

Л. М. Синеговская<sup>1\*</sup>, В. А. Шагун<sup>1</sup>, Е. П. Леванова<sup>1</sup>,  
Н. А. Корчевин<sup>1</sup>, И. Б. Розенцвейг<sup>1</sup>, В. И. Смирнов<sup>1</sup>

### СПЕКТРАЛЬНОЕ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ХЛОРИДА *S*-(2-ХЛОРПРОП-2-ЕН-1-ИЛ)ИЗОТИУРОНИЯ С АЦЕТИЛАЦЕТОНОМ

Методами квантовой химии и УФ, ИК спектроскопии изучены реакции хлорида *S*-(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)изотиуруния с ацетилацетоном в уксусной кислоте. В рамках метода DFT(B3LYP) исследовано влияние растворителя на термодинамические и кинетические характеристики реакции образования 4,6-диметил-2-[(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)сульфанил]пиримидина.

**Ключевые слова:** ацетилацетон, хлорид *S*-(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)изотиуруния, 4,6-диметил-2-[(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)сульфанил]пиримидин, ИК спектроскопия, квантово-химические расчёты, масс-спектрометрия, УФ спектроскопия.

Пиримидины принадлежат к одному из важных классов гетероароматических соединений [1–6] и находят широкое применение в качестве эффективных фармацевтических веществ [5], в частности противомикробных средств и фунгицидов [7], а также являются строительными блоками при получении материалов для современных технологий [8]. Производные пиримидина привлекают пристальное внимание в качестве базовых объектов для создания новых биологически активных веществ [3, 9–15]. Пиримидиновый цикл является структурным звеном нуклеиновых кислот, витаминов, антибиотиков [1–6].

Среди разнообразных практически важных производных пиримидинового ряда большое значение имеют 2-(органилсульфанил)пиримидины. Сочетание в структуре этих соединений фармакофорных пиримидинового и сульфанильного фрагментов обеспечивает биологическую активность различного типа, и именно в ряду сульфанилзамещённых пиримидинов обнаружены представители, проявляющие свойства антагонистов рецепторов [16], оказывающие влияние на гидролитические превращения АТФ [17], пролиферативную активность и метаболизм клеток [18]. Сульфанилпиримидины проявляют активность против ВИЧ [19–21], оказывают противовоспалительное [22–23], противораковое [24] и противодиабетическое [25] действие.

Следует отметить, что сульфанилпиримидины являются интересными объектами теоретических исследований [26], а также важными, часто незаменимыми реагентами в химии пиримидиновых соединений. Хорошо известен синтез биологически активных аминопиримидинов, основанный на превращениях сульфанилпиримидинов [27–34]. Описаны процессы селективного кросс-сочетания с участием сульфанилпиримидинового фрагмента [35] и реакции, в которых пиримидиновый фрагмент играет роль уходящей группы, что открывает пути к селективному получению труднодоступных полизамещённых алкенов [36, 37].

Обычно производные пиримидина получают конденсацией β-дикарбонильных соединений с мочевиной, тиомочевиной, формамидом или их

синтетическими эквивалентами [1]. 2-(Органилсульфанил)пиримидины могут быть синтезированы реакцией  $\beta$ -дикетонов с органилизотиуриониевыми солями [38].

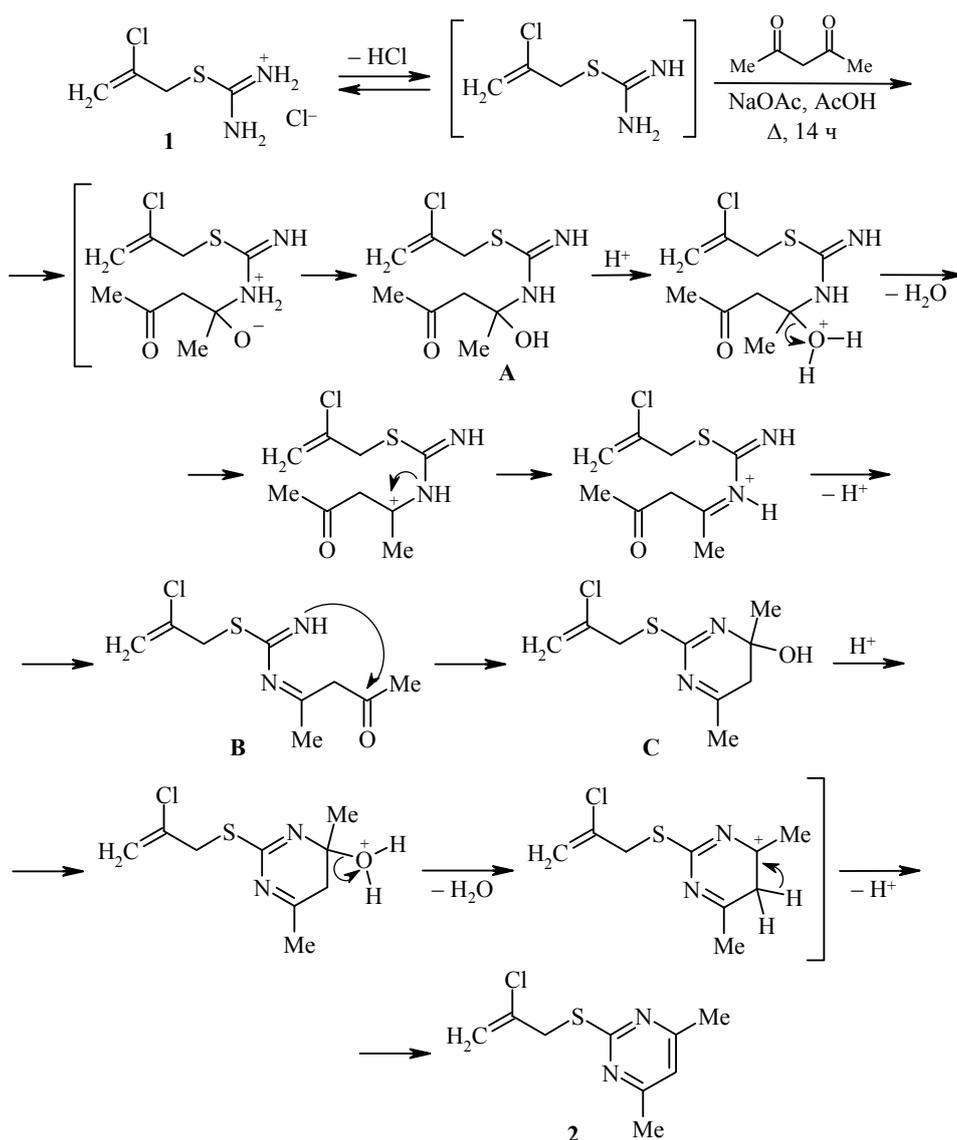
Малоизученными представителями замещённых сульфанилпиримидинов являются хлорпропенилсульфанилпиримидины [39], которые из-за наличия в структуре фармакофорных и синтетически привлекательных фрагментов перспективны для исследований биологической активности и реакционной способности. Помимо атома серы, способного подвергаться окислению и образовывать илиды, а также кратных связей, открывающих широкие возможности для процессов присоединения, замещённые хлорпропенилсульфиды содержат ещё и атомы хлора, что позволяет осуществлять реакции элиминирования и замещения. Важно, что соединения такого типа могут быть получены на основе доступного серосодержащего и галогенорганического сырья, в том числе на базе отходов хлорорганических производств. Одним из таких отходов является 2,3-дихлорпропен. Поиск путей рационального использования компонентов дихлорпропеновой фракции отходов производства эпихлоргидрина является актуальной задачей [40].

Вследствие высокой медико-биологической значимости сульфанилпиримидинов актуальной фундаментальной задачей является исследование механизма их образования.

В настоящей работе на примере реакции хлорида *S*-(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)изотиуриония (**1**) с ацетилацетоном методами квантовой химии, ИК и УФ спектроскопии исследован механизм конденсации *S*-(органил)изотиуриониевых солей с  $\beta$ -дикетонами. Показано влияние особенностей промежуточных стадий процесса на образование 4,6-диметил-2-[(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)сульфанил]-пиримидина (**2**). Синтезированный хлорпропенилсульфанилпиримидин **2** необходим для изучения инсектоакарицидной активности и для осуществления последующих превращений с участием хлорпропенильного фрагмента с целью получения ацетиленовых и других функционализированных сульфидов, содержащих пиримидиновые фрагменты, а также аннелированных производных пиримидинового ряда, что является предметом дальнейших исследований.

Методом УФ спектроскопии изучена реакция изотиуриониевой соли **1** с ацетилацетоном в уксусной кислоте (рис. 1). В УФ спектрах соединения **1** и ацетилацетона наблюдаются плечо при 220 нм и полоса поглощения при 274 нм низкой интенсивности (рис. 1, вставка: *a*, *b*, *c*). Из реакционной смеси, полученной по описанной в экспериментальной части методике, отбирали пробы (0.01 мл), которые разбавляли уксусной кислотой (2 мл) и анализировали их методом УФ спектроскопии (рис. 1).

Анализ полученных данных свидетельствует, что в начальный момент при температуре 25 °С в спектре реакционной смеси соединения **1** с ацетилацетоном наблюдается полоса поглощения при 275 нм слабой интенсивности (рис. 1, кривая 1, оптическая плотность *A* 0.033). Через 10 мин при 45 °С интенсивность этой полосы незначительно увеличилась (рис. 1, кривая 2, *A* 0.1). Эта полоса обусловлена  $n \rightarrow \pi^*$ -переходом в карбонильной группе ацетилацетона [41]. Через 1 ч при температуре 80 °С наряду с полосой поглощения при 275 нм появляется новая полоса с отчётливым максимумом при 248 нм (рис. 1, кривая 3). В течение 8 ч происходит образование промежуточных



продуктов **A** и **B**, содержащих кратные связи C=N, группу C=O, и циклического интермедиата 4,6-диметил-(2-[(хлорпроп-2-ен-1-ил)сульфанил]-4,5-дигидропиримидин-4-ола (**C**) с сопряжёнными связями C=N, а также, по-видимому, нельзя исключить и формирование ароматического продукта **2**. Интенсивность наблюдаемых полос поглощения, относящихся к электронным переходам  $n \rightarrow \pi^*$  и  $\pi \rightarrow \pi^*$  в группе C=O (интермедиаты **A** и **B**), в "диеновой системе" интермедиата **C** и пиримидиновом цикле продукта **2**, увеличивается. Дальнейший рост температуры приводит и к увеличению концентрации соединения **2** в реакционной смеси (табл. 1). Через 1 ч при 80 °C концентрация продукта **2** в реакционной смеси становится равной  $\sim 0.20 \cdot 10^{-3}$  моль/л, а через 8 ч –  $\sim 0.95 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Затем при температуре 117 °C в течение 6 ч (промежуток времени от 8 до 14 ч) концентрации исходных продуктов **1** и ацетилаcetона становятся незначительными, что указывает на образование пиримидинового производного **2** ( $c \sim 0.99 \cdot 10^{-3}$  моль/л). В УФ спектре выделённого продукта **2** в уксусной кислоте длинноволновая полоса испытывает

батохромный сдвиг в 7 нм ( $\sim 910 \text{ см}^{-1}$ ) по сравнению с полосой поглощения продукта в реакционной смеси (275 нм), обусловленный, по-видимому, различием  $\pi$ -электронных систем циклов дигидропиримидин-4-ола **1** и пиримидина **2**, что свидетельствует об ароматизации пиридинового цикла в последнем. УФ спектр выделённого соединения **2** представлен на рис. 1 (вставка: *d*). Выход продукта **2** составляет 88%.

Спектры поглощения соединения **1** и ацетилацетона не перекрываются (рис. 1, вставка: для сравнения приведены спектры водных растворов *a* и *b*, так как уксусная кислота прозрачна только с 240 нм), поэтому сравнение оптических плотностей поглощения исследуемой пробы ( $A_X$ ) и стандартного раствора ( $A_{СТ}$ ) выделенного образца **2** с известной концентрацией при 248 нм позволяет рассчитать изменение концентрации соединения **2** в реакционной смеси по формуле:  $c_X = c_{СТ} \cdot A_X / A_{СТ}$ , где  $c_{СТ}$  – концентрация стандартного раствора **2** (см. табл. 1 и экспериментальную часть).

Результаты УФ спектров подтверждаются данными ИК спектроскопии. В ИК спектрах уксусной кислоты и ацетилацетона присутствует дублет ( $\nu \text{ C=O}$ ) с максимумами при 1758, 1713 и 1729, 1710  $\text{см}^{-1}$  соответственно, поэтому судить об изменении интенсивности поглощения карбонильной группы ацетилацетона, к сожалению, невозможно. Однако в ИК спектрах соединения **1** и ацетилацетона, а также уксусной кислоты в области 1600–1400  $\text{см}^{-1}$  отсутствуют полосы поглощения. В спектрах исходной пробы, отобранной из реакционной смеси при 25 °С, а также и через 10 мин (45 °С) изменений в данной области спектра не наблюдается. Только через 1 ч при температуре 80 °С появляются полосы поглощения при 1583 и 1536  $\text{см}^{-1}$ , интенсивность которых растёт с увеличением температуры до 117 °С. Согласно данным [42, 43], эти волновые числа соответствуют валентным колебаниям связи  $\text{C=C}$  пиримидинового цикла, что указывает на образование продукта **2**.

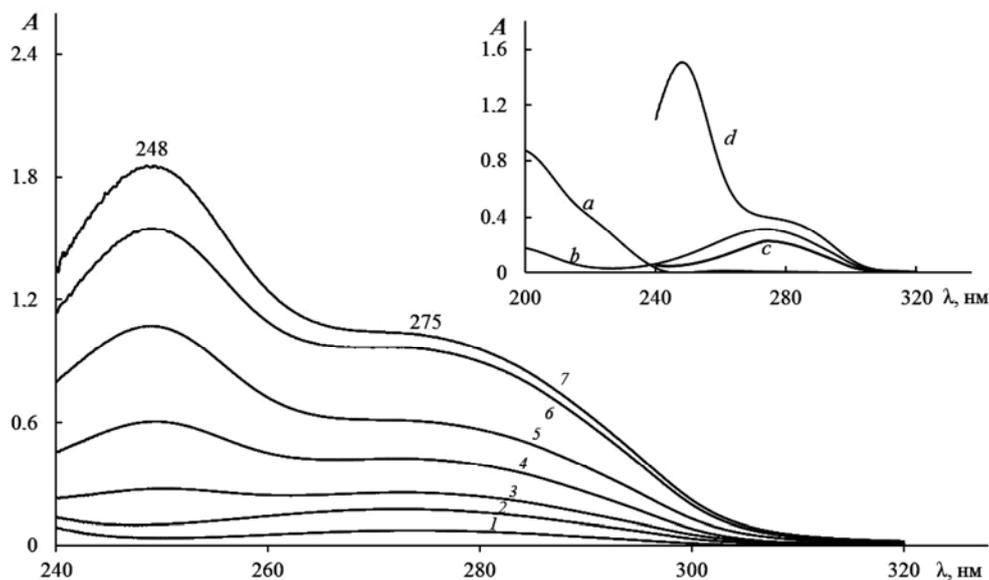


Рис. 1. УФ спектры поглощения реакционной смеси соединения **1** и ацетилацетона в присутствии NaOAc в AcOH. Спектры зарегистрированы в начальный момент времени при 25 °С (кривая 1), через 10 мин при 45 °С (2), через 1 ч при 80 °С (3), через 1.5 ч при 100 °С (4), через 3 ч при 115 °С (5), через 8 ч при 117 °С (6), через 14 ч при 117 °С (7). На вставке приведены УФ спектры водных растворов, *d* 0.1 см: (*a*) соединения **1**, (*b*) ацетилацетона ( $c$  0.015 моль/л,  $\lambda$  273 нм,  $\lg \epsilon$  2.04), (*c*) ацетилацетона (в уксусной кислоте,  $c$  0.019 моль/л,  $\lambda$  275 нм,  $\lg \epsilon$  2.08), (*d*) соединения **2** (в AcOH,  $c$  0.0009 моль/л,  $\lambda$  248 нм,  $\lg \epsilon$  4.22 и 281 нм,  $\lg \epsilon$  3.62)

**Изменение концентрации продукта 2 в реакции  
соединения 1 с ацетилацетоном от времени (t) и температуры (T)**

<i>t</i> , ч	<i>T</i> , °С	<i>A<sub>x</sub></i>	<i>c<sub>x</sub></i> · 10 <sup>3</sup> , моль/л
0	25	0.033	0.02
0.16	45	0.067	0.04
1.0	80	0.330	0.20
1.5	100	0.502	0.30
3.0	115	1.055	0.63
5.0	116	1.507	0.90
8.0	117	1.590	0.95
10	117	1.607	0.96
12	117	1.641	0.98
14	118	1.857	1.10

Таким образом, исследуемая реакция между соединением **1** и ацетилацетоном в кислой среде приводит к образованию конечного продукта **2**. Механизм реакции предполагает, что образующийся промежуточный продукт **B** претерпевает внутримолекулярную циклизацию, приводящую к интермедиату **C**, и в дальнейшем – к образованию соединения **2**, строение которого доказано методами ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H синтезированного продукта **2** присутствуют сигналы протона H-5, групп CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub> (синглеты) и =CH<sub>2</sub> (мультиплет). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C также подтверждает структуру соединения **2**. В масс-спектре электронной ионизации продукта **2** содержится пик протонированного молекулярного иона [M+H]<sup>+</sup> с *m/z* 215 (для изотопа <sup>35</sup>Cl), соответствующий структуре соединения **2**, а также интенсивный пик осколочного иона [M-Cl]<sup>+</sup> с *m/z* 179.

Влияние молекулы растворителя на термодинамические и кинетические характеристики отдельных стадий реакции **A** → **2** + 2H<sub>2</sub>O оценено с использованием квантово-химического метода моделирования. Анализ потенциальных поверхностей, инициируемых прототропными сдвигами, процессов элиминирования молекулы воды (**A** → **B** + H<sub>2</sub>O и **C** → **2** + H<sub>2</sub>O) и процесса циклизации (**B** → **C**) проведён как для изолированных состояний интермедиатов **A**, **B** и **C**, так и при участии молекулы растворителя (уксусной кислоты). Роль растворителя в процессе формирования соединения **2** сводится в основном к его участию в качестве молекулы-медиатора, способной содействовать прототропному сдвигу в интермедиатах **A**, **B** и **C**.

Интермедиат **A** является структурно нежестким соединением. Анализ потенциальной поверхности ротационной изомерии интермедиата позволил локализовать наиболее устойчивый ротамер, стабилизированный внутримолекулярной связью OH...O (структура **A**, рис. 2), длина которой составляет 2.130 Å. Полученная структура использована в качестве стартового состояния при проведении последующих расчётов.

Реакция **A** → **B** + H<sub>2</sub>O протекает согласованно (одностадийно). На градиентной линии, которая соединяет исходный интермедиат и продукты, стационарное состояние, отвечающее биполярной структуре, не обнаружено. 1,3-Прототропный сдвиг и элиминирование молекулы воды протекает через переходное состояние (**TS1**) с преодолением барьера ( $\Delta E^{\#}_1$ ) в 45.2 ккал/моль. Структура переходного состояния приведена на рис. 2. Тепловой эффект реакции составляет 2.3 ккал/моль (табл. 2).

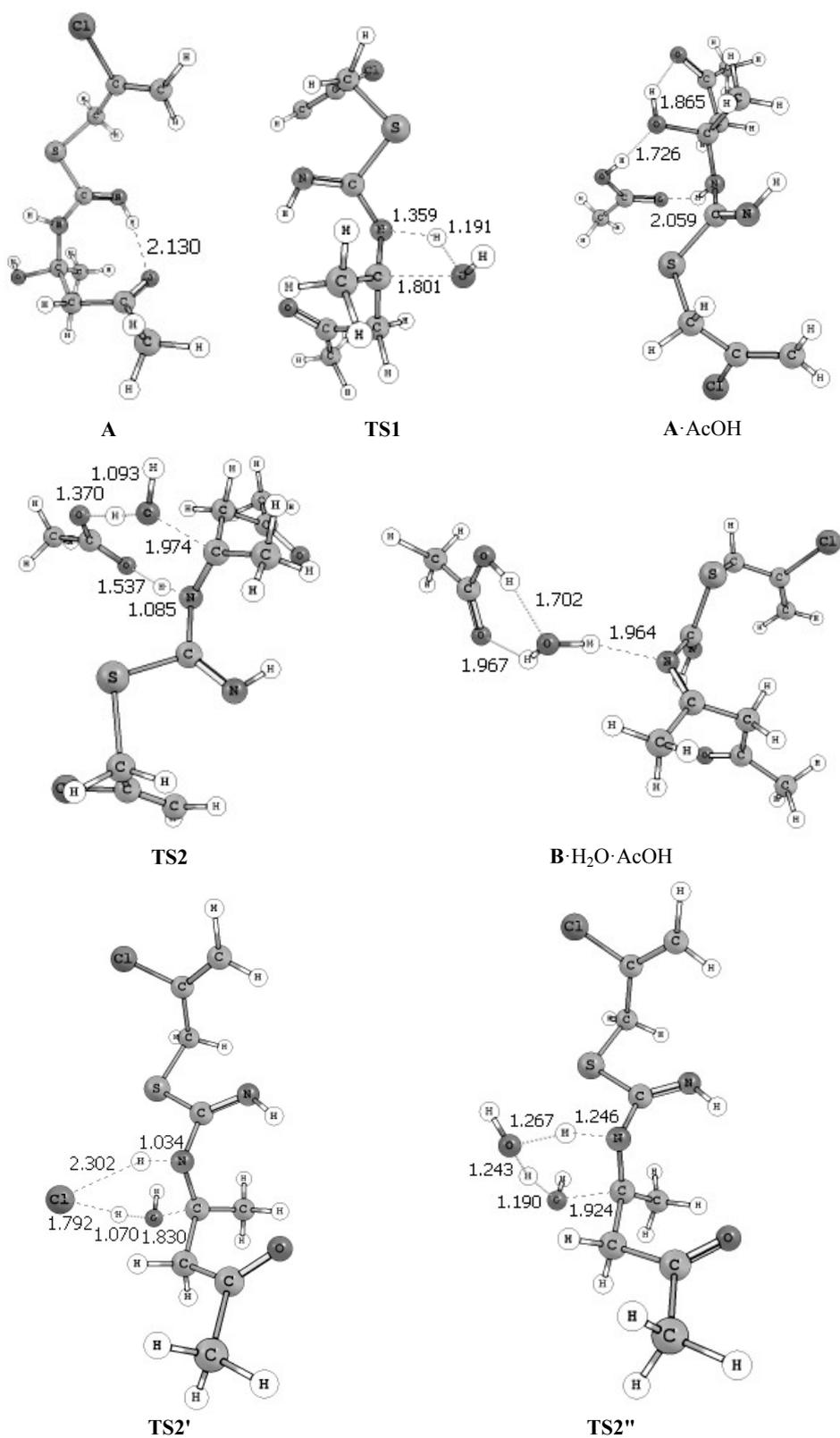


Рис.2. Молекулярные структуры ключевых состояний в реакции образования интермедиата **B**. Расстояния даны в Å

Молекула растворителя, взаимодействуя с интермедиатом **A**, образует устойчивый ассоциат (рис. 2, структура **A**·AcOH). Тепловой эффект его образования ( $\Delta E_0^1$ ), оценённый как разность полных энергий оптимальных состояний ассоциата и входящих в его состав соединений, равен 16.4 ккал/моль. Высокая энергия стабилизации обусловлена образованием межмолекулярных водородных связей  $\text{NH}\cdots\text{O}$  и  $\text{OH}\cdots\text{O}$ , длина которых соответственно 2.059 и 1.726 Å (рис. 2). Элиминирование воды в ассоциате **A**·AcOH, аналогично газофазному элиминированию в реакции  $\mathbf{A} \rightarrow \mathbf{B} + \text{H}_2\text{O}$ , является согласованным процессом. На потенциальной поверхности реакции  $\mathbf{A} \cdot \text{AcOH} \rightarrow \mathbf{B} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{AcOH}$  не обнаружено стационарных состояний, отвечающих структуре ассоциата, представленного в виде ионной пары  $\text{AH}^+ \cdot \text{AcO}^-$ . Структура переходного состояния **TS2** приведена на рис. 2. Значение полученного барьера ( $\Delta E_2^\#$ ) составляет 21.1 ккал/моль, что существенно ниже барьера реакции (**TS1**), протекающей без участия молекулы-медиатора (табл. 2, рис. 3).

Потенциально в качестве молекулы-медиатора, промотирующей процесс элиминирования, наряду с молекулой растворителя, могут выступать присутствующие в реакционной среде молекулы воды и, возможно, хлористого водорода. Как показали расчёты, замена уксусной кислоты на HCl или H<sub>2</sub>O не приводит к значительным изменениям барьера элиминирования воды. Реакция  $\mathbf{A} \cdot \text{HCl} \rightarrow \mathbf{B} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$  протекает через переходное состояние **TS2'** с преодолением барьера в 20.7 ккал/моль, а реализация реакции  $\mathbf{A} \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \mathbf{B} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  требует преодоление более высокого барьера (**TS2''**), значение которого составляет 21.5 ккал/моль. Молекулярные структуры переходных состояний **TS2'** и **TS2''** приведены на рис. 2.

Т а б л и ц а 2

Полная энергия ( $E_{\text{tot}}$ , а. е.<sup>\*</sup>), относительная энергия ( $\Delta E$ , ккал/моль), мнимая или наименьшая гармоническая частота ( $i\omega/\omega_1$ , см<sup>-1</sup>) ключевых структур, полученных в процессе образования соединения 2

Структура	$-E_{\text{tot}}$	$\Delta E$	$i\omega/\omega_1$	Структура	$-E_{\text{tot}}$	$\Delta E$	$i\omega/\omega_1$
С участием медиатора (X = AcOH)				В отсутствии медиатора			
<b>A</b> ·X	1699.13215	0.00**	14	<b>A</b>	1470.07970	0.00* <sup>4</sup>	16
<b>TS2</b>	1699.09848	21.13**	<i>i</i> 308	<b>TS1</b>	1470.00772	45.17* <sup>4</sup>	<i>i</i> 1696
<b>B</b> ·H <sub>2</sub> O·X	1699.12808	2.55**	10	<b>B</b> ·H <sub>2</sub> O	1470.07598	2.33* <sup>4</sup>	20
<b>B</b> ·X	1622.71455	0.00***	18	<b>B</b>	1393.66951	0.00* <sup>5</sup>	28
<b>TS4</b>	1622.68628	17.74***	<i>i</i> 754	<b>TS3</b>	1393.61235	35.87* <sup>5</sup>	<i>i</i> 1409
<b>C</b> ·X	1622.72088	-3.97***	20	<b>C</b>	1393.67117	-1.04* <sup>5</sup>	17
<b>TS6'</b>	1622.71357	0.61***	<i>i</i> 149	<b>TS5</b>	1393.60932	38.81* <sup>5</sup>	<i>i</i> 1776
<b>(C·X)'</b>	1622.71887	2.71***	19	<b>2</b> ·H <sub>2</sub> O	1393.70410	-20.67* <sup>5</sup>	30
<b>TS6''</b>	1622.67568	24.39***	<i>i</i> 314				
<b>2</b> ·H <sub>2</sub> O·X	1622.75077	-22.73***	12				

\* С учётом энергии нулевых гармонических колебаний, 1 а. е. = 627.506 ккал/моль.

\*\* Относительно структуры **A**·X (X = AcOH).

\*\*\* Относительно структуры **B**·X.

\*<sup>4</sup> Относительно интермедиата **A**.

\*<sup>5</sup> Относительно интермедиата **B**.

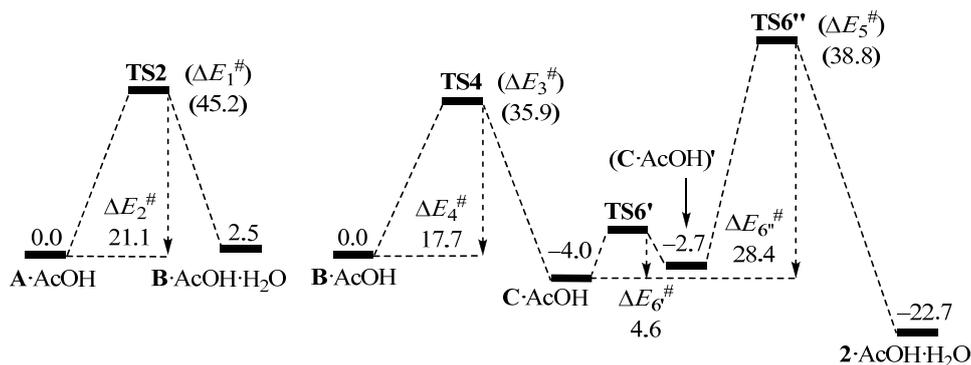


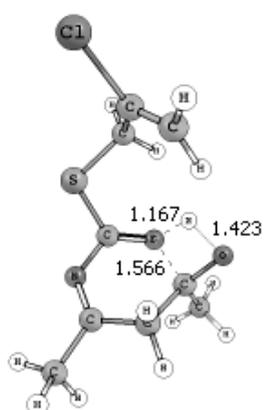
Рис. 3. Схематическое представление энергетического профиля процесса образования соединения **2** при участии молекулы растворителя (AcOH), по данным B3LYP/6-31G(d,p), цифры – в ккал/моль. В скобках приведены значения барьеров в процессах, протекающих без участия молекулы растворителя

Образование шестичленного гетероцикла в интермедиате **B** (стадия **B** → **C**) как без участия, так и с участием молекулы растворителя протекает согласованно. В изолированном состоянии процесс циклизации связан с 1,7-прототропным сдвигом, который инициирует формирование новой связи C–N, приводящей к замыканию гетероцикла. Реакция протекает через переходное состояние **TS3**, структура которого приведена на рис. 4, с преодолением барьера ( $\Delta E_3^\ddagger$ ) в 35.9 ккал/моль (табл. 2). Полученное значение на 9.3 ккал/моль ниже барьера первой стадии реакции (**A** → **B** + H<sub>2</sub>O). Тепловой эффект реакции **B** → **C** составляет –1.0 ккал/моль.

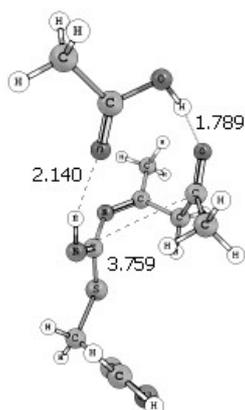
Тепловой эффект образования предреакционного бимолекулярного комплекса **B·AcOH** составляет 13.8 ккал/моль. Аналогично рассмотренному выше ассоциату **A·AcOH**, устойчивость предреакционной молекулярной системы **B·AcOH** связана с образованием межмолекулярных водородных связей NH···O и OH···O, длина которых составляет соответственно 2.140 и 1.789 Å (рис. 4). Формирование гетероцикла протекает через переходное состояние **TS4** (рис. 4) с преодолением барьера в 17.7 ккал/моль (рис. 3). Полученный барьер практически в два раза ниже барьера непромотируемой циклизации (**TS3**) и на 3.4 ккал/моль ниже барьера (**TS2**) первой стадии. Полный тепловой эффект второй стадии реакции с участием молекулы растворителя составляет –4.0 ккал/моль (рис. 3).

Образование соединения **2** на стадии **C** → **2** + H<sub>2</sub>O, аналогично первой стадии (**A** → **B** + H<sub>2</sub>O), инициирует 1,3-прототропный сдвиг. Барьер элиминирования молекулы воды ( $\Delta E_5^\ddagger = 38.8$  ккал/моль, **TS5**, рис. 4) выше барьера циклизации (**TS3**) на 2.9 ккал/моль и ниже барьера элиминирования воды первой стадии (**TS1**) на 6.4 ккал/моль (табл. 2). Понижение барьера **TS5**, в сравнении с **TS1**, по-видимому, связано с эффектом повышения ароматичности гетероцикла в переходном состоянии. Стадия **C** → **2** + H<sub>2</sub>O является наиболее экзотермичной, её тепловой эффект составляет –20.7 ккал/моль (табл. 2).

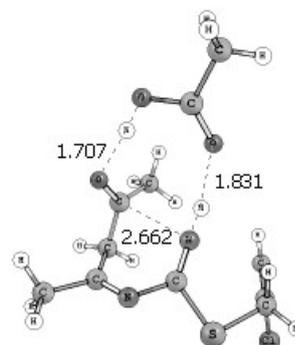
Интермедиат **C**, взаимодействуя с молекулой растворителя, образует устойчивый ассоциат **C·AcOH** с тепловым эффектом в 14.4 ккал/моль. Стабилизация связана с образованием межмолекулярных водородных связей OH···O, длина которых составляет 1.783 и 1.954 Å (рис. 4). Элиминирование



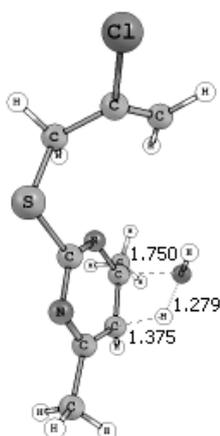
TS3



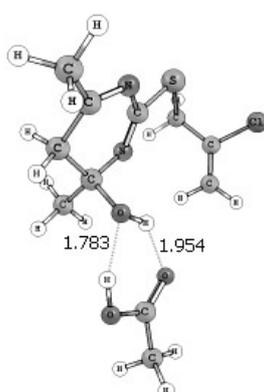
B·AcOH



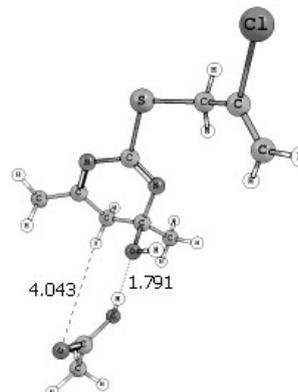
TS4



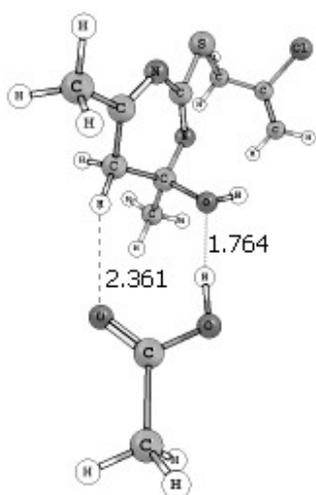
TS5



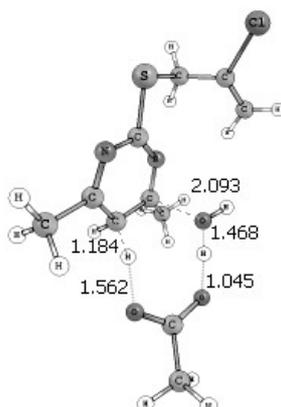
C·AcOH



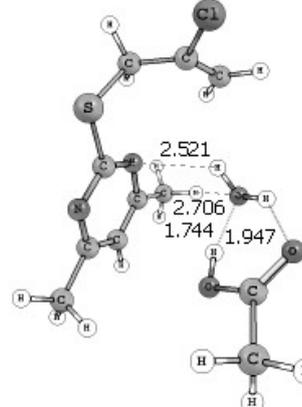
TS6'



(C·AcOH)'



TS6''



2·H<sub>2</sub>O·AcOH

Рис.4. Молекулярные структуры ключевых состояний в реакции образования интермедиата С и соединения 2. Расстояния даны в Å

воды в ассоциате  $C \cdot AcOH$  протекает в два этапа (рис. 3). На первом этапе происходит изменение конфигурационного состояния ассоциата, который переходит в термодинамически менее выгодное (на 1.3 ккал/моль) стационарное состояние  $(C \cdot AcOH)'$ , стабилизированное водородной связью  $OH \cdots O$  (1.764 Å) и донорно-акцепторным взаимодействием  $O \cdots HC$  (2.361 Å) (рис. 3, структура  $(C \cdot AcOH)'$ ). Барьер перегруппировки ( $TS6'$ , рис. 4) составляет 4.6 ккал/моль. На втором этапе через переходное состояние ( $TS6''$ , рис. 3) с преодолением барьера в 25.7 ккал/моль в ассоциате  $(C \cdot AcOH)'$  происходит согласованное элиминирование молекулы воды. Более высокое значение барьера  $TS6''$ , в сравнении с барьерами первых стадий реакции  $TS2$  и  $TS4$ , связано с изменением маршрута прототропного сдвига. В реакциях  $A \cdot AcOH \rightarrow B \cdot H_2O \cdot AcOH$  и  $B \cdot MeCOOH \rightarrow C \cdot MeCOOH$  прототропные сдвиги происходят вдоль линий водородных связей, в то время как в реакции  $C \cdot AcOH \rightarrow 2 \cdot H_2O \cdot AcOH$  миграция одного из протонов происходит по направлению донорно-акцепторного взаимодействия и связана с разрывом прочной связи  $H-C$ . Тем не менее полученный барьер ( $TS6''$ ) значительно ниже (~10 ккал/моль) барьера непрототируемой реакции ( $TS5$ ). Полученные термодинамические и кинетические характеристики стадий реакции (рис. 3) указывают на то, что наиболее вероятным экспериментально наблюдаемым интермедиатом (рис. 1) является интермедиат  $C$ .

В целом, в сравнении с газофазным процессом, участие кислотного катализатора приводит к смене лимитирующей стадии реакции и значительному понижению активационных барьеров. Наиболее значимое понижение наблюдается на первой и второй стадиях реакции, где происходит их практически двукратное снижение.

Таким образом, спектральными и квантово-химическими методами установлен механизм кислотно-катализируемой гетероциклизации *S*-(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)изотиурония с ацетилацетоном. Процесс протекает через образование интермедиата 4,6-диметил-(2-[(хлорпроп-2-ен-1-ил)сульфанил]-4,5-дигидропиримидин-4-ола. Рассчитаны основные термодинамические и кинетические параметры реакции.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры поглощения зарегистрированы на спектрофотометре Lambda 35 Perkin Elmer. ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Vertex-70 Bruker в тонком слое. Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в  $CDCl_3$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр записан на хромато-масс-спектрометре Agilent 5975 (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Flash 1112 Series EA. В синтезе использована уксусная кислота марки ХЧ (ЗАО Вектон).

Квантово-химические расчёты выполнены с помощью программного комплекса Gaussian 09 [44] в базисном наборе 6-31G(d,p). Расчёты молекулярных структур проведены в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием метода B3LYP. Стационарные точки идентифицированы анализом матрицы Гессе. Поиск и локализация переходных состояний (TS) проведена методом синхронного транзита QST [45]. Анализ частот колебаний в седловой точке и соответствие критических точек градиентной линии, их соединяющей, проведён методом внутренней координаты реакции (IRC). Все расчёты выполнены для газовой фазы. В расчётах в качестве кислотного катализатора использована уксусная кислота.

**4,6-Диметил-2-[(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)сульфанил]пиримидин (2).** К смеси 2.5 г (13.4 ммоль) изотиуриновой соли **1**, 2.19 г (27 ммоль) безводного NaOAc и 20 мл (351 ммоль) ледяной AcOH в течение 10 мин при перемешивании добавляют по каплям 2.67 г (27 ммоль) ацетилацетона. Полученную смесь кипятят в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают ледяной AcOH. Фильтрат и промывную уксусную кислоту объединяют и упаривают при 40 мм рт. ст. Остаток растворяют в воде, экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, экстракт сушат над MgSO<sub>4</sub>, растворитель упаривают. Полученный продукт перегоняют в вакууме. Выход 2.53 г (88%), светло-жёлтая жидкость, т. кип. 117–120 °С (2 мм рт. ст.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 1632 (ν C=CH<sub>2</sub>), 1583, 1536 (ν C=C кольца), 1435, 1267, 1122, 889 (δ C–H кольца), 952, 866 (δ =CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.37 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 4.08 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 5.24–5.26 (1H, м, =CH<sub>2</sub>); 5.53–5.55 (1H, м, =CH<sub>2</sub>); 6.69 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 23.7 (2CH<sub>3</sub>); 38.0 (SCH<sub>2</sub>); 114.4 (=CH<sub>2</sub>); 115.9 (C-5); 138.2 (C–Cl); 167.0 (C-4,6); 169.4 (C-2). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %) (для изотопа <sup>35</sup>Cl): 215 [M+H]<sup>+</sup> (2), 179 [M–Cl]<sup>+</sup> (55), 165 (1), 146 [M–Cl–SH]<sup>+</sup> (5), 120 [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (8), 107 [C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (6), 93 [C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (3), 82 [C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup> (6), 67 [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (13), 53 [C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (1). Найдено, %: C 50.68; H 5.39; Cl 16.72; N 13.21; S 14.53. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 50.35; H 5.16; Cl 16.51; N 13.05; S 14.93.

**Методика получения спектральных данных.** Из реакционной смеси отбирают пробы по 0.01 мл, разбавляют 2 мл AcOH и записывают УФ спектры (*d* 0.1 см). ИК спектры проб, отобранных из реакционной смеси через 0.16, 1, 2, 3, 5, 8, 10, 12 и 14 ч, регистрируют в тонком слое между окнами из CaF<sub>2</sub>.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дж. Джоуль, Г. Смит, *Основы химии гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1975, с. 158.
2. Т. Джилкрист, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1996, с. 464.
3. Е. В. Королева, К. Н. Гусак, Ж. В. Игнатович, *Успехи химии*, **79**, 720 (2010).
4. I. M. Lagoja, *Chem. Biodiversity*, **2**, 1 (2005).
5. Ф. Х. Камилов, Д. Н. Лазарева, В. В. Плечев, *Пиримидины и их применение в медицине*, Башк. гос. мед. ин-т, Уфа, 1992.
6. S. R. Walker, E. J. Carter, B. C. Huff, J. C. Morris, *Chem. Rev.*, **109**, 3080 (2009).
7. N. Ingarsal, G. Saravanan, P. Amutha, S. Nagarajan, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 517 (2007).
8. S. Achelle, N. Plé, *Curr. Org. Synth.*, **9**, 163 (2012).
9. K. M. Amin, F. M. Awadalla, A. A. M. Eissa, S. M. Abou-Seri, G. S. Hassan, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 6087 (2011).
10. O. Bruno, C. Brullo, S. Schenone, F. Bondavalli, A. Ranise, M. Tognolini, V. Ballabeni, E. Barocelli, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 553 (2004).
11. Y. M. Elkholy, M. A. Morsy, *Molecules*, **11**, 890 (2006).
12. О. А. Осипов, П. П. Пурьгин, А. В. Дубищев, А. А. Осипов, *Вестн. СамГУ – Естественнонауч. сер.*, **89**, № 8, 167 (2011).
13. L. Cordeu, E. Cubedo, E. Bandrés, A. Rebollo, X. Sáenz, H. Chozas, M. V. Domínguez, M. Echeverría, B. Mendivil, C. Sanmartin, J. A. Palop, M. Font, J. García-Foncillas, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 1659 (2007).
14. K. M. Amin, M. M. Hanna, H. E. Abo-Youssef, R. F. George, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 4572 (2009).
15. L. S. Ramesh, I. S. Varsha, D. J. Ganesh, B. W. Jyoti, *Med. Chem. Res.*, **21**, 1825 (2012).
16. B. Cosimelli, G. Greco, M. Ehlardo, E. Novellino, F. Da Settimo, S. Taliani, C. La Motta, M. Bellandi, T. Tuccinardi, A. Martinelli, O. Ciampi, M. L. Trincavelli, C. Martini, *J. Med. Chem.*, **51**, 1764 (2008).

17. S. R. Cechin, M. R. C. Schetinger, N. Zanatta, C. C. Madruga, I. L. Pacholski, D. C. Flores, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, V. M. Morsch, *Chem. Res. Toxicol.*, **16**, 1433 (2003).
18. N. D. D'Angelo, T.-S. Kim, K. Andrews, S. K. Booker, S. Caenepeel, K. Chen, D. D'Amico, D. Freeman, J. Jiang, L. Liu, J. D. McCarter, T. San Miguel, E. L. Mullady, M. Schrag, R. Subramanian, J. Tang, R. C. Wahl, L. Wang, D. A. Whittington, T. Wu, N. Xi, Y. Xu, P. Yakowec, K. Yang, L. P. Zalameda, N. Zhang, P. Hughes, M. H. Norman, *J. Med. Chem.*, **54**, 1789 (2011).
19. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. G. Loi, E. Tramontano, M. E. Marongiu, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **42**, 619 (1999).
20. A. Mai, G. Sbardella, M. Artico, R. Ragno, S. Massa, E. Novellino, G. Greco, A. Lavecchia, C. Musiu, M. La Colla, C. Murgioni, P. La Colla, R. Loddo, *J. Med. Chem.*, **44**, 2544 (2001).
21. E. Petricci, C. Mugnaini, M. Radi, A. Togninelli, C. Bernardini, F. Manetti, M. C. Parlato, M. L. Renzulli, M. Alongi, C. Falciani, F. Corelli, M. Botta, *ARKIVOC*, vii, 452 (2006).
22. S. A. Laufer, G. K. Wagner, *J. Med. Chem.*, **45**, 2733 (2002).
23. M. Hieke, C. Greiner, M. Dittrich, F. Reisen, G. Schneider, M. Schubert-Zsilavec, O. Werz, *J. Med. Chem.*, **54**, 4490 (2011).
24. A. A. Parent, J. R. Gunther, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.*, **51**, 6512 (2008).
25. S. Seto, K. Okada, K. Kiyota, S. Isogai, M. Iwago, T. Shinozaki, Y. Kitamura, Y. Kohno, K. Murakami, *J. Med. Chem.*, **53**, 5012 (2010).
26. F. Freeman, H. N. Po, T. S. Ho, X. Wang, *J. Phys. Chem. A*, **112**, 1643 (2008).
27. M. Matloobi, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.*, **9**, 275 (2007).
28. E. A. Arvanitis, N. Chadha, R. S. Pottorf, M. R. Player, *J. Comb. Chem.*, **6**, 414 (2004).
29. J. J. Vanden Eynde, N. Labuche, Y. Van Haverbeke, L. Tietze, *ARKIVOC*, xv, 22 (2003).
30. M. Watanabe, H. Koike, T. Ishiba, T. Okada, S. Seo, K. Hirai, *Bioorg. Med. Chem.*, **5**, 437 (1997).
31. D. C. Kim, Y. R. Lee, B.-S. Yang, K. J. Shin, D. J. Kim, B. Y. Chung, K. H. Yoo, *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 525 (2003).
32. J. Kasparec, J. L. Adams, J. Sisko, D. J. Silva, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4567 (2003).
33. D. Obrecht, C. Abrecht, A. Grieder, J. M. Villalgorido, *Helv. Chim. Acta*, **80**, 65 (1997).
34. L. M. Gayo, M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 211 (1997).
35. L. Maingot, O. Dehbi, F. Buron, M. Aadil, M. Akssira, S. Routier, G. Guillaumet, *Synlett*, **23**, 2449 (2012).
36. K. Itami, M. Mineno, N. Muraoka, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 11778 (2004).
37. N. Muraoka, M. Mineno, K. Itami, J. Yoshida, *J. Org. Chem.*, **70**, 6933 (2005).
38. А. Хубеле, РФ Пат. 2009134; *Бюл. изобрет.*, № 23, 1996.
39. E. P. Levanova, V. A. Gabelnykh, A. V. Elaev, A. I. Albanov, L. V. Klyba, N. V. Russavskaya, O. A. Tarasova, I. B. Rozentsveig, N. A. Korchevin, *J. Sulfur Chem.*, **33**, 505 (2012).
40. М. Г. Воронков, Л. А. Тарасова, К. С. Трофимова, Е. И. Верхозина, А. К. Халиуллин, *Химия в интересах устойчивого развития*, **9**, 393 (2001).
41. Э. Штерн, К. Тиммонс, *Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии*, Мир, Москва, 1974, с. 295.
42. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, под ред. А. Р. Катрицкого, Химия, Москва–Ленинград, 1966, с. 579.
43. Б. Н. Тарасевич, *ИК спектры основных классов органических соединений, Справочные материалы МГУ*, Москва, 2012, с. 37.

44. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, 2009.
45. C. Peng, H. B. Schlegel, *Israel J. Chem.*, **33**, 449 (1993).

<sup>1</sup> Иркутский институт химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН,  
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия  
e-mail: smirnov@irioc.irk.ru

Поступило 17.02.2014  
После доработки 15.04.2014