ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1993. — № 9. — С. 1259—1270

А. Д. Шуталев, Е. Н. Комарова, М. Т. Пагаев, Л. А. Игнатова

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ 1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНОВ

Дегидратацией 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов получены 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионы, не содержащие заместителя при атоме углерода $C_{(4)}$. Показано, что синтезированные соединения в отличие от их 4-алкилзамещенных аналогов легко реагируют с различными нуклеофильными реагентами (спирты, бутилмеркаптан, бензолсульфиновая кислота, азидоводородная кислота, *п*-толуидин) с образованием соответствующих 4-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-тионов.

Описанные в литературе пути синтеза 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов основаны на образовании тем или иным способом 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов с их последующей дегидратацией [1]. Так, например, 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионы получаются в результате взаимодействия α,β-непредельных кетонов с тиомочевиной [1—3] или тиоцианатом аммония [1], β-изотиоцианатокарбонильных соединений с аминами [4—6], β-оксокарбонильных соединений с альдегидами и тиомочевиной (синтез Бигинелли) [7] и т.д.

Наличие в молекулах 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов ентиоуреидного фрагмента обусловливает их высокую реакционную способность, что позволяет использовать эти соединения для получения разнообразных производных пиримидина и других гетероциклических систем. Описанные в литературе химические превращения 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов можно отнести к следующим основным типам: *а*) реакции по тиоамидной группе — окисление [1], алкилирование [8]; *б*) реакции присоединения по двойной углерод-углеродной связи некоторых нуклеофильных (метанол [1, 9], вода [10], ксиленолы [1, 2], 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионы [1, 11], гидроксиламин [9]) и электрофильных (дигалогенкарбены [12]) реагентов; *в*) реакции с электрофильными реагентами по атому углерода $C_{(5)}$ [2]; *г*) конденсации, в которых 4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионы выступают в роли С—Н кислотных компонентов, а именно реакции с ароматическими альдегидами и реакция Манниха [1, 10]; *д*) перегруппировки Димрота 4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов [5, 13, 14].

Большинство ранее синтезированных и изученных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов содержит при атоме углерода $C_{(4)}$ алкильную или арильную группы. Наличие таких заместителей, на наш взгляд, должно было существенно изменить реакционную способность этих соединений по сравнению с их $C_{(4)}$-незамещенными аналогами, в частности по отношению к нуклеофильным реагентам. С целью проверки этого предположения и в рамках целенаправленного исследования химии функционально замещенных гидрированных пиримидинов нами была поставлена задача осуществить синтез, изучить строение и реакционную способность некоторых 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов, как содержащих, так и не содержащих заместитель при атоме углерода $C_{(4)}$.

Основным методом синтеза 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов (Ia—е) служила дегидратация 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов (IIа—е), которые были получены нами при взаимодействии соответствующих β-изотиоцианатокарбонильных соединений (IIIа—г) с аммиаком или метиламином. Нами показано, что дегидратация 4-гидрокси-4-метилгексагидропиримидин-2-тионов (IIд,е) легко протекает при нагревании растворов

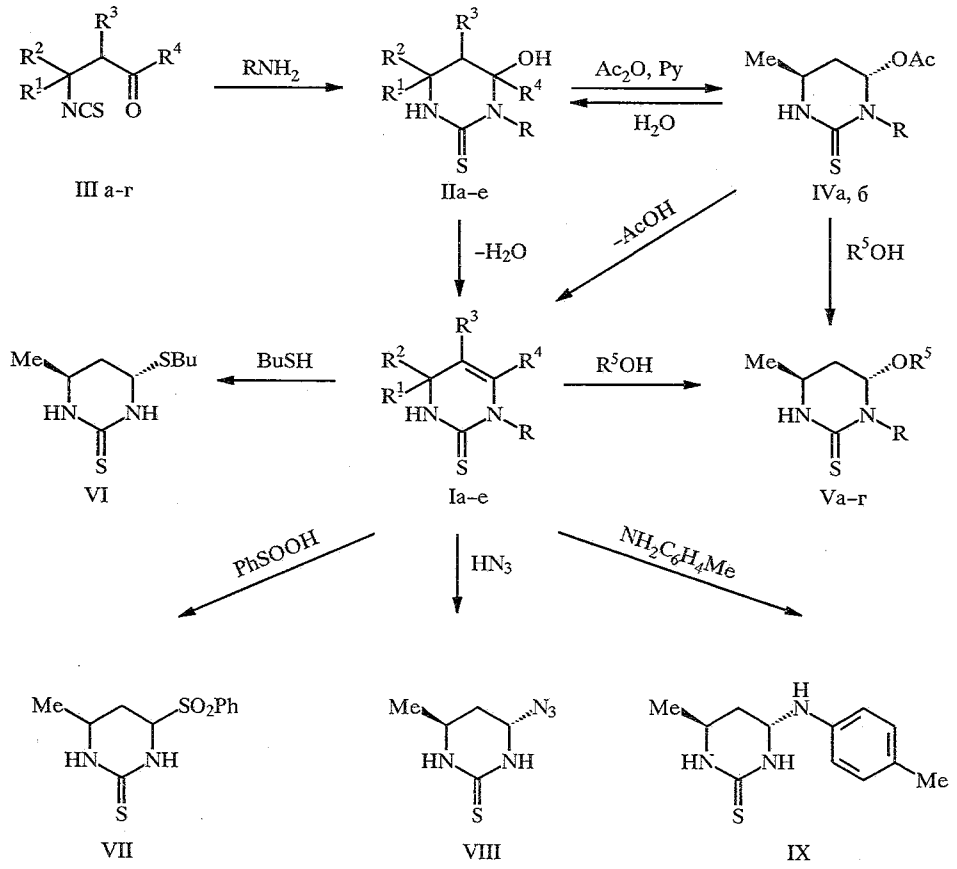
этих соединений даже в отсутствие катализаторов, например при кипячении в ацетонитриле или толуоле, что хорошо согласуется с литературными данными [10]. В то же время отщепление молекулы воды от 4-гидроксипиримидинов IIа—г происходит лишь в достаточно жестких условиях, а именно, при кипячении в толуоле или ксилоле в присутствии хлорида цинка или *п*-толуолсульфокислоты. При этом вследствие образования ряда побочных продуктов реакции, в частности 5-(2-тиоксогексагидропиримидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов (см. ниже), выходы соединений Iа—г невысоки и составляют 19...53%. Дегидратацию пиримидина *транс*-IIб мы проводили также при нагревании этого соединения с силикагелем при температуре 150...160 °С или при выдерживании раствора соединения *транс*-IIб в ДМСО в присутствии серной кислоты при температуре 20 °С, однако достичь большего выхода тетрагидропиримидина Iб нам не удалось.

Соединения Iб,в были также получены нами с выходами 79...92% при отщеплении уксусной кислоты от 4-ацетоксигексагидропиримидин-2-тионов (IVа,б), которое проводилось при кипячении растворов этих соединений в толуоле. Ацетоксипиримидины IVа,б синтезированы нами с выходами 81...85% при взаимодействии гидроксипиримидинов *транс*-IIб,в с уксусным ангидридом в пиридине при температуре 20 °С. Интересно отметить, что при ацетилировании в аналогичных условиях *цис*-изомера соединения IIб в результате обращения конфигурации при атоме углерода $C_{(4)}$ получается также *транс*-ацетоксипиримидин IVа.

Нами изучена реакционная способность $C_{(4)}$-незамещенных тетрагидропиримидин-2-тионов Iа—г по отношению к некоторым O-, S- и N-нуклеофильным реагентам. Показано, что эти реакции катализируются кислотами и основаниями и приводят к образованию соответствующих 4-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-тионов. Так, соединения Iб,в при кипячении в метаноле в присутствии *п*-толуолсульфокислоты с выходами 60...85% превращаются в соответствующие 4-метоксигексагидропиримидин-2-тионы (Vа,в). При взаимодействии тетрагидропиримидина Iб с этанолом в присутствии КОН с выходом 77% образуется этоксипиримидин Vб. При нагревании соединения Iб с бутилмеркаптаном в разбавленной соляной кислоте с выходом 74% получается 4-бутилтиогексагидропиримидин-2-тион (VI). К двойной углерод-углеродной связи тетрагидропиримидинов (I) присоединяются также арилсульфиновые кислоты, что показано нами на примере взаимодействия соединения Iб с бензолсульфиновой кислотой (вода, 20 °С), приводящего с выходом 73% к образованию 4-фенилсульфонилпиримидина VII.

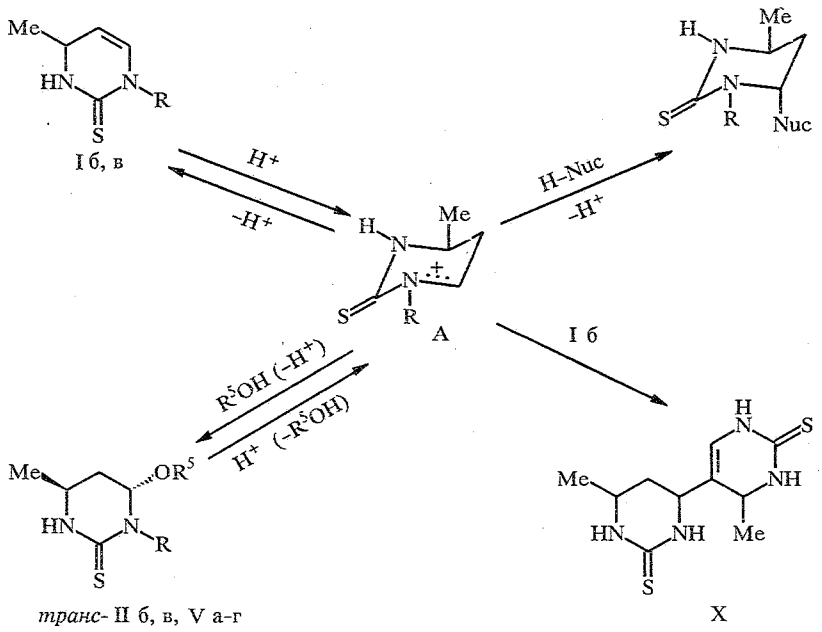
Нами установлено, что реакция тетрагидропиримидина Iб с азидоводородной кислотой в воде при 28 °С протекает весьма медленно, в результате чего образуется смесь исходного пиримидина Iб и 4-азидогексагидропиримидин-2-тиона (VIII). Однако при нагревании соединения Iб в водной HN_3 в ампуле при температуре 76 °С в течение 3...4 ч наблюдается полная конверсия соединения Iб в азид VIII, который был выделен с выходом 82%. Тетрагидропиримидин Iб легко реагирует также с *п*-толуидином при нагревании в разбавленной уксусной кислоте при температуре 90...95 °С с образованием 4-(*п*-толиламино)гексагидропиримидин-2-тиона (IX) (выход 73%).

Взаимодействие 6-метилтетрагидропиримидинтионов Iб,в со всеми указанными выше нуклеофилами протекает высокодиастереоселективно, в результате чего, согласно данным спектроскопии ПМР, соединения Vа—в, VI, VIII, IX получаются исключительно в виде *транс*-диастереомеров. Соединение VII образуется также селективно со значительным преобладанием *транс*-изомера, что установлено полной идентичностью ИК спектра полученного соединения в области 700...4000 $см^{-1}$ со спектром образца, описанного в работе [15], с известным соотношением *транс*- и *цис*-изомеров (93 : 7).



I, II а $R = R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$; б $R = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^1 = Me$; в $R = R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$; г $R = R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = Me$; д $R = R^3 = H$, $R^1 = R^2 = R^4 = Me$; е $R = R^1 = R^2 = R^4 = Me$, $R^3 = H$; III а $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$; б $R^1 = Me$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$; в $R^1 = R^2 = R^4 = H$, $R^3 = Me$; г $R^1 = R^2 = R^4 = Me$, $R^3 = H$; IV а $R = H$, б $R = Me$; V а $R = H$, $R^5 = Me$; б $R = H$, $R^5 = Et$; в $R = R^5 = Me$; г $R = Me$, $R^5 = Et$

Следует отметить, что 4-алкилзамещенные 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионы обладают существенно меньшей реакционной способностью по отношению к нуклеофильным реагентам по сравнению с их $C_{(4)}$-незамещенными аналогами. Действительно, тетрагидропиримидин Iд в отличие от соединения Iб не взаимодействует с *п*-толуидином при нагревании реагентов в разбавленной уксусной кислоте при температуре 90...95 °С. При кипячении раствора тетрагидропиримидина Iе в метаноле в присутствии TsOH продукт присоединения по двойной углерод-углеродной связи также не образуется. В аналогичных условиях из тетрагидропиримидина Iд получается равновесная смесь двух соединений (~1 : 1) — пиримидина Iд и нового хроматографически менее подвижного продукта, которым, по-видимому, является 4,6,6-триметил-4-метоксигексагидропиримидин-2-тион. Эта же смесь образуется при кипячении 4-гидроксипиримидина IIд в метаноле в присутствии каталитического количества TsOH. В ИК спектре полученной смеси помимо полос поглощения тетрагидропиримидина Iд [3200 (νN—H), 1705 (νC=C), 1574 $см^{-1}$ («тиоамид-II»)] наблюдаются также полосы, обусловленные колебаниями атомов 4,6,6-триметил-4-метоксигексагидропиримидин-2-тиона, в частности интенсивные полосы поглощения при 1518 $см^{-1}$ («тиоамид-II») и 1085 $см^{-1}$ (ν C—O).

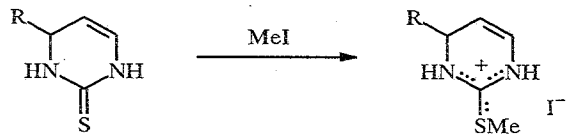


R = H, Me; R^5 = H, Me, Et; H—Nuc = R^5OH, BuSH, $PhSO_2H$, HN_3, $NH_2C_6H_4Me$

Описанные выше реакции относятся по типу к реакциям α-тиоуреидоалкилирования [7] и в кислой среде протекают, по-видимому, как и аналогичные реакции 4-гидрокси- и 4-алкоксигексагидропиримидин-2-тионов [16] через образование иммониевых катионов (А) с последующим взаимодействием этих катионов с нуклеофильными реагентами, причем преимущественное направление атаки последними определяется действием стереоэлектронных факторов [17].

Промежуточное образование иммониевых катионов (А) подтверждается не только стереохимической направленностью изученных реакций, но и получением в ряде случаев продуктов димеризации этих катионов. Выше уже отмечалось образование этих продуктов при дегидратации 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов в присутствии кислотных катализаторов. В случае дегидратации гидроксипиримидина *транс*-IIб получающийся димер X был выделен в индивидуальном состоянии методом колоночной хроматографии и охарактеризован как 6-метил-5-(*транс*-6-метил-2-тиоксогексагидропиримидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тион. Последнее соединение образуется также при нагревании гидроксипиримидина *транс*-IIб в 85% муравьиной кислоте или в 0,5...3,6% соляной кислоте, а также при нагревании ацетоксипиримидина IVа при 150...155 °С в течение 20 мин. Следует отметить, что соединение X, имеющее три хиральных центра, получается в виде лишь двух диастереомеров (Xа : Xб = 63 : 37), каждый из которых имеет *транс*-расположение заместителей гексагидропиримидинового цикла. Ключевой стадией образования димера X является, по-видимому, стереоселективная атака атома углерода $C_{(4)}$ соответствующего катиона (А) нуклеофильным атомом углерода $C_{(5)}$ тетрагидропиримидина Iб. Очевидно, что вследствие низкой нуклеофильности этого атома образование димера X становится заметным лишь в отсутствие в реакционной смеси достаточно сильных нуклеофилов. Необходимо отметить, что образование продуктов димеризации некоторых 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов(онов) описано также в работах [1, 11, 18].

Нуклеофильные свойства в молекулах 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов проявляет также атом серы, что показано нами на примере реакции соединений Iа,б с метилйодидом (ацетон, 20 °С), приводящей к образованию гидройодидов 2-метилтио-3,6-дигидропиримидинов (XIа,б).



Iа, б XIа, б

I, XI а R = H, б R = Me

Нами обнаружена высокая реакционная способность 4-ацетоксигексагидропиримидин-2-тионов (IVа,б) по отношению к нуклеофильным реагентам. Соединения IVа,б быстро гидролизуются или подвергаются алкоголизу при кратковременном нагревании в воде или спиртах (метанол, этанол), в результате чего образуются соответствующие 4-гидрокси- или 4-алкоксигексагидропиримидин-2-тионы (*транс*-IIб,в, Vа,г). Показано, что скорость этих реакций значительно возрастает в присутствии оснований. Так, например, соединение IVа реагирует с метилатом натрия в метаноле уже при комнатной температуре с образованием метоксипиримидина Va.

Строение всех синтезированных соединений установлено на основании совокупности данных УФ, ИК и ПМР спектров (табл. 1, 2, 3).

В УФ спектрах растворов гексагидропиримидин-2-тионов *цис*-IIг, IVа,б, VIII, IX в метаноле или ацетонитриле наблюдаются две интенсивные ($\lg\varepsilon$ 3,90...4,33) полосы поглощения с максимумами в интервалах 206...210 и 245...259 нм, характерные для несопряженного тиоуреидного хромофора [19, 20]. В электронном спектре 4-ариламинопиримидинтиона IX помимо двух указанных полос имеется также «бензольная» полоса с максимумом при 299 нм (табл. 1).

В электронных спектрах 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов Iа—г в метаноле присутствует интенсивная полоса поглощения в интервале 207...209 нм ($\lg\varepsilon$ 3,66...3,88), а также сильная полоса с максимумом в области 259...265 нм, имеющая плечо на своей длинноволновой части. Нами проведено разложение последней сложной полосы поглощения на две парциальных полосы с максимумами 259...265 ($\lg\varepsilon$ 3,97...4,08) и 289...292 нм ($\lg\varepsilon$ 3,45...3,83) по методике, описанной в работе [21] (табл. 1).

На примере соединения Iб показано, что интенсивная полоса при 265 нм смещается в коротковолновую область спектра при увеличении полярности растворителя в ряду гептан—эфир—ацетонитрил—метанол (табл. 1), что хорошо согласуется с характером влияния растворителя на положение полосы π—π^* перехода в тиоуреидсодержащих соединениях [20]. На этом основании полосу поглощения в области 259...265 нм соединений Iа—г можно отнести к π—π^* переходу тиоуреидного хромофора. В этом случае особенно сильно сказывается замена апротонного растворителя протонным. Так, при переходе от ацетонитрила к метанолу в качестве растворителя полоса смещается в сторону коротких длин волн на 12 нм.

Полоса поглощения при 289...292 нм в УФ спектрах тетрагидропиримидинтионов Iа—г отнесена нами к π—π^* переходу в двойной связи енаминного фрагмента молекул. В пользу этого отнесения свидетельствует высокая интенсивность этой полосы, что говорит о том, что она не может быть связана с запрещенным переходом n—π^* [22], а также неизменность положения и интенсивности полосы при переходе от тетрагидропиримидинтионов Iа,б к соответствующим гидройодидам 3,6-дигидропиримидинов XIа,б. В последних соединениях помимо полосы π—π^*- перехода в двойной углерод-углеродной

Таблица 1

Характеристики соединений Ia—г, IIг, IVa, б, VIII—X, XIa, б

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C (растворитель)	R_f	УФ спектр λ_{max}, нм (lgε)	ИК спектр, ν, $см^{-1}$				Выход, %
					OH, NH	тиоамид-II	области ~1300$см^{-1}$ ~1200 $см^{-1}$	Другие колебания	
Ia	$C_4H_6N_2S$	161...161,5 (толуол)	0,26	207 (3,66), 264 (4,05),*2 291 (3,57)	3222	1590, 1504	1313, 1225	1676 (C=C), 715 (=C—H)	34
Iб	$C_5H_8N_2S$	139,5...140,5 (толуол)	0,29	207 (3,81), 265 (4,08),*3 289 (3,45)	3210	1590, 1510	1302, 1222	1680 (C=C), 735 (=C—H)	92
Iв	$C_6H_{10}N_2S$	82...82,5 (толуол)	0,55	209 (3,88), 265 (4,07), 292 (3,56)	3227	1535	1315, 1295, 1221	1683 (C=C), 736 (=C—H)	79
Iг	$C_5H_8N_2S$	193,5...195,5 (толуол)	0,29	209 (3,84), 259 (3,97), 290 (3,83)	3205	1582, 1525	1283, 1220	1700 (C=C)	42
цис-IIг	$C_5H_{10}N_2OS$	196...197,5	0,23	206 (3,90), 245 (4,17)	3305пл, 3229	1554	1279, 1206	1082 (C—O)	75
IVa	$C_7H_{12}N_2O_2S$	124,5...125 (ацетонитрил)	—	257 (4,25)*4	3183	1568, 1529	1304, 1193	1742 (C=O), 1236 (C—O)	81
IVб	$C_8H_{14}N_2O_2S$	113...113,5 (этилацетат)	—	255 (4,28)*4	3251	1529, 1513	1314	1737 (C=O), 1222 (C—O)	85
VIII	$C_5H_9N_5S$	155,5...156(разл.) (этилацетат)	0,26	210 (4,11), 259 (4,33)	3171	1574, 1527	1293, 1206	2098 (N_3)	82
IX	$C_{12}H_{17}N_3S$	185...185,5 (ацетон)	0,45	*1 208 (4,29), 248 (4,32), 299пл(3,31)	3288, 3190	1570, 1550пл, 1516	1309, 1212	1615 (C=C), 797 (=C—H)	73
X	$C_{10}H_{16}N_4S_2$	269 (разл.) (метанол)	0,26	207 (4,16), 249 (4,21), 276 (4,15)	3225, 3160	1570, 1550, 1515пл	1209	1691 (C=C)	~100
XIa	$C_5H_8N_2S \cdot HI$	146...146,5	—	222 (4,20), 285 (3,41)	3257, 3157, 3108	1614, 1530	1234	1681 (C=C), 1725 (=C— H)	82
XIб	$C_6H_{10}N_2S \cdot HI$	121...122	—	222 (4,21), 280 (3,50)	3250, 3186, 3146, 3080	1594, 1551	1228	1680 (C=C), 735 (=C—H)	94

*1 Растворитель — этанол.

*2 λ_{max} 282 нм (в эфире).

*3 λ_{max} 277 нм (в ацетонитриле), 283 нм (в эфире), 285 нм (в гептане), 286 нм (в метиленхлориде).

*4 Приведена только полоса $\pi—\pi^*$- перехода.

Таблица 2

Спектры ПМР 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов (Iа—г), тетрагидропиримидинового фрагмента соединения X и гидройодидов 2-метилтио-3,6-дигидропиримидинов (XIа,б)

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д. (КССВ, J, Гц)							
	4-H (J_{45})	5-H (J_{56})	6-H (J_{46})	5- или 6-CH_3 ($J_{CH3,CH}$)	N(1)—H ($J_{NH,6-H}$; $J_{NH,5-H}$)	N(3)—H ($J_{NH,4-H}$; $J_{NH,5-H}$)	Прочие протоны	Растворитель
Iа	6,10 (8,0)	4,96 (3,1)	3,99 (1,5)	—	7,50 (1,7;~1,5)	8,49 (4,6;~1,5)	—	Ацетон-D_6
Iб	5,93 (8,0)	4,81 (3,2)	4,21 (1,4)	1,29 (6,5)	7,42 (1,7; 2,2)	8,51 (4,8; 1,8)	—	$CDCl_3$
Iв	5,94 (8,0)	4,91 (3,3)	4,19 (1,5)	1,28 (6,4)	6,76 (~0; 2,4)	—	3,40 (с,NCH_3)	$CDCl_3$
Iг	5,70	—	3,67	1,51	8,14	9,11	—	DMSO-D_6
Xа	5,83	—	3,81...3,98*	1,09...1,14**	8,63 (~1,8; -)	9,60 (4,6; -)	См. табл.3	DMSO-D_6
Xб	5,59	—	3,81...3,98*	1,09...1,14**	8,54 (~1,5; -)	9,53 (4,9; -)	См. табл.3	DMSO-D_6
XIа	6,26 (8,0)	5,24 (3,2)	4,09 (1,6)	—	10,31 с. оч. шир.		2,62 (с, SCH_3)	DMSO-D_6
XIб	6,30 (7,7)	5,25 (3,8)	4,36 (0,9)	1,26 (6,4)	10,44 с. оч. шир.		2,65 (с, SCH_3)	DMSO-D_6

* Сигналы перекрываются с сигналами аналогичного протона второго изомера и с сигналами протона 4'-H обоих изомеров.

** Сигналы перекрываются с сигналами аналогичного протона второго изомера и с сигналами протонов 6'-CH_3 обоих изомеров.

связи наблюдается также интенсивная полоса поглощения тиоурониевого хромофора при 222 нм. Электронный спектр соединения X, имеющего фрагмент гексагидропиримидин-2-тиона и фрагмент 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тиона, является наложением спектров двух соответствующих хромофорных систем (табл. 1).

Характерной особенностью ИК спектров гексагидропиримидин-2-тионов *цис*-IIг, IVа,б, VIII, IX, 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов Iа—г, X и гидройодидов 3,6-дигидропиримидинов XIа,б является наличие интенсивных полос поглощения в области 1500...1600 $см^{-1}$ (тиоамид-II), а также широких полос валентных колебаний групп(ы) N—H в интервале 3080...3288 $см^{-1}$. Кроме указанных выше полос в спектрах тетрагидропиримидин-2-тионов наблюдаются также полосы валентных колебаний связи C=C, а в спектрах 4-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-тионов присутствуют полосы, обусловленные колебаниями заместителей при атоме углерода $C_{(4)}$ (табл. 1).

На основании данных спектроскопии ПМР (табл. 3) нами сделано заключение, что гексагидропиримидиновый цикл соединений *цис*-IIг, IVа,б, VIII—X имеет кресловидную конформацию с аксиальной ориентацией заместителя при атоме углерода $C_{(4)}$ и экваториальным расположением второго заместителя. Предпочтительность такой конформации обусловлена, по-видимому, наличием аномерного эффекта в молекулах этих соединений.

Таблица 3

Спектры ПМР гексагидропиримидин-2-тионов IIг, IVа, б, VIII, IX и гексагидропиримидинового фрагмента соединения X в ДМСО-D_6

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д. (КССВ, J, Гц)							
	4-H_e ($J_{4e,5e}$; $J_{4e,5a}$)	5-H_a ($J_{5a,6a}$)	5-H_e ($J_{5e,5a}$)	6-H ($J_{5e,6a}$)	5- или 6-CH_3 ($J_{CH3,CH}$)	N(1)—H ($J_{NH,6-H}$)	N(3)—H ($J_{NH,4-H}$)	Прочие протоны
цис-IIг	4,43 (–; 2,7) ($J_{4e,6e}$~0,8)	1,76 (11,6) ($J_{5a,6e}$ = 6,1)	— (–)	2,87...2,96 м (–) ($J_{6e,6a}$ = =12,4)	0,86 (6,6)	8,15 (*1)	8,42 (4,5)	5,79 (д, OH, J=5,4)
IVа	5,76 (1,9; 2,9)	1,52 (12,3)	1,97 (14,0)	3,48 (4,0)	1,16 (6,4)	8,66 (~0)	8,70 (4,8)	2,04 (с, CH_3C=O)
IVб	6,04 (2,4; 2,8)	1,70 (12,6)	2,05 (14,0)	3,50 (4,0)	1,15 (6,5)	8,64 (~0)	—	3,24 (с, N—CH_3), 2,08 (с, CH_3C=O)
VIII	5,08 (2,2; 3,6)	1,46 (12,0)	1,85 (13,7)	3,40 (3,8)	1,15 (6,5)	8,55 (~0)	8,97 (4,6)	—
IX	4,70 (2,1; 4,2)	1,46 (11,9)	1,87 (13,7)	3,61 (4,0)	1,14 (6,5)	8,19 (~0)	8,33 (3,4)	6,88 (д, CH(Ar), J=8,3); 6,63 (д, CH(Ar)); 5,86 (д, NHAr, $J_{NH,4e}$=8,3); 2,14 (с, CH_3Ar)
Xа	3,81...3,98 (*1; 5,0) *2	1,50 (9,8)	~1,88 (13,4)	3,26 (~4,5)	1,09...1,14 (~6,5) *3	8,06 (~0)	8,17 (2,6)	См. табл.2
Xб	3,81...3,98 (*1; 5,0) *2	1,37 (10,4)	~1,88 (13,4)	3,17 (~3,7)	1,09...1,14 (~6,5) *3	8,01 (~0)	8,12 (3,3)	См. табл.2

*1 КССВ невозможно определить.
*2 Сигналы перекрываются с сигналами аналогичного протона второго изомера и с сигналами протона 6-H тетрагидропиримидинового фрагмента обоих изомеров.
*3 Сигналы перекрываются с сигналами аналогичного протона второго изомера и с сигналами протонов 6-CH_3 тетрагидропиримидинового фрагмента обоих изомеров.

Ранее [15, 16, 23] было обнаружено проявление этого эффекта в молекулах других 4-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-тионов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборах Perkin-Elmer 1310 или UR-10 в виде суспензий в вазелиновом масле (соединения Iб,г, *цис*-IIг, VIII, XIа,б) или в таблетках KBr (соединения Iа,в, IVа,б, IX, X). Электронные спектры в области 200...400 нм получали на спектрофотометрах Specord UV-Vis или Beckman DU-6 для растворов соединений в метаноле (Iа—г, *цис*-IIг, X, XIа,б) или ацетонитриле (Merck) (IVа,б, VIII) с концентрацией $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Спектры ПМР регистрировали на спектрометрах Bruker MSL-200 (200 МГц) и Bruker WM-250 (250 МГц) для растворов образцов в ДМСО-D_6 или $CDCl_3$, внутренний стандарт — ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F_{254} (Merck) в системах хлороформ—метанол, 19 : 1 (соединения Iа—г, VIII) или 9 : 1 (соединения *цис*-IIг, IX, X), пятна обнаруживали в УФ свете или в парах йода. Значения R_f определены в стандартных условиях хроматографирования по Шталю [24]. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 μ (ЧССР).

Данные элементного анализа на C, H, N, S синтезированных соединений соответствуют вычисленным*.

1,2,3,6-Тетрагидропиримидин-2-тион (Ia). А. В круглодонную колбу, снабженную мешалкой и насадкой Дина—Старка, помещают 0,2314 г (1,751 ммоль) гидроксипиримидина IIa [23], 0,0020 г (0,012 ммоль) *п*-толуолсульфокислоты и 100 мл толуола. Смесь нагревают при кипении и интенсивном перемешивании в течение 1,5 ч, раствор фильтруют, охлаждают до −15 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают толуолом, гексаном, высушивают. Получают 0,0669 г (33,5%) соединения Ia, которое перекристаллизовывают из толуола.

Б. Смесь 2,70 г (20,4 ммоль) гидроксипиримидина IIa, 4,5 г молекулярных сит (4 Å), 60 мл *п*-ксилола и несколько кристаллов хлорида цинка нагревают при кипении и интенсивном перемешивании в течение 30 мин. Раствор над осадком декантируют, остаток обрабатывают аналогичным образом 4 раза кипящим ксилолом (по 60 мл) в присутствии хлорида цинка, объединенный ксилольный раствор упаривают в вакууме. Получают 0,44 г (18,9%) соединения Ia, которое очищают хроматографированием на колонке с силикагелем (15 г), элюируют эфиром. Выделяют 0,24 г пиримидина Ia, который перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

6-Метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тион (Iб). А. Получают аналогично соединению Ia по методу А из гидроксипиримидина *транс*-IIб с выходом 38,3%. Очищают перекристаллизацией из толуола.

Б. В круглодонную двухгорлую колбу, снабженную мешалкой и насадкой Дина—Старка, помещают 10,05 г (68,7 ммоль) гидроксипиримидина *транс*-IIб, 175 мл толуола и несколько кристаллов хлорида цинка. Смесь кипятят при перемешивании в течение 4 ч. Горячий раствор фильтруют через слой Al_2O_3 (2 см), растворитель отгоняют в вакууме. Получают 4,66 г (52,9%) пиримидина Iб с примесью соединения X. Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент эфир—гексан, 1 : 2 —3 : 1) выделяют 3,74 г соединения Iб, которое перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Из фракций, содержащих вещество с R_f 0,26 (Kieselgel 60 F_{254}, хлороформ—метанол, 9 : 1), получают 0,10 г соединения X.

По аналогичной методике из гидроксипиримидина *транс*-IIв синтезируют 3,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тион (Iв), который перекристаллизовывают из толуола.

В. Смесь 0,0899 г (0,478 ммоль) ацетоксипиримидина IVa и 5 мл толуола нагревают при кипении в течение 2 ч, раствор фильтруют, растворитель удаляют в вакууме. Получают 0,0562 г (91,8%) соединения Iб.

Аналогично из ацетоксипиримидина IVб с выходом 79,1% получают тетрагидропиримидин Iв.

Г. Смесь 0,407 г (2,78 ммоль) гидроксипиримидина *транс*-IIб и 1,2 г силикагеля (40/100 μ) нагревают при температуре 150...160 °С в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, продукт экстрагируют хлороформом. После отгонки растворителя получают 0,166 г (46,5%) соединения Iб.

Д. Раствор 0,200 г (1,37 ммоль) гидроксипиримидина *транс*-IIб в 2 мл ДМСО, содержащий 1 каплю конц. серной кислоты, выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляют 4 мл воды, продукт экстрагируют хлороформом (3 × 3 мл), экстракт промывают водой (6 мл), высушивают над хлоридом кальция. После отгонки растворителя получают 0,027 г (15,4%) соединения Iб.

5-Метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тион (Iг). А. Получают аналогично соединению Ia по методу А из гидроксипиримидина *цис*-IIг с выходом 41,7%. Соединение Iг очищают перекристаллизацией из толуола.

Б. Получают аналогично соединению Ia по методу Б из гидроксипиримидина *цис*-IIг с выходом 42,2%. Очищают перекристаллизацией из изопропилового спирта.

4,6,6-Триметил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тион (Iд). Смесь 0,950 г (5,45 ммоль) гидроксипиримидина IIд и 10 мл ацетонитрила кипятят при перемешивании в течение 5 ч, упаривают до объема 3 мл, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают холодным ацетонитрилом, высушивают. Получают 0,782 г (91,8%) соединения Iд, характеристики которого совпадают с литературными данными [1].

По аналогичной методике с выходом 90,9% из гидроксипиримидина IIе синтезируют тетрагидропиримидин Iе, характеристики которого совпадают с литературными данными [10].

---

* Нам не удалось получить удовлетворительного элементного анализа для соединения X.

транс-4-Гидрокси-6-метилгексагидропиримидин-2-тион (*транс*-IIб). А. Получают по методике, описанной в работе [23], реакцией 3-изотиоцианатобутаналя (IIIб) [25] с аммиаком в эфире.

Б. К смеси 100,60 г (1,435 моль) свежеперегнанного кротонового альдегида, 195,0 г (2,007 моль) тиоцианата калия, 0,5 г гидрохинона и 150 мл воды в атмосфере азота при интенсивном перемешивании при температуре 0 °С в течение 3 ч добавляют раствор 57 мл (104,88 г; 1,046 моль) конц. серной кислоты в 100 мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при температуре 20 °С, затем 1 ч при температуре 30...35 °С, добавляют 120 мл эфира, органический слой отделяют, нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до изменения цвета массы от красного до лимонно-желтого, промывают водой (2 × 100 мл). К полученному эфирному раствору 3-изотиоцианатобутаналя добавляют 100 мл изопропилового спирта и при перемешивании в токе азота при температуре −10...−15 °С в течение 1 ч прикапывают 102 г (1,497 моль) 25% водного раствора аммиака. Реакционную массу вместе с выпавшим осадком перемешивают в течение 30 мин при температуре −15 °С, осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, холодным ацетоном, высушивают. Получают 123,19 г (58,7%) продукта, который перекристаллизовывают из воды.

По аналогичной методике из кротонового альдегида с общим выходом 58% получают *транс*-4-гидрокси-3,6-диметилгексагидропиримидин-2-тион (*транс*-IIв).

В. Смесь 0,621 г (3,30 ммоль) ацетоксипиримидина IVа и 2 мл воды нагревают при кипении в течение 5 мин, раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, высушивают. Получают 0,364 г (75,5%) соединения *транс*-IIб.

По аналогичной методике гидролизом ацетоксипиримидина IVб с выходом 83,2% получают соединение *транс*-IIв.

цис-4-Гидрокси-5-метилгексагидропиримидин-2-тион (*цис*-IIг). К охлажденному до 0 °С раствору 18,33 г (0,142 моль) 3-изотиоцианато-2-метилпропаналя (IIIв) [25] в 200 мл сухого эфира, приливают 250 мл сухого эфира, насыщенного аммиаком при 0 °С. Через полученную смесь пропускают при 0 °С ток аммиака до полного осаждения продукта. Эфир декантируют, остаток обрабатывают несколько раз свежими порциями сухого эфира, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, высушивают. Получают 15,70 г (75,7%) соединения *цис*-IIг, которое очищают отмывкой холодным ТГФ или холодным ацетоном. Соединение *цис*-IIг может быть далее перекристаллизовано из ацетона или ацетонитрила, однако в результате такой очистки, согласно данным ИК и ПМР спектроскопии, появляется примесь второго диастереомера — соединения *транс*-IIг.

транс-4-Ацетокси-6-метилгексагидропиримидин-2-тион (IVа). Смесь 20,00 г (137 ммоль) соединения *транс*-IIб, 19,5 мл (21,10 г; 207 ммоль) свежеперегнанного уксусного ангидрида и 70 мл сухого пиридина перемешивают при 20 °С. Через 1 ч из образовавшегося раствора начинают выделяться кристаллы соединения IVа. Перемешивание продолжают в течение 12 ч, смесь охлаждают до 0 °С, осадок отфильтровывают, промывают холодным пиридином, холодным ацетоном, эфиром, высушивают, получают 15,29 г соединения IVа. Обработкой маточника выделяют дополнительно 5,53 г пиримидина IVа. Общий выход составляет 20,82 г (80,8%). Вещество очищают перекристаллизацией из ацетонитрила.

Ацетоксипиримидин IVа получают также с выходом 66,3% по аналогичной методике взаимодействием соединения *цис*-IIб [23] с уксусным ангидридом в пиридине.

Аналогично из соединения *транс*-IIв с выходом 85,4% получают *транс*-4-ацетокси-3,6-диметилгексагидропиримидин-2-тион (IVб), который перекристаллизовывают из этилацетата.

транс-6-Метил-4-метоксигексагидропиримидин-2-тион (Va). А. Раствор 0,118 г (0,920 ммоль) тетрагидропиримидина Iб, 0,0007 г $TsOH \cdot H_2O$ в 4 мл метанола кипятят в течение 2 ч, упаривают почти досуха, охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным метанолом, высушивают. Получают 0,126 г (85,4%) соединения Va.

По аналогичной методике из тетрагидропиримидина Iв с выходом 60,3% получают метоксипиримидин Vв.

Б. Смесь 0,557 г (2,96 ммоль) ацетоксипиримидина IVа и 4 мл безводного метанола нагревают при кипении в течение 1 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают холодным метанолом, высушивают. Получают 0,387 г (81,7%) соединения Va.

По аналогичной методике кипячением ацетоксипиримидина IVб в этаноле с выходом 85,3% синтезируют этоксипиримидин Vг.

В. К раствору 0,052 г (2,245 ммоль) натрия в 2 мл безводного метанола добавляют 0,354 г (1,881 ммоль) ацетоксипиримидина IVa. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают холодным метанолом, высушивают. Получают 0,244 г (80,9%) соединения Va.

Физические константы и спектральные характеристики полученных алкоксипиримидинов Va,в,г совпадают с литературными данными [23].

транс-6-Метил-4-этоксигексагидропиримидин-2-тион (Vб). Смесь 0,020 г (0,156 ммоль) тетрагидропиримидина Iб, 0,020 г (0,339 ммоль) KOH и 0,6 мл 80% этанола выдерживают при 60 °С в течение 2 ч, охлаждают, выпавшие кристаллы фильтруют, получают 0,021 г (77,2%) соединения Vб, физические константы и спектральные характеристики которого совпадают с литературными данными [23].

транс-4-Бутилтио-6-метилгексагидропиримидин-2-тион (VI). Смесь 0,106 г (0,83 ммоль) тетрагидропиримидина Iб, 0,097 г (1,08 ммоль) бутантиола и 0,3 мл 9% соляной кислоты нагревают при температуре 95 °С в течение 10 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, высушивают. Получают 0,135 г (74,4%) соединения VI, спектральные характеристики которого совпадают с литературными данными [16].

6-Метил-4-фенилсульфонилгексагидропиримидин-2-тион (VII). Смесь 0,2118 г (1,652 ммоль) тетрагидропиримидина Iб, 0,2844 г (2,000 ммоль) бензолсульфиновой кислоты и 3 мл воды перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, высушивают. Получают 0,3259 г (73,0%) соединения VII, спектральные характеристики которого совпадают с литературными данными [15].

транс-4-Азидо-6-метилгексагидропиримидин-2-тион (VIII). В ампулу загружают 0,438 г (3,42 ммоль) тетрагидропиримидина Iб, 0,377 г (5,80 ммоль) азида натрия и 1,1 мл воды, охлаждают до 0 °С и к полученной смеси добавляют охлажденный до 0 °С раствор 0,5 мл (5,83 ммоль) конц. соляной кислоты в 0,4 мл воды. Ампулу запаивают и нагревают при периодическом взбалтывании при температуре в бане 76 °С в течение 3,5 ч. После охлаждения ампулу вскрывают, осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, высушивают. Получают 0,482 г (82,3%) соединения VIII в хроматографически чистом виде, которое очищают перекристаллизацией из этилацетата.

транс-6-Метил-4-(*п*-толиламино)гексагидропиримидин-2-тион (IX). Смесь 0,2474 г (1,930 ммоль) тетрагидропиримидина Iб, 0,4849 г (4,525 ммоль) *п*-толуидина, 0,75 мл уксусной кислоты и 1,5 мл воды нагревают при перемешивании и температуре 95 °С в течение 50 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, холодным ацетоном, эфиром, высушивают. Получают 0,3299 г (72,6%) соединения IX, которое очищают перекристаллизацией из ацетона.

6-Метил-5-(6-метил-2-тиоксогексагидропиримидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тион (X). А. Раствор 0,430 г (2,94 ммоль) гидроксипиримидина *транс*-IIб в 0,5 мл 0,5% соляной кислоты нагревают при температуре 95 °С в течение 1,5 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, высушивают. Получают 0,210 г (55,7%) соединения X, которое очищают перекристаллизацией из метанола.

Соединение X получают также с выходом 99,5% по аналогичной методике при нагревании гидроксипиримидина *транс*-IIб в 3,6% соляной кислоте.

Б. Раствор 0,235 г (1,61 ммоль) гидроксипиримидина *транс*-IIб в 1,2 мл 85% муравьиной кислоте кипятят в течение 1 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, высушивают. Получают 0,151 г (73,2%) соединения X в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 63 : 37.

В. Получают с количественным выходом при нагревании 0,0405 г (0,215 ммоль) ацетоксипиримидина IVa при температуре 150...155 °С в вакууме (20...30 мм рт. ст.) в течение 20 мин.

Гидройодид 6-метил-2-метилтио-3,6-дигидропиримидина (XIб). К смеси 0,45 г (3,5 ммоль) тетрагидропиримидина Iб и 5 мл ацетона добавляют 1,5 мл (3,42 г; 24,1 ммоль) метилйодида и образовавшийся раствор оставляют в темноте при комнатной температуре на 24 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, высушивают. Получают 0,57 г соединения XIб. Обработкой маточников получают дополнительно 0,32 г продукта. Суммарный выход соединения XIб составляет 0,89 г (93,9%).

По аналогичной методике реакцией тетрагидропиримидина Iа с метилйодидом с выходом 81,5% получают соединение XIа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Zigeuner G., Frank A., Dujmovits H., Adam W.* // Monatsh. Chem. — 1970. — Bd 101, N 5. — S. 1415.
2. *Zigeuner G., Bayer M., Paltauf F., Fuchs E.* // Monatsh. Chem. — 1967. — Bd 98, N 1. — S. 22.
3. Pat. 1065849 BDR / *R. Zimmermann, B. Brahler, H. Hotze* // РЖХ. — 1961. — 19Л296.
4. *Mathes R. A., Stewart F. D., Swedish F.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1948. — Vol. 70. — P. 1452.
5. *Овечкин П. Л., Игнатова Л. А., Гехман А. Е., Унковский Б. В.* // ХГС. — 1972. — № 7. — С. 937.
6. *Singh H., Kumar S., Singh P.* // J. Chem. Res. Synop. — 1984. — N 5. — P. 137.
7. *Цаугг Г., Мартин В.* // Органические реакции / Под ред. И. Ф. Луценко. — М.: Мир, 1967. — Т. 14. — С. 98.
8. *Овечкина Г. И., Игнатова Л. А., Ратомская М. А., Унковский Б. В.* // ХГС. — 1971. — № 9. — С. 1258.
9. *Singh H., Kumar S.* // Indian J. Chem. — 1986. — Vol. 25B. — P. 688.
10. *Zigeuner G., Galatik W., Lintschinger W.-B., Wede F.* // Monatsh. Chem. — 1975. — Bd 106, N 5. — S. 1219.
11. *Singh H., Singh P., Mehta R. K.* // Aust. J. Chem. — 1978. — Vol. 31. — P. 2307.
12. *Singh H., Singh P.* // Tetrahedron. — 1981. — Vol. 37. — P. 1215.
13. *Zigeuner G., Lintschinger W.-B., Fuchsgruber A., Kollmann K.* // Monatsh. Chem. — 1976. — Bd 107, N 1. — S. 155.
14. *Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Овечкин П. Л., Виноградова А. И.* // ХГС. — 1970. — № 12. — С. 1690.
15. *Шуталев А. Д., Игнатова Л. А.* // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 228.
16. *Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Пагаев М. Т., Унковский Б. В.* // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 234.
17. *Керби Э.* Аномерный эффект кислородсодержащих соединений. — М.: Мир, 1985. — С. 10, 93.
18. *Zigeuner G., Rauter W.* // Monatsh. Chem. — 1965. — Bd 96, N 6. — S. 1950.
19. *Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Кириченко Т. И.* // ХГС. — 1983. — № 6. — С. 723.
20. *Assef G., Bouin-Roubaud D., Kister J., Metzger J.* // C.r., C. — 1974. — T. 282, N 11. — P. 485.
21. *Дунина В. В., Рухадзе Е. Г., Потапов В. М.* Получение и исследование оптически активных веществ. — М.: МГУ, 1979. — С. 14.
22. *Janssen M. J.* // Rec. Trav. Chim. — 1960. — Vol. 79, N 5. — P. 454.
23. *Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Шингареева А. Г., Дымова С. Ф., Унковский Б. В.* // ХГС. — 1985. — № 2. — С. 260.
24. *Ахрем А. А., Кузнецова А. И.* Тонкослойная хроматография. — М.: Наука, 1964. — С. 49.
25. *Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Зайцева М. Г.* // ХГС. — 1969. — № 5. — С. 889.

Московский институт тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова, Москва 117571

Поступило в редакцию 15.07.93