

## СИНТЕЗ 2-ГИДРАЗИНИЛ-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИНА

© 2019 г. А. К. Ширяев\*, Е. А. Лашманова, А. В. Трофимова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», 443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская 244  
\*e-mail: shiryayev.ak@samgtu.ru

Поступила в редакцию 7 ноября 2018 г.  
После доработки 11 ноября 2018 г.  
Принята к публикации 16 декабря 2018 г.

2-Гидразинил-1,6-дигидропиримидин синтезирован из 2-(этоксиметилиден)-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-3(2*H*)-она.

**Ключевые слова:** пиримидин, тиазолопиримидин, нуклеофильное замещение, производные гидразина, нитрозирование, этоксиметилиденовые производные.

**DOI:** 10.1134/S0514749219030108

Синтез пиримидинов с помощью реакции Биджинелли [1] привлекает внимание многих химиков из-за простоты метода и доступности исходных реагентов [2–6]. Вместе с тем, применить гуанидин или аминогуанидин в реакции Биджинелли не удаётся, и соответствующие 2-амино- и 2-гидразинил-1,6-дигидропиримидины были синтезированы конденсацией защищённого гуанидина с последующей депротекцией [7] или замещением хорошей уходящей группы при С<sup>2</sup> дигидропиримидинового цикла на гидразинильную или аминогруппу [7–10]. Замещением пиразолильной группы на остаток аммиака или первичного амина был получен ряд 2-амино-1,6-дигидропиримидинов из *N*<sup>1</sup>-Вос-2-(1*H*-пиразол-1-

ил)-1,6-дигидропиримидинов [7, 8]. Реакция более доступного 2-(бензилсульфанил)-1,6-дигидропиримидина **1** [9] или этил(1,6-дигидропиримидин-2-илсульфанил)ацетатов **2** [10] с гидразин-гидратом даёт 2-гидразинил-1,6-дигидропиримидины **3** и **4** (схема 1). Интересно отметить, что из 2-гидразинилпиримидинов **4** были получены 2-(1*H*-пиразол-1-ил)пиримидины [10], используемые для синтеза 2-амино-1,6-дигидро-пиримидинов [7, 8].

Ранее нами было найдено, что этил(1,6-дигидропиримидин-2-илсульфанил)ацетаты **2** неустойчивы в растворе в виде свободных оснований и легко превращаются в тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-оны [11], следовательно, последние должны давать

Схема 1.

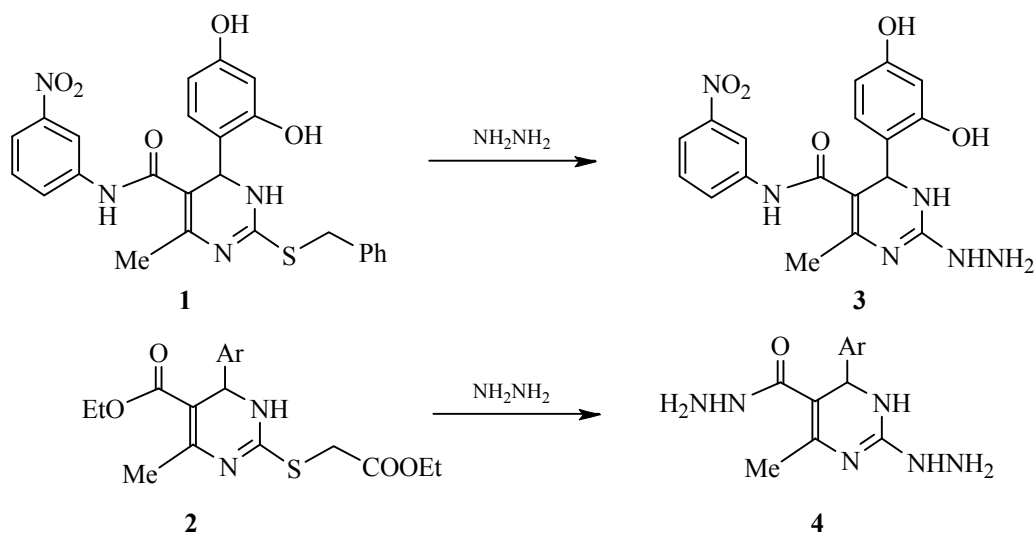
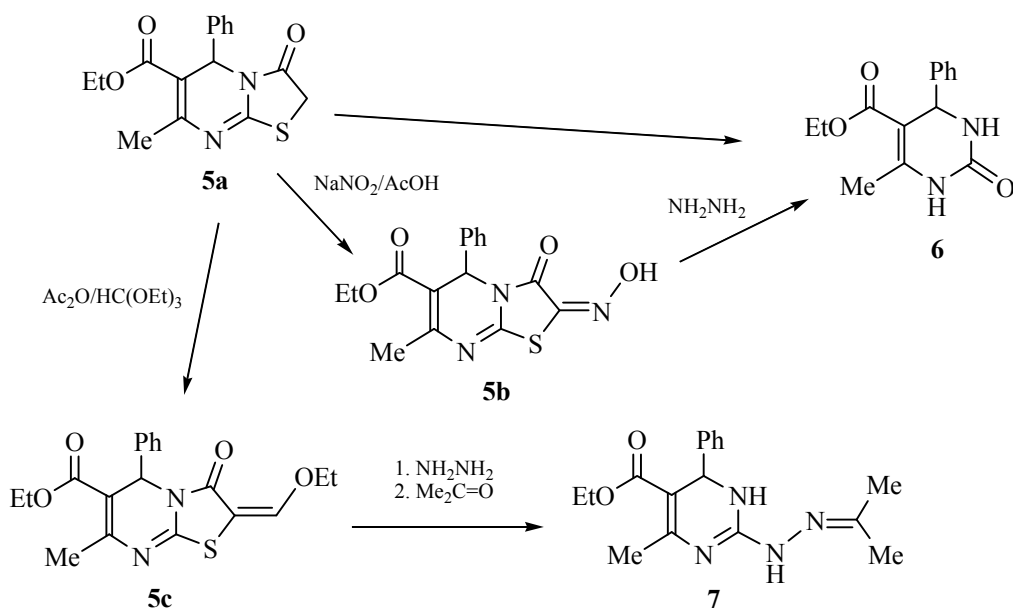


Схема 2.



2-гидразинил-1,6-дигидропиримидины в реакции с гидразин-гидратом. Однако реакция тиазолопиримидина **5a** с гидразин-гидратом привела к известному 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-ону **6** (схема 2); реакция 2-гидроксииминопроизводного **5b**, полученного нитрозированием **5a** [12], также дала пиримидинон **6**. Для получения 2-замещённых 1,6-дигидропиримидинов был синтезирован 2-(этоксиметилен)тиазоло[3,2-*a*]пиримидин **5c** действием этилортоформиата и уксусного ангидрида на тиазолопиримидин **5a**. В результате реакции этоксиметиленового производного **5c** с гидразин-гидратом был получен 2-гидразинил-1,6-дигидропиримидин, выделенный в виде гидразона ацетона **7**. Этоксигруппа 5-(этоксиметилен)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она способна замещаться гидразином [13], а тиазолидиновый цикл тиазоло[3,2-*a*]пиримидина легко раскрывается, например, при действии пиперидина [14]. Гидразин, являясь бинуклеофилом, вероятно, сначала замещает этоксигруппу в тиазолопиримидине **5c**, что способствует дальнейшим превращениям, ведущим к структуре 2-гидразинил-1,6-дигидропиримидина. Данная реакция открывает новый синтетический путь к 2-гидразинил-1,6-дигидропиримидинам.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 с использованием приставки нарушенного внутреннего полного отражения

(НВПО). Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM ECX в растворе  $\text{CDCl}_3$  (внутренний стандарт  $\text{CDCl}_3$ ). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA 3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS MPA100 OptiMelt. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках Silufol UV-254, проявление в парах йода. Тиазоло[3,2-*a*]пиримидины **5a**, **b** синтезированы по известным методикам [12, 15].

**Этил-7-метил-5-фенил-2-(этоксиметилен)-5H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2H)-он-6-карбоксилат (5c)**. Смесь 1.00 г (3.16 ммоль) тиазолопиримидина **5a**, 1.65 мл (9.91 ммоль) этилортоформиата и 10 мл уксусного ангидрида кипятили в течение 5 ч. Избыток уксусного ангидрида и выделившуюся уксусную кислоту отгоняли на масляной бане в вакууме водоструйного насоса, остаток перекристаллизовывали из  $\text{EtOH}$ . Выход 0.40 г (34%), бордовые кристаллы, т.пл. 154–155°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3032 сл ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 2978 сл ( $\text{CH}_{\text{ал}}$ ), 2928 сл ( $\text{CH}_{\text{ал}}$ ), 1703 с ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1632 с ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1607 с ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1533 с ( $\text{C}-\text{C}_{\text{аром}}$ ), 1304 с ( $\text{C}-\text{N}$ ), 1217 с ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1123 с ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1070 с ( $\text{C}-\text{O}$ ), 1013 с ( $\text{C}-\text{O}$ ), 733 с ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 694 с ( $\text{CH}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.17 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.34 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 2.46 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.06–4.14 м (4H,  $2\text{CH}_2\text{O}$ ), 6.1 с (1H, CH), 7.25–7.35 м (6H, Ph+OCH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 15.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.1 (CH), 60.4 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 72.2 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 101.4 ( $\text{C}=\text{CHOEt}$ ),

108 (C=O), 127.9 (CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 140.7 (C, Ph), 153.0 (C=CCH<sub>3</sub>), 153.3 (CHOEt), 157.5 (SCNN) 165.3 (NC=O), 165.7 (COOEt). Найдено, %: C 61.38; H 5.49; N 7.40; S 8.53. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 61.27; H 5.41; N 7.52; S 8.61.

**Этил-6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (6).** К раствору 190 мг (0.6 ммоль) тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **5a** или 210 мг (0.6 ммоль) 2-(гидроксиимино)тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **5b** в 5 мл EtOH при перемешивании добавляли 0.4 мл (8 ммоль) гидразингидрата. Реакционную смесь кипятили 3 часа, затем охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход из **5a** 110 мг (70%), из **5b** 96 мг (61%); белые кристаллы, т.пл. 201–202°C, лит. т.пл. 202–204°C [16]. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3246 с (NH), 3117 с (NH), 2980 ср (CH), 2930 ср (CH), 1726 с (C=O), 1701 с (C=O), 1649 с (C=C), 1223 с (C–O), 1092 с (C–O), 758 ср (CH<sub>аром</sub>), 698 ср (CH<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.15 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.01–4.11 м (2H, CH<sub>2</sub>O), 5.40 с (1H, CH), 5.61 с (1H, NH), 7.20–7.35 м (5H, Ph), 7.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 12.8 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 54.4 (CH), 58.7 (CH<sub>2</sub>O), 100.1 (C=O), 125.2 (CH, Ph), 126.6 (CH, Ph), 127.4 (CH, Ph), 142.3 (C, Ph), 144.8 (C=CCH<sub>3</sub>), 151.7 (OCNN), 164.2 (C=O). Найдено, %: C 64.72; H 6.09; N 10.90. Вычислено, %: C 64.60; H 6.20; N 10.76. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

**Этил-4-метил-2[2-(2-пропилиден)гидразинил]-6-фенил-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилат (7).** Смесь 180 мг (0.48 ммоль) тиазолопиримидина **5c**, 4 мл 2-пропанола и 0.3 мл (6.0 ммоль) гидразингидрата перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), органический слой отделяли и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали при пониженном давлении и оставшееся масло перекристаллизовывали из смеси бензол–петролейный эфир–ацетон, 30:10:1. Выход 68 мг (44%), бледно-розовые кристаллы, т.пл. 147–148°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3030 ср (NH), 2908 с (CH<sub>алл</sub>), 1681 с (C=O), 1660 с (C=N), 1591 с (C–C<sub>аром</sub>), 1223 с (C–O), 1083 с (C–O), 694 с (C–H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.15 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.96 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.00–4.16 м (2H, CH<sub>2</sub>O), 5.55 с (1H, CH), 7.20–7.40 м (5H, Ph), 11.53 уш.с (1H, NH), 12.05 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 14.1 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 54.1 (CH), 60.9 (CH<sub>2</sub>O), 103.8 (C=O),

127.0 (CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 129.2 (CH, Ph), 141.5 (C, Ph), 142.9 (Me<sub>2</sub>C=N), 149.1 (C=CCH<sub>3</sub>), 159.7 (NCNN), 164.6 (COOEt). Найдено, %: C 64.91; H 7.17; N 17.78. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 64.95; H 7.05; N 17.82.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания на научно-исследовательскую работу (4.6764.2017/БЧ).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biginelli P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
2. Вдовина С. В., Мамедов В. А. *Усп. Хим.* **2008**, 77, 1091. [Vdovina S.V., Mamedov V.A., *Russ. Chem. Rev.* **2008**, 77, 1017.] doi 10.1070/RC2008v077n12ABEH003894
3. Wan J.-P., Liu Y. *Synthesis.* **2010**, 23, 3943. doi 10.1055/s-0030-1258290
4. Sandhu S.S., Sandhu J.S. *Arkivoc.* **2012**, i, 66. doi 10.3998/ark.5550190.0013.103
5. Alvim H.G., Lima T.B., de Oliveira A.L., de Oliveira H.C., Silva F.M., Gozzo F.C., Neto B.A. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3383. doi 10.1021/jo5001498
6. Patil R., Chavan J., Beldar A. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* **2016**, 5, 419. doi 10.20959/wjpps201611-7959
7. Nilsson B.L., Overman L.E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7706. doi 10.1021/jo061199m
8. Wagman A.S., Boyce R.S., Brown S.P., Fang E., Goff D., Jansen J.M., Le V.P., Levine B.H., Ng S.C., Ni Z.-J., Nuss J.M., Pfister K.B., Ramurthy S., Renhowe P.A., Ring D.B., Shu W., Subramanian S., Zhou X.A., Shafer C.M., Harrison S.D., Johnson K.W., Bussiere D.E. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 8482. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00922
9. Ibrahim D.A., El-Metwally A.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 1158. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.026
10. El-Mahdy K.M., El-Kazak A.M. *Heterocycles.* **2013**, 87, 41. doi 10.3987/COM-13-12663
11. Ширяев А.К., Колесникова Н.Г., Кузнецова Н.М., Лашманова Е.А. *ХГС.* **2013**, 49, 1812. [Shiryayev A.K., Baranovskaya N.S., Eremin M.S., *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2013**, 49, 1550.] doi 10.1007/s10593-014-1420-8
12. Ширяев А.К., Лашманова Е.А. *ХГС.* **2015**, 51, 377. [Lashmanova E.A., Shiryayev A.K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 377.] doi 10.1007/s10593-015-1710-9

13. Metwally N.H., El-Doseky I.A. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 2683. doi 10.1080/00397911.2015.1100312
14. Lashmanova E.A., Kirdyashkina A.I., Slepukhin P.A., Shiryayev A.K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1099. doi 10.1016/j.tetlet.2018.02.014
15. Ширяев А.К., Барановская Н.С., Ерёмин М.С. *ХТС.* **2012**, *48*, 1662. doi 10.1007/s10593-013-1172-x
16. Alikarami M., Moradi R. *Lett. Org. Chem.* **2015**, *12*, 560. doi 10.2174/1570178612666150528212749

## Synthesis of 2-Hydrazinyl-1,6-dihydropyrimidine

A. K. Shiryayev\*, E. A. Lashmanova, and A. V. Trofimova

*Samara State Technical University, 443100, Russia, Samara, Molodogvardeyskaya ul. 244*

*\*e-mail: shiryayev.ak@samgtu.ru*

Received November 7, 2018

Revised November 11, 2018

Accepted December 16, 2018

2-Hydrazinyl-1,6-dihydropyrimidine was synthesized from 2-(ethoxymethylidene)-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(2*H*)-one.

**Keywords:** pyrimidine, thiazolopyrimidine, nucleophilic substitution, hydrazine derivatives, nitroization, ethoxymethylidene derivatives