

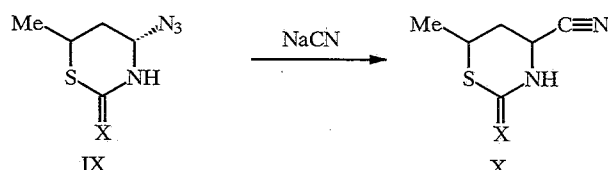
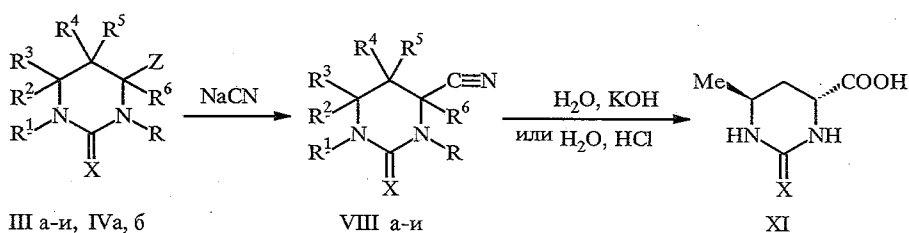
А. Д. Шуталев

РЕАКЦИЯ α -(ТИО)АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЯ В СИНТЕЗЕ α -ЦИАНОЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ (ТИО)МОЧЕВИН И ДИТИОКАРБАМАТОВ

Показано, что взаимодействие легкодоступных 4-азидо-, 4-ацетокси-, 4-арилсульфонил-, 4-этокситиокарбонилтио- или 4-изотиоцианатогексагидропиримидин-2-тионов/онов и 4-азидотетрагидро-1,3-тиазин-2-тионов с цианидом натрия приводит к селективному образованию соответствующих 4-цианопроизводных. Диастереоселективность реакций зависит от строения гетероцикла, растворителя и практически не зависит от природы уходящей группы. Установлена предпочтительность аксиальной ориентации цианогруппы в молекулах синтезированных соединений, что объяснено проявлением аномерного эффекта.

Реакция α -(тио)амидоалкилирования широко применяется в химии гетероциклических соединений для введения различных групп в α -положение к атому азота гетероциклических амидов и тиоамидов [1—5], в частности в положение 4 молекул гексагидропиримидин-2-тионов/онов и тетрагидро-1,3-тиазин-2-тионов. В указанном случае в качестве амидоалкилирующих систем обычно использовались легкодоступные 4-гидроксид- или 4-алкоксигексагидропиримидин-2-тионы/оны, 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионы/оны, 4-гидроксид- или 4-алкокситетрагидро-1,3-тиазин-2-тионы, которые под действием различных нуклеофильных реагентов в присутствии кислотных или основных катализаторов превращаются в соответствующие 4-замещенные гексагидропиримидин-2-тионы/оны [6—16] и тетрагидро-1,3-тиазин-2-тионы [17]. В то время как реакции указанных выше амидоалкилирующих систем с О-, S-, N- и Н-нуклеофилами достаточно хорошо отражены в литературе [7—17], их взаимодействие с С-нуклеофилами описано только в нескольких работах [6—8], причем в качестве нуклеофильных реагентов использовались лишь замещенные фенолы. Представлялось целесообразным изучить возможность применения реакции α -(тио)амидоалкилирования в качестве общего метода образования связи углерод-углерод в положении 4 молекул гексагидропиримидин-2-тионов/онов и тетрагидро-1,3-тиазин-2-тионов. В настоящей работе описано использование этой реакции для введения цианогруппы в указанные гетероциклические системы.

Мы показали, что прямое замещение гидроксильной группы в 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионах на цианогруппу в различных условиях не приводит к успеху. Так, например, *транс*-4-гидрокси-6-метилгексагидропиримидин-2-тион (I) [10] не вступает в реакцию с цианидом натрия в ДМФА при нагревании, в воде в присутствии соляной кислоты (20...95 °C) или бикарбоната натрия (90 °C), с ацетонциангидрином в воде в присутствии кислоты (HCl или TsOH, 65...95 °C) или основания (KOH, 50...70 °C). Безуспешными оказались также попытки осуществить реакцию *транс*-4-гидрокси-3,6-диметилгексагидропиримидин-2-тиона (II) [10] с цианидом натрия в присутствии кислоты. В то же время соединения I, II, как описано в работах [10—14], легко реагируют с различными О-, S-, N- и Н-нуклеофилами. По-видимому, отсутствие реакции между 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионами и цианидом натрия в различных условиях обусловлено неблагоприятным сочетанием нуклеофильных свойств реагента и нуклеофугных свойств уходящей группы.



IIIa—и Z = N₃; IVa, 6 Z = OAc; Va—в Z = SO₂Ar; VI Z = SC(S)OC₂H₅; VIIa, 6 Z = NCS. IIIa—e, VIIa—e X = S, R¹ = R⁴ = H; а R = R² = R³ = R⁵ = R⁶ = H; б R = R³ = R⁵ = R⁶ = H, R² = CH₃; в R = R² = CH₃, R³ = R⁵ = R⁶ = H; г R = R² = R³ = R⁶ = H, R⁵ = CH₃; д R = R² = R³ = R⁵ = H, R⁶ = CH₃; е R = R⁵ = H, R² = R³ = R⁶ = CH₃; ж—и X = O, R³ = H, R⁴ = CH₃; ж R = R¹ = R⁵ = CH₃, R² = R⁶ = H; з R = R¹ = R⁶ = H, R² = CH(CH₃)₂, R⁵ = CH₃; и R = R¹ = R² = R⁵ = H, R⁶ = CH₃. IV, VII R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H, R² = CH₃; а R = H, б R = CH₃. V R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H, R² = CH₃; а R = H, Ar = C₆H₅; б R = H, Ar = 4-CH₃C₆H₄; в R = CH₃, Ar = 4-CH₃C₆H₄. VI R = R¹ = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H, R² = CH₃

Ранее в ряду синтезированных нами 4-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-тионов/онов [10—14, 18, 19] была обнаружена повышенная реакционная способность 4-азидо- и 4-изотиоцианато- [18], 4-ацетокси- [19], 4-арилсульфонил- и 4-этокситиокарбонилтиопроизводных [12] по отношению к различным О-нуклеофилам. Можно было предположить, что эти соединения будут эффективны также для (тио)амидоалкилирования других нуклеофилов, в частности цианид-аниона.

Действительно, 4-азидо- IIIa—e, 4-ацетокси- IVa, 6, 4-арилсульфонил- Va—в, 4-этокситиокарбонилтио- VI и 4-изотиоцианатогексагидропиримидин-2-тионы VIIa, 6 легко реагируют с цианидом натрия при комнатной температуре в различных растворителях, в результате чего с выходами до 94% образуются соответствующие 4-цианогексагидропиримидин-2-тионы VIIa—e (табл. 1, 2). При использовании ДМФА или ДМСО в качестве растворителей реакции завершаются в течение 1...2 ч, а при проведении реакций в ацетонитриле или пиридине необходимо выдерживание реакционных смесей в течение 3...24 ч. В аналогичных условиях 4-азидогексагидропиримидин-2-оны IIIж—и при взаимодействии с NaCN превращаются в 4-цианопиримидиноны VIIIж—и.

Следует отметить, что взаимодействие азидопиримидина *транс*-IIIв с цианидом натрия также успешно протекает в метаноле, однако в этом случае в качестве побочного продукта с выходом 15% получается 3,6-диметил-4-(метоксикарбонимидоил)гексагидропиримидин-2-тион (XII), образующийся в результате присоединения молекулы метанола к цианогруппе в полученном 4-цианопиримидине VIIIв. В ИК спектре синтезированного вещества помимо полос поглощения пиримидина VIIIв (табл. 2) наблюдается также полоса при 1644 см⁻¹, обусловленная валентными колебаниями связи C=N имидоильного фрагмента соединения XII. В спектре ПМР продукта реакции в ДМСО-D₆ имеются сигналы протонов цианопиримидина VIIIв (табл. 3), а также сигналы протонов соединения XII [8,10 (с, NH), 7,60 (с, =NH), 4,20 (д.д, 4-Н, J_{4,5e} = 2,0, J_{4,5a} = 5,7 Гц), 3,67 м. д. (с, OCH₃) и т. д.].

Таблица 1

Взаимодействие 4-функционально замещенных гексагидропиримидин-2-тионов/онов
IIIa—и, IVa,б, Va—в, VI, VIIa,б с цианидом натрия при 20 °C^{*1}

Соединение	Растворитель	Продукт реакции	Соотношение изомеров ²	Выход, %	Соединение	Растворитель	Продукт реакции	Соотношение изомеров ²	Выход, %
IIIa	ДМФА	VIIIa	—	55	<i>транс</i> -IIIв	Пиридин	VIIIв	80 : 20	67
	CH ₃ CN	VIIIa	—	69		Метанол	VIIIв	93 : 7	48 ^{*6}
<i>транс</i> -IIIб	ДМФА	VIIIб	^{*5}	87	<i>транс</i> -IVб	ДМФА	VIIIв	85 : 15	91
	ДМСО	VIIIб	92 : 8	84	<i>транс</i> -Vв	ДМФА	VIIIв	84 : 16	75
	CH ₃ CN	VIIIб	92 : 8	83		VIIIб	VIIIв	^{*5}	36
<i>транс</i> -IVa	ДМФА	VIIIб	94 : 6	85	<i>цис</i> -IIIг	ДМФА	VIIIг	2 : 98	51
	CH ₃ CN	VIIIб	^{*5}	69		ДМСО	VIIIг	2 : 98	50
Va ^{*3}	ДМФА	VIIIб	^{*5}	83		CH ₃ CN	VIIIг	21 : 79	67
Vб ^{*4}	ДМФА	VIIIб	^{*5}	61		Пиридин	VIIIг	10 : 90	54
<i>транс</i> -VI	ДМФА	VIIIб	95 : 5	84	IIIд	ДМФА	VIIIд	—	68
			^{*5}		IIIе	ДМФА	VIIIе	—	89
VIIa	ДМФА	VIIIб		52	IIIж	CH ₃ CN	VIIIж	—	98
<i>транс</i> -IIIв	ДМФА	VIIIв	90 : 10	84	<i>транс</i> -IIIз	CH ₃ CN	VIIIз	>98 : 2	82
	ДМСО	VIIIв	90 : 10	94					
	CH ₃ CN	VIIIв	82 : 18	87	IIIи	ДМФА	VIIIи	^{*5}	33

*1 Мольное соотношение NaCN : пиримидин составляет (1,60...1,80) : 1,0.

*2 По данным спектроскопии ПМР; соотношения изомеров *транс* : *цис* (в %) приведены для неочищенных веществ.

*3 Смесь *транс*- и *цис*-изомеров, 93 : 7 [12].

*4 Смесь *транс*- и *цис*-изомеров, 88 : 12 [12].

*5 Соотношение изомеров не определялось.

*6 Помимо соединения VIIIв с выходом 15% образуется имидат XII.

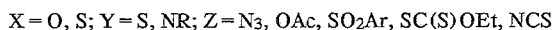
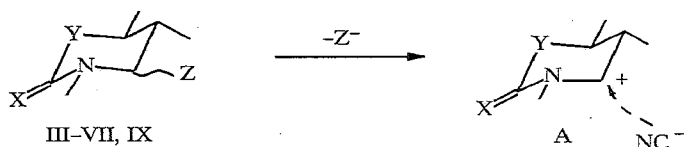
Описанная реакция амидоалкилирования может, по-видимому, служить удобным способом введения цианогруппы не только в пиримидиновый цикл, но и в другие азотсодержащие гетероциклические системы. Так, взаимодействием *транс*-4-азидо-6-метилтетрагидро-1,3-тиазин-2-тиона (IX) с цианидом натрия мы синтезировали 4-цианотиазинтион X.

Изученные реакции характеризуются высокой диастереоселективностью (58...100%), причем во всех случаях наблюдается преимущественное сохранение относительной конфигурации гетероциклического соединения (табл. 1). Так, например, при взаимодействии *транс*-4-азидо-6-изопропил-5,5-диметилгексагидропиримидин-2-она (*транс*-IIIз) с NaCN образуется исключительно *транс*-цианопиримидинон (*транс*-VIIIз), из *транс*-4-азидо-6-метил- и 4-азидо-3,6-диметилгексагидропиримидин-2-тионов (*транс*-IIIб,в) получают смеси *цис*- и *транс*-изомеров цианопиримидинов VIIIб,в со значительным преобладанием последних (диастереомерный избыток 60...88 %), а из *цис*-4-азидо-5-метилгексагидропиримидин-2-тиона (*цис*-IIIг) — смесь *цис*- и *транс*-изомеров цианопиримидина VIIIг в соотношении (79...98) : (21...2) соответственно. Аналогичные результаты наблюдаются при реакции NaCN с другими 4-функционально замещенными гексагидропиримидин-2-тионами IV—VII (табл. 1).

Помимо зависимости от строения гетероциклического соединения диастереоселективность реакции зависит также от природы растворителя.

Максимальная диастереоселективность наблюдается при проведении реакций в сильнополярных апротонных растворителях, таких как ДМСО или ДМФА. Особенно хорошо это заметно на примере взаимодействия *цис*-4-азидо-5-метилпиримидина (*цис*-IIIг) с NaCN, где при переходе от ацетонитрила к ДМФА как растворителю диастереоселективность реакции возрастает с 58% до 96% (табл. 1). Важно также отметить, что диастереоселективность реакции NaCN с различными 4-функционально замещенными гексагидропиримидин-2-тионами практически не зависит от природы уходящей группы.

Полученные данные по селективности описанных выше реакций можно объяснить в рамках протекания процесса по механизму S_N1 с промежуточным образованием уплощенных карбениевых ионов (А), присоединяющих далее цианид-анион с предпочтительным образованием стереоизомеров, в которых неподеленная пара электронов атома азота N(3) антиперипланиарна новой связи C(4)—CN (кинетический аномерный эффект [20]).



Таким образом, 4-функционально замещенные гексагидропиримидин-2-тионы/оны и тетрагидро-1,3-тиазин-2-тионы, содержащие при атоме углерода C(4) группы N_3 , OAc, SO_2Ar , $SC(S)OEt$, NCS, показывают высокую эффективность при (тио)амидоалкилировании не только O-нуклеофилов [12, 18, 19], но и C-нуклеофилов (NaCN). Необходимо, однако, отметить, что наиболее перспективными из указанных соединений являются 4-азидо- и 4-арилсульфонилпроизводные, что обусловлено их высокой доступностью [12, 13, 18], стабильностью при хранении, высокой реакционной способностью и отсутствием побочных реакций при их использовании в качестве (тио)амидоалкилирующих реагентов.

Синтезированные нами цианозамещенные гетероциклы VIIa—и, X вследствие наличия в их молекулах высокореакционноспособных функциональных групп могут являться исходными веществами для получения разнообразных производных пиримидина и 1,3-тиазина. Так, например, при гидролизе цианопиримидина *транс*-VIIIб, протекающего при нагревании в воде в присутствии HCl или KOH, с выходами 75...84% образуется *транс*-4-карбокси-6-метилгексагидропиримидин-2-тион (XI).

В УФ спектрах (табл. 2) пиримидинтионов VIIa—е, XI в метаноле наблюдаются две характерные для тиоуреидного хромофора [21] полосы поглощения с максимумами в интервалах 204...208 ($\lg \epsilon$ 3,98...4,10) и 245...251 нм ($\lg \epsilon$ 4,16...4,24). В УФ спектре тиазинтиона X в метаноле имеются три интенсивные полосы поглощения с максимумами при 205, 240 и 292 нм, обусловленные наличием в их молекулах дитиокарбаматного хромофора [22].

ИК спектры пиримидинтионов VIIa—е, XI характеризуются присутствием ряда сильных полос поглощения, связанных с колебаниями атомов тиоуреидного фрагмента молекул [23], а именно полос валентных колебаний групп(ы) N—H в области 3160...3325, полос тиаамид-II в интервале 1508...1581, полос в области ~1300 и в области ~1200 cm^{-1} (табл. 2). В

Таблица 2

Характеристики синтезированных соединений VIIIa—e, з, X, XI

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C^{-1}$	R_f^{*2}	УФ спектр (метанол), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$)	ИК спектр, ν , cm^{-1}					Выход, %
					NH	CN	тиоамид-II	область ~ 1300 cm^{-1}	область ~ 1200 cm^{-1}	
VIIIa	$C_5H_7N_3S$	158,5...159,5 (этанол)	0,17	204 (3,98), 250 (4,18)	3170	2235	1570, 1542, 1522	1307	1217, 1197	69
транс-VIIIб	$C_6H_9N_3S$	235...237 (этанол)	0,26	204 (4,01), 250 (4,16)	3180	2235	1572, 1534	1304	1215	87
транс-VIIIв	$C_7H_{11}N_3S$	202...204 (этанол)	0,46	208 (4,04), 251 (4,19)	3215	2237	1530, 1508	1293	1203	94
цис-VIIIг	$C_6H_9N_3S$	205,5...206 (этанол)	0,28	205 (3,99), 249 (4,18)	3185	2235	1581, 1522	1267	1217	67
VIIIд	$C_6H_9N_3S$	232...232,5 (этанол)	0,32	204 (4,00), 250 (4,19)	3160	2224	1575, 1527	1343	1209	68
VIIIe	$C_8H_{13}N_3S$	295...296 (метанол)	0,37	205 (4,03), 250 (4,21)	3190	2234	1565, 1523	1257	1206	89
транс-VIIIз	$C_{10}H_{17}N_3O$	177...178 (этилацетат)	—	—	3236, 3084	2243	— ^{*3}	1270	—	82
транс-X	$C_6H_8N_2S_2$	184...184,5 (метанол)	0,31	205 (3,93), 240 (3,91), 292 (4,16)	3116	2236	1522	1320, 1309	—	44
XI	$C_6H_{10}N_2O_2S$	221,5...222 (вода)	0	204 (4,10), 245 (4,24)	3325, 3245	— ^{*4}	1563, 1539	1303	1209, 1177	84

*1 Соединения VIIIб,г—e, X, XI плавятся с разложением.

*2 В системе хлороформ-метанол, 13 : 1; стандартные условия хроматографирования [26].

*3 1700 (амид-I), 1527 cm^{-1} (амид-II).*4 2462 (ν_{OH} ; наиболее сильная из шести полос в интервале 2353...2743), 1703 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$).

спектре тиазинтиона X колебания атомов дитиокарбаматной части молекулы [24] проявляются при 3116 ($\nu N-H$), 1522 (тиоамид-II) и 1309, а наличие уреидного фрагмента в молекулах пиримидинов VIIIж—и обуславливает присутствие полос поглощения при 3080...3236 ($\nu N-H$, для VIIIз,и), 1623...1700 (амид-I) и 1525...1527 cm^{-1} (амид-II, для VIIIз,и). Кроме описанных выше полос поглощения в ИК спектрах цианопиримидинов VIIIa—и и цианотиазина X в интервале 2224...2243 наблюдается слабая полоса поглощения валентных колебаний связи $C \equiv N$, а в спектре кислоты XI имеются полосы валентных колебаний группы $O-H$ (2353...2743) и группы $C=O$ (1703 cm^{-1}).

Анализ КССВ протонов пиримидинового цикла в спектре ПМР цианопиримидина VIIIa (табл. 3) показывает, что в растворах молекулы этого соединения существуют в кресловидной конформации с аксиальной ориентацией цианогруппы. Этот вывод следует из невысоких значений КССВ протона 4-Н с протонами 5a-Н и 5e-Н, равных 5,0 и 3,2 Гц. Дополнительным подтверждением этого заключения является проявление дальнего спин-спинового взаимодействия протона 4-Н с протоном 6e-Н ($J_{4e,6e} = 1,3$ Гц) и наличие КССВ $J_{NH,4e} \sim 4,0$ Гц, что возможно лишь для конформера с экваториальной ориентацией протона 4-Н [11, 25]. Аксиальное положение группы CN характерно также и для цианопиримидинона VIIIж ($J_{4e,6e} = 2,0$ Гц). Предпочтительность аксиальной ориентации цианогруппы в молекулах соединений VIIIa,ж можно, по-видимому, объяснить проявлением аномерного эффекта в системе $N(3)-C(4)-C \equiv N$.

Спектры ПМР соединений VIIIa—e,з, X, XI в ДМСО-*D*₆

Соединение	Конфигурация (конформация)	Химический сдвиг, δ , м.д. (КССВ, J , Гц)							Прочие протоны
		4-Н ($J_{4,5e}$; $J_{4,5a}$)	5a-Н ($J_{5a,6a}$)	5e-Н ($J_{5e,5a}$)	6a-Н ($J_{5e,6a}$)	6e-Н ($J_{6e,6a}$)	N ₍₁₎ -H ($J_{NH,6-H}$)	N ₍₃₎ -H ($J_{NH,4-H}$)	
VIIIa	— (4a)	4,64 (3,2; 5,0)	1,99 (11,1)	2,15 (13,8)	3,20 (4,2)	3,29 (13,5)	8,56 (~0; >0)	8,56 (~4,0)	—
VIIIб* ¹	<i>транс</i> (4a,6e)	($J_{4e,6e} = 1,3$) 4,63 (2,2; 5,3)	($J_{5a,6e} = 5,5$) 1,69 (11,5)	($J_{5e,6e} = 3,1$) 2,21 (13,9)	3,51 (3,9)	—	8,56 (~0)	8,57 (3,5)	1,20 (д, $J = 6,3$, 6-CH ₃)
VIIIв* ²	<i>транс</i> (4a,6e)	4,92 (2,3; 5,1)	1,87 (11,8)	2,32 (14,0)	3,54 (3,8)	—	8,55 (~0)	— ($J_{NH,5e} = 1,6$)	3,31 (с, N-CH ₃), 1,19 (д, $J = 6,4$, 6-CH ₃)
VIIIг	<i>цис</i> (4a,5e)	4,54 (—; 4,8)	2,17 (11,4)	—	2,83 (—)	3,23 (13,3)	8,45 (~0; 4,6)	8,53 (~3,7)	1,04 (д, $J = 6,7$, 5-CH ₃)
VIIIг	<i>транс</i> (4a,5a)	($J_{4e,6e} = 1,6$) 4,27 (4,5; —)	($J_{5a,6e} = 4,8$) — ($J_{4e,6e} = 1,2$)	2,28 ($J_{5e,6e} = 4,5$) 2,27	3,28 (4,5)	2,92 (13,9)	8,42...8,59* ⁴		0,99 (д, $J = 7,0$, 5-CH ₃)
VIIIд	—	—	1,82 (11,5)	2,27 (13,7)	3,21 (3,9)	3,30 (13,6)	8,57 (~0; 2,5)	8,73 (—)	1,58 (с, 4-CH ₃)
VIIIе	—	—	($J_{5a,6e} = 6,0$) 1,73 (—)	($J_{5e,6e} \sim 2,0$) 2,32 (14,3)	—	—	8,70 (—)	8,81 (—)	1,61 (с, 4-CH ₃), 1,37 с, 1,21 с (6-CH ₃)
VIIIз	<i>транс</i> (4a,6e)	4,19 (—; —)	—	—	3,07 ($J_{CH,6a} = 1,7$)	—	6,65 (~0)	7,17 (3,8)	1,94 (м, CH(CH ₃) ₂), 1,12 с, 1,01 с (5-CH ₃), 0,99 д, 0,85 д ($J = 6,8$, CH ₂ CH ₂ CH ₂)
X* ³	<i>транс</i> (4a,6e)	5,01 (3,2; 4,0)	1,89 (12,3)	2,55 (14,6)	3,56 (3,8)	—	—	10,80	1,26 (д, $J = 6,6$, 6-CH ₃)
XI	<i>транс</i> (4a,6e)	3,92 (3,1; 5,7)	1,60 (10,2)	2,03 (13,5)	3,23 (3,9)	—	8,08 (~0)	8,01 (3,0)	1,12 (д, $J = 6,4$, 6-CH ₃)

*¹ Сигналы протонов *цис*-изомера соединения VIIIб: 1,81 м. д. (д.т. $J_{4,5a} \sim J_{5a,6} \sim 7,6$; $J_{5e,5a} = 13,6$ Гц, 5a-Н).*² Сигналы протонов *цис*-изомера соединения VIIIв: 8,66 (уш. с, N—H), 3,30 (с, N—CH₃), 2,39 (д.т. $J_{4,5e} \sim J_{5e,6} \sim 5,6$ Гц, 5e-Н), 2,03 (д.т. $J_{4,5a} \sim J_{5a,6} \sim 6,0$, $J_{5e,5a} = 13,9$ Гц, 5a-Н), 1,23 м. д. (д, $J = 6,6$ Гц, 6-CH₃).*³ Сигналы протонов *цис*-изомера соединения X: 4,94 (д.д. $J_{4a,5e} = 4,1$, $J_{4a,5a} = 10,0$ Гц, 4e-Н), 2,55 (м, $J_{5e,6a} \sim 4,0$ Гц, 5e-Н), 2,02 м. д. (м, $J_{5a,6a} = 10,0$, $J_{5e,5a} = 14,0$ Гц, 5a-Н).*⁴ Сигналы перекрываются с сигналами аналогичных протонов *цис*-изомера.

Аналогичным образом на основании данных спектроскопии ПМР мы установили, что в молекулах соединений *транс*-VIIIб,в,з, *цис*-VIIIг, *транс*-X, XI заместитель при атоме углерода C(4) (группа CN или COOH) занимает аксиальное положение, а заместитель при атоме углерода C(6) (для соединений VIIIб,в,з, X, XI) или при атоме углерода C(5) (для соединений *цис*-VIIIг) имеет экваториальную ориентацию. Для соединений *цис*-VIIIб,в, *цис*-X характерна конформация с диэкваториальным, а для соединения *транс*-VIIIг — с диаксиальным положением обоих заместителей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord IR-75 для суспензий в вазелиновом масле. УФ спектры регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV-240 для растворов соединений в метаноле с концентрацией $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Спектры ПМР получали на спектрометрах Bruker WM-250 или Bruker MSL-200 для растворов образцов в DMSO-D₆, внутренний стандарт — ГМДС. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Kieselgel 60 F254 (Merck) в системе хлороформ—метанол, 13 : 1, пятна обнаруживали в УФ свете или в парах йода.

Синтез 4-азидо- и 4-изотиоцианатогексагидропиримидин-2-тионов/онов IIIа—з, VIIа,б описан в работах [13, 18], получение 4-ацетоксигексагидропиримидин-2-тионов IVа,б — в работе [19], а получение 4-арилсульфонил- и 4-этокситиокарбонилтиогексагидропиримидин-2-тионов Va—в, VI — в работе [12]. Выделенные из реакционных смесей соединения III—VII использовались далее в реакциях с NaCN без дополнительной очистки.

Данные элементного анализа на C, H, N, S для соединений VIIа—е,з, X, XI соответствуют вычисленным.

6-Метил-4-цианогексагидропиримидин-2-тион (VIIIб). А. Смесь 4,360 г (25,46 ммоль) азидопиримидина *транс*-IIIб, 2,169 г (44,26 ммоль) цианида натрия и 20 мл сухого ДМФА перемешивают при комнатной температуре в течение 2,2 ч, полученный мутный раствор выливают в 70 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, высушивают. Получают 3,439 г (87,0%) соединения VIIIб в хроматографически чистом виде. Перекристаллизацией из этанола получают индивидуальный *транс*-изомер соединения VIIIб.

Соединение VIIIб синтезируют также по аналогичной методике при реакции 4-замещенных 6-метилгексагидропиримидин-2-тионов *транс*-IVа, Va,б, *транс*-VI, VIIа с цианидом натрия (табл. 1).

Аналогичным образом из азидопиримидинов IIIа,д,е, *цис*-IIIг получают цианопиримидины VIIа,г—е*, а из 4-замещенных 3,6-диметилгексагидропиримидин-2-тионов *транс*-IIIв, *транс*-IVб, *транс*-Vв, VIIб — цианопиримидин VIIв. Перекристаллизацией соединения VIIв (смесь *транс*- и *цис*-изомеров, 90 : 10) и соединения VIIг (смесь *транс*- и *цис*-изомеров, 2 : 98) из этанола получают индивидуальные соединения *транс*-VIIв и *цис*-VIIг.

Цианопиримидины VIIб—г синтезируют аналогичным способом взаимодействием азидопиримидинов *транс*-IIIб,в, *цис*-IIIг с NaCN при использовании в качестве растворителя сухого ДМСО.

Выходы и изомерные составы образующихся цианопиримидинов VIIа—е представлены в табл. 1.

Б. Смесь 0,685 г (4,00 ммоль) азидопиримидина *транс*-IIIб, 0,333 г (6,79 ммоль) цианида натрия и 8 мл сухого ацетонитрила перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль по ТСХ), упаривают в вакууме досуха, к остатку добавляют 10 мл воды, охлаждают до 0 °С, осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой, высушивают. Получают 0,516 г (83%) соединения VIIIб в хроматографически чистом виде. Вещество представляет собой смесь *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 92 : 8. Перекристаллизацией из этанола получают индивидуальный *транс*-диастереомер соединения VIIIб.

По аналогичной методике реакцией азидопиримидинов IIIа, *транс*-IIIб,в,з, *цис*-IIIг с NaCN в ацетонитриле или в пиридине синтезируют цианопиримидины VIIа—г,з (табл. 1).

1,3,5,5-Тетраметил-4-цианогексагидропиримидин-2-он (VIIIж). Смесь 0,489 г (2,48 ммоль) азидопиримидина IIIж, 0,206 г (4,21 ммоль) цианида натрия и 4 мл сухого ацето-

* Соединение VIIе получается в смеси с 4,6,6-триметил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионом (10%), для очистки от которого продукт реакции дважды кристаллизуют из метанола.

нитрила перемешивают при комнатной температуре в течение 3,3 ч, растворитель отгоняют в вакууме. К остатку добавляют 1 мл воды, смесь экстрагируют эфиром (5 × 4 мл), экстракт сушат безводным $MgSO_4$. После отгонки растворителя в вакууме получают 0,440 г (98%) соединения VIIIж в виде бесцветного масла. n_D^{25} 1,4855. ИК спектр (тонкий слой): 2224 ($\nu C \equiv N$), 1623 (амид-I), 1496 cm^{-1} . Спектр ПМР ($CDCl_3$): 3,74 (1H, д, 4e-H, $J_{4e,6e} = 2,0$ Гц), 3,44 (1H, д, 6a-H, $J_{6e,6a} = 12,3$ Гц), 3,04 (3H, с, 3-CH₃), 2,96 (3H, с, 1-CH₃), 2,83 (1H, д,д, 6e-H), 1,23 и 1,22 м. д. (6H, два с, 5-CH₃).

4,5-Диметил-4-цианогексагидропиримидин-2-он (VIIIи). Получают аналогично соединению *транс*-VIIIб по методу А из 0,215 г (1,27 ммоль) азидопиримидина IIIи, синтезированного реакцией 4,5-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-она [8] с HN_3 (вода, 76 °С, 3 ч) по методике [19], 0,100 г (2,04 ммоль) цианида натрия в 1,5 мл сухого ДМФА. Выход соединения VIIIи составляет 0,063 г (32,6%). В спектре ПМР (Bruker HX-90 Е) полученного вещества наблюдаются спектральные признаки только одного диастереомера. Соединение очищено перекристаллизацией из этанола. $T_{пл}$ 217,5...218,5 °С (с разлож.; этанол). ИК спектр (в вазелиновом масле): 3230, 3080 ($\nu N-H$), 2225 ($\nu C \equiv N$), 1688 (амид-I), 1525 cm^{-1} (амид-II). Спектр ПМР ($DMCO-D_6$): 7,22 (1H, с, ушир., N(3)-H), 6,73 (1H, с, ушир., N(1)-H), ~3,15 (1H, м, 6e-H), 2,87 (1H, д,д, $J_{5a,6a} = -11,7$, $J_{6e,6a} = 11,7$ Гц, 6a-H), 1,87 (1H, м, $J_{5a,6e} \sim 5$ Гц, 5a-H), 1,48 (3H, с, 4-CH₃), 1,00 м. д. (3H, д, $J = 6,7$ Гц, 5-CH₃).

6-Метил-4-цианотетрагидро-1,3-тиазин-2-тион (X). Смесь 0,1975 г (1,05 ммоль) азидотиазина IX [18], 0,0565 г (1,15 ммоль) цианида натрия и 1 мл сухого ДМФА перемешивают при 20 °С в течение 1 ч, наносят на колонку с силикагелем L 40/100 мк (10 г), элюируют хлороформом и далее системой хлороформ—этанол, 40 : 1. Получают 0,0798 г (44%) цианотиазина X, который перекристаллизуют из метанола. После первой кристаллизации соотношение *транс*- и *цис*-изомеров составляет 94 : 6.

***транс*-4-Карбокси-6-метилгексагидропиримидин-2-тион (XI).** А. Раствор 3,841 г (24,75 ммоль) цианопиримидина *транс*-VIIIб в 20 мл конц. HCl нагревают при кипении и перемешивании в течение 3 ч, смесь с выпавшим кристаллическим осадком охлаждают до 0 °С, кристаллы отфильтровывают, промывают ледяной водой, высушивают. Получают 3,075 г (71%) соединения XI. Обработкой маточных растворов дополнительно получают 0,560 г соединения. Общий выход составляет 3,635 г (84%). Соединение XI очищают перекристаллизацией из воды.

Б. Раствор 0,124 г (0,80 ммоль) цианопиримидина *транс*-VIIIб, 0,095 г (1,69 ммоль) КОН в 0,7 мл воды нагревают при температуре 95 °С в течение 2 ч, охлаждают, нейтрализуют конц. HCl до pH 1, смесь с выпавшим осадком вновь охлаждают до 0 °С, осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой. Получают 0,104 г (74%) соединения XI.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цаугг Г., Мартин В. // Органические реакции / Под ред. И. Ф. Луценко. — М.: Мир, 1967. — Т. 14. — С. 65.
2. Zaugg H. E. // Synthesis. — 1970. — N 2. — P. 49.
3. Zaugg H. E. // Synthesis. — 1984. — N 2. — P. 85.
4. Zaugg H. E. // Synthesis. — 1984. — N 3. — P. 181.
5. Speckamp W. N., Hiemstra H. // Tetrahedron. — 1985. — Vol. 41, N 20. — P. 4367.
6. Zigeuner G., Bayer M., Paltauf F., Fuchs E. // Monatsh. Chem. — 1967. — Bd 98, N 1. — S. 22.
7. Zigeuner G., Rauter W. // Monatsh. Chem. — 1965. — Bd 96, N 6. — S. 1950.
8. Zigeuner G., Frank A., Dujmovits H., Adam W. // Monatsh. Chem. — 1970. — Bd 101, N 5. — S. 1415.
9. Zigeuner G., Galatik W., Lintschinger W.-B., Wede F. // Monatsh. Chem. — 1975. — Bd 106, N 5. — S. 1219.
10. Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Шингареева А. Г., Дымова С. Ф., Унковский Б. В. // ХГС. — 1985. — № 2. — С. 260.
11. Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Пагаев М. Т., Унковский Б. В. // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 234.
12. Шуталев А. Д., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 228.
13. Шуталев А. Д., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 133.
14. Шуталев А. Д., Комарова Е. Н., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1378.
15. Singh H., Kumar S. // Indian J. Chem. — 1986. — Vol. 25B. — P. 688.
16. Pat. 1545614 BDR / H. Petersen. — С. А. — 1974. — Vol. 80. — 120983.
17. Шуталев А. Д., Пагаев М. Т., Игнатова Л. А. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27, вып. 6. — С. 1274.
18. Шуталев А. Д. // ХГС. — 1994. — В печати.

19. Шуталев А. Д., Комарова Е. Н., Пагаев М. Т., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1993. — № 9. — С.1259.
20. Керби Э. Аномерный эффект кислородсодержащих соединений. — М.: Мир, 1985. — С. 10, 93.
21. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Кириченко Т. И. // ХГС. — 1983. — № 6. — С. 723.
22. Janssen M. J. // Rec. Trav. Chim. — 1960. — Vol. 79, N 5. — P. 454.
23. Jensen K. A., Nielsen P. H. // Acta Chem. Scand. — 1966. — Vol. 20. — N 3. — P. 597.
24. Devillanova F. A., Verani G. // Spectr. Acta. — 1980. — Vol. 36A. — P. 199.
25. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. — М.: Мир, 1976. — С. 303.
26. Ахрем А. А., Кузнецова А. И. // Тонкослойная хроматография. — М.: Наука, 1964. — С. 49.

Московский институт тонкой химической
технологии им. М. В. Ломоносова,
Москва 117571

Поступило в редакцию 15.10.93