

А. Д. Шуталев, Е. Н. Комарова, Л. А. Игнатова

**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**

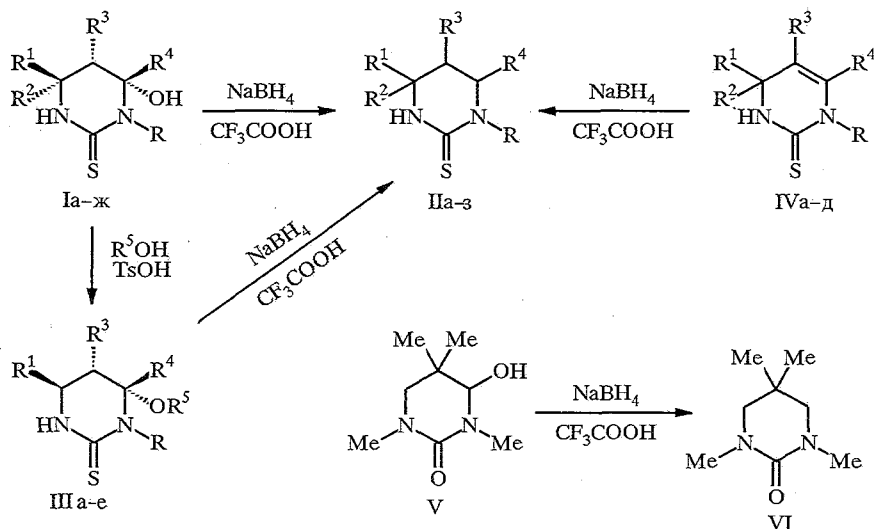
Предложен удобный метод синтеза гексагидропириимидин-2-тионов восстановлением легкодоступных 4-гидрокси(алкокси)гексагидропириимидин-2-тионов и 1,2,3,6-тетрагидропириимидин-2-тионов системой $\text{NaBH}_4\text{—CF}_3\text{COOH}$.

Удобными методами конструирования гидрированного пириимидинового цикла являются реакции α,β -непредельных альдегидов и кетонс с мочевиными и тиомочевинами [1—3] или β -изотиоцианатокарбонильных соединений с аминами [4, 5]. Получаемые в результате этих реакций 4-гидрокси- и 4-алкоксигексагидропириимидин-2-тионы (оны) [1, 3—5] и 1,2,3,6-тетрагидропириимидин-2-тионы [2] являются полифункциональными соединениями с несколькими взаимосвязанными реакционными центрами, что и определяет богатые синтетические возможности этих соединений для получения разнообразных производных пириимидина [2, 5—8] и других гетероциклических систем [8—10].

Одной из наиболее характерных реакций указанных соединений является реакция с нуклеофильными реагентами по атому углерода $\text{C}(4)$ — реакция α -амидоалкилирования [11]. В качестве нуклеофильных реагентов использовались О-нуклеофилы [1, 2, 5], S-нуклеофилы [1, 12, 13], а также некоторые N- [1, 6, 14], Р- [15] и С-нуклеофилы [1, 2]. Сведения о реакциях с Н-нуклеофилами весьма немногочисленны. Так, в работе [16] показано, что при восстановлении 5,5-диалкилзамещенных 4-гидроксигексагидропириимидин-2-онов муравьиной кислотой образуются гексагидропириимидин-2-оны. Реакция 1-изопропил-5,5-диметил-4-метокси-4-фенилгексагидропириимидин-2-тиона с литийалюмогидридом приводит к образованию соответствующего продукта замещения метоксигруппы на атом водорода [17]. Известно также [18], что при взаимодействии 4-гидрокси-6-изопропил-5,5-диметилгексагидропириимидин-2-она с тетрагидроборатом натрия получается продукт восстановления ациклической изомерной формы исходного соединения, а именно N-(1-гидрокси-2,2,4-триметилпент-3-ил) мочевины.

С целью дальнейшего изучения закономерностей реакции амидоалкилирования, а также разработки удобных методов синтеза гексагидропириимидин-2-тионов (онов), являющихся весьма ценным классом соединений [19], нами изучено взаимодействие 4-гидрокси(алкокси)гексагидропириимидин-2-тионов (онов) и 1,2,3,6-тетрагидропириимидин-2-тионов с такими Н-нуклеофилами, как гидробораты натрия. На основании литературных данных [1, 5, 12] можно было предположить, что одним из определяющих условий успешного восстановления является проведение реакций в кислой среде. Поэтому в качестве восстановителя нами была выбрана система $\text{NaBH}_4\text{—RCOOH}$, ранее хорошо себя зарекомендовавшая при восстановлении α -гидроксиалкиламидов в N-алкиламиды [20].

Установлено, что 4-гидроксигексагидропириимидин-2-тионы (Ia—e) легко восстанавливаются тетрагидроборатом натрия в присутствии избытка трифторуксусной кислоты (мольное соотношение I— $\text{NaBH}_4\text{—CF}_3\text{COOH}$



I—IIa R¹=R²=R³=R⁴=H; б R=H, R¹=Me, R²=R³=R⁴=H; в R=R¹=Me, R²=R³=R⁴=H; г R=R¹=R²=H, R³=Me, R⁴=H; д R=H, R¹=R²=Me, R³=H, R⁴=Me; е R=R¹=R²=Me, R³=H, R⁴=Me; ж R=R¹=R²=R³=H, R⁴=Me; IIж R=H, R¹=Ph, R²=R³=H, R⁴=Me; IIз R=R¹=R²=H, R³=R⁴=Me; IIIa R=H, R¹=Me, R³=R⁴=H, R⁵=Me; б R=R¹=Me, R³=R⁴=H, R⁵=Me; в R=R¹=H, R³=Me, R⁴=H, R⁵=Me; г R=R¹=H, R³=Me, R⁴=H, R⁵=Et; д R=R¹=R³=H, R⁴=R⁵=Me; е R=H, R¹=Ph, R³=H, R⁴=R⁵=Me; IVa R=H, R¹=Me, R²=R³=R⁴=H; б R=R¹=Me, R²=R³=R⁴=H; в R=H, R¹=R²=Me, R³=H, R⁴=Me; г R=R¹=R²=Me, R³=H, R⁴=Me; д R=R¹=R²=H, R³=R⁴=Me

1 : (3...4) : (20...30)) в сухом ТГФ или сухом 1,4-диоксане, в результате чего с выходами 83...99% образуются соответствующие гексагидропиридин-2-тионы (IIa—e) (табл. 1, 2).

Реакцию обычно проводят при добавлении трифторуксусной кислоты к охлажденной до 0 °С суспензии пиридина и NaBH₄ в растворителе с последующим перемешиванием реакционных смесей при комнатной

Таблица 1

Восстановление соединений Ia—e, IIIa—e, IVa—д, V, VII системой NaBH₄—CF₃COOH^{*1} в тетрагидрофуране (20°C, 3 ч)

Продукт восстановления	Исходное соединение	Метод	Выход, %	Продукт восстановления	Исходное соединение	Метод	Выход, %
IIa	Ia	A	83,0	IIг	Iг	A	82,9
IIб	Iб	Б	97,7	IIв	IIв	A	95,4
	Iб	B	87,3	IIг	IIг	A	90,0
	IIIa	Б	79,6	IIд	Id	Б ^{*3}	98,6
	IIIд	A	98,2	IIв	IVв	A	98,1
	IVa	B	81,5	IIе	Ie	A ^{*3}	98,5
IIв	Iв	A	92,4	IIг	IVг	A	95,3
	Iв	Б	88,8	IIж ^{*4}	IIIe	A	99,5
	Iв	B ^{*2}	94,3	IIз ^{*5}	IVд	A	87,5
	IIIб	A	99,4	VI	V	A	94,7
	IVб	A	89,5	VIII	VII	A	60,8

*1 Мольное соотношение гетероцикл : NaBH₄ : CF₃COOH составляет 1 : (3...4) : (20...30).

*2 Мольное соотношение Iв : NaBH₄ : CF₃COOH составляет 1 : 3 : 8.

*3 Реакцию проводили в 1,4-диоксане.

*4 Смесь *цис*- и *транс*-изомеров (96 : 4 соответственно).

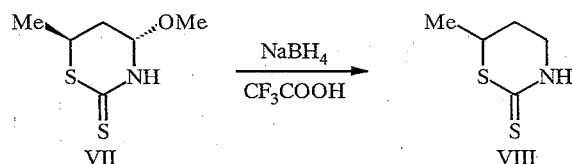
*5 Смесь *цис*- и *транс*-изомеров (24 : 76 соответственно).

температуре в течение 3 ч (метод А). Следует, однако, отметить, что, согласно данным ТСХ, восстановление практически завершается за полчаса. Реакции успешно протекают также и при другом порядке смешения реагентов, а именно при добавлении CF_3COOH , а затем сухого пиридина к охлажденной до 0°C суспензии NaBH_4 в растворителе (метод Б) или при добавлении NaBH_4 к смеси пиридина, CF_3COOH и растворителя при 0°C (метод В) (табл. 1).

Для получения гексагидропириимидин-2-тионов II можно использовать не только 4-гидроксипириимидины I, но и 4-алкоксигексагидропириимидин-2-тионы III и 1,2,3,6-тетрагидропириимидин-2-тионы IV. Таким образом, взаимодействием алкоксипириимидинов IIIа—е с NaBH_4 — CF_3COOH в описанных выше условиях с выходами 80...99,5% получены соединения IIб—г,ж, а восстановлением тетрагидропириимидинов IVа—д с выходами 82...98% синтезированы соединения IIб,в,д,е,з. Следует отметить, что при восстановлении соединений IIIа и IIIд образуется пириимидин IIб. Восстановительная система NaBH_4 — CF_3COOH эффективна также для синтеза гексагидропириимидин-2-онов из соответствующих 4-гидроксипроизводных, что показано нами на примере превращения гидроксипириимидинона V с выходом 95% в соединение VI.

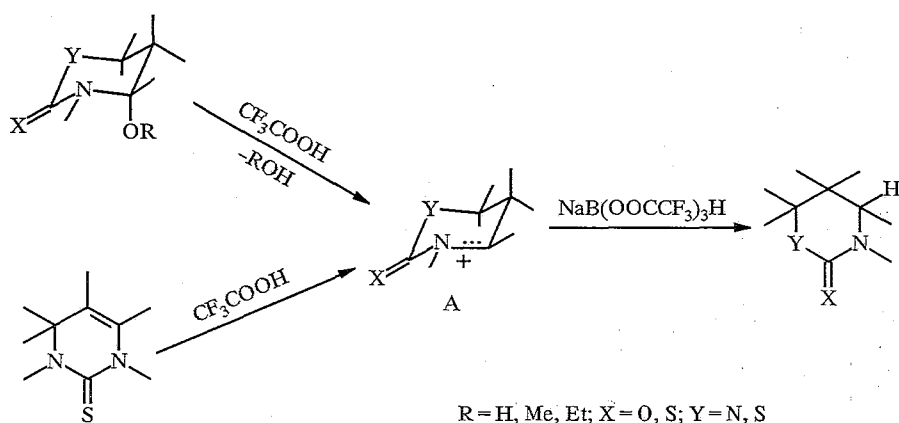
Мы установили, что восстановление соединений IIIе, IVд протекает диастереоселективно. Особенно высокая селективность наблюдается при восстановлении метоксипириимидинтиона IIIе, имеющего два хиральных атома углерода, в результате чего соединение IIж образуется в виде смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров в соотношении 96 : 4 соответственно. При восстановлении ахирального тетрагидропириимидинтиона IVд получается смесь *цис*- и *транс*-изомеров (24 : 76) соединения IIз.

Система NaBH_4 — CF_3COOH может быть, по-видимому, использована для восстановления других азотсодержащих гетероциклических соединений — субстратов для реакций амидоалкилирования. Так, при взаимодействии *транс*-6-метил-4-метокситетрагидро-1,3-тиазин-2-тиона (VII) с NaBH_4 — CF_3COOH по методу А с выходом 61% получен 6-метилтетрагидро-1,3-тиазин-2-тион (VIII).



Показано, что восстановительная способность системы NaBH_4 — RCOOH резко снижается при замене трифторуксусной кислоты на более слабую уксусную кислоту. Действительно, восстановление соединений IIб, IVг системой NaBH_4 — CH_3COOH в ТГФ практически не протекает.

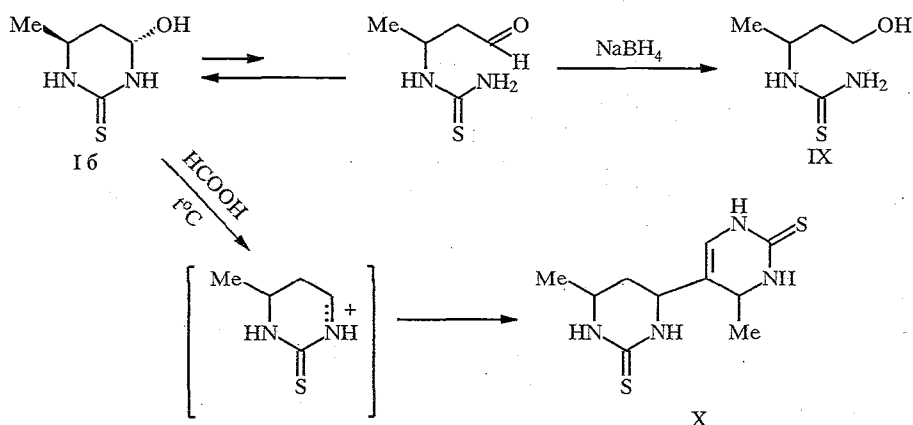
Первой стадией изученных реакций является, по-видимому, генерирование из 4-гидрокси(алкокси)гексагидропириимидин-2-тионов(онов) Ia—е, IIIа—е, V, 1,2,3,6-тетрагидропириимидин-2-тионов IVа—д, 4-метокситетрагидро-1,3-тиазин-2-тиона (VII) под действием трифторуксусной кислоты уплощенных иммониевых катионов (А). Последние далее подвергаются нуклеофильной атаке по атому углерода $\text{C}(4)$ восстанавливающим агентом, в качестве которого служит трис(трифторацетокси)гидроборат натрия, образующийся при реакции NaBH_4 с трифторуксусной кислотой [20].



Направление нуклеофильной атаки определяется, по-видимому, стерическими факторами. Так, стереохимический результат восстановления метоксипириимидинтиона IIIe можно объяснить переносом гидрид-аниона от реагента к атому углерода C(4) соответствующего катиона (A) преимущественно со стороны, противоположной объемному фенильному заместителю.

Необходимо отметить, что восстановление легкодоступных 4-гидрокси(алкокси)гексагидропириимидин-2-тионов и 1,2,3,6-тетрагидропириимидин-2-тионов системой $NaBH_4$ — CF_3COOH может служить удобным общим способом получения гексагидропириимидин-2-тионов. Этот способ во многих случаях имеет несомненные преимущества перед известными методами синтеза этих соединений, в частности перед методом, основанным на взаимодействии достаточно труднодоступных 1,3-диаминоалканов с такими соединениями, как сероуглерод, тиофосген и т. д. [19].

Без добавления трифторуксусной кислоты реакция 4-гидроксигексагидропириимидин-2-тионов с $NaBH_4$ протекает иначе. Так, в результате взаимодействия соединения I6 с $NaBH_4$ (вода, 50 °C) с выходом 93% образуется лишь продукт восстановления альдегидной группы ациклической изомерной формы соединения I6, а именно (4-гидроксипут-2-ил) тиомочевина (IX). Отсутствие продукта замещения гидроксильной группы в пириимидине I6 на атом водорода обусловлено, очевидно, низкой нуклеофильностью этой группы в указанных условиях.



Мы опробовали также метод восстановления 4-гидроксигексагидропириимидин-2-тионов I муравьиной кислотой. Однако при кипячении раствора соединения I6 в 85% муравьиной кислоте образуется не пириимидин IIб, а

Таблица 2

Характеристики гексагидропиримидин-2-тионов Iж, IIа—з, IIIв—д, 6-метилтетрагидро-1,3-тиазин-2-тиона (VIII) и (4-гидроксипут-2-ил)тиомочевина (IX)

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C^{*1}$	R_f^{*3}	УФ спектр (в метаноле), λ_{max} нм (lg ϵ)	ИК спектр $^{*6}, \nu, cm^{-1}$			
					Область 3000...3600 cm^{-1} (ν NH, OH)	Область 1500...1600 cm^{-1} (тиоамид-II)	Область ~1300 cm^{-1}	Область ~1200 cm^{-1}
Iж	$C_5H_{10}N_2OS$	127...128 ^{*2} (разл.)	0,23	246 (4,15) ^{*4}	3344, 3200	1548, 1515	1329	1188
IIа	$C_4H_8N_2S$	215...216,5 ^{*2} (разл.)	0,23	244,5 (4,09) ^{*5}	3172	1565, 1554	1317	1205
IIб	$C_5H_{10}N_2S$	185,5...186,5 ^{*2}	0,29	208 (4,03), 245 (4,22)	3195	1568, 1535	1301	1202
IIв	$C_6H_{12}N_2S$	132,5...133,5	0,47	211 (4,05), 245 (4,17)	3225	1545, 1523	1292	1216
IIг	$C_5H_{10}N_2S$	227...228	0,22	206 (4,04), 245 (4,17)	3158, 3092	1560	1278	1210
IIд	$C_7H_{14}N_2S$	>270 (разл.)	0,32	208 (4,12), 245 (4,31)	3210	1563, 1529	1306	1197
IIе	$C_8H_{16}N_2S$	161,5...162,5	0,55	212 (4,11), 245 (4,28)	3223	1527, 1515	1315	1194
цис-IIж	$C_{11}H_{14}N_2S$	226...227	0,44	209 (4,27), 248 (4,19)	3218	1559, 1524	1323	1216
IIз	$C_6H_{12}N_2S$	200...210 (разл.)	0,29	207 (4,06), 245 (4,19)	3202	1571, 1540	1283	1210
IIIв	$C_6H_{12}N_2OS$	173...174	0,27	206 (4,07), 246 (4,19)	3207	1566 пл, 1549	1279	1203
IIIг	$C_7H_{14}N_2OS$	159,5...160	0,28	245 (4,20) ^{*4}	3262 пл, 3200	1582, 1530	1280	1208
IIIд	$C_6H_{12}N_2OS$	153,5...154 (разл.)	0,24	204 (4,04), 246 (4,19)	3209	1582, 1534	1342	1200
VIII	$C_5H_9NS_2$	135...136	0,39	205 (3,84), 243 (3,72), 287 (4,07)	3160, 3047	1541	1339	—
IX	$C_5H_{12}N_2OS$	117...118,5	0,10	206 (403), 244 (4,10)	3362, 3298, 3231 пл, 3186	1642, 1539	1289	—

 ^{*1} Соединения Iж, IX кристаллизировали из ацетона, IIа—з, IIIг, VIII — из этанола, IIIв, д — из метанола. ^{*2} Литературные данные: соединение Iж — $T_{пл}$ 151...152 $^\circ C$ (из 2-пропанола) [3], IIа — $T_{пл}$ 207 $^\circ C$ [21], IIб — $T_{пл}$ 183...184,5 $^\circ C$ [22]. ^{*3} Для соединений Iж, IX в системе хлороформ—метанол, 9 : 1, для IIа—з, IIIв—д, VIII — в системе хлороформ—метанол, 15 : 1. ^{*4} Приведена только длинноволновая полоса. ^{*5} В этаноле; данные работы [24]. ^{*6} Соединения Iж, IIIв—д снимали в вазелиновом масле, IIа—з, VIII, IX — в таблетках KBr.

6-метил-5-(6-метил-2-тиоксогексагидропиримидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тион (X) [23], являющийся, по-видимому, продуктом превращений промежуточно получающегося иммониевого катиона.

Алкокси-пиримидинтионы IIIв,г, необходимые для проведения изученных в настоящей работе реакций, мы получали при взаимодействии гидроксипиримидина Ig с метанолом или этанолом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты по методике, описанной в работе [5]. Этоксипиримидин IIIг синтезировали реакцией метоксипиримидина IIIв с этанолом в присутствии TsOH. Соединение IIIд было получено при взаимодействии 4-изотиоцианатобутан-2-она с аммиаком в эфире. Следует отметить, что в процессе очистки (хроматографирование на силикагеле в системе этилацетат—метанол) происходит превращение первоначально образующегося 4-гидрокси-4-метилгексагидропиримидин-2-тиона (Iж) в соответствующее 4-метоксипроизводное IIIд. Высокая реакционная способность соединения Iж по отношению к спиртам была продемонстрирована нами превращением этого соединения в метоксипиримидин IIIд при непродолжительном кипячении (около 30 мин) в метаноле даже без добавления катализаторов. В этих условиях гидроксипиримидины Ib,г превращаются в соответствующие метоксипиримидины IIIа,в лишь в незначительной степени. Гидроксипиримидин Iж синтезирован нами гидролизом соединения IIIд при нагревании в воде в присутствии KOH.

В УФ спектрах гексагидропиримидин-2-тионов Iж, IIа—з, IIIв—д и тиомочевин IX (см. табл. 2) в метаноле наблюдаются характерные для тиюреидного хромофора [19, 24] две интенсивные полосы поглощения с максимумами в интервалах 204...212 ($\lg \epsilon$ 4,03...4,27) и 244...248 нм ($\lg \epsilon$ 4,10...4,31). Электронный спектр тетрагидро-1,3-тиазин-2-тиона VIII хорошо согласуется с наличием в молекулах этого соединения дитиокарбаматного хромофора [25].

Присутствие фрагмента тиомочевин в молекулах соединений Iж, IIа—з, IIIв—д обуславливает появление в их ИК спектрах ряда интенсивных полос поглощения (см. табл. 2). Наиболее характерными из них являются широкая полоса валентных колебаний групп(ы) N—H в области 3092...3225, а также две полосы в интервале 1515...1582 см^{-1} (тиоамид-II). Происхождение последних полос в спектрах как ациклических, так и циклических тиомочевин являлось предметом многих исследований [26—28]. Авторы работы [28] низкочастотную полосу поглощения тиюамид-II в ИК спектре имидазолидин-2-тиона относят к колебаниями $\nu_{\text{as}}\text{CN}$, а высокочастотную — к комбинационным колебаниями $\delta_{\text{s}}\text{NH} + \nu_{\text{s}}\text{CN}$. Анализ полученных нами данных показывает, что на положение обеих полос поглощения тиюамид-II в спектрах шестичленных циклических тиомочевин Iж, IIа—з, IIIв—д существенное влияние оказывают не только характер тиюреидного фрагмента молекул, но и тип углеродного скелета. Например, разница частот полос поглощения тиюамид-II незамещенных по атомам азота пиримидинов IIа,б,г,д,ж,з уменьшается при переходе от несимметричных соединений IIб,д,ж,з ($\Delta\nu = 31...35$) к симметричным соединениям IIа,г ($\Delta\nu = 11$ и 0 соответственно), а также при переходе к пиримидинам IIв,е, имеющим метильный заместитель при атоме азота N(3) ($\Delta\nu = 12...22 \text{ см}^{-1}$), причем в последнем случае обе полосы претерпевают длинноволновый сдвиг. Таким образом, полосы поглощения тиюамид-II в случае гексагидропиримидин-2-тионов обусловлены колебаниями не только связей N—H и C—N, но и углеродного фрагмента молекул.

В ИК спектрах всех изученных пиримидинов Iж, IIа—з, IIIв—д помимо полос ν_{NH} и тиюамид-II имеются две характерные полосы поглощения в интервалах 1278...1342 и 1188...1216 см^{-1} . Длинноволновая полоса, особенно интенсивная в случае незамещенных по атомам азота пиримидинов Iж, IIа,б,г,д,ж,з, IIIв—д, обусловлена, по-видимому, главным образом деформационными колебаниями связей N—H, о чем свидетельствует факт ее исчезновения из спектра при переходе от гексагидропиримидин-2-тиона (IIа)

Спектры ПМР гексагидропиримидин-2-тионов Иж, Пб—з, Пв—д, 6-метилтетрагидро-1,3-тиазин-2-тиона (VIII)*¹

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д. (КССВ, J, Гц)								
	4-Н _a (J _{4a,5a})	4-Н _c (J _{4c,5a})	5-Н _a (J _{5a,6a})	5-Н _c (J _{5c,5a})	6-Н _a (J _{5c,6a})	6-Н _c (J _{6c,6a})	N(1)-H (J _{NH,6c} ; J _{NH,6a})	N(3)-H (J _{NH,4c} ; J _{NH,4a})	Прочие протоны
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Иж	—	—	1,55 (12,2) (J _{5a,6c} = 5,6)	1,72 (13,0)	3,24 (4,2)	3,07 (12,6) (J _{5c,6c} = 2,1)	8,11 (4,5; ~0)	8,17	5,64 (с, OH), 1,36 (с, 4-CH ₃)
Пб	3,35 (8,3) (J _{4a,5c} = 4,2)	—	1,40 (8,3) (J _{5a,6c} = 6,0)	1,80 (13,2)	3,06...3,16 м, (4,6) (J _{5c,6c} = 4,6)	—	7,80	7,72	1,10 (д, 4-CH ₃ , J = 6,5)
Пв	3,42 (9,6) (J _{4a,5c} = 3,9)	—	1,64 (9,6) (J _{5a,6c} = 6,0)	1,93 (13,5)	3,32 (4,2)	3,27 (13,0) (J _{5c,6c} = 4,2)	—	6,43 (—; ~0) (J _{3-H,5c} = 1,3)	3,31 (с, N-CH ₃), 1,14 (д, 4-CH ₃ , J = 6,5)
Пг	2,71 (9,4) (J _{4c,4a} = 12,0)	3,10 (4,4)	1,84 (9,4) (J _{5a,6c} = 4,4)	—	2,71	3,10 (12,0)	7,85 (3,4; ~0)	7,85 (3,4; ~0)	0,88 (д, 5-CH ₃ , J = 6,7)
Пд	—	—	1,36 (11,4)	1,69 (13,6)	3,54 (3,9)	—	6,72 (—; ~0) (J _{1-H,5c} + J _{3-H,5c} ~ 3,6)	6,72	1,20 и 1,24 (с, 4-CH ₃), 1,20 (д, 6-CH ₃ , J = 6,5)
Пе	—	—	1,61 (10,7)	1,81 (13,6)	3,50 (5,3)	—	—	6,42 (J _{3-H,5c} = 1,5)	3,34 (с, N-CH ₃), 1,27 (д, 6-CH ₃ , J = 6,5), 1,17 и 1,19 (с, 4-CH ₃)
цис- Пж* ²	3,67 (11,0) (J _{4a,5c} = 3,5)	—	1,63 (11,7)	2,10 (13,3)	4,48 (3,8)	—	6,86 (—; ~0)	6,53 (—; ~0)	7,24...7,43 (м, C ₆ H ₅) 1,24 (д, 4-CH ₃ , J = 6,5)
транс- Пз* ³	3,06 (9,0)	—	1,62 (10,3) (J _{5a,6c} = 4,7)	—	2,89	3,25 (12,7)	7,13 (4,3; ~0)	6,64 (—; ~0)	1,20 (д, 4-CH ₃ , J = 6,4), 0,95 (д, 5-CH ₃ , J = 6,7)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
цис- IIIв	— ($J_{4e,6e} = 0,8$)	4,07 (2,8)	1,83 (12,4) ($J_{5a,6e} = 5,6$)	—	2,83	2,93 (12,1)	8,26 (4,6; ~0)	8,82 (3,9; -)	3,24 (с, OCH ₃), 0,90 (д, 5-CH ₃ , $J = 6,8$)
цис- IIIг	—	4,18 (2,7)	1,82 (12,4) ($J_{5a,6e} = 5,6$)	—	2,85	2,90 (12,1)	8,23 (4,6; ~0)	8,78 (4,5; -)	3,36 и 3,64 (два д.кв, OCH ₂ , АВ система), 1,08 (т, CH ₃ в ОС ₂ H ₅ , $J = 7,0$), 0,90 (д, 5-CH ₃ , $J = 6,8$)
IIIд	—	—	1,56 (12,5) ($J_{5a,6e} = 6,1$)	1,84 (13,7)	3,15 (4,4)	3,04 (12,8) ($J_{5e,6e} = 2,0$)	—	—	3,11 (с, O-CH ₃), 1,34 (с, 4-CH ₃)
VIII	3,40 (10,1) ($J_{4a,5e} = 3,5$) ($J_{4e,4a} = 13,7$)	3,56 (4,0)	1,78 (10,1) ($J_{4e,5e} = 5,0$)	2,21 (14,1)	3,37 (3,5)	—	—	8,92 (4,8; 2,0)	1,31 (д, 6-CH ₃ , $J = 6,8$)

*1 Соединения Iж, IIг, IIIв,г снимали в ДМСО-D₆, IIв,д-э, VIII — в CDCl₃, IIб — в ДМСО-D₆ + CDCl₃ (2 : 1), IIIд — в ДМСО-D₆ + 2 капли D₂O.

*2 Сигналы протонов соединения *транс*-IIж: 4,64 (кв, $J_{5a,6e} = 5,0$; $J_{5e,6e} = 4,8$ Гц, 6-H_a), 3,36 (м, 4-H_a), 1,15 м. д. (д, $J = 6,5$ Гц, 4-CH₃).

*3 Сигналы протонов соединения *цис*-IIз: 7,02 (уш.с, N(1)-H); 6,83 (уш.с, N(3)-H); 3,53 (м, $J_{3-H,4} = 2,5$; $J_{4,5} = 4,0$ Гц, 4-H); 3,28 (м, $J_{1-H,6'} = 2,3$; $J_{5,6'} = 4,7$ Гц, 6'-H); 3,01 (м, $J_{1-H,6''} \sim 2,5$; $J_{5,6''} = 6,5$; $J_{6',6''} = 12,6$ Гц, 6''-H); 2,03 (м, 5-H); 1,10 (д, $J = 6,7$ Гц, 4-CH₃); 0,93 м. д. (д, $J = 7,0$ Гц, 5-CH₃).

к его N,N'-дидейтероаналогу. Следует отметить, что при таком переходе положение и относительная интенсивность полосы 1317 см^{-1} , присутствующей в спектре соединения IIa, практически не меняются, что позволяет отнести ее к колебаниям связей C—N.

На основании данных спектроскопии ПМР гексагидропиримидин-2-тионов Iж, IIб—з, IIв—д (табл. 3) сделан вывод об уплощенной кресловидной конформации этих соединений. Действительно, КССВ протонов N—H с вицинальными экваториальными протонами 4-H или 6-H составляют 3,4...4,6 Гц, а с вицинальными аксиальными протонами равны 0. Эти факты свидетельствуют о том, что диэдральные углы H—N₍₁₎—C₍₆₎—H_a и H—N₍₃₎—C₍₄₎—H_a в молекулах гексагидропиримидин-2-тионов приближаются к 90° и, следовательно, атомы цикла C₍₆₎, N₍₁₎, C₍₂₎, N₍₃₎, C₍₄₎ лежат примерно в одной плоскости. Атом углерода C₍₅₎ выходит из плоскости остальных атомов цикла, что следует из вицинальных КССВ протонов 4-H, 5-H и 6-H ($J_{aa} = 8,3...12,5$, $J_{ae} = 2,7...6,1$, $J_{ee} = 2,0...4,6$ Гц). Сделанные заключения согласуются с результатами рентгеноструктурного анализа гексагидропиримидин-2-тиона [29].

Рассмотрение КССВ протонов 4-H, 5-H и 6-H показывает, что молекулы соединений IIб—е, VIII находятся в конформации с экваториальной ориентацией метильной группы при третичном атоме углерода. Для пиримидинов *цис*-IIж, *транс*-IIз характерно экваториальное положение обоих заместителей, в то время как соединение *цис*-IIз существует, по-видимому, в виде равновесной смеси двух возможных кресловидных конформеров с примерно равным соотношением, что следует из усредненных значений вицинальных КССВ (см. табл. 3). Алкоксихпиримидины IIв,г имеют конформацию с аксиальной ориентацией алкоксигруппы и экваториальным расположением метильной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборах Perkin-Elmer 1310 и UR-20 в виде суспензий в вазелиновом масле или в таблетках KBг. Электронные спектры в области 200...400 нм получали на приборе Вексман DU-6 для растворов в метаноле с концентрацией $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Спектры ПМР регистрировали на спектрометрах Bruker MSL-200 (200 МГц) или Bruker WM-250 (250 МГц) для растворов образцов в CDCl₃ или DMSO-D₆, внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) в системах хлороформ—метанол, 15 : 1 или 9 : 1, пятна обнаруживали в УФ свете или в парах йода. Значения R_f определены в стандартных условиях хроматографирования по Шталю [30].

Данные элементного анализа на C, H, N, S для вновь синтезированных соединений соответствуют вычисленным.

Синтез исходных 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов (Ia—в), (Iг), (Id,e), (V) описан в работах [5, 23, 31, 32] соответственно; получение 4-алкоксигексагидропиримидин-2-тионов IIIa,б, IIIе изложено соответственно в работах [5, 33], 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тионы IVa—г, IVд синтезированы соответственно по методам [23, 2].

4-Гидрокси-4-метилгексагидропиримидин-2-тион (Iж). Смесь 0,630 г (3,93 ммоль) соединения IIIд, 0,055 г (0,98 ммоль) гидроксида калия и 6 мл воды нагревают при 95 °С в течение 45 мин, охлаждают до 20 °С, нейтрализуют разбавленной соляной кислотой до pH 7, упаривают досуха, остаток экстрагируют кипящим ацетоном (4 × 25 мл). Раствор упаривают до объема 5 мл, охлаждают, кристаллы отфильтровывают. Получают 0,538 г (93%) соединения Iж, перекристаллизуют из ацетона.

Гексагидропиримидин-2-тионы (IIa—з) (общая методика). А. К перемешиваемой и охлаждаемой на ледяной бане суспензии 2,0 ммоль 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тиона (I) или 4-алкоксигексагидропиримидин-2-тиона (III) или 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тиона (IV) и 0,265 г (7,0 ммоль) тетрагидробората натрия в 8 мл безводного ТГФ или 1,4-диоксана с защитой от влаги воздуха в течение 10 мин прибавляют по каплям 4,0 мл (5,92 г; 51,9 ммоль) трифторуксусной кислоты. Охлаждение снимают, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель и избыток трифторуксусной кислоты отгоняют в вакууме, маслообразный остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагируют

хлороформом (10 × 10 мл), объединенный экстракт сушат над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя получают соединения Па—з в хроматографически чистом виде. Аналитические образцы получают перекристаллизацией из этанола.

Б. К суспензии 0,53 г (14,0 ммоль) тетрагидробората натрия в 7 мл безводного ТГФ при перемешивании и охлаждении на ледяной бане с защитой от влаги воздуха по каплям в течение 20 мин добавляют раствор 7,70 мл (11,40 г; 100,0 ммоль) трифторуксусной кислоты в 8 мл ТГФ. В полученную смесь добавляют 4,0 ммоль 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тиона (I) или 4-алкоксигексагидропиримидин-2-тиона (II), или 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тиона (IV) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Дальнейшую обработку реакционной смеси проводят аналогично методу А.

В. К охлажденной на ледяной бане смеси 3,0 ммоль 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тиона (I) или 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тиона (IV), 5,78 мл (8,55 г; 75,0 ммоль) трифторуксусной кислоты и 15 мл безводного ТГФ при интенсивном перемешивании добавляют порциями в течение 20 мин 0,454 г (12,0 ммоль) тетрагидробората натрия. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Дальнейшую обработку проводят аналогично методу А.

Выходы и константы синтезированных гексагидропиримидин-2-тионов Па—з представлены в таблицах 1, 2.

5-Метил-4-метоксигексагидропиримидин-2-тион (IIIв). Раствор 0,414 г (2,83 ммоль) гидроксипиримидина Iг в 5 мл безводного метанола, содержащий кристаллик TsOH, нагревают при кипении в течение 2 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, получают 0,119 г соединения IIIв. Маточник упаривают до объема 1 мл, охлаждают, осадок отфильтровывают, дополнительно получают 0,228 г соединения. Общий выход соединения IIIв составляет 0,347 г (76%). Аналитически чистый образец, представляющий собой *цис*-изомер соединения IIIв, получают перекристаллизацией из метанола.

Аналогично получают *цис*-5-метил-4-этоксигексагидропиримидин-2-тион (IIIг) при кипячении гидроксипиримидина Iг или метоксипиримидина IIIв в абсолютном этаноле в присутствии TsOH (выходы 77 и 51% соответственно).

4-Метил-4-метоксигексагидропиримидин-2-тион (IIIд). А. К раствору 12,30 г (95 ммоль) 4-изотиоцианатобутан-2-она, полученного взаимодействием винилметилкетона с тиоцианатом калия и H₂SO₄ [34], в 15 мл эфира и 5 мл изопропанола при 0 °С и перемешивании в течение 10 мин добавляют по каплям 9,81 г (144 ммоль) 25% водного раствора аммиака. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, упаривают в вакууме, маслообразный остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (250 г), элюируют смесью этилацетат—метанол (20 : 1—10 : 1). Получают 2,84 г (18%) соединения IIIд, перекристаллизуют из метанола.

Б. Получают аналогично соединению IIIв реакцией гидроксипиримидина Iж с метанолом (выход 92%).

1,3,5,5-Тетраметилгексагидропиримидин-2-он (VI). Получают в виде маслообразного вещества с выходом 95% при восстановлении гидроксипиримидинона V системой NaBH₄—CF₃COOH аналогично синтезу соединений II по методу А. n_D^{20} 1,4780. ИК спектр (тонкий слой): 1641 (амид-I), 1520 см⁻¹ (амид-II). Спектр ПМР (CDCl₃): 2,88 (4H, с, 4-Н, 6-Н), 2,87 (6H, с, N—CH₃), 0,99 м. д. (6H, с, 5-CH₃).

6-Метилтетрагидро-1,3-тиазин-2-тион (VIII). Получают с выходом 61% при восстановлении *транс*-6-метил-4-метокситетрагидро-1,3-тиазин-2-тиона (VII) [35] системой NaBH₄—CF₃COOH аналогично синтезу соединений II по методу А.

Н-(4-Гидроксибут-2-ил)тиомочевина (IX). Смесь 3,901 г (26,7 ммоль) соединения IIб, 1,313 г (34,7 ммоль) тетрагидробората натрия и 15 мл воды перемешивают при 50 °С в течение 3 ч, подкисляют соляной кислотой до pH 1, растворитель отгоняют, остаток экстрагируют 250 мл кипящего ацетона, фильтруют и упаривают. Остаток растворяют в 40 мл метанола и смесь кипятят в течение 7 ч, растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 35 мл метанола, несколько кристалликов TsOH; смесь вновь кипятят в течение 2 ч. Раствор фильтруют, упаривают досуха, остаток растирают с эфиром, полученные кристаллы отфильтровывают, высушивают. Получают 3,691 г (93%) соединения IX, перекристаллизуют из ацетона. Спектр ПМР (DMCO-D₆): 7,35 (1H, д, J_{NH,CH} = 8,2 Гц, N—H), 6,78 (2H, уш.с, NH₂), 4,37 (1H, т, J_{OH,CH} = 5,6 Гц, O—H), 3,80...4,34 (1H, м, N—CH), 3,40 (2H, кв, O—CH₂), 1,56 (2H, кв, J_{NH} = 6,6 Гц, C—CH₂—C), 1,07 м. д. (3H, д, J_{CH₃H} = 6,6 Гц, CH₃).

6-Метил-5-(6-метил-2-тиоксигексагидропиримидин-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тион (X). Раствор 0,235 г (1,61 ммоль) гидроксипиримидина Iб в 1,2 мл 85% муравьиной кисло-

ты кипятят 1 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном. Получают 0,151 г (73%) соединения X, строение которого доказано полным совпадением его ИК и ПМР спектров со спектрами образца, полученного по методу [23].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zigeuner G., Rauter W. // *Monatsh. Chem.* — 1965. — Bd 96. — S. 1950.
2. Zigeuner G., Frank A., Dujmovits H., Adam W. // *Monatsh. Chem.* — 1970. — Bd 101. — S. 1415.
3. Pat. 1065849 BDR / R. Zimmermann, B. Brähler, H. Hotze // РЖХ. — 1961. — 19 л 296.
4. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Зайцева М. Г. // ХГС. — 1969. — № 5. — С. 889.
5. Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Шингарева А. Г., Дымова С. Ф., Унковский Б. В. // ХГС. — 1985. — № 2. — С. 260.
6. Zigeuner G., Galatik W., Lintschinger W.-B., Wede F. // *Monatsh. Chem.* — 1975. — Bd 106. — S. 1219.
7. Овечкина Г. И., Игнатова Л. А., Ратомская М. А., Унковский Б. В. // ХГС. — 1971. — № 9. — С. 1258.
8. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Овечкин П. Л., Виноградова А. И. // ХГС. — 1970. — № 12. — С. 1690.
9. Zigeuner G., Lintschinger W.-B., Fuchslugruber A., Kollmann K. // *Monatsh. Chem.* — 1976. — Bd 107. — S. 155.
10. Singh H., Kumar S. // *Indian. J. Chem.* — 1986. — Vol. 25B. — P. 688.
11. Zaugg H. E. // *Synthesis.* — 1984. — N 2. — P. 85, 181.
12. Игнатова Л. А., Шуталев А. Д., Пагаев И. Т., Унковский Б. В. // ХГС. — 1988. — № 2. — С. 234.
13. Шуталев А. Д., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 228.
14. Шуталев А. Д., Игнатова Л. А., Унковский Б. В. // ХГС. — 1990. — № 1. — С. 133.
15. Petersen H. // *Synthesis.* — 1973. — N 5. — P. 243.
16. Pat. 1545614 BDR / H. Petersen // C. A. — 1974. — Vol. 80. — 120983.
17. Sulmon P., DeKimpe N., Schamp N. // *J. Org. Chem.* — 1989. — Vol. 54. — P. 2587.
18. Schwenk U., Becker A. // *Ann.* — 1967. — Bd 706. — S. 95.
19. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Кириченко Т. И. // ХГС. — 1983. — № 6. — С. 723.
20. Gribble G. W., Nutaitis C. F. // *Org. Prep. Proced. Intern.* — 1985. — Vol. 17. — P. 317.
21. Beilst. — 1936. — Bd 24. — S. 5.
22. McKay A. F., Yavasour G. R. // *Canadian J. Chem.* — 1954. — Vol. 32. — P. 59.
23. Шуталев А. Д., Комарова Е. Н., Пагаев М. Т., Игнатова Л. А. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1259.
24. Assef G., Bouin-Roubaud D., Kister J., Metzger J. // *C. r., C.* — T. 282. — P. 485.
25. Janssen M. J. // *Rec. Trav. Chim.* — 1960. — Vol. 79. — P. 454.
26. Jensen K. A., Nielsen P. H. // *Acta Chem. Scand.* — 1966. — Vol. 20. — P. 597.
27. Gayathri Devi K. R., Sathyanarayana D. N. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1980. — Vol. 53. — P. 2990.
28. Dwarakanath K., Sathyanarayana D. N. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1979. — Vol. 52. — P. 2699.
29. Dias H. W., Truter M. R. // *Acta Cryst.* — 1964. — Vol. 17. — P. 937.
30. Ахрем А. А., Кузнецова А. И. // *Тонкослойная хроматография.* — М.: Наука, 1964. — С. 49.
31. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Зайцева М. Г. // ХГС. — 1969. — № 5. — С. 889.
32. Pat. 1230805 BDR / H. Petersen, H. Brandeis, R. Fikentscher // C. A. — 1967. — Vol. 66. — 46435.
33. Zigeuner G., Brunetti H., Ziegler H., Bayer M. // *Monatsh. Chem.* — 1970. — Bd 101. — S. 1767.
34. Унковский Б. В., Игнатова Л. А., Донская М. М., Зайцева М. Г. // *Проблемы органического синтеза.* — 1965. — С. 202.
35. Шуталев А. Д., Пагаев М. Т., Игнатова Л. А. // *ЖОрХ.* — 1991. — Т. 27. — С. 1274.