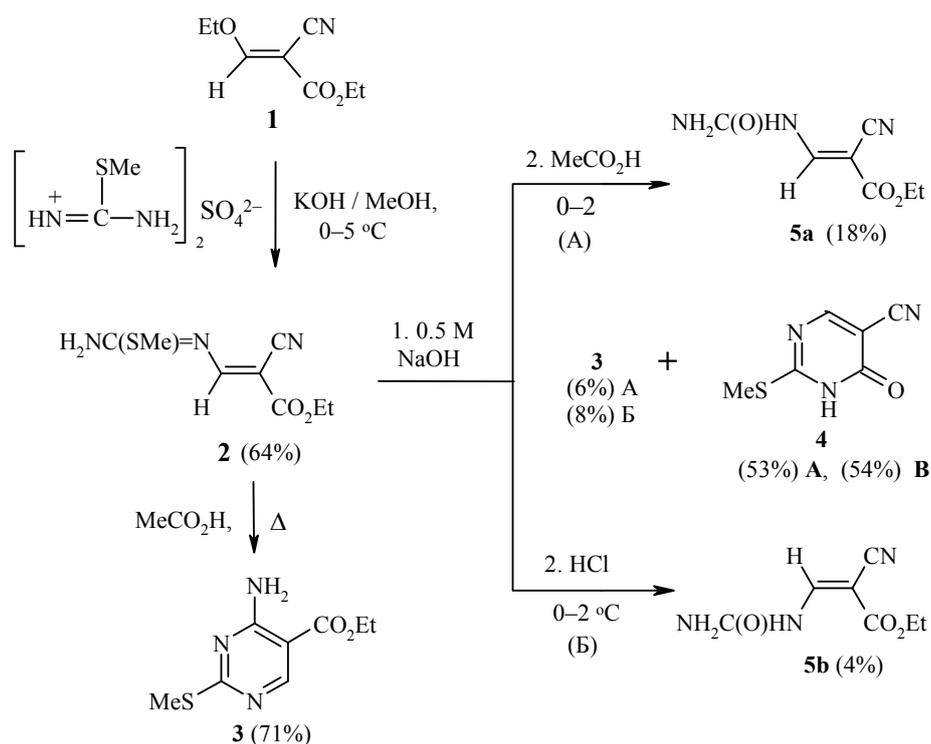


К ВОПРОСУ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА (*E*)-3-(*S*-МЕТИЛИЗОТИОУРЕИДО)-2-ЦИАНО- 2-ПРОПЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: этиловый эфир 4-амино-2-метилсульфанил-5-пиримидинкарбоновой кислоты, 2-метилсульфанил-5-циано-4(3H)-пиримидинон, этиловый эфир (*E*)-3-(*S*-метилизотиоуреидо)-2-циано-2-пропеновой кислоты, этиловый эфир (*E*)-3-этокси-2-циано-2-пропеновой кислоты, этиловые эфиры (*E*)- и (*Z*)-3-уреидо-2-циано-2-пропеновых кислот, внутримолекулярная циклизация.

Известно, что внутримолекулярная циклизация сложных эфиров 3-(*S*-алкилизотиоуреидо)-2-циано-2-пропеновых кислот в условиях щелочного катализа, в зависимости от заместителя в уреидо-фрагменте, протекает по двум направлениям с образованием смеси соответствующих солей 2-алкилсульфанил-5-циано-4(3H)-пиримидинонов и этиловых эфиров 2-алкилсульфанил-4-амино-5-пиримидинкарбоновых кислот [1–4]. В то же время, по нашим данным, реакция циклизации производных 3-(*S*-алкилизотиоуреидо)-2-циано-2-пропеновых кислот в кислотных условиях практически не исследована.

Нами обнаружено, что при кипячении этилового эфира (*E*)-3-(*S*-метилизотиоуреидо)-2-циано-2-пропеновой кислоты (**2**) в ледяной уксусной кислоте, в противоположность 3-бензамидинопроизводному [4], селективно образуется только этиловый эфир 4-амино-2-метилсульфанил-5-пиримидинкарбоновой кислоты (**3**). Интерес к методам синтеза последнего обусловлен возможностью его использования в качестве прекурсора антибиотика бациметрина (*bacimethrine*) и антиметаболитов тиамина: 5-гидроксиметилаурацила, метиоприма и токсопиримидина [1, 3, 5–7]. Превращение соединения **2** в водно-щёлочной среде приводит к сложной смеси продуктов циклизации и гидролиза: 2-метилсульфанил-5-циано-4(3H)-пиримидинона (**4**, главный продукт) и минорных продуктов – 4-аминопроизводного **3**, (*E*)- и (*Z*)-изомеров этилового эфира 3-уреидо-2-циано-2-пропеновой кислоты **5a, b**. Соединения **4**, **5** представляют интерес как прекурсоры для синтеза биологически активных производных пиримидина [8–12].



Элементный анализ, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектры полученных соединений полностью согласуются со структурой продуктов циклизации и гидролиза. Соединение **1**, существующее в виде индивидуального термодинамически более устойчивого (*E*)-изомера [13], в ходе реакции винильного нуклеофильного замещения ($S_N\text{Vin}$) с сульфатом S-метилизотиурония образует 3-(S-метилизотиoureидо)производное **2** с сохранением конфигурации [14]. Для синтезированных (*E*)-изомеров **1**, **2** и **5a** в спектрах ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) характеристичными являются сигналы протонов Н-3, соответственно, при 8.42, 8.51 и 8.41 м. д. (8.45 м. д. [10]). Аналогичный сигнал протонов Н-3 выделенного нами (*Z*)-изомера **5b** наблюдается в более сильном поле при 8.11 м. д. (8.15 м. д. [10]). Кроме того, для идентификации пары изомеров **5a,b** важной является информация о положении сигналов и значениях КССВ дублетов протонов NH: для (*E*)-изомера **5a** δ_{NH} наблюдается при 10.34 м. д., $J = 13.2$ Гц (10.35 м. д., $J = 13$ Гц [10]), а для (*Z*)-изомера **5b**, образующего внутримолекулярную водородную связь, δ_{NH} наблюдается при 10.58 м. д., $J = 12.6$ Гц (10.60 м. д., $J = 13$ Гц [10]).

ИК спектры получены на спектрофотометре FT-IR Spectrum BX II (Perkin-Elmer) в таблетках KBr, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на спектрометре Varian INOVA (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , в качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы ДМСО (2.52 и 40.21 м. д. для ЯМР ^1H и ^{13}C соответственно). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на стеклянных пластинках Silica Gel 60 F254 (Sigma-Aldrich), проявление в УФ свете.

Исходные этиловые эфиры (*E*)-3-этокси- и (*E*)-3-(S-метилизотиoureидо)-2-циано-2-пропеновых кислот (**1**, **2**) получены, соответственно, по методикам [15] и [2].

Этиловый эфир (E)-3-этокси-2-циано-2-пропеновой кислоты (1). Выход 57%, т. пл. 51–53 °С (из гексана) (т. пл. 51 °С, т. кип. 128–132 °С (2 мм рт. ст.) [15]); R_f 0.79 (CHCl₃–этилацетат, 4 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2228 (CN), 1712 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.2$, COOCH₂CH₃); 1.33 (3H, т, $J = 7.2$, =C–OCH₂CH₃); 4.21 (2H, к, $J = 7.2$, COOCH₂CH₃), 4.48 (2H, к, $J = 7.2$, =C–OCH₂CH₃); 8.42 (1H, с, Н-3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.80, 15.75, 61.77, 74.52, 84.98, 114.07, 163.32, 175.92.

Этиловый эфир (E)-3-(S-метилизотиоуреидо)-2-циано-2-пропеновой кислоты (2). Выход 64%, т. пл. 127–128 °С (т. пл. 128–129 °С [2]); R_f 0.10 (CHCl₃–этилацетат, 4 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3440 (NH₂), 2209 (CN), 1703 (CO), 1661 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.2$, CH₃); 2.54 (3H, с, SCH₃), 4.16 (2H, к, $J = 7.2$, CH₂); 8.51 (1H, с, Н-3), 8.75 (1H, уш. с, NH), 9.16 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.57, 15.01, 60.90, 86.00, 117.39, 162.23, 165.57, 174.85.

Циклизация в ледяной уксусной кислоте. Раствор 1.0 г (4.7 ммоль) соединения **2** в 5 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в 20 мл ледяной воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 10 мл), перекристаллизовывают и получают 0.71 г (71%) соединения **3**, т. пл. 130–132 °С (из этанола) (т. пл. 130–131 °С [1]); R_f 0.71 (CHCl₃–этилацетат, 4 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3415, 3270, 3136 (NH₂), 1692 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 7.2$, CH₃); 2.48 (3H, с, SCH₃), 4.29 (2H, к, $J = 7.2$, CH₂); 7.67 (1H, уш. с, NH), 8.04 (1H, уш. с, NH), 8.59 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.13, 14.78, 61.29; 101.12, 159.18, 162.05, 166.34, 175.50.

Циклизация в водно-щелочной среде. А. К 10 мл 0.5 М водного раствора NaOH добавляют 1.00 г (4.7 ммоль) соединения **2** и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждают до 10 °С, нерастворимый осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 30 мл) и получают 0.04 г (6%) соединения **3**, т. пл. 129–131 °С; R_f 0.71 (CHCl₃–EtOAc, 4 : 1). Охлажденный до 0–2 °С фильтрат подкисляют ледяной уксусной кислотой до pH 2–3, образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из 2-пропанола и получают 0.29 г (53%) пиримидинона **4**, т. пл. 220–224 °С (т. пл. 220–222 °С [2]); R_f 0.16 (CHCl₃–этилацетат, 4 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2229 (CN), 1666 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.56 (3H, с, SCH₃), 8.53 (1H, с, Н-6), 13.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.00, 97.46, 115.81, 160.37, 160.80, 169.19. Фильтрат выдерживают 96 ч при 0 °С, образовавшийся осадок отфильтровывают и получают 0.11 г (18%) (E)-изомера **5a**, т. пл. 198–203 °С (из 2-пропанола); R_f 0.08 (CHCl₃–этилацетат, 4 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3432, 3338, 3256, 3183 (NH₂), 2222 (CN), 1740 (плечо, СО сл. эфира), 1699 (СО амида). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, т, $J = 7.2$, CH₃); 4.20 (2H, к, $J = 7.2$, CH₂); 6.67 (1H, уш. с, NH), 7.47 (1H, уш. с, NH), 8.41 (1H, д, $J = 13.2$, Н-3), 10.34 (1H, д, $J = 13.2$, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.85, 61.67, 79.12, 115.48, 151.80, 152.84, 164.08. Найдено, %: С 46.04; Н 4.97. С₇H₉N₃O₃. Вычислено, %: С 45.90; Н 4.95.

Б. К 213 мл 0.5 М водного раствора NaOH добавляют 21.3 г (100 ммоль) соединения **2** и перемешивают 10 мин при 50 °С. Затем реакционную смесь охлаждают до 15 °С, нерастворимый осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 30 мл) и получают 1.66 г (8%) соединения **3**, т. пл. 130–132 °С; R_f 0.71 (CHCl₃–этилацетат, 4 : 1). Охлажденный до 0–2 °С фильтрат подкисляют 1 М HCl до pH 2, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 30 мл) и получают 9.14 г (54%) пиримидинона **4**, т. пл. 222–224 °С (из 2-пропанола). Фильтрат выдерживают 12 ч при 0 °С, образовавшийся осадок отфильтровывают и получают 0.9 г (4%) (Z)-изомера **5b**, т. пл. 213–216 °С (из 2-пропанола); R_f 0.18 (CHCl₃–этил-ацетат, 4 : 1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3366, 3312,

3236, 3196 (NH₂), 2233 (CN), 1755 (CO сл. эфира), 1687 (CO амида). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.28 (3H, т, J = 7.2, CH₃); 4.25 (2H, к, J = 7.2, CH₂); 7.40 (1H, уш. с, NH); 7.63 (1H, уш. с, NH); 8.11 (1H, д, J = 12.6, H-3); 10.58 (1H, д, J = 12.6, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.78, 61.71, 78.24, 117.83, 152.46, 152.58, 165.44. Найдено, %: С 46.10; Н 4.80. С₇H₉N₃O₃. Вычислено, %: С 45.90; Н 4.95.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. L. V. Ulbricht, C. C. Price, *J. Org. Chem.*, **21**, 567 (1956).
2. CIBA Ltd., Brit. Pat. 901749; *Chem. Abstr.*, **59**, 1660 (1963).
3. T. L. V. Ulbricht, in: *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, J. N. Davidson, W. E. Cohn (Eds.), Acad. Press, New York, London, 1965, vol. 4, p. 189.
4. S. Nishigaki, K. Senga, K. Aida, T. Takabatake, F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1003 (1970).
5. C. C. Cheng, in: *Progress in Medicinal Chemistry*, G. P. Ellis, G. B. West (Eds.), Butterworths, New York, London, 1969, vol. 6, p. 100.
6. J. J. Reddick, S. Saha, J. Lee, J. S. Melnick, J. Perkins, T. P. Bagley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 2245 (2001).
7. K. S. Jain, T. S. Chitre, P. B. Miniyar, M. K. Kathiravan, V. S. Bendre, V. S. Veer, S. R. Shahane, C. J. Shishoo, *Curr. Sci.*, **90**, 793 (2006).
8. V. J. Ram, *J. Prakt. Chem.*, **331**, 893 (1989).
9. M. Ledvina, J. Farkaš, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **59**, 1841 (1994).
10. M. Deshmukh, M. Mittelbach, H. Junek, *Monatsh. Chem.*, **126**, 91 (1995).
11. R. S. Vardanyan, V. J. Hruby, G. G. Danagulyan, A. D. Mkrtchyan, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 557 (2005).
12. В. Гефенас, Ж. Станкявичюте, А. Малинаускас, ХГС, 1754 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1413 (2009)].
13. O. Ceder, U. Stenhede, *Tetrahedron*, **29**, 1585 (1973).
14. Z. Rappoport, *Acc. Chem. Res.*, **25**, 474 (1992).
15. L. Nicholl, P. J. Tarsio, H. Blohm, US Pat. 2824121; *Chem. Abstr.*, **52**, 11909 (1958).

**В. Гефенас^{а*}, Ж. Станкявичюте^{а,б}, А. Малинаускас^б,
С. Тумкявичюс^в**

^а Вильнюсский педагогический университет,
Факультет естественных наук,
Кафедра химии,
Вильнюс LT-08106, Литва
e-mail: vladasg@vpu.lt

Поступило 25.01.2010

^б Институт химии,
Вильнюс LT-01108, Литва

^в Вильнюсский университет,
Химический факультет,
Кафедра органической химии,
Вильнюс LT-03225, Литва

ХГС. – 2010. – № 3. – С. 456