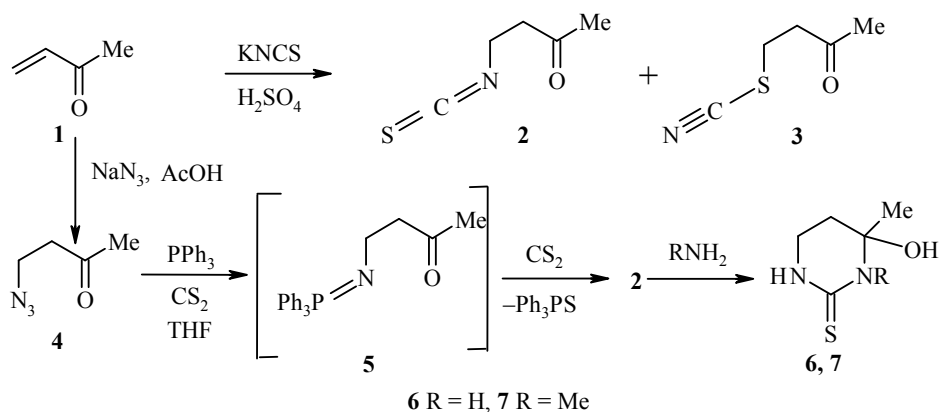


**НОВЫЙ РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
4-ИЗОТИОЦИАНАТОБУТАН-2-ОНА РЕАКЦИЕЙ ШТАУДИНГЕРА.
ПОЛУЧЕНИЕ 6-НЕЗАМЕЩЁННЫХ
4-ГИДРОКСИГЕКСАГИДРОПИРИМИДИН-2-ТИОНОВ**

Ключевые слова: β -азидокарбонильные соединения, 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы, β -изотиоцианатокарбонильные соединения, реакция Штаудингера.

β -Изотиоцианатоальдегиды и -кетоны являются ценными исходными веществами в синтезах разнообразных азотсодержащих ациклических и гетероциклических соединений (обзоры см. [1, 2]). Основной метод полу-

чения изотиоцианатов заключается в присоединении тиоциановой кислоты к соответствующим α,β -непредельным альдегидам и кетонам [1–6]. Однако при использовании в этой реакции в качестве побочных продуктов соединений, не имеющих заместителей в β -положении, в значительном количестве (до 50%) образуются β -тиоцианатокарбонильные соединения [5, 6]. Так, например, при реакции винилметилкетона **1** с KNCS в воде в присутствии H_2SO_4 образуется смесь 4-изотиоцианатобутан-2-она (**2**) и 4-тиоцианатобутан-2-она (**3**) в соотношении 50:50 [6].



Следует отметить, что вследствие близких физических свойств β -изотиоцианато- и β -тиоцианатокарбонильных соединений их разделение представляет сложную задачу. Это обстоятельство в значительной мере снижает препаративную ценность использования β -незамещенных β -изотиоцианатоальдегидов и -кетон в синтезах гетероциклических соединений.

В настоящем сообщении представлен разработанный нами направленный синтез β -незамещенных β -изотиоцианатокетон из легкодоступных β -азидокетон на примере получения чистого 4-изотиоцианатобутан-2-она (**2**), а также превращение последнего в 4-гидроксигексагидропиримидин-2-тионы.

В качестве ключевого исходного соединения мы использовали 4-азидобутан-2-он (**4**), синтезированный нами с выходом 60% по методу [7] реакцией винилметилкетона **1** с азидоводородной кислотой. Выделенный из реакционной смеси азид **4** без очистки был использован на следующей стадии.

Превращение азидогруппы соединения **4** в изотиоцианатную группу мы проводили реакцией Штаудингера (обзоры см. [8, 9]). С этой целью азид **4** обрабатывали эквивалентным количеством трифенилфосфина в сухом ТГФ при 20 °С. При этом с выделением азота проходило образование иминофосфорана **5**, который после добавления к реакционной смеси сероуглерода превращался в целевой изотиоцианатокетон **2**. Препаративно более удобной оказалась методика, в которой была совмещена реакция получения иминофосфорана **5** и его последующее взаимодействие с сероуглеродом. Для этого раствор соединения **4** в смеси ТГФ–сероуглерод обрабатывали трифенилфосфином. После окончания выделения газа, реакционную массу выдерживали несколько часов при

комнатной температуре, упаривали досуха, к остатку добавляли смесь диэтилового эфира и петролейного эфира (1:1), отфильтровывали трифенилфосфинсульфид, раствор вновь упаривали. Нами показано, что выход соединения **2** может быть увеличен, если после окончания выделения азота смесь кипятить в течение 1–1.5 ч. В оптимальных условиях выход маслообразного соединения **2** из азида **4** составлял 64%.

Полученный описанным выше способом изотиоцианат **2** был достаточно чистым для его последующего использования в синтезе гетероциклов. Это было показано нами превращением этого соединения в гидроксипиримидин **6** при обработке раствора изотиоцианата **2** в ацетонитриле водным аммиаком (1.5 экв.) (20 °С, 1 ч) с последующим упариванием реакционной смеси и обработкой твёрдого остатка диэтиловым эфиром. При этом выход хроматографически и спектрально чистого пиримидина **6** составил 59% в расчете на азид **4**. Соединение **6** было также синтезировано в аналогичных условиях с выходом 78% при использовании чистого образца изотиоцианата **2**, полученного вакуумной перегонкой. Реакцией очищенного изотиоцианата **2** с водным метиламином в ацетонитриле (20 °С, 1.5 ч) с выходом 82% был получен N-метилзамещённый гидроксипиримидин **7**. Следует отметить, что описанные в литературе [10–13] выходы пиримидинов **6**, **7** были значительно ниже полученных в настоящей работе.

ИК спектры записывали на фурье-спектрофотометре Bruker Vector 22 в тонком слое (соединение **2**) или в виде суспензий в вазелиновом масле (соединения **6** и **7**). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединение **2**) или DMSO-d_6 (соединения **6** и **7**). В качестве стандартов использовались центральные сигналы остаточного протона растворителей (δ 2.50 для DMSO-d_6 и δ 7.25 м. д. для CDCl_3 в спектрах ЯМР ^1H) или центральные сигналы атома углерода растворителей (δ 39.50 для DMSO-d_6 и δ 77.00 м. д. для CDCl_3 в спектрах ЯМР ^{13}C).

4-Изотиоцианатобутан-2-он (2). Выход 53.3% (после перегонки); т. кип. 88–90 °С (0.1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5193. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2196 с, 2121 о. с (NCS), 1719 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.73 (2H, т, $^3J = 6.5$, CH_2N); 2.81 (2H, т, $^3J = 6.5$, $\text{CH}_2\text{C=O}$); 2.17 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 204.24 (C=O); 130.80 (N=C=S); 42.59 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=O}$); 39.34 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 29.97 (CH_3). Найдено, %: С 46.31; Н 5.63; N 10.57. $\text{C}_5\text{H}_7\text{NOS}$. Вычислено, %: С 46.49; Н 5.46; N 10.84.

4-Гидрокси-4-метилгексагидропиримидин-2-тион (6). Выход 77.9%; т. пл. ~111 °С (с разл., пена; из ацетона, скорость нагревания 1 °С за 3 с); при более медленном нагревании, по данным ТСХ, вещество разлагается без плавления и далее плавится с разложением при 147.5–148 °С (т. пл. 151–152 °С [10]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3357 с, 3219 с (NH, OH), 1565 с, 1534 с (тиоамид-II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.22 (1H, уш. с, 3-NH); 8.13 (1H, неразреш. д, 1-NH); 5.60 (1H, с, OH); 3.18–3.29 (1H, м, H-6a); 3.00–3.09 (1H, м, H-6e); 1.66–1.75 (1H, м, H-5e); 1.47–1.59 (1H, м, H-5a); 1.35 (3H, с, 4- CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 175.33 (C-2); 76.73 (C-4); 36.57 (C-6); 32.61 (C-5); 28.41 (4- CH_3).

4-Гидрокси-3,4-диметилгексагидропиримидин-2-тион (7). Выход 81.9%; т. пл. 91–91.5 °С (из ацетона) (т. пл. 85–86 °С [11]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3346 с, 3182 с (NH, OH), 1534 с, 1501 с (тиоамид-II). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.11 (1H, уш. с, 1-NH); 6.05 (1H, с, OH); 3.17 (3H, с, N- CH_3); 2.97–3.19 (2H, м, H-6); 1.82–1.96 (2H, м, H-5); 1.38 (3H, с, 4- CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 177.56 (C-2); 81.74 (C-4); 36.23, 35.32 (C-5,6); 33.17 (N- CH_3); 26.46 (4- CH_3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. P. Verma, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **178**, 365 (2003).
2. S. M. Sondhi, N. Singh, S. Rajvanshi, *Monatsh. Chem.*, **135**, 119 (2004).
3. O. S. Bhanot, N. K. Ralhan, K. S. Narang, *Indian J. Chem.*, **2**, 238 (1964).
4. Л. А. Игнатова, А. Д. Шуталев, А. Г. Шингареева, С. Ф. Дымова, Б. В. Унковский, *ХГС*, 260 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 218 (1985)].
5. G. Fierz, J. F. McGarrity, H. Dahn, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1058 (1975).
6. А. В. Перетокин, А. Д. Шуталев, В. В. Чупин, А. М. Мергенова, Л. А. Игнатова, Ю. Ф. Малина, Б. В. Унковский, *ЖОрХ*, **21**, 1004 (1985).
7. A. J. Davies, A. S. R. Donald, R. E. Marks, *J. Chem. Soc., C*, 2109 (1967).
8. Yu. G. Gololobov, I. N. Zhmurova, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron*, **37**, 437 (1981).
9. Yu. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron*, **48**, 1353 (1992).
10. R. Zimmermann, B. Brähler, H. Hotze, DE Pat. 1065849; *Chem. Abstr.*, **55**, 8439 (1961).
11. Б. В. Унковский, Л. А. Игнатова, М. М. Донская, М. Г. Зайцева, в кн. *Проблемы органического синтеза*, 202 (1965); *Chem. Abstr.*, **64**, 9719a (1966).
12. N. Singh, S. Kumar, P. Singh, *J. Chem. Res. Synop.*, 137 (1984), *J. Chem. Res. Microfiche*, 1641 (1984).
13. А. Д. Шуталев, Е. Н. Комарова, Л. А. Игнатова, *ХГС*, 1378 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 1182 (1993)].

**Е. А. Демьяченко, А. А. Фесенко, Е. К. Добрецова,
Г. А. Федорова, А. Д. Шуталев***

Московская государственная академия
тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова, Москва 119571, Россия
e-mail: shutalev@orc.ru

Поступило 09.03.2010