

На правах рукописи



Жукова Наталия Сергеевна

**Уреидоалкилирование C-нуклеофилов
N-тозилметил- и N,N'-бис(тозилметил)(тио)мочевинами.
Синтез полифункционализированных (тио)мочевин.**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва 2010

Работа выполнена на кафедре органической химии имени И.Н.Назарова
Московской государственной академии тонкой химической технологии имени
М.В. Ломоносова

Научный руководитель: Доктор химических наук, профессор
Шуталев Анатолий Дмитриевич

Официальные оппоненты: Доктор химических наук, профессор
Зык Николай Васильевич
(Московский государственный университет
им. М.В.Ломоносова)

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

Ведущая организация: Российский государственный аграрный
университет – МСХА им. К.А.Тимирязева.

Защита диссертации состоится «5» апреля 2010 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 «5» марта 2010 г.

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



Лютик А.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Соединения, содержащие фрагменты амидов угольной кислоты (мочевины, тиомочевины, гуанидины, карбаматы и т.д.), как ациклические, так и гетероциклические, традиционно являются объектами интенсивных исследований. Многие важнейшие природные соединения - нуклеиновые кислоты, алкалоиды, витамины, белки содержат указанные структурные фрагменты. Данные субъединицы входят также в большое количество веществ с ценными практически полезными свойствами, например с высокой биологической активностью, в частности психотропной, противоопухолевой, противовирусной, противодиабетической, иммуностимулирующей, кардиотонической, противотуберкулезной, противобактериальной. Кроме того, эти соединения используются как средства защиты растений, добавки к полимерным материалам, радиопротекторы. Таким образом, синтез новых производных амидов угольной кислоты, в частности замещенных мочевины и тиомочевины представляет собой несомненный практический интерес.

В настоящее время существует множество надежных методов конструирования практически всех типов производных угольной кислоты, в том числе и амидов. Поэтому на первый план выдвигается проблема использования этих соединений в органическом синтезе, создание на основе простейших и легкодоступных амидов методов получения их более сложных ациклических и гетероциклических производных. Одним из таких перспективных направлений синтетического использования амидов угольной кислоты является применение этих соединений в качестве амидной компоненты в реакции α -амидоалкилирования. Из литературных данных известно, что для этой цели широко используются α -замещенные амиды карбоновых кислот. В то же время применение амидов угольной кислоты, в частности мочевины и тиомочевины в указанной реакции, которую в этом случае можно классифицировать как реакцию уреидоалкилирования, изучено в меньшей степени, а использование α, α' -дизамещенных мочевины в качестве бис-уреидоалкилирующих реагентов практически не изучено. Таким образом, изучение синтетических возможностей данных соединений является актуальной задачей.

Большое значение для успешного протекания реакции амидоалкилирования имеет выбор амидоалкилирующего реагента, реакционная способность и стабильность которого зависят от природы уходящей группы. Ранее на кафедре органической химии МИТХТ им. М.В.Ломоносова была выявлена высокая эффективность использования амидоалкилирующих реагентов, содержащих в качестве уходящей группы тозилную группу. В продолжение

этих исследований представлял интерес синтез моно- и ди(тозилметил)-замещенных (тио)мочевин и изучение их уреидоалкилирующей и бисуреидоалкилирующей способности по отношению к различным нуклеофилам, в частности к C-нуклеофилам. Это могло бы привести к созданию новых общих методов синтеза ранее неизвестных классов ациклических и гетероциклических соединений, содержащих фрагмент мочевины и тиомочевины.

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".

Цели работы. Систематическое изучение реакций замещенных *N*-тозилметил- и *N,N'*-бис(тозилметил)(тио)мочевин с енолями различных 1,3-дикарбонильных соединений, как ациклических, так и циклических, а также цианид-аниона. Изучение реакционной способности полученных моно- и бисзамещенных циклических и ациклических продуктов уреидоалкилирования с целью создания на их основе удобных общих методов получения новых ациклических и гетероциклических соединений, содержащих фрагмент мочевины и тиомочевины.

Научная новизна. Впервые, на большом количестве примеров, показано, что *N,N'*-бис(тозилметил)замещенные мочевины являются эффективными уреидоалкилирующими реагентами, способными в мягких условиях реагировать с различными C-нуклеофилами, а именно енолями 1,3-дикетонов, эфиров β-оксокислот и эфиров 1,3-дикарбоновых кислот, а также цианидом натрия с образованием продуктов дизамещения – полифункционализированных *N,N'*-бис-замещенных мочевин, являющихся перспективными исходными веществами для органического синтеза.

Впервые показано, что реакция уреидоалкилирования *N*-моно(тозилметил)замещенными (тио)мочевинами енолятов эфиров 2-оксоциклопентанкарбоновой, 2-оксоциклогексанкарбоновой кислот и 2-ацетилциклогексанона приводит к образованию ранее неизвестных бициклических гетероциклов, содержащих фрагмент 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тиона(она). Полученные вещества являются ценными исходными соединениями для синтеза разнообразных конденсированных гетероциклов, что продемонстрировано на примере получения ряда новых бициклических гетероциклов, содержащих пиримидиновый фрагмент с экзоциклической или эндоциклической двойной связью C=C, а также ранее неизвестной спироциклической системы, содержащей фрагмент урацила.

В результате изучения реакции эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот с гидридом натрия впервые показано, что ее результат зависит от количества основания. При использовании эквивалентного количества гидрида натрия протекает рециклизация исходных соединений с образованием ранее недоступных 5-ацилдигидротиоурацилов, в то время как при полутора-двукратном избытке гидрида натрия происходит расщепление пиримидинового цикла по связи C₍₄₎-C₍₅₎ с образованием ранее не известных эфиров β-тиоуреидокарбоновых кислот. Предложена схема процесса, объясняющая выявленные закономерности.

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

Практическая значимость. Разработаны новые удобные подходы к синтезу ранее неизвестных полифункционализированных замещенных (тио)мочевин, как ациклических, так и циклических, с использованием общей методологии уреидоалкилирования. На основании данных виртуального скрининга, проведенного в программе PASS, доказана высокая вероятность (>60 %) проявления полученными соединениями различных видов биологической активности. Данные соединения также могут быть использованы как исходные вещества в органическом синтезе. Надежность разработанных методов подтверждена синтезом более 30 новых ациклических и гетероциклических соединений.

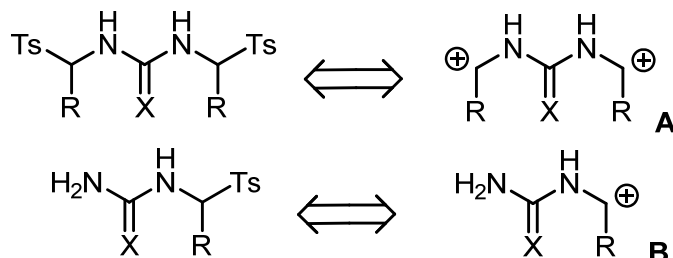
Публикации. По материалам диссертационной работы опубликована 1 статья в журнале, рекомендованном ВАК, и 7 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Апробация работы. Основные результаты работы были доложены на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г.), XXI Европейском коллоквиуме по химии гетероциклов (Венгрия, Шопрон, 2004), Международной конференции по химии гетероциклических соединений (Москва, 2005), 4-й Международной Евразийской конференции по химии гетероциклов (Греция, Салоники, 2006 г.), Юбилейных научных чтениях, посвященных 110-летию со дня рождения проф. Н.А.Преображенского (Москва, 2006 г.), XI Международной научно-технической конференции "Наукоемкие химические технологии" (Самара, 2006 г.).

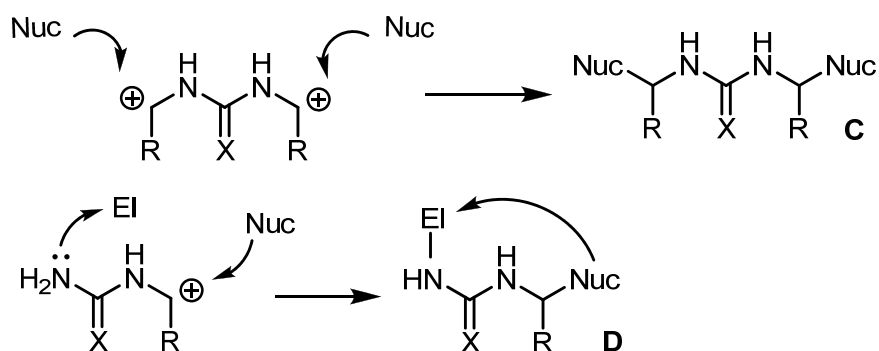
Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на _____ страницах и включает введение, литературный обзор, посвященный использованию реакции уреидоалкилирования в органическом синтезе, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список литературы - _____ библиографических ссылок. Работа содержит _____ схем, _____ таблицы, _____ рисунков.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ.

N,N'-Бис(тозилметил)- и *N*-тозилметил(тио)мочевины можно рассматривать как удобные синтетические эквиваленты электрофильных синтонов **A** и **B** соответственно:



Очевидно, что использование в качестве синтетических эквивалентов синтона **Nuc** различных полифункционализированных *C*-нуклеофилов, содержащих также электрофильные центры, например, енолятов 1,3-дикарбонильных соединений, цианид-аниона и т.д. открывает путь к большому разнообразию новых типов ациклических и гетероциклических продуктов уреидоалкилирования **C** и **D**.



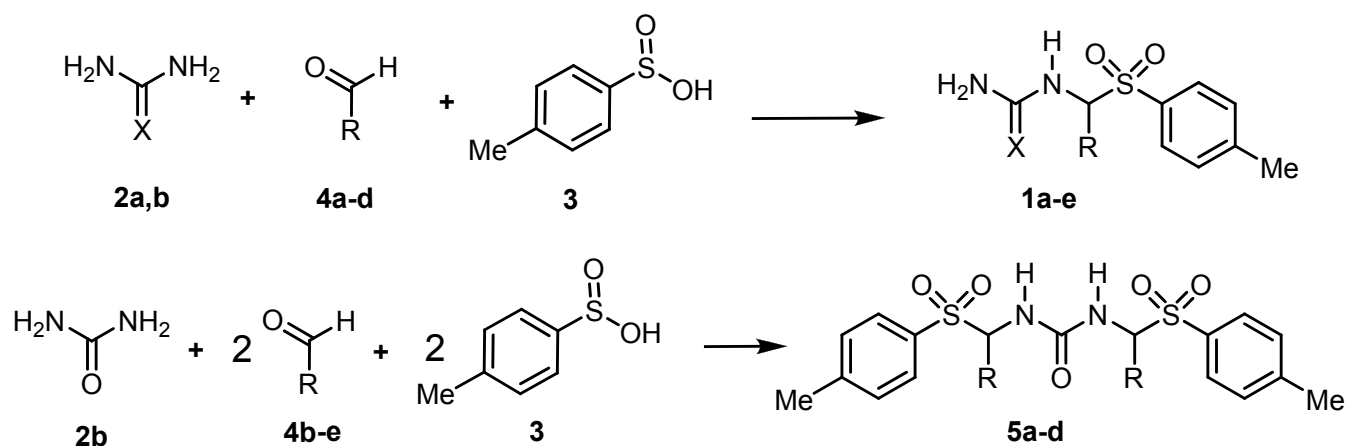
В свою очередь, высокая функционализированность последних позволяет осуществлять как реакции внутримолекулярных циклизаций, так и разнообразные модификации боковых цепей, что может привести к созданию общих методов синтеза ранее неизвестных классов ациклических и гетероциклических соединений.

1. Синтез уреидоалкилирующих реагентов – *N*-тозилметил- и *N,N'*-бис(тозилметил)(тио)мочевин

Для синтеза α -тозилметилзамещенных мочевины **1a-e** мы использовали трехкомпонентную конденсацию эквимольных количеств тиомочевины (**2a**) или мочевины (**2b**), *p*-толуолсульфиновой кислоты (**3**) и соответствующего

альдегида **4a-d**. Реакции мы проводили в воде при комнатной температуре в течение 24 ч, в результате чего были получены целевые продукты с выходами 84-89 %.

В свою очередь, использование в реакции с мочевиной (**2b**) двукратных избытков *p*-толуолсульфиновой кислоты (**3**) и альдегида **4b-e** приводило к образованию *N,N'*-бис(тозилметил)мочевин **5a-d**. Очевидно, что в изученных условиях конденсация мочевины с двумя эквивалентами альдегида **4b-e** и двумя эквивалентами сульфоновой кислоты **3** протекает ступенчато через промежуточное образование соответствующих моно(тозилметил)замещенных мочевины **1**. Последние, в свою очередь, вновь реагируют с альдегидами **4b-e** и толуолсульфиновой кислотой **3**, в результате чего получают *N,N'*-бис(тозилметил)замещенные мочевины **5a-d**.



1a-e **a** X = S, R = H; **b** X = S, R = Et; **c** X = S, R = Pr; **d** X = S, R = Ph;
e X = O, R = Ph.

2a,b **a** X = S, **b** X = O.

4a-d **a** R = H, **b** R = Et, **c** R = Pr, **d** R = Ph, **e** R = Me.

5a-d **a** R = Ph, **b** R = Pr, **c** R = Et, **d** R = Me.

Взаимодействие мочевины с двумя эквивалентами сульфоновой кислоты **3** и двумя эквивалентами уксусного альдегида **4e** протекает в воде при комнатной температуре в течение 8 суток и с выходом 95 % приводит к образованию мочевины **5d**. С целью сокращения времени реакций синтез остальных бис(тозилметил)замещенных мочевины **5a-c** мы проводили в воде при 80 °C в течение 1 ч. Выходы продуктов при этом составили 80-92 %.

Следует отметить, что соединения **1a-e** и **5a-d** представляют собой весьма малорастворимые в воде вещества, вследствие чего они выпадают из реакционных смесей в виде белых кристаллических осадков, которые после окончания реакции отделяются простой операцией фильтрации. Таким

образом, соединения **1a-e** и **5a-d** получались в достаточно чистом виде и использовались в дальнейших реакциях без дополнительной очистки.

Заметим также, что бис-сульфоны **5a-d** имеют два асимметрических атома углерода, вследствие чего они могут получаться в виде двух диастереомеров. На основании наличия в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C этих соединений только одного набора сигналов соответствующих атомов нами сделано заключение об их полностью диастереоселективном образовании. По-видимому, это можно объяснить протеканием процесса в условиях термодинамического контроля, что приводит к накоплению одного, более устойчивого, изомера.

2. Реакция уреидоалкилирования **C**-нуклеофилов ***N,N'***-бис(тозилметил)мочевинами

Полученные ***N,N'***-бис(тозилметил)мочевины **5a-d** имеют два электрофильных центра в α -положениях к атомам азота и могут быть использованы как устойчивые и легкодоступные бис-уреидоалкилирующие реагенты, способные, в частности, реагировать с разнообразными **C**-нуклеофилами. В качестве последних в настоящей работе мы использовали еноляты таких **CN**-кислот, как 1,3-дикетоны, β -оксоэфиры, малоновый эфир, а также цианид натрия. Предпосылкой для выбора именно таких нуклеофилов является их высокая функционализированность, что позволяет проводить дальнейшую разностороннюю модификацию образующихся продуктов амидоалкилирования.

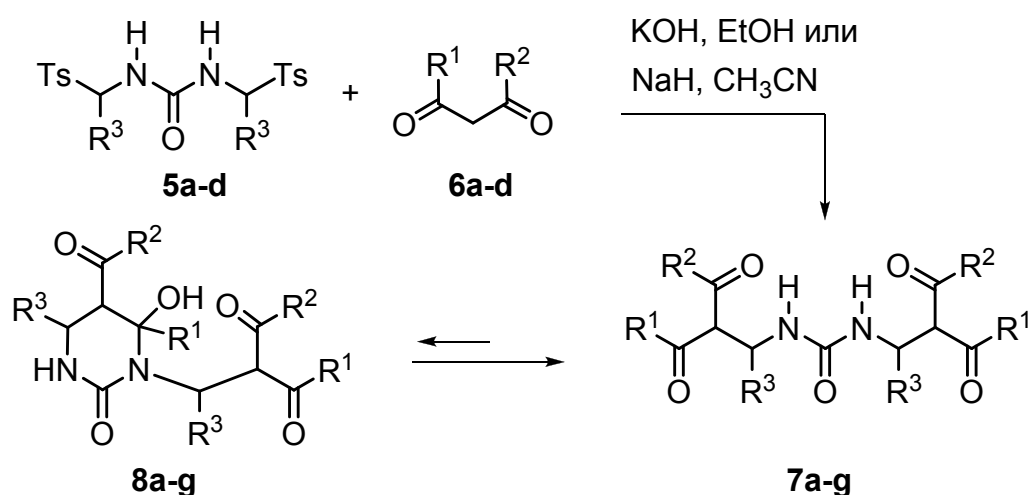
2.1. Реакция уреидоалкилирования енолятов **CN**-кислот ***N,N'***-бис(тозилметил)мочевинами

Нами показано, что полученные ***N,N'***-бис(тозилметил)замещенные мочевины **5a-d** являются эффективными бис-уреидоалкилирующими реагентами, которые в мягких условиях (комнатная температура, несколько часов) реагируют с енолятами ацетилацетона и бензоилацетона, ацетоуксусного и бензоилуксусного эфиров, а также малонового эфира.

Так, реакция мочевины **5b** с двумя эквивалентами калиевого енолята ацетоуксусного эфира, генерированного обработкой ацетоуксусного эфира **6a** спиртовым раствором KOH, протекает при комнатной температуре в этиловом спирте в течение 9 ч и приводит к образованию соответствующего продукта дизамещения **7a** с выходом 68 %.

В аналогичных условиях (EtOH, комнатная температура, 6-9 ч) при взаимодействии мочевины **5a-d** с двумя эквивалентами калиевого енолята ацетилацетона **6c** с выходами 42-62 % получаются бис-замещенные мочевины **7c-f**.

Нами установлено, что реакция мочевины **5b** с калиевыми енолятами бензоилуксусного эфира **6b** и бензоилацетона **6d** в этаноле не проходит до конца и приводит к образованию значительного количества побочных продуктов. В то же время реакция мочевины **5b** с натриевыми енолятами указанных *CH*-кислот, генерированными действием NaH на бензоилуксусный эфир и бензоилацетон в сухом ацетонитриле, при комнатной температуре в течение нескольких часов приводит к образованию соответствующих продуктов дизамещения **7b,g** с выходами 82-90 %.



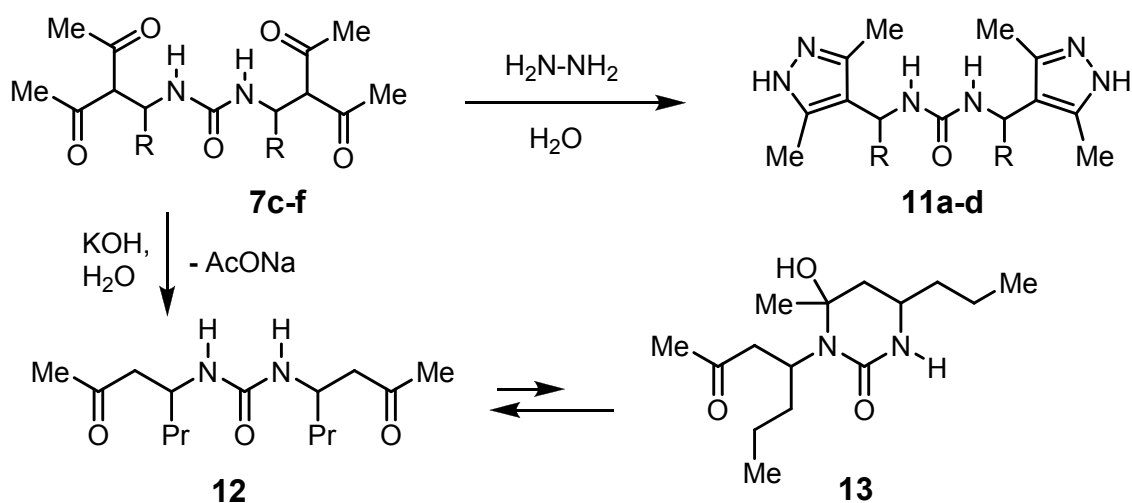
6a-d **a** R¹ = Me, R² = OEt; **b** R¹ = Ph, R² = OEt; **c** R¹ = R² = Me;
d R¹ = Me, R² = Ph

7a-g, 8a-g **a** R¹ = Me, R² = OEt, R³ = Pr; **b** R¹ = Ph, R² = OEt, R³ = Pr;
c R¹ = R² = Me, R³ = Ph; **d** R¹ = R² = Me, R³ = Pr;
e R¹ = R² = Me, R³ = Et, **f** R¹ = R² = R³ = Me;
g R¹ = Me, R² = Ph, R³ = Pr

На основании анализа спектров ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений нами установлено, что в растворах они существуют исключительно в ациклической изомерной форме **7a-g**. Так, например, в спектрах ЯМР ¹H полученных соединений отсутствуют сигналы протона гидроксильной группы и протонов метильной группы при атоме углерода C₍₄₎ (в DMSO-D₆ около 5.80 и 1.30 м.д. соответственно), наличия которых следовало бы ожидать для циклической формы **8a-g**. Отсутствие в спектрах ЯМР ¹³C полученных соединений сигнала атома углерода C₍₄₎ циклической формы **8a-g** в области 78-80

Полученные продукты уреидоалкилирования - бис-замещенные мочевины **7a-g** и **10** являются высоко функционализированными соединениями и могут быть широко использованы в органическом синтезе, что было продемонстрировано нами на примере нескольких типичных реакций.

Так, с целью введения в молекулу фармакофорных пиразольных фрагментов нами была проведена реакция тетра(ацетил)замещенных мочевинов **7c-f** с избытком гидразингидрата в воде при комнатной температуре, в результате которой с высокими выходами (70-95 %) были синтезированы ранее неизвестные бис-пиразолилзамещенные мочевины **11a-d**.



7c-f c R = Ph, d R = Pr, e R = Et, f R = Me.

11a-d a R = Me, b R = Et, c R = Pr, d R = Ph.

Методами ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии установлено, что соединения **11a-e** получаются в виде смесей двух диастереомеров в соотношении 58:42, 54:46 и 65:35 соответственно, а соединение **11d** образуется только в виде одного диастереомера. Полученные соединения представляют интерес как новые типы комплексообразователей и как потенциально биологически активные вещества.

На примере соединения **7d** нами было также показано, что одна из ацетильных групп в каждой из боковых цепей может быть легко отщеплена в условиях ретро-конденсации Кляйзена при обработке этого соединения водным раствором KOH при комнатной температуре. При этом с выходом 76 % получается соответствующая ди(оксоалкил)мочевина **12** в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 60:40. Полученный тип бис-замещенных мочевинов интересен в плане синтеза разнообразных ациклических и гетероциклических производных мочевины.

Очевидно, соединение **18** образуется путем внутримолекулярного нуклеофильного присоединения группы NH фрагмента мочевины к удаленной цианогруппе бис-(циано)замещенной мочевины **17**.

Следует отметить, что соединение **18**, имеющее два хиральных центра, образуется в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 60:40. Действительно, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C этого соединения наблюдаются два набора сигналов аналогичных протонов или атомов углерода. Поскольку исходное соединение **5b** было стереогомогенно, то образование смеси диастереомеров соединения **18** можно, по-видимому, объяснить аналогично тому, как было описано выше для реакции **5a-e** с енолятами *CH*-кислот.

Гидролизом полученного соединения **18** при нагревании его в концентрированной соляной кислоте в течение 1 ч с выходом 33 % было синтезировано производное гидантоина **19**, содержащего в боковой цепи карбоксильную группу, в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 80:20.

В ИК спектре соединения **19** наблюдается широкая сильная полоса валентных колебаний OH и NH групп в области 3264 см^{-1} , а также сильные полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп при 1788, 1752 и 1700 см^{-1} . В масс-спектре этого соединения присутствует пик молекулярного иона с m/e 243. Характер фрагментации хорошо подтверждает структуру соединения **19**.

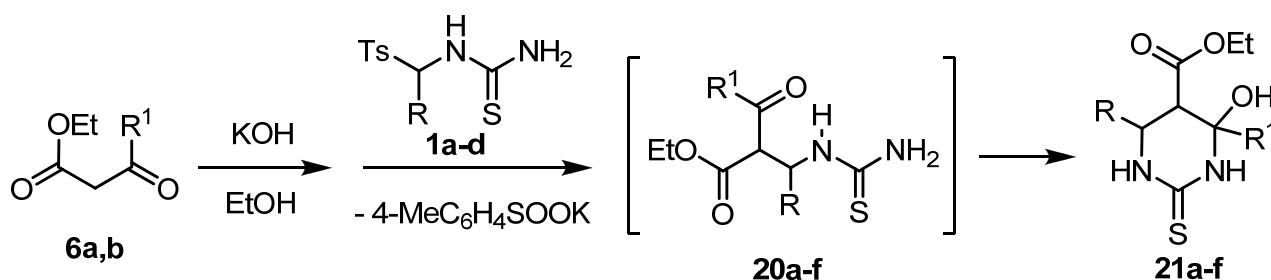
3. Уреидоалкилирование C-нуклеофилов замещенными *N*-(тозилметил)(тио)мочевинами

Следующим этапом работы было изучение реакции уреидоалкилирования енолятов разнообразных *CH*-кислот, как ациклических, так и циклических, моно(тозилметил)замещенными мочевиными и тиомочевинами, а также изучение реакционной способности полученных соединений.

3.1. Синтез моноциклических 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов(онов)

В развитие исследований, ранее проводимых на кафедре органической химии, и с целью получения объектов для последующих трансформаций нами осуществлен синтез ряда эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот **21a-f** при взаимодействии сульфонов **1a-d** с калиевыми енолятами ацетоуксусного эфира (**6a**) и бензоилуксусного эфира (**6b**), генерированными обработкой соответствующих *CH*-кислот спиртовым раствором KOH. Реакции протекали в мягких условиях (EtOH, $20\text{ }^\circ\text{C}$, 6-7.5 ч)

и приводили к целевым продуктам с выходами до 82 %. Следует отметить, что пириимидины **21d,e** были получены нами впервые.



1a-d a R = H, b R = Et, c R = Pr, d R = Ph. **6a,b** a R¹ = Me, b R¹ = Ph.
20a-f - 21a-f a R = Ph, R¹ = CH₃; b R = Et, R¹ = CH₃; c R = H, R¹ = Ph;
d R = Et, R¹ = Ph; e R = Pr, R¹ = Ph; f R = R¹ = Ph.

Образование гидроксипириимидинов **21a-f** протекает, по-видимому, по пути нуклеофильного замещения тозилльной группы в соединениях **1a-d** с промежуточным получением β-оксоалкилтиомочевин **20a-f**, которые далее самопроизвольно циклизируются с участием более электрофильной кетонной карбонильной группы.

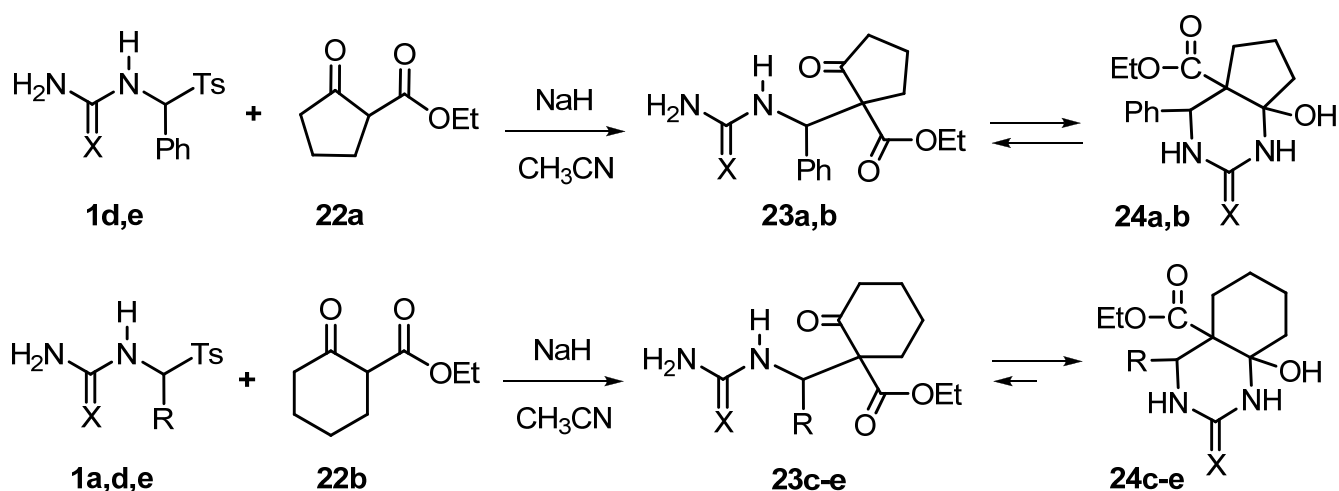
Следует подчеркнуть, что, в отличие от продуктов уреидоалкилирования бис(тозилметил)замещенными мочевинами (см. раздел 2.1), продукты уреидоалкилирования моно(тозилметил)замещенными тиомочевинами как в кристаллическом состоянии, так и в растворах в ДМСО-D₆ существуют исключительно в циклической форме **21a-f**, что установлено нами методами ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии.

На основании наличия в спектре ЯМР ¹H соединения **21d**, имеющего три хиральных центра, лишь одного набора сигналов нами сделано заключение об образовании этого соединения в виде единственного диастереомера. Этот диастереомер имеет *транс*-конфигурацию при атомах C₍₅₎ и C₍₆₎ с экваториальной ориентацией этоксикарбонильной и этильной групп, что следует из значения константы спин-спинового взаимодействия ³J_{5,6} = 11.9 Гц. Напротив, образование соединения **21e** протекает менее стереоселективно. Этот гидроксипириимидин получается в виде смеси трех диастереомеров в соотношении 33:21:46, причем диастереомеры с содержанием 21 и 46 % имеют *транс*-диэкваториальное расположение заместителей при атомах C₍₅₎ и C₍₆₎ и отличаются лишь конфигурацией хирального атома углерода C₍₄₎. Диастереомер с содержанием 33 % имеет, по-видимому, аксиальную ориентацию этоксикарбонильной группы и экваториальную ориентацию пропильной группы.

3.2. Синтез бициклических 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов(онов)

Следующим этапом работы явилось изучение реакции уреидоалкилирования *N*-(тозилметил)(тио)мочевинами енолятов циклических *CH*-кислот, в качестве которых нами были выбраны этиловый эфир 2-оксоциклопентанкарбоновой кислоты (**22a**), этиловый эфир 2-оксоциклогексанкарбоновой кислоты (**22b**), а также 2-ацетилциклогексанон (**25**). Соответствующие еноляты генерировались обработкой *CH*-кислот гидридом натрия в сухом ацетонитриле или спиртовым раствором KOH.

Нами показано, что реакция тиомочевин **1d** с натриевым енолятом оксоэфира **22a** легко протекает при комнатной температуре в сухом CH₃CN в течение 8 ч и приводит к образованию бициклического соединения **24a** с выходом 77 %. Аналогичным образом протекает реакция тиомочевин **1a,d** или мочевины **1e** с натриевым енолятом оксоэфира **22b**. В этом случае получают также бициклические продукты **24c-e** с выходами 54-64 %. Очевидно, что соединения **24a,c-e** образуются путем гетероциклизации промежуточно получающихся продуктов уреидоалкилирования – (тио)мочевин **23a,c-e**.

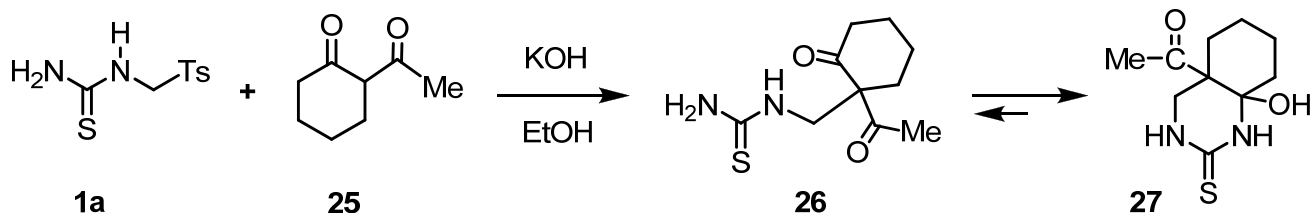


1a,d,e a X = S, R = H; **d** X = S, R = Ph; **e** X = O, R = Ph.

23a-e - 24a-e a X = S; **b** X = O; **c** X = S, R = H; **d** X = S, R = Ph; **e** X = O, R = Ph

Неожиданный результат был получен нами при изучении реакции мочевины **1e** с натриевым енолятом оксоэфира **22a** (ацетонитрил, 20 °C, 9 ч). Выделенный после обработки реакционной смеси с выходом 55 % продукт представлял собой не бициклический пиримидин **24b**, а его ациклический предшественник – мочевины **23b**.

Нами установлено, что тиомочевина **1a** легко реагирует также с калиевым енолятом 2-ацетилциклогексанона в этаноле при комнатной температуре в течение 7 ч с образованием бициклического пиримидина **27** с выходом 54 %.



Необходимо отметить, что нуклеофильная атака группы NH₂ в промежуточно образующейся замещенной тиомочевине **26** может осуществляться как по карбонильной группе циклогексанового фрагмента, так и по карбонильной группе ацетильного фрагмента. Данные ЯМР-спектроскопии с использованием двумерных методик (¹H,¹H-COSY, HSQC, HMBC) однозначно свидетельствовали о том, что полученное соединение является продуктом атаки по атому углерода карбонильной группы циклогексанона. Пиримидин **27** образуется не только полностью региоселективно, но и полностью стереоселективно. С использованием ¹H,¹H-NOESY нами показано, что полученный диастереомер этого соединения имеет *цис*-сочленение гексагидропиримидинового и циклогексанового кольца с аксиальной ориентацией гидроксильной группы и экваториальным положением ацетильной группы. Так, например, наблюдаются кросс-пики сигнала гидроксильного протона с сигналами аксиального протона гексагидропиримидинового цикла и с сигналами протонов метильной группы ацетильного фрагмента.

Строение всех синтезированных бициклических пиримидинов **24a,c-e**, **27**, а также мочевины **23b** доказано методами ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии.

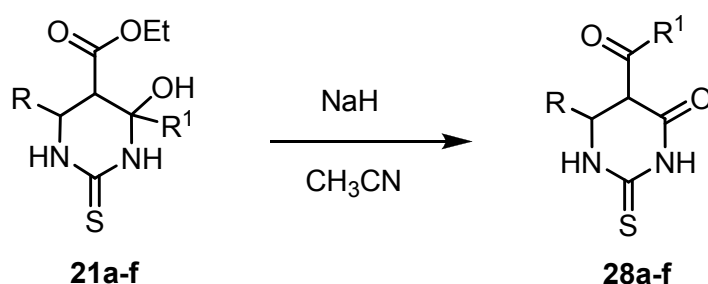
3.3. Изучение реакционной способности циклических продуктов уреидоалкилирования – моно- и бициклических пиримидинов

Наличие высокоактивных и взаимосвязанных функциональных групп в молекулах синтезированных гидроксипиримидинов и их бициклических аналогов, а также возможность давать ациклические изомерные формы (кольчато-цепная изомерия) определяют богатый синтетический потенциал этих соединений, что было продемонстрировано нами на примере некоторых их трансформаций.

3.3.1. Рециклизация

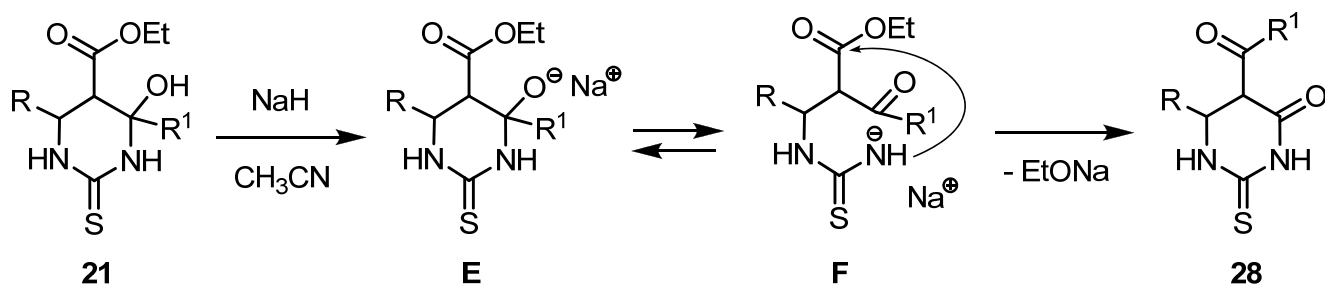
эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот в 5-ацилзамещенные 5,6-дигидро-2-тиоурацилы

Нами впервые обнаружено, что при обработке этиловых эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот **21a-f** эквивалентным количеством гидрида натрия в сухом ацетонитриле при комнатной температуре в течение 21-39 ч происходит превращение соединений **21a-f** в ранее неизвестные 5-ацилзамещенные 5,6-дигидро-2-тиоурацилы **28a-f**, которые были выделены из реакционных смесей с высокими выходами после подкисления этих смесей уксусной кислотой.

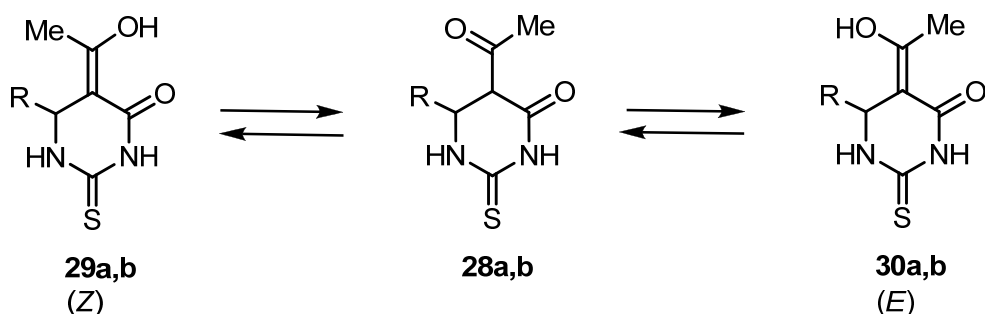


21a-f, 28a-f **a** R = Ph, R¹ = CH₃; **b** R = Et, R¹ = CH₃; **c** R = H, R¹ = Ph;
d R = Et, R¹ = Ph; **e** R = Pr, R¹ = Ph; **f** R = R¹ = Ph.

Возможная схема рециклизации гидроксипиримидинов **21a-f** в дигидро-тиоурацилы **28a-f** представлена ниже и включает депротонирование OH группы гидроксипиримидинов **21a-f** под действием NaH с образованием аниона **E**, который в результате размыкания пиримидинового цикла (кольчато-цепная изомерия) превращается в анион **F**. На последнем этапе реакции происходит внутримолекулярное нуклеофильное замещение этокси-группы в сложноэфирном фрагменте молекул под действием отрицательно заряженного атома азота. Данная схема была подтверждена квантово-химическими расчетами ab-initio методом DFT (B3LYP/6-31++G**).

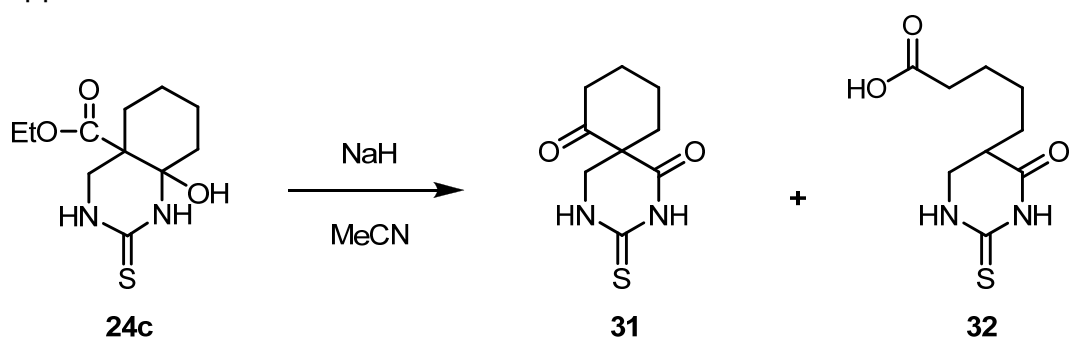


На основании данных ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии нами установлено, что 5-ацетилзамещенные дигидротиоурацилы **28a,b** в растворах в ДМСО- D_6 представляют собой смеси кетоформы (**28a,b**) и двух геометрических изомеров (*Z* и *E*) енольной формы (**29a,b** и **30a,b**) в соотношениях соответственно 53:29:18 (для **28a**) и 63:30:7 (для **28b**).



В отличие от 5-ацетилзамещенных дигидротиоурацилов, 5-бензоилзамещенные дигидротиоурацилы **28c,d,f** существуют в растворах в ДМСО- D_6 исключительно в кетоформе. Спектральных признаков енольных форм этих соединений в их спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C нами обнаружено не было. По-видимому, это связано с пространственными затруднениями при образовании енольных форм для 5-бензоилзамещенных урацилов вследствие значительного объема фенильной группы.

Описанная выше рециклизация характерна также для бициклических гидроксипиримидинов. Так, например, при обработке соединения **24c** одним эквивалентом гидроксида натрия в сухом ацетонитриле при комнатной температуре в течение 8 ч нами был получен спироциклический дигидротиоурацил **31** с выходом 70 %.

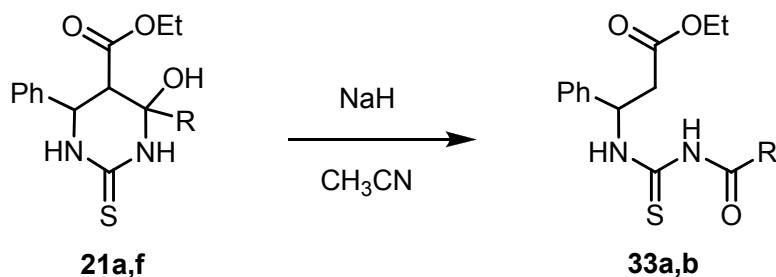


Следует отметить, что в качестве побочного продукта в этой реакции образуется также продукт ретроконденсации Кляйзена – тиоурацил **32** с карбоксильной группой в боковой цепи. Перекристаллизацией смеси **31** и **32** был выделен чистый спироциклический урацил **31**. Строение этого соединения доказано методами ИК-, ^1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии. Так, например, в

спектре ЯМР ^{13}C в ДМСО- D_6 сигналы атомов углерода двух карбонильных групп наблюдаются при 207.27 и 167.62 м.д., а сигнал атома углерода тиокарбонильной группы - при 178.49 м.д.

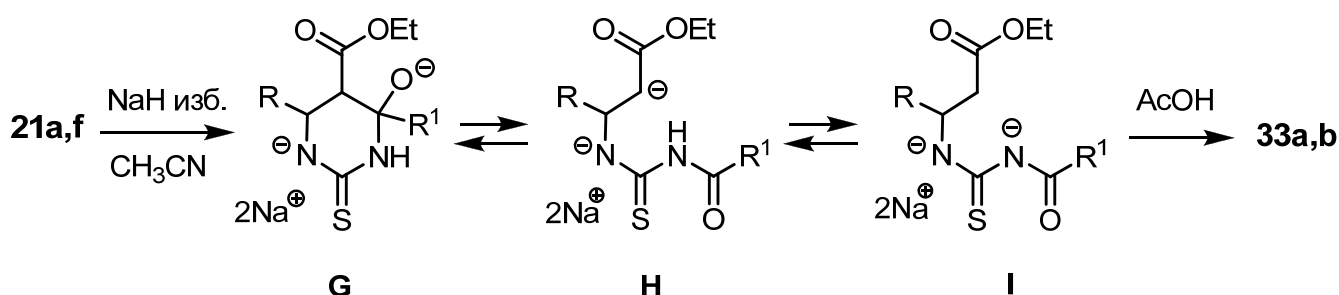
3.3.2. Расщепление пиримидинового цикла эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот с образованием эфиров β -тиоуреидокарбоновых кислот

На примере соединений **21a,f** нами обнаружена новая промотируемая основанием перегруппировка эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот в эфиры β -тиоуреидокарбоновых кислот. Нами показано, что обработка соединений **21a,f** не одним эквивалентом гидрида натрия в сухом ацетонитриле, а полутора-двукратным избытком гидрида натрия приводит к образованию не продуктов рециклизации – тиоурацилов **28a,f** (см. раздел 3.3.1), а продуктов расщепления пиримидинового цикла по связи $\text{C}_{(4)}-\text{C}_{(5)}$ - эфиров тиоуреидокарбоновых кислот **33a,b**. Реакции проводились при комнатной температуре при перемешивании реагентов в течение 5-6 часов с последующим подкислением реакционных смесей уксусной кислотой. При этом выходы технических продуктов составили 67-93 %.



33a,b a R = CH_3 , b R = Ph.

Такая зависимость направления реакции от количества основания представляется весьма удивительной. Предполагаемая схема образования соединений **33a,b** представлена ниже:



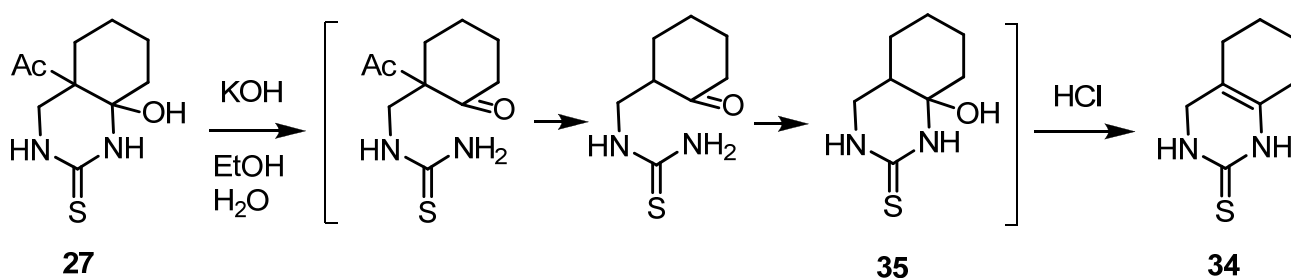
Действие избытка NaH, являющегося сильным основанием, приводит к образованию не ранее указанного моноаниона, а дианиона **G**. Очевидно, что разрыв C-N связи в этом анионе с образованием ациклической изомерной формы, необходимой для протекания реакции рециклизации в дигидротиаурацилы, становится затрудненным. Поэтому предпочтительным направлением превращения дианиона **G** становится разрыв связи C₍₄₎-C₍₅₎ с последующей трансформацией полученного дианиона **H** в дианион **I**. Данная схема была подтверждена квантовохимическими расчетами ab-initio методом DFT (B3LYP/6-31++G**).

Таким образом, нами показано, что направление превращений эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот под действием NaH можно регулировать, используя различные количества NaH.

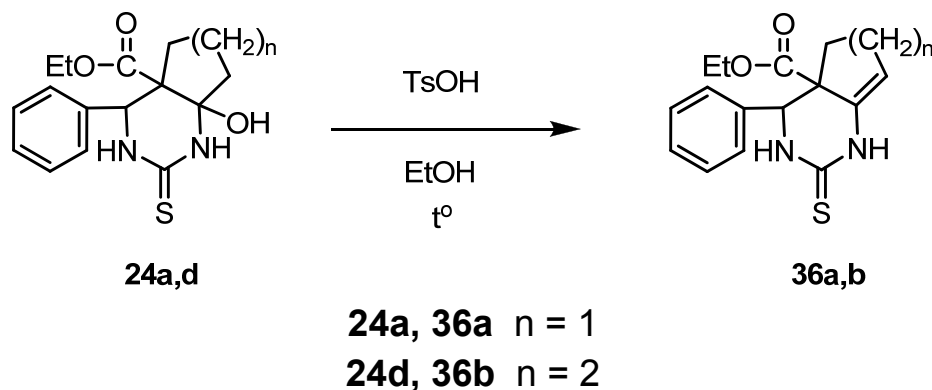
Строение соединений **33a,b** доказано методами ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹H соединения **33a** в DMSO-D₆ присутствует квартет протонов группы OCH₂ сложноэфирного фрагмента при 3.98 м.д., а также мультиплет двух диастереотопных протонов в α-положении к этоксикарбонильной группе при 2.93-3.13 м.д. В спектре ЯМР ¹³C соединения **33a** наблюдается сигнал атома углерода в α-положении к этоксикарбонильной группе при 39.35 м.д.

3.3.3. Получение бициклических пиримидинов с экзо-и эндоциклической C=C связью

На заключительном этапе работы были изучены некоторые другие пути синтетических трансформаций бициклических гидроксипиримидинов. Так, при действии водно-спиртового раствора гидроксида калия на бициклический пиримидин **27** при комнатной температуре в течение суток с последующим подкислением реакционной смеси соляной кислотой с выходом 54 % был получен бициклический тетрагидропиримидин **34**. Его образование объясняется протеканием процесса через ациклическую изомерную форму с последующей ретроконденсацией Кляйзена, рециклизацией и дегидратацией полученного гидроксипиримидина **35**.



При кипячении соединений **24a,d** в спирте в присутствии *p*-толуолсульфокислоты течение 3 ч получают ранее не известные бициклические пиримидины **36a,b** с экзоциклической двойной C=C связью по отношению к гексагидропиримидиновому циклу.



Соединения **36a,b** были получены в виде единственного диастереомера. Строение этих соединений подтверждено методами ИК-, ¹H- и ¹³C-ЯМР спектроскопии, а также данными элементного анализа.

4. Потенциальная биологическая активность синтезированных соединений

В рамках поиска путей возможного практического применения синтезированных соединений нами был осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS (ИБМХ РАН, г. Москва, <http://www.ibmc.msk.ru/PASS>). Прогнозирование биологической активности было проведено для всех полученных нами ранее неизвестных соединений. При этом для всех них было предсказано проявление того или иного вида биологической активности с вероятностью более 60 %. Так, например, соединения **24a,d**, **28a**, **31**, **36a** с вероятностью 94-97 % являются ингибиторами протеинкиназы, и могут быть использованы в противоопухолевой терапии. От соединений **5b**, **18** можно ожидать противораковой активности с вероятностью 62-71 %. Соединения **10** и **19** с вероятностью 63-72% являются стимулирующими кроветворение, а соединения **5b**, **7b,d,g**, **10**, **12** – протекторами клеточных мембран (с вероятностью 66-80 %). Соединение **18** с высокой вероятностью (73 %) проявляет антиишемическую, а соединение **33a** – противоостеопорозную активность (с вероятностью 63 %). Таким образом, биологическое тестирование всех синтезированных нами соединений (включая исходные тозилметилзамещенные (тио)мочевины) представляется весьма перспективным.

ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что *N,N'*-бис(тозилметил)замещенные мочевины являются эффективными уреидоалкилирующими реагентами, способными в мягких условиях реагировать с различными *S*-нуклеофилами, а именно енолятами 1,3-дикетонов, эфиров β -оксокислот и эфиров 1,3-дикарбоновых кислот, а также цианидом натрия с образованием продуктов дизамещения – полифункционализированных *N,N'*-бис-замещенных мочевины, являющихся ценными исходными веществами для для получения разнообразных азотсодержащих соединений.
2. Впервые показано, что реакция уреидоалкилирования *N*-моно(тозилметил)замещенными (тио)мочевинами енолятов эфиров 2-оксоциклопентанкарбоновой, 2-оксоциклогексанкарбоновой кислот и 2-ацетилциклогексана приводит к образованию ранее неизвестных бициклических гетероциклов, содержащих фрагмент 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тиона(она). На ряде примеров продемонстрировано, что полученные вещества могут быть использованы для синтеза разнообразных конденсированных гетероциклов.
3. В результате изучения реакции эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот с гидридом натрия впервые показано, что ее результат зависит от количества основания. При использовании эквивалентного количества гидрида натрия протекает рециклизация исходных соединений с образованием ранее недоступных 5-ацил-5,6-дигидро-2-тиоурацилов, в то время как при полутора-двукратном избытке гидрида натрия происходит расщепление пиримидинового цикла по связи $C_{(4)}-C_{(5)}$ с образованием ранее не известных эфиров β -тиоуреидокарбоновых кислот. Предложена схема процесса, объясняющая выявленные закономерности.
4. Изучены регио- и стереохимические аспекты проведенных реакций и пространственное строение синтезированных соединений. В результате проделанной работы синтезировано 35 новых соединения, строение которых подтверждено данными ИК-, 1H - и ^{13}C -ЯМР спектроскопии, а их чистота доказана результатами элементных анализов.

Список работ по теме диссертации

1. Шуталев А. Д., Жукова Н. С. Рециклизация этиловых эфиров 4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-5-карбоновых кислот в 5-ацил-5,6-дигидро-2-тиоурацилы // *Химия гетероциклических соединений*, 2009, № 6, С. 929-931.
2. Шуталев А. Д., Лапина (Жукова) Н. С., Курочкин Н. Н., Сивова Н. В. Реакция α -амидоалкилирования в синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений с двумя гетероатомами // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Т. 2, С. 443 (Казань, 21-16 сентября 2003 года).
5. Shutalev A.D., Zamilatskov I.A., Lapina (Zhukova) N.S. Spirocyclic and fused bicyclic 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-thiones/ones: synthesis and transformations // *Book of Abstracts of XXIst European Colloquium on Heterocyclic Chemistry*, P. 211 (Sopron, Hungary, September 12-15, 2004).
3. Шуталев А.Д., Жукова Н. С. Spirocyclic and fused bicyclic 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-thiones/ones: synthesis and transformations // Тезисы докладов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, С. 370 (Москва, 17-21 октября 2005 года).
4. Shutalev A. D., Zamilatskov I. A., Zhukova N. S. Spirocyclic and fused bicyclic 4-hydroxyhexahydropyrimidine-2-thiones/ones // *Book of Abstracts of 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry*, 1-PO30, P. 189-190 (Thessaloniki, Greece, August 27-31, 2006).
6. Шуталев А. Д., Фесенко А. А., Степанова И. В., Жукова Н. С. Синтез радиозащитных препаратов ряда 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов // Тезисы докладов Юбилейных научных чтений, посвященных 110-летию со дня рождения проф. Н.А.Преображенского, С. 56 (Москва, 26-27 октября 2006 года).
7. Шуталев А. Д., Фесенко А. А., Степанова И. В., Жукова Н. С. Новые технологические методы синтеза радиозащитных препаратов ряда 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионов // Тезисы докладов XI Международной научно-технической конференции "Наукоемкие химические технологии - 2006", Т. 1, С. 125-126 (Самара, 16-20 октября 2006 года).
8. Жукова Н. С., Сивова Н. В., Шуталев А. Д. Использование 1,3-ди(тозилметил)мочевин в качестве эффективных бис-уреидоалкилирующих реагентов // Тезисы докладов всероссийской молодежной конференции-школы "Идеи и наследие А.Е.Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века" (Санкт-Петербург, 23–26 марта 2010 года).