

О. Г. Кузуева, Я. В. Бургарт, В. И. Салоутин,
О. Н. Чупахин

ПЕРВЫЙ ПРИМЕР СИНТЕЗА ДИ(ФТОРАЛКИЛ)ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ

Впервые получены 4,5-бис(гидрокси)-4-трифторметил-6-(фторалкил)гексагидропиримидин-2-оны(тионы) реакцией мочевины (тиомочевины) с ди-(фторалкил)замещенными 1,3-дикетонами и тетраолами, дегидратация которых дает 2-гидрокси(меркапто)-4-трифторметил-6-(фторалкил)пиримидины.

Ключевые слова: пиримидины с фторалкильными заместителями.

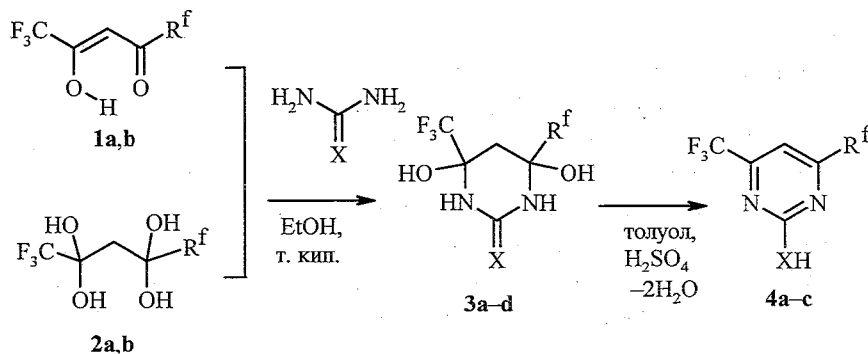
Интерес к химии производных пиримидинов объясняется тем, что в их ряду обнаружены вещества, обладающие биологической активностью. Основной метод получения пиримидинов — это реакции 1,3-дикарбонильных соединений с производными мочевины [1, 2]. Монофторалкилзамещенные пиримидины синтезированы из фторированных 3-оксоэфиров [3], 1,3-дикетонов с одним фторсодержащим заместителем [4, 5] и их литиевых солей [6].

В настоящей работе нами впервые получены производные пиримидина с двумя фторалкильными заместителями взаимодействием ди(фторалкил)-содержащих 1,3-дикетонов **1a,b** с мочевиной и тиомочевиной. Ранее [7] отрицалась возможность вовлечения гексафторацетилацетона в реакцию с мочевиной. На основании проведенных кинетических исследований авторы работы [7] сделали вывод о том, что на первой стадии 1,3-дикетоны реагируют с мочевиной по механизму нуклеофильного замещения у винильного атома углерода, а затем происходит циклизация в пиримидин. При этом указанные превращения осуществимы только в присутствии небольших количеств соляной кислоты, катализирующей процесс отщепления воды. Отсутствие реакции между гексафторацетилацетоном и мочевиной объяснялось трудностью отщепления воды из-за влияния двух электроноакцепторных группировок.

Гексафторацетилацетон **1a** и его несимметричный аналог **1b** реагируют с мочевиной и тиомочевиной в кипящем этаноле как в условиях кислого катализа, так и без него. На наш взгляд, механизм взаимодействия 1,3-дикетонов **1a,b** с двумя фторсодержащими заместителями отличается от реакций нефторированных и моно(фторалкил)содержащих 1,3-дикетонов. Об этом свидетельствует тот факт, что продуктами в этом случае являются бис(гидрокси)гексагидропиримидины **3a-d**, а не замещенные пиримидины **4**, получающиеся в реакциях 1,3-дикетонов с одним фторсодержащим заместителем [4, 5].

Фторзамещенные 1,3-дикетоны чрезвычайно легко присоединяют воду или спирт по карбонильной группе при фторалкильном радикале [8]. Очевидно, на первой стадии описываемых превращений ди(фторалкил)-содержащие 1,3-дикетоны **1a,b** в водно-спиртовой среде реагируют с водой или спиртом с промежуточным образованием соответственно бисполукеталей или тетраолов, и в реакцию с мочевиной или тиомочевинной вступают именно эти соединения, давая гетероциклы **3a-d**.

Возможность синтеза гексагидропиримидинов из тетраолов показана на примере реакций тетраолов **2a,b** с мочевиной и тиомочевинной; при этом были получены продукты **3a-d**.



1a, 2a $\text{R}^f = \text{CF}_3$, **3a, 4a** $\text{X} = \text{O}$, **3b, 4b** $\text{X} = \text{S}$; **1b, 2b** $\text{R}^f = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, **3c, 4c** $\text{X} = \text{O}$, **3d** $\text{X} = \text{S}$

В пользу предложенного нами механизма изучаемых реакций свидетельствует отсутствие образования целевых гетероциклических продуктов при кипячении 1,3-дикетона **1a** с мочевиной в безводных и безспиртовых условиях, в частности в абс. бензоле или тетрагидрофуране.

Использование тетраолов в качестве синтетических эквивалентов 1,3-дикетонов для создания гетероциклов является перспективным, поскольку фторсодержащие 1,3-дикетоны неустойчивы и при хранении на воздухе легко присоединяют воду с образованием стабильных гидратов [8].

Полученные гексагидропиримидины **3** содержат два асимметрических атома углерода. В спектрах ЯМР ^1H и ^{19}F гетероцикла **3a** имеется набор сигналов, соответствующих только одному из теоретически возможных стереоизомеров. Характер сигнала неэквивалентных диастереотопных метиленовых протонов в виде АВ-системы в спектре ЯМР ^1H (табл. 2) указывает на существование данного гетероцикла исключительно в виде *cis*-изомера. О положении трифторметильного и гидроксильного заместителей можно судить, сравнивая их конформационные энергии с учетом известного факта, что заместитель с большей энергией занимает экваториальное положение [9]. Следовательно, трифторметильная группа ($\Delta G = 8.8$ кДж/моль) находится в экваториальном, а гидроксильная ($\Delta G = 2.2$ кДж/моль) – в аксиальном положениях (рис. 1).

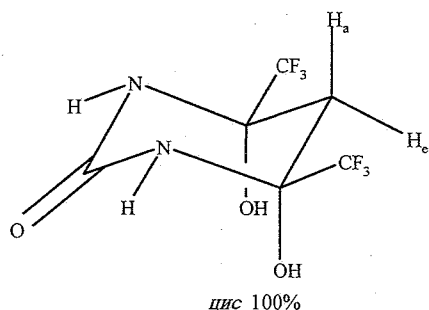


Рис. 1. Конформационное строение 4,6-бис(гидрокси)-4-трифторметил-6-фторалкилгексагидропиримидин-2-он(тион)ов **3a,c,d**

В отличие от карбонильного аналога **3a**, в спектрах ЯМР ^{19}F и ^1H гексагидропиримидин-2-тиона **3b** присутствуют два набора сигналов (табл. 1). В спектре ЯМР ^1H наряду с сигналами метиленовых протонов *цис*-формы в виде АВ-системы имеется синглетный сигнал протонов *транс*-изомера (благодаря наличию одинаковых заместителей в положениях 4 и 6 гетероцикла *транс*-изомер при конверсии переходит сам в себя, а метиленовые протоны при этом являются эквивалентными). Таким образом, гетероцикл **3b** существует в виде смеси *цис*- и *транс*-стереоизомеров в соотношении 3:1 (рис. 2). Разделить изомеры перекристаллизацией или колоночной хроматографией и выделить их в чистом виде нам не удалось.

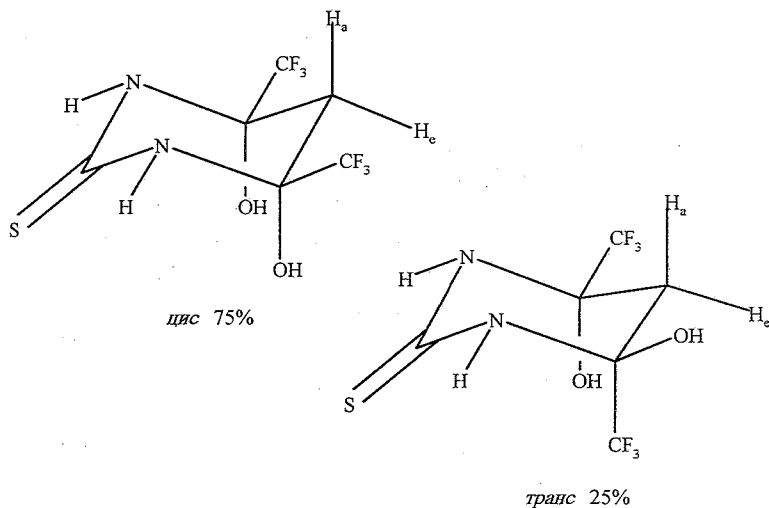


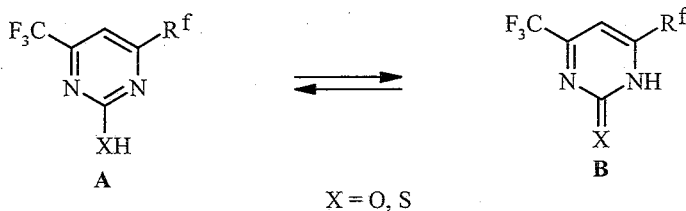
Рис. 2. Конформационное строение 4,6-бис(гидрокси)-4,6-бис(трифторметил)гексагидропиримидин-2-тиона **3b**

В спектрах ЯМР ^1H гексагидропиримидинов **3c,d** наблюдается единственный набор сигналов (табл. 2), указывающий на наличие только одного стереоизомера в каждом случае. На наш взгляд, сделать вывод о конформационном строении этих соединений на основании данных спектра ЯМР ^1H не представляется возможным, поскольку из-за разных фторалкильных заместителей в гетероциклах сигналы метиленовых протонов для *цис*- и для *транс*-форм будут иметь вид АВ-системы. Учитывая энергетически более выгодное экваториальное расположение фторалкильных групп, можно предположить, что соединения **3c,d** существуют в виде *цис*-изомера (рис. 1).

Характеристика соединений 2b, 3a-d и 4a-c

Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %					Т. пл., °C	Выход, % (метод)
		C	H	F	N	S		
2b	C ₆ H ₇ F ₇ O ₄	<u>26.10</u>	<u>2.53</u>	<u>48.00</u>			125–126	89
		25.99	2.56	48.17				
3a	C ₆ H ₆ F ₆ N ₂ O ₃	<u>26.98</u>	<u>2.31</u>	<u>42.62</u>	<u>10.45</u>		211–212	72 (А) 36 (Б)
		26.88	2.26	42.51	10.45			
3b	C ₆ H ₆ F ₆ N ₂ O ₂ S	<u>25.28</u>	<u>2.05</u>	<u>40.16</u>	<u>10.17</u>	<u>11.28</u>	164–165	56
		25.36	2.13	40.11	9.86	11.28		
3c	C ₇ H ₇ F ₇ N ₂ O ₃	<u>27.90</u>	<u>2.31</u>	<u>44.26</u>	<u>9.34</u>		178–180	65(А) 36(Б)
		28.01	2.35	44.31	9.33			
3d	C ₇ H ₇ F ₇ N ₂ O ₂ S	<u>26.67</u>	<u>2.35</u>	<u>42.10</u>	<u>8.77</u>	<u>10.15</u>	161–162	37
		26.59	2.23	42.06	8.86	10.14		
4a	C ₆ H ₂ F ₆ N ₂ O	<u>31.05</u>	<u>0.83</u>	<u>49.32</u>	<u>11.90</u>		133–135	68
		31.05	0.87	49.11	<u>12.07</u>			
4b	C ₆ H ₂ F ₆ N ₂ S	<u>29.21</u>	<u>1.09</u>	<u>45.91</u>	<u>11.36</u>	<u>12.92</u>	50–51	62
		29.04	0.81	45.94	11.29	12.92		
4c	C ₇ H ₃ F ₇ N ₂ O	<u>31.85</u>	<u>1.14</u>	<u>50.21</u>	<u>10.87</u>		108–109	57
		31.83	1.15	50.35	10.61			

При кипячении в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с азеотропным удалением образующейся воды из гексагидропиримидинов **3a–c** могут быть получены пиримидины **4a–c**. Поскольку для соединений **4a,c** свойственна амид-иминная, а для **4b** – тион-тиольная таутомерия, можно ожидать, что эти гетероциклы существуют в виде 2-гидроксид-(меркапто)пиримидинов **A** или 1,2-дигидропиримидин-2-онов(тионов) **B** либо в виде смеси таутомеров.



Анализ спектров ЯМР ¹H продуктов **4a–c** указывает на существование их в растворе в виде одного из предполагаемых таутомеров. Наблюдаемая в спектрах ЯМР ¹H соединений **4a,c** величина химического сдвига слабopольного сигнала в области 12.95–13.74 м. д., по нашему мнению и согласно справочным данным [10], больше соответствует резонансному поглощению гидроксильного протона при C=N структуры **A**, а не амидному протону таутомера **B**. Однако в ИК спектрах **4a,c** имеются интенсивные полосы поглощения, отвечающие за колебания амидной группировки (3320–3120 и 1670–1665 см⁻¹), что указывает на присутствие таутомера **B** в кристаллах этих соединений.

Спектральные характеристики синтезированных соединений 2b, 3a-d, 4a-c

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J , Гц	
		^1H	^{19}F
2b	3330 (OH), 3020 (C-H вал. кол.), 1200-1100 (C-F)	3.19 (2H, с, CH_2), 5.16 (4H, с, 4OH), 6.54 (1H, т. т, $\text{H}(\text{CF}_2)_2$, $^2J_{\text{HF}} = 52.4$, $^3J_{\text{HF}} = 6.0$)	
3a	3290, 3130, 1500 (NH, OH), 1660 (C=ONH); 1200-1140 (C-F)	2.15 (2H, м, 5- H_a , 5- H_e , АВ-система, $\Delta\nu = 18.28$, $J = 13.7$), 6.94, 7.97 (4H, 2с, 2NH, 2OH)	78.60 (6F, с, 2 CF_3)
3b	3290, 3180, 1505 (NH, OH), 3080 (C-H вал. кол.), 1555 (C=S), 1230-1150 (C-F)	<i>цис/транс</i> = 3/1 <i>цис</i> : 2.21 (2H, м, 5- H_a , 5- H_e , АВ-система, $\Delta\nu = 24.00$, $J = 13.9$), 7.32, 9.50 (4H, 2с, 2NH, 2OH); <i>транс</i> : 2.38 (2H, с, 5- H_a , 5- H_e), 7.38, 9.24 (4H, 2с, 2NH, 2OH)	<i>цис/транс</i> = 3/1 <i>цис</i> : 79.56 (6F, с, 2 CF_3); <i>транс</i> : 80.52 (6F, с, 2 CF_3)
3c	3460, 3290, 3120, 1500 (NH, OH), 1650 (C=ONH); 1240-1090 (C-F)	2.15 (2H, м, 5- H_a , 5- H_e , АВ-система, $\Delta\nu = 14.40$, $J = 14.0$), 6.61 (1H, т. т, $\text{H}(\text{CF}_2)_2$, $^2J_{\text{HF}1,2} = 51.7$, $^3J_{\text{HF}3,4} = 6.4$), 6.82, 6.89, 7.41, 7.93 (4H, 4с, 2NH, 2OH)	26.53 (2F, м, HCF_2CF_2 , АВ-система, $\Delta\nu = 295.53$, $^2J_{\text{F}1\text{F}2} = 301.8$, $^2J_{\text{F}1,2\text{H}} = 51.3$, $^3J_{\text{F}1\text{F}3,4} = 6.8$, $^3J_{\text{F}2\text{F}3,4} = 8.8$); 31.54 (2F, м, HCF_2CF_2), 78.63 (3F, с, CF_3)
3d	3450, 3260, 1500 (NH, OH), 1550 (C=S), 1200-1100 (C-F)	2.19 (2H, м, 5- H_a , 5- H_e , АВ-система, $\Delta\nu = 21.60$, $^2J_{\text{H}5a\text{H}5e} = 14.3$), 6.71 (1H, т. т, $\text{H}(\text{CF}_2)_2$, $^2J_{\text{HF}1,2} = 51.7$, $^3J_{\text{HF}3,4} = 6.9$), 7.27, 7.35 (2H, 2с, 2OH), 8.80, 9.60 (2H, 2с, 2NH)	26.60 (2F, м, HCF_2CF_2 , АВ-система, $\Delta\nu = 285.3$, $^2J_{\text{F}1\text{F}2} = 302.7$, $^2J_{\text{F}1,2\text{H}} = 51.7$, $^3J_{\text{F}1\text{F}3,4} = 6.8$, $^3J_{\text{F}2\text{F}3,4} = 8.8$); 32.29 (2F, м, HCF_2CF_2 , $^3J_{\text{F}3,4\text{H}} = 6.9$, $^3J_{\text{F}3,4\text{F}1} = 6.8$, $^3J_{\text{F}3,4\text{F}2} = 8.8$); 79.58 (3F, с, CF_3)
4a	3290, 3210, 3120, 2660, 1585 (NH), 1665 (C=ONH); 1580 (C=C, C=N), 1290-1150 (C-F)	7.91 (1H, с, 5-H), 13.74 (1H, уш. с, OH)	93.65 (6F, с, 2 F_3)
4b	3090 (C-H вал. кол.), 1580 (NH), 1555 (C=N, C=C), 1300-1100 (C-F)	7.21 (1H, уш. с, SH), 8.48 (1H, уш. с, 5-H)	93.72 (6F, с, 2 F_3)
4c	3320, 2640, 1600 (NH); 1670 (C=ONH); 1580 (C=C, C=N); 1260-1100 (C-F)	6.88 (1H, т. т, $\text{H}(\text{CF}_2)_2$, $^2J_{\text{HF}} = 51.3$, $^3J_{\text{HF}} = 5.3$), 7.78 (1H, с, 5-H), 12.95 (1H, с, OH)	24.86 (2F, д. т, HCF_2CF_2 , $^2J_{\text{FH}} = 51.3$, $^3J_{\text{FF}} = 7.3$); 42.69 (2F, м, HCF_2CF_2 , $^3J_{\text{FH}} = 5.3$, $^3J_{\text{FF}} = 7.3$); 93.64 (3F, с, CF_3)

Категорически отрицать существование формы **A**, на наш взгляд, нельзя, поскольку наблюдаемые полосы поглощения могут быть отнесены и к смеси таутомеров.

Достоверно определить строение гетероцикла **4b** методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии не представляется возможным. Для получения дополнительной информации нами был снят УФ спектр соединения **4b** в MeOH, в котором наблюдаются полосы $\pi \rightarrow \pi^*$ - и $n \rightarrow \pi^*$ -переходов в сопряженных хромофорах пиримидинового кольца (λ_{max} , нм (ϵ): 244 (12000), 299 пл (2300)), которые перекрывают полосу $n \rightarrow \sigma^*$ -перехода в ауксохромной группе C-SH при 230 нм [10]. В то же время отсутствует малоинтенсивная полоса $n \rightarrow \pi^*$ -перехода изолированного хромофора C=S (λ_{max} , нм (ϵ): 490–510 (~10)) [10]. Все сказанное позволяет отдать предпочтение структуре 2-меркаптопиримидина **A** для соединения **4b**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord IR-75 в интервале 400–4000 cm^{-1} в вазелиновом масле. УФ спектры измерены на спектрометре Specord UV-vis. Спектры ЯМР ^1H измерены на спектрометре Tesla BS-567 A (80 МГц, внутренний стандарт TMS), спектры ЯМР ^{19}F – на спектрометре Tesla BS-587 A (^{19}F , 75 МГц, внутренний стандарт C_6F_6). Элементный анализ выполнен с помощью элементного анализатора Carlo Erba CHNS-O EA 1108.

2,2,4,4-Тетрагидрокси-1,1,1,5,5,6,6-гептафторгексан (2b). Смесь 1,3-дикетона **1b** (240 мг, 2.0 ммоль) и дистиллированной воды (144 мг, 8 ммоль), периодически помешивая, выдерживают 3 сут при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают хлороформом, сушат. Получают 491 мг тетраола **2b** в виде бесцветного порошка (табл. 1).

4,6-Бис(гидрокси)-4,6-бис(трифторметил)гексагидропиримидин-2-он (3a). А. Смесь 1,3-дикетона **1a** (416 мг, 2.0 ммоль) и мочевины (120 мг, 2.0 ммоль) кипятят в этаноле (8 мл), содержащем две капли конц. HCl, в течение 2 ч. Этанол упаривают, осадок промывают хлороформом и небольшим количеством воды. В результате получают 386 мг соединения **3a** в виде бесцветного порошка (табл. 1).

Б. Смесь тетраола **2a** (488 мг, 2.0 ммоль) и мочевины (120 мг, 2.0 ммоль) кипятят в этаноле (8 мл), содержащем две капли конц. HCl, в течение 5 ч. Этанол упаривают. Осадок перекристаллизовывают из 50% этанола, сушат. Получают 193 мг продукта **3a** (табл. 1).

4,6-Бис(гидрокси)-4,6-бис(трифторметил)гексагидропиримидин-2-тион (3b). По методу А из 1,3-дикетона **1a** (416 мг, 2.0 ммоль) и тиомочевины (152 мг, 2.0 ммоль) после промывания дихлорметаном получают 318 мг продукта **3b** в виде бесцветного порошка (табл. 1).

4,6-Бис(гидрокси)-4-тетрафторэтил-6-трифторметилгексагидропиримидин-2-он (3c). По методу А из 1,3-дикетона **1b** (480 мг, 2.0 ммоль) и мочевины (120 мг, 2.0 ммоль) после промывания осадка хлороформом и небольшим количеством воды получают 390 мг соединения **3c** в виде бесцветного порошка (табл. 1).

По методу Б из тетраола **2b** (552 мг, 2.0 ммоль) и мочевины (120 мг, 2.0 ммоль) после промывания дихлорметаном получают 216 мг продукта **3c** в виде бесцветного порошка.

4,6-Бис(гидрокси)-4-тетрафторэтил-6-трифторметилгексагидропиримидин-2-тион (3d). По методу Б из тетраола **2b** (552 мг, 2.0 ммоль) и тиомочевины (152 мг, 2.0 ммоль) получают 234 мг продукта **3d** в виде бесцветного порошка (табл. 1).

2-Гидрокси-4,6-бис(трифторметил)пиримидин (4a). К раствору гексагидропиримидина **3a** (536 мг, 2.0 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляют *n*-толуолсульфокислоту (344 мг, 2.0 ммоль). Смесь кипятят 2 ч с азетропной отгонкой образующейся в ходе реакции воды. Толуол упаривают. После возгонки остатка получают 316 мг продукта **4a** в виде бесцветных кристаллов (табл. 1).

2-Меркапто-4,6-бис(трифторметил)пиримидин (4b). Аналогично из гексагидропиримидина **3b** (568 мг, 2.0 ммоль) и *n*-толуолсульфокислоты (344 мг, 2.0 ммоль) получают 308 мг продукта **4b** в виде бесцветных кристаллов (табл. 1).

2-Гидрокси-4-тетрафторэтил-6-трифторметилпиримидин (4c). Аналогично из гексагидропиримидина **3c** (600 мг, 2.0 ммоль) и *n*-толуолсульфокислоты (344 мг, 2.0 ммоль) получают 301 мг продукта **4c** в виде бесцветных кристаллов (табл. 1).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 00-03-32767а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, **8**, 118.
2. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфида, ИЛ, Москва, 1961, **6**, 196.
3. К. И. Пашкевич, В. И. Салоутин, *Успехи химии*, **54**, 1997 (1985).
4. A. Kreuzberger, U. H. Tesch, *Chem. Ber.*, **109**, 3255 (1976).
5. S. Dilli, K. Robards, *Austral. J. Chem.*, **31**, 1833 (1978).
6. В. И. Филякова, Н. С. Карпенко, О. А. Кузнецова, К. И. Пашкевич, *ЖОрХ*, **34**, 411 (1998).
7. A. R. Butler, E. Leitch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 832 (1976).
8. К. И. Пашкевич, В. И. Салоутин, И. Я. Постовский, *Успехи химии*, **50**, 325 (1981).
9. В. М. Потапов, *Стереохимия*, Химия, Москва, 1988, 464.
10. Б. В. Иоффе, Р. Р. Костиков, В. В. Разин, *Физические методы определения строения органических молекул*, Ленинградский университет, Ленинград, 1976, 344.

*Институт органического синтеза УрО РАН,
Екатеринбург 620219
e-mail: saloutin@ios.uran.ru*

Поступило в редакцию 20.10.99