

А. Д. Шуталев

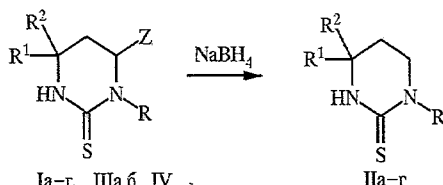
**РЕАКЦИЯ 4-ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ  
ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНОВ С ТЕТРАГИДРОБОРАТОМ  
НАТРИЯ. СИНТЕЗ ШЕСТИЧЛЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ  
ТИОМОЧЕВИН**

Разработан новый способ получения шестичленных циклических тиомочевин, основанный на взаимодействии легкодоступных 4-азидо-, 4-ацетокси- или 4-фенилсульфонилгексагидропиримидин-2-тионов с тетрагидроборатом натрия.

Шестичленные циклические тиомочевины — гексагидропиримидин-2-тионы являются весьма ценным классом органических соединений, привлекающим внимание в связи с их высокой практической значимостью [1] и большим синтетическим потенциалом [1—5]. Основным способом получения этих соединений является взаимодействие 1,3-диаминоalkanов с такими соединениями, как сероуглерод, тиофосген и т. д. [1]. Существенным его ограничением является то, что многие исходные диамины труднодоступны.

Недавно [6] нами разработан простой общий метод синтеза шестичленных циклических тиомочевин, основанный на восстановлении легкодоступных 4-гидрокси- или 4-алкоксигексагидропиримидин-2-тионов и 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов системой  $\text{NaBH}_4\text{—CF}_3\text{COOH}$  в инертных растворителях. Недостатками этого метода являются использование токсичной и агрессивной трифторуксусной кислоты, а также высокая кислотность реакционной среды, необходимая для генерирования реакционноспособных иммониевых интермедиатов из исходных гетероциклических соединений [6]. В отсутствие трифторуксусной кислоты или же в присутствии более слабой уксусной кислоты шестичленные циклические тиомочевины не образуются [6]. В работах [7—10] мы показали, что замещенные гексагидропиримидин-2-тионы, содержащие при атоме  $\text{C}(4)$  азидную, ацетокси- или арилсульфонильные группы, проявляют высокую активность в реакциях с нуклеофильными реагентами, приводящих к образованию соответствующих продуктов замещения при указанном атоме. В развитие этих исследований и с целью разработки нового мягкого метода получения гексагидропиримидин-2-тионов представлялось целесообразным изучить реакции указанных 4-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-тионов с таким N-нуклеофилом, как тетрагидроборат натрия.

Нами показано, что 4-азидогексагидропиримидин-2-тионы (Ia—г) легко реагируют с тетрагидроборатом натрия в ацетонитриле при 20 °С в течение 6...7 ч, в результате чего с выходами 89...100% образуются продукты замещения азидной группы на атом водорода — соответствующие гексагидропиримидин-2-тионы (IIa—г). Оптимальным количеством восстановителя является его двукратный мольный избыток по отношению к исходному азидопиримидину I. В качестве растворителя можно использовать ДМФА, что было продемонстрировано нами на примере взаимодействия азидопиримидина Iб с  $\text{NaBH}_4$  в ДМФА, приводящего к образованию соединения IIб с выходом 95%.



I Z = N<sub>3</sub>, III Z = OAc, IV Z = SO<sub>2</sub>Ph; Ia, IIa R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; Iб, IIб, IIIa, IV R = R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = Me;  
Iв, IIв, IIIб R = R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; Iг, IIг R = H, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me

В качестве исходных соединений для получения гексагидропиримидин-2-тионов могут служить также 4-ацетокси- и 4-арилсульфонилгексагидропиримидин-2-тионы. Так, при взаимодействии 4-ацетокси-пиримидин-2-тионов (IIIa,б) с  $\text{NaNH}_4$  в ацетонитриле ( $20^\circ\text{C}$ , 5...8 ч) с выходами 97...98% получаются соединения IIб,в, а при реакции 4-фенилсульфонилпиримидин-2-тиона (IV) с  $\text{NaNH}_4$  в аналогичных условиях с выходом 85% образуется пиримидин IIб.

Таким образом, описанный в настоящей работе метод получения шестичленных циклических тиомочевин вследствие протекания реакций в мягких, практически нейтральных условиях может служить полезной альтернативой синтезу этих соединений по известному способу [6].

В ИК спектре соединения IIг проявляются все основные особенности спектров других шестичленных циклических тиомочевин [6]. Так, в нем наблюдается широкая полоса поглощения валентных колебаний групп  $\text{N—H}$  при 3195, присутствуют две интенсивные полосы «тиоамид-II» при 1572 и 1544, а также имеется характерная сильная полоса при  $1187\text{ см}^{-1}$ , обусловленная деформационными колебаниями связей  $\text{N—H}$ .

В спектре ПМР соединения IIг в  $\text{CDCl}_3$  наблюдается синглетный сигнал протонов метильных групп при 1,25, мультиплеты протонов 5-Н и 6-Н при 1,70 и 3,01 соответственно, а также два уширенных синглета протонов групп  $\text{NH}$  при 6,63 и 7,05 м. д. Вследствие быстрой инверсии пиримидинового кольца протоны 5-Н, 6-Н и  $\text{N}_{(1)}\text{H}$  соединения IIг образуют пятиспиновую систему  $\text{AA'BB'X}$ . Анализ этой системы с помощью программы расчета теоретических спектров ПМР SIMNMR позволил найти усредненные значения вицинальных констант спин-спинового взаимодействия для  $J_{56}(\text{транс}) = 7,9$ ,  $J_{56}(\text{цис}) = 4,5$ ,  $J_{6-\text{H},\text{NH}} = 2,5$  Гц.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе Shimadzu IR-435 для суспензий в вазелиновом масле. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker MSL-200 (200,13 МГц) для растворов образцов в  $\text{CDCl}_3$ . Калибровку химических сдвигов проводили по сигналу растворителя относительно ТМС ( $\delta$  7,25 м. д. для  $\text{CHCl}_3$ ). Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol в системах хлороформ—метанол, 20 : 1, и эфир—ацетон, 4 : 1, пятна обнаруживали в парах иода.

Исходные 4-азидо- (Ia—г), 4-ацетокси- (IIIa,б) и 4-фенилсульфонилгексагидропиримидин-2-тионы (IV) получали взаимодействием 4-гидрокси-гексагидропиримидин-2-тионов [9, 11, 12] с азидоводородной кислотой в воде, с искусственным ангидридом в пиридине и с бензолсульфиновой кислотой в воде, как описано в работах [7], [9] и [8] соответственно. В реакциях восстановления использовали *транс*-изомеры соединений Iв,г, IIa,б или смесь (97 : 3) *транс* : *цис*-изомеров соединения III и тетрагидроборат натрия фирмы Aldrich.

Гексагидропиримидин-2-тион (IIa). Смесь 0,179 г (1,14 ммоль) 4-азидогексагидропиримидин-2-тиона Ia, 0,086 г (2,28 ммоль) тонкоизмельченного тетрагидробората натрия и 6 мл сухого ацетонитрила перемешивают при  $20^\circ\text{C}$  в течение 7 ч, растворитель отгоняют в вакууме, к твердому остатку добавляют 4 мл воды и осторожно подкисляют конц. соляной кислотой до pH 2...3. Продукт реакции экстрагируют хлороформом (7 × 5 мл), экстракт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель удаляют в вакууме, остаток выдерживают в вакууме до постоянной массы. Получают 0,118 г (89,4%) соединения IIa в хроматографически чистом виде. Образец полностью идентичен соединению, полученному по методике работы [6].

4-Метилгексагидропиримидин-2-тион (IIб). Продукт IIб получают аналогично соединению IIa в хроматографически чистом виде при взаимодействии *транс*-4-азидо-6-метилгексагидропиримидин-2-тиона Ib с тетрагидроборатом натрия в ацетонитриле (выход 97,0%) или в ДМФА (выход 94,7%). Синтезированный образец полностью идентичен соединению, полученному по методике работы [6].

Соединение IIб синтезируют по описанной выше методике также из *транс*-4-ацетокси-6-метилгексагидропиримидин-2-тиона IIIa или 6-метил-4-фенилсульфонилгексагидропиримидин-2-тиона IV с выходами 98,3 и 84,6% соответственно. В последнем случае полученный продукт для дополнительной очистки промывают охлажденным до  $-5^\circ\text{C}$  эфиром.

1,4-Диметилгексагидропиримидин-2-тион (Пв). Продукт Пв получают аналогично соединению Па в хроматографически чистом виде при реакции *транс*-4-азидо-3,6-диметилгексагидропиримидин-2-тиона Ив с тетрагидроборатом натрия в ацетонитриле с выходом 98,9%. Синтезированный образец идентичен соединению, полученному по известной методике [6].

Тион Пв синтезируют также по описанной выше методике из *транс*-4-ацетокси-3,6-диметилгексагидропиримидин-2-тиона (Шб) с выходом 97,4%.

4,4-Диметилгексагидропиримидин-2-тион (Пг). Продукт Пг получают аналогично соединению Па в хроматографически чистом виде с количественным выходом в результате взаимодействия 4-азидо-6,6-диметилгексагидропиримидин-2-тиона Иг с тетрагидроборатом натрия в ацетонитриле.  $T_{пл}$  209...209,5 °С (спирт). ИК спектр: 3195 шир, 1572, 1544, 1341, 1240, 1208, 1187, 712 шир, 635  $см^{-1}$ . Спектр ПМР: 7,05 (1H, уш. с, N<sub>(1)</sub>-H); 6,63 (1H, уш. с, N<sub>(3)</sub>-H); 3,01 (2H, м, J<sub>56(транс)</sub> = 7,9, J<sub>56(цис)</sub> = 4,5, J<sub>6-Н,НН</sub> = 2,5 Гц, 6-Н); 1,70 (2H, м, 5-Н); 1,25 м. д. (6H, с, СН<sub>3</sub>). Найдено, %: С 50,41; Н 8,41; N 19,62. С<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 49,96; Н 8,39; N 19,42.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Кириченко Т. И. // ХГС. — 1983. — № 6. — С. 723.
2. Sharma S. D., Arora S. K., Mehra U. // Indian J. Chem. — 1985. — Vol. 24. — P. 895.
3. Arya V. P., Shenoy S. J. // Indian J. Chem. — 1976. — Vol. 14. — P. 759.
4. Chaudhary H. S., Pujari H. K. // Indian J. Chem. — 1972. — Vol. 10. — P. 766.
5. Chadha V. K. // J. Indian Chem. Soc. — 1977. — Vol. 54. — P. 878.
6. Шуталев А. Д., Комарова Е. Н., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1378.
7. Шуталев А. Д., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 133.
8. Шуталев А. Д., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 228.
9. Шуталев А. Д., Комарова Е. Н., Пагаев М. Т., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1259.
10. Шуталев А. Д. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1389.
11. Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Шингареева А. Г., Дымова С. Ф., Унковский Б. В. // ХГС. — 1985. — № 2. — С. 260.
12. Шуталев А. Д., Пагаев М. Т., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1994. — № 8. — С. 1093.

Государственная академия тонкой химической  
технологии им. М. В. Ломоносова, Москва 117571,  
Россия  
e-mail: shutalev@orc.ru

Поступило в редакцию 23.05.97