

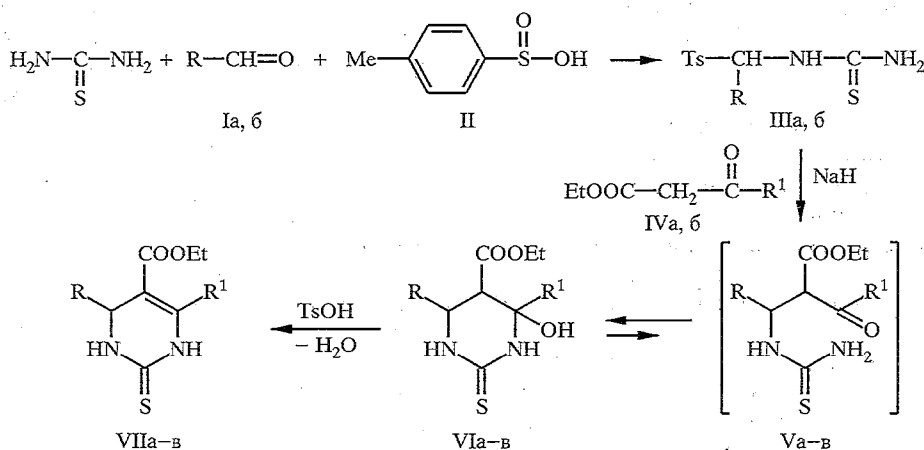
А. Д. Шуталев, В. А. Кукса

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИИ АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЯ В СИНТЕЗЕ ГИДРИРОВАННЫХ ПИРИМИДИН-2-ТИОНОВ

Реакцией тиомочевины, пропионового альдегида или бензальдегида и *n*-толуолсульфиновой кислоты получены α -замещенные N-(тозилметил)тиомочевины. При взаимодействии последних с натрийацетоуксусным эфиром или натрийбензоилуксусным эфиром синтезированы соответствующие 4-гидрокси-5-этоксикарбонилгексагидропириимидин-2-тионы, дегидратацией которых получены 5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-2-тионы.

Ранее [1, 2] мы разработали метод получения 5-ацил-4-гидрокси-6-гидропириимидин-2-тионов, основанный на реакции амидоалкилирования 1,3-дикарбонильных соединений N-(азидометил)- и N-(тозилметил)тиомочевин. В развитие этого исследования представлялось целесообразным изучить возможность использования в синтезе других амидоалкилирующих реагентов, в частности замещенных в α -положение N-(тозилметил)тиомочевин. В настоящем сообщении описано получение этих соединений и их использование в синтезе гидрированных пириимидин-2-тионов.

Нами показано, что тиомочевина реагирует в воде при 20 °С с пропионовым альдегидом (Ia) или бензальдегидом (Iб) и *n*-толуолсульфиновой кислотой (II) (мольное соотношение тиомочевина : I : II = 1 : 1 : 1,1), в результате чего с выходами 84...85% образуется N-(1-тозилпропил)тиомочевина (IIIa) или N-(α -тозилбензил)тиомочевина (IIIб) соответственно. Ранее [3] был описан синтез соединения IIIб из тиомочевины, бензальдегида и *n*-толуолсульфината натрия в присутствии избытка муравьиной кислоты. Однако, поскольку мольное соотношение указанных реагентов было 1 : 2 : 2,2 соответственно, помимо продукта IIIб в значительном количестве образовалась также N,N'-бис(α -тозилбензил)тиомочевина.



I, III a R = Et, б R = Ph. IV a R¹ = Me, б R¹ = Ph. V—VII a R = Et, R¹ = Me;
б R = Ph, R¹ = Me; в R = R¹ = Ph

В результате взаимодействия в ацетонитриле при комнатной температуре тиомочевин IIIa,6 с натрийацетоуксусным эфиром, полученным из ацетоуксусного эфира (IVa) и гидроксида натрия, с выходами 70...82% образуются 6-замещенные 4-гидрокси-4-метил-5-этоксикарбонилгексагидропиримидин-2-тионы (VIa,6) соответственно. Последние являются продуктами самопроизвольной внутримолекулярной циклизации промежуточно получающихся N-(оксоалкил)тиомочевин (Va,6). В аналогичных условиях тиомочевина IIIб при взаимодействии с натрийбензоилуксусным эфиром превращается в 4-гидрокси-4,6-дифенил-5-этоксикарбонилгексагидропиримидин-2-тион (VIb), выход которого составляет 86%. Необходимо отметить, что обе стадии образования продуктов VIa—в — реакция тиомочевин IIIa,6 с анионами СН-кислот IVa,6 и гетероциклизация тиомочевин Va—в — протекают с высокой диастереоселективностью: соединения VIa,в получают в виде единственного стереоизомера, а соединение VIб образуется в виде смеси (88 : 12) двух стереоизомеров.

Синтезированные 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы VIa—в легко дегидратируются при кипячении их растворов в этаноле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты, в результате чего с выходами 49...84% образуются 5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионы (VIIa—в) соответственно.

Строение соединений IIIa,6, VI—VIIa—в установлено по данным ПМР, ИК и УФ спектров (см. экспериментальную часть).

ИК спектры сульфонилтиомочевин IIIa,6 характеризуются наличием ряда широких полос поглощения валентных колебаний групп NH в интервале 3044...3413, присутствием двух интенсивных полос поглощения в области 1530...1609, связанных с колебаниями атомов тиюреидного фрагмента молекул [4], а также наличием двух сильных полос валентных колебаний группы SO₂ в интервалах 1285...1301 и 1135...1139 см⁻¹.

В ИК спектрах 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов VIa—в имеются полосы поглощения валентных колебаний групп NH и OH в интервале 3170...3379, сильная полоса валентных колебаний сложноэфирной карбонильной группы при 1732...1737, а также две интенсивные полосы поглощения «тиоамид-II» в области 1500...1586 см⁻¹. Кроме того, в спектрах пиримидинов VIб,в наблюдаются полосы, обусловленные наличием фенильных заместителей.

Как известно, для 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов возможно явление кольчато-цепной изомерии [2, 5, 6]. На основании отсутствия в ИК спектрах соединений VIa—в в области 1680...1720 см⁻¹ полосы поглощения кетонной карбонильной группы, наличие которой следовало бы ожидать в случае присутствия ациклических изомерных форм Va—в, нами сделано заключение, что в кристаллическом состоянии эти вещества существуют преимущественно в указанной на схеме циклической форме VI.

Характерной особенностью ИК спектров 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов VIIa—в по сравнению со спектрами 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов VIa—в является значительное смещение полосы валентных колебаний сложноэфирной карбонильной группы в длинноволновую область за счет образования сопряженной системы: в спектрах соединений VIIa—в она наблюдается в области 1642...1693 см⁻¹.

В УФ спектрах тионов VIa—в имеются две интенсивные полосы поглощения с максимумами при 206...211 и 248...251 нм, обусловленные присутствием несопряженного тиюреидного хромофора [7]. При переходе от соединений VIa—в к тетрагидропиримидинтионам VIIa—в коротковолновая полоса поглощения сохраняет свое положение, в то время как длинноволновая, связанная с π — π^* -переходом в тиюреидном хромофоре [8], претерпевает значительный bathochromный сдвиг (56...62 нм) и наблюдается при 304...313 нм. Следует отметить, что обе полосы соединений VIIa—в имеют плечо: у полосы при 207...210 оно находится со стороны

длинноволновой части, а у полосы при 304...313 нм — со стороны коротковолновой части и относится, по-видимому, к $\pi-\pi^*$ -переходу в связи $C=C$ [2, 8].

В спектрах ПМР гидроксипиримидинов VIa,в, записанных до их перекристаллизации, присутствует лишь один набор сигналов протонов, свидетельствующий о том, что образуются индивидуальные диастереомеры. На основании КССВ протонов 5-Н и 6-Н (11,9...12,0 Гц) нами сделано заключение об экваториальной ориентации заместителей при атомах углерода $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ рассматриваемых соединений. Наличие экваториально ориентированного заместителя при атоме $C_{(6)}$ подтверждается также КССВ $J_{NH,6} = 0$ Гц, что, как показано в работе [9], возможно лишь при аксиальном положении протона 6-Н. Определить положение заместителей при четвертичном атоме углерода $C_{(4)}$ из спектров ПМР соединений VIa,в не представляется возможным, однако можно предположить, как это сделано в работе [2], что гидроксильная группа в молекулах указанных соединений ориентирована аксиально.

В спектре ПМР тиона VIб наблюдаются два набора сигналов аналогичных протонов, соотношение интегральных интенсивностей которых равно 88 : 12, на основании чего сделан вывод об образовании двух диастереомеров. Анализ КССВ показывает, что основным стереоизомер соединения VIб имеет экваториальное положение заместителей при атомах углерода $C_{(5)}$ и $C_{(6)}$ ($J_{5,6} = 12,0$, $J_{NH,6} = 0$ Гц), а минорный — аксиальную ориентацию заместителя при $C_{(5)}$ и экваториальную ориентацию заместителя при $C_{(6)}$ ($J_{5,6} = 5,2$, $J_{NH,6} = 0$ Гц).

Отсутствие спектральных признаков ациклических изомерных форм Va—в в спектрах ПМР гидроксипиримидинов VIa—в позволило сделать вывод о том, что в растворе ДМСО- D_6 , как и в кристаллическом состоянии (см. выше), эти соединения существуют исключительно в циклической форме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Shimadzu IR-435 для суспензий в вазелиновом масле. Электронные спектры в области 200...400 нм получены на спектрофотометре Beckman DU-6 для растворов в метаноле концентрацией $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker MSL-200 (200 МГц) для растворов образцов в $CDCl_3$ или ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F254 (Merck) в системе хлороформ—метанол, 9 : 1, пятна обнаруживали в парах йода.

N-(1-Тозилпропил)тиомочевина (IIIa). К раствору 1,000 г (13,14 ммоль) тиомочевины в 13 мл воды добавляют 0,764 г (13,15 ммоль) пропионового альдегида и 2,254 г (14,43 ммоль) *n*-толуолсульфиновой кислоты [10]. Полученную гетерогенную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч, охлаждают до 0 °С, осадок продукта отфильтровывают, промывают ледяной водой, гексаном, высушивают. Получают 3,033 г (84,8%) соединения IIIa, которое очищают перекристаллизацией из ацетонитрила. $T_{пл}$ 123,5...124,5 °С (разл.). ИК спектр: 3413, 3315, 3185, 3044 (νNH), 1606, 1570 (тиоамид-II), 1492 ($\nu C=C$), 1301 ($\nu_{as} SO_2$), 1139 ($\nu_s SO_2$), 808 cm^{-1} ($\delta C-N_{аром}$). Найдено, %: С 48,61; Н 5,93; N 10,41. $C_{11}H_{16}N_2O_2S_2$. Вычислено, %: С 48,51; Н 5,92; N 10,29.

N-(α -Тозилбензил)тиомочевина (IIIб). Продукт IIIб получают аналогично соединению IIIa из тиомочевины, бензальдегида и *n*-толуолсульфиновой кислоты. Выход 83,8%. $T_{пл}$ 139,5...140,5 °С (ацетонитрил). Лит. $T_{пл}$ 153...154 °С (этанол) [3]. ИК спектр: 3347 пл, 3270, 3168 (νNH), 1609, 1530 (тиоамид-II), 1493 ($\nu C=C$), 1285 ($\nu_{as} SO_2$), 1135 ($\nu_s SO_2$), 802, 736, 697 cm^{-1} ($\delta C-N_{аром}$).

4-Гидрокси-4-метил-6-этил-5-этоксикарбонилгексагидропиримидин-2-тион (VIa). К смеси 0,049 г (2,06 ммоль) гидрида натрия в 2 мл сухого ацетонитрила при температуре 0 °С и перемешивании в течение 5 мин добавляют по каплям раствор 0,273 г (2,10 ммоль) ацетоуксусного эфира в 2 мл ацетонитрила. К образовавшейся суспензии натрийацетоуксусного эфира добавляют

0,539 г (1,98 ммоль) соединения IIIa, реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч, далее отгоняют в вакууме растворитель. К остатку добавляют 3 мл воды, охлаждают до 0 °С, выпавший осадок продукта отфильтровывают, промывают ледяной водой, высушивают. Получают 0,340 г (69,7%) соединения VIa. $T_{пл}$ 149...150 °С (разл.; этанол). ИК спектр: 3244, 3208 пл (ν NH, ν OH), 1732 (ν C=O), 1586, 1532 пл, 1516 (тиоамид-II), 1179, 1135 $см^{-1}$. Спектр ПМР (DMSO- D_6): 8,56 (1H, уш. с, N(3)-H); 8,07 (1H, уш. с, $J_{NH,6-Ha} = 0$ Гц, N(1)-H); 5,90 (1H, с, OH); 4,15 (1H, д. к, $J_{AB} = 10,8$ Гц, H_A в OCH₂); 4,08 (1H, д. к, H_B в OCH₂); 3,75 (1H, д. т, $J_{5a6a} = 12,0$, $J_{6a,H\alpha} + J_{6-Ha,H\alpha'} = 8,3$ Гц, 6-Ha); 2,40 (1H, д, 5-Ha); 1,59...1,79 (2H, м, CH₂ в 6-C₂H₅); 1,41 (3H, с, 4-CH₃); 1,18 (3H, т, $J = 7,1$ Гц, CH₂CH₃); 0,79 м. д. (3H, т, $J = 7,3$ Гц, CH₃ в 6-C₂H₅). УФ спектр, λ_{max} (lgε): 206 (4,05), 248 нм (4,26). Найдено, %: С 48,57; Н 7,47; N 11,30; S 12,76. C₁₀H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 48,76; Н 7,37; N 11,37; S 13,02.

4-Гидрокси-4-метил-6-фенил-5-этоксикарбонилгексагидропиримидин-2-тион (VIb). Продукт VIb получают аналогично соединению VIa из тиомочевины IIIб и натрияцетоксусного эфира. Выход смеси (88 : 12) диастереомеров VIb 82,4%. $T_{пл}$ 212...213 °С (разл.; этанол). ИК спектр: 3305, 3232, 3186 (ν NH, ν OH), 3087, 3061 (ν C—H_{аром}), 1737 (ν C=O), 1604, 1496 (ν C=C), 1566, 1517 (тиоамид-II), 1235, 1178, 1116, 1082, 754, 693 $см^{-1}$. Спектр ПМР основного диастереомера (DMSO- D_6): 8,76 (1H, уш. с, N(3)-H); 8,36 (1H, уш. с, $J_{NH,6-Ha} = 0$ Гц, N(1)-H); 7,20...7,50 (5H, м, C₆H₅); 6,10 (1H, с, OH); 4,77 (1H, д, $J_{5a6a} = 12,0$ Гц, 6-Ha); 3,92 (1H, д. к, $J_{AB} = 10,9$ Гц, H_A в OCH₂); 3,84 (1H, д. к, H_B в OCH₂); 2,82 (1H, д, 5-Ha); 1,46 (3H, с, 4-CH₃); 0,94 м. д. (3H, т, $J = 7,1$ Гц, CH₃ в C₂H₅). Спектр ПМР минорного диастереомера (DMSO- D_6)*: 8,65 (1H, уш. с, N(3)-H); 8,46 (1H, уш. с, $J_{NH,6-Ha} = 0$ Гц, N(1)-H); 6,27 (1H, с, OH); 4,94 (1H, д, $J_{5-Ha,6-Ha} = 5,2$ Гц, 6-Ha); 3,71 (2H, к, OCH₂); 1,32 (3H, с, 4-CH₃); 0,79 м. д. (3H, т, $J = 7,2$ Гц, CH₂CH₃). УФ спектр, λ_{max} (lgε): 210 (4,36), 250 нм (4,36). Найдено, %: С 57,14; Н 6,32; N 9,43; S 10,65. C₁₄H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 57,12; Н 6,16; N 9,52; S 10,89.

4-Гидрокси-4,6-дифенил-5-этоксикарбонилгексагидропиримидин-2-тион (VIв). Продукт VIв получают аналогично соединению VIa из тиомочевины IIIб и натриябензоилуксусного эфира. Выход 85,7%. $T_{пл}$ 165...166 °С (разл.; этанол). ИК спектр: 3379, 3249, 3170 (ν NH, ν OH), 3072, 3062, 3042 (ν C—H_{аром}), 1733 (ν C=O), 1606, 1589 (ν C=C), 1564, 1500 (тиоамид-II), 1177, 1035, 751, 694 $см^{-1}$. Спектр ПМР (DMSO- D_6): 8,71 (1H, уш. с, N(3)-H); 8,63 (1H, уш. с, $J_{NH,6-Ha} = 0$ Гц, N(1)-H); 7,25...7,55 (10H, м, 4-C₆H₅, 6-C₆H₅); 6,83 (1H, с, OH); 4,94 (1H, д, $J_{5-Ha,6-Ha} = 11,9$ Гц, 6-Ha); 3,50 (1H, д. к, $J_{AB} = 10,5$ Гц, H_A в OCH₂); 3,45 (1H, д. к, H_B в OCH₂); 3,02 (1H, д, 5-Ha); 0,51 м. д. (3H, т, $J = 7,1$ Гц, CH₂CH₃). УФ спектр, λ_{max} (lgε): 211 (4,42), 251 нм (4,25). Найдено, %: С 64,14; Н 5,49; N 7,72; S 9,12. C₁₉H₂₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 64,02; Н 5,66; N 7,86; S 9,00.

6-Метил-4-этил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (VIIa). Раствор 0,103 г (0,42 ммоль) гидроксигексагидропиримидина VIa и 0,008 г TsOH·H₂O в 2 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании в течение 1 ч, охлаждают до -5 °С, осадок отфильтровывают, промывают холодным этанолом, высушивают. Получают 0,047 г (49,4%) соединения VIIa. $T_{пл}$ 150,5...151,5 °С (этанол). ИК спектр: 3316, 3182, 3109 (ν N—H), 1656 (ν C=O), 1575 (тиоамид-II), 1276, 1188, 1122 $см^{-1}$. Спектр ПМР (CDCl₃): 8,10 (1H, уш. с, N(1)-H); 7,60 (1H, уш. с, N(3)-H); 4,32 (1H, д. д. д, $J_{4-H,NH} + J_{4-H,H\alpha} + J_{4-H,H\alpha'} = 14,7$ Гц, 4-H); 4,19 (1H, д. к, $J_{AB} = 11,0$ Гц, H_A в OCH₂); 4,16 (1H, д. к, H_B в OCH₂); 2,30 (3H, с, 6-CH₃); 1,45...1,72 (2H, м, CH₂ в 4-C₂H₅); 1,27 (3H, т, $J = 7,2$ Гц, CH₂CH₃); 0,91 м. д. (3H, т, $J = 7,5$ Гц, CH₃ в 4-C₂H₅). УФ спектр, λ_{max} (lgε): 207 (4,04), 304 нм (4,22). Найдено, %: С 52,52; Н 7,15; N 12,34; S 13,90. C₁₀H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: С 52,61; Н 7,06; N 12,27; S 14,04.

6-Метил-4-фенил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (VIIб). Продукт VIIб получают аналогично соединению VIIa из гидроксигексагидропиримидина VIб. Выход 83,5%. $T_{пл}$ 212...213 °С (этанол). Лит. $T_{пл}$ 207 °С (этанол) [11]. ИК спектр: 3324, 3159, 3088 (ν N—H), 1667 (ν C=O), 1573 (тиоамид-II), 1281, 1198, 1178, 1117, 758, 688 $см^{-1}$. Спектр ПМР (CDCl₃): 7,86 (1H, уш. с, N(1)-H); 7,86 (1H, уш. с, N(3)-H); 7,22...7,37 (5H, м, C₆H₅); 5,38 (1H, д, $J_{4-H,NH} = 3,2$ Гц, 4-H); 4,08 (1H, д. к, $J_{AB} = 10,8$ Гц, H_A в OCH₂); 4,05 (1H, д. к, H_B в OCH₂); 2,34 (3H, с, 6-CH₃); 1,14 м. д. (3H, т, $J = 7,2$ Гц, CH₂CH₃). УФ спектр, λ_{max} (lgε): 209 (4,31), 308 нм (4,33). Найдено, %: С 60,94; Н 6,12; N 10,01; S 11,75. C₁₄H₁₆N₂O₂S. Вычислено, %: С 60,85; Н 5,84; N 10,14; S 11,60.

* Сигналы протонов 5-He и протонов ароматического кольца перекрываются сигналами аналогичных протонов второго изомера.

4,6-Дифенил-5-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион (VIIв). Продукт VIIв получают аналогично соединению VIIа из гидроксигексагидропиримидина VIв. Выход 80,2%. $T_{пл}$ 198,5...199,5 °C (этанол). Лит. $T_{пл}$ 192 °C (этанол) [11]. ИК спектр: 3148, 3102 пл (ν N—H), 1693, 1642 (ν C=O), 1572 (тиоамид-II), 1492 (ν C=C в C_6H_5), 1260, 1208, 1138, 1097, 769, 690 cm^{-1} . Спектр ПМР ($CDCl_3$): 7,78 (1H, уш. с, N(1)—H); 7,26...7,47 (11H, м, 4- C_6H_5 , 6- C_6H_5 и N(3)—H); 5,52 (1H, д, $J_{4-H,NH} = 3,0$ Гц, 4-H); 3,85 (1H, д. к, $J_{AB} = 11,0$ Гц, H_A в OCH_2); 3,82 (1H, д. к, H_B в OCH_2); 0,80 м. д. (3H, т, $J = 7,1$ Гц, CH_2CH_3). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 210 (4,39), ~248 пл, 313 нм (4,22). Найдено, %: C 67,57; H 5,31; N 8,09; S 9,61. $C_{19}H_{18}N_2O_2S$. Вычислено, %: C 67,43; H 5,36; N 8,28; S 9,47.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научного фонда (грант № MMU 300).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шуталев А. Д., Кукса В. А. // ХГС. — 1993. — № 12. — С. 1698.
2. Шуталев А. Д., Кукса В. А. // ХГС. — 1995. — № 1. — С. 97.
3. Meijer H., Tel R. M., Strating J., Engberts J. B. F. N. // Rec. trav. chim. — 1973. — Vol. 92. — P. 72.
4. Jensen K. A., Nielsen P. H. // Acta Chem. Scand. — 1966. — Vol. 20. — P. 597.
5. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Зайцева М. Г. // ХГС. — 1969. — № 5. — С. 889.
6. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Зайцева М. Г., Донская М. М. // ХГС. — 1965. — № 4. — С. 586.
7. Assef G., Bouin-Roubaud D., Kister J., Metzger J. // C. r. C. — 1974. — Т. 282, N 11. — P. 485.
8. Шуталев А. Д., Комарова Е. Н., Пазаев М. Т., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1259.
9. Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Пазаев М. Т., Унковский Б. В. // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 234.
10. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968. — С. 607.
11. Sherif S. M., Youssef M. M., Mobarak K. M., Abdel-Fattah A.-S. M. // Tetrahedron. — 1993. — Vol. 49. — P. 9561.

Московская государственная академия
тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова, Москва 117571

Поступило в редакцию 9.07.96