

УДК 547.854.83 + 547.859.3

## ГАЛОГЕНЦИКЛИЗАЦИЯ 3-АЛЛИЛ-6-МЕТИЛ-5-ЭТИЛ-2-ТИОУРАЦИЛА

© 2019 г. Д. Г. Ким<sup>а,\*</sup>, К. Ю. Петрова<sup>а</sup>, Т. В. Фролова<sup>а</sup>, В. В. Шарутин<sup>а</sup>,  
И. Г. Овчинникова<sup>б</sup>, М. А. Ежикова<sup>б</sup>, М. И. Кодесс<sup>б</sup>

<sup>а</sup> ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (НИУ)»,  
454080, Россия, г. Челябинск, пр. им. Ленина 76

<sup>б</sup> ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН»,  
620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20  
\*e-mail: kim\_dg48@mail.ru

Поступила в редакцию 5 марта 2019 г.  
После доработки 9 апреля 2019 г.  
Принята к публикации 22 апреля 2019 г.

Взаимодействием *N*-аллилтиомочевины с этил-2-этилацетоацетатом синтезирован 3-аллил-6-метил-5-этил-2-тиоурацил, который реагирует с бромом и иодом с образованием галогенидов 2-галогенметил-7-метил-5-оксо-6-этил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния. Структуры синтезированных соединений подтверждены спектроскопией ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, масс-спектрами, элементным анализом и РСА.

**Ключевые слова:** *N*-аллилтиомочевина, этил-2-этилацетоацетат, галогениды 2-галогенметил-7-метил-5-оксо-6-этил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния, тиазоло[3,2-*a*]пиримидин, реакция гетероциклизации.

**DOI:** 10.1134/S0514749219090118

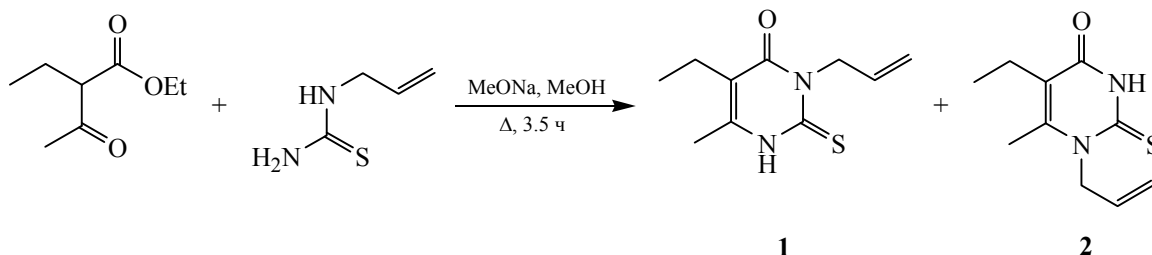
Высокую биологическую активность проявляют разнообразные производные урацила, среди которых найдены антибактериальные и активные в отношении ВИЧ средства [1–2].

В литературе имеются противоречивые данные о взаимодействии 1,3-дикарбонильных соединений с *N*-аллилтиомочевинной. Так, при взаимодействии *N*-аллилтиомочевины с этиловым эфиром 3,3-диэтоксипропановой кислоты в этаноле в присутствии серной кислоты образуется 3-аллил-2-тиоурацил, а в присутствии этилата натрия – 1-аллил-2-тиоурацил [3]. Взаимодействие *N*-аллилтиомочевины с этиловыми эфирами 3-адамантил-3-оксо-

пропановой кислоты и 5-метил-2-оксоциклогексанкарбоновой кислоты в присутствии этилата натрия приводит к образованию *N*<sup>3</sup>-изомера, а в реакции с этиловым эфиром додеканкарбоновой кислоты в аналогичных условиях образуется смесь *N*<sup>3</sup>- и *N*<sup>1</sup>-изомеров.

Нами найдено, что реакция *N*-аллилтиомочевины с этил-2-этилацетоацетатом в метаноле в присутствии метилата натрия приводит к образованию 3-аллил-6-метил-5-этил-2-тиоурацила (**1**, основной продукт) и следовых количеств 1-аллил-6-метил-5-этил-2-тиоурацила (**2**), который обнаружен методом хромато-масс-спектрометрии (ХМС) (схема 1).

Схема 1.



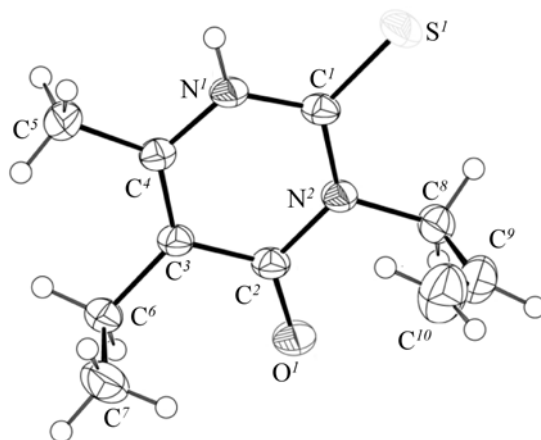


Рис. 1. Молекулярное строение соединения **1** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.



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

Тиоурацил **1** ранее был получен в работе [3] взаимодействием *N*-аллилтиомочевины с этил-2-этилацетоацетатом в этаноле в присутствии этилата натрия, но структура его не была подтверждена данными ЯМР  $^1\text{H}$  и РСА.

Кристаллы соединения **1** удалось получить перекристаллизацией из этанола и исследовать методом РСА (рис. 1).

В кристаллах соединения **1** между кислородом одной молекулы и водородом аминогруппы другой молекулы образуется водородная связь (2.11 Å), благодаря чему молекулы объединяются в псевдополимерные цепочки (рис. 2), а не в димеры, как в случае 2-аллилсульфанил-4(3*H*)-пиримидинонов [4].

Масс-спектры изомеров **1** и **2** очень близки, но есть и некоторые различия. Так, пик молекулярного

иона в соединении **1** составляет 39%, а в соединении **2** – 44% от максимального пика, которым в обоих изомерах является пик  $[M - \text{CH}_3]^+$ . По-видимому, это обусловлено тем, что при элиминировании метильного радикала образуется устойчивая тиазольная система **A** (схема 2), что характерно и для 2-аллилсульфанил-6-метил-5-этил-4-(3*H*)-пиримидинона, как показано в работе [5]. В масс-спектрах изомеров **1** и **2** имеются пики  $[M - \text{SH}]^+$  с  $m/z$  177 и пик с  $[M - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$  с  $m/z$  167.

В работе [6] было изучено взаимодействие 3-аллил-6-метил-2-тиоурацила с бромом в  $\text{CCl}_4$ . Авторы считают, что образуется 3-(2,3-дибромпропил)-6-метил-2-тиоурацил, который циклизуется под действием  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ДМФА с образованием тиазолопиримидинона. Известно также, что аллильные производные 2-тиоурацилов, незамещенные

Схема 2.

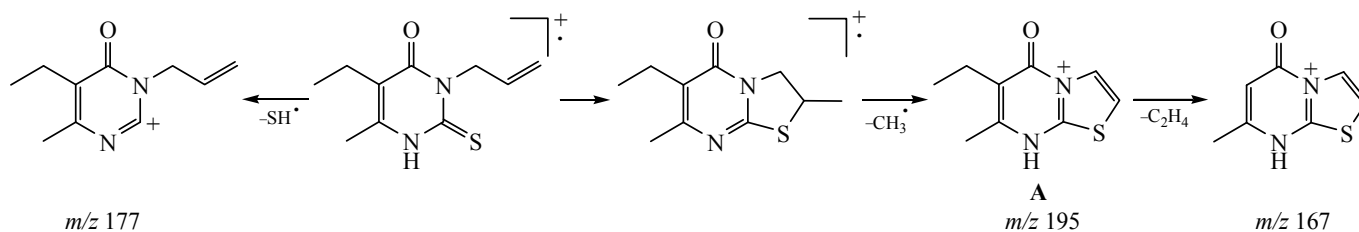
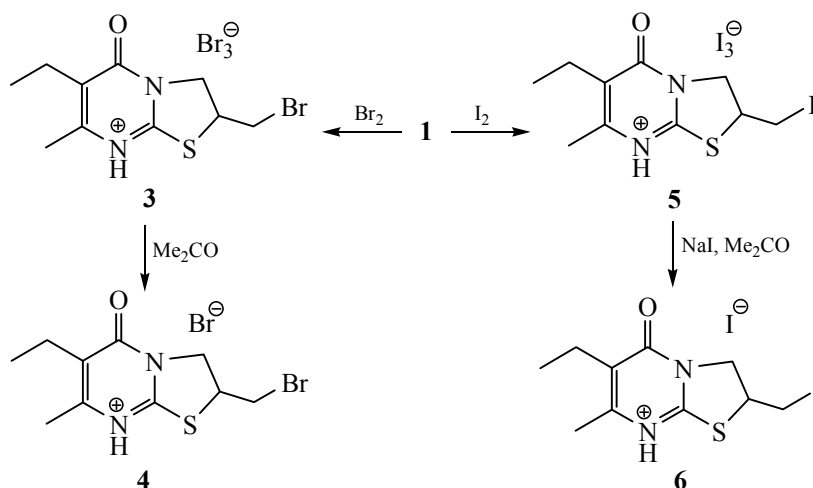
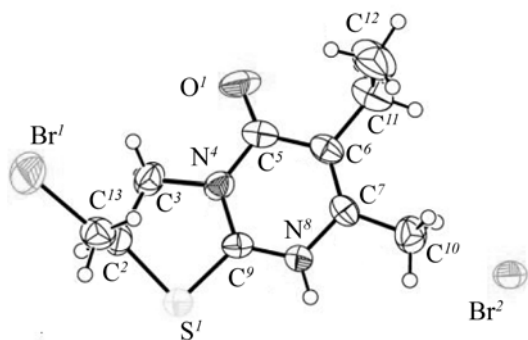


Схема 3.

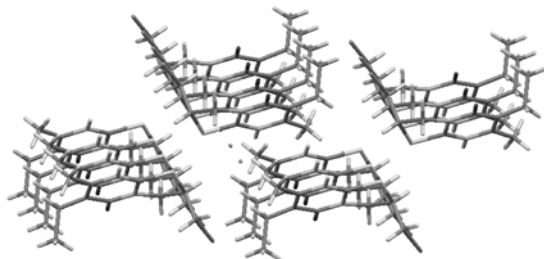


в положении 5 пиримидинового цикла реагируют с бромом как по аллильной группе, так по пиримидиновому кольцу [7].

Нами найдено, что взаимодействие соединения **1** с двухкратным избытком брома в хлороформе приводит к образованию трибромида 6-этил-2-бромметил-7-метил-5-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**3**) (схема 3), который при обработке ацетоном переходит в бромид 6-этил-2-бромметил-7-метил-5-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**4**).



**Рис. 3.** Молекулярное строение соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.



**Рис. 4.** Упаковка молекул бромида **4** в стопки в кристалле вдоль оси *a*.

Кристаллы бромида **4** были получены при перекристаллизации из уксусной кислоты и исследованы методом PCA (рис. 3).

Водородная связь в молекуле бромида **4**, согласно данным PCA, образуется между водородом NH-группы и бромид-анионом (NH $\cdots$ Br $^-$ ), длина которой составляет 2.29 Å. За счет коротких контактов между бромид-анионом и атомом серы и протоном тиазольного цикла наблюдается укладка молекул **4** в стопках в кристалле по типу «голова к голове» (рис. 4).

Реакция соединения **1** с иодом в хлороформе протекает с образованием трииодида 2-йодметил-5-оксо-7-метил-6-этил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**5**), строение которого подтверждено методом ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, включая двумерные эксперименты 2D  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  HSQC и HMBSC. Характерные химические сдвиги углеродов C $^2$  ( $\delta_{\text{C}}$  43.20 м.д.), C $^3$  ( $\delta_{\text{C}}$  53.63 м.д.) и C $^{1'}$  ( $\delta_{\text{C}}$  11.12 м.д.) отнесены на основании соответствующих корреляций в эксперименте HSQC. Сильнополный сдвиг углерода C $^{1'}$ H $_2$ -группы обусловлен стерическим экранированием атомом иода. Отнесение слабополюсных сигналов углерода в молекуле **5** подтверждено кросс-пиками, наблюдаемыми в спектре HMBSC (рис. 5).

Отметим, что спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида 6-этил-2-йодметил-7-метил-5-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **6**, полученного при обработке соли **2** иодидом натрия в ацетоне, практически идентичен спектру исходного трииодида.

Таким образом, взаимодействием *N*-аллиллио-мочевины с этил-2-этилацетоацетатом получен 3-

аллил-6-метил-5-этил-2-тиоурацил и следовые количества 1-аллил-6-метил-5-этил-2-тиоурацила, который обнаружен методом ХМС. Реакция 3-аллил-6-метил-5-этил-2-тиоурацила с бромом и иодом приводит к образованию галогенидов 6-этил-2-галогенметил-7-метил-5-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц) и  $^{13}\text{C}$  (126 МГц) записаны на приборе Bruker AVANCE-500, химические сдвиги измерены от внутреннего стандарта ТМС для  $^1\text{H}$ , и от сигнала растворителя ДМСО- $d_6$  ( $\delta_{\text{C}}$  39.5 м.д.) для ядер  $^{13}\text{C}$ . Полное отнесение сигналов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  для соединений **1**, **4**, **5** выполнено с помощью комбинации двумерных экспериментов ЯМР 2D  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  HSQC и HMBSC. Масс-спектры получены на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 UltraShimadzu (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе CarloErba EA 1108. Температуры плавления определены на приборе ПТП (М).

**3-Аллил-6-метил-5-этил-2-тиоурацил (1).** К раствору 0.35 г (15 ммоль) металлического натрия в 5 мл метанола, добавляли 0.58 г (5.0 ммоль) *N*-аллилтиомочевин и 0.81 мл (5.0 ммоль) этил-2-этилацетоацетата. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3.5 ч, после охлаждения добавляли 15 мл воды и нейтрализовывали уксусной кислотой. Выпавший белый осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.61 г (58%), белый порошок, т.пл. 177–178°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.95 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 2.16 с (3H,  $\text{C}^6-\text{CH}_3$ ), 2.30 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 4.91 д.т (2H,  $\text{H}^1$ ,  $J$  5.3, 1.5 Гц), 5.09 д.м (1H,  $\text{H}^{3b}$ ,  $J$  17.0 Гц), 5.12 д.м (1H,  $\text{H}^{3a}$ ,  $J$  10.4 Гц), 5.85 д.д.т (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  17.0, 10.4, 5.3 Гц), 12.36 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 12.75 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.35 ( $\text{C}^6-\text{CH}_3$ ), 18.19 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 47.45 ( $\text{C}^1$ ), 115.13 ( $\text{C}^5$ ), 117.17 ( $\text{C}^3$ ), 131.51 ( $\text{C}^2$ ), 146.95 ( $\text{C}^6$ ), 160.01 ( $\text{C}^4$ ), 174.49 ( $\text{C}^2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 210 (39)  $[M]^+$ , 195 (100)  $[M - \text{CH}_3]^+$ , 177 (5)  $[M - \text{SH}]^+$ , 167 (9)  $[M - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$ , 154 (5), 127 (3)  $[M - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{CH}_3]^+$ , 110 (5), 83 (8), 67 (11), 55 (6), 42 (20). Найдено, %: С, 57.09; Н, 6.72; N, 13.33.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: С, 57.11; Н, 6.71; N, 13.32.

**1-Аллил-6-метил-5-этил-2-тиоурацил (2).** Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 210 (44)  $[M]^+$ , 195 (100)  $[M - \text{CH}_3]^+$ , 177 (10)  $[M - \text{SH}]^+$ , 167 (9)  $[M - \text{CH}_3 - \text{C}_2\text{H}_4]^+$ ,

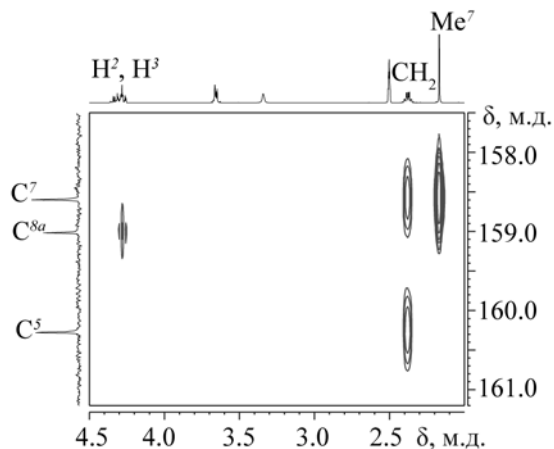


Рис. 5. Фрагмент спектра 2D  $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$  HMBSC (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) соединения **5**.

110 (7), 108 (6), 96 (8), 82 (10), 67 (11), 55 (6), 41 (25).

**Трибромид 2-бромметил-7-метил-5-оксо-6-этил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (3).** К раствору 0.103 г (0.49 ммоль) соединения **1a** в 5 мл хлороформа добавляли раствор 0.1 мл (0.98 ммоль) брома в 5 мл хлороформа и оставляли на сутки. Затем испаряли растворитель, осадок промывали диэтиловым эфиром на фильтре и сушили. Выход 0.240 г (93%), т.пл. 87–89°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.98 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 2.19 с (3H,  $\text{C}^7-\text{CH}_3$ ), 2.33–2.44 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.87–3.91 м (2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 4.34–4.43 м (3H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 12.57 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.31 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.14 ( $\text{C}^7-\text{CH}_3$ ), 36.18 ( $\text{C}^1$ ), 43.42 ( $\text{C}^2$ ), 52.21 ( $\text{C}^3$ ), 120.42 ( $\text{C}^6$ ), 157.14 ( $\text{C}^7$ ), 159.61 ( $\text{C}^{8a}$ ), 159.91 ( $\text{C}^5$ ). Найдено, %: С 22.66; Н 2.66; N 5.27.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: С 22.67; Н 2.66; N 5.29.

**Бромид 2-бромметил-7-метил-5-оксо-6-этил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (4).** 0.20 г (0.38 ммоль) трибромида **3** обрабатывали ацетоном. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили, перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 0.114 (81%), т.пл. 174–176°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.97 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 2.16 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.66 м (2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 4.28–4.31 м (3H,  $\text{NCH}_2$ ,  $\text{SCH}$ ). Найдено, %: С 32.46; Н 3.79; N 7.56.  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: С 32.45; Н 3.81; N 7.57.

**Триодид 7-метил-2-иодметил-5-оксо-6-этил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (5).** К раствору 0.103 г (0.49 ммоль) соединения **1a**

в 5 мл хлороформа добавляли раствор 0.253 мг (1.00 ммоль) иода в 5 мл хлороформа и оставляли на сутки. Затем образовавшийся маслообразный осадок промывали диэтиловым эфиром от избытка I<sub>2</sub>. Выход 0.34 г (96%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.98 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J 7.4 Гц), 2.17 с (3H, C<sup>7</sup>-Me), 2.36 д.к (1H, CH<sup>β</sup>CH<sub>3</sub>, J 16.1, 7.4 Гц), 2.39 д.к (1H, CH<sup>α</sup>CH<sub>3</sub>, J 16.1, 7.4 Гц), 3.63–3.69 м (2H, CH<sub>2</sub>I), 4.25–4.36 м (3H, H<sup>3</sup>, H<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 11.12 (C<sup>1</sup>), 12.62 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.34 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.72 (C<sup>7</sup>-CH<sub>3</sub>), 43.20 (C<sup>2</sup>), 53.63 (C<sup>3</sup>), 120.16 (C<sup>6</sup>), 158.60 (C<sup>7</sup>), 159.02 (C<sup>8a</sup>), 160.28 (C<sup>5</sup>). Найдено, %: C 16.70; H 1.97; N 3.88. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>I<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: C 16.73; H 1.97; N 3.90.

**Иодид 7-метил-2-иодметил-5-оксо-6-этил-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидиния (6).** К раствору 0.42 ммоль трииодида **4** в ацетоне добавляли NaI, отфильтровывали выпавший осадок. Выход 0.140 г (74%), т.пл. 199–201°C (разл.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.98 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J 7.4 Гц), 2.18 с (3H, C<sup>7</sup>-Me), 2.33–2.43 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.65–3.69 м (2H, CH<sub>2</sub>I), 4.26–4.38 м (3H, H<sup>3</sup>, H<sup>2</sup>), 6.43–7.86 уш.с (NH). Найдено, %: C 25.89; H 3.06; N 6.03. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: C 25.88; H 3.04; N 6.04.

**Рентгеноструктурное исследование соединений 1 и 4.** Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных [CCDC 1049301 (**1**), 1405802 (**4**)].

Рентгеноструктурный анализ (РСА) проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST фирмы Bruker (MoK<sub>α</sub>-излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus [8]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [9]. Структуры соединений определены прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Аналитические измерения выполнены на оборудовании ЦКП «Спектроскопия и анализ органических соединений» Института органического синтеза УрО РАН.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013 г., соглашение № 02.A03.21.0011) и в рамках государственного задания (номер 4.9665.2017/8.9).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wippich P., Gutschow M., Leistner S. *Synthesis*. **2000**, 5, 714. doi 10.1055/s-2000-6390
2. Youssef S.K., Ahmed R.A., Abbady M.S., Abdel-Mohsen S.A., Omar A.A. *Monatsh Chem*. **2008**, 139, 553. doi 10.1007/s00706-007-0817-9
3. Draminski M., Turski K., Tateoka Y., Kimura T., Watanabe K., Ho K.I., Yamamoto I. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1370. doi 10.1248/cpb.46.1370
4. Фролова Т.В., Ким Д.Г., Шарутин В.В., Ошеко К.Ю. *Вестн. ЮУрГУ, Сер. Хим.* **2015**, 7, 11.
5. Фролова Т.В., Анучин А.А., Бахтеева Е.И., Ким Д.Г. *Вестн. ЮУрГУ, Сер. Хим.* **2010**, 5, 29.
6. Studzinska R., Wroblewski M., Dramin'ski M. *ChemInform*. **2008**, 39. doi: 10.1002/chin.200852164.
7. Sokolov, V.B., Aksinenko A.Yu., Pushin A.N., Martynov I.V. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 1744. doi 10.1007/s11172-006-0032-6
8. Bruker. *SMART. Bruker Molecular Analysis Research Tool, Versions 5.625*, Madison, Wisconsin, USA: Bruker AXS, 2000.
9. Bruker. *SAINTPlus Data Reduction and Correction Program Versions 6.02a*, Madison, Wisconsin, USA: Bruker AXS, 2000.

## Halocyclization of 3-Allyl-6-methyl-5-ethyl-2-thiouracil

D. G. Kim<sup>a,\*</sup>, K. Yu. Petrova<sup>a</sup>, T. V. Frolova<sup>a</sup>, V. V. Sharutin<sup>a</sup>,  
I. G. Ovchinnikova<sup>b</sup>, M. A. Ezhikova<sup>b</sup>, and M. I. Kodess<sup>b</sup>

<sup>a</sup> South Ural State University, 454080, Russia, Chelyabinsk, pr. Lenina 76

<sup>b</sup> Postovsky Institute of Organic Synthesis. Ural Branch of the RAS,  
620990, Russia, Ekaterinburg, ul. S. Kovalevskoy/Akademicheskay 22/20

\*e-mail: kim\_dg48@mail.ru

Received March 5, 2019; revised April 9, 2019; accepted April 22, 2019

*N*-Allylthiourea reacts with ethyl 2-ethylacetoacetate to form 3-allyl-6-methyl-5-ethyl-2-thiouracil, which is react with iodine and bromine with the formation of 2-halomethyl-7-methyl-5-oxo-6-ethyl-3,5-dihydro-5*H*-[1,3]-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium halides. Structures of the synthesized compounds were confirmed by NMR <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, EI-MS, X-ray analyses and elemental analyses.

**Keywords:** *N*-allylthiourea, ethyl 2-ethylacetoacetate, 2-halomethyl-7-methyl-5-oxo-6-ethyl-3,5-dihydro-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium halides, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, heterocyclization reaction