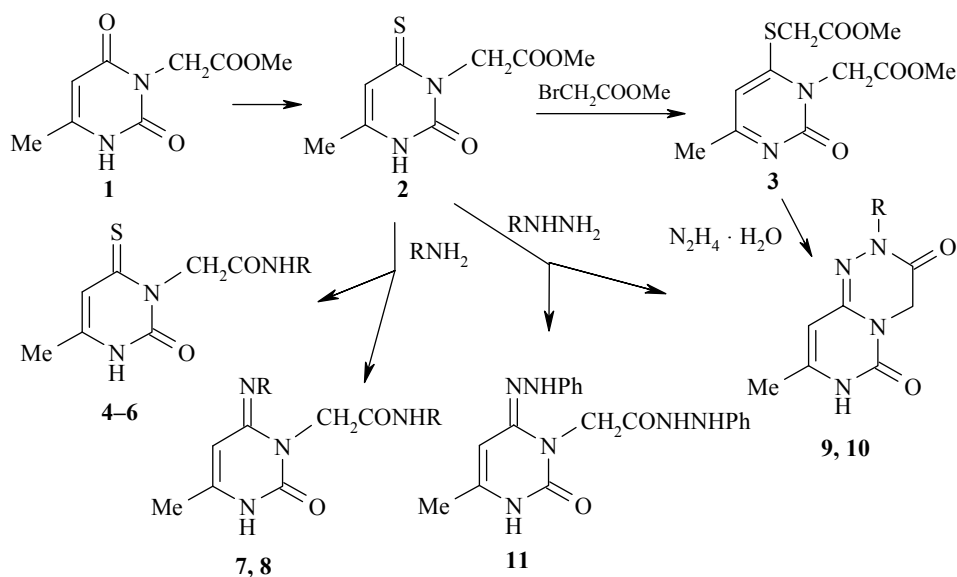
При взаимодействии метилового эфира (6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты с реагентом Лавессона синтезировано соответствующее 4-тиоксопроизводное и изучено его алкилирование метиловым эфиром бромуксусной кислоты, а также взаимодействие с N-нуклеофилами – аминами и гидразинами.

Ключевые слова: 3-алкилированные 4-аминозамещенные 2-пиримидиноны, 3-замещенные 2-оксо-4-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидины, пиримидо[6,1-с][1,2,4]триазин-3,6-дионы, алкилирование, тионирование.

Ранее мы сообщали о синтезе и изучении свойств 3-замещенных пиримидин-2,4-дионов [1–3]. Тиоксопроизводные этих соединений пока не известны, хотя введение атома серы в положение 2 или 4 пиримидинового кольца расширило бы возможности функционалирования этих положений. С другой стороны, в литературе имеются данные о биологической активности 4-пиримидинтионов [4, 5].

Цель настоящего исследования – разработать методику превращения легко синтезируемого метилового эфира (6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (**1**) [6] в соответствующее 4-тиоксопроизводное **2** и изучить его реакции с C-электрофилом – метиловым эфиром бромуксусной кислоты – и N-нуклеофилами – аминами и гидразинами.

Для превращения оксогруппы в тиоксогруппу мы выбрали реагент Лавессона, широко применяемый в реакциях тионирования [7–9], в частности и 3-алкилурацилов [4, 10, 11]. При взаимодействии метилового эфира **1** с реагентом Лавессона в абсолютном толуоле тионируется только группа C₍₄₎=O и образуется соединение **2**. Установлено, что выход зависит не только от молярного соотношения соединения **1** и реагента Лавессона, но и от продолжительности реакции. Так, с наилучшим выходом (80%) соединение **2** получено при использовании соединения **1** и реагента Лавессона в молярном соотношении 1 : 0.7 и кипячении реакционной смеси 2 ч. При эквимольном соотношении реагентов и увеличении продолжительности реакции до 6 ч увеличение выхода не происходило. Во всех случаях мы выделили только продукт тионирования одной оксогруппы, т. е. соединение **2**. В ИК спектре соединения **2** отсутствует полоса поглощения C₍₄₎=O в области 1634 см⁻¹, характерная для соединения **1**, а в спектре ЯМР ¹H соединения **2** сигнал протона положения 5



4, 7 R = *n*-Bu; 5, 8 R = *c*-C₆H₁₁; 6 R = Bn; 9 R = H; 10 R = Et

смещен в сторону более слабого поля относительно аналогичного сигнала соединения **1** и наблюдается при 6.56 м. д. (5.65 м. д. – **1**), что позволяет утверждать, что тионирование произошло именно в положении 4 пиридинового кольца. В спектре ЯМР ¹³C соединения **2** сигнал С-5 также смещен на 14 м. д. в сторону более слабого поля относительно аналогичного сигнала соединения **1**, что подтверждает структуру продукта тионирования.

При алкилировании соединения **2** метиловым эфиром бромуксусной кислоты мы выделили только продукт S-алкилирования – соединение **3**, выход которого зависел от условий реакции. Перемешивание раствора компонентов в метаноле в присутствии триэтиламина при 35 °С в течение 10 ч привело к образованию эфира **3** с выходом 50%, однако его выделение затрудняло присутствие гидробромида триэтиламина. Увеличить выход соединения **3** до 67% удалось проведением реакции в ацетоне в присутствии карбоната калия.

Известно, что 2-N-алкиламинозамещенные пиридиноны-4 обладают противовоспалительной активностью [12]. Мы изучили реакцию тиона **2** с первичными алкиламинами, гидразингидратом, а также с этил- и фенилгидразинами. Попытки провести реакции соединения **2** с аминами в метаноле и диметилформамиде при комнатной температуре или кипячении не увенчались успехом. В дальнейшем реакции соединения **2** с аминами проводили без растворителя. Варьирование условий проведения реакций соединения **2** с первичными аминами (температура, время и соотношение реагентов) позволило установить, что оптимальным соотношением для реагентов **2** : амин является 1 : 3, температура 50 °С (R = Bu, Bn) или 80 °С (R = *c*-C₆H₁₁), а время – 16 (R = Bu), 32 (R = *c*-C₆H₁₁) или 24 ч (R = Bn). При этом выходы соединений **4–6**, соответственно, 75, 69 и 75%. При повышении температуры до 135–140 °С или увеличении

времени реакции выходы целевых продуктов уменьшались и образовывались смеси соединений (например, **5** и **8**) или наблюдалось сильное осмоление. Реакции соединения **2** с гидразинами проводили в метаноле. Взаимодействие 4-кратного избытка гидразингидрата с тионом **2** в течение 6 ч при комнатной температуре привело к образованию с высоким выходом пиримидо[6,1-с][1,2,4]триазин-3,6-диона (**9**), который за 0.5 ч был успешно получен в тех же условиях из диэфира **3**.

Значительно труднее соединение **2** реагирует с этил- и фенилгидразинами. Соответствующий продукт циклизации **10** или ациклический продукт замещения **11** образовались только при кипячении соединения **2** в течение 13 ч с этил- или фенилгидразинами.

Строение соединений **2–11** подтверждено данными элементного анализа, спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C . Отметим, что наглядным доказательством наличия группы $\text{C}=\text{S}$ в соединениях **2**, **4–6** является присутствие в спектре ЯМР ^{13}C сигнала в области 190.6–190.7 м. д., характеристичного именно для этой группы, в то время как отнесение конкретной полосы поглощения к группе $\text{C}=\text{S}$ в ИК спектре затруднительно.

Таким образом, функционализация положения 4 3-замещенного 2,4-пиримидиндиона вполне возможна взаимодействием соответствующего 4-тиоксопроизводного как с N-нуклеофилами, так и с электрофилами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках Alugram SIL G/UV-254. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Varian Unity Inova (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединения **1–3**) или DMCO-d_6 (соединения **4–11**), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры снимали на спектрометре Perkin–Elmer Bx FT-IR в таблетках КВг.

Метилвый эфир (6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты 1 синтезирован по методике работы [6]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.0 (CH_3); 41.3 (NCH_2); 52.7 (OCH_3); 100.3 (C-5); 151.1 (C-6); 153.2 (C-2); 162.9 (C-4); 168.6 (C=O).

Метилвый эфир (6-метил-2-оксо-4-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (2). К раствору 1.98 г (10 ммоль) соединения **1** в 15 мл абсолютного толуола прибавляют 2.83 г (7 ммоль) реагента Лавессона. Реакционную смесь кипятят 2 ч и горячую фильтруют. Фильтрат охлаждают до комнатной температуры, через 2 ч выпавший осадок отфильтровывают, промывают толуолом, сушат и перекристаллизовывают из воды. Выход 1.72 г (80%), т. пл. 159–160 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1694, 1753 ($\text{C}=\text{O}$), 3086 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.15 (3H, с, CH_3); 3.81 (3H, с, OCH_3); 5.25 (2H, с, NCH_2); 6.56 (1H, с, CH); 10.78 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.5 (CH_3); 47.4 (NCH_2); 52.9 (OCH_3); 114.3 (C-5); 145.1 (C-6); 151.2 (C-2); 167.9 ($\text{C}=\text{O}$); 190.6 ($\text{C}=\text{S}$). Найдено, %: С 45.28; Н 4.70; N 13.25. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 44.85; Н 4.70; N 13.08.

Метилвый эфир (6-метил-3-метоксикарбонилметил-2-оксо-2,3-дигидро-4-пиримидинилтио)уксусной кислоты (3). К суспензии 1.07 г (5 ммоль) соединения **2** и 0.69 г (5 ммоль) K_2CO_3 в 15 мл ацетона прибавляют по каплям 0.84 г (0.51 мл, 5.5 ммоль) метилового эфира бромуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 3 ч, нагревают до кипения и горячую фильтруют. Фильтрат упаривают до 1/2 объема и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход 0.96 г (67%). Т. пл. 137–138 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664, 1734, 1760 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.38 (3H, с, CH_3); 3.79 (3H, с, OCH_3); 3.82 (2H, с, SCH_2); 3.83 (3H, с, OCH_3); 4.93 (2H, с, NCH_2); 6.13 (1H, с, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9 (CH_3); 35.0 (SCH_2); 47.3 (NCH_2); 53.1, 53.7 (2 OCH_3); 102.3 (C-

5); 156.3 (C-6); 159.3 (C-4); 167.3, 167.4 (2C=O); 174.4 (C-2). Найдено, %: С 46.58; Н 4.80; N 9.47. C₁₁H₁₄N₂O₅S. Вычислено, %: С 46.15; Н 4.93; N 9.78.

Синтез ацетамидов 4–6 (общая методика). Смесь 0.43 г (2 ммоль) соединения **2** и 6 ммоль соответствующего амина перемешивают в атмосфере аргона при температуре 50 °С (R = Вц, 16 ч; R = Вп, 24 ч) или 80 °С (R = *c*-C₆H₁₁, 32 ч), до исчезновения в реакционной смеси (по ТСХ) тиона **2**. Смесь охлаждают до комнатной температуры и растирают с 5 мл воды, подкисленной HCl до pH 2, осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси метанол–вода.

N-Бутил(6-метил-2-оксо-4-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)ацетамид (4). Т. пл. 208–210 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1662, 1729 (C=O); 3092, 3448 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃); 1.20–1.45 (4H, м, 2CH₂); 2.06 (3H, с, CH₃); 3.05 (2H, к, *J* = 5.8, NHCH₂); 4.92 (2H, с, NCH₂); 6.42 (1H, с, CH); 8.01 (1H, т, *J* = 5.8, NHCH₂); 11.86 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.4, 18.3 (2CH₃); 20.2, 31.9, 38.9 (3CH₂); 48.7 (NCH₂); 112.5 (C-5); 147.9 (C-6); 150.2 (C-2); 166.1 (C=O); 190.7 (C=S). Найдено, %: С 52.07; Н 6.41; N 16.15. C₁₁H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: С 51.74; Н 6.71; N 16.46.

N-Циклогексил(6-метил-2-оксо-4-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)ацетамид (5). Т. пл. 226–228 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1657, 1702 (C=O); 3095, 3280 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.05–1.35 (6H, м, 3CH₂); 1.5–1.8 (4H, м, 2CH₂); 2.06 (3H, с, CH₃); 4.91 (2H, с, NCH₂); 6.41 (1H, с, CH); 7.93 (1H, д, *J* = 8, NH); 11.8 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 18.3 (CH₃); 25.2, 25.9, 33.1 (3CH₂); 48.4 (NHCH); 48.6 (NCH₂); 112.4 (C-5); 147.9 (C-6); 150.2 (C-2); 165.2 (C=O); 190.7 (C=S). Найдено, %: С 55.07; Н 7.13; N 14.60. C₁₃H₁₉N₃O₂S. Вычислено, %: С 55.49; Н 6.81; N 14.93.

N-Бензил(6-метил-2-оксо-4-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)ацетамид (6). Т. пл. 238–240 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1655, 1709 (C=O); 3259, 3442 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.07 (3H, с, CH₃); 4.31 (2H, д, *J* = 5.8, CH₂); 5.02 (2H, с, NCH₂); 6.45 (1H, с, CH); 7.19–7.42 (5H, м, C₆H₅); 8.59 (1H, т, *J* = 5.3, NHCH₂); 11.84 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 18.3 (CH₃); 42.7, 48.8 (2NCH₂); 112.5 (C-5); 127.5, 127.8, 128.9, 139.9 (C₆H₅); 148.1 (C-6); 150.3 (C-2); 166.6 (C=O); 190.7 (C=S). Найдено, %: С 58.27; Н 5.34; N 14.24. C₁₄H₁₅N₃O₂S. Вычислено, %: С 58.11; Н 5.23; N 14.52.

N-Циклогексил(6-метил-2-оксо-4-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)ацетамид (5) и N-циклогексил(6-метил-4-циклогексилимино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)ацетамид (8). Смесь 0.43 г (2 ммоль) соединения **2** и 0.6 г (0.69 мл, 6 ммоль) циклогексиламина нагревают на песчаной бане при температуре 130–140 °С в атмосфере аргона 3.5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и растирают с 5 мл смеси метанол–вода, 1 : 1. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом и перекристаллизовывают из метанола. Получают 0.27 г (39%) соединения **8**. Т. пл. 240–242 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1641, 1681 (C=O); 3211, 3283 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.1–1.69 (20H, м, 10CH₂); 1.97 (3H, с, CH₃); 4.36 (2H, с, NCH₂); 5.58 (1H, с, CH); 7.7 (1H, с, NH); 10.15 (1H, с, NH). Найдено, %: С 66.24; Н 8.77; N 16.45. C₁₉H₃₀N₄O₂. Вычислено, %: С 65.87; Н 8.73; N 16.17.

Добавив к полученному фильтрату 2 мл метанола, осаждают 0.21 г (38%) соединения **5**.

N-Бутил(4-бутилимино-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)ацетамид (7). Смесь 0.43 г (2 ммоль) соединения **2** и 11 или 20 ммоль бутиламина кипятят в атмосфере аргона 6 или 13 ч соответственно. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси метанол–вода. Выход соединения **7** 36 или 27% соответственно. Т. пл. 172–174 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1664, 1702 (C=O); 3097, 3302 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 0.9–0.95 (6H, м, 2CH₃); 1.3–1.4 (8H, м, 4CH₂); 1.99 (3H, с, CH₃); 3.03–3.09 (4H, м, 2NHCH₂); 4.4 (2H, с, NCH₂); 5.58 (1H, с, CH); 7.83 (1H, уш. с, NH); 10.23 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 61.28; Н 9.03; N 19.32. C₁₅H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 61.20; Н 8.90; N 19.03.

8-Метил-2Н-пиримидо[6,1-с][1,2,4]триазин-3,4,6,7-тетрагидро-3,6-дион (9). К раствору 2 ммоль соединения **2** или **3** в 3 мл абсолютного метанола прибавляют 0.4 г (0.39 мл, 8 ммоль) гидразингидрата и перемешивают при комнатной температуре 6 или 0.5 ч соответственно. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси ДМСО–вода. Выход соединения **9** 67 или 63% соответственно. Т. пл. >300 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1678, 1698 (C=O); 3078, 3203 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.89 (3H, с, CH₃); 4.11 (2H, с, NCH₂); 5.33 (1H, с, CH); 10.26, 10.45 (2H, 2с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 18.4 (CH₃); 43.5 (NCH₂); 96.4 (C-9); 139.7 (C-8); 142.4 (C-10); 150.5 (C-6);

160.1 (C-3). Найдено, %: С 46.68; Н 4.34; N 31.01. C₇H₈N₄O₂. Вычислено, %: С 46.67; Н 4.48; N 31.10.

8-Метил-2-этил-2Н-пиримидо[6,1-с][1,2,4]триазин-3,4,6,7-тетрагидро-3,6-дион (10) и N²-(6-метил-4-фенилгидразино-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)ацетгидразин (11). К раствору 0.43 г (2 ммоль) соединения **2** в 2 мл абсолютного метанола прибавляют 8 ммоль этил- или фенилгидразина. Реакционную смесь кипятят в атмосфере аргона 13 ч и охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают метанолом и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–вода (для соединения **10**) или 2-пропанола (**11**).

Соединение 10. Выход 0.27 г (64%), т. пл. 226–228 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1655, 1712 (C=O); 3092, 3207 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.11 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.92 (3H, с, CH₃); 3.58 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂); 4.18 (2H, с, NCH₂); 5.41 (1H, с, CH); 10.39 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.4, 18.4 (2CH₃); 42.6, 43.5 (2NCH₂); 96.1 (C-9); 140.4 (C-8); 143.1 (C-10); 150.2 (C-6); 157.5 (C-3). Найдено, %: С 52.24; Н 5.76; N 26.93. C₉H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: С 51.92; Н 5.81; N 26.91.

Соединение 11. Выход 0.44 г (61%), т. пл. 217–219 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660, 1697 (C=O); 3293 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.0 (3H, с, CH₃); 4.58 (2H, с, NCH₂); 5.93 (1H, с, CH); 6.6–7.2 (10H, м, 2C₆H₅); 7.69 (1H, д, *J* = 2.2, NH); 8.35 (1H, с, NH); 9.85 (1H, д, *J* = 2.2, NH); 10.2 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.1 (CH₃); 42.6 (NCH₂); 90.7 (C-5); 112.8, 113.0, 117.7, 118.9, 129.1, 129.3, 129.7, 143.4, 148.5, 149.9, 151.6 (C-2); 168.3 (C=O). Найдено, %: С 62.33; Н 5.67; N 22.87. C₁₉H₂₀N₆O₂. Вычислено, %: С 62.63; Н 5.53; N 23.06.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Vainilavicius, R. Smicius, V. Jakubkiene, S. Tumkevicius, *Monatsh. Chem.*, **132**, 825 (2001).
2. R. Smicius, V. Jakubkiene, M. M. Burbuliene, P. Vainilavicius, *Monatsh. Chem.*, **133**, 173 (2002).
3. R. Smicius, V. Jakubkiene, M. M. Burbuliene, A. Mikalainyte, P. Vainilavicius, *J. Chem. Res. (S)*, 170 (2002).
4. S. Kozai, T. Maruyama, T. Kimura, I. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1185 (2001).
5. E. Palomino, B. R. Meltsner, D. Kessel, J. P. Horwitz, *J. Med. Chem.*, **33**, 258 (1990).
6. П. Вайнилавичюс, В. Сядрявичюте, С. Моцишките, *XTC*, 1655 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 1420 (1992)].
7. R. A. Cherkasov, G. A. Kutyrev, A. N. Pudovik, *Tetrahedron*, **41**, 2567 (1985).
8. M. P. Cava, M. I. Levinson, *Tetrahedron*, **41**, 5061 (1985).
9. M. Jesberger, T. P. Davis, L. Barner, *Synthesis*, 1929 (2003).
10. T. Kulikovski, M. Bretner, J. M. Dzik, Z. Zielinski, J. Ciesla, W. Rode, J. A. Vilpo, D. Shugar, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 61 (1987).
11. P. Clivio, J.-L. Fourrey, *J. Org. Chem.*, **59**, 7273 (1994).
12. V. Jakubkiene, M. M. Burbuliene, E. Udrenaite, V. Garaliene, P. Vainilavicius, *Pharmazie*, **57**, 610 (2002).

Вильнюсский университет,
Вильнюс LT-01513, Литва
e-mail: virginija.jakubkiene@chf.vu.lt

Поступило 08.05.2006