

СИНТЕЗ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 5-АЛКИЛ-6-МЕТИЛ-2-ТИОУРАЦИЛОВ

© 2020 г. А. А. Бабушкина^{a,b}, Д. М. Егоров^{b,*}, К. И. Каскевич^b

^a Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

^b Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступило в Редакцию 18 августа 2020 г.

После доработки 18 августа 2020 г.

Принято к печати 29 августа 2020 г.

Получен ряд 5-алкил-6-метил-2-тиоурацилов, дальнейшим введением которых в реакцию с диалкилхлорэтинфосфонатами синтезированы новые диалкиловые эфиры (6-алкил-5-оксо-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил)фосфоновой кислоты.

Ключевые слова: хлорэтинфосфонат, 2-тиоурацил, фосфорилирование, тиазоло[3,2-*a*]пиримидины

DOI: 10.31857/S0044460X20110116

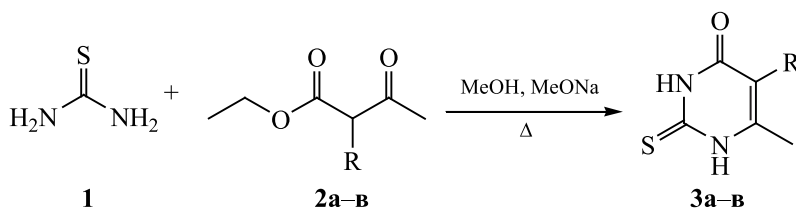
Пиримидиновое кольцо входит в состав многих лекарственных препаратов: иммуностимуляторов (метилурацил), барбитуратов (фенобарбитал, гексенал), противовирусных средств (лавимудин), противоопухолевых препаратов (фторурацил, допан). Широкий спектр биологической активности приводит к активному росту исследований, направленных на модификацию пиримидинового кольца. Одними из наиболее изучаемых производных пиримидинов являются тиазоло[3,2-*a*]пиримидины. Данный класс соединений проявляет широкий спектр биологической активности: иммуномодулирующую [1,2], противоопухолевую [3–5], антибактериальную [6, 7], психотропную [8, 9]. К препаратам тиазолопиримидинового ряда, которые используются в медицинской практике, относятся иммуномодулятор левамизол [2], препараты антипсихотического действия ритансерин [8, 9] и сетопероном [9]. Введение в тиазолопиримидиновый

фрагмент фосфонатной группировки может расширить спектр проявляемых видов биологической активности.

Основным методом получения производных тиазолопиримидинов является конденсация 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов с 1,2-дигалогеналканами и α-галогенкарбоновыми кислотами [10–12]. Альтернативным подходом является синтез с использованием галогеналкинов, заключительной стадией в этом методе является 5-*эндо-диг*-циклизация, приводящая к целевым структурам [13].

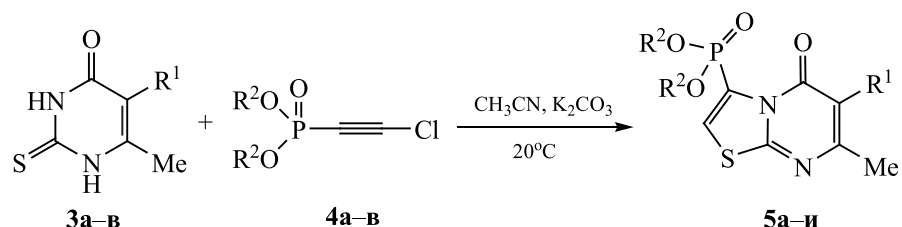
Исходные 5-алкил-6-метил-2-тиоурацилы получены по стандартной методике синтеза производных 6-метил-2-тиоурацила: конденсацией тиомочевины с 2-алкилэтилацетоацетатом при кипячении в течении 12–18 ч в метаноле в присут-

Схема 1.



R = Me (3a), Et (3б), Pr (3в).

Схема 2.



$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Me}$ (**5a**), Et (**5б**), $i\text{-Pr}$ (**5в**); $\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{Me}$ (**5г**), Et (**5д**), $i\text{-Pr}$ (**5е**); $\text{R}^1 = \text{Pr}, \text{R}^2 = \text{Me}$ (**5ж**), Et (**5з**), $i\text{-Pr}$ (**5и**).

ствии метилата натрия [14] (схема 1).

Полученные нами 5-алкил-6-метил-2-тиоурацилы **3а–в** могут существовать в виде нескольких таутомерных форм, что обусловлено подвижностью протонов у атомов азота в пиримидиновом кольце. Согласно литературными данным [15–18], наиболее термодинамически стабильной является форма 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-онов. Данные спектроскопии ЯМР соединений **3а–в** подтверждают предположение о их существовании в форме тионного таутомера. В частности, в спектрах ЯМР ^1H присутствуют слабые синглетные сигналы двух NH-групп при 12.06–12.10 и 12.28–12.31 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C имеются сигналы атомов углерода тионной и карбонильной групп при 174.11–177.44 и 161.59–162.06 м. д. соответственно.

Ранее в работах [19, 20] была показана высокая эффективность использования диалкилхлорэтинфосфонатов для получения конденсированных структур в реакциях с гетероциклическими N,S-бинуклеофилами. Новые неописанные в литературе конденсированные тиазоло[3,2-*a*]пиримидины **5а–и** были получены с высокими выходами взаимодействием 5-алкил-6-метил-2-тиоурацилов **3а–в** с диалкилхлорэтинфосфонатами **4а–в** с выходами 51–86% (схема 2).

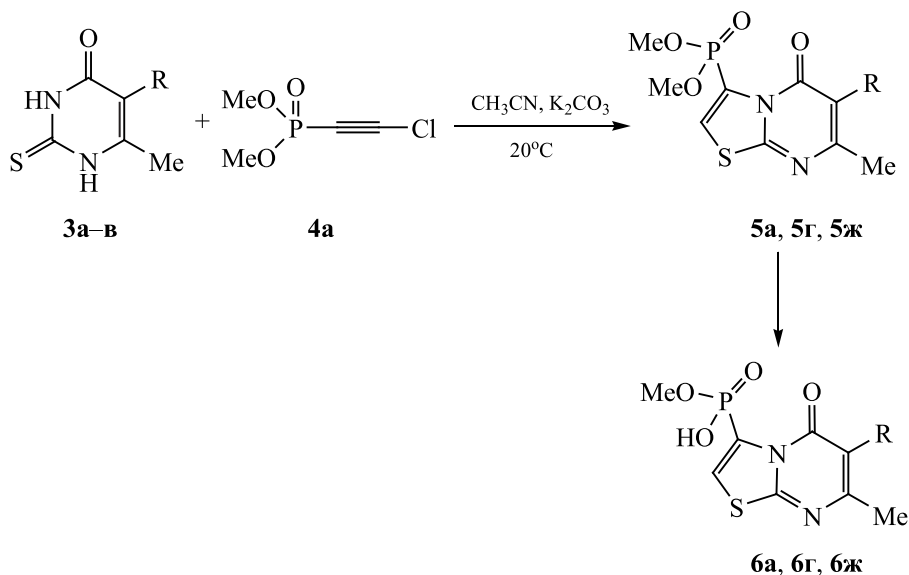
Реакцию проводили в условиях работ [19, 20]: при интенсивном перемешивании эквивалентных количеств исходных реагентов **3а–в** и **4а–в** в среде безводного ацетонитрила в присутствии 1 экв. карбоната калия при комнатной температуре. Время полного протекания реакции составляло 2–3 ч. Ход реакции контролировали методом спектроскопии ЯМР ^{31}P , окончание реакции определяли по полному исчезновению сигнала исходного диалкилхлорэтинфосфоната **4а–в**.

Известно, что 5-алкил-6-метил-2-тиоурацилы **3а–в** имеют четыре нуклеофильных центра: два атома азота N^1 и N^3 , атом серы и атом кислорода. По литературным данным [15], наиболее нуклеофильным является атом серы, меньшей нуклеофильностью обладают атомы азота, кислород практически не проявляет основных свойств. Следовательно, можно предполагать на первом этапе атаку диалкилхлорэтинфосфоната по тионному атому серы и дальнейшее протекание циклизации с участием как атома азота N^3 с образованием 5-оксо-изомера, так и с участием атома азота N^1 с образованием 7-оксо-изомера. В случае образования двух изомеров в реакционной массе в спектре ЯМР ^{31}P должно бы было наблюдаться два характерных сигнала, но этого не происходит. Только в случае реакций диалкилхлорэтинфосфоната **4а** с 5-алкил-6-метил-2-тиоурацилами **3а–в** в спектрах, действительно, наблюдаются два сигнала при 4.36–4.47 и 2.48–2.51 м. д., первый из которых соответствует продуктам реакции **5а, 5г, 5ж**, а второй, регистрирующийся в более сильном поле, – продуктам монодеалкилирования диметоксифосфонатной группы **6а, 6г, 6ж**, которые образуются из соединений **5а, 5г, 5ж** с течением времени (схема 3).

Согласно данным ЯМР ^{31}P , при взаимодействии диалкилхлорэтинфосфонатов **4б, в** с 5-алкил-6-метил-2-тиоурацилами **3а–в** образуется лишь один продукт – 5-оксо изомера, химический сдвиг фосфора которого лежит в области –0.82–1.44 м. д. Деалкилирование в этом случае не протекает.

Строение полученных соединений установлено по данным спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P . В спектре ЯМР ^{31}P соединений **5а–и** присутствуют сигналы в сильном поле $\delta_{\text{P}} -0.82-4.47$ м. д. В спектре ЯМР ^1H в слабом поле 7.68–8.07 м. д. наблюдается характерный сигнал протона у sp^2 -ги-

Схема 3.



R = Me (5а), Et (5г), *i*-Pr (5ж).

бридизованного атома углерода с небольшой константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) с ядром фосфора, $^3J_{\text{HP}} = 6.0\text{--}7.8$ Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C олефиновые углероды резонируют дублетными сигналами при 126.75–129.41 м. д. с большой КССВ $^1J_{\text{CP}} = 213.1\text{--}226.0$ Гц и при 125.21–121.98 м. д. с меньшей КССВ с ядром фосфора $^2J_{\text{CP}} = 13.6\text{--}16.4$ Гц. Дополнительно подтвердить образование 5-оксо-изомера можно на основании анализа спектров ЯМР ^{13}C . Так в случае 7-оксо-изомера в пиримидиновом фрагменте сигналы атомов углерода $\text{N}=\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}=\text{O}$ сближены и регистрируются в области 120–135 м. д., в то время как в случае 5-оксо-изомера данные сигналы сильно разнесены, и сигнал атома углерода, связанного с азотом, наблюдается в области 150–160 м. д. Сигнал другого атом углерода регистрируется в области 110–120 м. д. На основании этого, мы относим полученные соединения именно к диалкил-(6-алкил-7-метил-5-оксо-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил)фосфонатам.

Таким образом, установлено, что реакция хлорэтинфосфонатов с 5-алкил-6-метил-2-тиоурацилами протекает хемо- и региоселективно с образованием диалкил-(6-алкил-7-метил-5-оксо-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3-ил)фосфонатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay

на частотах 400.17 (^1H), 100.62 (^{13}C), 161.98 МГц (^{31}P). Температуры плавления измеряли на столике Кофлера (VEB Wägetechnik Rapido, РНМК 81/2969).

Общая методика получения соединений 3а–в.

К раствору 0.02 моль метилата натрия в 20 мл абсолютированного метанола добавляли 0.02 моль тиомочевины и 0.02 моль соответствующего 2-алкилэтилацетоацетата. Смесь кипятили в течение 12–18 ч при постоянном перемешивании. После охлаждения смесь выливали в ледяную воду и подкисляли концентрированной соляной кислотой до кислой реакции среды. Осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этилового спирта.

5,6-Диметил-2-тиоурацил (3а). Выход 56%, бесцветные кристаллы, т. пл. 278–280°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.75 с (3H, CH_3), 2.10 с (3H, CH_3), 12.10 с (1H, NH), 12.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 10.12 (CH_3), 16.44 (CH_3), 110.69 ($\text{C}=\text{O}$), 148.58 ($\text{HN}-\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 162.06 ($\text{C}=\text{O}$), 174.11 ($\text{C}=\text{S}$).

6-Метил-5-этил-2-тиоурацил (3б). Выход 59%, бесцветные кристаллы, т. пл. 215–216°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.93 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 2.12 с (3H, CH_3), 2.25 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 12.06 с (1H, NH), 12.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.31 (CH_3CH_2), 15.87 (CH_3), 17.85 (CH_3CH_2),

116.57 ($\underline{C}-C=O$), 148.36 ($HN-\underline{C}-CH_3$), 161.59 ($C=O$), 174.29 ($C=S$).

6-Метил-5-пропил-2-тиоурацил (3в). Выход 51%, бесцветные кристаллы, т. пл. 211–212°C (этанол). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.86 т (3H, \underline{CH}_3CH_2 , $^3J_{HH} = 8.0$ Гц), 1.30–1.40 м (2H, \underline{CH}_3CH_2 , $^3J_{HH} = 8.0$ Гц), 2.11 с (3H, \underline{CH}_3), 2.21 т (2H, $\underline{CH}_3CH_2CH_2$, $^3J_{HH} = 8.0$ Гц), 12.07 с (1H, NH), 12.29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 13.86 (\underline{CH}_3CH_2), 16.61 (\underline{CH}_3), 21.25 ($\underline{CH}_3\underline{C}H_2$), 31.24 ($\underline{CH}_3CH_2\underline{C}H_2$), 109.29 ($\underline{C}-C=O$), 151.37 ($HN-\underline{C}-CH_3$), 161.63 ($C=O$), 177.44 ($C=S$).

Общая методика получения соединений 5а–и. Смесь 0.001 моль соответствующего диалкилхлорэтинфосфоната **4а–в**, 0.001 моль соответствующего 2-тиоурацила **3а–в** и 0.0012 моль карбоната калия в 10 мл безводного ацетонитрила интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 2–3 ч. Степень протекания реакции контролировали методом ЯМР ^{31}P . По окончании реакции смесь фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этилацетата.

Диметил-(6,7-диметил-5-оксо-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил)фосфонат (5а). Выход 66%, бесцветные кристаллы, т. пл. 134°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.13 с (3H, \underline{CH}_3C-N), 2.36 с (3H, \underline{CH}_3), 3.96 д (6H, $POCH_3$, $^3J_{HP} = 11.6$ Гц), 7.73 д (1H, $CH=CP$, $^3J_{HP} = 7.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 11.36 (\underline{CH}_3), 22.06 (\underline{CH}_3), 54.39 д ($POCH_3$, $^2J_{CP} = 6.1$ Гц), 113.16 ($\underline{C}-C=O$), 126.19 д ($\underline{CH}=CP$, $^2J_{CP} = 13.8$ Гц), 126.79 д ($CH=CP$, $^1J_{CP} = 226.0$ Гц), 158.68 д ($N=CS$, $^3J_{CP} = 9.9$ Гц), 159.06 ($\underline{CH}_3\underline{C}N$), 159.29 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 4.45 м. д.

Диэтил-(6,7-диметил-5-оксо-6-пропил-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил)фосфонат (5б). Выход 79%, желтые кристаллы, т. пл. 82°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.42 т (6H, $POCH_2CH_3$, $^3J_{HH} = 6.8$ Гц), 2.17 с (3H, \underline{CH}_3), 2.40 с (3H, \underline{CH}_3), 4.39 д. к (4H, $POCH_2$, $^3J_{HH} = 6.8$, $^3J_{HP} = 12.4$ Гц), 7.72 д (1H, $CH=CP$, $^3J_{HP} = 6.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 11.37 (\underline{CH}_3), 16.46 д ($POCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{CP} = 5.9$ Гц), 21.71 (\underline{CH}_3), 64.02 д ($POCH_2$, $^2J_{CP} = 5.3$ Гц), 113.16 ($\underline{C}-C=O$), 125.95 д ($\underline{CH}=CP$, $^2J_{CP} = 14.4$ Гц), 128.04 д ($CH=CP$, $^1J_{CP} = 213.1$ Гц), 158.291 ($\underline{CH}_3\underline{C}N$), 158.65 ($C=O$), 158.98 д

($N=CS$, $^3J_{CP} = 10.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 1.44 м. д.

Диизопропил-(6,7-диметил-5-оксо-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил)фосфонат (5в). Выход 81%, бесцветные кристаллы, т. пл. 123°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.27 д [6H, $POCH(\underline{CH}_3)_2$, $^3J_{HH} = 6.2$ Гц], 1.32 д [6H, $POCH(\underline{CH}_3)_2$, $^3J_{HH} = 6.2$ Гц], 2.03 с (3H, \underline{CH}_3), 2.31 с (3H, \underline{CH}_3), 4.79–4.88 д. септ (2H, $POCH$, $^3J_{HH} = 6.2$, $^3J_{HP} = 12.5$ Гц), 8.02 д (1H, $CH=CP$, $^3J_{HP} = 7.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 11.51 (\underline{CH}_3), 22.22 (\underline{CH}_3), 23.91 д [$POCH(\underline{CH}_3)_2$, $^3J_{CP} = 4.7$ Гц], 24.41 д [$POCH(\underline{CH}_3)_2$, $^2J_{CP} = 4.7$ Гц], 72.34 д ($POCH$, $^2J_{CP} = 6.3$ Гц), 112.03 ($\underline{C}-C=O$), 127.80 д ($\underline{CH}=CP$, $^2J_{CP} = 14.1$ Гц), 128.12 д ($CH=CP$, $^1J_{CP} = 220.6$ Гц), 158.58 ($\underline{CH}_3\underline{C}N$), 159.03 ($C=O$), 159.80 д ($N=CS$, $^3J_{CP} = 9.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P -0.79 м. д.

Диметил-(6-этил-7-метил-5-оксо-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил)фосфонат (5г). Выход 65%, бесцветные кристаллы, т. пл. 112°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.05 т (3H, \underline{CH}_3CH_2 , $^3J_{HH} = 7.5$ Гц), 2.31 с (3H, \underline{CH}_3CN), 2.56 к (2H, \underline{CH}_3CH_2 , $^3J_{HH} = 7.5$ Гц), 3.89 д (6H, $POCH_3$, $^3J_{HP} = 11.6$ Гц), 7.68 д (1H, $CH=CP$, $^3J_{HP} = 7.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 12.66 (\underline{CH}_3CH_2), 19.17 (\underline{CH}_3CN), 21.38 ($\underline{CH}_3\underline{C}H_2$), 54.33 д ($POCH_3$, $^2J_{CP} = 6.2$ Гц), 118.89 ($\underline{C}-C=O$), 126.12 д ($\underline{CH}=CP$, $^2J_{CP} = 13.8$ Гц), 126.75 д ($CH=CP$, $^1J_{CP} = 225.8$ Гц), 158.58 ($\underline{CH}_3\underline{C}N$), 158.77 д ($N=CS$, $^3J_{CP} = 10.3$ Гц), 158.84 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 4.36 м. д.

Диэтил-(6-этил-7-метил-5-оксо-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил)фосфонат (5д). Выход 79%, бледно-желтые кристаллы, т. пл. 78°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.14 т (3H, \underline{CH}_3CH_2 , $^3J_{HH} = 7.5$ Гц), 1.40 т (6H, $POCH_2CH_3$, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц), 2.39 с (3H, \underline{CH}_3CN), 2.65 к (2H, \underline{CH}_3CH_2 , $^3J_{HH} = 7.5$ Гц), 4.38 д. к (4H, $POCH_2$, $^3J_{HH} = 7.1$, $^3J_{HP} = 14.1$ Гц), 7.70 д (1H, $CH=CP$, $^3J_{HP} = 7.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 12.74 (\underline{CH}_3CH_2), 16.45 д ($POCH_2\underline{CH}_3$, $^3J_{CP} = 6.6$ Гц), 19.29 (\underline{CH}_3CN), 21.40 ($\underline{CH}_3\underline{C}H_2$), 63.93 д ($POCH_2$, $^2J_{CP} = 6.2$ Гц), 119.05 ($\underline{C}-C=O$), 125.41 д ($\underline{CH}=CP$, $^2J_{CP} = 13.6$ Гц), 128.15 д ($CH=CP$, $^1J_{CP} = 223.3$ Гц), 158.61 ($\underline{CH}_3\underline{C}N$), 158.61 ($C=O$), 159.02 д ($N=CS$, $^3J_{CP} = 10.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 1.51 м. д.

Диизопропил-(6-этил-7-метил-5-оксо-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-3-ил)фосфонат (5е).

Выход 83%, бесцветные кристаллы, т. пл. 117°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.11 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 1.33 д [6H, $\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц], 1.41 д [6H, $\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц], 2.37 с (3H, CH_3CN), 2.52 к (2H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 5.03 д. септ (2H, POCH , $^3J_{\text{HH}} = 6.2$, $^3J_{\text{HP}} = 12.6$ Гц), 7.69 д (1H, $\text{CH}=\text{CP}$, $^3J_{\text{HP}} = 7.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.77 (CH_3CH_2), 19.33 (CH_3CN), 21.35 (CH_3CH_2), 23.81 д [$\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{CP}} = 4.7$ Гц], 24.26 д [$\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{CP}} = 4.7$ Гц], 72.81 д (POCH , $^2J_{\text{CP}} = 6.3$ Гц), 119.05 ($\text{C}=\text{C}=\text{O}$), 125.24 д ($\text{CH}=\text{CP}$, $^2J_{\text{CP}} = 13.7$ Гц), 129.37 д ($\text{CH}=\text{CP}$, $^1J_{\text{CP}} = 221.6$ Гц), 158.29 (CH_3CN), 158.50 ($\text{C}=\text{O}$), 159.26 д ($\text{N}=\text{CS}$, $^3J_{\text{CP}} = 9.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): $\delta_{\text{P}} -0.82$ м. д.

Диметил-(7-метил-5-оксо-6-пропил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3-ил)фосфонат (5ж). Выход 51%, бесцветные кристаллы, т. пл. 73°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.98 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 1.52 гекс (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 2.28 с (CH_3CN), 2.57 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 3.98 д (6H, POCH_3 , $^3J_{\text{HP}} = 11.6$ Гц), 7.72 д (1H, $\text{CH}=\text{CP}$, $^3J_{\text{HP}} = 7.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.20 (CH_3CH_2), 21.46 (CH_3CN), 21.61 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.96 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 54.37 д (POCH_3 , $^2J_{\text{CP}} = 6.2$ Гц), 119.13 ($\text{C}=\text{C}=\text{O}$), 126.00 д ($\text{CH}=\text{CP}$, $^2J_{\text{CP}} = 13.8$ Гц), 127.87 д ($\text{CH}=\text{CP}$, $^1J_{\text{CP}} = 222.2$ Гц), 157.66 (CH_3CN), 159.21 ($\text{C}=\text{O}$), 159.45 д ($\text{N}=\text{CS}$, $^3J_{\text{CP}} = 10.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): $\delta_{\text{P}} 4.47$ м. д.

Диэтил-(7-метил-5-оксо-6-пропил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3-ил)фосфонат (5з). Выход 83%, бледно-желтые кристаллы, т. пл. 95°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.93 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 1.47 т (6H, POCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.47 гекс (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 2.32 с (CH_3CN), 2.48 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 4.20 д. к (4H, POCH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^3J_{\text{HP}} = 14.2$ Гц), 8.07 д (1H, $\text{CH}=\text{CP}$, $^3J_{\text{HP}} = 7.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.40 (CH_3CH_2), 16.65 д (POCH_2CH_3 , $^3J_{\text{CP}} = 6.2$ Гц), 21.61 (CH_3CN), 21.84 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.79 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 63.71 д (POCH_2 , $^2J_{\text{CP}} = 6.1$ Гц), 116.41 ($\text{C}=\text{C}=\text{O}$), 126.92 д ($\text{CH}=\text{CP}$, $^1J_{\text{CP}} = 216.7$ Гц), 126.94 д ($\text{CH}=\text{CP}$, $^2J_{\text{CP}} = 16.4$ Гц), 158.45 (CH_3CN), 159.18 ($\text{C}=\text{O}$), 159.83 д ($\text{N}=\text{CS}$, $^3J_{\text{CP}} = 9.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): $\delta_{\text{P}} 1.28$ м. д.

Диизопропил-(7-метил-5-оксо-6-пропил-5H-тиазоло[3,2-a]пиримидин-3-ил)фосфонат

(5и). Выход 86%, бледно-желтые кристаллы, т. пл. 89°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.99 т (3H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 1.35 д [6H, $\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц], 1.43 д [6H, $\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Гц], 1.56 гекс (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 2.38 с (3H, CH_3CN), 2.59 т (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц), 5.05 д. септ (2H, POCH , $^3J_{\text{HH}} = 6.2$, $^3J_{\text{HP}} = 12.7$ Гц), 7.71 д (1H, $\text{CH}=\text{CP}$, $^3J_{\text{HP}} = 7.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.13 (CH_3CH_2), 21.62 (CH_3CN), 21.64 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 23.80 д [$\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{CP}} = 4.7$ Гц], 24.26 д [$\text{POCH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{CP}} = 4.7$ Гц], 27.93 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 72.79 д (POCH , $^2J_{\text{CP}} = 6.2$ Гц), 117.68 ($\text{C}=\text{C}=\text{O}$), 125.21 д ($\text{CH}=\text{CP}$, $^2J_{\text{CP}} = 13.6$ Гц), 129.41 д ($\text{CH}=\text{CP}$, $^1J_{\text{CP}} = 221.1$ Гц), 158.65 (CH_3CN), 158.66 ($\text{C}=\text{O}$), 159.28 д ($\text{N}=\text{CS}$, $^3J_{\text{CP}} = 9.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): $\delta_{\text{P}} -0.77$ м. д.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства науки и высшего образования (№ 785.00.X6019) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00365).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Briel D., Holzer M., Leistner S., Droessler K., Dobner B. // Pharmazie. 2003. Vol. 58. P. 759.
2. Husz H., Berko D., Kenderessy S. // Dermatol. Monatschr. 1979. Vol. 165. P. 569 – 574.
3. Shin N., Li Y.-L., Mei S., Wang K.H., Hall L., Katiyar K., Wang Q., Yang G., Rumberger B., Leffet L., He X., Rupar M., Bowman K., Favata M., Li J., Liu M., Li Y., Covington M., Koblish H., Soloviev M., Shuey D., Burn T., Diamond S., Fridman J., Combs A., Yao W., Yeleswaram S., Hollis G., Vaddi K., Huber R., Newton R., Scherle P.J. // Pharmacol. Exp. Ther. 2018. Vol. 364. P. 120. doi 10.1124/jpet.117.244947
4. Abdo N.Y.M. // Acta Chim. Slov. 2015. Vol. 62. P. 168. doi 10.17344/acsi.2014.867
5. Verma A., Sahu L., Chaudhary N., Dutta T., Dewangan D., Tripathi D.K. // Asian J. Biochem. Pharm. Res. 2012. Vol. 2. P. 1.

6. *Khobragade C.N., Bodade R.G., Konda S.G., Dawane B.S., Manwar A. V.* // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. P. 1635. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.040
7. *Mohamed M.M., Khalil A.K., Abbass E.M., El-Naggar A.M.* // Synth. Commun. 2017. Vol. 47. P. 1441. doi 10.1080/00397911.2017.1332223
8. *Velmati S., Massarotti A., Antona A., Talmon M., Fresu L.G., Galetto A.S., Baldanzi G.* // J. Enzyme. Inhib. Med. Chem. 2019. Vol. 35. P. 96. doi 10.1080/14756366.2019.1684911
9. *Hazari P.P., Pandey A., Chaturvedi S., Mishra A.K.* // Bioconj. Chem. 2017. Vol. 28. P. 2647. doi 10.1021/acs.bioconjchem.7b00243
10. *Abdel Moty S.G., Hussein M.A., Abdel Aziz S.A., Abou-Salim M.A.* // Saudi Pharm. J. 2016. Vol. 24. P. 119. doi 10.1016/j.jsps.2013.12.016
11. *Nagarajaiah H., Khazi I.M., Begum N.S.* // J. Chem. Sci. 2012. Vol. 124. P. 847. doi 10.1007/s12039-012-0271-z
12. *Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Ahmadi B.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2005. Vol. 180. P. 339. doi 10.1080/104265090508406
13. *Xiao D., Han L., Sun Q., Chen Q., Gong N., Lv Y., Li R.* // RSC Adv. 2012. Vol. 2. P. 5054. doi 10.1039/c2ra20254a
14. *Piechowicz K.A., Truong E.C., Javed K.M., Chaney R.R., Wu J.Y., Phuan P.W., Anderson M.O.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2016. Vol. 31. P. 1362. doi 10.3109/14756366.2015.1135912
15. *Худина О.Г., Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Первова М.Г., Шатунова Т.В., Борисевич С.С., Хурсан С.Л., Салютин В.И.* // ЖОрХ, 2019. Т. 55. № 6. С. 879; *Khudina O.G., Ivanova A.E., Burgart Y.V., Pervova M.G., Shatunova T.V., Borisevich S.S., Saloutin V.I.* // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. P. 782. doi 10.1134/s1070428019060071
16. *Giuliano B.M., Feyer V., Prince K.C., Coreno M., Evangelisti L., Melandri S., Caminati W.* // J. Phys. Chem. (A). 2010. Vol. 114. P. 12725. doi 10.1021/jp106883s
17. *Khvorostov A., Lapinski L., Rostkowska H., Nowak M.J.* // J. Phys. Chem. (A). 2005. Vol. 109. P. 7700. doi 10.1021/jp051940e
18. *Yekeler H.* // J. Comput. Aid. Mol. Design. 2000. Vol. 14. P. 243. doi 10.1023/a:1008132202838
19. *Egorov D.M., Piperskaya Y.L., Dogadina A.V., Svintsitskaya N.I.* // Tetrahedron Lett. 2015. Vol. 56. P. 1552. doi 10.1016/j.tetlet.2015.02.027
20. *Егоров Д.М., Бабушкина А.А., Леоненок В.Е., Чекалов А.П., Путерская Ю.Л.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 2. С. 326; *Egorov D.M., Babushkina A.A., Leonenok V.E., Chekalov A.P., Piperskaya Y.L.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 319. doi 10.1134/s1070363220020267

Synthesis and Functionalization of 5-Alkyl-6-methyl-2-thiouracils

A. A. Babushkina^{a,b}, D. M. Egorov^{b,*}, and K. I. Kaskevich^b

^a St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

^b St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: diavoly@mail.ru

Received August 18, 2020; revised August 18, 2020; accepted August 29, 2020

A number of 5-alkyl-6-methyl-2-thiouracils were obtained, the further introduction of which into the reaction with dialkyl chloroethynylphosphonates afforded a series of new dialkyl (6-alkyl-5-oxo-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3-yl)phosphonates.

Keywords: chlorethynylphosphonate, 2-thiouracil, phosphorylation, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines