

М. О. Лозинский, В. В. Шелякин

АЛКИЛТИОПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКЕТЕН-S,N-АЦЕТАЛЕЙ β-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА: ОДНОСТАДИЙНЫЙ СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Взаимодействием фенилизотиоцианата с β-дикарбонильными соединениями гетероциклического ряда получены новые аминокетен-S,N-ацетали, изучено алкилирование их галогеналканами.

Ключевые слова: 1,3-диметил-2,4,6-(1H,3H,5H)-пиримидинтрион, галогеналканы, изотиоцианаты, N-метилморфолин, тетрагидрофуран-2,4-дион.

Аминокетен-S,N-ацетали, полученные на основе производных циануксусной и других СН-кислот с изотиоцианатами, нашли широкое применение в синтезе функционализированных гетероциклов [1–6], в том числе, обладающих противоопухолевой активностью [7].

В продолжение нашей работы по изучению синтетического потенциала производных β-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда как синтонов для получения биологически активных молекул [8, 9] исследовано нуклеофильное присоединение 1,3-диметил-2,4,6-(1H,3H,5H)-пиримидинтриона (1) и тетрагидрофуран-2,4-диона (2) к фенилизотиоцианату (3) в присутствии органического основания в ДМФА при 25 °С. Данная реакция протекает через стадию образования бетаиновых интермедиатов 4, 5. Региоселективное алкилирование последних галогеналканами 6a–g приводит к образованию продуктов алкилирования исключительно по атому серы 7a–g, 8 с высокими выходами (см. таблицу).

В спектрах ЯМР ¹H соединений 7a–g имеются синглетные сигналы протонов групп SCH₂ и NH в областях 2.95–3.82 и 11.89–13.82 м. д., а также сигналы протонов арильных заместителей. Сигналы протонов группы NH сильно смещены, что, вероятно, свидетельствует об образовании прочной внутримолекулярной водородной связи между группами NH и C=O в соединениях 7a–g, 8, характерной для структур, имеющих бетаиновое строение [10, 11]. Поэтому в случае соединения 8 нами выделен устойчивый Z-изомер ввиду несимметричного строения молекулы 5. Окисление соединения 7b в хлороформе *m*-CPBA (9) приводит к сульфону 10, охарактеризованному нами по наличию в ИК спектре полосы поглощения сульфонильной группы при 1330 и 1150 см⁻¹. Рентгеноструктурное исследование производных этого класса будет опубликовано дополнительно.

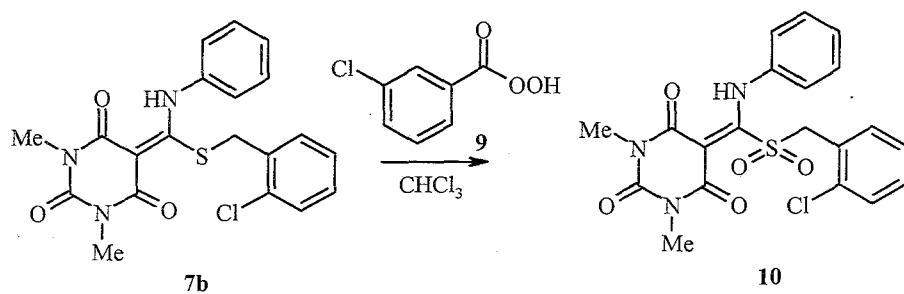
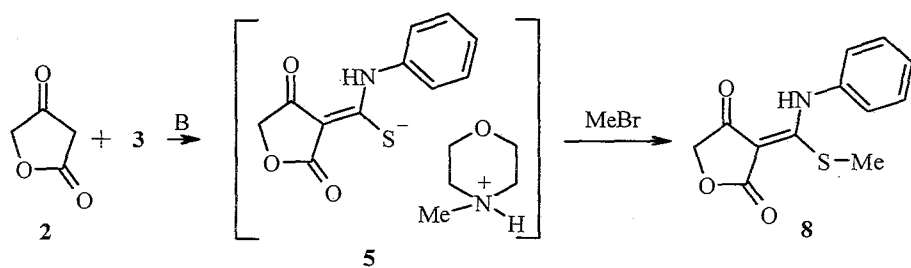
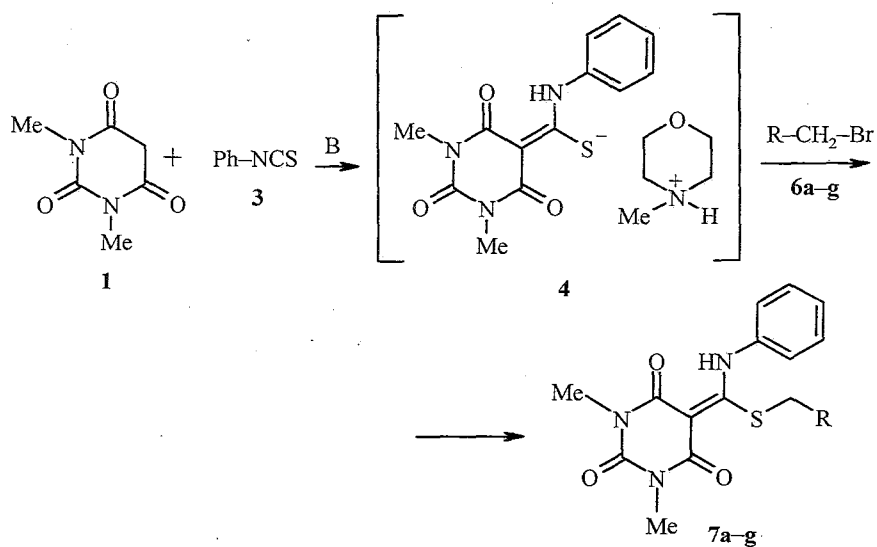
Характеристики синтезированных соединений 7 и 8

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С *	ИК спектр, ** $\nu_{C=O}$, cm^{-1}	Химические сдвиги, δ , м. д				Выход, %
		C	H	Cl	N	S			C-O	2CH ₃ -N (с, 6H)	S-CH ₂ - (с, 2H)	Ar (M)	
7a	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	<u>55.00</u> 55.07	<u>4.90</u> 4.95		<u>13.40</u> 13.76	<u>10.70</u> 10.50	153-154	1630, 1710	3.25	2.95	7.31-7.40 (5H)	13.82	93
7b	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	<u>57.70</u> 57.76	<u>4.36</u> 4.32	<u>8.58</u> 8.52	<u>10.30</u> 10.10	<u>7.80</u> 7.71	202-203	1628, 1700	3.18	3.80	7.44-7.53 (9H)	13.63	90
7c	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	<u>63.03</u> 62.98	<u>5.25</u> 5.02		<u>10.10</u> 11.02	<u>8.51</u> 8.40	195-196	1630, 1700	3.17	3.74	7.26-7.43 (10H)	13.55	87
7d	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	<u>57.70</u> 57.76	<u>4.36</u> 4.32	<u>8.59</u> 8.52	<u>10.26</u> 10.10	<u>7.77</u> 7.71	197-199	1625, 1700	3.18	3.78	7.20-7.34 (9H)	13.51	89
7f	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S	<u>58.66</u> 57.76	<u>4.72</u> 4.32	<u>8.61</u> 8.52	<u>10.14</u> 10.10	<u>7.91</u> 7.71	203-204	1610, 1710	3.18	3.76	7.17-7.33 (9H)	13.50	92
7g	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	<u>53.57</u> 53.34	<u>3.74</u> 3.80	<u>15.53</u> 15.75	<u>9.41</u> 9.33	<u>7.20</u> 7.12	229-230	1605, 1700	3.18	3.82	7.37-7.54 (8H)	13.41	96
8***	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ S	<u>57.71</u> 57.82	<u>4.36</u> 4.45		<u>5.54</u> 5.62	<u>12.67</u> 12.86	162-163	1710, 1755	-	2.34	7.56-7.62 (5H)	11.89	56

* Растворитель для кристаллизации: ацетонитрил (7a-g) и метанол (8).

** Полосы группы NH не проявляются из-за образования внутримолекулярной связи.

*** Химический сдвиг фрагмента CH₂-цикл. (с, 2H) δ 4.43 м. д.



B = N-метилморфолин, 6, 7 a R = H, b R = 2-Cl-C₆H₄, c R = Ph, d R = 3-Cl-C₆H₄,
 f R = 4-Cl-C₆H₄, g R = 3,4-Cl₂-C₆H₃

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker VXR-300 (300 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufof UV-254 (элюент ацетон-гексан, 3:5).

Характеристики синтезированных соединений **7a–g**, **8** приведены в таблице.

5-[1-Алкилтио-1-(фениламино)метилен]-1,3-диметилгексагидро-2,4,6-пиримидинтрионы (7a–g). (общая методика). Смесь 1.56 г (10 ммоль) соединения **1**, 1.35 г (10 ммоль) фенилизотиоцианата **3**, 1.01 г (10 ммоль) N-метилморфолина в 20 мл ДМФА перемешивают 2 ч при 25 °С, при этом выпадает осадок соединений **4**. К реакционной массе добавляют 10 ммоль галогеналкана **6a–g** и перемешивают до полного растворения осадка соединения **4**, затем оставляют на 40 мин при 25 °С, разбавляют 25 мл воды и выпавший продукт отфильтровывают, промывают метанолом.

3-[(Z)-1-Метилтио-1-(фениламино)метилен]тетрагидро-2,4-фурандион (8). Смесь 1.00 г (10 ммоль) соединения **2**, 1.35 г (10 ммоль) фенилизотиоцианата, 1.01 г (10 ммоль) N-метилморфолина в 10 мл ДМФА перемешивают 24 ч при 25 °С. К полученному раствору добавляют 1.41 г (10 ммоль) метилиодида, перемешивают 40 мин при 25 °С, после чего разбавляют 20 мл воды и выпавший осадок отфильтровывают.

5-[1-Фениламино-1-(2-хлорбензилсульфонил)метилен]-1,3-диметилгексагидро-2,4,6-пиримидинтрион (10). К суспензии 1.0 г (0.24 ммоль) соединения **7b** в 15 мл хлороформа при охлаждении до 10 °С добавляют 0.45 г (0.24 ммоль) кислоты **9**. Смесь оставляют стоять при комнатной температуре 8 ч. Хлороформный раствор упаривают на водяной бане, полученный продукт перекристаллизовывают из метанола. Выход 0.61 г (56.6%). Т. пл. 124–125 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1330, 1150, 1710, 1630, 1650. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.16 (6H, с, $2\text{CH}_3\text{-N}$); 3.56 (2H, с, SCH_2); 7.40–7.53 (9H, м, аром. протоны); 13.71 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 53.52; Н 3.89; Cl 7.86; N 9.27; S 7.07. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 53.63; Н 4.05; Cl 7.92; N 9.38; S 7.16.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. K. Mukerjee, R. Ashare, *Chem. Rev.*, **91**, 1 (1991).
2. V. Aggarwal, G. Singh, H. Ila, H. Junjappa, *Synthesis*, 214 (1982).
3. V. A. Artyomov, L. A. Rodinovskaya, A. M. Shestopalov, V. P. Litvinov, *Tetrahedron*, **52**, 1011 (1996).
4. R. K. Dieter, *Tetrahedron*, **42**, 3029 (1986).
5. R. M. Mohareb, S. M. Sherif, F. A. M. Abdel-Aal, N. I. A. Sayed, *Liebigs Ann. Chem.*, **11**, 1143 (1990).
6. L. Kovacs, P. Forgo, *Molecules*, **5**, M143 (2000).
7. M. Negwer, *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyms*, Akad. Verlag, Berlin, 1994, **1**, 491.
8. Ю. А. Шаранин, Л. Ю. Сухаревская, В. В. Шелякин, *ЖОрХ*, **34**, 586 (1998).
9. В. В. Шелякин, М. О. Лозинский, *ХГС*, 567 (2000).
10. А. М. Шестопалов, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, В. Н. Нестеров, А. С. Демерков, В. Е. Шкловер, Ю. Т. Стручков, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 697 (1991).
11. А. М. Шестопалов, В. П. Литвинов, Ю. А. Шаранин, А. С. Демерков, В. Н. Нестеров, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1637 (1991).

Институт органической химии НАН
Украины, Киев 02094
e-mail: shk@janus.net.ua

Поступило в редакцию 03.12.2001