

В. В. Липсон, С. М. Десенко<sup>а</sup>, В. В. Бородина, М. Г. Широбокова,  
Т. М. Карножицкая, В. И. Мусатов<sup>а</sup>, С. В. Кравченко

2-МЕТИЛТИО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО-  
[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-5- И -7-ОНЫ

Циклоконденсация метилциннаматов и арилиденпроизводных кислоты Мельдрума с 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазолом в ДМФА приводит к 2-метилтио-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-онам. В этилацетате при катализе пиридином реакция с участием арилиденпроизводных кислоты Мельдрума либо их синтетических эквивалентов протекает с образованием смеси 2-метилтио-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5- и -7-онов.

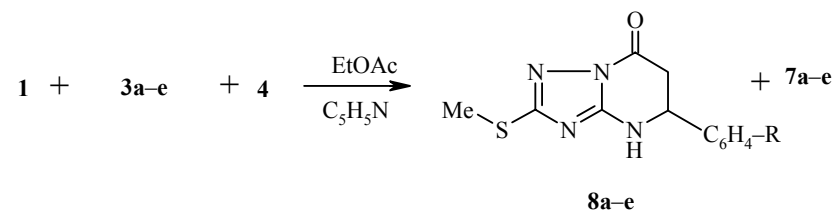
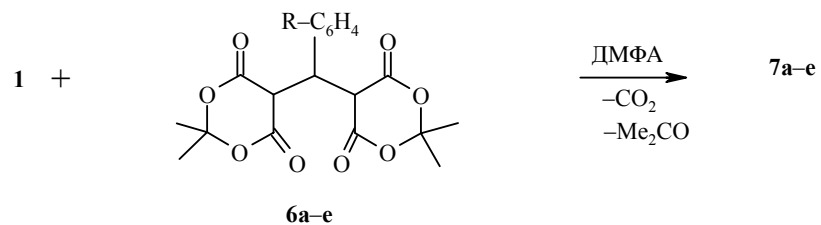
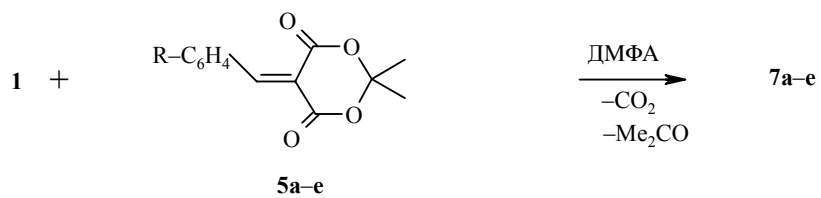
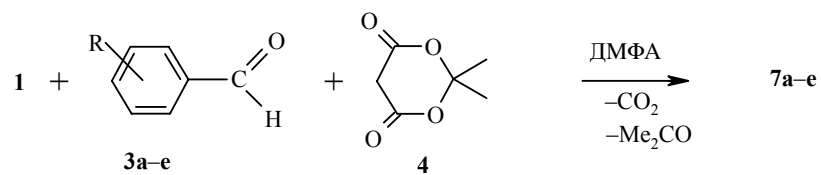
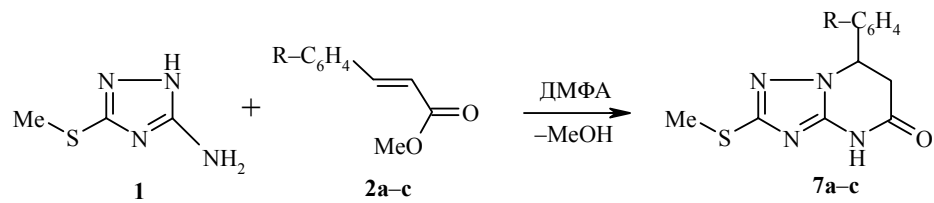
**Ключевые слова:** 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазол, арилиденпроизводные кислоты Мельдрума, метилциннаматы, частично гидрированные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидиноны, циклоконденсация.

Вопросы регионаправленности взаимодействия занимают одно из ключевых мест в изучении циклоконденсаций  $\alpha$ -аминоазолов с карбонильными 1,3-бизэлектрофилами [1–4]. Несмотря на большое количество исследований направления формирования конденсированных азолоазиновых систем, они не утратили актуальности по причине как многообразия условий проведения подобных реакций, так и реагентов, в них используемых.

В настоящей работе изучено взаимодействие 3-амино-5-метилтио-1,2,4-триазола (**1**) с метилциннаматами **2a–c**, замещенными бензальдегидами **3a–e** и кислотой Мельдрума **4**, а также продуктами межмолекулярной конденсации последних – арилметилденпроизводными кислоты Мельдрума **5a–e** и аддуктами Михаэля **6a–e** в различных условиях.

Установлено, что при кипячении в ДМФА амина **1** с эквимольными количествами эфиров **2a–c** образуются 2-метилтио-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-оны **7a–c**. Аналогичные результаты получены и при использовании в качестве биелектрофилов арилиденпроизводных кислоты Мельдрума **5a–e**, аддуктов **6a–e** или их синтетических предшественников – бензальдегидов **3a–e** и кислоты Мельдрума **4**.

В ИК спектрах соединений **7a–e** (табл. 1) имеются полосы, характерные для амидного фрагмента  $\nu_{\text{N-H}}$  (3480–2750  $\text{cm}^{-1}$ ) и  $\nu_{\text{C=O}}$  (1720–1708  $\text{cm}^{-1}$ ), а в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  – сигналы арильных протонов, группы NH и системы АВХ протонов фрагмента –CH–CH<sub>2</sub>– пиримидинового кольца (табл. 2). Расположение сигналов группы NH в слабом поле (11.6–11.7 м. д.) является типичным для тетрагидроазолопиримидинов, содержащих фрагмент NH–C=O [5], и указывает на то, что направленность формирования пиримидинового цикла соответствует ацилированию аминогруппы в молекуле азола **1**, а не его эндоциклического реакционного центра, которое дало бы изомеры **8a–e**.



2, 3, 5-8 a R = H, b R = 4-OMe, c R = 4-Cl, d R = 2,4-(Cl)<sub>2</sub>, e R = 4-NO<sub>2</sub>

Известно, что при взаимодействии амина **1** с этоксиметиленпроизводными кислоты Мельдрума в среде этилацетат–пиридин образуются (1,2,4-триазол-3-иламино)метилендиоксандионы, которые затем циклизуются в 2-метилтио-6-карбокси-7-окси-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины [6]. В подобных условиях реакции аминазола **1** с бензальдегидами **3a–e** и кислотой Мельдрума **4**, а также с продуктами их межмолекулярной конденсации **5a–e** и **6a–e** мы получили смеси тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5- и -7-онов. Соотношение 5- и 7-оксоизомеров **7a–e** и **8a–e** в смесях оценено методом ЯМР. Разделение проведено с помощью дробной кристаллизации из метанола или 2-пропанола. Соединения **7a–e** идентичны полученным в среде ДМФА. Состав и строение продуктов **8a–e** установлены элементным анализом и спектральными методами.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **7a–e** и **8a–e**

Соединение*	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °С	ИК спектр (KBr), $\nu$ , см <sup>-1</sup>	Выход, % (метод)
<b>7a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>21.48</u> 21.54	254–256	3400–2750, 1708, 1608, 1560	29 (А), 27 (Б), 33 (В), 33 (Г)
<b>7b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>19.28</u> 19.31	272–274	3400–2800, 1712, 1608, 1556, 1516	34 (А), 32 (Б), 34 (В), 28 (Г)
<b>7c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> OS	<u>18.94</u> 19.02	265–268	3400–2750, 1714, 1618, 1558	37 (А), 34 (Б), 34 (В), 30 (Г)
<b>7d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>16.95</u> 17.02	157–160	3400–2800, 1714, 1602, 1558	68 (Б), 65 (В), 59 (Г)
<b>7e</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	<u>22.91</u> 22.95	214–217	3400–2750, 1720, 1604, 1520, 1348	36 (Б), 40 (В), 35 (Д)
<b>8a*</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>21.46</u> 21.54	179–182	3440–2800, 1740, 1620, 1540	42
<b>8b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>19.27</u> 19.31	208–210	3450–2900, 1744, 1640	30
<b>8c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> OS	<u>19.04</u> 19.02	212–215	3450–2900, 1744, 1640	63
<b>8d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>16.93</u> 17.02	255–258	3480–2900, 1760, 1612	42
<b>8e</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	<u>22.86</u> 22.95	228–231	3360–2900, 1748, 1628, 1524, 1352	46

\* Относительное содержание 7-оксоизомеров, %: **8a** – 75; **8b** – 83, **8c** – 92; **8d** – 66, **8e** – 91.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 7а–е и 8а–е

Соединение	Химические сдвиги $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)*				
	NH (1H, уш. с)	$\text{H}_{\text{Ar}}$	CH ( $\text{H}_X$ )	$\text{CH}_2$ ( $\text{H}_A, \text{H}_B$ )	$\text{CH}_3$ (3H, с)
<b>7a</b>	11.7	7.1–7.3 (5H, м)	5.67 (1H, т, $J = 4.8$ )	2.86 (1H, д. д, $J_{\text{AB}} = -16.8$ ); 3.45 (1H, д. д)	2.45
<b>7b</b>	11.6	6.9–7.1 (4H, д. д, $J = 8.8$ )	5.58 (1H, т, $J = 4.4$ )	2.88 (1H, д. д, $J_{\text{AB}} = -16.0$ ); 3.31 (1H, д. д)	2.45, 3.70 ( $\text{OCH}_3$ )
<b>7c</b>	11.5	7.1–7.2 (4H, м)	5.67 (1H, д. д, $J_{\text{AX}} = 7.0, J_{\text{BX}} = 5.8$ )	2.84 (1H, д. д, $J_{\text{AB}} = -16.0$ ); 3.34 (1H, д. д)	2.43
<b>7d</b>	11.7	6.9–7.5 (3H, м)	5.89 (1H, д. д, $J_{\text{AX}} = 7.4, J_{\text{BX}} = 6.0$ )	2.86 (1H, д. д, $J_{\text{AB}} = -16.6$ ); 3.38 (1H, д. д)	2.45
<b>7e</b>	11.7	7.4–8.2 (4H, д. д, $J = 8.6$ )	5.83 (1H, д. д, $J_{\text{AX}} = 7.0, J_{\text{BX}} = 5.6$ )	2.96 (1H, д. д, $J_{\text{AB}} = -16.7$ ); 3.40 (1H, д. д)	–**
<b>8a</b>	8.9	7.3–7.6 (5H, м)	4.99 (1H, т, $J = 7.8$ )	3.04 (2H, д, $J_{\text{A2}} = -16.2$ )	2.42
<b>8b</b>	8.8	7.0–7.3 (4H, д. д, $J = 8.4$ )	4.92 (1H, т, $J = 7.6$ )	2.97 (2H, д, $J_{\text{A2}} = -14.4$ )	2.43, 3.74 ( $\text{OCH}_3$ )
<b>8c</b>	8.9	7.3–7.4 (4H, м)	5.00 (1H, т, $J = 7.4$ )	3.03 (2H, м)	2.38
<b>8d</b>	8.8	7.4–7.7 (3H, м)	5.34 (1H, т, 7.8)	2.99 (2H, д, $J_{\text{A2}} = -14.2$ )	2.42
<b>8e</b>	9.0	7.7–8.3 (4H, д. д, $J = 8.8$ )	5.18 (1H, т, $J = 7.6$ )	3.07 (2H, д, $J_{\text{A2}} = -15.4$ )	2.44

\* Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы в ДМСО- $d_6$ .

\*\* Перекрыт сигналами ДМСО.

Соединения **8a–e** не отличаются от **7a–e** содержанием азота (см. табл. 1), но имеют иные температуры плавления и спектральные характеристики. В ИК спектрах триазолопиримидинов **8a–e** полоса  $\nu_{C=O}$  смещена к 1760–1740  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнал группы NH сдвинут по сравнению с таковым у соединений **7a–e** на 2.8–2.7 м. д. в область более сильного поля, что свидетельствует об изменении взаимного расположения групп NH и C=O. Изменяется и характер расщепления сигналов протонов фрагмента  $-\text{CH}-\text{CH}_2-$ : он соответствует системе  $A_2X$ , а не  $ABX$  (табл. 2). На основании приведенных данных соединениям **8a–e** приписано строение 2-метилтио-4,5,6,7-тетрагидро-5-арил-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов.

Таким образом, взаимодействие амина **1** с арилиденпроизводными кислоты Мельдрума **5a–e**, их синтетическими эквивалентами **6a–e** или предшественниками **3a–e** и **4** в ДМФА протекает селективно и приводит к образованию исключительно 5-оксипроизводных тетрагидротриазоло[1,5-*a*]пиримидина. В среде этилацетат–пиримидин образуются смеси 5- и 7-оксипроизводных с преимущественным содержанием последних. Аналогичная зависимость направленности формирования пиримидинового цикла от условий проведения реакции была установлена нами ранее для циклоконденсаций 3-амино-1,2,4-триазола и 2-аминобензимидазола с производными кислоты Мельдрума [7, 8]. Однако ни в одном из описанных ранее случаев [7, 8] не было зафиксировано образование смеси изомерных азолопиримидинов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Specord M-82, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на спектрометре Varian-200 (200 МГц) для растворов в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Контроль состава реакционных смесей и чистоты полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ–метанол–диоксан, 3 : 3 : 4.

### 2-Метилтио-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-он (**7a**).

А. Раствор 0.26 г (2 ммоль) амина **1** и 0.32 г (2 ммоль) метилового эфира коричной кислоты **2a** в 1 мл ДМФА кипятят 5 ч, охлаждают, смешивают с 5 мл 2-пропанола и отфильтровывают 0.15 г соединения **7a**.

Соединения **7b,c** получают аналогично из амина **1** и соответствующих эфиров **2b,c**.

Б. Смесь 0.26 г (2 ммоль) амина **1**, 0.21 г (2 ммоль) бензальдегида **3a** и 0.29 г (2 ммоль) 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диола (**4**) в 0.5 мл ДМФА кипятят 20–25 мин, охлаждают, добавляют 5–7 мл 2-пропанола и отфильтровывают 0.14 г соединения **7a**.

Соединения **7b–e** получают аналогично.

В. Смесь 0.26 г (2 ммоль) амина **1**, 0.46 г (2 ммоль) арилиденпроизводного **5a** [9] в 0.5 мл ДМФА кипятят 20 мин, охлаждают, добавляют 5–7 мл 2-пропанола и отфильтровывают 0.17 г соединения **7a**.

Соединения **7b–e** получают аналогично.

Г. Смесь 0.26 г (2 ммоль) амина **1**, 0.76 г (2 ммоль) аддукта Михаэля **6a** [9] в 1 мл ДМФА кипятят 15–20 мин, охлаждают, добавляют 10–12 мл 2-пропанола и отфильтровывают 0.17 г соединения **7a**.

Соединения **7b–e** получают аналогично.

### Циклоконденсация амина **1** с бензальдегидами и соединением **4** в среде этилацетат–

**пиридин.** Раствор 0.43 г (3 ммоль) соединения **4** и 0.318 г (3 ммоль) бензальдегида **3a** в 1.5 мл этилацетата в присутствии каталитических количеств пиридина перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, прибавляют 0.39 г (3 ммоль) амина **1** и кипятят 30 мин. Охлаждают, образовавшийся осадок отделяют фильтрованием. Он представляет собой смесь 2-метилтио-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она **8a** и 2-метилтио-7-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-она **7a** в соотношении 3 : 1, по данным ЯМР <sup>1</sup>H. ТСХ: **8a** *R<sub>f</sub>* = 0.28, **7a** *R<sub>f</sub>* = 0.21. Смесь разделяют многократной кристаллизацией из метанола.

Соединения **8b–e** получают аналогично.

*Работа выполнена при поддержке ФФИ Украины (проект № 0307/00154).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. А. Кост, *ХГС*, 125 (1980).
2. G. Fisher, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **57**, 81 (1993).
3. С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская, *ХГС*, 579 (1997).
4. С. М. Десенко, В. Д. Орлов, *Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов*, Фолио, Харьков, 1998.
5. S. M. Desenko, V. V. Lipson, O. V. Shishkin, S. A. Komykhov, V. D. Orlov, E. E. Lakin, V. P. Kuznetsov, H. Meier, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 205 (1999).
6. D. G. Lincoln, M. J. Robbins, US Pat. 5061799; *Chem. Abstr.*, **116**, 41475 (1992).
7. В. В. Липсон, В. Д. Орлов, С. М. Десенко, Т. М. Карножицкая, М. Г. Широбокова, *ХГС*, 664 (1999).
8. В. В. Липсон, В. Д. Орлов, С. М. Десенко, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, М. Г. Широбокова, *ХГС*, 1190 (2000).
9. Л. П. Залукаев, И. К. Анохина, М. Г. Можаяев, Деп. в ВИНТИ, № 6606-73 (1973).

*Институт проблем эндокринной патологии  
им. В. Я. Данилевского АМН Украины,  
Харьков 61002  
e-mail: steroid@iper.vl.net.ua*

*Поступило в редакцию 13.08.2002*

<sup>a</sup>*НТК Институт Монокристаллов,  
Харьков 61001, Украина*