

УДК 547.854.83

АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ТИОУРАЦИЛА И ЦИКЛИЗАЦИИ ЕГО N³-АМИДОАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

С.В.Ключко, Б.М.Хутова, Л.П.Приказчикова, Б.С.Драч

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 1. E-mail:drach@bpci.kiev.ua*Ключевые слова: 2-тиоурацил; амидоалкилирование; гетероциклизация продуктов амидоалкилирования*

При взаимодействии 2-тиоурацила с N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)амидами карбоновых кислот или с бензоиламино(хлор)ацетофеноном в присутствии водного раствора гидроксида натрия получены соответствующие продукты N³-амидоалкилирования, пригодные для циклизаций с участием боковых фрагментов, что приводит к новым производным тиазола[3,2-а]-пиримидина или N³-тиазол-4-ил-2,4-дитиоурацила.

AMIDOALKYLATION OF 2-THIOURACYLE AND CYCLISATIONS OF ITS N³-AMIDOALKYL DERIVATIVES

S.V.Klyuchko, B.M.Khutova, L.P.Prikazchikova, B.S.Drach

The products of the N³-amidoalkylation have been obtained by the interaction of 2-thiouracyle with N-(1,2,2,2-tetrachloroethyl)carboxamides or with benzoylamino(chloro)acetophenone in the presence of the aqueous solution of sodium hydroxide. They are useful for cyclizations involving side fragments and resulting in new derivatives of thiasolo[3,2-a]pyrimidine or N³-thiasol-4-yl-2,4-dithiouracyle.

АМІДОАЛКІЛЮВАННЯ 2-ТІОУРАЦИЛУ ТА ЦИКЛІЗАЦІЇ ЙОГО N³-АМІДОАЛКІЛЬНИХ ПОХІДНИХ

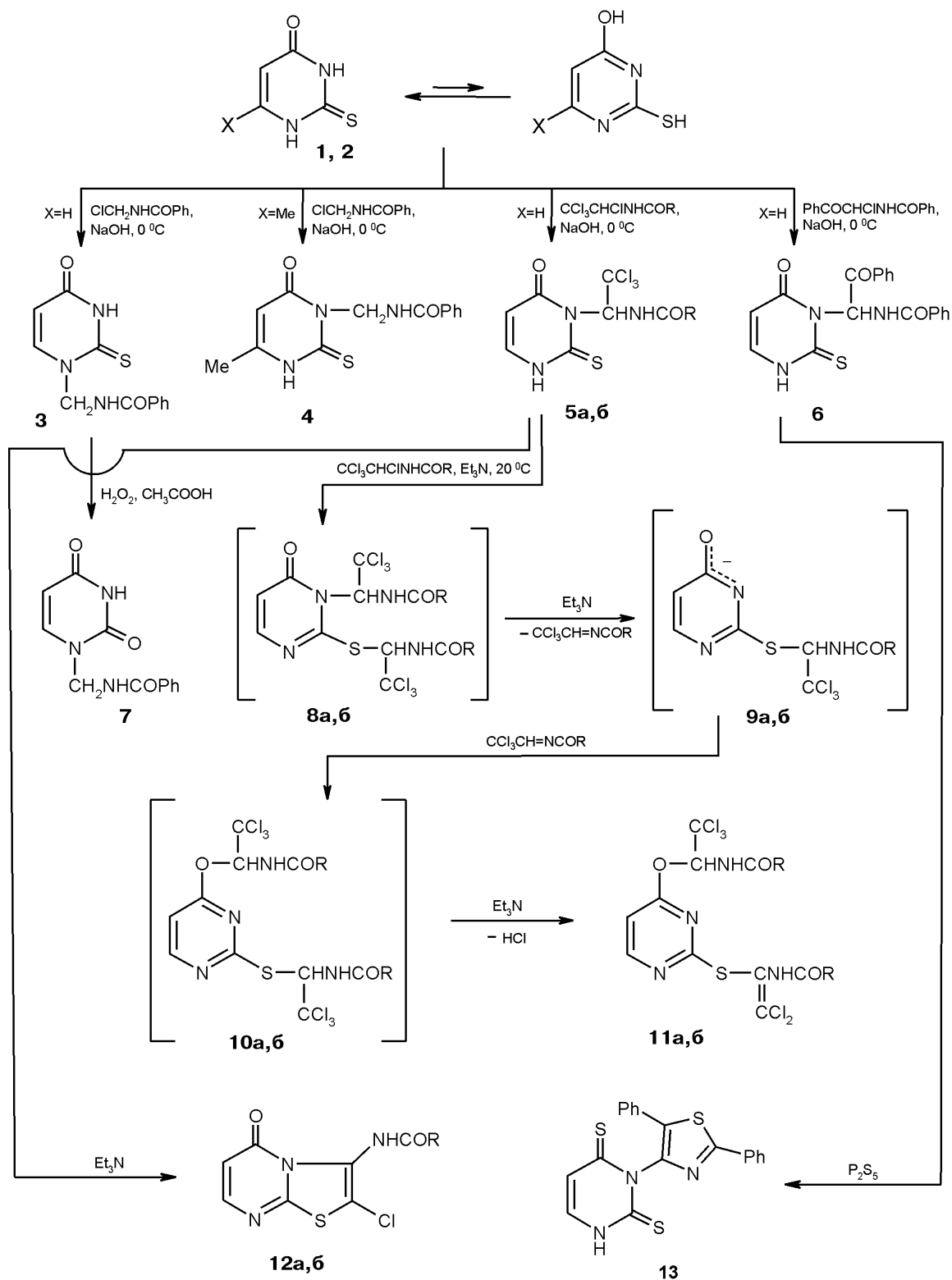
С.В.Ключко, Б.М.Хутова, Л.П.Приказчикова, Б.С.Драч

При взаємодії 2-тіоурацилу з N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)амідами карбонових кислот або з бензоїламіно(хлор)ацетофеноном у присутності водного розчину гідроксиду натрію одержані відповідні продукти N³-амідоалкілювання, придатні для циклізацій за участю бокових фрагментів, що приводить до нових похідних тіазоло[3,2-а]піримідину або N³-тіазол-4-іл-2,4-дитіоурацилу.

Систематическое исследование амидоалкилирования 2-тиоурацила и его аналогов, начатое ранее [1] и продолженное в настоящей работе, показало, что региоселективность этого процесса существенно зависит от условий его проведения, а также определяется природой пиримидинового основания и амидоалкилирующего агента. Так, при обработке 2-тиоурацила электрофильными реагентами с характерной группой $\text{R}-\text{C}(\text{NCS})\text{NCSO}$ в присутствии водного раствора гидроксида натрия при 0°C получаются обычно продукты N-замещения, а в органических растворителях в присутствии триэтиламина нередко протекает S- и O-амидоалкилирование. Интересно, что близкие по строению 2-тиоурацил (1) и 6-метил-2-тиоурацил (2) в одних и тех же условиях в присутствии водного раствора гидроксида натрия взаимодействуют с N-(хлорметил)бензамидом по-разному и дают соответственно продукты N¹- и N³-амидометилирования (см. превращения 1→3 и 2→4 на схеме). Различие в региоселективности этих конденсаций обусловлено, очевидно, пространственным экранированием центра N¹ метильной группой, расположенной у соседнего атома углерода.

Вместе с тем, продукты N³-замещения получают и при обработке 2-тиоурацила N-(1,2,2,2-тетрахлорэтил)амидами карбоновых кислот и бензоиламино(хлор)ацетофеноном в присутствии водного раствора гидроксида натрия (см. превращения 1→5 а,б и 1→6). При дальнейшем амидоалкилировании соединений 5 а,б в безводном ацетонитриле в присутствии триэтиламина протекает, вероятно, каскадный процесс 5→8→9→10→11, который включает миграцию амидоалкильного фрагмента от центра N³ к атому кислорода [1].

Таким образом, амидоалкилирование 2-тиоурацила можно использовать для получения целого ряда по-разному замещенных пиримидиновых оснований, строение которых установлено при помощи комплексного спектрального и химического исследования. Для определения направления амидоалкилирования 2-тиоурацила и его производных удобно использовать, в частности, УФ-спектроскопию, поскольку продукты N¹-замещения, в отличие от N³-изомеров, не дают bathochromного смещения длинноволнового максимума поглощения в УФ-спектрах при прибавлении щелочи [2], что отличает, например, соеди-



X = H(1), Me(2); R = Ph(a), t-Bu(б).

Схема

нение 3 от родственных веществ 4, 5 а,б и 6. Кроме того, строение продукта N¹-амидометилирования 3 согласуется не только с данными УФ-спектров, но и доказано превращением его в 1-бензоилами-

нометилурацил (7), полученный ранее независимым способом [3]. Отсутствие заместителя у атома серы в соединениях 3, 4, 5 а,б, 6 надежно подтверждено йодометрическим титрованием, что поз-

Таблица 1

Характеристики соединений 3, 4, 6, 7, 11-13

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %					Вычислено, %					Т.пл., °С	Выход, %
		C	H	Cl	N	S	C	H	Cl	N	S		
3	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	55,2	4,2	-	16,1	12,3	54,8	4,1	-	16,2	11,9	208-210	61
4	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	56,7	4,8	-	15,3	11,6	56,3	4,7	-	15,2	12,2	238-240	20
6	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	61,4	4,1	-	11,5	8,7	61,7	3,7	-	11,5	8,7	167-170	71
7	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	58,5	4,5	-	17,0	-	58,8	4,5	-	17,1	-	178-179	53
11a	C ₂₂ H ₁₅ Cl ₅ N ₄ O ₃ S	44,3	2,8	29,9	9,7	5,4	44,6	2,6	29,9	9,5	5,4	169-170	33
11б	C ₁₈ H ₂₃ Cl ₅ N ₄ O ₃ S	38,9	4,2	32,6	9,9	5,9	39,1	4,2	32,1	10,1	5,8	167-168	60
12a	C ₁₃ H ₈ ClN ₃ O ₂ S	-	-	11,3	-	10,2	-	-	11,6	-	10,5	136-138	10
12б	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	46,3	4,1	12,9	14,7	11,2	46,2	4,2	12,4	14,7	11,2	233-234	35
13	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ S ₃	59,7	3,5	-	10,8	25,0	60,1	3,4	-	11,0	25,3	248-249	36

воляет легко отличить эти N-амидоалкильные производные от соединений 11 а,б и других более простых продуктов S-замещения. Строение соединений 11 а,б согласуется также с данными спектров ЯМР ¹H и ¹³C, которые проанализированы ранее [1].

Продукты амидоалкилирования 2-тиоурацила представляют интерес для разработки удобных подходов к синтезу новых производных азотистых гетероциклов. Так, при обработке избытком триэтиламина доступных субстратов 5 а,б мы нашли интересную гетероциклизацию с участием меркаптогруппы в положении 2 кольца и образованием конденсированной системы тиазоло[3,2-а]пиримидина 12 а,б. Строение соединений 12 а,б согласуется с данными спектров ЯМР ¹H, в которых отсутствуют сигналы >CH-NH- группы. Кроме того, соединения 12 а,б, в отличие от исходных субстратов 5а,б, не реагируют с йодом, что согласуется с участием S-центра в циклизации. Последняя протекает вследствие отщепления двух молекул хлороводорода, что подтверждено масс-спектрометрическими данными. Границы применения и препаративное значение превращения

5→12 будут подробно рассмотрены в дальнейшем, а здесь укажем еще на одну циклоконденсацию 6→13 под действием пентасульфида фосфора. Наряду с тионированием соединения 6 проходит циклизация бокового фрагмента $\text{>CONHCH}_2\text{C(O)-}$ в тиазольное кольцо, что исследовано нами ранее на других примерах [4].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Varian VXP-300 в DMSO, внутренний стандарт TMS. УФ-спектры сняты на спектрометре Speccord M 80. Масс-спектр записан на приборе Thermobeam Mass Detector (70 эВ). Выходы и температуры плавления новых соединений приведены в табл. 1, а данные спектров ЯМР ¹H — в табл. 2.

N¹-Бензоиламинометил-2-тиоурацил (3). К раствору 0,8 г (0,02 Моль) гидроксида натрия в 20 мл воды прибавляют при перемешивании 1,28 г (0,01 Моль) 2-тиоурацила, охлаждают до 0°С и прибавляют по каплям раствор 1,7 г (0,01 Моль) N-хлорметилбензамида в 20 мл ацетона. Сразу выпадает осадок. Реакционную смесь перемешивают на протяжении 6 часов при 0°С и оставляют на ночь в

Таблица 2

Спектры ПМР соединений 3, 4, 6, 7, 11-13

Соединение	Химические сдвиги, σ, м.д.					Другие сигналы
	5-Н (д)	6-Н (д)	CH-NH (д)	NH-CH	NH-тиоурацила (с)	
3	5,90	*	-	9,35 т	12,59	5,80 (д, 2H, CH ₂); 7,33-7,94 (м, 6H, C ₆ H ₅ + 6-Н)
4	5,77	-	-	8,54 т	12,52	2,08 (с, 3H, CH ₃); 5,80 (д, 2H, CH ₂); 7,33-7,94 (м, 5H, C ₆ H ₅)
6	6,12	8,57	*	10,12	12,86	7,33-7,94 (м, 11H, 2C ₆ H ₅ + CH)
7	5,52	7,84	-	9,41 т	-	5,09 (д, 2H, CH ₂); 6,58-7,92 (м, 5H, C ₆ H ₅); 11,24 (с, 1H, NH-урацила)
11a	6,90	8,52	*	9,97	-	7,33-7,94 (м, 10H, 2C ₆ H ₅)
11б	6,93	8,56	7,50	8,99	-	1,16 [с, 18H, 2(CH ₃) ₃ C]
12a	6,23	7,98	-	-	-	7,54-7,96 (м, 6H, C ₆ H ₅); 10,71 (с, 1H, NH)
12б	6,24	7,84	-	-	-	1,26 [с, 9H, (CH ₃) ₃ C]; 9,96 (с, 1H, NH)
13	6,56	*	-	-	-	6,58-8,12 (м, 11H, 2C ₆ H ₅ + 6-Н); 14,17 (с, 1H, SH)

* Сигнал перекрывается мультиплетом ароматических протонов.

холодильнике. Отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из метанола.

N³-Бензоиламинометил-6-метил-2-тиоурацил (4) получают подобно соединению 3 и перекристаллизовывают из метанола.

N³-(1-Ациламино-2,2,2-трихлорэтил)-2-тиоурацилы (5а,б) получают, как описано ранее [1].

N¹-Бензоиламинофенацил-2-тиоурацил (6). Реакцию проводят по методике, описанной для получения соединения 3, и соединение 6 перекристаллизовывают из хлороформа.

N¹-Бензоиламинометилурацил (7). К смеси 1,6 г (0,006 Моль) соединения 3 в 20 мл уксусного ангидрида и 20 мл уксусной кислоты прибавляют при 20°C и перемешивании 19 мл 30% раствора пероксида водорода. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре на протяжении 20 часов. Полученный раствор упаривают в вакууме досуха. Осадок перекристаллизовывают из метанола.

2-(1-Ациламино-2,2-дихлорэтил)тио-4-(1-ациламино-2,2,2-трихлорэтокси)пиримидин (11а,б). К раствору 0,004 Моль соединения 3 и 0,6 г (0,006 Моль) триэтиламина в 15 мл абсолютного ацетонитрила при 20°C и перемешивании прибавляют по каплям раствор 0,01 Моль 1,2,2,2-тетрахлорэтиламида соответствующей карбоновой кислоты в 25 мл абсолютного ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 15 часов. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают наполовину и снова фильтруют выпавший осадок, объединяют с первым, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают его из четырёххлористого углерода.

Литература

1. Ключко С.В., Хутова Б.М., Роженко А.Б. и др. // ХГС. — 1992. — №1. — С. 95-100.
2. Shugar D., Fox J.J. // *Biochem. et Biophys. Acta.* — 1952. — Vol. 9. — P. 199-218.
3. Хутова Б.М., Ключко С.В., Приказчикова Л.П. // ХГС. — 1991. — №4. — С. 512-515.
4. Хутова Б.М., Ключко С.В., Приказчикова Л.П., Драч Б.С. // *Укр. хим. журн.* — 1993. — Т. 59, №10. — С. 1067-1070.

Надійшла до редакції 22.06.2005 р.

3-Ациламино-5-оксо-2-хлортиазоло[3,2-а]пиримидины (12а,б). К 0,005 Моль соединения 5а или 5б в 30 мл абсолютного ацетонитрила прибавляют раствор 0,01 Моль триэтиламина в 10 мл абсолютного ацетонитрила. Реакционный раствор перемешивают при 20°C в течение 30 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают соединение 12а из ацетонитрила, а соединения 12б — из ацетона.

Масс-спектр соединения 12а, m/z: 285,0 [M⁺].

N³-(2,5-Дифенилтиазол-4-ил)-2,4-дитиоурацил (13). Суспензию 1,8 г (0,005 Моль) соединения 6 и 2,13 г (0,0096 Моль) пентасульфида фосфора в 35 мл абсолютного диоксана кипятят в течение 2 часов. Отфильтровывают осадок и промывают 5 мл диоксана. Фильтрат упаривают до 10 мл и добавляют безводный изопропиловый спирт. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из хлороформа.

Выводы

1. Показано, что 2-тиоурацил реагирует с N-хлорметилбензамидом независимо от условий реакции с образованием продукта N¹-амидометилирования.

2. Установлено, что при взаимодействии 2-тиоурацила с бензоиламино(хлор)-ацетофеноном в присутствии гидроксида натрия при 0°C образуется продукт N³-замещения.

3. Найдено, что последовательная обработка 2-тиоурацила сначала N-1,2,2,2-тетрахлорэтиламидами карбоновых кислот, а потом триэтиламино приводит к новым производным тиазоло[3,2-а]пиримидина.