

А. А. Яволовский, О. С. Тимофеев, Э. И. Иванов

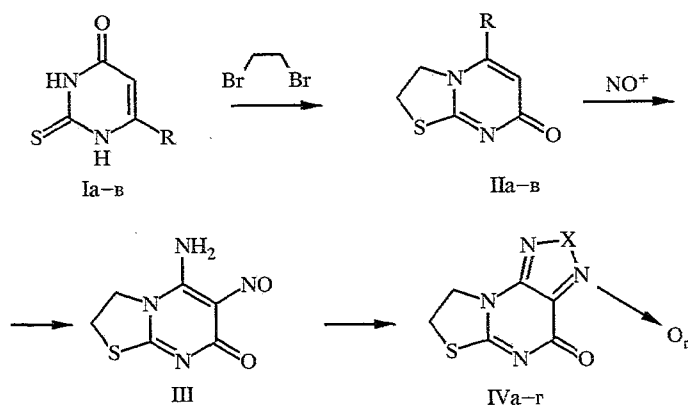
## НОВЫЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

Описаны способы получения новых конденсированных производных пириимидина: 7,8-дигидро-9Н-1,2,5-халькодиазола [3,4-*d*]тиазол [2,3-*b*]пириимидин-4-онов и их N-оксидов.

Интерес к химии полициклических пириимидинов обусловлен широким спектром их биологической активности. Производные пириимидина, аннелированные с оксазолиновым и тиазолиновым гетероциклами, проявляют гастроантисекреторную активность [1], обладают диуретическим действием [2]. Селективная антиаритмическая активность продолжительного действия обнаружена у ряда производных 1,2,5-тиадиазола и их N-оксидов [3].

Цель настоящей работы состоит в разработке удобных способов синтеза полициклических пириимидинов, включающих в качестве структурных элементов тиазолидиновый и халькодиазольный фрагменты, а также их N-оксидов.

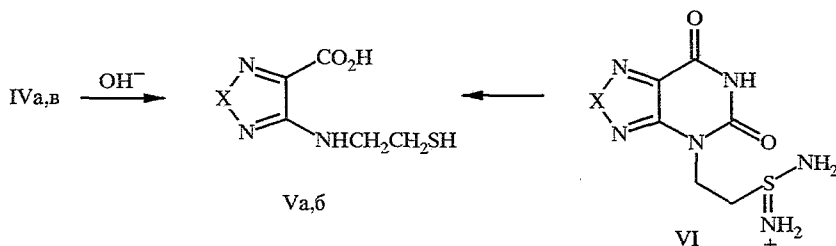
В качестве исходных соединений нами выбраны доступные 2-тиоурацилы (Ia—в), взаимодействие которых с 1,2-дибромэтаном в диметилформамиде без использования оснований приводит при нагревании к продуктам региселективного аннелирования — 2,3-дигидро-4Н-тиазол [2,3-*a*]пириимидин-7-онам II. Соединение IIa в условиях, стандартных для 6-аминоурацилов [4], превращено в 5-амино-6-нитрозурацил III.



I, II a R = NH<sub>2</sub>; б R = H; в R = CH<sub>3</sub>; IV a X = S, n = 0; б X = S, n = 1;  
в X = Se, n = 0; г X = Se, n = 1

Тиазолидиновый фрагмент соединения III оказался достаточно устойчивым к гидролизу, катализируемому кислотами, что позволило получить 7,8-дигидро-9Н-1,2,5-тиадиазола [3,4-*d*]тиазол [2,3-*b*]пириимидин-4-он (IVa) в присутствии избытка соляной кислоты. 1,2,5-Селендиазол IVв получен

действием селенистой кислоты на восстановленный гидросульфитом натрия без выделения диаминопроизводного аминораурил III. N-Оксиды 1,2,5-халькодиазол [3,4-*d*]тиазол [2,6-*b*]пиримидин-4-онов IVб,г получены способом, предложенным нами ранее [5], — обработкой ортонитрозоамина III монохлоридом серы или селена в диметилформамиде.



Прямым доказательством ангулярного строения соединений IV может служить тот факт, что продуктами щелочного гидролиза IVa,в являются 3-(β-меркаптоэтиламино)-1,2,5-халькодиазол-4-карбоновые кислоты Va,б, тогда как в случае линейного строения были бы получены незамещенные 3-амино-1,2,5-халькодиазол-4-карбоновые кислоты.

β-Меркаптоэтилзамещенная кислота Va идентична полученной из изотиоуруниевой соли 4-(β-толуолсульфоэтил)-1,2,5-тиадиазол [3,4-*d*]пиримидин-5,7-(4Н,6Н)-диола VI [6].

Полициклические пиримидины IVa—г представляют собой высокоплавкие вещества, малорастворимые в воде и органических растворителях.

В масс-спектрах тиа- и селендиазолов IVa,в присутствуют интенсивные пики молекулярных ионов (60...75% от базового пика), меньшую интенсивность имеют пики молекулярных ионов их N-оксидов IVб,г, распад которых происходит с выбросом атома кислорода.

Валентные колебания карбонильной группы и скелетные колебания сопряженной гетероциклической системы соединений IVa,в проявляются в виде ряда сильных полос в области 1650...1500 см<sup>-1</sup>. N-Оксиды характеризуются двумя полосами поглощения в более высокочастотной области: 1740, 1700 для соединения IVб и 1730, 1710 см<sup>-1</sup> для соединения IVг.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за чистотой веществ проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-vis 254. Масс-спектры записаны на приборе Varian MAT-112 с прямым вводом образца в ионный источник. Ионизирующее напряжение 70 В, температура камеры ионизации 220 °С. ИК спектры сняты в тонкой пленке с вазелиновым маслом на приборе Spcord-80, УФ спектры записаны на приборе Perkin-Elmer Lambda-9 (в этаноле).

Общая методика получения 6-*R*-2,3-дигидро-4Н-тиазол[2,3-*a*]пиримидин-7-онов (IIa—в). К раствору 10 ммоль 6-*R*-2-тиоурацила Ia—в в 15 мл ДМФА при температуре 140 °С добавляют при перемешивании 1,3 мл (18 ммоль) дибромэтана и продолжают нагревание и перемешивание еще 45 мин. Выпавший гидробромид II отделяют фильтрованием, помещают в 50 мл хлороформа и добавляют триэтиламин до pH 10. Осадок перемешивают 2 ч, отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,8 г (48%) соединения IIa; *T*<sub>пл</sub> 258 °С; *M*<sup>+</sup> 169. ИК спектр: 3500...3000, 1680, 1675, 1610, 1500 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: С 42,56; Н 4,20; N 24,87. С<sub>6</sub>Н<sub>7</sub>Н<sub>3</sub>ОS. Вычислено, %: С 42,60; Н 4,14; N 24,85.

Соединение IIб: 0,7 г (46%); *T*<sub>пл</sub> 222 °С; *M*<sup>+</sup> 154. ИК спектр: 1660, 1625, 1620, 1580, 1550, 1540 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: С 46,70; Н 3,92; N 18,20. С<sub>6</sub>Н<sub>6</sub>Н<sub>2</sub>Н<sub>2</sub>ОS. Вычислено, %: С 46,75; Н 3,90; N 18,18.

Соединение IIв: 0,75 г (45%); *T*<sub>пл</sub> 220 °С; *M*<sup>+</sup> 168. ИК спектр: 1660, 1630, 1580, 1560, 1550 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: С 50,03; Н 4,73; N 16,65. С<sub>7</sub>Н<sub>8</sub>Н<sub>2</sub>ОS. Вычислено, %: С 50,00; Н 4,76; N 16,67.

6-Нитрозо-2,3-дигидро-4Н-5-аминотиазол[2,3-*a*]пиримидин-7-он (III). К 1,7 г (10 ммоль) соединения IIa в 10 мл воды добавляют при перемешивании 1,0 г (20 ммоль) азотистокислого натрия и 1,6 мл уксусной кислоты. Смесь охлаждают, выпавший осадок отделяют фильтрованием, промывают водой и сушат на воздухе. Получают 1,4 г (70%) соединения III;  $T_{пл} > 300$  °C;  $M^+$  198. ИК спектр: 3100...3000, 1760, 1610, 1560, 1540  $см^{-1}$ . Найдено, %: С 36,33; Н 3,05; N 28,30.  $C_6H_6N_4O_2S$ . Вычислено, %: С 36,36; Н 3,03; N 28,28.

7,8-Дигидро-9Н-1,2,5-тиадиазоло[3,4-*d*]тиазол[2,3-*b*]пиримидин-4-он (IVa). Смесь 2 г (10 ммоль) нитрозоурацила III и 16 мл (0,83 моль) гипосульфита натрия нагревают до 60 °C. Добавляют 1,9 мл концентрированной соляной кислоты и кипятят 2 ч при перемешивании. Раствор охлаждают, отделяют осадок фильтрованием и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 1,3 г (61%) соединения IVa;  $T_{пл} 234$  °C;  $M^+$  212. ИК спектр: 1665, 1545, 1500  $см^{-1}$ . УФ спектр (этанол),  $\lambda_{max}$ , нм ( $I_{\epsilon}$ ): 215(4,05), 240(1,75), 290(3,20), 330(3,60). Найдено, %: С 33,95; Н 1,90; N 26,45.  $C_6H_4N_4OS_2$ . Вычислено, %: С 33,96; Н 1,89; N 26,42.

7,8-Дигидро-9Н-1,2,5-селендиазоло[3,4-*d*]тиазол[2,3-*b*]пиримидин-4-он (IVб). К 2 г (10 ммоль) нитрозоурацила III в 20 мл воды добавляют при перемешивании раствор гидросульфита натрия до получения бесцветного раствора. Перемешивание продолжают 30 мин и затем добавляют насыщенный водный раствор 3,2 г (15 ммоль) селенистой кислоты. Выпавший осадок отделяют фильтрованием, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 1,8 г (69%) соединения IVб;  $T_{пл} > 300$  °C;  $M^+$  260. ИК спектр: 1650, 1545, 1500  $см^{-1}$ . УФ спектр (этанол),  $\lambda_{max}$ , нм ( $I_{\epsilon}$ ): 210(3,40), 235(1,50), 240(1,75), 290(0,70), 358(4,00). Найдено, %: С 27,70; Н 1,55; N 21,56.  $C_6H_4N_4OSSe$ . Вычислено, %: С 27,69; Н 1,54; N 21,54.

Н-Оксид 7,8-дигидро-9Н-1,2,5-тиадиазоло[3,4-*d*]тиазол[2,3-*b*]пиримидин-4-она (IVв). К 2 г (10 ммоль) нитрозоурацила III в 25 мл сухого ДМФА при интенсивном перемешивании добавляют 10 мл (12,5 ммоль) монохлорида серы с такой скоростью, чтобы температура реакционной среды не превышала 60 °C. Выпавший осадок отделяют фильтрованием, промывают сероуглеродом, сушат на воздухе. Получают 1 г (44%) оксида IVб;  $T_{пл} > 300$  °C;  $M^+$  228. ИК спектр: 1740, 1700, 1550, 1530, 1500  $см^{-1}$ . УФ спектр (этанол),  $\lambda_{max}$ , нм ( $I_{\epsilon}$ ): 213(4,25), 250 (3,05), 320(2,75), 357(0,80). Найдено, %: С 31,60; Н 1,77; N 24,60.  $C_6H_4N_4O_2S_2$ . Вычислено, %: С 31,58; Н 1,75; N 24,56.

Н-Оксид 7,8-дигидро-9Н-1,2,5-селендиазоло[3,4-*d*]тиазол[2,3-*b*]пиримидин-4-она (IVг). К 2 г (10 ммоль) нитрозоурацила III в 25 мл сухого ДМФА при интенсивном перемешивании добавляют 10 мл (12,5 ммоль) монохлорида селена с такой скоростью, чтобы температура реакционной среды не превышала 40 °C. Осадок отделяют фильтрованием. Получают 1,2 г (42%) оксида IVг;  $T_{пл} > 300$  °C;  $M^+$  276. ИК спектр: 1730, 1710, 1555, 1520  $см^{-1}$ . УФ спектр (этанол),  $\lambda_{max}$ , нм ( $I_{\epsilon}$ ): 210(3,50), 230(3,30), 273(1,75), 327(3,95), 390(1,45). Найдено, %: С 26,10; Н 1,46; N 20,30.  $C_6H_4N_4O_2SSe$ . Вычислено, %: С 26,09; Н 1,45; N 20,29.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mitsuno Sugiyama, Toshiaki Sakamoto, Hiroshi Fukumi*. // *Heterocycles*. — 1989. — Vol. 29. — P. 985.
2. *Monge A., Martiner-Merino V., Sammartin C., Ochoa M. C., Fernandez-Alvarez E.* // *Arz. Forsch.* — 1990. — Bd 40. — S. 1349.
3. Pat. 5032604 USA / *Baldwin John., Claremon David A., Elliot Jason M., Ponticello Gerald S., Remy David C., Selnick Harold G.* // РЖХ. — 1992. — 19093.
4. *Trambe W.* // *Ver.* — 1900. — Bd 33. — S. 3035.
5. А. с. 1566690 СССР / *Иванов Э. И., Яволовский А. А., Кукленко Е. А.* — 1990.
6. *Яволовский А. А., Иванов Ю. Э., Иванов Э. И.* // ХГС. — 1996. — № 8. — С. 1128.