

О. Г. Худина¹, Я. В. Бургарт^{1*}, В. И. Салоутин¹**2-МЕТИЛСУЛЬФАНИЛ-6-ПОЛИФТОРАЛКИЛПИРИМИДИН-4-ОНЫ:
СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ**

Усовершенствованы условия синтеза 2-метилсульфанил-6-полифторалкилпиримидин-4-онов, позволившие, в частности, увеличить выход трифторметилзамещённого гетероцикла до 96%, а также получить новые полифторалкилзамещённые аналоги. Показано, что для этих гетероциклов при взаимодействии с морфолином или гидразинами характерно нуклеофильное замещение метилсульфанильной группы, приводящее к 2-морфолино- и 2-гидразино-6-полифторалкилпиримидин-4-онам. Взаимодействием 6-трифторметил-2-(2-фенилгидразин)пиримидин-4-она с параформом получен 5-оксо-7-трифторметил-2-фенил-5*H*-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидин-1-ид-2-иум. На основании РСА, спектроскопии ИК и ЯМР установлено лактамное строение синтезированных гетероциклов.

Ключевые слова: гидразины, 2-метилсульфанил-6-полифторалкилпиримидин-4-он, морфолин, нуклеофильное замещение, РСА.

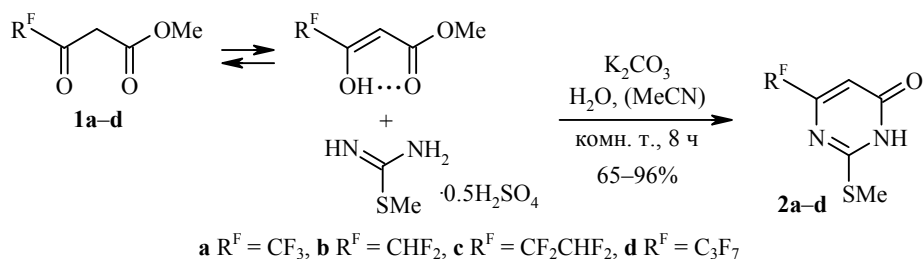
Биологическая активность производных пиримидин-2-тионов, и в частности 2-алкилсульфанилпиримидин-4-онов [1–5], обуславливает значительный интерес как к разработке оптимальных методов их синтеза, так и к химической модификации соединений этого класса.

Для 2-алкилсульфанилпиримидин-4-онов описаны превращения по всем пяти реакционным центрам: атомам азота N-1 и N-3, карбонильному атому кислорода, атому углерода C-5 и алкилсульфанильной группе. Алкилирование 2-метилсульфанилпиримидин-4-онов, в зависимости от условий и алкилирующего агента, реализуются по атомам N-1 [6–8], N-3 [9–11] или карбонильному атому кислорода [9, 11, 12]. Эпоксидирование [13] и ацилирование [14] проходят по атому N-1 лактамного фрагмента. Характерной реакцией для 2-метилсульфанилпиримидин-4-онов является нуклеофильное замещение метилсульфанильной группы на аминогруппу [15, 16]. С бифункциональными реагентами 2-метилсульфанилпиримидин-4-оны способны взаимодействовать по нескольким реакционным центрам: алкилирование $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ даёт смесь *O*- и *N*-алкилпроизводных [17], а 1,2-дибромэтаном – смесь бис-*N,N*-, *N,O*- и *O,O*-изомеров [18]. Сплавление 2-метилсульфанилпиримидин-4-она с гидразидом карбоновой кислоты не ограничивается нуклеофильным замещением группы SMe , а сопровождается циклизацией по атому N-1, давая [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-7(8*H*)-оны [19].

В то же время химические превращения полифторалкилсодержащих 2-метилсульфанилпиримидин-4-онов изучены лишь на незначительном числе примеров превращений 2-метилсульфанил-6-трифторметилпиримидин-4-онов [20–23], что, по-видимому, было обусловлено отсутствием эффективных методов их синтеза.

Ранее 2-метилсульфанил-6-трифторметилпиримидин-4-он (**2a**) получали с выходом 67% конденсацией 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата **1a** с сернокислотой *S*-метилизотиомочевинной в щелочных условиях [24, 25]. Проведение синтеза в водном растворе K_2CO_3 (вместо 10% NaOH) позволило нам повы-

сильный выход целевого гетероцикла **2a** с 67% почти до количественного (96%). Аналогичным способом из 3-оксоэфиров **1b,c** нами получены новые 2-метилсульфанил-6-полифторалкилпиримидиноны **2b,c** с выходами 81–92%. В случае гептафторпропилсодержащего аналога **2d** выход составил 40% и только при проведении реакции в водно-ацетонитрильном растворе его удалось повысить до 65%.



Синтезированные пиримидины **2a–d** могут существовать в четырёх таутомерных формах **A–D** из-за возможного участия в кето-енольной и/или аминно-иминной таутомерии (рис. 1).

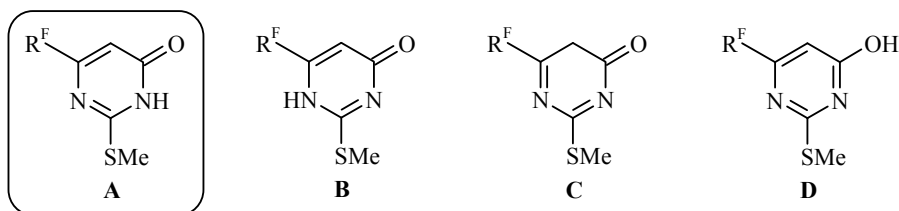


Рис. 1. Таутомерные формы пиримидинов **2**

По данным РСА (рис. 2), соединение **2a** в кристаллах существует в амидной форме (изомер **A**) в виде димеров, образующихся за счёт двойного межмолекулярного взаимодействия карбонильной группы C(4)=O(1) одной молекулы с аминной группой N(3)–H другой молекулы и наоборот (O(1)··HN(3)' 1.738 Å).

Исследование ИК спектров соединений **2a–d** для растворов в $CHCl_3$ и для кристаллов показало их идентичность. Характеристичными сигналами для них являются полосы поглощения, соответствующие валентным и деформационным колебаниям аминной группы (3103–3226 и 1583–1627 cm^{-1}) и карбонильной группы (1663–1684 cm^{-1}).

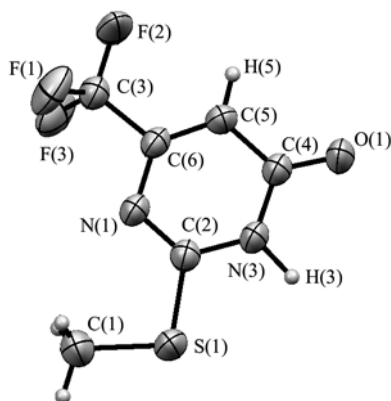


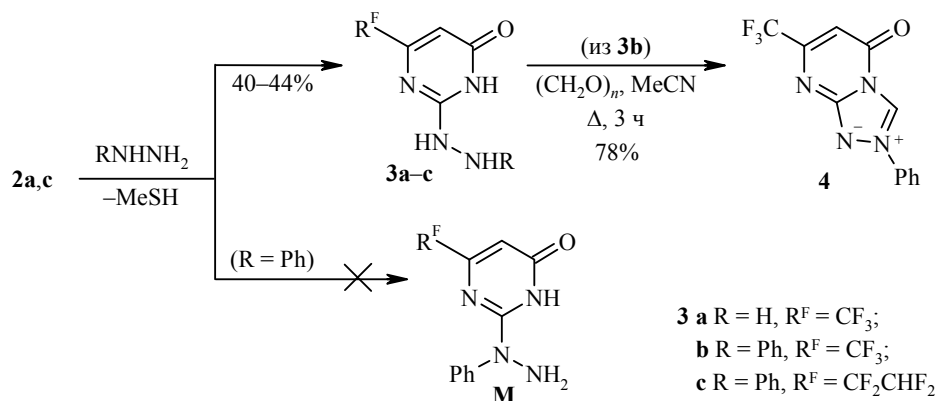
Рис. 2. Молекулярная структура соединения **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

По данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{19}F , соединения **2a–d** в растворах ДМСО- d_6 и CDCl_3 существуют в виде одного изомера, для которого в спектре ЯМР ^1H характерными являются сигналы протонов метильной группы при ~ 2.50 м. д., метинового протона при 6.31–6.64 м. д. и слабopольного сигнала аминного или гидроксильного протона при 13.02–13.44 м. д.

На основании этих данных можно сделать вывод об отсутствии таутомерии и существовании соединений **2a–d** в растворах в виде только одного "амидного" изомера **A**.

Данные по биологической активности нефторированных 2-гидразинопиримидинов [26, 27] побудили нас изучить возможность синтеза их полифторалкильных аналогов реакцией нуклеофильного замещения метилсульфанильной группы в соединениях **2a,c** на гидразинную группу.

Реакцией 2-метилсульфанил-6-трифторметилпиримидин-4-она (**2a**) с 40% водным гидразингидратом в кипящем ацетонитриле был получен 2-гидразинопиримидин **3a** с выходом 21%. Проведение синтеза при кипячении в 2-пропанолe позволило повысить выход соединения **3a** до 42%.



Реакция пиримидина **2a** с фенилгидразином осуществима в 2-пропанолe при 135°C , а 6-тетрафторэтилзамещенного аналога **2c** – в *n*-бутанолe при 160°C под действием микроволнового облучения. При этом соединения **3b,c** получены с выходами 40–44%.

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{19}F , зарегистрированных в ДМСО- d_6 или CDCl_3 , свидетельствуют о существовании соединений **3a–c** в растворах только в одной из нескольких теоретически возможных таутомерных форм (рис. 3).

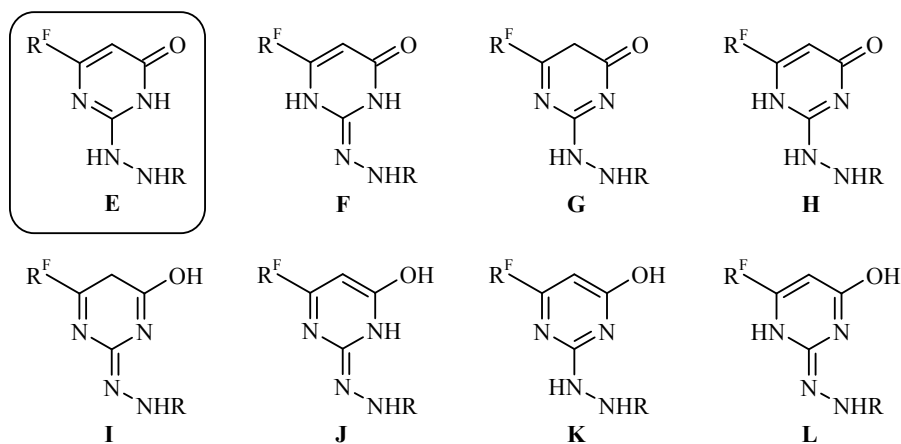


Рис. 3. Таутомерные формы пиримидинов **3**

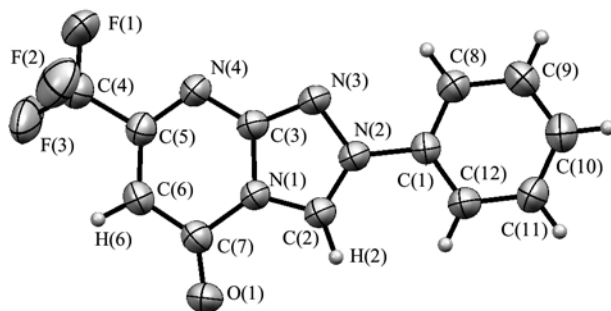


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

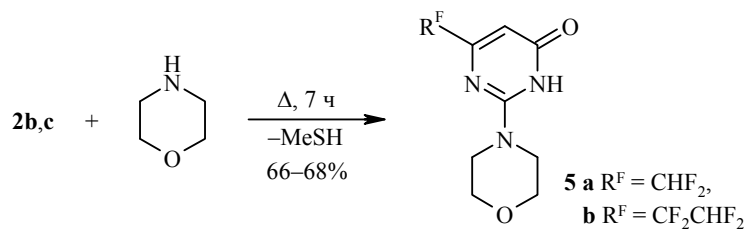
Присутствие в спектрах ЯМР ^1H сиглетного сигнала метинового протона при 5.44–6.02 м. д. и уширенных слабопольных сиглетных сигналов amino- или гидроксигрупп позволяют исключить из рассмотрения таутомеры **G** и **I**, имеющие метиленовую группу.

Для соединений **3a–c** в ИК спектрах, зарегистрированных в твёрдом состоянии и в растворе в CHCl_3 , характеристичными являются полосы поглощения при 3360–3090 и 1651–1608 cm^{-1} (амид II) и при 1667–1672 cm^{-1} (амид I), что позволяет исключить из рассмотрения гидроксиформы **I–L**. Интенсивный характер полос деформационных колебаний аминогрупп (амид II) указывает на их принадлежность амидным формам **E** или **F**. Отсутствие в ИК спектре дополнительной полосы поглощения изолированной связи $\text{C}=\text{N}$ в области 1665–1630 cm^{-1} формы **F** позволяет для соединений **3a–c** предпочесть структуру aminoамидного изомера **E**.

Фенилгидразин может вступать в реакцию нуклеофильного замещения как первичной, так и вторичной аминогруппой [28], образуя изомерные 2-(1-фенилгидразино)пиримидиноны **M** или 2-(2-фенилгидразино)пиримидиноны **3b,c**.

Для установления строения продуктов реакции соединений **2a,c** с фенилгидразином мы провели реакцию 2-гидразинопиримидина **3b** с параформом в кипящем ацетонитриле. Выделенный продукт **4** по данным РСА имел структуру мезоиноного 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидин-5-она (рис. 4), который мог образоваться только в результате гетероциклизации 2-фенилгидразинозамещённого гетероцикла **3b** с параформом по амидному N-3 и β -гидразинному атомам азота. Отсюда можно сделать вывод, что в реакцию нуклеофильного замещения метилсульфанильной группы пиримидинонов **2** вступает первичная аминогруппа фенилгидразина.

На примере реакции с морфолином показана возможность нуклеофильного замещения метилсульфанильной группы в 2-метилсульфанил-6-полифторалкилпиримидин-4-онах **2** на фрагмент гетероциклического амина. Наиболее подходящими условиями для получения продуктов замещения **5a,b** оказалось кипячение соединений **2b,c** в избытке морфолина. Данные ИК и ЯМР спектроскопии свидетельствуют о существовании гетероциклов **5a,b** в амидной форме **A**.



Таким образом, нами предложен удобный препаративный метод синтеза 2-метилсульфанил-6-полифторалкилпиримидин-4-онов, что делает эти соединения более доступными в качестве исходных для дальнейших превращений, в частности для использования в реакциях нуклеофильного замещения с аминами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Perkin Elmer Spectrum One с приставками нарушенного полного внутреннего отражения (соединение **4**) или диффузного отражения (остальные соединения). Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединение **3c**), ацетоне- d_6 (соединение **4**) и $\text{DMCO-}d_6$ (остальные соединения). Внутренние стандарты: ТМС (для ядер ^1H) и C_6F_6 (для ядер ^{19}F). Масс-спектры зарегистрированы на газовом хромато-масс-спектрометре Agilent GC 7890A MSD 5975C inert XL EI/CI с кварцевой капиллярной колонкой HP5-MS (диметилполисилоксан 5% фенильных групп, $30\text{ м} \times 0.25\text{ мм}$, толщина пленки 0.25 мкм) и квадрупольным масс-спектрометрическим детектором, ионизация ЭУ (70 эВ). Газ-носитель – гелий, растворитель EtOH. Элементный анализ выполнен на анализаторе Perkin Elmer PE 2400 series II. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления Stuart SMP30. Колоночная хроматография проведена на силикагеле 60 (0.063–0.020 мм) марки Merck. Реакции пиримидинов **2a,c** с фенилгидразином проведены в микроволновой системе для синтеза Explorer 12 (Hybrid) фирмы SEM.

2-Метилсульфанил-6-трифторметилпиримидин-4(3H)-он (2a). К раствору 153 мг (0.55 ммоль) сульфата *S*-метилтиомочевини и 138 мг (1.00 ммоль) K_2CO_3 в 300 мл H_2O добавляют 170 мг (1.00 ммоль) 3-оксоэфира **1a**. Раствор перемешивают 8 ч. Реакционную смесь нейтрализуют 15% AcOH до pH 8. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из AcOH . Выход 96%, белый порошок, т. пл. 178–179 °С (т. пл. 179–180 °С [24], т. пл. 181–182 °С (EtOH) [25]).

Соединения **2b–d** получены аналогично соединению **2a** (в случае соединения **2d** реакцию проводят в смеси H_2O – MeCN , 2:1).

6-Дифторметил-2-метилсульфанилпиримидин-4(3H)-он (2b). Выход 92%, белый порошок, т. пл. 198–199 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3103 ($\text{NH}^{\text{вэл}}$), 1684 ($\text{C}=\text{O}$), 1627 ($\text{NH}^{\text{деф}}$), 1104–1059 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.49 (3H, с, CH_3); 6.31 (1H, с, H-5); 6.67 (1H, т, $J = 54.3$, CHF_2); 13.02 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 41.1 (2F, д, $J = 54.3$, CHF_2). Найдено, %: C 37.65; H 3.05; N 14.41. $\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 37.50; H 3.15; N 14.58.

2-Метилсульфанил-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3H)-он (2c). Выход 81%, белый порошок, т. пл. 152–153 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3011 ($\text{NH}^{\text{вэл}}$), 1663 ($\text{C}=\text{O}$), 1591 ($\text{NH}^{\text{деф}}$), 1125–1102 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.52 (3H, с, CH_3); 6.51 (1H, с, H-5); 6.87 (1H, т, т, $^2J_{\text{H-F}} = 51.8$, $^3J_{\text{H-F}} = 5.8$, $(\text{CF}_2)_2\text{H}$); 13.31 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 23.5 (2F, д, т, $^2J_{\text{F-H}} = 51.8$, $^3J_{\text{F-F}} = 8.4$, CF_2H); 40.4 (2F, уш. с, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$). Найдено, %: C 34.58; H 2.46; N 11.69. $\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 34.71; H 2.50; N 11.57.

6-Гептафторпропил-2-метилсульфанилпиримидин-4(3H)-он (2d). Выход 65%, белый порошок, т. пл. 106–108 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3030 ($\text{NH}^{\text{вэл}}$), 1669 ($\text{C}=\text{O}$), 1583 ($\text{NH}^{\text{деф}}$), 1231–1124 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.49 (3H, с, CH_3); 6.64 (1H, с, H-5); 13.44 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 36.4–36.8 (2F, м, CF_2); 45.5–45.9 (2F, м, CF_2); 82.7 (3F, т, $J = 8.8$, CF_3). Найдено, %: C 31.11; H 1.58; N 9.16. $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_7\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 30.98; H 1.62; N 9.03.

2-Гидразино-6-трифторметилпиримидин-4(3H)-он (3a). А. К раствору 164 мг (0.78 ммоль) соединения **2a** в 8 мл 2-PrOH добавляют 173 мг (3.46 ммоль) 40% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Раствор кипятят в течение 14 ч в колбе с ловушкой, наполненной твердым NaOH , растворитель отгоняют, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl_3).

Б. К раствору 164 мг (0.78 ммоль) соединения **2a** в 8 мл MeCN добавляют 173 мг (3.46 ммоль) 40% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Раствор кипятят в течение 14 ч в колбе с ловушкой,

наполненной твёрдым NaOH. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают MeCN, сушат.

Выход 42% (метод А), 21% (метод Б), белый порошок, т. пл. 165–167 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360, 3090 ($\text{NH}^{\text{вал}}$), 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1651 ($\text{NH}^{\text{деф}}$), 1598, 1485 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1182–1128 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.44 (1H, с, H-5); 7.56 (4H, уш. с, 2NH, NH_2). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 92.5 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 194 $[\text{M}]^+$ (100), 175 $[\text{M}-\text{F}]^+$ (11), 163 $[\text{M}-\text{N}_2\text{H}_3]^+$ (25), 138 (26), 125 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$ (48), 75 (23), 69 $[\text{CF}_3]^+$ (61), 68 (60), 67 (25), 57 (25), 43 $[\text{CONH}]^+$ (29), 42 $[\text{CON}]^+$ (33), 32 $[\text{NH}_2-\text{NH}_2]^+$ (44), 31 $[\text{N}_2\text{H}_3]^+$ (68), 29 (32), 28 $[\text{CO}]^+$ (64). Найдено, %: С 31.21; Н 2.64; N 29.06. $\text{C}_5\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 30.94; Н 2.60; N 28.86.

6-Трифторметил-2-(2-фенилгидразин)пиримидин-4(3H)-он (3b). К раствору 210 мг (1 ммоль) пиримидин-4-она **2a** в 8 мл 2-PrOH добавляют 108 мг (1 ммоль) фенилгидразина. Реакционную смесь нагревают в микроволновом синтезаторе (40 W, 135 °С) в течение 2 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении с использованием ловушки, наполненной твёрдым NaOH. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl_3), а затем дополнительно перекристаллизацией из CH_2Cl_2 . Выход 42%, белый порошок, т. пл. 219–220 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3183, 3311, 3345 ($\text{NH}^{\text{вал}}$), 1677 ($\text{C}=\text{O}$), 1621 ($\text{NH}^{\text{деф}}$), 1587, 1500, 1484 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1190–1141 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.02 (1H, с, H-5); 6.72–6.80 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.20 (2H, уш. с, H-2,6 Ph); 7.95 (1H, с, NH); 9.85 (1H, уш. с, NH); 11.58 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 92.2 (3F, с, CF_3). Найдено, %: С 49.14; Н 3.35; N 20.86. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 48.90; Н 3.36; N 20.73.

6-(1,1,2,2-Тетрафторэтил)-2-(2-фенилгидразин)пиримидин-4(3H)-он (3c). К раствору 242 мг (1 ммоль) пиримидин-4-она **2c** в 8 мл *n*-BuOH добавляют 108 мг (1 ммоль) фенилгидразина. Реакционную смесь нагревают в микроволновом синтезаторе (50W, 160 °С) в течение 2 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении с использованием ловушки, наполненной твёрдым NaOH. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl_3), а затем дополнительно перекристаллизацией из смеси $\text{CCl}_4-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1. Выход 40%, белый порошок, т. пл. 211–212 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311, 3182 (NH), 1667 ($\text{C}=\text{O}$), 1608 ($\text{NH}^{\text{деф}}$), 1584, 1490 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1116–1087 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.82 (1H, с, H-5); 6.14 (1H, т, т, $^2J_{\text{H-F}} = 53.3$, $^3J_{\text{H-F}} = 5.2$, (CF_2)₂H); 6.29 (1H, с, NH); 6.86–6.88 (3H, м, NH, H-3,5 Ph); 7.06 (1H, т, $J = 7.6$, H-4 Ph); 7.33 (2H, т, $J = 7.6$, H-2,6 Ph); 9.66 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 23.4 (2F, д, т, $^2J_{\text{F-H}} = 53.3$, $^3J_{\text{F-F}} = 7.2$, CF_2H); 38.4–38.7 (2F, м, $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$). Найдено, %: С 47.82; Н 3.33; N 18.66. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 47.69; Н 3.34; N 18.54.

5-Оксо-7-трифторметил-2-фенил-5H-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидин-1-ид-2-нум (4). К раствору 270 мг (1.0 ммоль) соединения **3b** в 8 мл MeCN при перемешивании добавляют 36 мг (1.2 ммоль) параформа. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч. Непрореагировавший избыток параформа отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток очищают колоночной хроматографией (элюент $\text{CHCl}_3-\text{EtOH}$, 30:1). Выход 78%, светло-розовый порошок, т. возг. 261–263 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1681 ($\text{C}=\text{O}$), 1625, 1563, 1531, 1511 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1188–1107 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.08 (1H, с, H-6); 7.70–7.77 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 8.20–8.22 (2H, м, H-2,6 Ph); 10.67 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 94.0 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 280 $[\text{M}]^+$ (24), 211 $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$ (10), 104 (26), 93 $[\text{C}_6\text{H}_7\text{N}]^+$ (19), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (100), 69 $[\text{CF}_3]^+$ (22), 65 (18), 64 (17), 51 $[\text{CHF}_2]^+$ (56), 50 $[\text{CF}_2]^+$ (15), 39 (18). Найдено, %: С 51.24; Н 2.51; N 20.16. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 51.44; Н 2.52; N 19.99.

Реакция 2-метилсульфанил-6-полифторалкилпиримидин-4(3H)-онов 2b,c с морфолином (общая меотдика). Смесь 1 ммоль пиримидин-4-она **2b,c** и 4 мл морфолина кипятят в течение 7 ч в колбе с ловушкой, наполненной твёрдым NaOH. Избыток морфолина отгоняют на ротационном испарителе, остаток перекристаллизовывают из 70% EtOH.

6-Дифторметил-2-(морфолин-4-ил)пиримидин-4(3H)-он (5a). Выход 66%, белый порошок, т. пл. 203–205 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3087 ($\text{NH}^{\text{вал}}$), 1674 ($\text{C}=\text{O}$), 1594, 1576, 1509 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1079–1060 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.63 (8H, с, 4 CH_2 морфолин); 5.91 (1H, уш. с, H-5); 6.54 (1H, т, $J = 54.7$, CHF_2); 11.57 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 41.1 (2F, уш. с, CHF_2). Найдено, %: С 46.59; Н 4.82; N 18.16. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 46.76; Н 4.80; N 18.17.

Основные кристаллографические параметры и характеристики уточнения структур соединений 2а, 4

Параметр	Соединение 2а	Соединение 4
Брутто-формула	C ₆ H ₅ F ₃ N ₂ OS	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₄ O
<i>M</i> , г/моль	210.18	280.22
Температура, К	295(2)	295(2)
Длина волны, Å	0.71073	0.71073
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 1	<i>P</i> 1
Параметры ячейки:		
<i>a</i> , Å	5.7796(8)	4.9603(7)
<i>b</i> , Å	7.6046(14)	10.2665(7)
<i>c</i> , Å	9.7626(15)	12.2966(13)
α, град.	84.857(14)	69.997(10)
β, град.	79.584(13)	85.402(10)
γ, град.	89.705(13)	82.111(11)
Объём ячейки, <i>V</i> , Å ³	420.28(12)	582.49(11)
Количество молекул в ячейке, <i>Z</i>	2	2
Плотность, <i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.661	1.598
Коэффициент абсорбции, μ, мм ⁻¹	0.395	0.140
<i>F</i> (000)	212	284
θ _{max}	28.27	26.37
Размер кристалла, мм ³	0.25 × 0.15 × 0.05	0.25 × 0.20 × 0.15
Общее количество отражений	3352	4825
Количество независимых отражений	1974	2311
Количество отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	997	1255
Число уточняемых параметров	154	216
Факторы расходимости (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	<i>R</i> ₁ 0.0447, <i>wR</i> ₂ 0.0895	<i>R</i> ₁ 0.0308, <i>wR</i> ₂ 0.0608
Факторы расходимости (все рефлексы)	<i>R</i> ₁ 0.1042, <i>wR</i> ₂ 0.0978	<i>R</i> ₁ 0.0734, <i>wR</i> ₂ 0.065

2-(Морфолин-4-ил)-6-(1,1,2,2-тетрафторэтил)пиримидин-4(3*H*)-он (5b). Выход 68%, белый порошок, т. пл. 213–214 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3111 (NH^{вал}), 1664 (C=O), 1571, 1498 (C=C, C=N), 1144–1108 (C–F). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.65 (8H, с, 4CH₂ морфолин); 6.03 (1H, уш. с, H-5); 6.83 (1H, т. т, *J* = 52.0, *J* = 5.9, CF₂CF₂H); 11.73 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): 23.1 (2F, д, ²*J*_{F–H} = 52.0, CF₂H); 40.1 (2F, уш. с, CF₂CF₂H). Найдено, %: C 42.95; H 3.96; N 15.01. C₁₀H₁₁F₄N₃O₂. Вычислено, %: C 42.71; H 3.94; N 14.94.

Рентгеноструктурное исследование соединений 2а, 4. Монокристаллы соединения **2а** получены кристаллизацией из CHCl₃, монокристаллы триазоло[4,3-*a*]пиримидин-1-ид-2-иума **4** выращены из EtOH. Рентгенодифракционные эксперименты проведены на дифрактометре Xcalibur 3 с CCD-детектором (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Структуры расшифрованы прямыми методами и последующими фурье-синтезами по программе SHELXS-97 и уточнены МНК в анизотропном полноматричном приближении для всех неводородных атомов по программе SHELXL-97 [29]. Координаты атомов водорода определены помещением их в рассчитанные позиции и уточнением по схеме "наездник". Основные кристаллографические параметры и характеристики уточнения структур соединений **2а, 4** приведены в таблице. Полный набор кристаллографических данных соединений **2а, 4** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 968207 и CCDC 968208 соответственно).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 13-03-00617) и Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-3656.2014.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Nakamura, J. Y. Noh, K. Itoh, S. Fukata, A. Miyauchi, N. Hamada, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**, 2157 (2007).
2. S. Prachayasittikul, N. Sornsongkhram, R. Pingsaew, S. Techatanachai, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul, *Eur. J. Sci. Res.*, **36**, 236 (2009).
3. M. B. Nawrozkij, D. Rotili, D. Tarantino, G. Botta, A. S. Eremiychuk, I. Musmuca, R. Ragno, A. Samuele, S. Zanolli, M. Armand-Ugón, I. Clotet-Codina, I. A. Novakov, B. S. Orlinson, G. Maga, J. A. Esté, M. Artico, A. Mai, *J. Med. Chem.*, **51**, 4641 (2008).
4. M. T. Abdel-Aal, *Arch. Pharm. Res.*, **33**, 797 (2010).
5. H. Gershon, D. D. Clarke, A. T. Grefig, T. E. Anderson, *Monatsh. Chem.*, **121**, 289 (1990).
6. A. A.-H. Abdel-Rahman, A.-A. SH. El-Etrawy, A. E.-S. Abdel-Megied, I. F. Zeid, El S. H. El Ashry, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **27**, 1257 (2008).
7. M. Radi, E. Petricci, F. Corelli, M. Botta, *Heterocycles*, **72**, 79 (2007).
8. A. A.-H. Abdel-Rahman, M. T. Abdel-Aal, *J. Chem. Res., Synop.*, 251 (2002).
9. В. Сядрявичюте, П. Вайнилавичюс, *XTC*, 1525 (1992). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 1304 (1992).]
10. H. R. Bizzo, O. A. C. Antunes, A. L. Gemal, *Heterocycl. Commun.*, **9**, 359 (2003).
11. П. Й. Вайнилавичюс, В. Ю. Сядрявичюте, *XTC*, 1655 (1987). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **23**, 1332 (1987).]
12. А. И. Рахимов, И. Ю. Каменева, М. Б. Навроцкий, Е. С. Титова, С. В. Кудашев, *Журн. общ. химии*, **78**, 828 (2008). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **78**, 971 (2008).]
13. M. M. Heravi, R. Motamedi, *Heterocycl. Commun.*, **11**, 19 (2005).
14. M. R. Shaaban, H. Ishii, T. Fuchigami, *J. Org. Chem.*, **65**, 8685 (2000).
15. А. В. Эркин, В. И. Крутиков, М. А. Чубраев, *Журн. общ. химии*, **74**, 466 (2004). [*Russ. J. Gen. Chem.*, **74**, 423 (2004).]
16. B. Tait, N. A. Powell, M. Cullen, WO Pat. Appl. 2012154880.
17. B. Abarca, C. Soriano, G. Jones, *J. Chem. Res., Synop.*, 158 (1987).
18. В. С. Резник, И. Ш. Салихов, Ю. С. Швецов, Ю. Я. Ефремов, И. Х. Ризванов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 335 (1995). [*Russ. Chem. Bull.*, **44**, 326 (1995).]
19. В. А. Янченко, А. Н. Гурьева, А. Р. Хайрулин, А. М. Демченко, *XTC*, 1296 (2002). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **38**, 1138 (2002).]
20. R. Ringom, E. Axen, J. Uppenber, T. Lundbäck, L. Rondahl, T. Barf, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 4449 (2004).
21. M. L. Maddess, R. Carter, *Synthesis*, **44**, 1109 (2012).
22. Y. Nakagawa, S. Bobrov, C. R. Semer, T. A. Kucharek, M. Hamamoto, US Pat. Appl. 20050038041.
23. H. Mizuno, WO Pat. Appl. 2010134478.
24. R. Domori, Y. Tanaka, S. Miyazaki, JP Pat. Appl. 42014952. *Chem. Abstr.*, **68**, 105224 (1968).
25. H. Gershon, A. T. Grefig, A. A. Scala, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 219 (1983).
26. G. Vasilev, N. Spasovska, A. Spasov, G. Kimenov, *Dokl. Bolg. Akad. Nauk*, **32**, 809 (1979); *Chem. Abstr.*, **92**, 53262 (1980).
27. R. Pelova, N. Spassowska, L. Maneva, S. Taxirov, *Pharmazie*, **42**, 251 (1987).
28. A. S. Shawali, R. H. Hilal, S. El-Sheikh, *Monatsh. Chem.*, **132**, 715 (2001).
29. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

¹ Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: burgart@ios.uran.ru

Поступило 24.03.2014