

На правах рукописи



Давуди Миандех Муса

**Синтез спироциклических
гексагидропиримидин-2-онов/тионов**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Москва 2009

Работа выполнена на кафедре органической химии Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

Научный руководитель: Доктор химических наук, профессор
Шуталев Анатолий Дмитриевич

Официальные оппоненты: Доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
Кравченко Ангелина Николаевна
(Институт органической химии
им. Н.Д.Зелинского РАН)

Доктор химических наук, доцент
Белоглазкина Елена Кимовна
(Московский государственный университет
им. М.В.Ломоносова)

Ведущая организация: Российский государственный университет
нефти и газа им. И.М.Губкина

Защита диссертации состоится «21» сентября 2009 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.120.01 при Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова по адресу: 119571, г. Москва, проспект Вернадского, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МИТХТ им. Ломоносова. С авторефератом диссертации можно ознакомиться на сайте www.mitht.ru.

Автореферат разослан «21» августа 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного
Совета, кандидат химических наук,
старший научный сотрудник



Лютик А.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Гексагидропиримидин-2-оны/тионы, в частности их 4-функционализированные производные являются объектами интенсивных исследований в связи с разнообразной биологической активностью, проявляемой этими соединениями. В их ряду обнаружены вещества, являющиеся высокоактивными радиопротекторами, иммуностимуляторами, регуляторами центральной нервной системы, гербицидами, фунгицидами, бактерицидами, нематоцидами, ингибиторами различных ферментов, противоопухолевыми препаратами. Кроме того, показана эффективность применения этих соединений в качестве удобрений, добавок к каучукам и фотоматериалам, в текстильной промышленности. Наличие ряда активных функциональных групп в молекулах указанных соединений определяет также их богатый синтетический потенциал. Они широко используются в синтезах гидрированных пиримидинов, 1,3-тиазинов, 1,3-оксазинов, пиридинов, конденсированных гетероциклических систем.

Среди известных способов получения 4-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-онов/тионов наибольшее значение имеет метод, основанный на использовании в качестве ключевых соединений 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов. Недостатком этого метода является невозможность синтеза пиримидинов, содержащих также другие функциональные группы, в частности при атоме углерода С(5). Это связано с отсутствием удобных методов синтеза исходных 5-функционально замещенных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов. Недавно на кафедре органической химии МИТХТ им. М.В.Ломоносова был разработан общий способ получения последних, заключающийся в реакции уреидо- и тиоуреидоалкилирования енолятов ациклических α -функционально замещенных альдегидов и кетонов с использованием легкодоступных *N*-тозилметилзамещенных мочевины и тиомочевины. Мы предположили, что, если в этих реакциях использовать вместо ациклических енолятов их циклические аналоги, например α -ацилзамещенные сложные эфиры или кетоны, то становится возможным синтез ранее неизвестных спироциклических гексагидропиримидин-2-онов/тионов. Последние представляют значительный интерес, так как известна высокая биологическая активность ряда гидрированных гетероциклических соединений, содержащих спирочлененные циклические фрагменты.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре органической химии МИТХТ им. М.В.Ломоносова в рамках госбюджетной темы № 1-Б-9-329 "Создание нового поколения полифункциональных азотсодержащих

ациклических и гетероциклических соединений для решения проблем экологии, медицины и техники”.

Цель работы. Таким образом, целями настоящей работы являлись:

1. Синтез электрофильных уреидо- и тиоуреидоалкилирующих реагентов – *N*-тозилметилзамещенных мочеви́н и тиомочеви́н.

2. Изучение реакции уреидо- и тиоуреидоалкилирования енолятов циклических α -ацилзамещенных сложных эфиров и кетонов, на примере 2-формил- γ -бутиролактона и 2-формилциклогексанона. Синтез спироциклических гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов.

3. Синтез функционально замещенных спироциклических пиримидинов из гидроксипроизводных с использованием двух подходов:

- а) прямым нуклеофильным замещением гидроксильной группы;
- б) замещением гидроксильной группы через стадию образования легкоуходящей группы.

4. Изучение регио- и стереохимических аспектов проведенных реакций, установление конфигурации и конформации синтезированных спироциклических пиримидинов.

Научная новизна. Впервые систематически изучена реакция *N*-тозилметилзамещенных мочеви́н и тиомочеви́н с енолятами 2-формил- γ -бутиролактона и 2-формилциклогексанона и показано, что эта реакция протекает стереоселективно и приводит к образованию ранее неизвестных спироциклических функционально замещенных гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов.

Впервые продемонстрировано, что гидроксильная группа в полученных спироциклических гидроксигексагидропиримидинах может быть непосредственно замещена на метоксигруппу при действии метанола в условиях кислотного катализа.

Реакцией гидроксипиримидинов с уксусным ангидридом в пиридине осуществлен синтез ранее неизвестных спироциклических ацетоксигексагидропиримидин-2-онов/тионов – эффективных (тио)уреидоалкилирующих реагентов.

Продемонстрирована возможность нуклеофильного замещения ацетоксигруппы в молекулах спироциклических ацетоксипиримидинов на цианогруппу и на остаток малонового эфира. Полученные функционализированные пиримидины являются исходными соединениями в синтезе спироциклических гексагидропиримидин-2-онов/тионов.

Систематически изучены стереохимические аспекты проведенных реакций и пространственное строение синтезированных соединений.

Практическая значимость. Разработаны общие препаративные методы синтеза ранее труднодоступных или недоступных спироциклических гексагидропиримидин-2-онов/тионов. На основе разработанных методов осуществлен синтез более 30

новых гетероциклических соединений ряда спироциклических гексагидропиримидин-2-онов/тионов с потенциальной биологической активностью. Они могут быть также использованы как исходные вещества в органическом синтезе.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликована 1 статья в журнале, рекомендованном ВАК, 3 тезисов докладов на конференциях.

Апробация работы. Основные результаты работы были доложены на II-й молодежной научно-технической конференции "Научоемкие химические технологии" (Москва, 2007 г.), на XI-й Всероссийской научной конференции "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов" (Саратов, 2008), на 1-й Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Кисловодск, 2009 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на _____ страницах и включает введение, литературный обзор, посвященный синтезу и химическим свойствам 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы - _____ библиографических ссылок. Диссертационная работа содержит _____ таблиц, _____ рисунков, _____ схем.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Согласно нашему представленному ниже ретросинтетическому плану (*Схема 1*) ключевыми соединениями для получения разнообразных спироциклических гексагидропиримидин-2-онов/тионов (А) служат соответствующие спироциклические гидроксигексагидропиримидин-2-оны/тионы (В).

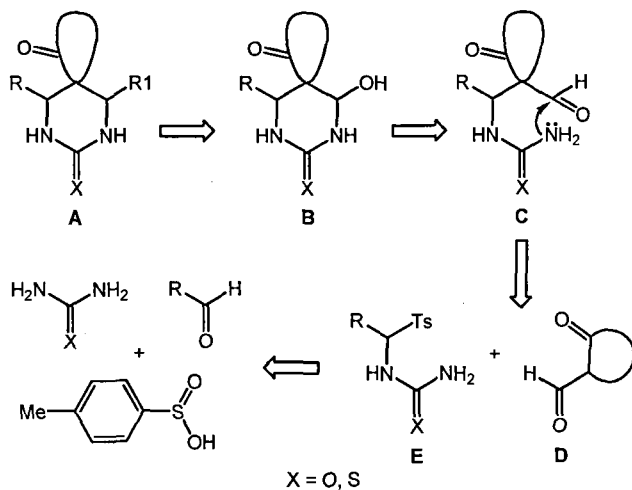
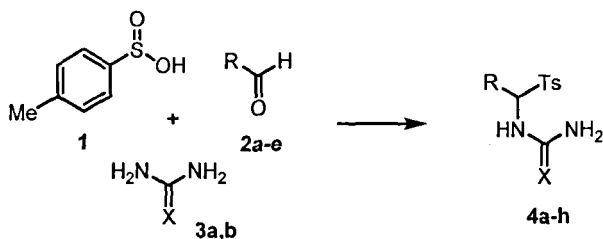


Схема 1

В свою очередь, гидроксипиримидины (**B**) могут быть получены по реакции (тио)уреидоалкилирования енолятов 1,3-дикарбонильных соединений (**D**) с использованием *N*-тозилметилзамещенных (тио)мочевин (**E**). Исходные электрофильные (тио)уреидоалкилирующие реагенты (**E**) конструируются из мочевины или тиомочевины, альдегидов и *p*-толуолсульфиновой кислоты.

1. Синтез электрофильных (тио)уреидоалкилирующих реагентов – *N*-тозилметилмочевин и *N*-тозилметилтиомочевин

Первым этапом работы являлся синтез электрофильных уреидо- и тиоуреидоалкилирующих реагентов – *N*-тозилметилзамещенных мочевин и тиомочевин **4a-h**. Они были синтезированы трехкомпонентной конденсацией мочевины (**3a**) или тиомочевины (**3b**) с алифатическими (пропаналь, бутаналь) или ароматическими альдегидами (бензальдегид, *p*-метилбензальдегид, *p*-метоксибензальдегид) (**2a-e**) и *p*-толуолсульфиновой кислотой (**1**) (Схема 2).



2a R = Et; **b** R = Pr; **c** R = Ph; **d** R = 4-MeC₆H₄; **e** R = 4-MeOC₆H₄. **3a** X = O; **b** X = S.
4a R = Et, X = O; **b** R = Pr, X = O; **c** R = Ph, X = O; **d** R = 4-MeC₆H₄, X = O;
e R = 4-MeOC₆H₄, X = O; **f** R = Et, X = S; **g** R = Pr, X = S; **h** R = Ph, X = S

Схема 2

Получение соединений **4a-h** мы проводили в воде при комнатной температуре. При этом в случае синтеза мочевины **4a-e** для подавления образования продуктов конденсации по обоим атомам азота мочевины использовался трех-четырёхкратный мольный избыток мочевины. Для синтеза тиомочевины **4f-h** применялось эквимолярное соотношение реагентов. Синтез соединений **4a,b** мы проводили в течение 3.5-6 ч, а соединений **4c-h** – в течение 18-45 ч.

Соединения **4a-h** представляют собой нерастворимые в воде твердые вещества, вследствие чего они были выделены из реакционных смесей с выходами 65-100 % простой операцией фильтрации практически в чистом виде и использовались в дальнейших реакциях без дополнительной очистки.

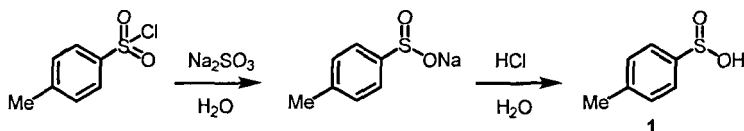


Схема 3

Исходная толуолсульфиновая кислота (**1**) была синтезирована восстановлением тозилхлорида сульфитом натрия в водно-щелочной среде с последующим подкислением водного раствора образовавшегося *n*-толуолсульфината натрия (Схема 3).

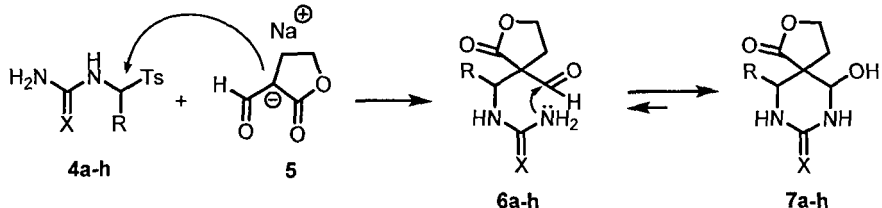
2. Синтез спироциклических 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов

Согласно изложенному выше ретросинтетическому плану в качестве ключевых исходных соединений для получения спироциклических гексагидропиримидин-2-

онов/тионов нами были выбраны соответствующие спироциклические 4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны/тионы. Предпосылкой для такого выбора являлись литературные данные о высокой и разносторонней реакционной способности 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов, что позволяет использовать их в синтезах большого разнообразия гетероциклических соединений. В настоящей работе в качестве целевых объектов служили 4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны/тионы, имеющие в пятом положении *спиро*-сочленение с тетрагидрофурановым циклом по положению 3, а также с циклогексановым кольцом. Для синтеза этих соединений мы использовали реакцию (тио)уреидоалкилирования натриевых енолятов 2-формил- γ -бутиролактона и 2-формилциклогексанона соединениями **4a-h**. Еноляты получены конденсацией γ -бутиролактона или циклогексанона с этилформиатом в бензоле в присутствии гидрида натрия.

2.1. (Тео)уреидоалкилирование натриевого енолята 2-формил- γ -бутиролактона. Синтез 6-гидрокси-2-окса-7,9-диазаспиро[4.5]декан-1-онов

Нами показано, что взаимодействие *N*-тозилметилзамещенных мочевины и тиомочевины **4a-h** с небольшим избытком натриевого енолята 2-формил- γ -бутиролактона (**5**) (1.15-1.21 эквивалента) легко протекает в сухом ацетонитриле при комнатной температуре в течение 6-7.5 ч и с выходами 40-92 % приводит к образованию соответствующих спироциклических гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов **7a-h** (Схема 4).



6-7 a R = Et, X = O; **b** R = Pr, X = O; **c** R = Ph, X = O; **d** R = 4-MeC₆H₄, X = O; **e** R = 4-MeOC₆H₄, X = O; **f** R = Et, X = S; **g** R = Pr, X = S; **h** R = Ph, X = S

Схема 4

Очевидно, что соединения **7a-h** образуются в результате самопроизвольной внутримолекулярной циклизации промежуточных соединений **6a-h**, являющихся продуктами нуклеофильного замещения тозилльной группы в сульфонах **4a-h**. Следует отметить, что в реакции гетероциклизации принимает участие наиболее электрофильная из карбонильных групп, а именно формильная, а не сложноэфирная.

Строение соединений **7a-h** однозначно доказано методами ИК, ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии.

Характерными особенностями ИК спектров полученных соединений в виде суспензий в вазелиновом масле является присутствие интенсивной характеристической полосы поглощения карбонильной группы бутиролактонового фрагмента в интервале $1745\text{-}1765\text{ см}^{-1}$, а также широких полос поглощения валентных колебаний OH и NH групп в области $3083\text{-}3484\text{ см}^{-1}$. Кроме этого в спектрах пиримидинов **7a-e** наблюдаются сильные полосы поглощения "амид-I" и "амид-II" в интервалах $1643\text{-}1692$ и $1503\text{-}1528\text{ см}^{-1}$ соответственно, а в спектрах пиримидинтионов **7f-h** - полосы "тиоамид-II" в области $1511\text{-}1571\text{ см}^{-1}$. Отсутствие полосы поглощения валентных колебаний несопряженной карбонильной группы в области 1710 см^{-1} , характерной для "ациклических" изомеров **6a-h** свидетельствует о существовании соединений **7a-h** в кристаллическом состоянии исключительно в спироциклической форме. Spiroциклическая структура полученных соединений сохраняется также и в растворах в $\text{DMCO-}d_6$, о чем свидетельствует, в частности, отсутствие спектральных признаков "ациклических" изомеров **6a-h** в спектрах ^1H - и ^{13}C -ЯМР продуктов конденсации.

Спироциклические гидроксипиримидины **7a-h** имеют три хиральных атома углерода, вследствие чего они могут получаться в виде четырех диастереомеров. На основании присутствия в ^1H -ЯМР спектрах неперекристаллизованных соединений **7a-h** двух-четырех наборов сигналов аналогичных протонов нами сделано заключение об образовании этих соединений в виде смесей 2-4 диастереомеров. Путем анализа ^1H -ЯМР спектров нами определены относительные конфигурации и предпочтительные конформации всех полученных диастереомеров соединений **7a-h**.

В качестве характерного примера на *Рисунке 1* представлен фрагмент спектра протонного резонанса выделенного после реакции соединения **7h**.

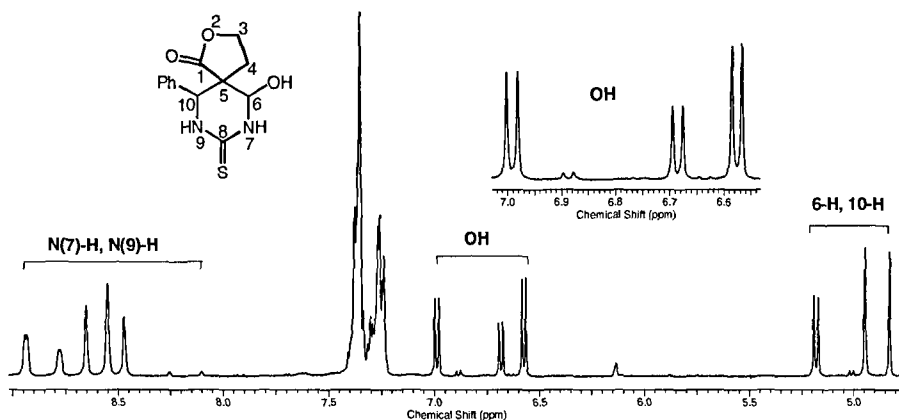


Рис. 1. ^1H -ЯМР-спектр гидроксипиримидина **7h** в $\text{DMSO}-d_6$

Как видно из рисунка 1 соединение **7h** образуется в виде смеси четырех диастереомеров в соотношении 49:24:23:4. На основании детального анализа химических сдвигов и вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протонов 6-Н, 10-Н, N(7)-Н, N(9)-Н и ОН с использованием критерия, основанного на особенностях пространственного строения гексагидропиримидин-2-тионов, нами были определены относительные конфигурации и предпочтительные конформации всех полученных диастереомеров этого соединения (Схема 5).

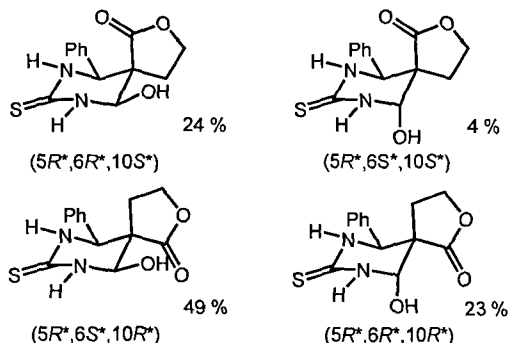


Схема 5

Таким образом, можно сделать заключение, что первая стадия образования соединения **7h** - реакция тиоуреидоалкилирования протекает с достаточно высокой степенью стереоселективности. Действительно промежуточно получающееся соединение **6h** образуется в виде смеси (R^*, R^*)- и (R^*, S^*)-диастереомеров в

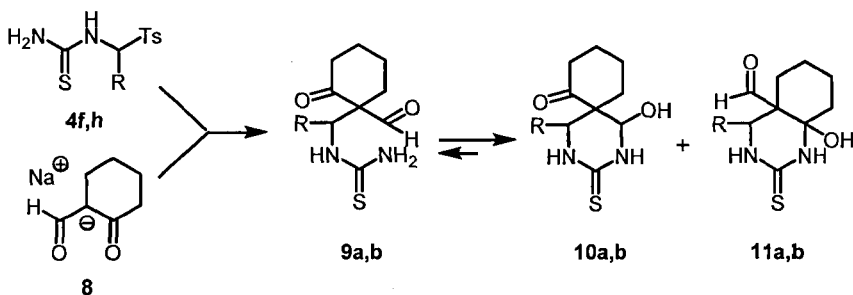
соотношении 72:28. На стадии гетероциклизации каждый из изомеров **6h** дает два диастереомера соединения **7h** с преобладанием диастереомера с экваториальной ориентацией гидроксильной группы.

Следует отметить, что перекристаллизация соединения **7h** значительно изменяет его изомерный состав, а именно упомянутая выше диастереомерная смесь с соотношением 49:24:23:4 после перекристаллизации из ацетонитрила превращается в смесь диастереомеров с соотношением 35:2:24:39 соответственно.

Аналогичные закономерности были установлены нами при изучении ^1H -ЯМР спектров спироциклических гидроксипиримидинов **7a-g**.

2.2. Тиоуреидоалкилирование натриевого енолята 2-формилциклогексанаона. Синтез 1-гидрокси-3-тиоксо-2,4-дiazаспиро[5.5]ундекан-7-онов

На следующем этапе работы нами изучено α -тиоуреидоалкилирование натриевого енолята 2-формилциклогексанаона (**8**) тозилзамещенными тиомочевинами **4f,h** (Схема 6). Реакции проводились в сухом ацетонитриле при комнатной температуре в течение 21 ч (для **4f**) и 8 ч (для **4h**).



9-11 a R = Et, b R = Ph

Схема 6

Изучение структуры полученных продуктов методом ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии показало, что они представляют собой смеси двух структурных изомеров – спироциклических гидроксипиримидинов **10a,b** и конденсированных гидроксипиримидинов **11a,b**. Этот результат представляется весьма неожиданным, так как в гетероциклизации промежуточно получающихся продуктов тиоуреидоалкилирования **9a,b** участвует не только формильная группа, но и значительно менее электрофильная карбонильная группа циклогексанонового фрагмента. По-видимому, этот

факт можно объяснить протеканием гетероциклизации в условиях кинетического, а не термодинамического контроля.

Согласно данным ЯМР спектроскопии соединение **10a** получается в виде смеси двух, а соединение **10b** – в виде смеси трех диастереомеров. Напротив, конденсированные пиримидины **11a,b** образуются исключительно в форме лишь одного из возможных диастереомеров.

Следует отметить, что вследствие значительного различия в свойствах структурные изомеры **10a,b** и **11a,b** могут быть легко разделены. Так, например, перекристаллизацией смеси **10a** и **11a** из этанола было получено в чистом виде соединение **11a**, а перекристаллизацией смеси **10b** и **11b** из этанола – соединение **10b**. Последнее соединение после перекристаллизации представляет собой индивидуальный диастереомер с аксиальной ориентацией фенильной группы и экваториальным положением гидроксильной группы, что следует из значений вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протонов 4-Н, N(2)-Н и 5-Н, N(4)-Н, равных 1.4 и 3.7 Гц соответственно.

3. Замещение гидроксильной группы в спироциклических 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онах/тионах

Спироциклические 4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны/тионы являются веществами с потенциально широкими синтетическими возможностями. Одним из важнейших аспектов реакционной способности этих соединений является их использование в качестве (тио)уреидоалкилирующих реагентов. Ранее реакция (тио)уреидоалкилирования была изучена в ряду моноциклических 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов. Было показано, что гидроксильная группа этих соединений может быть легко замещена на другие группы под действием различных нуклеофильных реагентов в присутствии кислотных или основных катализаторов. Более того, некоторые из полученных продуктов нуклеофильного замещения, а именно содержащие в четвертом положении ацетоксигруппу, арилсульфонильные группы или азидогруппу, являлись высокоэффективными амидоалкилирующими реагентами, способными в мягких условиях реагировать с разнообразными нуклеофильными реагентами.

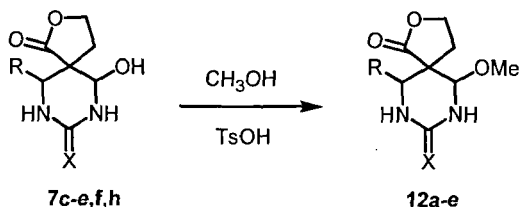
Таким образом с целью синтеза новых спироциклических гексагидропиримидин-2-онов/тионов представлялось необходимым изучить возможность замещения гидроксильной группы в синтезированных нами спироциклических 4-гидрокси-гексагидропиримидин-2-онах/тионах с использованием двух подходов:

- а) прямым нуклеофильным замещением гидроксильной группы;

б) замещением гидроксильной группы через стадию образования легкоотходящей группы.

3.1. Реакция спироциклических 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов с метанолом – прямое замещение гидроксильной группы

Нами изучено поведение синтезированных гидроксипиримидинов **7c-e,f,h** по отношению к такому *O*-нуклеофилу, как метиловый спирт. Реакции проводились при кипячении исходных соединений в сухом метаноле в течение 5-7 ч в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты. При этом с выходами 58-82 % были получены соединения, которые согласно данным ИК, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии имели структуру спироциклических метоксигексагидропиримидин-2-онов/тионов **12a-e** (Схема 7).



12a R = Ph, X = O; **b** R = 4-MeC₆H₄, X = O; **c** R = 4-MeOC₆H₄, X = O; **d** R = Et, X = S;
e R = Ph, X = S

Схема 7

Аналогичным образом протекает реакция гидроксипиримидина **10b** с метанолом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (кипячение, 7 ч). При этом с выходом 82 % образуется продукт замещения гидроксильной группы в соединении **10b** – спироциклический метоксигексагидропиримидин **13** (Схема 8).

Очевидно, что реакции соединений **7c-e,f,h** и **10b** с метанолом в кислой среде протекают по механизму S_N1 через промежуточное образование соответствующих ацилиминиевых катионов.

Строение полученных соединений **12a-e**, **13** установлено совокупностью методов ИК, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии, а их чистота подтверждена результатами элементных анализов.

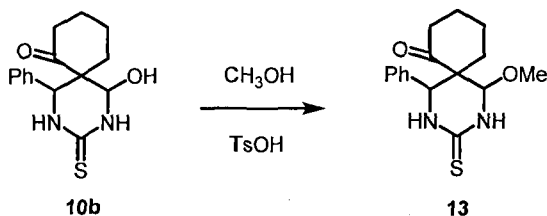


Схема 8

В ИК спектрах соединений **12a-e**, **13** в вазелиновом масле в интервале 3085-3392 cm^{-1} присутствуют широкие полосы поглощения валентных колебаний групп NH, а в области 1752-1782 cm^{-1} наблюдается интенсивная полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы бутиролактонного фрагмента. Наличие фрагмента мочевины в молекулах соединений **12a-c** характеризуется также присутствием в их ИК спектрах интенсивных полос поглощения "амид-I" и "амид-II" в интервалах 1678-1685 и 1595-1514 cm^{-1} соответственно. В ИК спектрах пиримидинтионов **12d,e**, **13** в области 1527-1571 cm^{-1} наблюдаются сильные полосы поглощения "тиоамид-II".

Следует отметить, что, поскольку в синтезе метоксипиримидинов **12a-e** мы использовали смеси диастереомеров гидроксипиримидинов **7c-e,f,h**, соединения **12a-e** получались в виде смесей диастереомеров. Анализом ^1H -ЯМР спектров этих соединений для каждого из диастереомеров нами определены их относительные конфигурации и предпочтительные конформации. В качестве характерного примера на *Рисунке 2* представлен фрагмент спектра протонного резонанса соединения **12a**.

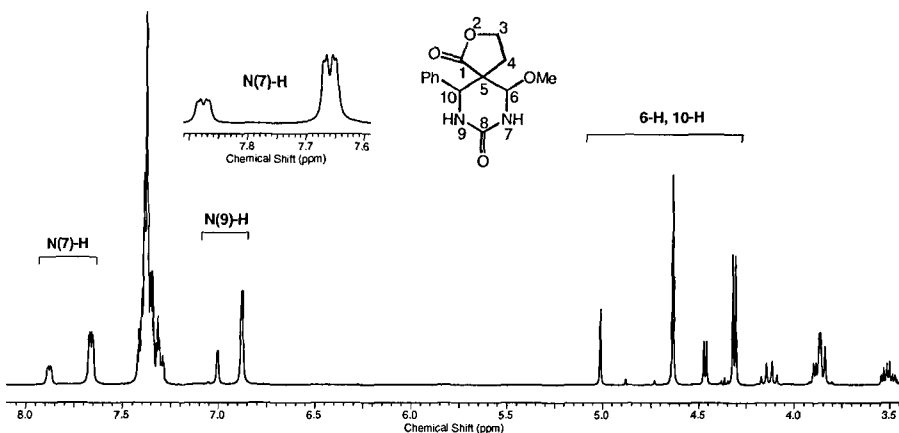


Рис. 2. ^1H -ЯМР спектр метоксипиримидина **12a** в $\text{DMSO-}d_6$

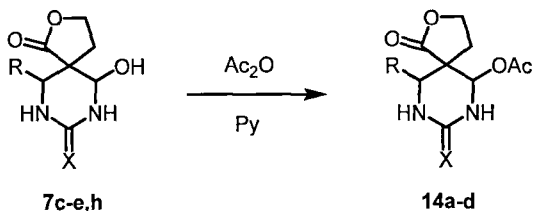
Как видно из приведенного спектра, соединение **12a** представляет собой смесь двух диастереомеров. Оба диастереомера имеют одинаковую относительную конфигурацию при атомах углерода C(6) и C(10), а отличаются конфигурацией хирального атома C(5). Пиримидиновый цикл обоих диастереомеров этого соединения имеет конформацию уплощенного кресла с экваториальной ориентацией фенильного заместителя и аксиальной ориентацией метоксигруппы.

3.2. Замена гидроксильной группы в спироциклических 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онах/тионах через стадию образования соединений с легкоходящей группой

Известно, что гидроксильная группа в 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онах/тионах является достаточно трудноудаляемой и поэтому ее прямое замещение под действием некоторых нуклеофильных реагентов не протекает. Такими нуклеофилами являются, в частности, C-нуклеофилы. Однако, как указано выше, такое замещение можно легко осуществить путем перехода от 4-гидроксипиримидинов к пиримидинам, содержащим более легко удаляемые группы, например тозилную, азидную или ацетоксигруппы.

Прежде всего нами были сделаны попытки получения спироциклических 4-азидо- и 4-тозилзамещенных гексагидропиримидин-2-онов/тионов. Однако реакции гидроксипиримидинов **7** и **10** с азидоводородной кислотой или *n*-толуолсульфиновой кислотой в воде не приводили к образованию ожидаемых продуктов.

В то же время спироциклические гидроксигексагидропиримидины **7c-e,h** гладко реагировали с уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре, в результате чего с выходами 73-87 % были получены спироциклические ацетоксипиримидины **14a-d** (Схема 9). Следует отметить, что ацилирование протекает исключительно по атому кислорода гидроксильной группы соединений **7c-e,h**.



14a R = Ph, X = O; **b** R = 4-MeC₆H₄, X = O; **c** R = 4-MeOC₆H₄, X = O; **d** R = Ph, X = S

Схема 9

Строение полученных соединений **14a-d** установлено совокупностью методов ИК, ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии. Следует отметить, что эти соединения образуются в виде смесей двух диастереомеров, отличающихся конфигурацией хирального атома углерода C(5). В качестве типичного примера на *Рисунке 3* приведен фрагмент ^1H -ЯМР спектра соединения **14b**.

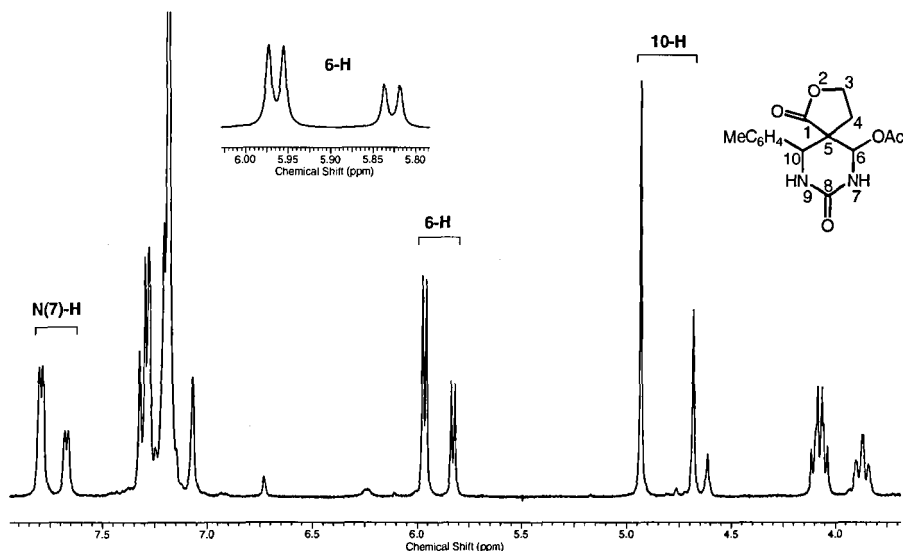
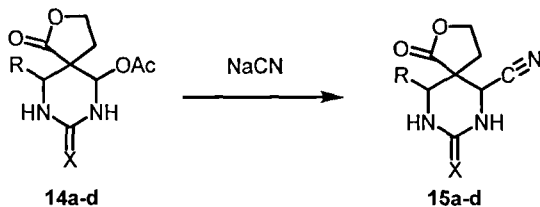


Рис. 3. ^1H -ЯМР спектр ацетоксипиримидина **14b** в $\text{DMSO}-d_6$

На основании значений вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протонов 6-H, N(7)-H и 10-H, N(9)-H, равных 5.3-5.6 и ~ 0 Гц соответственно, нами сделано заключение, что пиримидиновый цикл обоих диастереомеров соединения **14b** находится в конформации с аксиальной ориентацией ацетоксигруппы и экваториальным положением фенильного заместителя. Аналогичные особенности пространственного строения имеют также соединения **14a,c,d**.

Нами показано, что, как и ожидалось, ацетоксигруппа в соединениях **14a-d** является легкоходящей и легко замещается под действием *S*-нуклеофильных реагентов, что было продемонстрировано на примере введения цианогруппы, а также остатка малонового эфира в молекулы спироциклических пиримидинов. Так, реакция ацетоксипиримидинов **14a-d** с двукратным избытком цианида натрия в сухом ацетонитриле при комнатной температуре в течение 35-47 ч с выходами 48-74 % приводит к образованию спироциклических цианозамещенных гексагидропиримидин-2-онов/тионов **15a-d** (*Схема 10*).



15a R = Ph, X = O; **b** R = 4-MeC₆H₄, X = O; **c** R = 4-MeOC₆H₄, X = O; **d** R = Ph, X = S

Схема 10

Наличие цианогруппы в молекулах синтезированных соединений однозначно следует из присутствия в их ИК спектрах слабой полосы поглощения валентных колебаний цианогруппы в интервале 2246-2255 см⁻¹. Кроме этого присутствие цианогруппы в соединениях **15a-d** подтверждается наличием сигнала атома углерода этой группы при 116.4-118.1 м.д. в их ¹³С-ЯМР спектрах. В качестве типичного примера на *Рисунке 4* приведен фрагмент ¹³С-ЯМР спектра соединения **15c**. Как видно из этого рисунка цианогруппа этого соединения дает сигнал при 117.9 м.д.

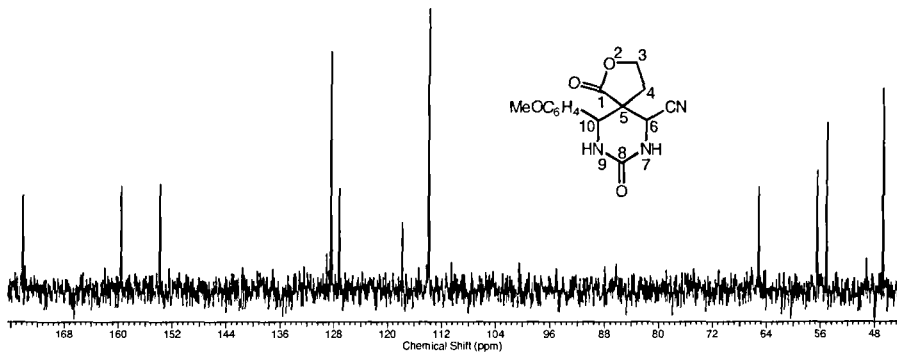
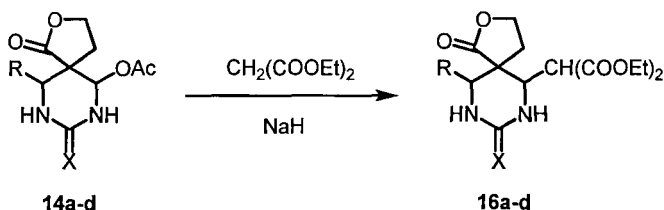


Рис. 4. ¹³С-ЯМР спектр цианозамещенного пириимидина **15c** в ДМСО-*d*₆

Следует отметить, что соединения **15a-d** образуются в виде смесей диастереомеров, что следует из наличия в их ¹Н-ЯМР спектрах нескольких наборов сигналов аналогичных протонов.

Ацетоксипириимидины **14a-d** легко реагируют также с натриймалоновым эфиром (1.17-1.20 эквивалентов), генерированным при обработке малонового эфира гидридом натрия в сухом ацетонитриле. Реакция протекает в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 2 ч и с выходами 59-87 % приводит к образованию ожидаемых продуктов нуклеофильного замещения ацетоксигруппы, а именно

спироциклическим бис(этоксикарбонил)метилзамещенным гексагидропиримин-2-онам/тионам **16a-d** (Схема 11).



16a R = Ph, X = O; **b** R = 4-MeC₆H₄, X = O; **c** R = 4-MeOC₆H₄, X = O; **d** R = Ph, X = S

Схема 11

Строение соединений **16a-d** однозначно следует из их ИК, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектров, а их чистота – из данных элементных анализов.

В качестве примера на *Рисунке 5* приведен фрагмент ИК спектра соединения **16a**. Как видно из спектра, помимо характеристической полосы поглощения карбонильной группы бутиролактонного фрагмента при 1760 см⁻¹, наблюдается также интенсивная полоса поглощения карбонильных групп сложноэфирных фрагментов при 1733 см⁻¹. Кроме этого в спектре наблюдаются полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям групп N-H, а также полосы "амид-I" и "амид-II".

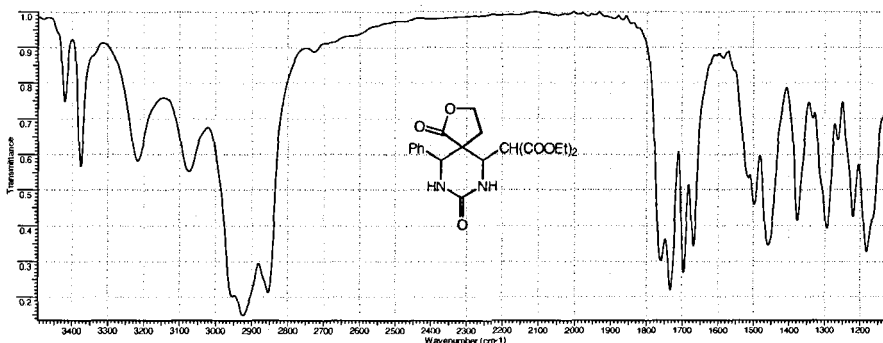


Рис. 5. ИК спектр соединения **16a** в вазелиновом масле

Следует отметить, что соединения **16a-d** образуются в виде смесей лишь двух диастереомеров. На основании данных ¹H-ЯМР спектроскопии нами установлено, что эти изомеры имеют одинаковые относительные конфигурации при хиральных

атомах углерода C(6) и C(10), а отличаются лишь конфигурацией атома C(5). На основании того, что вицинальная константа спин-спинового взаимодействия протонов 10-Н и N(9)Н практически равна нулю, а вицинальная константа взаимодействия протонов 6-Н и N(7)Н лежит в интервале 4-5 Гц нами сделано заключение об экваториальной ориентации арильных групп при атоме C(10) и аксиальном положении бис(этоксикарбонил)метильного фрагмента.

При синтезе соединений **16a-d** мы исходили из смесей двух диастереомеров ацетоксипиримидинов **14a-d** с аксиальной ориентацией ацетоксигруппы и экваториальным положением арильных заместителей (см. выше). Стереохимический результат образования соединений **16a-d** показывает, что реакция пиримидинов **14a-d** с натриймалоновым эфиром протекает исключительно стереоселективно с сохранением относительной конфигурации при атомах углерода C(6) и C(10). Это доказывает, что нуклеофильное замещение ацетоксигруппы в **14a-d** протекает по механизму S_N1 через промежуточное образование соответствующих ацилиминиевых ионов, которые далее подвергаются атаке нуклеофилом преимущественно со стороны противоположной арильному заместителю.

Полученные в настоящей работе полифункционализированные пиримидины **15a-d** и **16a-d** могут являться исходными веществами для синтеза самых разнообразных спироциклических пиримидинов. Так, например, при нагревании соединения **16d** в водном растворе гидроксида калия с последующим подкислением реакционной смеси соляной кислотой и нагреванием нами была получена пиримидинилуксусная кислота **17** (Схема 12).

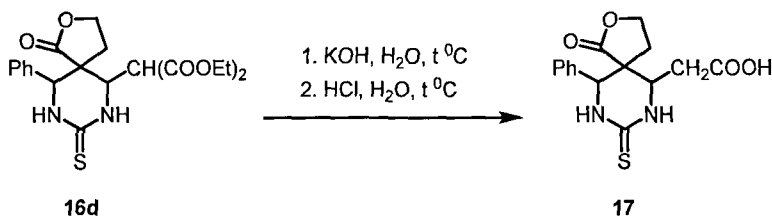


Схема 12

В ИК спектре соединения **17** присутствуют интенсивные полосы поглощения карбонильных групп бутиролактонного фрагмента и группы COOH при 1762 и 1716 см^{-1} соответственно. Согласно данным ^1H -ЯМР спектроскопии, соединение **17** представляет собой смесь двух диастереомеров, отличающихся лишь конфигурацией хирального атома C(5). Характерной особенностью ^1H -ЯМР спектра этого соединения является наличие широкого сигнала протона карбоксильной группы при 12.52 м.д.

ВЫВОДЫ

1. Разработан общий метод синтеза ранее неизвестных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-онов/тионов, имеющих в пятом положении *стиро*-сочленение с тетрагидрофурановым или с циклогексановым кольцом. Метод заключается в реакции (тио)уреидоалкилирования натриевых енолятов 2-формил- γ -бутиролактона и 2-формилциклогексанона *N*-тозилметилзамещенными мочевиными и тиомочевинами.
2. Впервые продемонстрировано, что гидроксильная группа в полученных спироциклических гидроксигексагидропиримидин-2-онах/тионах может быть непосредственно замещена на метоксигруппу при действии метанола в условиях кислотного катализа.
3. Реакцией гидроксипиримидинов с уксусным ангидридом в пиридине осуществлен синтез ранее неизвестных спироциклических ацетоксигексагидропиримидин-2-онов/тионов – эффективных (тио)уреидоалкилирующих реагентов.
4. Продемонстрирована возможность нуклеофильного замещения ацетоксигруппы в молекулах полученных спироциклических ацетоксипиримидинах на цианогруппу и на остаток малонового эфира.
5. Изучены регио- и стереохимические аспекты проведенных реакций, установлены конфигурации и предпочтительные конформации полученных соединений. В результате проделанной работы синтезировано 35 новых соединений, строение которых подтверждено данными ИК, ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР спектроскопии, а их чистота доказана результатами элементных анализов.

Список работ по теме диссертации

1. Давуди М.М., Шуталев А.Д. α -Тиоуреидоалкилирование натриевого енолята 2-формил- γ -бутиролактона // *Вестник МИТХТ*. – 2009. – Т. 4. – № 2. – С. 73-76.
2. Давуди М.М., Шуталев А.Д. Синтез спироциклических гексагидропиримидин-2-тионов/онов // *Тезисы докладов II Научно-технической конференции молодых ученых "Наукоемкие химические технологии"*. - С. 41 (Москва, 16–18 октября 2007 г.).
3. Давуди М.М., Шуталев А.Д. Синтез функционально замещенных 2-окса-7,9-диазаспиро[4.5]деканов // *Сборник научных трудов "Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов"*, под ред. Кривенько А.П., Саратов: Научная книга, 2008. - С. 80-81.
4. Давуди М.М., Шуталев А.Д. (Тио)уреидоалкилирование натриевого енолята 2-формил- γ -бутиролактона // *Материалы Первой Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений"*. - С. 306 (Кисловодск, 3-8 мая 2009 г.).

Подписано в печать 15.06.09. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии «ГЕЛИОПРИНТ». Заказ № 1528/06