

С. И. Филимонов, Е. И. Ваганова^аСИНТЕЗ
ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОКСИСПИРО([1]БЕНЗОПИРАН-2,4'(1'Н)-
ПИРИМИДИН)-2'(3'Н)-ТИОНОВ(ОНОВ)

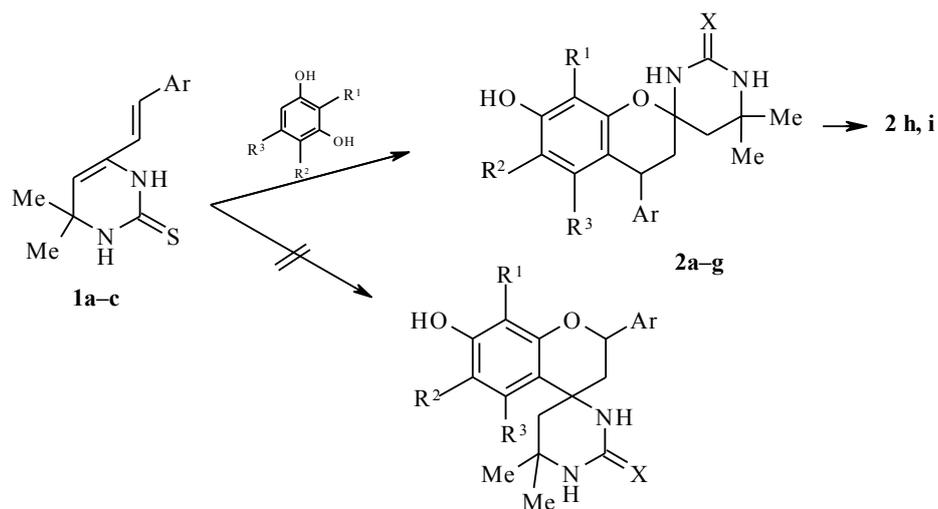
Разработан новый региоселективный метод синтеза замещенных спиро-([1]бензопиран-2,4'(1'Н)-пиримидин)-2'(3'Н)-тионов(онов), имеющих в бензольном кольце одну или две гидроксильных группы.

Ключевые слова: 5-метилрезорцин, пирогаллол, резорцин, спиро([1]-бензопиран-2,4'(1'Н)-пиримидин)-2'(3'Н)-он, спиро([1]бензопиран-2,4'(1'Н)-пиримидин)-2'(3'Н)-тион, стирилдигидропиримидинтион, 4-хлоррезорцин.

β -(Диалкиламиноэтилиден)гексагидропиримидин-2-тионы(оны) при сплавлении с 5–10-кратным избытком 2,6-диметилфенола образуют с низкими выходами производные спиро([1]бензопиран-2,4'(1'Н)-пиримидин)-2'(3'Н)-тионов(онов) [1–7]. Однако в литературе отсутствуют данные о реакциях с фенолами стирилдигидропиримидинтионов, содержащих более одной гидроксильной группы. В то же время соединения хроманового ряда с гидроксильной группой представляют интерес как потенциальные антиоксиданты [8], обладающие и другими полезными свойствами [9]. Целью настоящей работы является изучение реакции стирилзамещенных пиримидинтионов с ди- и тригидроксибензолами.

Взаимодействие стирилдигидропиримидинтионов **1** с ди- и тригидроксибензолами проводили в присутствии катализатора – моногидрата *n*-толуолсульфокислоты [10]. В реакции стирилпиримидинтионов **1** с резорцином образуются спиросоединения **2a–c**. С замещенными резорцинами – 5-метилрезорцином и 4-хлоррезорцином, получают аналогичные продукты, **2d** и **2e,f**, соответственно, а с пирогаллолом – соединение **2g**. Оказалось, что наиболее стереоселективно соединения **1** реагируют с резорцином и пирогаллолом, поэтому строение продуктов **2a,g** было изучено более детально. Кроме того, при окислении тиоксогруппы соединений **2a,e** перекисью водорода получили и охарактеризовали их оксоаналоги **2h,i** (табл. 1–3).

В ИК спектрах спиросоединений **2** отсутствуют полосы поглощения двойной связи в пиримидиновом цикле при 1700–1630 см⁻¹ и присутствуют не всегда четкие сигналы при 3400–3250 и 1000–900 см⁻¹, указывающие на наличие в них гидроксильной группы (табл. 1).



1 a Ar = Ph, **b** Ar = 2-ClC₆H₄, **c** Ar = 4-MeOC₆H₄; **2 a** X = S, Ar = Ph, R¹ = R² = R³ = H;
b X = S, Ar = 2-ClC₆H₄, R¹ = R² = R³ = H; **c** X = S, Ar = 4-MeOC₆H₄, R¹ = R² = R³ = H;
d X = S, Ar = Ph, R¹ = R³ = H, R² = Me; **e** X = S, Ar = Ph, R¹ = R² = H, R³ = Cl; **f** X = S,
 Ar = 2-ClC₆H₄, R¹ = R² = H, R³ = Cl; **g** X = S, Ar = Ph, R¹ = OH, R² = R³ = H; **h** X = O,
 Ar = Ph, R¹ = R² = R³ = H; **i** X = O, Ar = Ph, R¹ = R² = H, R³ = Cl

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 2

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Вы- ход, %
		C	H	N	S			
2a	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	67.63	6.30	7.85	9.01	248–250	3340, 3280, 1612, 1597, 976, 912	86
		67.77	6.26	7.90	9.05			
2b	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	61.73	5.50	7.21	8.21	228–230	3400, 3216, 1616, 1592, 976, 900	82
		61.77	5.44	7.20	8.24			
2c	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	65.51	6.31	7.26	8.31	238–240	3400, 3185, 1608, 924	58
		65.60	6.29	7.29	8.34			
2d	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	68.43	6.57	7.59	8.69	246–248	3400, 3224, 1616, 1590, 980, 900	62
		68.45	6.56	7.60	8.70			
2e	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ S	61.73	5.50	7.21	8.21	228–230	3280, 3220, 1618, 993, 916	72
		61.77	5.44	7.20	8.24			
2f	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	56.47	4.79	6.59	7.55	230–232	3400, 3220, 1616, 1583, 985, 912	76
		56.74	4.76	6.62	7.57			
2g	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	64.85	5.98	7.54	8.64	228–230	3360, 3290, 1611, 1590, 962, 942	62
		64.84	5.99	7.56	8.65			
2h	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃	70.87	6.57	8.26	–	243–246	3340, 3230, 1610, 1580, 972, 950	88
		70.99	6.55	8.28	–			
2i	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₃	64.33	5.70	7.52	–	269–270	3390, 1640, 1608, 1580, 910	90
		64.43	5.68	7.51	–			

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений 2

Со- еди- не- ние	Химический сдвиг, δ, м. д. (КССВ, J, Гц)	Соотно- шение диастере- реомеров
2a	9.08 (1H, c, OH); 8.65 (1H, c, NH); 8.48 (1H, c, NH); 7.4–7.1 (5H, м, H _{Ar}); 6.4 (1H, д, J = 8.0, H-5); 6.2 (1H, д, J = 8.0, H-6); 6.15 (1H, c, 8-H); 4.09 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 6.5, H-4); 2.36 (1H, д, д, J ₁ = 13.5, J ₂ = 13.0, H _e -3); 2.19 (1H, д, J = 13.8, H _e -5'); 1.98 (1H, д, д., J ₁ = 13.0, J ₂ = 6.5, H _d -3); 1.73 (1H, д, J = 13.8, H _d -5'); 1.34 (3H, c, CH ₃); 1.25 (3H, c, CH ₃)	15:1
2b	9.76 (1H, c, OH); 8.53 (1H, c, NH); 8.48 (1H, c, NH); 7.4–7.1 (5H, м, H _{Ar}); 6.48 (1H, c, H-8); 6.36 (1H, д, J = 8.2, H-6); 4.09 (1H, д, д, J ₁ = 12.8, J ₂ = 6.0, H-4); 2.38 (1H, д, д, J ₁ = 12.8, J ₂ = 13.3, H _e -3); 2.19 (1H, д, J = 13.3, H _e -5'); 1.98 (1H, д, д, J ₁ = 12.8, J ₂ = 6.0, H _e -3); 1.63 (1H, д, J = 13.3, H _e -5'); 1.33 (3H, c, CH ₃); 1.26 (3H, c, CH ₃)	—*
2c	8.95 (1H, c, OH); 8.60 (1H, c, NH); 8.4 (1H, c, NH); 7.1 (2H, д, J = 8.5, H _{Ar}); 6.8 (2H, д, J = 8.5, H _{Ar}); 6.4 (1H, д, J = 8.5, H-5); 6.3 (2H, м, H-6, H-8); 4.0 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 6.5, H-4); 3.75 (3H, c, OCH ₃); 2.4 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 13.5, H _e -3); 2.15 (1H, д, J = 14.0, H _e -5'); 1.93 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 6.5, H _d -3); 1.65 (1H, д, J = 14.0, H _d -5'); 1.35 (3H, c, CH ₃); 1.25 (3H, c, CH ₃) Минорный диастереомер: 8.53 (1H, c, OH); 8.05 (1H, c, NH); 7.95 (1H, c, N-H); 6.9 (2H, д, J = 8.5, H _{Ar}); 6.5 (2H, д, J = 8.5, H _{Ar}); 6.1 (3H, м, H _{Ar}); 4.5 (1H, д, д, J ₁ = 10.0, J ₂ = 7.3, H-4); 3.75 (3H, c, OCH ₃); 2.4 (1H, д, д, J ₁ = 10.0, J ₂ = 7.3, H-3); 2.40–2.15 (3H, м, CH); 1.5 (3H, c, CH ₃); 1.25 (3H, c, CH ₃)	3:1
2d	9.00 (1H, c, OH); 8.45 (1H, c, NH); 8.41 (1H, c, NH); 7.3–7.0 (5H, м, H _{Ar}); 6.09 (1H, д, J = 1.8, H-6); 6.02 (1H, д, J = 1.8, H-8); 4.10 (1H, д, д, J ₁ = 9.6, J ₂ = 9.5, H-4); 2.55 (1H, д, J = 14.0, H _e -5'); 2.18 (2H, м, H-3, H-5'); 1.6 (3H, c, CH ₃); 1.28 (3H, c, CH ₃); 1.2 (3H, c, CH ₃) Минорный диастереомер: 8.99 (1H, c, OH); 8.41 (1H, c, NH); 8.33 (1H, c, NH); 7.3–7.0 (5H, м, H _{Ar}); 6.20 (1H, д, J = 1.8, H-6); 6.04 (1H, д, J = 1.8, H-6); 4.41 (1H, д, д, J ₁ = 5.9, J ₂ = 6.1, H-4); 2.55 (1H, д, J = 14.0, H _e -5'); 2.18 (2H, м, H-3); 1.79 (3H, c, CH ₃); 1.38 (3H, c, CH ₃); 1.05 (3H, c, CH ₃)	14:8
2e	8.71 (1H, c, OH); 8.67 (1H, c, OH); 8.48 (1H, c, NH); 7.94 (1H, c, NH); 7.32 (2H, м, H _{Ar}); 7.23 (1H, м, H _{Ar}); 7.14 (2H, д, J = 8.0, H _{Ar}); 6.23 (1H, д, J = 8.5, H-5); 5.87 (1H, д, J = 8.5, H-6); 4.12 (1H, д, д, J ₁ = 12.5, J ₂ = 5.9, H-4); 2.34 (1H, д, д, J ₁ = 12.5, J ₂ = 13.2, H _e -3); 2.16 (1H, д, J = 14.0, H-3'); 1.96 (1H, д, д, J ₁ = 13.2, J ₂ = 5.9, H-3); 1.72 (1H, д, J = 14.0, H-3'); 1.33 (3H, c, CH ₃); 1.19 (3H, c, CH ₃)	—*
2f	9.82 (1H, c, OH); 8.68 (1H, c, NH); 8.50 (1H, c, NH); 7.44 (1H, м, H _{Ar}); 7.3 (2H, м, H _{Ar}); 7.1 (1H, м, H _{Ar}); 6.49 (1H, c, H-5); 6.38 (1H, c, H-8); 4.65 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 6.2, H-4); 2.30 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 13.3, H _e -3'); 2.22 (1H, д, J = 13.3, H _e -5'); 2.03 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 6.2, H _d -3); 1.73 (1H, д, J = 13.3, H _d -5'); 1.38 (3H, c, CH ₃); 1.27 (3H, c, CH ₃)	15:1
2g	9.76 (1H, c, OH); 8.53 (1H, c, NH); 8.48 (1H, c, NH); 7.4–7.1 (5H, м, H _{Ar}); 6.48 (1H, c, H-5); 6.36 (1H, c, H-8); 4.09 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 6.0, H-4); 2.38 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 13.2, H-3); 2.19 (1H, д, J = 14.4, H _e -5'); 1.98 (1H, д, д, J ₁ = 13.0, J ₂ = 6.0, H _e -3); 1.63 (1H, д, J = 14.4, H _e -5'); 1.33 (3H, c, CH ₃); 1.26 (3H, c, CH ₃)	20:1
2h	9.00 (1H, c, OH); 7.4–7.1 (6H, м, H _{Ar} , NH); 6.55 (1H, c, NH); 6.42 (1H, д, J = 8.3, H-5); 6.18 (1H, д, д, J ₁ = 8.3, J ₂ = 1.7, H-6); 6.12 (1H, д, J = 1.7, H-8); 4.09 (1H, д, д, J ₁ = 13.2, J ₂ = 6.6, H-4); 2.12 (1H, т, J ₁ = 13.2, J ₂ = 13.2, H-3); 2.10 (1H, д, J = 13.8, H _e -5'); 1.98 (1H, д, д, J ₁ = 13.2, J ₂ = 6.6, H _d -3); 1.64 (1H, д, J = 13.8, H _d -5'); 1.34 (3H, c, CH ₃); 1.18 (3H, c, CH ₃) Минорный диастереомер: 8.95 (1H, c, OH); 7.4–7.1 (6H, м, H _{Ar} , NH); 6.90 (1H, c, NH); 6.45 (1H, д, J = 8.5, H-5); 6.20 (1H, д, д, J ₁ = 8.5, J ₂ = 1.5, H-6); 6.12 (1H, д, J = 1.5, H-8); 4.45 (1H, д, д, J ₁ = 10.5, J ₂ = 7.15, H-4); 2.12 (1H, т, J ₁ = 13.2, J ₂ = 13.2, H-3); 2.10 (1H, д, J = 13.8, H _e -5'), 1.98 (1H, д, д, J ₁ = 13.2, J ₂ = 6.6, H _d -3); 1.68 (1H, д, J = 13.8, H _d -5'); 1.52 (3H, c, CH ₃); 1.20 (3H, c, CH ₃)	13:1
2i	9.78 (1H, c, OH); 7.4–7.1 (6H, м, H _{Ar} , NH); 7.0 (1H, c, NH); 6.48 (1H, c, H-5); 6.32 (1H, c, H-8); 4.55 (1H, д, д, J ₁ = 12.6, J ₂ = 6.0, H-4); 2.12 (3H, м, H-3, H-5'); 1.68 (1H, д, J = 13.8, H _d -5'); 1.50 (3H, c, CH ₃); 1.21 (3H, c, CH ₃) Минорный диастереомер: 9.78 (1H, c, OH); 7.4–7.1 (6H, м, H _{Ar} , NH); 7.0 (1H, c, NH); 6.48 (1H, c, H-5); 6.32 (1H, c, H-8); 4.55 (1H, д, д, J ₁ = 9.6, J ₂ = 7.0, H-4); 2.12 (3H, м, H-3, H-5'); 1.68 (1H, д, J = 13.8, H _d -5'); 1.50 (3H, c, CH ₃); 1.21 (3H, c, CH ₃)	3:1

* Смесь содержит менее 3–4% минорного диастереомера.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **2a,g**

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.
2a	175.12 (C_q , $\text{C}_2 = \text{S}$); 157.07 (C_q , C_8); 153.57 (C_q , $\text{C}_7\text{-O}$); 144.37 (C_8); 129.78, 128.53, 128.45, 128.31, 127.64, 126.57 (6C_{PH}); 114.67 (C_5); 108.70 (C_6); 102.73 (C_q , C_4); 82.84 (C_q , $\text{C}_2\text{-O}$); 50.25 (2C , C_4 , C_4); 41.07 (CH_2 , C_5); 38.26 (CH_2 , C_3); 30.40, 27.82 (CH_3)
2g	175.11 (C_q , $\text{C}_2 = \text{S}$); 152.53 (C_q , $\text{C}_7\text{-O}$); 152.32 (C_q , $\text{C}_8\text{-O}$); 143.74 (C_q); 129.46 (C-H); 128.79 (2C-H); 128.36 (2C-H); 126.92 (C-H); 116.48 (C_q); 111.96 (C_q , C_8); 104.14 (C-H); 83.27 (C_q , $\text{C}_2\text{-O}$); 50.24 (C_q , C_6); 40.38 (CH_2 , C_5); 38.84 (CH_2 , C_3); 38.04 (CH , C_4); 30.33, 27.78 (CH_3)

На основании данных спектроскопии ЯМР ^1H установлено, что соединения **2** образуются, как правило, в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 1:10 – 1:25 (для соединения **2d** соотношение изомеров 14:8) соотношение диастереомеров определялось как отношение значений интегралов для $\text{H}_e\text{-4}/\text{H}_a\text{-4}$. Надо отметить, что при химических превращениях соединений **2** соотношение изомеров не всегда сохраняется, как, например, при превращении тиона **2e** в оксосоединение **2i** (табл. 2).

Главное спектральное отличие диастереомеров заключается в различии химических сдвигов протона Н-4 бензопиранового цикла на 0.4–0.6 м. д. с изменением КССВ. Так, для доминирующего диастереомера сигнал протона Н-4 при 4.0–4.1 м. д. имеет вид дублета дублетов со значениями КССВ J_1 в пределах 13.5–11.5 и J_2 в пределах 6.0–6.5 Гц, а для минорного диастереомера сигнал Н-4 смещен в слабое поле (4.5–4.7 м. д.) и вырождается в триплет со значениями КССВ $J_1 = 9.0\text{--}10.5$ и $J_2 = 7.0\text{--}7.5$ Гц. На основании этих данных можно предположить, что диастереомеры различаются ориентацией фенильного заместителя: в доминирующем диастереомере протон Н-4 располагается аксиально, а фенильный заместитель – экваториально, что изменяет конформацию бензопиранового фрагмента и влияет на сигналы пиримидинового цикла (смещение в более сильное поле относительно минорного диастереомера на 0.1–0.3 м. д.). Увеличение же в соединении **2d** содержания диастереомера с аксиальным расположением фенильного заместителя, вероятно, связано с присутствием в α -положении к нему метильной группы.

По аналогии с изученной ранее реакцией пиримидинтионов с резорцином [10], можно было предположить образование 4,4'-спирохроманов, однако спектральные данные показывают, что образуются исключительно 2,4'-спирохроманы. Так строение соединений **2a,g** было детально изучено с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C с использованием методики DEPT (табл. 3). Анализ спектров показал, что атом углерода с химическим сдвигом 83 м. д. является четвертичным и может быть отнесен только к атому С-2 хроманового цикла и, следовательно, соединение **2a,g** имеет структуру 2,4'-спирохромана. Вероятно, происходит региоселективное кислотно-катализируемое присоединение по Михаэлю ди- и тригидроксибензолов по 1,3-диеновой системе стирилпиримидинтионов с последующей циклизацией в 2,4'-спирохроман, однако промежуточные (не циклические) продукты не были выделены.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker IFS-88 в виде суспензии в вазелиновом масле в интервале 700–4000 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Bruker AM-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний эталон ГМДС (0.055 м. д.).

Исходные соединения **1** синтезировали по известным методикам [3].

Общая методика синтеза замещенных 7-гидрокси-6',6'-диметил-3,4,5',6'-тетрагидро-спиро([1]бензопиран-2,4'(1'H)-пиримидин)-2'(3'H)-тионов (2a–g). Раствор 10 ммоль стирпиримидинтиона **1**, 15 ммоль ди- или тригидроксибензола и 1 ммоль моногидрата *n*-толуолсульфокислоты в 20–30 мл хлороформа кипятят в течение 0.5–1 ч до образования осадка, который отфильтровывают и промывают изопропиловым спиртом и водой. Если осадок не выделяется, реакционную массу упаривают, а оставшееся масло растворяют в горячем изопропиловом спирте, охлаждают и выпавший осадок отфильтровывают.

Общая методика синтеза замещенных 7-гидрокси-6',6'-диметил-3,4,5',6'-тетрагидро-спиро([1]бензопиран-2,4'(1'H)-пиримидин)-2'(3'H)-онов (2h–i). К раствору 25 ммоль гидроксида калия в 30 мл этанола при интенсивном перемешивании прибавляют 10 ммоль соединения **2a,e**, а затем осторожно, чтобы температура смеси не превысила 40–50 °С прибавляют по каплям 50 ммоль 30% перекиси водорода. Реакционную смесь перемешивают при 40–50 °С в течение 1 ч, охлаждают и осторожно подкисляют 5% соляной кислотой до pH 2–3. Выпавший осадок отфильтровывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Zigeuner, W. Adam, W. Galatik, *Monatsh. Chem.*, **97**, 52 (1966).
2. G. Zigeuner, R. Swoboda, *Monatsh. Chem.*, **97**, 1422 (1966).
3. G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits, W. Adam, *Monatsh. Chem.*, **101**, 1415 (1970).
4. G. Zigeuner, A. Frank, W. Adam, *Monatsh. Chem.*, **101**, 1788 (1970).
5. G. Zigeuner, G. Duesberg, E. Fuchs, F. Paltauf, *Monatsh. Chem.*, **101**, 1794 (1970).
6. W. Korsatko, C. Knopp, A. Fuchsgruber, G. Zigeuner, *Monatsh. Chem.*, **107**, 745 (1976).
7. G. Zigeuner, W. Korsatko, A. Fuchsgruber, *Monatsh. Chem.*, **107**, 1355 (1976).
8. L. R. C. Barclay, M. R. Vinqvist, K. Mukai, S. Itoh, H. Morimoto, *J. Org. Chem.*, **58**, 7416 (1993).
9. S. Smolinski, *Chromans and Tocopherols*, In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Eds. A. Weisberger, E. C. Taylor, John Wiley & Sons, N. Y. ets., 1981, **36**.
10. S. I. Filimonov, *Mendeleev Commun.*, 252 (1999).

Ярославский государственный технический
университет, Ярославль 150023, Россия

Поступило в редакцию 19.04.2000
После доработки 29.05.2001

^aИнститут микроэлектроники и
информатики РАН, Ярославль 150007
e-mail: abramov.orgchem@staff.ystu.yar.ru