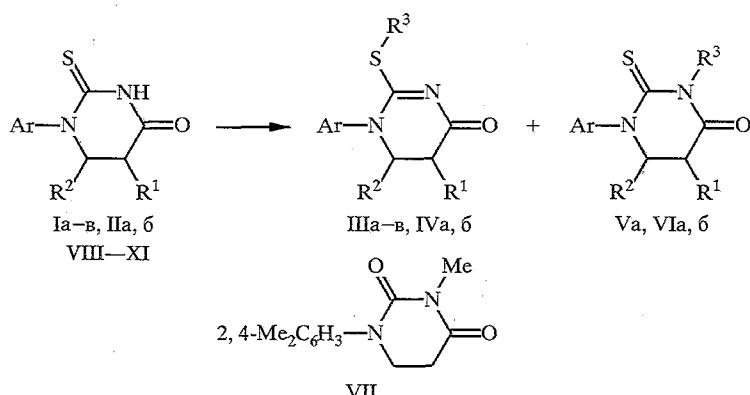


В. Ю. Мицкевичюс, И. Ч. Билинскайте

**АЛКИЛПРОИЗВОДНЫЕ
1-АРИЛДИГИДРО-4(1Н,3Н)-ПИРИМИДИНОН-2-ТИОНОВ
И ИХ СТРОЕНИЕ**

Алкилирование 1-арилдигидро-4(1Н,3Н)-пирамидинон-2-тионов проходит как по тиольной группе, так и по амидному атому азота гетерокольца. Увеличение алкильного радикала способствует возрастанию доли N-алкилпроизводного в смеси. Выявлено влияние складчатости гетерокольца на его барьер вращения вокруг связи Ph—N₁.

Нами установлено, что при алкилировании 1-арилдигидро-4(1Н,3Н)-пирамидинон-2-тионов (I, II) йодметаном в ацетоне в присутствии карбоната калия образуются смеси S- и N-метилпроизводных; соотношение S- и N-метил производных IIIa и Va в реакционной смеси, по данным спектров ПМР, составляет ~9 : 1. Применение для метилирования соединения Ia диметилсульфата приводит к образованию смеси трех продуктов, а именно S-метил производного (IIIa), N-метил производного (Va) и продукта детирирования 1-(2,4-диметилфенил)-3-метилдигидро-2,4(1Н,3Н)-пирамидиона (VII), соотношение которых в смеси ~1 : 3,5 : 5,5.



I, III, V Ar = 2,4-Me₂C₆H₃; II Ar = 4-HO-C₆H₄; IV, VI, VIII—XI Ar = 4-CH₃OC₆H₄;
 I—VI, VIII—XI a R¹ = R² = H, b R¹ = Me, R² = H, в R¹ = H, R² = Me; III—VI R³ = Me;
 VIII, X R³ = Et; IX, XI R³ = Pr

При алкилировании 1-(2,4-диметилфенил)-5- и 6-метилдигидро-4(1Н,3Н)-пирамидинон-2-тионов Iб,в йодметаном выделить N-метильные производные из реакционной смеси не удалось. Можно предположить, что в данных условиях дигидропирамидинон-2-тионы Ia—v существуют преимущественно в тиольной форме.

Соединения Ia—v реагируют с йодэтаном аналогично: в реакционных смесях также преобладают S-этилпроизводные VIIa—v. Увеличение алкильного радикала в алкилгалогениде способствует возрастанию доли N-алкил производного в реакционной смеси. Так, при алкилировании пирамидина Ia 1-бромпропаном образуются приблизительно в равных соотношениях S-пропильтио- (IXa) и N-пропил производные (XIIa). Увеличение вводимого алкильного радикала в молекулу дигидропирамидинон-2-тиона, по-видимому, способствует возрастанию пространственных затруднений

Таблица 1

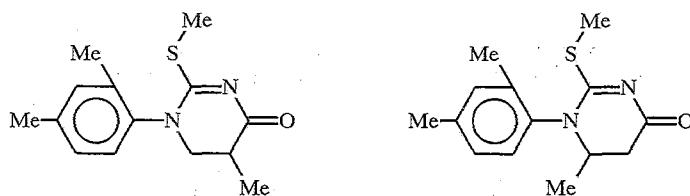
Химические сдвиги атомов S-, N-алкилпроизводных III, V, VIII и тетрагидропиридинов XIV, XV

Соединение	C ₂	C ₄	C ₅	C ₆	2-R	CH ₃	Ароматические и другие С
IIIa	173,16	171,68	30,81	48,77	13,93	20,67(4'), 16,98(2')	139,11(1'), 137,71(2'), 135,42(4'), 131,78(6'), 128,00(3' и 5')
IIIб	176,29	171,06	33,99	54,70	14,04	20,67(4'), 17,12(2')	139,06(1'), 137,57(2'), 135,55, 131,78, 127,92, 12,75 (5-CH ₃)
IIIв	172,91	170,75	37,48	53,93	14,15	20,68(4'), 17,17(2')	139,34(1'), 135,96(2'), 135,78(4'), 132,11, 129,57, 127,44, 17,39 (6-CH ₃)
Va	180,92	167,04	33,51	46,53	30,97	20,62(4'), 17,38(2')	142,67(1'), 137,11(2'), 134,01(4'), 131,40, 127,73, 126,52
VIIIa	172,92	170,25	37,44	53,81	25,20 и 14,45	20,65(4'), 17,20(2')	139,24(1'), 135,79(2' и 4'), 132,07, 129,46, 127,41, 17,41 (6-CH ₃)
VIIIб	176,37	170,55	33,97	54,59	25,12 и 14,61	20,67(4'), 17,14(2')	139,00, 137,63, 135,42, 129,46, 131,78, 127,89, 127,60, 12,80 (5-CH ₃)
XIV	162,36(2) 106,21(3)	186,50	35,47	50,12	18,76	20,58(4'), 17,12(2')	140,09(1'), 138,09(2'), 134,52(4'), 131,82, 128,01, 127,22, 167,13 (COO), 59,50 и 14,19 (OEt)
XV	162,39(2) 106,50(3)	186,71	35,76	50,35	19,00	20,55(4'), 17,01(2')	142,63(1'), 137,27(2'), 131,79(5'), 131,35, 129,48, 128,04, 167,37 (COO), 59,73 и 14,43 (OEt)

между алкильным радикалом и метильной группой ароматического ядра, тем самым увеличивая долю N-алкилпроизводных.

В табл. 1—3 приведены параметры спектров ЯМР ¹H и ¹³C некоторых S-алкил-, N-алкилпроизводных дигидропirimидинон-2-тионов III, V, VIII и дигидропиридинов XIV, XV. Как видно из этих данных, S-алкилированные соединения, как и их предшественники, существуют в виде атропоизомеров. Отнесение сигналов в спектрах выполнено по аналогии с ранее изученными неалкилированными производными [1, 2].

Температурная зависимость была исследована для соединений IIIб,в. В отличие от ранее изученных для этих соединений наблюдается существенно более высокий барьер вращения вокруг связи Ph—N₁, особенно при введении группы CH₃ в положение 6 пиридинового цикла. Это, по-видимому, связано с изменением складчатости цикла.

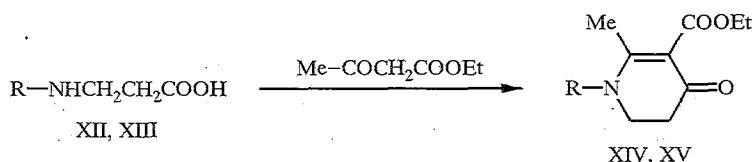


$$\Delta G_c \neq = 22,9 \text{ ккал/моль}$$

$$\Delta G_c \neq = 23,9 \text{ ккал/моль}$$

Неэквивалентность протонных сигналов в 5,6-незамещенных производных позволяет по методу R-фактора [3] определить угол выпуклости цикла. Расчет свидетельствует об увеличении степени непланарности цикла в ряду IIIa → Va → XIV, XV.

Замена атома азота в положении 3 на атом углерода также увеличивает непланарность цикла, что должно приводить к нарушению $p-\pi$ -сопряжения атома азота N₁ с эндоциклической двойной связью. Это, в свою очередь, может повысить степень сопряжения этого атома азота с фенильным кольцом и оказать влияние (помимо стерических взаимодействий, имеющих дестабилизирующее влияние) на барьер вращения вокруг связи Ph—N₁.

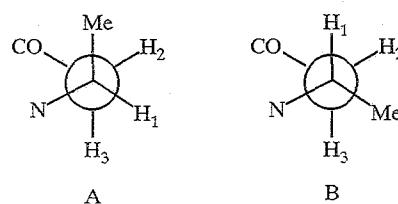


XII, XIV R = 2, 4-Me₂C₆H₃; XIII, XV R = 2, 5-Me₂C₆H₃

1-Арил-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1Н)-пиридины (XIV, XV) синтезированы нами реакцией N-(2,4- и 2,5-диметилфенил)- β -аланинов (XII, XIII) с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты.

Таблица 2

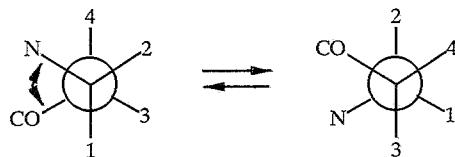
КССВ и химические сдвиги протонов в дигидропirimидиновом цикле S-алкилпроизводных III_b,_v, VIII_b,_v



Соединение	δ , м. д.				J , Гц				
	1	2	3	CH ₃	12	13	23	1-CH ₃	
III _b	A	2,77	3,70	3,52	1,10	12,0	7,0	-13,0	6,1
	B	2,75	3,62	3,55	1,08	12,0	7,0	-13,0	6,1
III _v	A	4,08	2,46	2,78	0,94	5,0	7,8	-14,0	6,1
	B	3,85	2,88	2,36	1,11	4,0	6,2	-14,0	6,1
VIII _b	A	2,77	3,69	3,49	1,11	10,0	6,0	-12,0	6,1
	B	2,75	3,59	3,54	1,09	12,0	6,0	-12,0	6,1
VIII _v	A	4,10	2,46	2,78	0,94	5,0	8,3	-14,1	6,1
	B	3,84	2,88	2,36	1,10	3,5	5,5	-14,1	6,0

Таблица 3

КССВ и химические сдвиги протонов в дигидропирамидиновом и гидропиридиновом циклах IIIa, Va, XIV, XV, угол отклонения от плоскости



Соединение	δ , м.д.				J , Гц						ϕ (deg)
	1	2	3	4	12	13	14	23	24	34	
IIIa	3,79	3,67	2,59	2,66	-12,8	5,9	9,8	5,9	5,9	-15,6	55,7
Va	3,83	3,73	2,96	2,92	-12,7	5,9	7,9	6,1	6,1	-16,1	53,2
XIV	3,76	3,66	2,43	2,56	-12,9	5,0	11,1	6,0	6,0	-15,4	58,7
XV	3,78	3,68	2,45	2,57	-12,9	5,8	11,0	6,4	6,0	-15,5	57,7

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker WM-360, Hitachi R-22 (90 МГц). Внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках KBr. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете или йодом.

1-(2,4-Диметилфенил)-2-метилтио-1,4,5,6-тетрагидропирамидин-4-он (IIIa) и 1-(2,4-диметилфенил)-3-метилдигидро-4-(1Н,3Н)-пирамидинон-2-тион (Va). Кипятят 2,3 г (0,01 моль) пирамидинон-2-тиона Ia, 4,1 г (0,03 моль) карбоната калия, 1 г оксида кальция, 50 мл ацетона и 3,7 мл (0,06 моль) йодметана 8 ч. Смесь охлаждают, отфильтровывают, кристаллы промывают 50 мл ацетона. Жидкие фракции отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают 50 мл этилового эфира. Выделившиеся при 4 °C кристаллы IIIa фильтруют, промывают эфиром. Выход 1,9 г (76,6%). $T_{\text{пл}}$ 106...108 °C (из гексана). ИК спектр: 1680 (C=O).

Для выделения N-метилпроизводного Va раствор упаривают в вакууме, а остаток хроматографируют на колонке с силикагелем L 40/100, элюируют смесью этиловый эфир — гексан, 9 : 1. Собирают фракцию с R_f 0,62. Выход 0,2 г (8,1%). $T_{\text{пл}}$ 132...133 °C.

1-(2,4-Диметилфенил)-2-метилтио-5-метил-1,4,5,6-тетрагидропирамидин-4-он (IIIb). Кипятят 2,5 г (0,01 моль) соединения Iб, 4,1 г (0,03 моль) карбоната калия, 1 г оксида кальция, 50 мл ацетона и 3,7 мл (0,06 моль) йодметана 5 ч. Смесь фильтруют, жидкие кристаллы отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем L 40/100, элюируют смесью этиловый эфир — гексан, 9 : 1. Собирают фракцию с R_f 0,27. Выход 0,5 г (19,1%). $T_{\text{пл}}$ 124...125 °C. ИК спектр: 1676 (C=O).

1-(2,4-Диметилфенил)-2-метилтио-6-метил-1,4,5,6-тетрагидропирамидин-4-он (IIIв). Кипятят 2,5 г (0,01 моль) соединения Iв, 4,1 г (0,03 моль) карбоната калия, 1 г оксида кальция, 50 мл ацетона и 3,7 мл (0,06 моль) йодметана 9 ч. Выделяют аналогично IIIb, собирая фракцию с R_f 0,24. Выход 0,94 г (35,9%). $T_{\text{пл}}$ 126...128 °C. ИК спектр: 1676 (C=O).

1-(4-Метоксифенил)-2-метилтио-1,4,5,6-тетрагидропирамидин-4-он (IVa) и 1-(4-метоксифенил)-3-метилдигидро-4(1Н,3Н)-пирамидинон-2-тион (VIa). Кипятят 6,7 г (0,03 моль) дигидропирамидинон-2-тиона Ia, 16,6 г (0,12 моль) карбоната калия, 12 мл (0,2 моль) йодметана и 70 мл ацетона 8 ч. Смесь охлаждают, фильтруют, кристаллы промывают 50 мл ацетона. Жидкие фракции отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают 10 мл этанола, выделившиеся кристаллы IVa фильтруют, промывают 5 мл этанола, эфиром. Выход 1,78 г (23%). $T_{\text{пл}}$ 193...195 °C (из этанола). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,30 (3Н, с, SCH_3), 2,85 (2Н, т, 5- CH_2), 3,48 (3Н, с, OCH_3), 3,85 (2Н, т, 6- CH_2), 6,6...7,1 (4Н, м, Наром).

Для выделения N-метилпроизводного VIa фильтрат после отделения IVa упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем L 40/100. Элюируют смесью эфир — гексан, 9 : 1.

Таблица 4

Данные элементного анализа

Соединение	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
	C	H	N	S		C	H	N	S
IIIa	63,0	6,8		12,7	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	62,9	6,5		12,9
Va	63,0	6,5		12,8	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ OS	62,9	6,5		12,9
IIIb	64,4	7,0		12,0	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	64,1	6,9		12,2
IIIb	64,1	7,1		12,0	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	64,1	6,9		12,2
IVa	57,0	5,5	11,0		C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	57,6	5,6	11,2	
VIa	57,3	5,7	11,3		C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	57,6	5,6	11,2	
IVb	59,4	5,8	10,4		C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	59,1	6,1	10,6	
VIb	59,3	6,0	10,5		C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	59,1	6,1	10,6	
VII	67,6	7,1	12,3		C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	67,3	6,9	12,1	
VIIa	64,3	7,1		12,1	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	64,1	6,9		12,2
Xa	64,4	7,1		12,4	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	64,1	6,9		12,2
VIIb	65,2	7,4		11,4	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ OS	65,2	7,3		11,6
VIIb	65,4	7,4		11,3	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ OS	65,2	7,3		11,6
IXa	65,0	7,1		11,7	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ OS	65,2	7,3		11,6
XIa	65,1	7,2		11,4	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ OS	65,2	7,3		11,6
XIV	70,9	7,7	4,9		C ₁₇ H ₂₁ NO ₃	71,1	7,4	4,9	
XV	70,9	7,5	5,1		C ₁₇ H ₂₁ NO ₃	71,1	7,4	4,9	

сан, 4 : 1. Собирают фракцию с R_f 0,44. Получают 0,43 г (5,8%) соединения VIa. $T_{пл}$ 129...131 °C. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 2,85 (2H, т, 5-CH₂), 3,54 (3H, с, OCH₃), 3,77 (3H, с, N—CH₃), 3,9...4,6 (2H, м, 6-CH₂), 6,7...7,4 (4H, м, Наром).

1-(4-Метоксифенил)-2-метилтио-5-метил-1,4,5,6-тетрагидропиrimидин-4-он (IVb) и 1-(4-метоксифенил)-3,5-диметилдигидро-4(1H,3H)-пиридинон-2-тион (VIb). Кипятят 2,4 г (0,01 моль) 5-метилдигидропиридинон-2-тиона IIb, 5,5 г (0,04 моль) карбоната калия, 6 мл (0,1 моль) йодметана и 30 мл ацетона 8 ч. Смесь охлаждают, фильтруют, кристаллы промывают 30 мл ацетона. Жидкие фракции отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают 5 мл этанола, выделившиеся кристаллы IVb фильтруют, промывают 5 мл этанола, эфиром. Выход 0,11 г (4,2%). $T_{пл}$ 122...123 °C (из этанола). Спектр ПМР (CF_3COOH): 0,96 (3H, д, $J = 7$ Гц, CH₃), 2,27 (3H, с, SCH₃), 2,7...3,4 (1H, м, CH), 3,50 (2H, с, OCH₃), 3,5...4,1 (2H, м, CH₂), 6,6...7,2 (4H, м, Наром).

Соединение VIb выделяют аналогично VIa, собирая фракцию с R_f 0,31 (элюент — смесь эфир—гексан, 4 : 1). Выход 0,74 г (28%). $T_{пл}$ 91...92 °C.

1-(2,4-Диметил)-3-метилдигидро-2,4(1H,3H)-пиридинон (VII), соединения IIIa и Va. Кипятят 2,3 г (0,01 моль) соединения Ia, 4,1 г (0,03 моль) карбоната калия, 1 г оксида кальция, 50 мл ацетона и 2,8 мл (0,03 моль) диметилсульфата 4,5 ч. Смесь фильтруют, жидкые фракции отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем L 40/100, элюируют смесью эфир—гексан, 9 : 1. Выделяют соединения Va с R_f 0,62, выход 0,21 г (8,1%). $T_{пл}$ 131...133 °C. Соединение IIIa с R_f 0,09, выход 0,74 г (29,8%). По данным спектра ПМР, соотношение IIIa : Va : VII составляет 1 : 3,5 : 5,5.

1-(2,4-Диметилфенил)-2-этилтио-1,4,5,6-тетрагидропиrimидин-4-он (VIIa) и 1-(2,4-диметилфенил)-3-этилдигидро-4(1H,3H)-пиридинон-2-тион (Xa). Кипятят 2,3 г (0,01 моль) соединения Ia, 4,1 г (0,03 моль) карбоната калия, 1 г оксида кальция, 50 мл ацетона и 4,4 мл (0,06 моль) йодэтана 5 ч. Смесь фильтруют, жидкие фракции отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем L 40/100, элюируют смесью эфир—гексан, 9 : 1. Выделяют соединение VIIa с R_f 0,12. $T_{пл}$ 90...91 °C. Выход 1,15 г (43,9%). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,12 (3H, т, CH₃), 2,15 (3H, с, 2-CH₃), 2,24 (3H, с, 4-CH₃), 2,65 (2H, т, 5-CH₂), 2,94 (2H, кв, SCH₂), 3,5...3,8 (2H, м, 6-CH₂), 6,9...7,2 (3H, м, Наром); соединение Xa с R_f 0,73. Выход 0,08 г (3,1%). $T_{пл}$ 95...97 °C. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,16 (3H, т, CH₃), 2,11 (3H, с, 2-CH₃), 2,24 (3H, с, 4-CH₃), 2,7...3,0 (2H, м, 5-CH₂), 3,5...3,9 (2H, м, 6-CH₂), 4,32 (2H, кв, N-CH₂), 6,9...7,2 (3H, м, Наром).

1-(2,4-Диметилфенил)-2-этилтио-5-метил-1,4,5,6-тетрагидропиrimидин-4-он (VIIb). Кипятят 2,5 г (0,01 моль) соединения Iб, 4,1 г (0,03 моль) карбоната калия, 1 г оксида кальция, 50 мл

ацетона и 4,8 мл (0,06 моль) йодэтана 12 ч. Выделяют аналогично IIIб, собирая фракцию с R_f 0,29. Выход 1,35 г (48,9%). $T_{пл}$ 124...125 °C. ИК спектр: 1678 (C=O).

1-(2,4-Диметилфенил)-2-этилтио-6-метил-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-он (VIIIв). Кипятят 2,5 г (0,01 моль) соединения Iв, 4,1 г (0,03 моль) карбоната калия, 1 г оксида кальция, 50 мл ацетона и 4,8 мл (0,06 моль) йодэтана 16 ч. Выделяют аналогично IIIб, собирая фракцию с R_f 0,20. Выход 0,33 г (12,0%). $T_{пл}$ 94...95 °C. ИК спектр: 1680 (C=O).

1-(2,4-Диметилфенил)-2-пропилтио-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-4-он (IXа) и 1-(2,4-диметилфенил)-3-пропилдигидро-4(1Н,3Н)-пиримидинон-2-тион (XIа). Кипятят 2,3 г (0,01 моль) соединения Iа, 4,1 г (0,03 моль) карбоната калия, 1 г оксида кальция, 50 мл ацетона и 7,3 мл (0,08 моль) пропилбромида 16 ч. Выделяют аналогично VIIа, собирая фракцию с R_f 0,23 (соединение IXа). Выход 1,07 г (38%). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 0,84 (3Н, т, CH_2CH_3), 1,3...1,7 (2Н, т, CH_2CH_3), 2,19 (3Н, с, 2- CH_3), 2,30 (3Н, с, 4- CH_3), 2,69 (2Н, т, 5- CH_2), 2,99 (2Н, т, SCH_2), 3,5...3,9 (2Н, м, 6- CH_2), 6,9...7,3 (3Н, м, Наром). Аналогично выделяют соединение XIа с R_f 0,81, выход 1,18 г (42,8%). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 0,84 (3Н, т, CH_2CH_3), 1,4...1,8 (2Н, т, CH_2CH_3), 2,13 (3Н, с, 2- CH_3), 2,27 (3Н, с, 4- CH_3), 2,6...3,0 (2Н, м, 5- CH_2), 3,5...3,9 (2Н, м, 6- CH_2), 4,1...4,4 (2Н, м, N- CH_2), 6,9...7,2 (3Н, м, Наром).

1-(2,4-Диметилфенил)-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1Н)-пиридон (XIV). Кипятят 4,9 г (0,025 моль) β -аланина XII, 6,5 мл (0,05 моль) ацетоуксусного эфира и 50 мл толуола 9 ч, отделяя воду с помощью насадки Дина—Старка, растворитель отгоняют в вакууме, полученную смесь хроматографируют на колонке с силикагелем L 40/100. Элюируют смесью этиловый эфир — гексан, 9 : 1. Собирают фракцию с R_f 0,22. Выход 2,7 г (38,6%). $T_{пл}$ 122...123 °C. ИК спектр: 1684 и 1640 (C=O).

1-(2,5-Диметилфенил)-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1Н)-пиридон (XV) получают из 4,9 г (0,025 моль) β -аланина XIII, 6,5 мл (0,05 моль) ацетоуксусного эфира аналогично XIV. R_f 0,27. Выход 1,7 г (24%). $T_{пл}$ 99...100 °C. ИК спектр: 1688 и 1638 (C=O).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мицкявичюс В. Ю., Балтрушис Р. С., Билинскайте И. Ч., Лиепиньш Э. Э., Золотоябко Р. М. // ХГС. — 1991. — № 9. — С. 1240.
2. Балтрушис Р. С., Мицкявичюс В. Ю., Билинскайте И. Ч., Золотоябко Р. М., Лиепиньш Э. Э. // ХГС. — 1990. — № 8. — С. 1096.
3. Lambert J. B. // Acc. Chem. Res. — 1971. — N 4. — P. 389.

Каunasский технологический университет,
Kaunas LT-3006

Поступило в редакцию 11.03.96