

СИНТЕЗ И ГАЛОГЕНЦИКЛИЗАЦИЯ 2-БЕНЗИЛ(АЛЛИЛ)СУЛЬФАНИЛ-5-АЛЛИЛ- 6-МЕТИЛПИРИМИДИН-4(3H)-ОНОВ

© 2020 г. К. Ю. Петрова*, Д. Г. Ким, В. В. Шарутин, Д. М. Захарова

ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (НИУ)»,
454080, Россия, г. Челябинск, пр. им. Ленина 76
*e-mail: osheko_kseniya@mail.ru

Поступила в редакцию 06 июня 2019 г.
После доработки 20 ноября 2019 г.
Принята к публикации 22 ноября 2019 г.

Алкилирование 5-аллил-6-метил-2-тиоурацила бензилхлоридом и аллилбромидом протекает с образованием 2-бензил(аллил)сульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-онон. Взаимодействие 2-бензилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-она с бромом и иодом протекает с образованием замещенных фууро[2,3-d]пиримидинов. Реакция 2-аллилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-она с иодом в зависимости от условий может привести к образованию иодидов 6-аллил-3-(иодметил)-5-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния или 3,7-бис(иодметил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофууро[2,3-d]тиазоло[3,2-a]пиримидиния.

Ключевые слова: 5-аллил-6-метил-2-тиоурацил, гетероциклизация, фууро[2,3-d]пиримидин, фууро[2,3-d]-тиазоло[3,2-a]пиримидин, рентгеноструктурный анализ.

DOI: 10.31857/S051474922001005X

Высокую медико-биологическую активность проявляют разнообразные производные урацила, в частности среди них найдены вещества, обладающие противоопухолевой [1–3], антикатаболической, анаболической [4] и противовирусной активностью в отношении ВИЧ-1 в микромолярных концентрациях [5].

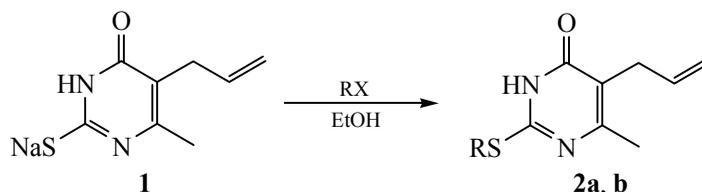
Показано, что 2-метилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-он, полученный ранее [6, 7], при взаимодействии с арилсульфенилхлоридами циклизуется с образованием замещенных фууро[2,3-d]пиримидинов [8]. При этом в литературе отсутствуют данные о получении S-бен-

зильных и S-аллильных производных и исследовании их взаимодействий с галогенами.

Нами впервые алкилированием натриевой соли 5-аллил-6-метил-2-тиоурацила (**1**) получены 2-бензилсульфанил- (**2a**) и 2-аллилсульфанил-5-аллил-6-метил-пиримидин-4(3H)-оны (**2b**) (схема 1).

В масс-спектрах соединений **2a**, **b** присутствуют пики молекулярных ионов. Этот пик обладает максимальной интенсивностью в случае бензилсульфида **2a**. Максимальной интенсивностью в случае аллилсульфида **2b** обладает пик с m/z 207, который обусловлен образованием тиазолопиримидинона А (схема 2).

Схема 1.



R = CH₂C₆H₅, X = Br (**2a**); R = CH₂CH=CH₂, X = Cl (**2b**).

Схема 2.

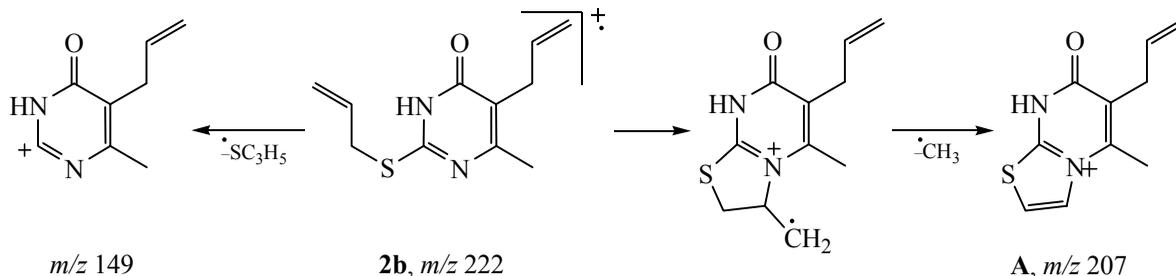
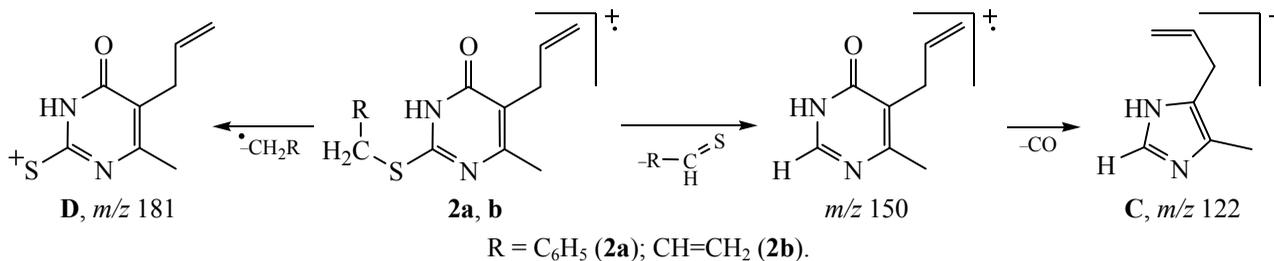


Схема 3.



В масс-спектрах соединений **2a, b** проявляется тенденция к образованию пиков с m/z 122, принадлежащих имидазолу **C** (схема 3), а также к образованию пиков с m/z 181, свидетельствующих о разрыве C–S связи и образовании катионов типа **D**.

В масс-спектре бензилсульфида **2a** пик с m/z 195 свидетельствует об отрыве фенил-радикала, а пик с m/z 239 – о перегруппировке бензильного радикала с атома серы на атом азота и элиминировании $\cdot SH$ (схема 4).

Взаимодействие сульфида **2a** с галогенами теоретически может идти по нескольким направ-

лениям: с образованием фуранового цикла или продукта присоединения галогена по двойной связи.

Найдено, что взаимодействие бензилсульфида **2a** с иодом и бромом приводит к образованию 2-бензилсульфанил-6-галогенметил-4-метил-5,6-дигидрофурано[2,3-*d*]пиримидинов **3, 4** (схема 5).

Структура соединения **3** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА). В кристалле существуют межмолекулярные короткие контакты между *орто*-фенильным углеродом C^{14} и водородом группы C^5H_2 (2.88 Å), а также между

Схема 4.

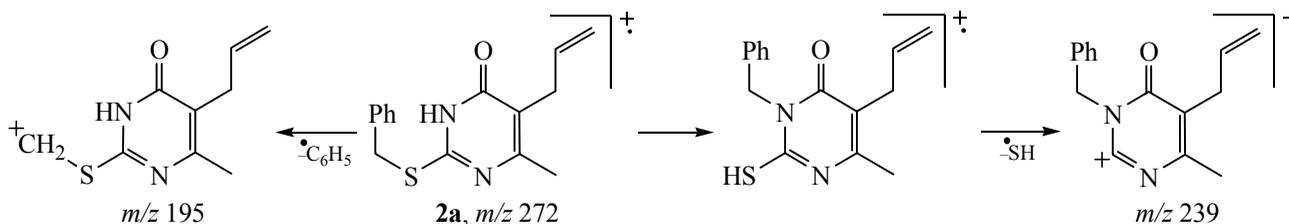
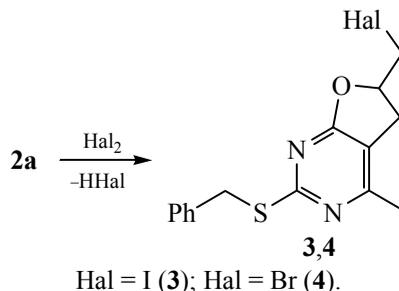


Схема 5.



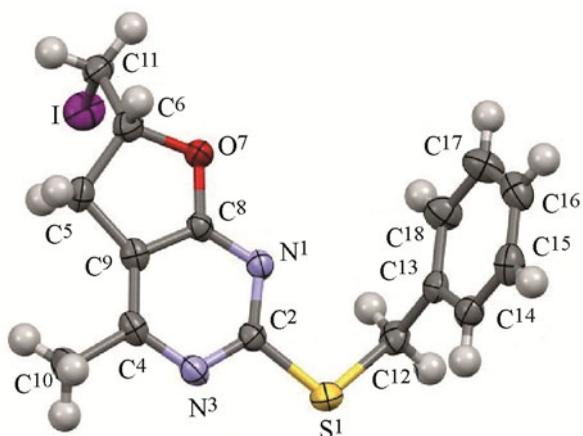


Рис. 1. Молекулярное строение соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

азотом N³ одной молекулы и атомом водорода, находящемся при углероде C⁶ другой молекулы (2.71 Å) (рис. 1, 2).

В масс-спектре фуру[2,3-*d*]пиримидина **3** присутствует пик молекулярного иона с *m/z* 398, максимальной интенсивностью обладает пик с *m/z* 91, принадлежащий тропилий-катиону. Пики с *m/z* 271 и 148 свидетельствуют об образовании катионов **E** и **F** соответственно (схема 6).

Взаимодействие аллилсульфида **2b** с иодом в CH₂Cl₂ при соотношении 1:2 протекает с образованием смеси иодидов 6-аллил-3-иодметил-5-

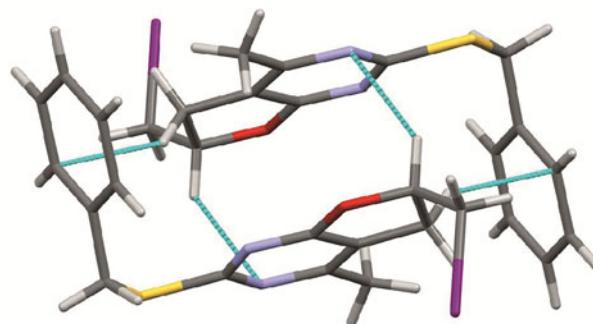
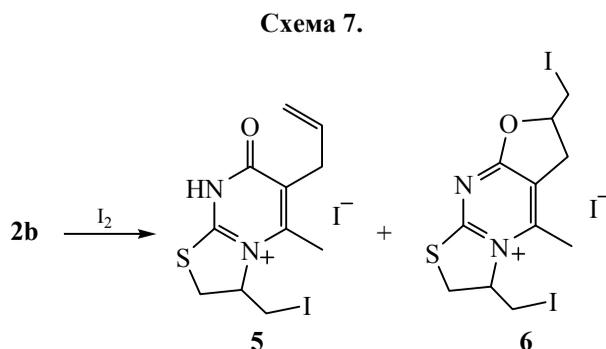
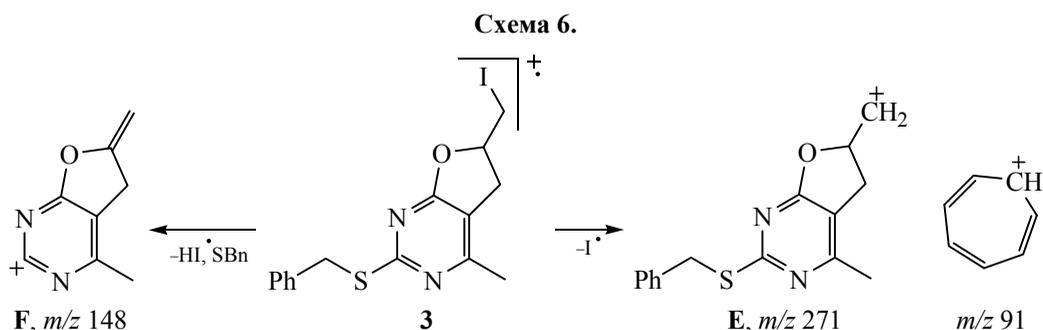


Рис. 2. Упаковка молекул в кристаллах соединения **3**.

метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]-пиримидиния (**5**) и 3,7-бис(иодметил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофуру[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**6**) (схема 7).

Важно отметить, что при осуществлении реакции аллилсульфида **2b** с иодом в диэтиловом эфире при эквимольном соотношении происходит образование только одного продукта – фуру[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина (**6**). По-видимому, это обусловлено низкой растворимостью исходного аллилсульфида **2b** и высокой растворимостью промежуточного тиазолопиримидина **5** в диэтиловом эфире.

Таким образом, взаимодействием 5-аллил-6-метил-2-тиоурацила с бензилхлоридом и аллилбромидом в водно-спиртовой среде при нагревании



получены 2-бензилсульфанил- и 2-аллилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-оны. Галогенизация 2-бензилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она приводит к образованию 2-бензилсульфанил-6-галогенметил-4-метил-5,6-дигидрофуоро[2,3-*d*]пиримидина. Иодциклизация 2-аллилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-она в диэтиловом эфире приводит к образованию фуоро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Проведение реакции в дихлорметане приводит к образованию смеси иодидов 6-аллил-3-иодметил-5-метил-7-оксо-2,3,8-тригидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния и 3,7-бис(иодметил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофуоро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) соединений **2a**, **b**, **5**, **6** записаны на приборе Bruker DRX-400 (США), спектры ЯМР ^1H (400 МГц) соединений **3**, **4** – на приборе Bruker AVANCE-500 (США), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 UltraShimadzu (ЭУ, 70 эВ) (Япония). Элементный анализ выполнен на анализаторе CarloErba EA 1108 (Испания). Температуры плавления определены на приборе ПТП (М) (Россия). Растворители предварительно очищались перегонкой. Аллилбромид (99%) и бензилхлорид (99%) приобретены у компании Alfa Aesar.

РСА проведен на автоматическом четырехкрупном дифрактометре D8 QUEST фирмы Bruker (МоК $_{\alpha}$ -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 [9]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [10]. Структура соединения определена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1913598).

Натриевая соль 5-аллил-6-метил-2-тиоурацила (1) получена по методу [6].

Соединения 2a, b (общая методика). К раствору 0.408 г (2 ммоль) натриевой соли 5-аллил-6-

метил-2-тиоурацила в 10 мл воды добавляли раствор 2 ммоль бензилхлорида или аллилбромид в 1 мл этанола. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке при нагревании до 50°C в течение 2 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из метанола.

2-Бензилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-он (2a). Выход 0.230 г (42%), белые кристаллы, т.пл. 140–142°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.23 с (3H, CH₃), 3.13 д (2H, CH₂, *J* 6.1 Гц), 4.38 с (2H, SCH₂), 4.97 д.д (2H, =CH₂, *J* 10.3, 16.6 Гц), 5.78 д.д.т (1H, =CH, *J* 6.1, 10.3, 16.6 Гц), 7.24–7.42 м (5H, Ph). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 272 (100) [*M*]⁺, 252 (5.4), 239 (41.9) [*M* – SH]⁺, 195 (5.8) [*M* – C₆H₅]⁺, 181 (9.5) [*M* – CH₂C₆H₅]⁺, 150 (5.1) [C₈H₁₀N₂O]⁺, 122 (5.8) [C₇H₁₀N₂]⁺, 105 (5.4), 91 (56.9), 79 (5.1), 77 (12.2), 65 (10.9), 53 (5.1), 51 (6.5). Найдено, %: С 66.18; Н 5.94; N 10.28. С₁₅H₁₆N₂OS. Вычислено, %: С 66.15; Н 5.92; N 10.29.

2-Аллилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-он (2b). Выход 0.210 г (47%), белые кристаллы, т.пл. 110–113°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.29 с (CH₃), 3.29 д (2H, CCH₂, *J* 6.0 Гц), 3.86 д (2H, SCH₂, *J* 6.9 Гц), 5.05 д.д (2H, =CH₂, *J* 9.2, 16.3 Гц), 5.16 д (1H, =CHH, *J* 9.9 Гц), 5.33 д (1H, =CHH, *J* 16.9 Гц), 5.89 д.д.т (1H, CH, *J* 6.0, 9.2, 16.3 Гц), 5.95 д.д.т (1H, CH, *J* 6.9, 9.9, 16.9 Гц). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 222 (47.6) [*M*]⁺, 221 (33.3), 207 (100) [*M* – CH₃]⁺, 195 (7.1), 190 (45.7), 181 (40.5) [*M* – C₃H₅]⁺, 180 (80.9), 164 (12.9), 161 (11.9), 150 (5.0) [C₈H₁₀N₂O]⁺, 149 (5.7) [C₈H₉N₂O]⁺, 136 (9.5), 122 (54.8) [C₇H₁₀N₂]⁺, 107 (16.7), 105 (6.7), 94 (38.1), 86 (5.7), 81 (26.2), 79 (50.0), 77 (49.6), 67 (19.0), 65 (9.5), 53 (48.1), 41 (62.9), 39 (45.2). Найдено, %: С 59.44; Н 6.34; N 12.58. С₁₁H₁₄N₂OS. Вычислено, %: С 59.43; Н 6.35; N 12.60.

2-Бензилсульфанил-6-иодметил-4-метил-5,6-дигидрофуоро[2,3-*d*]пиримидин (3). К раствору 0.094 г (0.37 ммоль) иода в 5 мл изопропилового спирта добавляли раствор 0.100 г (0.37 ммоль) соединения **2a** в 2 мл изопропилового спирта и оставляли на 48 ч. Затем медленно испаряли растворитель, образующиеся кристаллы отфильтровывали и сушили. Выход 0.030 г (41%), желтые кристаллы, т.пл. 116–118°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.33 с (3H, CH₃), 2.86–2.91 м (1H, CHH), 3.34–3.39 м (1H, CHH), 3.54–3.62 м (2H, CH₂I), 4.33 с (1H, SCHH), 4.34 с (1H, SCHH), 4.96–

5.02 м (1H, CH), 7.21–7.39 м (5H, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 398 (40.7) $[M]^+$, 276 (5.2) $[M - C_7H_7S]^+$, 272 (13.4), 271 (67.7) $[M - I]^+$, 239 (6.8), 238 (38.3), 237 (5.3), 223 (11.6), 148 (8.7) $[M - C_7H_8S - HI]^+$, 122 (11.0), 121 (17.8), 108 (5.5), 107 (18.1), 106 (5.8), 94 (7.2), 92 (10.7), 91 (100) $[CH_2Ph]^+$, 89 (6.0), 86 (6.9), 81 (6.4), 80 (6.9), 79 (17.4), 78 (9.2), 77 (21.0) $[Ph]^+$, 67 (8.6), 66 (5.4), 65 (35.5), 63 (5.8), 53 (18.4), 52 (8.5), 51 (10.3), 45 (10.5), 42 (7.6), 41 (8.1), 39 (14.1). Найдено, %: С 45.23; Н 3.82; N 7.01. $C_{15}H_{15}IN_2OS$. Вычислено, %: С 45.24; Н 3.80; N 7.03.

2-Бензилсульфанил-6-бромметил-4-метил-5,6-дигидрофуоро[2,3-*d*]пиримидин (4). К раствору 0.02 мл (0.37 ммоль) брома в 5 мл хлороформа добавляли раствор 0.100 г (0.37 ммоль) соединения **2a** в 2 мл хлороформа и оставляли на 48 ч. Испаряли растворитель, промывали диэтиловым эфиром и сушили. Выход 0.115 г (89%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.00–3.05 м (1H, СНН), 3.37–3.42 м (1H, СНН), 3.78–3.88 м (2H, CH_2Br), 4.34–4.41 м (2H, SCH_2), 5.27–5.32 м (1H, CH), 7.20–7.40 м (5H, Ph). Найдено, %: С 51.32; Н 4.30; N 7.97. $C_{15}H_{15}BrN_2OS$. Вычислено, %: С 51.29; Н 4.30; N 7.98.

Иодид 3,7-бис(иодметил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофуоро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (6). К раствору 0.057 г (0.23 ммоль) иода в 5 мл диэтилового эфира добавляли раствор 0.050 г (0.23 ммоль) соединения **2b** в 2 мл диэтилового эфира и оставляли на 48 ч при $-10^\circ C$. Отфильтровывали образующийся осадок и сушили. Выход 0.055 г (40%), коричневый порошок, т.пл. $78-80^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.67 с (3H, CH_3), 3.01–3.10 м (1H, СНН), 3.51–3.57 м (1H, СНН), 3.64–3.69 м (4H, $CCCH_2$, CH_2I), 3.78–3.81 м (1H, СНН), 4.08–4.15 м (1H, СНН), 5.37–5.45 м (1H, NCH), 5.65–5.70 м (1H, OCH). Найдено, %: С 21.97; Н 2.17; N 4.63. $C_{11}H_{13}I_3N_2OS$. Вычислено, %: С 21.95; Н 2.18; N 4.65.

Взаимодействие 2-аллилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-она с иодом в дихлорметане. К раствору 0.254 г (1 ммоль) иода в 5 мл дихлорметана добавляли раствор 0.111 г (0.5 ммоль) соединения **2b** в 2 мл дихлорметана и оставляли на 48 ч. Испаряли растворитель, образующееся масло растворяли в ацетоне, добавляли NaI и отфильт-

ровывали 0.300 г (выход 45%) смеси иодидов 6-аллил-3-иодметил-5-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**5**) и 3,7-бис(иодметил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофуоро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**6**) в соотношении 1.5:1.

Иодид 6-аллил-3-иодметил-5-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (5) (в смеси с 6). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.32 с (3H, CH_3), 3.02–3.09 м (2H, $CCCH_2$), 3.68–3.85 м (4H, SCH_2 , CH_2I), 4.91–5.05 м (2H, $=CH_2$), 5.18–5.26 м (1H, NCH), 5.70–5.79 м (1H, $=CH$).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания № 4.9665.2017/8.9.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Преображенская М.Н. *XTC*. **1985**, *1*, 18–31. [Preobrazhenskaya M.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, *21*, 13–24.] doi 10.1007/BF00505892
2. Семенов Н.Н. *Вместе против рака*. **2008**, *1*, 20–25.
3. Гришина Т.П. *РМЖ*. **2004**, *11*, 685–688.
4. Петров В. И., Гаевый М.Д., Гаевая Л.М. *Основы фармакотерапии и клинической фармакологии*. Ред. М.И. Тарасова. Ростов: Феникс, **2010**, *3*, 800.
5. Сим О.Г. Дис. ... канд. фарм. наук. Волгоград. **2006**.
6. Johnson T.B., Hill A.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1914**, *36*, 364–372. doi 10.1021/ja02179a016
7. Senda Sh., Suzui A. *Chem. Pharm. Bull.* **1958**, *5*, 476–479. doi 10.1248/cpb.6.476
8. Васьевиц А.И., Вовк М.В. *ЖОрХ*. **2017**, *2*, 271–276. [Vas'kevich A.I. Vovk M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *2*, 270–276.] doi 10.1134/s1070428017020221
9. Bruker, **2000**, SMART. Bruker Molecular Analysis Research Tool, Versions 5.625, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.
10. Bruker, **2000**, SAINTPlus Data Reduction and Correction Program Versions 6.02a, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.

Synthesis and Halocyclization of 2-Benzyl(allyl)sulfanyl-5-allyl-6-methylpyrimidin-4(3*H*)-ones

K. Yu. Petrova*, D. G. Kim, V.V. Sharutin, and D. M. Zakharova

South-Ural State University (NPU), 454080, Russia, Chelyabinsk, pr. Lenina 76

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

Received June 6, 2019; revised November 20, 2019; accepted November 22, 2019

Alkylation of 5-allyl-6-methyl-2-thiouracil by benzylchloride and allylbromide yields 2-benzyl(allyl)sulfanyl-5-allyl-6-methylpyrimidin-4(3*H*)-ones. The interaction of 2-benzylsulfanyl-5-allyl-6-methylpyrimidin-4(3*H*)-one with bromine or iodine gives substituted furo[2,3-*d*]pyrimidine. The reactions of 2-benzylsulfanyl-5-allyl-6-methylpyrimidin-4(3*H*)-ones with iodine depending on conditions lead to the formation of 6-allyl-3-(iodomethyl)-5-methyl-7-oxo-2,3,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium or 3,7-bis(iodomethyl)-5-methyl-2,3,6,7-tetrahydrofuro[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium iodides.

Keywords: 5-allyl-6-methyl-2-thiouracil, heterocyclization, furo[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, furo[2,3-*d*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine, X-ray analysis