

УДК 547.854.83;547.859.3

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-АЛЛИЛ-6-МЕТИЛ-2-ТИОУРАЦИЛА С БРОМОМ И ИОДОМ

© 2019 г. Д. Г. Ким*, Т. В. Фролова, К. Ю. Петрова, В. В. Шарутин

Южно-Уральский государственный университет (НИУ), пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия
*e-mail: kim_dg48@mail.ru

Поступило в Редакцию 29 декабря 2018 г.
После доработки 29 декабря 2018 г.
Принято к печати 24 января 2019 г.

3-Аллил-6-метил-2-тиоурацил реагирует с иодом с образованием иодида 2-иодметил-7-метил-5-оксо-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния. Реакция с бромом приводит к образованию смеси бромидов 2-бромметил-7-метил-5-оксо-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния и 6-бром-2-бромметил-7-метил-5-оксо-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния.

Ключевые слова: 2-тиоурацил, тиазоло[3,2-*a*]пиримидин, галогениды 2-галогенметил-7-метил-5-оксо-3,5-дигидро-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния

DOI: 10.1134/S0044460X1905007X

Тиазолпиримидиноны имеют низкую токсичность, среди них найдены эффективные противоопухолевые, иммуномодулирующие, противовоспалительные, психотропные и успокаивающие средства [1–4].

С целью синтеза новых тиазолпиримидинов мы изучили циклизацию 3-аллил-2-тиоурацила под действием галогенов. Теоретически, в результате конденсации 1,3-дикарбонильных соединений с *N*-аллилтиомочевинной возможно образование N^1 - или N^3 -изомеров или их смеси. В литературе имеются противоречивые данные о реакции *N*-аллилтиомочевины с 1,3-дикарбонильными соединениями и их производными. Так, взаимодействие *N*-аллилтиомочевины с этиловым эфиром 3,3-диэтоксипропионовой кислоты в этаноле в присутствии этилата натрия приводит к образованию 1-аллил-2-тиоурацила [5]. С другой стороны, при взаимодействии *N*-аллилтиомочевины с этиловым эфиром 3-адамантил-3-оксопропионовой кислоты или этил-5-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилатом в присутствии этилата натрия образуется N^3 -аллильное производное, а взаимодействие с этилдодеканкарбоксилатом в аналогичных условиях приводит к смеси изомеров [5]. Реакция *N*-аллилтиомочевины с ацетоксусным эфиром в метаноле в присутствии метилата натрия протекает с образованием 3-аллил-

6-метил-2-тиоурацила **1** [6]. Следует отметить, что в указанных работах структура соединений исследована лишь методами ИК и ЯМР спектроскопии, что недостаточно для доказательства положения аллильной группы. Нами 3-аллил-6-метил-2-тиоурацил **1** получен по методу, описанному в работе [6], и его структура доказана методами РСА, ЯМР 1H и хромато-масс-спектрометрии. Последним методом удалось обнаружить в реакционной смеси следы 1-аллил-6-метил-2-тиоурацила **2** (схема 1).

Кристаллы соединения **1**, пригодные для РСА, получены перекристаллизацией из этанола. Общий вид молекулы 3-аллил-6-метил-2-тиоурацила **1** в кристалле представлен на рис. 1. В кристаллах соединения **1** между кислородом одной молекулы и аминогруппой другой молекулы образуется водородная связь (1.94 Å). Наличие протона у атома N^1 в соединении **1** приводит к объединению молекул водородными связями не в димеры, как в случае 2-аллилсульфанил-4(3*H*)-пиримидинонов [7], а в полимерные цепочки (рис. 2).

В масс-спектре соединения **1** имеется пик молекулярного иона с m/z 149, отвечающий элиминированию радикала SH^{\bullet} . Максимальной интенсивностью обладает пик иона $[M - CH_3]^+$. По-видимому, это обусловлено тем, что при элиминировании метильного радикала образуется

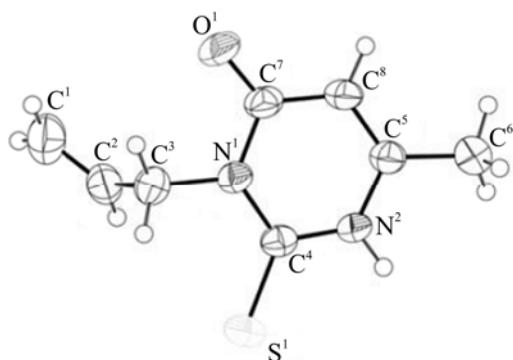


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **1** в кристалле в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью.

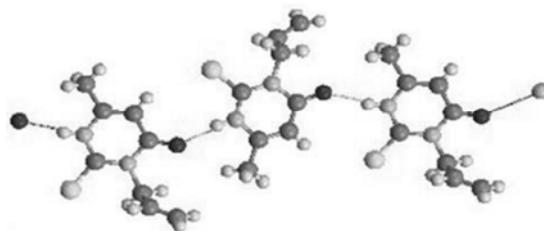


Рис. 2. Водородные связи в кристалле соединения **1**.

устойчивая ароматическая система **A** (схема 2). Масс-спектр соединения **2** близко совпадает с масс-спектром соединения **1**, но отличается интенсивностью пиков. В частности, пик молекулярного иона в случае соединения **2** имеет интенсивность 21% (для соединения **1** интенсивность пика составила 40%). Максимальной интенсивностью в масс-спектре тиоурацила **1** обладает пик с m/z 154, который обусловлен элиминированием молекулы CO.

Тиазолопиримидиниевые системы могут быть синтезированы циклизацией N- и S-аллил-2-тиоурацилов под действием галогенов [6, 8–13]. Мы изучили галогенирование тиоурацила **1** с целью установления структуры промежуточных продуктов. Оказалось, что при взаимодействии тиоурацила **1** с иодом независимо от соотношения реагентов (1:1 или 1:2) образуется 2-иодметил-7-

метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидинийтриидид **4**. В случае эквимольного соотношения реагентов выход не достигает 50%. Это свидетельствует о том, что галогенирование протекает через иодониевый ион **3**, противоионом которого является триидид-анион (схема 3). Образование тригалогенидов на первой стадии реакции алкенилсульфидов с галогенами при соотношениях 1:1 или 1:2 было доказано ранее в работах [14, 15].

При взаимодействии триидида **4** с иодидом натрия в ацетоне нами выделен иодид 2-иодметил-7-метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **5**. В свою очередь, при взаимодействии иодида **5** с иодом в спирте образуется триидид **4**.

Авторы работы [9] считают, что при взаимодействии тиоурацила **1** с бромом образуется продукт присоединения брома по двойной связи

Схема 1.

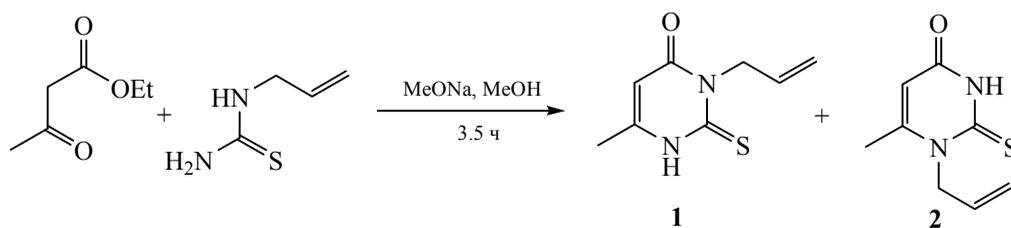


Схема 2.

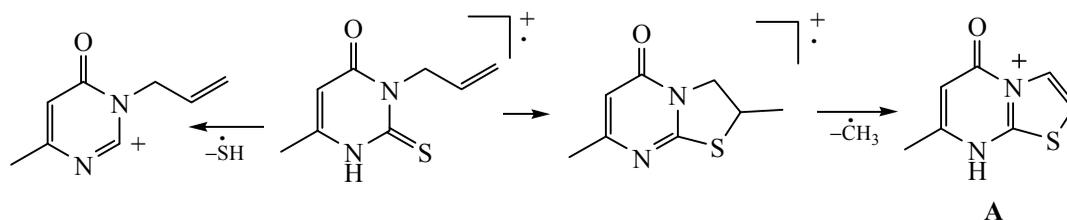


Схема 3.

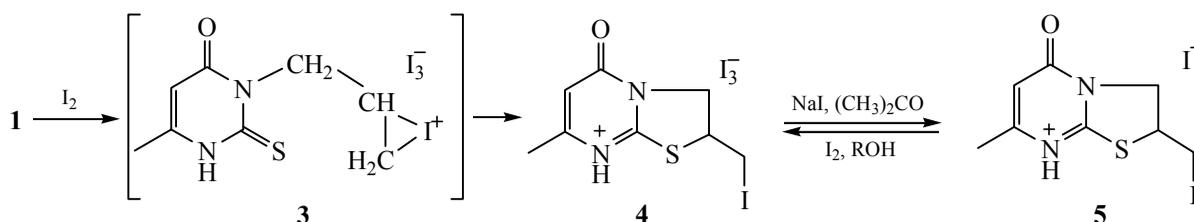
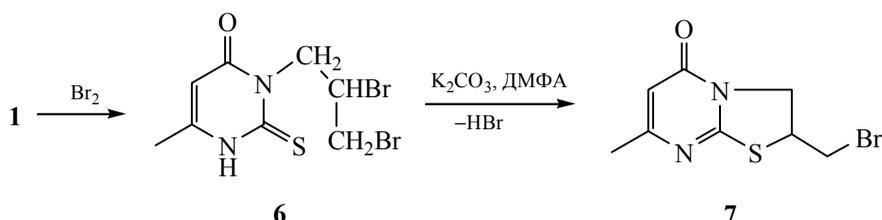


Схема 4.



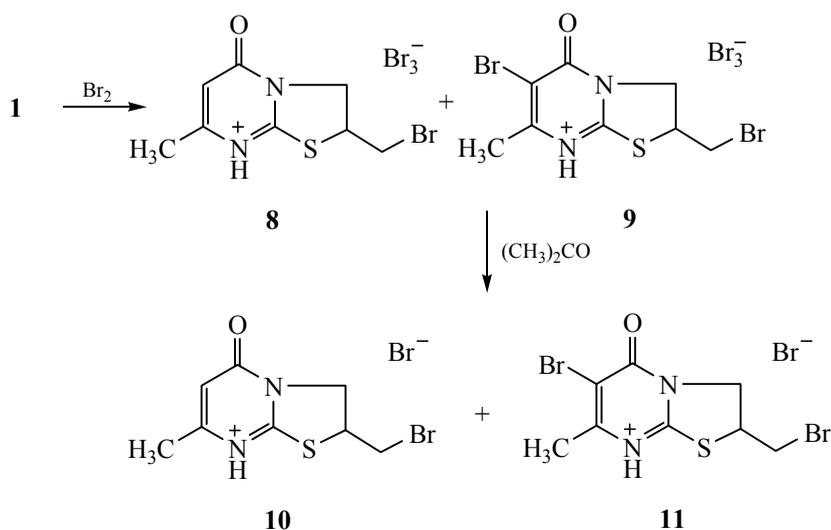
аллильной группы, 3-(2,3-дибромпропил)-6-метил-2-тиоурацил **6**, который циклизуется под действием K₂CO₃ в ДМФА с образованием тиазолопиримидинона **7** (схема 4). При двукратном избытке брома реакция не останавливается на стадии образования продукта циклизации, а происходит замещение протона пиримидинового кольца на бром [9].

Нами найдено, что при взаимодействии соединения **1** с бромом в уксусной кислоте уже при эквимольном соотношении реагентов происходит образование смеси трибромидов 2-бромметил-7-метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **8** и 6-бром-2-бромметил-7-метил-2,3-дигидро-5-

оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **9**, которые при взаимодействии с ацетоном образуют бромид 2-бромметил-7-метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **10** и продукт дальнейшего электрофильного замещения – 6-бром-2-бромметил-7-метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидинийбромид **11** в соотношении 3:1 (по данным ЯМР ¹H) (схема 5).

На наш взгляд, образование тиазолопурина **7** происходит через образование трибромида **8**. При действии же K₂CO₃ в ДМФА соединение **8** превращается в тиазолопиримидинон **7**. Следует отметить, что в литературе существуют примеры, где продукты присоединения брома по двойной

Схема 5.



связи аллильной группы не вступают в дальнейшую реакцию внутримолекулярной циклизации [16].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (500 МГц) записаны на приборе Bruker Avance-500 в растворе $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектр снят на хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 Ultra Shimadzu (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba EA 1108. Температуры плавления определены на приборе ПТП (М). Рентгеноструктурное исследование соединения **1** выполнено на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST Bruker (MoK $_{\alpha}$ -излучение, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор). Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1006223).

3-Аллил-6-метил-2-тиоурацил (1). К раствору 350 мг (15 ммоль) металлического натрия в 5 мл метанола добавляли 580 мг (5 ммоль) *N*-аллил-тиомочевины и 0.64 мл (5 ммоль) ацетоуксусного эфира. Смесь нагревали в течение 3.5 ч, после охлаждения добавляли 15 мл воды и нейтрализовали уксусной кислотой. Белый осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 590 мг (64%), т. пл. 189°C (т. пл. 191°C [6]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.10 д (3H, CH_3 , $^4J = 1.0 \text{ Гц}$), 4.87 д. т (2H, NCH_2 , $^3J = 5.3$, $^4J = 1.6 \text{ Гц}$), 5.09 д. к (1H, $=\text{CHN}$, $^3J = 17.3$, $^4J = 1.6 \text{ Гц}$), 5.12 д. к (1H, $=\text{CHN}$, $^3J = 10.5$, $^4J = 1.6 \text{ Гц}$), 5.82 к (1H, H^5 , $^4J = 1.0 \text{ Гц}$), 5.84 д. д. т (1H, $=\text{CH}$, $^3J = 17.3$, $^3J = 10.5$, $^3J = 5.3 \text{ Гц}$), 12.51 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 17.85 (CH_3), 46.89 (C^1), 102.66 (C^5), 117.03 (C^3), 131.36 (C^2), 151.85 (C^6), 159.71 (C^4), 176.32 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 182 (40) $[M]^+$, 167 (100) $[M - \text{CH}_3]^+$, 149 (3) $[M - \text{SH}]^+$, 139 (3), 127 (6) $[M - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{CH}_3]^+$, 99 (9), 84 (21), 72 (15), 67 (8), 42 (24).

1-Аллил-6-метил-2-тиоурацил (2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 182 (21) $[M]^+$, 167 (61) $[M - \text{CH}_3]^+$, 154 (100) $[M - \text{CO}]^+$, 139 (3), 125 (17), 98 (8), 86 (21), 70 (67), 55 (8), 41 (26).

Иодид 2-иодметил-7-метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (5). К раствору 80 мг (0.44 ммоль) соединения **1** в 5 мл хлороформа добавляли раствор 220 мг (0.88 ммоль) иода в 5 мл хлороформа и оставили на сутки. После удаления

растворителя остаток растворяли в 7 мл ацетона и добавляли 130 мг (0.88 ммоль) NaI. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 140 мг (74%), т. разл. 174–176°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.14 уш. д (3H, CH_3 , $^4J = 0.9 \text{ Гц}$), 3.64–3.71 м (2H, CH_2I), 4.25–4.36 м (3H, NCH_2 , SCH), 6.03 уш. к (1H, H^6 , $^4J = 0.9 \text{ Гц}$), 8.5 уш. с (N^+H). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 11.10 (CH_2I), 22.71 (CH_3), 43.31 (SCH), 53.40 (NCH_2), 107.32 (C^6), 159.87 (C^5), 163.26 (C^{8a}), 163.40 (C^7). Найдено, %: С 22.11; Н 2.23; N 6.38. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 22.01; Н 2.29; N 6.42.

Бромирование 3-аллил-6-метил-2-тиоурацила. К раствору 90 мг (0.49 ммоль) соединения **1** в 5 мл уксусной кислоты добавляли раствор 0.03 мл (0.49 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты и оставили на сутки. После удаления растворителя остаток обрабатывали ацетоном. Осадок смеси монобромидов 2-бромметил-7-метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **10** и 6-бром-2-бромметил-7-метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **11** фильтровали и сушили.

Бромид 2-бромметил-7-метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (10). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.13 с (3H, CH_3), 3.89 м (2H, CH_2Br), 4.33–4.37 м (3H, NCH_2 , SCH), 6.01 с (1H, H^6).

Бромид 6-бром-2-бромметил-7-метил-2,3-дигидро-5-оксотиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (11). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.32 с (3H, CH_3), 3.92–3.96 м (2H, CH_2Br), 4.39–4.42 м (3H, NCH_2 , SCH).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013 г., соглашение № 02.А03.21.0011) и Министерства образования и науки в рамках государственного задания (№ 5.9665.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wippich P., Gutschow M., Leistner S. // Synthesis. 2000. N 5. P. 714. doi 10.1055/s-2000-6390
2. Youssef S.K., Ahmed R.A., Abbady M.S., Abdel-Mohsen S.A., Omar A.A. // Chemical Monthly. 2008. P. 553. doi 10.1007/s00706-007-0817-9

3. *Abdel-Razik H.H.* // Chem. Pap. 2006. Vol. 60. N 4. P. 268. doi 10.2478/s11696-006-0046-4
4. *Glennon R.A., Rogers M.E., Bass R.G., Ryan S.B.* // J. Pharm. Sci. 1978. Vol. 67. N 12. P. 1762. doi 10.1002/jps.2600671236
5. *Draminski M., Turski K., Tateoka Y., Kimura T., Watanabe K., Kondo S., Ho I.K., Yamamoto I.* // Chem. Pharm. Bull. 1998. Vol. 46. N 9. P. 1370. doi 10.1248/cpb.46.1370
6. *Turski K., Draminski M.* // Pol. J. Chem. 1992. N 66. P. 1591.
7. *Ким Д.Г., Шмыгарев В.И.* // ХГС. 1995. Т. 31. № 2. С. 211; *Kim D.G., Shmygarev V.I.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1995. N 2. P. 183. doi 10.1007/bf01169677
8. *Studzinska R., Wroblewski M., Karczmarzka-Wodzka A., Kolodziejska R.* // Tetrahedron Lett. 2014. N 55. P. 1384. doi 10.1016/j.tetlet.2014.01.033
9. *Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z.* // J. Org. Chem. 1985. N 50. P. 764. doi 10.1021/jo00206a007
10. *Studzinska R., Wroblewski M., Draminski M.* // Heterocycles. 2008. Vol. 75. N 8. P. 1953. doi 10.3987/com-08-11365
11. *Сливка Н.Ю., Геваза Ю.И., Станинец В.И.* // ХГС. 2004. Т. 40. № 5. С. 776; *Slivka N.Yu., Gevaza Yu.I., Staninets V.I.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2004. N 5. P. 660. doi 10.1023/b:cohc.0000037323.22839.9f
12. *Фролова Т.В., Ким Д.Г.* // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2011. Вып. 9. С. 109.
13. *Frolova T.V., Kim D.G., Sharutin V.V., Osheko K.Yu.* // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. 2015. Т. 7. № 3. С. 11.
14. *Ким Д.Г., Шмыгарев В.И.* // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 1997. Вып. 2. С. 18.
15. *Ким Д.Г., Судолова Н.М., Слепухин П.А.* // ХГС. 2011. Т. 47. № 5. С. 631; *Kim D.G., Sudolova N.M., Slepukhin P.A.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2011. N 5. P. 760. doi 10.1007/s10593-011-0808-y
16. *Вершинина Е.А., Ким Д.Г., Слепухин П.А.* // ХГС. 2010. Т. 46. № 11. С. 1739; *Vershinina E.A., Kim D.G., Slepukhin P.A.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2010. N 11. P. 1415. doi 10.1007/s10593-011-0684-5

Reaction of 3-Allyl-6-methyl-2-thiouracil with Bromine and Iodine

D. G. Kim*, T. V. Frolova, K. Yu. Petrova, and V. V. Sharutin

South Ural State University, pr. Lenina 76, Chelyabinsk, 454080 Russia

**e-mail: kim_dg48@mail.ru*

Received December 27, 2018; revised December 27, 2018; accepted January 24, 2019

3-Allyl-6-methyl-2-thiouracil reacts with iodine to form 2-iodomethyl-7-methyl-5-oxo-3,5-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium iodide. The reaction with bromine leads to the formation of a mixture of 2-bromomethyl-7-methyl-5-oxo-3,5-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium and 6-bromo-2-bromomethyl-7-methyl-5-oxo-3,5-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium bromides.

Keywords: 2-thiouracil, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, 2-halomethyl-7-methyl-5-oxo-3,5-dihydro-2*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium halides