

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

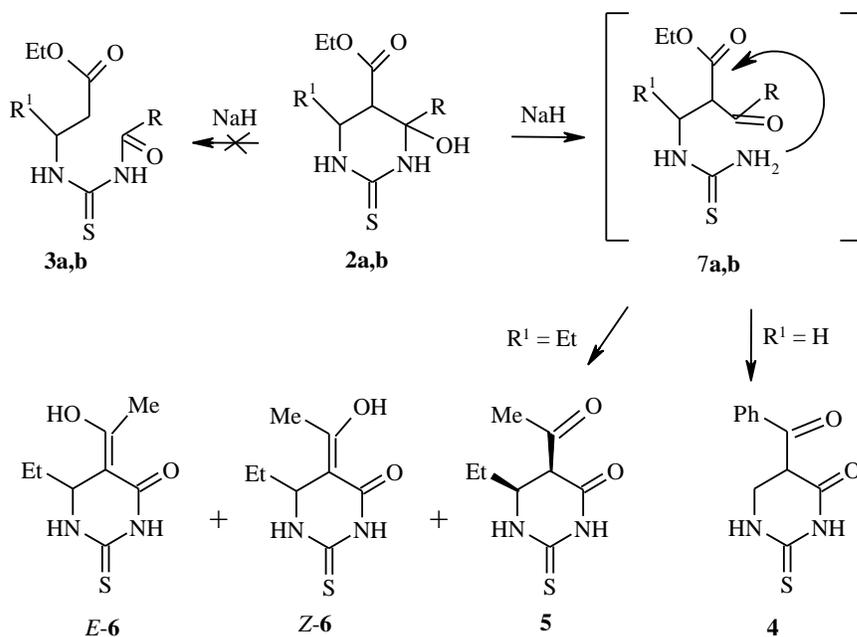
РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ТИОКСОГЕКСАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В 5-АЦИЛ-5,6- ДИГИДРО-2-ТИОУРАЦИЛЫ

Ключевые слова: 5-ацил-5,6-дигидро-2-тиоурацилы, 5-ацил-2-тиоксогексагидропиримидин-4-оны, эфиры 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот, рециклизация.

Ранее мы обнаружили, что 5-ацил-4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы **1** под действием оснований (NaN, NaOH) в сухом ацетонитриле подвергаются перегруппировке, протекающей с расщеплением связи C-4-C-5, в результате которой образуются N-ацил-N'-(β-оксоалкил)тиомочевины [1]. В развитие этого исследования представлялось целесообразным изучить поведение эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот **2** по отношению к основаниям. В настоящем сообщении излагаются предварительные результаты изучения реакции ранее описанных гидроксипиримидинов **2a,b** [2, 3] с гидридом натрия.

Нами показано, что в отличие от соединений **1** пиримидин **2a** под действием эквивалентного количества NaN в безводном ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1 сут превращается не в тиоурейд **3a**, а претерпевает рециклизацию с образованием 5-бензоил-5,6-дигидро-2-тио-урацила (**4**). Последний был выделен с выходом 91% после нейтрализации реакционной смеси уксусной кислотой с последующим удалением растворителя в вакууме, обработкой полученного твердого остатка водой и фильтрацией продукта. Очевидно, что рециклизация соединения **2a** протекает через промежуточное образование его ациклического изомера – оксоалкилтиомочевины **7a**.

Аналогично протекает превращение гидроксипиримидина **2b** (смесь 5*R**,6*R**- и 5*S**,6*R**-диастереомеров, в соотношении ~65:35) под действием эквивалентного количества гидрида натрия (ацетонитрил, 20 °С). В этом случае с выходом 85% был получен продукт, представляющий собой смесь дигидротиоурацила **5** (*цис*-диастереомер) и *Z*- и *E*-изомеров его енольной формы **6** в соотношении 60:30:10 соответственно. Нами показано, что это соотношение не изменяется при использовании гидр-оксипиримидина **2b** с другим изомерным составом [(5*R**,6*R**):(5*S**,6*R**) = 92:8], а также при перекристаллизации полученного продукта.



2, 3, 7 a R = Ph, R¹ = H; **b** R = Me, R¹ = Et

Таким образом, нами разработан метод синтеза 5-ацил-5,6-дигидро-2-тиоурацилов, основанный на рециклизации легкодоступных эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот под действием гидроксида натрия. Описанная рециклизация носит общий характер, что будет служить предметом наших последующих сообщений. Следует отметить, что 5-ацил-5,6-дигидро-2-тиоурацилы и их 2-оксоаналоги до настоящего времени были труднодоступным классом гетероциклических соединений. Единственным ранее описанным представителем этого класса является соединение, полученное при взаимодействии форона с хлор-сульфонилоцианатом [4].

ИК спектры записывали на Фурье-спектрофотометре Bruker Equinox 55/S в виде суспензий в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-d₆. Стандарт – центральный сигнал остаточных протонов растворителя, δ 2.50 м. д. (для ¹H), и центральный сигнал атома С растворителя, δ 39.50 м. д. (для ¹³C).

5-Бензоил-5,6-дигидро-2-тиоурацил (4). Выход 90.6%. Т. пл. 243.5–244 °С (с разл., из этанола). ИК спектр, см⁻¹: 3179 (с), 3107 (с, ν_{NH}), 1693 (о. с, ν_{C=O} в PhC=O), 1674 (о. с), 1597 (с), 1580 (ср, NH–C(S)–NH–C(O)), 706 (с, δ_{CH} в Ph). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 11.30 (1H, д, ⁴J_{N(3)H, N(1)H} = 1.4, H-3); 9.72 (1H, д. д. д, ³J_{N(1)H, Ha-6} = 3.3, ³J_{N(1)H, Hb-6} = 3.0, ⁴J_{N(1)H, N(3)H} = 1.4, H-1); 8.02–8.07 (2H, м, H-2 и H-6 в Ph); 7.66–7.72 (1H, м, H-4 в Ph); 7.51–7.59 (2H, м, H-3 и H-5 в Ph); 4.97 (1H, д. д, ³J_{H-5, Hb-6} = 8.0, ³J_{H-5, Ha-6} = 6.2, H-5); 3.68 (1H, д. д. д, ²J_{Ha-6, Hb-6} = 13.7, ³J_{Ha-6, H-5} = 6.2, ³J_{Ha-6, N(1)H} = 3.3, Ha-6); 3.63 (1H, д. д. д, ²J_{Hb-6, Ha-6} = 13.7, ³J_{Hb-6, H-5} = 8.0, ³J_{Hb-6, N(1)H} = 3.0, Hb-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 194.98 (C=O в PhC=O); 178.48 (C-2); 165.24 (C-4); 135.48 (C-1 в Ph); 133.95 (C-4 в Ph); 129.04 (C-2 и C-6 в Ph); 128.76 (C-3 и C-5 в Ph); 46.59 (C-5); 41.03 (C-6). Найдено, %: С 56.20; Н 4.27; N 11.99. С₁₁H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 56.40; Н 4.30; N 11.96.

цис-5-Ацетил-6-этил-5,6-дигидро-2-тиоурацил (5), Z-5-(1-гидроксиэтилиден)-6-этил-5,6-дигидро-2-тиоурацил (Z-6) и E-5-(1-гидроксиэтилиден)-6-этил-5,6-дигидро-2-тиоурацил (E-6) (смесь в соотношении 60:30:10). Выход 84.7%. Т. пл. 176–177.5 °С (из этанола). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3178 (с), 3126 (с, ν_{NH}), 1642 (о. с), 1590 (о. с, NH–C(S)–NH–C(O) и ν_{C=O} в Ac). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): дигидро-тиоурацила **5** – 11.27 (1H, д, ⁴J_{N(3)H, N(1)H} = 1.5, H-3); 9.81 (1H, д, ³J_{N(1)H, H-6} = 3.9, ⁴J_{N(1)H, N(3)H} = 1.5, H-1); 3.82 (1H, д, ³J_{H-5, H-6} = 3.9, H-5); 3.77 (1H, д. д. т, ³J_{H-6, CHa} = 7.2, ³J_{H-6, CHb} = 5.4, ³J_{H-6, H-5} = ³J_{H-6, N(1)H} = 3.9, H-6); 2.24 (3H, с, CH₃ в Ac); 1.30–1.60 (2H, м, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров, CH₂ в Et); 0.86 (3H, т, ³J = 7.4, CH₃ в Et); дигидро-тиоурацила **Z-6** – 14.01 (1H, с, OH); 11.06 (1H, д, ⁴J_{N(3)H, N(1)H} = 1.7, H-3); 9.79 (1H, д. д, ³J_{N(1)H, H-6} = 4.0, ⁴J_{N(1)H, N(3)H} = 1.7, H-1); 4.17 (1H, д. т, ³J_{H-6, CHa} = ³J_{H-6, CHb} = 5.5, ³J_{H-6, N(1)H} = 4.0, H-6); 2.00 (3H, с, CH₃–C=); 1.30–1.60 (2H, м, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов других изомеров, CH₂ в Et); 0.79 (3H, т, ³J = 7.3, CH₃ в Et); дигидро-тиоурацила **E-6** – 10.28 (1H, д, ⁴J_{N(3)H, N(1)H} = 1.7, H-3); 9.49 (1H, д,

д, $^3J_{N(1)H, H-6} = 4.4$, $^4J_{N(1)H, N(3)H} = 1.7$, Н-1); 4.28 (1H, д. т, $^3J_{H-6, CHa} = ^3J_{H-6, CHb} = 6.0$, $^3J_{H-6, N(1)H} = 4.4$, Н-6); 2.33 (3H, с, CH₃-C=); 1.30–1.60 (2H, м, сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов дру-гих изомеров, CH₂ в Et); 0.77 (3H, т, $^3J = 7.3$, CH₃ в Et). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: дигидротиоурацила **5** – 201.98 (C=O в Ac); 177.45 (C-2); 164.34 (C-4); 56.90 (C-5); 52.33 (C-6); 29.07 (CH₃ в Ac); 26.12 (CH₂ в Et); 9.55 (CH₃ в Et); дигидротиоурацила **Z-6** – 176.94 (C-2); 174.28 (C–OH); 167.12 (C-4); 95.29 (C-5); 52.21 (C-6); 30.48 (CH₂ в Et); 18.43 (CH₃ в CH₃-C=); 8.45 (CH₃ в Et); дигидротиоурацила **E-6** – 177.12 (C-2); 166.40 (C–OH); 162.66 (C-4); 98.87 (C-5); 51.42 (C-6); 28.77 (CH₂ в Et); 19.64 (CH₃ в CH₃-C=); 9.25 (CH₃ в Et). Найдено, %: С 47.81; Н 6.32; N 13.68. C₈H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 47.98; Н 6.04; N 13.99.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Д. Шуталев, Е. А. Кишко, С. Г. Алексеева, *XTC*, 839 (1999). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **35**, 750 (1999)].
2. А. Д. Шуталев, В. А. Кукса, *XTC*, 97 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 86 (1995)].
3. А. Д. Шуталев, В. А. Кукса, *XTC*, 105 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 91 (1997)].
4. К. Clauss, Н.-J. Friedrich, Н. Jensen, *Ann. Chem.*, 561 (1974).

А. Д. Шуталев*, **Н. С. Жукова**

Московская государственная академия
тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова, Москва 119571, Россия
e-mail: shutalev@orc.ru

Поступило 29.04.2009