

В. Якубкене, П. Вайнилавичюс

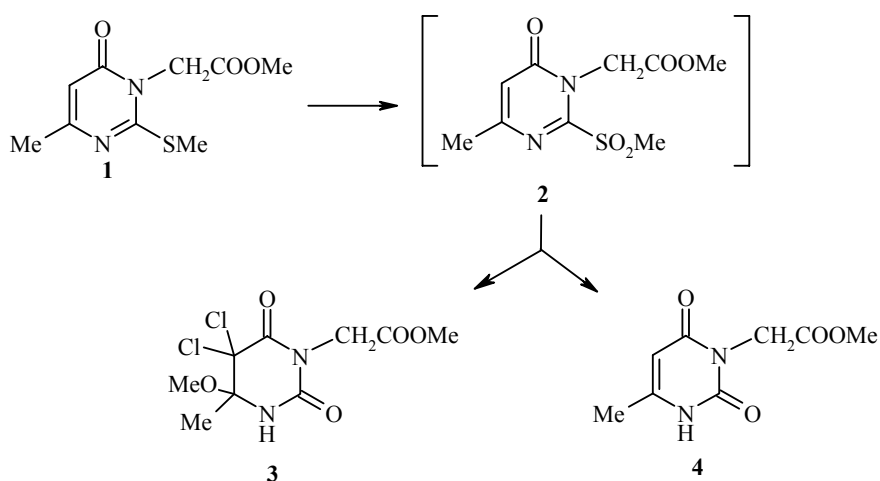
ПРЕВРАЩЕНИЯ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА
(6-МЕТИЛ-2-МЕТИЛСУЛЬФАНИЛ-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-
3-ПИРИМИДИНИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ
В УСЛОВИЯХ ОКИСЛЕНИЯ

Окисление метилового эфира (6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты реагентами, окисляющими группу SMe до SO₂Me, привело к продуктам дальнейших превращений образующегося соответствующего 2-метилсульфонилзамещенного эфира: метиловому эфиру (6-метил-6-метокси-2,4-диоксо-5,5-дихлоргексагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (при действии Cl₂ в 70 или 50% MeOH), его смеси (~1 : 10) с метиловым эфиром (6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (Cl₂ в 30% MeOH) или только к последнему соединению (Cl₂ в H₂O, *m*-ClC₆H₄CO₃H в CHCl₃, H₂O₂ в MeOH). В случае NaOCl в ДМФА реакция не имела места.

Ключевые слова: метиловый эфир (6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты, метиловый эфир (6-метил-6-метокси-2,4-диоксо-5,5-дихлоргексагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты, метиловый эфир (6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты.

Легко поддающаяся замене нуклеофилами алкилсульфонилгруппа широко используется для функционализации производных пиримидина [1–5]. Ранее при взаимодействии метилового эфира (6-метил-2-метилсульфонил-4-пиримидинилокси)уксусной кислоты с аминами нами синтезированы соответствующие 2-аминозамещенные продукты, на основе которых получены вещества, обладающие противовоспалительной активностью [6]. При этом указанный исходный эфир был легко получен окислением соответствующего 2-метилсульфонилзамещенного эфира газообразным хлором в 70% метаноле при –5 °С. В настоящей работе изучено окисление метилового эфира (6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (**1**) окислителями, широко используемыми для превращения группы SMe в SO₂Me: газообразным хлором в водном метаноле и воде [2], перекисью водорода [2, 7], гипохлоритом натрия [2, 8] и *m*-хлорпероксибензойной кислотой [3, 5]. Полученные результаты приведены в табл. 1.

При окислении соединения **1** газообразным хлором в 70 или 50% метаноле при температуре от –7 до –5 °С (методики А и Б) вместо ожидаемого метилсульфонилзамещенного эфира **2** мы получили в качестве единственного продукта с выходами 58 и 57%, соответственно, производное гексагидропиримидиндиона – метиловый эфир (6-метил-6-метокси-2,4-диоксо-5,5-дихлоргексагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (**3**), строение которого подтверждают результаты элементного анализа и спектральные данные.



Так, в его ИК спектре имеются полосы поглощения трех групп C=O при 1712, 1737 и 1756 см⁻¹ и полоса валентных колебаний группы NH при 3357 см⁻¹, а поглощение, характерное для группы SO₂Me (при 1300–1330 см⁻¹ [4, 7]), отсутствует. В УФ спектре наблюдается только один максимум поглощения при 217 нм. Следует отметить, что УФ спектры синтезированных нами ранее N₍₃₎-алкиламещенных 4-пиримидинонов и 2,4-пиримидиндионов (в том числе и соединений **1**, **4**) [9, 10] имеют два максимума поглощения. Например, в УФ спектре эфира **1** наблюдаются полосы при 226 и 290 нм [10], а эфира **4** – при 211 и 263 нм [9]. В спектре ЯМР ¹H присутствуют синглеты двух групп OCH₃ при 3.37 и 3.78 м. д. и отсутствует сигнал протона Н-5. Синглет при 7.71 м. д., очевидно, относится к группе NH, поскольку интенсивность этого сигнала значительно уменьшается при добавлении к исследуемому раствору дейтерированной воды.

Т а б л и ц а 1

Условия и результаты окисления эфира **1**

Методика	Условия окисления		Выход продукта, %	
	Окислитель	Растворитель	3	4
А	Cl ₂	70% MeOH	58	–
Б	Cl ₂	50% MeOH	57	–
В	Cl ₂	30% MeOH	7	73
Г	Cl ₂	H ₂ O	–	49*
Д	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄ CO ₃ H	CHCl ₃	–	53**
Е	H ₂ O ₂	MeOH	–	76
Ж	NaOCl	DMF	–	–

* Выход рассчитан по данным спектра ЯМР ¹H выделенной смеси (1 : 1) соединений **1** и **4**.

** Выход рассчитан, как в методике Г, для выделенной смеси (1 : 4) соединений 1 и 4.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **1**, **3**, **4**

Атом углерода	Химические сдвиги, δ , м. д.		
	1	3	4
SCH ₃	15.22	–	–
CH ₃	23.80	16.55	18.55
NCH ₂	44.54	42.77	41.23
OCH ₃	–	51.11	–
COOCH ₃	52.91	52.70	52.60
C ₍₅₎	107.38	88.04	99.87
C ₍₆₎	161.71	83.61	151.30
C ₍₂₎	162.13	151.46	152.93
C ₍₄₎	163.25	163.15	162.76
C=O	167.54	168.08	168.68

В пользу структуры **3** свидетельствует также сравнение спектров ЯМР ^{13}C соединений **1**, **3** и **4** (табл. 2): сигналы атомов C₍₅₎ и C₍₆₎ эфира **3** существенно смещены в более сильное поле относительно аналогичных сигналов эфиров **1** и **4**, что указывает на изменение характера связи между этими атомами.

Необходимо отметить, что ранее подобное строение было приписано продуктам окисления газообразным хлором в водном спирте 2-алкилсульфанил-4-пиримидинонов и подтверждено восстановлением этих продуктов до известных производных урацила [11].

Окисление эфира **1** газообразным хлором в 30% метаноле (В) привело к образованию смеси (~1 : 10) гексагидропиримидиндиона **3** и тетрагидропиримидиндиона **4**. При использовании в качестве растворителя воды (Г) с невысоким выходом был получен только продукт **4**, выделенный в смеси (1:1) с исходным эфиром **1** (соотношение соединений **1** и **4** было определено по интенсивности в спектре ЯМР ^1H смеси сигналов протонов Н-5, которые наблюдаются в области 6.07–6.12 и 5.63–5.70 м. д. соответственно). Подобный результат был получен и в случае *m*-хлорпероксибензойной кислоты (Д). Соединение **4** было выделено в смеси (1 : 2) с исходным эфиром **1**. Использование сильного окислителя – перекиси водорода – (Е) привело к образованию с высоким выходом соединения **4**. Гипохлорит натрия в ДМФА (Ж) не окислял соединение **1**.

Механизм окисления эфира **1** в системе газообразный хлор – водный метанол (методики А–В) подобен, по-видимому, механизму, представленному в работах [12, 13], обсуждающих взаимодействие урацила и оротовой кислоты с бромной водой.

Вероятно, группа SMe исходного соединения **1** в условиях методик А–Е на первой стадии окисляется до группы SO₂Me, которая быстро гидролизуеться, кроме того при этих превращениях имеет место также хлорирование, поэтому целевой сульфон **2** нам не удалось выделить.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили на пластинках Alugram SIL G/UV-254 в системе хлороформ–этилацетат, 1 : 1. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на приборе Varian Unity Inova (300 и 75 МГц соответственно) в CD₂Cl₂ относительно TMC. ИК и УФ спектры снимали на спектрометре Perkin–Elmer Bx FT-IR в таблетках KBr или в этаноле соответственно.

Использовали 57–86% *m*-хлорпероксибензойную кислоту фирмы Aldrich.

Синтез соединения **1** описан в работе [14].

Окисление метилового эфира (6-метил-2-метилсульфанил-4-оксо-3,4-дигидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (1). А. Через суспензию 2.28 г (0.01 моль) соединения **1** в 30 мл 70% метанола при температуре от –7 до –5 °С и перемешивании пропускают газообразный хлор до полного растворения исходного соединения и окрашивания раствора в зеленоватый цвет. Реакционную смесь выдерживают при –8 °С в течение 12 ч. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 1% раствором Na₂S₂O₃, водой и перекристаллизовывают из воды. Получают 1.73 г (58%) метилового эфира (6-метил-6-метокси-2,4-диоксо-5,5-дихлоргексагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (**3**). Т. пл. 143–144 °С, *R_f* 0.65. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1712, 1737, 1756 (C=O), 3357 (NH). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 217 (3.66). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.78 (3H, с, CH₃); 3.37 (3H, с, 6-OCH₃); 3.78 (3H, с, OCH₃); 4.52–4.65 (2H, м, NCH₂); 7.71 (1H, с, NH). Найдено, %: С 36.37; Н 4.27; Cl 23.28; N 9.62. C₉H₁₂Cl₂N₂O₅. Вычислено, %: С 36.14; Н 4.04; Cl 23.71; N 9.37.

Б. Окислением 2.28 г (0.01 моль) эфира **1** по методике А, но в 30 мл 50% метанола получают 1.7 г продукта **3**, идентичного (по данным ТСХ) продукту, полученному по методике А.

В. Окислением 2.28 г (0.01 моль) соединения **1** по методике А, но в 30 мл 30% метанола и без выдерживания реакционной смеси при –8 °С в течение 12 ч получают 1.45 г метилового эфира (6-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиримидинил)уксусной кислоты (**4**). Т. пл. 151–152 °С (т. пл. 151–153 °С [9]). *R_f* 0.28. Фильтрат после выделения продукта **4** выдерживают при –8 °С в течение 12 ч. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 1% раствором Na₂S₂O₃, водой и сушат. Получают 0.2 г соединения **3**, идентичного (по данным ТСХ) продукту, полученному по методике А.

Г. Окислением 2.28 г (0.01 моль) соединения **1** по методике В, но в 30 мл воды и при 0 °С получают 2.08 г смеси (1 : 1) соединений **1** (*R_f* 0.69) и **4** (*R_f* 0.28).

Д. К раствору 2.28 г (0.01 моль) соединения **1** в 20 мл хлороформа при температуре от –10 до 0 °С и перемешивании прибавляют порциями 3.63 г 57–86% (0.012–0.018 моль 100% вещества) *m*-хлорпероксибензойной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при той же температуре 1 ч, выдерживают 5 сут при комнатной температуре, затем охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают хлороформом. Фильтрат сушат Na₂SO₄ и упаривают. Получают 1.65 г смеси (1 : 2) соединений **1** и **4**.

Е. К суспензии 2.28 г (0.01 моль) соединения **1** в 3 мл метанола при температуре от –7 до 0 °С и перемешивании прибавляют по каплям 4.7 мл 20% H₂O₂. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч и выдерживают при той же температуре 3 сут. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0.91 г соединения **4**. Фильтрат экстрагируют хлороформом, экстракт сушат Na₂SO₄, хлороформ отгоняют. Получают 0.6 г соединения **4**.

Ж. К раствору 2.28 г (0.01 моль) соединения **1** в 10 мл ДМФА при охлаждении водой со льдом и перемешивании медленно прибавляют по каплям 10 мл 2 М раствора NaOCl. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 1 ч и выдерживают при той же температуре 2 сут. После охлаждения выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 1.5 г исходного соединения **1**. Фильтрат экстрагируют эфиром, экстракт сушат Na₂SO₄, эфир отгоняют, получают дополнительно 0.5 г соединения **1**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. J. Brown, P. W. Ford, *J. Chem. Soc.*, 568 (1967).
2. Z. Budešinsky, J. Vavrina, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **37**, 1721 (1972).
3. D.-K. Kim, J. Gam, Y.-W. Kim, J. Lim, H.-T. Kim, K. H. Kim, *J. Med. Chem.*, **40**, 2363 (1997).
4. Y. M. Volovenko, E. V. Blyumin, *Tetrahedron*, **56**, 5185 (2000).
5. A. Herrera, R. Martinez-Alvarez, R. Chioua, F. Benabdelouahab, M. Chioua, *Tetrahedron*, **60**, 5475 (2004).
6. V. Jakubkienė, M. M. Burbulienė, G. Mekuskienė, E. Udrenaitė, P. Gaidelis, P. Vainilavičius, *Farmaco*, **58**, 323 (2003).
7. М. А. Михалева, Г. А. Колесниченко, К. И. Рубина, Ю. Ш. Гольдберг, В. А. Савельев, Л. Я. Лейтис, М. В. Шиманская, В. П. Мамаев, *ХГС*, 380 (1986).
8. A. Novacek, I. Hedrlin, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **32**, 1045 (1967).
9. П. Вайнилавичюс, В. Сядрявичюте, С. Моцишките, *ХГС*, 1655 (1992).
10. П. Й. Вайнилавичюс, В. Ю. Сядрявичюте, *ХГС*, 1520 (1987).
11. T. V. Johnson, J. M. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1622 (1938).
12. S. Y. Wang, *J. Org. Chem.*, **24**, 11 (1959).
13. J. Moravec, L. Lešetický, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 1352 (1968).
14. П. Й. Вайнилавичюс, В. Ю. Сядрявичюте, *ХГС*, 1655 (1987).

Вильнюсский университет,
Вильнюс LT-01513, Литва
e-mail: virginija.jakubkiene@chf.vu.lt

Поступило в редакцию 11.11.2004
После доработки 30.11.2005