

УДК 547.792.1 + 547.853.7

***N*-[(3-СУЛЬФАНИЛМЕТИЛ-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ИЛ)-2-СУЛЬФАНИЛАЦЕТАМИД С ТЕРМИНАЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ ЗАМЕЩЕННОГО ПИРИМИДИНА – ПРОДУКТ РЕАКЦИИ 2-[(2-АМИНО-6-МЕТИЛПИРИМИДИН-4-ИЛ)СУЛЬФАНИЛ]-АЦЕТОГИДРАЗИДА С ТРИЭТИЛОРТОФОРМИАТОМ**

© 2019 г. А. В. Еркин*, В. И. Крутиков

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»,
190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр. 26

*e-mail: anerkin@yandex.ru

Поступила в редакцию 28 сентября 2018 г.

После доработки 11 октября 2018 г.

Принята к публикации 4 ноября 2018 г.

Реакция 2-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]ацетогидразида с триэтилортоформиатом в мольном соотношении 1:1 приводит к 2-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]-*N*-{3-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил}ацетамиду.

Ключевые слова: гидразиды, триэтилортоформиат, циклоконденсация, 4*H*-1,2,4-триазолы, пиримидины, сульфанилуксусная кислота, амиды, полуэмпирический метод РМЗ.

DOI: 10.1134/S0514749219030224

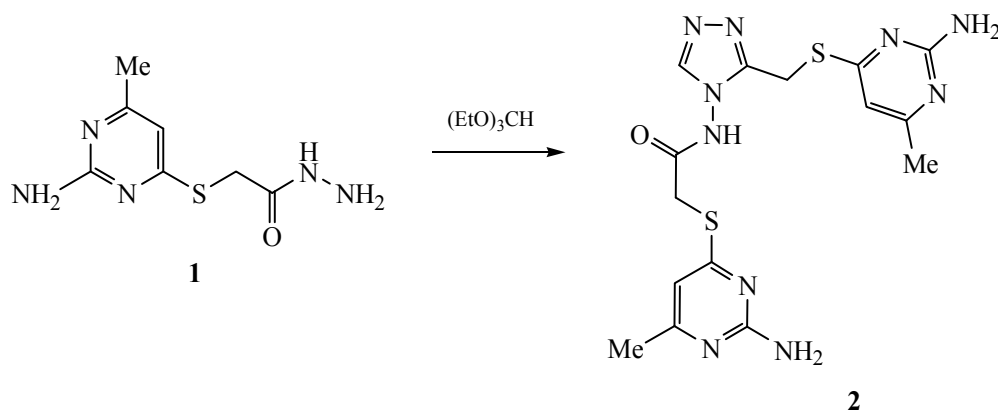
Подобно большинству гидразидов карбоновых кислот различные (пиримидил)ацетогидразиды вступают во взаимодействие с одноуглеродными реагентами (сероуглеродом, этилксантогенатом калия, изотиоцианатами), образуя ожидаемые 5-(пиримидил)метил-1,2,4-триазол- и -1,3,4-окса(тия)диазол-3-тионы и их производные [1–4]. Исключением в ряду указанных реагентов служит триэтилортоформиат, реакция которого с гидразидами карбоновых кислот дает 2-замещенные 1,3,4-оксадиазолы [5], а с гидразидом *S*-{5-ацетил-6-метил-(*E*)-2-[2-(тиофен-2-ил)винил]пиримидин-4-ил}сульфанилуксусной кислоты (мольное соотношение реагентов 1:1, АсОН, кипячение, 3 ч) – необычное соединение, соответствующий 4-[(пиримидин-4-ил)сульфанил]-3*H*-пиразол-3-он [6].

Цель настоящей работы заключалась в установлении структуры продукта взаимодействия гидразида [(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]-уксусной кислоты **1** с триэтилортоформиатом.

Несколькими экспериментами мы показали, что нагревание гидразида **1** с триэтилортоформиатом в условиях, близких к реализованным [6] (мольное соотношение реагентов 1:1, АсОН, 100°C, 3 ч), приводит к единственному соединению, 2-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]-*N*-{3-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил}ацетамиду **2** (схема 1).

Структура соединения **2** надежно подтверждается совместным анализом спектров ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектра и масс-спектра высокого разрешения. В спектре ЯМР ¹H наблюдается двойной набор синглетов протонов групп CH₃ (δ 2.15, 2.16 м.д.), CH₂ (δ 3.94, 4.30 м.д.), C⁵H (δ 6.39, 6.41 м.д.; пиримидиновый цикл) и NH₂ (δ 6.51, 6.55 м.д.). Помимо перечисленных спектр содержит синглеты следующих протонов: кольца триазола, химический сдвиг которого (δ 8.50 м.д.) совпадает с аналогичным параметром гетероциклического протона *N*-(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-

Схема 1.



4-ил)ацетамида **3** [7], и амидной группы (δ 11.53 м.д.). Удвоение сигналов атомов углерода групп CH_3 , CH_2 и пиримидинового цикла характерно также для спектра ЯМР ^{13}C , где из 15 сигналов неэквивалентных атомов располагающиеся при 144.8 и 168.3 м.д. можно отнести к сигналам атомов C^3 кольца триазола [8–10] и группы $\text{C}=\text{O}$ соответственно. В отличие от ИК спектра ацетамида **3**, имеющего нерасщепленную полосу «Амид-I» при 1698 см^{-1} [7], спектр соединения **2** содержит полосу того же происхождения с максимумами 1707 и 1694 см^{-1} , появление которых обусловлено его существованием в виде смеси ротамеров. В масс-спектре высокого разрешения присутствует пик монопротонированной молекулы $[M + \text{H}]^+$ с массовым числом, отвечающим вычисленному.

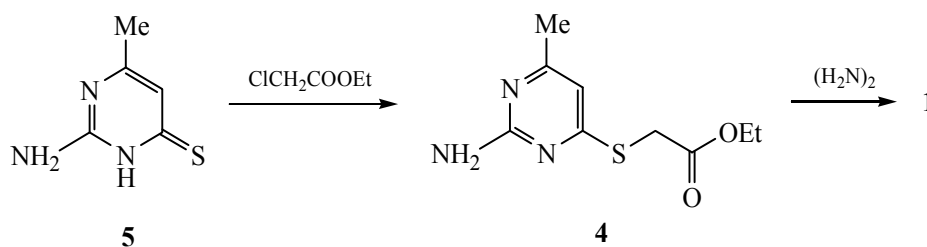
Наряду с тем, что получение 4H-1,2,4-триазолов типа **2** из (пиримидил)ацетогидразидов и триэтилортоформиата до настоящего времени не описаны, образование таких гетероциклов отмечено ранее [11] при использовании гидразидов α -гидроксикарбоновых кислот. Серосодержащие аналоги последних, обладающие незамещенной HS-группой, реагируют с триэтилортоформиатом, давая главным образом смесь производных 1,3,4-тиадиазин-5(6H)-она и 1,3,4-оксадиазола, реже –

бис[(1,3,4-оксадиазол)метил]дисульфиды и продукты деструктивного восстановления исходных соединений, включая свободную серу [12].

Исходный гидразид **1** получен нами гидразином изом этил[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]ацетата **4** избытком гидразингидрата без растворителя при 80°C , а эфир **4**, в свою очередь, – S-алкилированием 2-амино-6-метилпиримидин-4(3H)-тиона **5** [13] этилхлорацетатом в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при той же температуре. Применение более мягких условий гидразинолиза (этанол, 20°C , 2 ч) теряет целесообразность ввиду вызываемого ими почти четырехкратного снижения выхода соединения **1** (схема 2).

Вероятным продуктом первичного взаимодействия гидразида **1** и триэтилортоформиата является этил{[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]ацетил}гидразоноформиат **A**, внутримолекулярная циклизация которого в 4-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]-3H-пирозол-3-он представляется маловероятной. Несмотря на то, что величины зарядов на атомах углерода метиленовой (-0.234) и азометиновой (0.079) групп интермедиата **A** формально благоприятствуют протеканию этой реакции, расстояние между

Схема 2.



указанными атомами оказывается слишком велико, составляя 4.550 Å.

Таким образом, (пиримидил)ацетогидразид **1** и триэтилортоформиат, взаимодействуя в мольном соотношении 1:1, образуют *N*-(3-сульфанилметил-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)-2-сульфанилацетамид **2**, содержащий фрагменты замещенного пиримидина у атомов серы.

2-[(2-Амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]ацетогидразид (1). Смесь 1.2 г (5.28 ммоль) эфира **4** и 0.78 г (15.6 ммоль) гидразингидрата выдерживали при 80°C в течение 40 мин. По охлаждении остаток растирали с 10 мл воды, осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из воды и высушивали при 70°C до постоянной массы. Выход 0.83 г (74%), т.пл. 198°C, R_f 0.29. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1655 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.16 с (3H, Me), 3.69 с (2H, CH₂), 4.31 уш.с (2H, NH₂NH), 6.37 с (1H, CH), 6.51 с (1H, NH₂), 9.12 с (1H, NH₂NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_c , м.д.: 23.73, 30.78, 106.1, 162.8, 166.5, 167.6, 168.3. Найдено, %: С 38.87; Н 5.12; N 32.56. C₇H₁₁N₅OS. Вычислено, %: С 39.42; Н 5.20; N 32.84.

2-[(2-Амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]-*N*-{3-[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил}ацетамид (2). Смесь 0.4 г (1.89 ммоль) гидразида **1** и 0.28 г (1.89 ммоль) свежеперегнанного триэтилортоформиата в 8 мл уксусной кислоты перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После удаления растворителя и выдержки остатка в вакууме (10–15 мм рт.ст.) получили кристаллическую массу, которую растирали с 5 мл воды, осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из смеси вода-этанол (1:1) и высушивали при 70°C до постоянной массы. Выход 0.18 г (42%), т. пл. 232°C (разл.), R_f 0.22. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1707, 1694 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.15 с (3H, Me), 2.16 с (3H, Me), 3.94 с (2H, CH₂), 4.30 с (2H, CH₂), 6.39 с (1H, CH_{пиримидин}), 6.42 с (1H, CH_{пиримидин}), 6.51 с (2H, NH₂), 6.54 с (2H, NH₂), 8.50 с (1H, CH_{триазол}), 11.53 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_c , м.д.: 20.37, 23.68, 23.76, 30.85, 106.1, 106.3, 144.8, 151.3, 162.8, 162.9, 166.6, 166.7, 167.4, 167.5, 168.3. Найдено, *m/z*: 419.1193 [*M* + H]⁺. C₁₅H₁₈N₁₀OS₂. Вычислено, *m/z*: 419.1179.

Этил[(2-амино-6-метилпиримидин-4-ил)сульфанил]ацетат (4). Смесь 1.5 г (10.6 ммоль) тиона

5, 1.3 г (10.6 ммоль) свежеперегнанного этилхлорацетата и 1.5 г (10.8 ммоль) прокаленного карбоната калия в 15 мл абсолютного ДМФА выдерживали при 80°C в течение 1 ч. По охлаждении осадок отфильтровывали, а фильтрат испаряли в вакууме полностью. К остатку прибавляли 15 мл разбавленного (1:1) 25%-ного водного аммиака и 15 мл бензола, тщательно встряхивали и отделяли органический слой. После высушивания над гранулированным хлоридом кальция бензол из органического слоя отгоняли, а остаток выдерживали при 80°C в вакууме (10–15 мм рт.ст.) 30 мин. Твердеющий при охлаждении остаток растирали с 15 мл циклогексана, осадок отфильтровывали, промывали циклогексаном и высушивали в вакууме до постоянной массы. Выход 1.2 г (50%), т. пл. 69°C, R_f 0.81. Аналитический образец соединения **4** готовили перекристаллизацией навески полученного продукта из циклогексана, т.пл. 70°C (эфир **4**, полученный конденсацией 2-амино-4-метил-6-хлорпиримидина с этилсульфанилацетатом, имел т.пл. 71–73°C [14]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1725 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.25 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.2 Гц), 2.23 с (3H, Me), 3.87 с (2H, CH₂), 4.19 к (2H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 4.96 уш.с (2H, NH₂), 6.44 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_c , м.д.: 14.18, 23.62, 31.35, 61.66, 108.3, 161.9, 166.2, 168.1, 169.2. Найдено, %: С 47.31; Н 5.84; N 18.39. C₉H₁₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 47.56; Н 5.77; N 18.49.

Спектры ЯМР ¹H (400 МГц) и ¹³C (100 МГц) регистрировали на спектрометре Bruker Avance III-400 в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃, внутренний стандарт – сигналы остаточных ядер Н и ядер С дейтерированных растворителей. ИК спектры записывали на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S в таблетках KBr. Масс-спектр высокого разрешения получали на квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре Bruker MaXis в режиме положительной электро-спрей-ионизации (температура ионизационной камеры 180°C, напряжение на капилляре 4500 В). Элементный анализ выполняли на анализаторе Leco CHNS-932. Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюируя их смесью 1-бутанол-уксусная кислота-вода, 1:1:1, проявление пятен осуществляли УФ светом с длиной волны λ 254 нм. Расчет зарядов в интермедиате **A** и оптимизацию геометрии его молекулы проводили полуэмпирическим методом РМЗ в соответствии с алгоритмом Флетчера–Ривса

[значение градиента локального минимума полной энергии задавали равным 0.1 ккал/(Å·моль)] в рамках пакета программ HyperChem Release 8.0.8 for Windows Molecular Modeling Systems.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vainilavicius P., Smicius R., Jakubkiene V., Tumkevicius S. *Monatsh. Chem.* **2001**, *132*, 825. doi 10.1007/s007060170070
- Jakubkiene V., Burbuliene M.M., Mekuskiene G., Udrenaitė E., Gaidelis P., Vainilavicius P. *Farmaco.* **2003**, *58*, 323. doi 10.1016/S0014-827X(02)00022-8
- Burbuliene M.M., Jakubkiene V., Mekuskiene G., Udrenaitė E., Smicius R., Vainilavicius P. *Farmaco.* **2004**, *59*, 767. doi 10.1016/j.farmac.2004.05.007
- Burbuliene M.M., Sakociute V., Vainilavicius P. *Arkivoc.* **2009**, 281. doi 10.3998/ark.5550190.0010.c24
- Patel K.D., Prajapati S.M., Panchal S.N., Patel H.D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 1859. doi 10.1080/00397911.2013.879901
- Moustafa A.H., Saad H.A., Shehab W.S., El-Mobayed M.M. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183*, 115. doi 10.1080/10426500701557286
- Yildirim N., Bekircan O. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 160. doi 10.3184/174751913X13603559594859
- Claramunt R.M., Sanz D., Catalan J., Fabero F., Garcia N.A., Foces-Foces C., Llamas-Saiz A.L., Elguero J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1993**, 1687. doi 10.1039/P29930001687
- Sanz D., Perez-Torralba M., Alarcon S.H., Claramunt R.M., Foces-Foces C., Elguero J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1462. doi 10.1021/jo010625v
- Kavlakova M., Bakalova A., Momekov G., Ivanov D. *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 3531. doi 10.1080/00958972.2010.516432
- Zielinski W., Kudelko A., Czardybon W. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1393. doi 10.1002/jhet.5570420720
- Kudelko A. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 3616. doi 10.1016/j.tet.2012.02.071
- Erkin A.V., Gurzhii V.V., Krutikov V.I. *ЖОХ. Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 86. [Erkin A.V., Gurzhii V.V., Krutikov V.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 79.] doi 10.1134/S1070363215010144
- Schwender C.F., Russel E.P. Патент US 4117131. **1978**. www.uspto.gov.

N-(3-Sulfanylmethyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)- 2-sulfanylacetamide with Terminal Moieties of Substituted Pyrimidine Produced by Reaction of 2-[(2-Amino-6-methylpyrimidin-4-yl)sulfanyl]acetohydrazide with Triethylorthoformate

A. V. Erkin* and V. I. Krutikov

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), 190013, Russia, St. Petersburg, Moskovskii pr. 26

**e-mail: anerkin@yandex.ru*

Received September 28, 2018

Revised October 11, 2018

Accepted November 4, 2018

Reaction of 2-[(2-amino-6-methylpyrimidin-4-yl)sulfanyl]acetohydrazide with triethylorthoformate in a 1:1 molar ratio afforded 2-[(2-amino-6-methylpyrimidin-4-yl)sulfanyl]-N-{3-[(2-amino-6-methylpyrimidin-4-yl)sulfanyl]methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl}acetamide.

Keywords: hydrazides, triethylorthoformate, cyclocondensation, 4H-1,2,4-triazoles, pyrimidines, sulfanylacetic acid, amides, PM3 semiempirical method