

α-ТИОУРЕИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ НАТРИЕВОГО ЕНОЛЯТА 2-ФОРМИЛ-γ-БУТИРОЛАКТОНА

*М.М. Давуди, аспирант, А.Д. Шуталев, заведующий кафедрой
кафедра Органической химии им. И.Н. Назарова*

МИТХТ им. М.В. Ломоносова

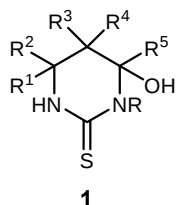
e-mail: leonard143@rambler.ru

Изучена реакция α-тиоуреидоалкилирования енолятов циклических β-оксоэфиров на примере взаимодействия N-[(тозил)(фенил)метил]тиомочевины с натриевым енолятом 2-формил-γ-бутиролактона, приводящая к образованию спироциклического 6-гидрокси-8-тиоксо-10-фенил-2-окса-7,9-диазаспиро[4.5]декан-1-она.

Ключевые слова: α-Теоуреидоалкилирование, β-оксоэфиры, α-тозилзамещенные N-алкил-тиомочевины, 6-гидрокси-8-тиоксо-10-фенил-2-окса-7,9-диазаспиро[4.5]декан-1-он.

ВВЕДЕНИЕ

4-Гидроксигексагидропиримидин-2-тионы **1** вот уже более 50 лет являются объектами интенсивных исследований. Прежде всего, это связано с разнообразными практически полезными свойствами, проявляемыми этими соединениями и их производными. Так, например, отмечалась их гербицидная [1], иммуностимулирующая [2], фунгицидная [3, 4] и бактерицидная активности [4], описано также их использование для импрегнирования текстиля [5].



Следует также отметить, что гидроксипиримидинтионы **1** вследствие наличия ряда высокоактивных и взаимосвязанных функциональных групп обладают исключительно высоким синтетическим потенциалом. Так, например, они широко использовались в синтезе частично и полностью гидрированных пиримидинов [6, 7], 1,3-тиазинов [8], пиридинов [9], конденсированных гетероциклов [10, 11] и т.д.

В настоящее время разработаны простые и надежные методы получения 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов. Однако с использованием этих методов невозможно получить гидроксипиримидинтионы **1**, содержащие также другие функциональные группы, в частности, при атоме углерода C(5). Вследствие этого 5-функционализированные 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы являются практически неизвестными, а их

биологическая активность остается не изученной.

Ранее мы разработали эффективный метод синтеза 5-функционально замещенных гидроксипиримидинтионов **1**, основанный на реакции α-тиоуреидоалкилирования енолятов разнообразных α-замещенных ациклических альдегидов и кетонов, в частности, ациклических β-оксоэфиров [12, 13]. С целью дальнейшего выяснения синтетических возможностей этого способа получения пиримидинов представляло интерес изучить теоуреидоалкилирование енолятов циклических β-оксоэфиров. В настоящем сообщении описываются полученные нами результаты на примере использования в качестве нуклеофильного реагента натриевого енолята 2-формил-γ-бутиролактона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Натриевый енолят 2-формил-γ-бутиролактона (**2**) был получен нами с выходом 83% сложноэфирной конденсацией Кляйзена γ-бутиролактона (**3**) и этилформиата в присутствии гидрида натрия в сухом бензоле (Схема 1).

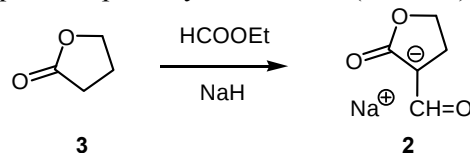


Схема 1. Синтез натриевого енолята 2-формил-γ-бутиролактона (**2**).

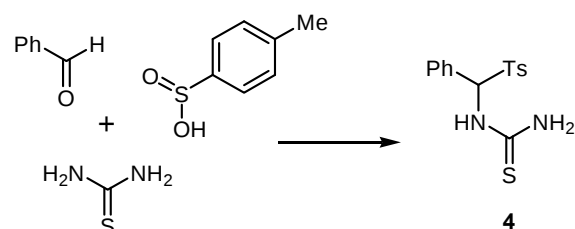


Схема 2. Синтез N-[(тозил)(фенил)-метил]тиомочевины (**4**).

В качестве электрофильного тиoureидо-алкилирующего реагента мы использовали *N*-[(тозил)(фенил)метил]тиомочевину (**4**), которая была синтезирована по разработанному нами ранее методу [14] с выходом 90% трехкомпонентной конденсацией тиомочевинны, бензальдегида и *n*-толуолсульфиновой кислоты в воде при комнатной температуре в течение 24 ч (Схема 2).

Реакцию натриевого енолята 2-формил-γ-

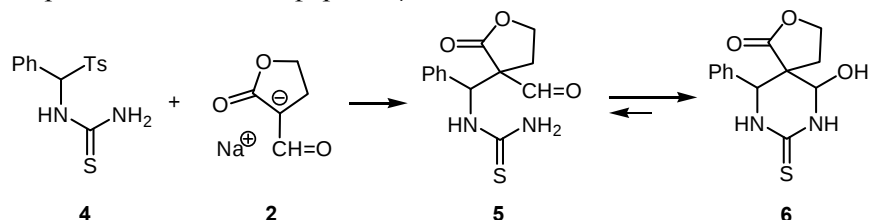
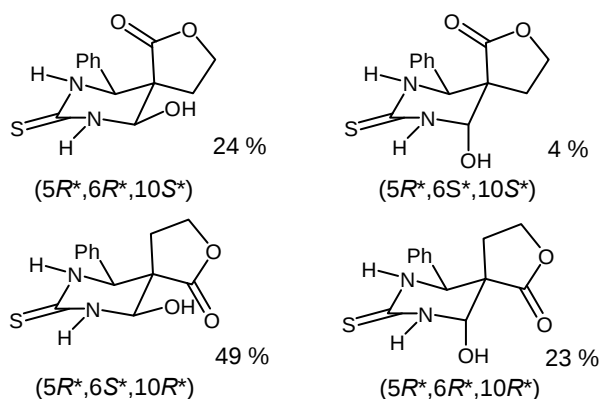


Схема 3. Синтез 6-гидрокси-8-тиоксо-10-фенил-2-окса-7,9-дiazаспи́ро[4.5]декан-1-она (**6**).

Очевидно, что на первой стадии реакции происходит нуклеофильное замещение тозилной группы в соединении **4** с образованием продукта тиoureидоалкилирования **5**. Последний далее подвергается самопроизвольной гетероциклизации с образованием целевого спироциклического соединения **6**.

Следует отметить, что соединение **6** имеет три хиральных атома углерода, вследствие чего оно может получаться в виде четырех диастереомеров. На основании ¹H-ЯМР-спектра полученного соединения нами сделано заключение о том, что оно образуется в виде смеси всех четырех стереоизомеров в соотношении 49:24:23:4. Нами проведен детальный анализ химических сдвигов и вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протонов 6-Н, 10-Н, N₍₇₎-Н, N₍₉₎-Н и ОН с использованием разработанного нами ранее критерия [15], основанного на особенностях пространственного строения гексагидропиримидин-2-тионов. В результате были определены относительные конфигурации и предпочтительные конформации всех полученных диастереомеров.



бутиролактона (**2**) и *N*-[(тозил)(фенил)метил]тиомочевинны (**4**) мы проводили в сухом ацетонитриле при комнатной температуре. При этом с выходом 92% был получен ожидаемый 6-гидрокси-8-тиоксо-10-фенил-2-окса-7,9-дiazаспи́ро[4.5]декан-1-он (**6**) (Схема 3), строение которого было подтверждено данными ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектроскопии и результатами элементного анализа.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что первая стадия образования соединения **6** – реакция тиoureидоалкилирования протекает с достаточно высокой степенью стереоселективности. Действительно, промежуточно получающееся соединение **5** образуется в виде смеси (*R**,*R**)- и (*R**,*S**)-диастереомеров в соотношении 72:28. На стадии гетероциклизации соединения **5** в спироциклический продукт **6** каждый из изомеров **5** дает по два диастереомера соединения **6** с преобладанием диастереомера с экваториальной ориентацией гидроксильной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записывали на Фурье-спектрофотометре Bruker Equinox 55/S для образцов в виде таблеток в KBr. Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DPX 300 (300.13 МГц) для растворов образцов в ДМСО-*d*₆. Химические сдвиги измеряли по отношению к центральному сигналу остаточных протонов растворителя (δ 2.50 м.д.). Контроль за ходом реакций и чистотой получающихся продуктов осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier, Чехия), Sorbfil (Россия) и Kieselgel F₂₅₆ (Merck, Германия) в системах хлороформ–метанол, 9:1 и 5:1, пятна визуализировали в парах иода или в ультрафиолетовом свете.

n-Толуолсульфиновую кислоту выделяли из ее натриевой соли, полученной по литературной методике [16], подкислением насыщенного водного раствора последней

соляной кислотой при 0 °С с последующей фильтрацией выпавшего осадка, промывкой его ледяной водой и высушиванием над P₂O₅. Ацетонитрил высушивали кипячением над пентаоксидом фосфора в течение 5-6 ч с последующей перегонкой и повторной перегонкой над гидридом кальция. Гидрид натрия (60%-ная суспензия в масле) перед использованием тщательно промывали сухим петролейным эфиром и высушивали в вакууме. Бензальдегид перегоняли в вакууме. Все другие реактивы использовали без дополнительной очистки.

6-Гидрокси-8-тиоксо-10-фенил-2-окса-7,9-диазаспиро[4.5]декан-1-он (6)

Смесь 1.297 г (9.53 ммоль) натриевого енолята 2-формил-γ-бутиролактона (2) [17], 2.527 г (7.89 ммоль) тиомочевинны 4 [14] и 11 мл сухого ацетонитрила перемешивают на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 7.5 ч, затем выдерживают дополнительно 16 ч без перемешивания. Растворитель удаляют в вакууме, к твердому остатку добавляют 8 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, смесь выдерживают в течение 48 ч при комнатной температуре и в течение 6 ч при температуре 35-40 °С. Далее смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, петролейным эфиром, высушивают. Получают 2.011 г (91.6%) соединения 6, представляющего собой смесь (5*R**,6*S**,10*R**)-, (5*R**,6*R**,10*S**)-, (5*R**,6*R**,10*R**)- и (5*R**,6*S**,10*S**)-диастереомеров в соотношении 49:24:23:4. После его очистки перекристаллизацией из ацетонитрила соотношение диастереомеров составляет 35:2:24:39 соответственно. Найдено, %: С, 56.15; Н, 5.21; N, 10.07. C₁₃H₁₄N₂O₃S.

Вычислено, %: С, 56.10; Н, 5.07; N, 10.07. ¹H-ЯМР-спектр (5*R**,6*S**,10*R**)-диастереомера, δ, м.д.: 8.55 (1H, д, ⁴J_{N(7)H,N(9)H} = 1.7, ³J_{N(7)H,6-H} ~ 0 Гц, N_{(7)H}), 8.47 (1H, д, ⁴J_{N(9)H,N(7)H} = 1.7, ³J_{N(9)H,10-H} ~ 0 Гц, N_{(9)H}), 6.99 (1H, д, ³J_{OH,6-H} = 6.1 Гц, OH), 5.18 (1H, д, ³J_{6-H,OH} = 6.1, ³J_{6-H,N(7)H} ~ 0 Гц, 6-H), 4.83 (1H, с, ³J_{10-H,N(9)H} ~ 0 Гц, 10-H). ¹H-ЯМР-спектр (5*R**,6*R**,10*S**)-диастереомера, δ, м.д.: 8.25 (1H, д, ⁴J_{N(7)H,N(9)H} = 1.6, ³J_{N(7)H,6-H} ~ 0 Гц, N_{(7)H}), 8.10 (1H, д, ⁴J_{N(9)H,N(7)H} = 1.6, ³J_{N(9)H,10-H} ~ 0 Гц, N_{(9)H}), 6.89 (1H, д, ³J_{OH,6-H} = 5.8 Гц, OH), 5.01 (1H, д, ³J_{6-H,OH} = 5.8, ³J_{6-H,N(7)H} ~ 0 Гц, 6-H), 4.73 (1H, с, ³J_{10-H,N(9)H} ~ 0 Гц, 10-H). ¹H-ЯМР-спектр (5*R**,6*R**,10*R**)-диастереомера, δ, м.д.: 8.78 (1H, д.д., ³J_{N(7)H,6-H} = 3.9, ⁴J_{N(7)H,N(9)H} = 1.8 Гц, N_{(7)H}), 8.56 (1H, д.д., ⁴J_{N(9)H,N(7)H} = 1.8, ³J_{N(9)H,10-H} = 1.7 Гц, N_{(9)H}), 6.69 (1H, д, ³J_{OH,6-H} = 5.7 Гц, OH), 4.62 (1H, д.д., ³J_{6-H,OH} = 5.7, ³J_{6-H,N(7)H} = 3.8 Гц, 6-H), 4.63 (1H, д, ³J_{10-H,N(9)H} = 1.7 Гц, 10-H). ¹H-ЯМР-спектр (5*R**,6*S**,10*S**)-диастереомера, δ, м.д.: 8.94 (1H, д.д., ³J_{N(7)H,6-H} = 4.2, ⁴J_{N(7)H,N(9)H} = 1.7 Гц, N_{(7)H}), 8.66 (1H, д.д., ⁴J_{N(9)H,N(7)H} = 1.7, ³J_{N(9)H,10-H} ~ 0.9 Гц, N_{(9)H}), 6.58 (1H, д, ³J_{OH,6-H} = 5.4 Гц, OH), 4.68 (1H, д.д., ³J_{6-H,OH} = 5.4, ³J_{6-H,N(7)H} = 4.2 Гц, 6-H), 4.95 (1H, д, ³J_{10-H,N(9)H} ~ 0.9 Гц, 10-H). Сигналы остальных протонов для всех изомеров, δ, м.д.: 7.22-7.42 (5H, м, Ph), 3.87-4.13, 3.51-3.59 и 2.81-3.14 (2H, три м, ОСН₂), 2.22-2.55, 1.94-2.16 и 1.71-1.80 (2H, три м, 4-H). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3395 с, 3275 с, 3217 с.шир (ν NH), 3067 сл (ν CH в Ph), 1761 о.с (ν C=O), 1584 сл (ν CC в Ph), 1549 с, 1529 с, 1511 с (тиоамид II), 1494 ср (ν CC в Ph), 1200 о.с, 1081 с, 1029 с (ν C-O), 768 ср, 704 с (δ CH в Ph).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Пат. 3951976 США (1976), МКИ С 07D 239/00. 1-Thiadiazolyl-6-carbamoyloxytetrahydropyrimidinones / J. Krenzer. – № 05/507043; заявлено 18.09.74.
2. 3-Гликозил-4-оксигексагидропиримидин-2-тионы и их ациклические предшественники - гликозилтиомочевинны как стимуляторы неспецифической резистентности к инфекции / Л. А. Игнатова, А. Д. Шуталев, Б. В. Унковский, Н. Г. Синилова, А. П. Дуплищева // Хим.-фарм. журн. – 1985. – № 12. – С. 1447–1453.
3. А. с. 1392864 СССР (1988), МКИ С 07 D 239/10, А 01 N 43/54. *транс*-4-н.-Бутилтио-3,6-диметилгексагидропиримидин-2-тион, проявляющий фунгицидную активность / Е. И. Андреева, Т. С. Пронченко, О. Ю. Молчанов, М. Т. Пагаев, А. Д. Шуталев, Л. А. Игнатова, Б. В. Унковский. – № 4151599; заявлено 30.07.86.
4. А. с. 1637252 СССР (1990), МКИ С 07 D 239/10, А 01 N 43/54. 6-Метил-4-(2-фенилгидразино)гексагидропиримидин-2-тион, проявляющий фунгицидную и бактерицидную активность / Г. В. Бобкова, В. Н. Медведь, Е. Е. Пономарева, М. Т. Пагаев, А. Д. Шуталев, Л. А. Игнатова, Б. В. Унковский. – № 4759793; заявлено 17.11.89.

5. Евр. пат. 33115 (1981), МКИ D 06M 15/54. Process for finishing textiles / Н. Petersen, Р. Pai, М. Reichert. – № 81100364.9; заявлено 19.01.81.
6. Синтез, строение и реакционная способность 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов / А. Д. Шуталев, Е.Н. Комарова, М.Т. Пагаев, Л.А. Игнатова // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 9. – С. 1259–1270.
7. Шуталев, А. Д. Восстановление 4-гидрокси(алкокси)гексагидропиримидин-2-тионов и 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионов системой $\text{NaBH}_4 - \text{CF}_3\text{COOH}$. Синтез гексагидропиримидин-2-тионов / А. Д. Шуталев, Е. Н. Комарова, Л. А. Игнатова // Химия гетероцикл. соед. – 1993. – № 10. – С. 1378–1388.
8. Унковский, Б. В. О внутримолекулярной перегруппировке замещенных 4-оксигексагидропиримидинтионов-2 / Б. В. Унковский, Л. А. Игнатова // Химия гетероцикл. соед. – 1969. – № 5. – С. 896–899.
9. Ueber 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-5,6-dihydro-2(1H)-pyridinthione / G. Zigeuner, W.-B. Lintschinge, A. Fuchsguber, K. Kollmann // Monatsh. Chem. – 1976. – Bd. 107. – S. 155–170.
10. Singh, S. Steric control on the mode of reactions of β -isothiocyanato ketones with amino acids / Н. Singh, S. Kumar // Tetrahedron. – 1987. – Vol. 43. – P. 2177–2180.
11. Kondensierte Heterocyclen aus β -Isothiocyanatoketonen und Aminocarbonsauren / G. Zigeuner, K. Kollmann, W.-B. Lintschinger W.-B., A. Fuchsguber // Monatsh. Chem. – 1976. – Bd. 107. – S. 183–193.
12. Шуталев, А. Д. Новый метод синтеза 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов / А. Д. Шуталев, В. А. Кукса // Химия гетероцикл. соед. – 1995. – № 1. – С. 97–103.
13. Шуталев, А. Д. Использование реакции амидоалкилирования в синтезе гидрированных пиримидин-2-тионов / А. Д. Шуталев, В. А. Кукса / Химия гетероцикл. соед. – 1997. – № 1. – С. 105–109.
14. A new convenient synthesis of 5-acyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2-thiones/ones / A. D. Shutalev, E. A. Kishko, N. V. Sivova, A. Yu. Kuznetsov // Molecules. – 1998. – Vol. 3. – P. 100–106.
15. Реакционная способность и пространственное строение 4-окси(алкокси)гексагидропиримидин-2-тионов / Л. А. Игнатова, А. Д. Шуталев, А. Г. Шингареева, С. Ф. Дымова, Б. В. Унковский // Химия гетероцикл. соед. – 1985. – № 2. – С. 260–266.
16. Титце, Л. Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер. – М. : Мир, 1999. – 704 с.
17. Беккер, Х. Органикум: В 2-х т. Т. 2 / Х. Беккер [и др.] – М. : Мир, 1992. – 472 с.