

Соединения **1**, **2** – бесцветные кристаллические вещества, легко растворимые в ДМСО, ДМФА, при нагревании растворимые в спирте, уксусной кислоте, диоксане, нерастворимые в воде.

По-видимому, на первой стадии реакции образуется непредельное соединение **A**, взаимодействие с которым 3-амино-1,2,4-триазола приводит к соединениям **1**, **2**. Структура последних подтверждена данными ЯМР ^1H , ИК спектров и масс-спектрометрии.

ИК спектры получали на приборе UR-20, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Bruker DRX 500 (500 МГц) в ДМСО- d_6 . Масс-спектры снимали на приборе MX-1320, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

3-Бензоил-2-метоксикарбонил-4-(4-нитрофенил)-1,4-дигидропиримидо[1,2-*b*]триазол (1). Смесь 0.01 моль метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты, 0.01 моль 4-нитробензальдегида и 0.01 моль 3-амино-1,2,4-триазола сплавляют на металлической бане при 115–130 °С до прекращения выделения газа, охлаждают, обрабатывают этанолом, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход 1.55 г (38%), т. пл. 200–202 °С (из EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665 (CO), 1740 (COOMe), 3220 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.21 (3H, с, OMe); 6.73 (1H, с, C₄H); 7.40–8.16 (9H, м, аром); 7.78 (1H, с, C₆H); 11.35 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ 405 (33.80). Найдено, %: C 59.25, 59.18; H 3.73, 3.65; N 17.27, 17.32. C₂₀H₁₅N₅O₅. Вычислено, %: C 59.30; H 3.71; N 17.40.

3-Бензоил-2-метоксикарбонил-4-(4-фторфенил)-1,4-дигидропиримидо[1,2-*b*]триазол (2) получают аналогично. Выход 1.35 г (36%), т. пл. 222–224 °С (из EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (CO), 1730 (COOCH₃), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.23 (3H, с, OMe); 6.55 (1H, с, C₄H); 7.08–7.56 (9H, м, аром.); 7.75 (1H, с, C₆H); 11.15 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ 378 (44.48). Найдено, %: C 63.51, 63.48; H 3.99, 4.02; N 14.80, 14.72. C₂₀H₁₅FN₄O₃. Вычислено, %: C 63.55; H 4.00, N 14.85.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 02-03-96415).

В. Л. Гейн, Л. Ф. Гейн^а, Е. П. Цыплякова

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь 614990, Россия
e-mail: pba@degasot.ru

Поступило в редакцию 24.02.2003

^аПермская государственная медицинская академия, Пермь, Россия 614000

XГС. – 2003. – № 6. – С. 949

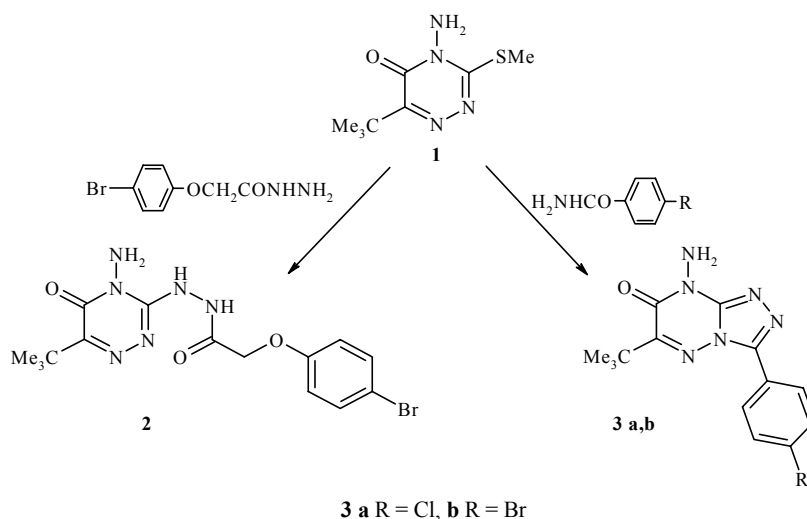
4-АМИНО-6-(*трет*-БУТИЛ)-3-МЕТИЛТИО-4,5-ДИГИДРО-1,2,4-ТРИАЗИН-5-ОН В РЕАКЦИЯХ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ С ГИДРАЗИДАМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Ключевые слова: 8-амино-6-(*трет*-бутил)-3-арил-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]триазин-7-он, 4-амино-6-(*трет*-бутил)-3-метилтио-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-он, нуклеофильное замещение.

Известные методы синтеза производных [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]-[1,2,4]триазина основаны на взаимодействии 3-гидразино-4,5-дигидро-[1,2,4]триазин-5-она с карбоновыми кислотами [1, 2], ортомуравьиным эфиром [3], бромцианом [4] или ароматическими изотиоцианатами [5].

Ранее нами было показано [6], что при сплавлении 4-гидрокси-6-метил-2-метилтиопиримидина с гидразидами ароматических кислот нуклеофильное замещение метилтиогруппы сопровождается спонтанной циклизацией с образованием производных 3-арил-5-метил-7,8-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-7-она.

С целью дальнейшего изучения нуклеофильного замещения метилтиогруппы на остатки гидразидов карбоновых кислот было проведено сплавление 4-амино-6-(*трет*-бутил)-3-метилтио-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-она (**1**) с гидразидом 2-(4-бромфенокси)уксусной кислоты при 150–160 °С. Найдено, что оно сопровождается интенсивным выделением метантиола и приводит к образованию *N*¹-[4-амино-6-(*трет*-бутил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]-*N*²-[2-(4-бромфенокси)ацетил]гидразина (**2**). Наличие в спектре ЯМР ¹H соединения **2** двухпротонного синглета группы N–NH₂ при 6.11 м. д. и двух уширенных сигналов группы NH–NH при 10.2 и 11.9 м. д. свидетельствует о том, что реакция останавливается на стадии нуклеофильного замещения метилтиогруппы без дальнейшей циклизации.



Напротив, в случаях сплавления (метилтио)триазина **1** с гидразидами *n*-хлор(бром)бензойных кислот нуклеофильное замещение метилтиогруппы на фрагмент гидразида сопровождается спонтанной циклизацией с образованием бициклических соединений **3a,b**. Наличие в соединении **1** аминогруппы в положении 4 позволяет предположить два направления циклизации, но присутствие в спектрах ЯМР ¹H двухпротонного синглета N-аминогруппы в области 6.02–6.06 м. д. четко указывает на образование только 8-амино-6-(*трет*-бутил)-3-арил-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]-[1,2,4]триазин-7-онов **3a,b**.

Спектры ЯМР ¹H снимали в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС, рабочая частота 300 МГц.

***N*¹-[4-Амино-6-(*трет*-бутил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил]-*N*²-[2-(4-бромфенокси)ацетил]гидразин (**2**)**. Смесь 2.14 г (0.01 моль) соединения **1** и 2.45 г (0.01 моль) гидразида 2-(4-бромфенокси)уксусной кислоты нагревают на масляной бане в течение 7–8 ч при 150–160 °С до прекращения выделения метантиола. После охлаждения реакцию смесь растирают с 2-пропанолом, осадок отфильтровывают и высушивают.

Выход 2.42 г (59%). Т. пл. 254–255 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.29 (9H, с, C(CH₃)₂); 4.63 (2H, с, OCH₂); 6.11 (2H, с, NH₂); 6.97 и 7.46 (4H, два д, C₆H₄); 10.20 (1H, с, NH); 11.90 (1H, с, NH). Найдено, %: Br 19.3; N 20.2. C₁₅H₁₉BrN₆O₃. Вычислено, %: Br 19.5; N 20.4.

8-Амино-6-(трет-бутил)-3-(4-хлорфенил)-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]-триазин-7-он (3а) получают аналогично соединению **2а** из эквимольных количеств **1** и гидразида 4-хлорбензойной кислоты. Выход 52%. Т. пл. 247–248 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.42 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.06 (2H, с, NH₂); 7.66 и 8.18 (4H, два д, C₆H₄). Найдено, %: Cl 11.5; N 26.2. C₁₄H₁₅ClN₆O. Вычислено, %: Cl 11.4; N 26.4.

8-Амино-6-(трет-бутил)-3-(4-бромфенил)-7,8-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4]-триазин-7-он (3б) получают аналогично соединению **2а** из эквимольных количеств соединения **1** и гидразида 4-бромбензойной кислоты. Выход 64%. Т. пл. 259 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.48 (9H, с, C(CH₃)₃); 6.02 (2H, с, NH₂); 7.67 и 8.15 (4H, два д, C₆H₄). Найдено, %: Br 22.1; N 22.8. C₁₄H₁₅BrN₆O. Вычислено, %: Br 22.0; N 23.1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. A. Zaher, H. Jahine, O. Sherif, R. Mohammady, *Indian J. Chem.*, **17B**, 316 (1979).
2. R. I. Trust, J. D. Albright, F. M. Lovell, N. A. Perkinson, *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 1393 (1979).
3. A. Dornow, H. Pietsch, P. Marx, *Chem. Ber.*, **97**, 2647 (1964).
4. R. I. Trust, J. D. Albright, US Pat. 4159375; *Chem. Abstr.*, **91**, 123758 (1979).
5. W. P. Heilman, J. M. Gullo, US Pat. 4298789; *Chem. Abstr.*, **99**, 105285 (1983).
6. В. А. Янченко, А. Н. Гурьева, А. Р. Хайрулин, А. М. Демченко, *ХГС*, 1296 (2002).

В. В. Кислый, В. А. Янченко, А. М. Демченко

Черниговский государственный педагогический
университет им. Т. Г. Шевченко,
Чернигов 14038, Украина
e-mail: demch@cn.relc.com

Поступило в редакцию 29.10.2002