

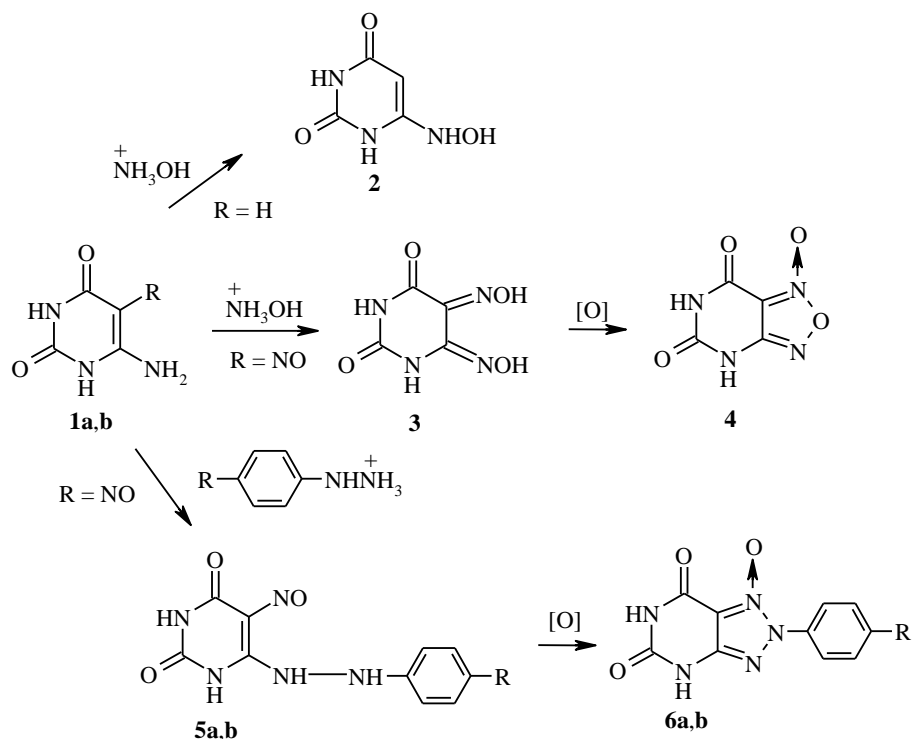
А. А. Яволовский, Э. И. Иванов

ПРЕВРАЩЕНИЕ АМИНОГРУППЫ В ПОЛОЖЕНИИ 6 УРАЦИЛА

Показана возможность замещения аминогруппы в положении 6 5-R-урацилов (R = H, NO) на гидроксилламин и фенилгидразины. Продукты замещения – 6-гидроксиамино-, 5,6-дигидроксиимино- и 5-нитрозо-6-фенилгидразиноурацилы легко окисляются в N-оксиды 1,2,5-оксадиазоло- и 1,2,3-триазоло[3,4-d]пиримидины соответственно.

Ключевые слова: 5,6-дигидроксииминоурацил, 6-гидроксиаминоурацил, 5-нитрозо-6-фенилгидразиноурацил, N-оксиды 1,2,5-оксадиазоло- и 1,2,3-триазоло[3,4-d]пиримидинов, нуклеофильное замещение, окисление.

Наиболее распространенный способ получения пиримидинов, содержащих в положениях 2, 4 (или) 6 азотсодержащую функциональную группу, заключается в действии соответствующих нуклеофилов на хлорпиримидины [1–3]. Значительно меньшее внимание уделялось реакциям переаминирования [4, 5], несмотря на то что в некоторых случаях аминопиримидины более доступны, чем соответствующие 4(6)-хлорпроизводные.



1 a R = H, b R = NO; 5 a R = H, b R = *t*-Bu; 6 a R = H, b R = *t*-Bu

Мы установили, что 6-аминоурацил (**1a**) и его 5-нитрозопроизводное (**1b**) легко вступают в катализируемые кислотами реакции замещения с гидроксиламином и фенилгидразинами. Применение в этих реакциях свободных оснований или их солей со слабыми кислотами не всегда приводит к удовлетворительным результатам, которые достигаются при использовании нуклеофилов в виде смеси ацетатов и гидрохлоридов. При непродолжительном кипячении 6-аминоурацила **1a** [6, 7] с избытком ацетата и гидрохлорида гидроксиламина в воде мы с хорошим выходом получили 6-гидроксиаминоурацил (**2**). Замещение аминогруппы 6-амино-5-нитрозоурацила **1b** на гидроксиламин при 65–75 °С заканчивается за 1.5–2 ч с образованием 5,6-дигидроксидииминопиримидин-2,4-диона (**3**). Диоксим **3** представляет собой бесцветное, малорастворимое в органических растворителях и воде вещество, но хорошо растворимое в водных растворах аминов и щелочей.

В масс-спектре диоксима **3** отсутствует пик молекулярного иона. Наиболее тяжелый ион в масс-спектре соединения **3** соответствует отщеплению от молекулярного иона воды $[M-18]^+$. При окислении концентрированной азотной кислотой диоксим **3** переходит в N-оксид 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиримидин-5(4H),7(6H)-диона (**4**). Доступность исходных реагентов и высокие выходы делают предлагаемый путь синтеза фуроксано-пиримидина **4** более эффективным, чем предложенные ранее [8–10]. Следует отметить, что при нитрозировании 1-R-3-метил-6-гидроксиаминоурацилов [8, 9] образуются не диоксими, а продукты окислительной циклизации – фуроксано-пиримидины, в масс-спектрах которых были зафиксированы значительные сигналы $[M+2]^+$. Наличие этих сигналов авторы

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)	ИК спектр, ν , cm^{-1}
2	143(83), 100(100), 68(12), 58(39), 57(14)	3400, 3230–3000, 1730, 1710, 1680, 1660
3	154(39), 111(12), 70(10), 68(15), 58(8), 54(10), 53(13), 43(100)	3320–3000, 1720, 1680, 1600
4	170(100), 154(10), 140(76), 97(10), 70(15), 69(31), 68(7), 67(59), 54(22), 53(14)	3510, 3480, 3300–3000, 1750, 1700, 1680, 1660, 1590, 1540, 1520
5a	247(20), 245(8), 231(18), 229(33), 213(8), 202(8), 200(6), 186(18), 105(24), 92(13), 91(14), 77(100)	3250–3000, 1710, 1700, 1680, 1660, 1645, 1590, 1570, 1550, 1530
5b	303(15), 301(8), 287(59), 285(25), 272(45), 270(95), 149(61), 132(71), 133(100), 119(53), 117(31), 110(30), 105(35), 103(15), 93(20), 91(78), 77(41)	3250–3000, 1730, 1720, 1700, 1690, 1670, 1650, 1600, 1570, 1630, 1510, 15000
6a	245(28), 229(4), 139(9), 105(27), 96(6), 77(100), 51(19)	3200–3000, 1720, 1705, 1695, 1690, 1670, 1600, 1560
6b	301(51), 285(12), 270(35), 230(5), 222(6), 207(11), 161(13), 133(100), 117(16), 105(25), 91(37), 77(21)	3240–3000, 1715, 1680, 1590, 1560

объясняют присоединением двух атомов водорода за счет адсорбированной воды в условиях спектрометрирования. В нашем случае интенсивность пика $[M+2]^+$ соответствует изотопному составу **4**, что, очевидно, связано с малой стабильностью иона гидрированной формы **3**. В тех же условиях, что и реакция с гидроксиламином, протекает замещение аминогруппы в соединении **1b** на фенилгидразины с образованием 5-нитрозо-6-фенилгидразиноурацилов **5a,b**. Последние в мягких условиях окисляются $K_3[Fe(CN)_6]$ в щелочной среде до 1-N-оксидов 1,2,3-триазолопиримидинов **6a,b**. Хотя N-оксиды **6a,b** оказались устойчивыми по отношению к действию 30% перекиси водорода, использование H_2O_2 для окисления нитрозогидразинов **5a,b** сопровождается побочными реакциями и, как следствие, приводит к загрязнению конечных продуктов реакции **6a,b**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за чистотой веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Масс-спектры записаны на приборе Varian MAT-112 при ионизирующем излучении 70 эВ, температура камеры 220 °С, ИК спектры получены в вазелиновом масле на приборе Specord-80.

6-Гидроксаминопиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (2). Смесь 1.0 г (8 ммоль) 6-аминоурацила **1a**, 2 г (30 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина, 1.6 г (20 ммоль) ацетата натрия кипятят в 75 мл воды до растворения. Затем медленно упаривают смесь при нормальных условиях до начала кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Получают 0.9 г (80%). Т. пл. 320 °С (разл.). Найдено, %: С 33.62; Н 3.48; N 29.11. $C_4H_5N_3O_3$. Вычислено, %: С 33.57; Н 3.50; N 29.37.

5,6-Дигидроксидиминопиримидин-2,4-(1H,3H)-дион (3). Смесь 1.4 г (9 ммоль) 6-амино-5-нитрозурацила **1b**, 2 г (30 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина, 1.6 г (20 ммоль) ацетата натрия в 50 мл воды нагревают до 65–70 °С при интенсивном перемешивании до обесцвечивания реакционной смеси. Осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат на воздухе. Получают 1.4 г (91%). Т. пл. >250 °С (разл.). Найдено, %: С 30.12; Н 2.36; N 32.40. $C_4H_4N_4O_4$. Вычислено, %: С 27.90; Н 2.33; N 32.56.

N-Оксид 1,2,5-оксадиазоло[3,4-d]пиримидин-5,7-(4H,6H)-диона (4). Раствор 1.7 г (100 ммоль) соединения **3** в 10 мл азотной кислоты и 1 мл серной кислоты осторожно нагревают при 40–50 °С до растворения. Реакционную массу охлаждают, разбавляют вдвое водой и нейтрализуют при охлаждении раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой, сушат в эксикаторе над P_2O_5 . Получают 1.48 г (87%). Т. пл. 260 °С. Найдено, %: С 28.12; Н 1.22; N 32.99. $C_4H_2N_4O_4$. Вычислено, %: С 28.24; Н 1.18; N 32.94.

6-[2-(4-R-Фенилгидразино)]пиримидин-2,4-(1H,3H)-дионы (5a,b). Смесь 10 ммоль 6-амино-5-нитрозурацила **1b**, 20 ммоль гидрохлорида фенилгидразина и 15 ммоль ацетата натрия в 150 мл воды нагревают 2 ч до 70 °С при интенсивном перемешивании. Осадок отфильтровывают, промывают горячей водой, сушат на воздухе и промывают толуолом до прекращения окрашивания растворителя. Сушат на воздухе. Получают 1.98 г (80%) хроматографически чистого соединения **5a**. Т. пл. 250 °С. Найдено, %: С 48.50; Н 3.66; N 28.37. $C_{10}H_9N_5O_3$. Вычислено, %: С 48.58; Н 3.64; N 28.34. Выход соединения **5b** 2.33 г (77%). Т. пл. 232–238 °С. Найдено, %: С 55.43; Н 5.63; N 23.09. $C_{14}H_{17}N_5O_3$. Вычислено, %: С 55.45; Н 5.61; N 23.10.

1-Оксиды 2-(4-R-фенил)-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-5,7-(4H,6H)-диона (6a,b). К раствору 60 ммоль $K_3[Fe(CN)_6]$ в 100 мл воды добавляют при перемешивании 10 ммоль соединения **5a** и небольшими порциями насыщенный водный раствор 60 ммоль гидроксида натрия. Перемешивание продолжают до исчезновения окраски исходного соединения, затем реакционную смесь нейтрализуют уксусной кислотой. Осадок отфильтровывают,

промывают водой. Перекристаллизовывают из спирта. Получают 1.84 г (75%) соединения **6a**. Т. пл. >300 °С. Найдено, %: С 48.95; Н 2.88; N 28.56. С₁₀Н₇N₅O. Вычислено, %: С 48.98; Н 2.86; N 28.57. Выход соединения **6b** 1.8 г (60%). Т. пл. 250–255 °С. Найдено, %: С 55.80; Н 4.95; N 23.27. С₁₄Н₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 55.81; Н 4.98; N 23.25.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Иващенко, О. Н. Гаричева, *XГС*, 579 (1982).
2. W. Pfeleiderer, K. H. Schundehutte, *Liebigs Ann. Chem.*, **612**, 158 (1958).
3. F. Yoneda, T. Nagamatsu, *Synthesis*, No. 2, 177 (1975).
4. G. W. Whitehead, J. J. Traverso, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3971 (1960).
5. H. Sun, Ch. Zhi, G. E. Wright, D. Ubiali, M. Pregnotato, A. Verri, F. Focher, S. Spadari, *J. Med. Chem.*, **42**, 2344 (1999).
6. W. Traube, *Ber.*, **33**, 3035 (1900).
7. K. Burger, *Talanta*, **8**, 77 (1961).
8. F. Yoneda, Y. Sakuma, M. Ueno, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 415 (1973).
9. F. Yoneda, Y. Sakuma, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 993 (1973).
10. C. Temple, C. L. Kussner, J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **10**, 2086 (1967).

Физико-химический институт
им. А. В. Богатского НАН Украины,
Одесса 65080
e-mail: ivanov.u@paco.net

Поступило в редакцию 27.07.2001