

Д. Г. Ким, В. И. Шмыгарев

### ЙОДЦИКЛИЗАЦИЯ 2-АЛЛИЛТИО-4(3Н)-ПИРИМИДИНОВ

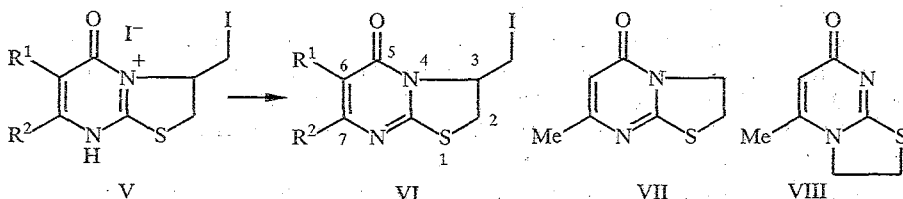
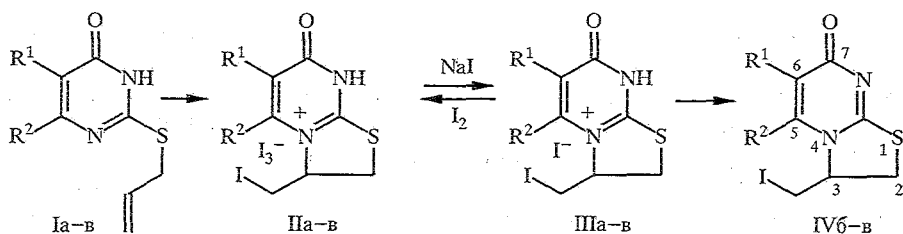
Установлено, что йодциклизация 2-аллилтио-4(3Н)-пиримидинов протекает по атому азота N(1) с образованием йодидов и трийодидов 3-йодметил-7-оксо-2,3-дигидро-8Н-тиазоло [3,2-а] пиримидиния.

Тиазолпиримидиниевые системы обладают широким спектром биологической активности [1]. Целью настоящей работы является синтез новых соединений тиазолпиримидинового ряда йодциклизацией 2-аллилтио-4(3Н)-пиримидинона (Ia), 2-аллилтио-6-метил-4(3Н)-пиримидинона (Iб) и 2-аллилтио-6-метил-5-этил-4(3Н)-пиримидинона (Iв).

Аллилсульфиды Ia—в получены нами взаимодействием соответствующих 2-тиоурацилов с бромистым или хлористым аллилом в этаноле в присутствии этилата натрия и реакцией натриевых солей 2-тиоурацилов с бромистым аллилом в 2-пропаноле.

В работе [2] утверждается, что при взаимодействии 2-тиоурацила с бромистым аллилом в присутствии гексаметилдисилазана образуется 1-аллил-2-тиоурацил, но его температура плавления (136,7 °С) и спектр ПМР совпадают с аллилсульфидом Ia. 1-Аллил-2-тиоурацил, полученный гетерокляйзеновской перегруппировкой аллилсульфида Ia, имеет температуру плавления 189,8 °С [3].

Теоретически йодциклизация аллилсульфидов Ia—в может протекать с участием атомов N(1) или N(3). При этом может образоваться смесь соединений, как при гетероциклизации 2-тиоурацилов 1,2-дибромэтаном [4, 5]. Мы установили, что йодциклизация аллилсульфидов в различных растворителях (этанол, ацетон, дихлорметан, хлороформ, эфир) протекает только по одному из возможных направлений. Так, при взаимодействии аллилсульфидов Ia—в с йодом при эквимольном соотношении реагентов образуется смесь двух веществ, одно из которых (йодид III) содержит на один моль сульфида один моль йода, а другой (трийодид II) — два моля йода. При



I—III a R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; б R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me; I—IV в R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me

избытке йода образуется трийодид II, который при обработке йодидом натрия в ацетоне переходит в йодид III. Йодид III реагирует с йодом с образованием соответствующего трийодида. Спектры ПМР йодида III и трийодида II практически совпадают между собой и подтверждают протекание йодциклизации, но не указывают, по какому атому азота происходит замыкание цикла.

Для установления структуры продуктов йодциклизации мы провели дегидрогалогенирование йодидов IVб,в под действием пиридина или карбоната натрия. Если йодциклизация протекает с участием атома азота N(1), то должны образоваться соединения IVб,в, а если с участием N(3), то соединение VI. Существенно, что соединения IVб,в имеют *пара*-хиноидную структуру, а соединение VI — *орто*-хиноидную.

Из литературных данных [4—7] известно, что в тиазоло[3,2-*a*]пиримидинах колебания карбонильной группы для *орто*-хиноидных структур лежат в области 1700...1665 см<sup>-1</sup> (в соединении VIII при 1690 см<sup>-1</sup>), а для *пара*-хиноидных — в области 1670...1630 см<sup>-1</sup> (в соединении VII при 1640 см<sup>-1</sup>).

В ИК спектрах полученных нами соединений IVб,в, структура которых близка к структуре соединения VIII, полоса карбонильной группы расположена в области 1615...1640 см<sup>-1</sup>, что может свидетельствовать о протекании йодциклизации по атому азота N(1). В отличие от соединений IVб,в, в ИК спектрах йодидов IIIа—в полоса колебаний карбонильной группы находится в области 1680...1710 см<sup>-1</sup>, что, по-видимому, говорит об *орто*-хиноидной структуре этих соединений.

Таким образом, йодциклизация аллилсульфидов Ia—в протекает с образованием трийодидов и йодидов 3-йодметил-7-оксо-2,3-дигидро-8Н-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (IIа, IIIа), 3-йодметил-5-метил-7-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (IIб, IIIб) и 3-йодметил-5-метил-7-оксо-6-этил-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (IIв, IIIв).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Spесord IR-75 в вазелиновом масле и в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, спектры ПМР соединений Ia—в, IIа,б, IIIб — на спектрометре Tesla (100 МГц), соединений IVб,в — на спектрометре Bruker (250 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Данные элементного анализа соединений IIIа—в и IVб,в на серу и йод соответствуют расчетным.

2-Аллилтио-6-метил-4(3Н)-пиримидинон (Iб). А. К раствору 0,92 г (0,04 моль) металлического натрия в 30 мл этанола прибавляют 5,72 г (0,04 моль) 6-метил-2-тиоурацила и 5,2 мл (0,06 моль) бромистого аллила. Кипятят 1 ч, отгоняют этанол, остаток кристаллизуют из октана. Получают 3,5 г (48%) аллилсульфида Iб. *T*<sub>пл</sub> 133 °С. По данным работы [3], *T*<sub>пл</sub> 134,2 °С.

Б. В 400 мл 2-пропанола суспендируют 13,4 г (0,1 моль) натриевой соли 6-метил-2-тиоурацила, прибавляют 10,4 мл (0,12 моль) бромистого аллила и перемешивают 16 ч (~20 °С). Спирт отгоняют, а остаток кристаллизуют из смеси бензол—ацетон. Получают 12,7 г (70%) аллилсульфида Iб. *T*<sub>пл</sub> 133 °С. ИК спектр: 3350 (NH), 1670 (C=O), 975 см<sup>-1</sup> (=CH<sub>2</sub>). Спектр ПМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 2,18 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,80 (2H, д, SCH<sub>2</sub>, *J* = 7 Гц); 5,22 (2H, м, =CH<sub>2</sub>); 5,87 (1H, м, CH=); 5,99 (1H, с, 5-H); 12,40 м. д. (1H, с, N—H).

2-Аллилтио-4(3Н)-пиримидинон (Iа). Получают по методу А из 2-тиоурацила и бромистого аллила в этаноле в присутствии этилата натрия. Выход 73%. *T*<sub>пл</sub> 134 °С (из октана). По данным работы [3], *T*<sub>пл</sub> 136 °С. ИК спектр: 3280 (N—H), 1670 (C=O), 970 см<sup>-1</sup> (=CH<sub>2</sub>). Спектр ПМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 3,86 (2H, д, SCH<sub>2</sub>, *J* = 6,6 Гц); 5,23 (2H, м, =CH<sub>2</sub>); 5,91 (1H, м, =CH); 6,10 (1H, д, 5-H, *J* = 6,6 Гц); 7,86 м. д. (1H, д, 6-H, *J* = 6,6 Гц).

2-Аллилтио-6-метил-5-этил-4(3Н)-пиримидинон (Iв). А. Получают из 6-метил-5-этил-2-тиоурацила и бромистого аллила. Выход 33%. *T*<sub>пл</sub> 125 °С (из октана).

Б. Получают из натриевой соли 6-метил-5-этил-2-тиоурацила в 2-пропаноле. Выход 68%. *T*<sub>пл</sub> 128 °С (из бензол—ацетон). ИК спектр: 3350 (NH), 1635 (C=O), 975 см<sup>-1</sup> (=CH<sub>2</sub>). Спектр ПМР

(CDCl<sub>3</sub>): 1,08 (3H, м, CH<sub>3</sub>, J = 7,3 Гц); 2,27 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 2,49 (2H, к, SCH<sub>2</sub>); 3,81 (2H, д, SCH<sub>2</sub>, J = 5,9 Гц); 5,20 (2H, м, =CH<sub>2</sub>); 5,90 м. д. (1H, м, CH=).

Общая методика получения трийодидов IIa—в. К раствору 0,001 моль аллилсульфида Ia—в в 50 мл эфира прибавляют 7,62 г (0,003 моль) йода в 150 мл эфира. Через 48 ч отфильтровывают выпавший трийодид, растворяют в ацетоне и пересаживают эфиром.

Трийодид 3-йодметил-7-оксо-2,3-дигидро-8H-тиазоло[3,2-a]пиримидиния (IIa). Выход 74%. T<sub>пл</sub> 152...154 °C (с разл.). Спектр ПМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 3,2...4,2 (4H, м, CH<sub>2</sub>I, SCH<sub>2</sub>); 4,85 (1H, м, 3-H); 6,15 (1H, д, 6-H, J = 7,5 Гц); 8,03 м. д. (1H, д, 5-H, J = 7,5 Гц).

Трийодид 3-йодметил-5-метил-7-оксо-2,3-дигидро-8H-тиазоло[3,2-a]пиримидиния (IIб). Выход 78%. T<sub>пл</sub> 172,8 °C (с разл.). Спектр ПМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 2,47 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,5...4,0 (4H, м, CH<sub>2</sub>I, SCH<sub>2</sub>); 5,34 (1H, м, 3-H); 6,31 м. д. (1H, с, 6-H).

Трийодид 3-йодметил-5-метил-7-оксо-6-этил-2,3-дигидро-8H-тиазоло[3,2-a]пиримидиния (IIв). Выход 75%. Масло. ИК спектр: 1710 см<sup>-1</sup> (C=O).

Общая методика получения йодидов IIIa—в. К раствору 0,5 ммоль трийодида IIa—в в 5 мл ацетона при перемешивании приливают раствор 1 ммоль NaI · 2H<sub>2</sub>O в 10 мл ацетона. Через 1 ч отфильтровывают осадок и промывают ацетоном.

Йодид 3-йодметил-7-оксо-2,3-дигидро-8H-тиазоло[3,2-a]пиримидиния (IIIa). Выход 52%. T<sub>пл</sub> 183...185 °C. ИК спектр: 1690 см<sup>-1</sup> (C=O).

Йодид 3-йодметил-5-метил-7-оксо-2,3-дигидро-8H-тиазоло[3,2-a]пиримидиния (IIIб). Выход 62%. T<sub>пл</sub> 182 °C (с разл.). ИК спектр: 1700 см<sup>-1</sup> (C=O). Спектр ПМР [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: 2,45 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,4...4,1 (4H, м, SCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>I); 5,30 (1H, м, 3-H); 6,10 м. д. (1H, с, 6-H).

Йодид 3-йодметил-5-метил-7-оксо-6-этил-2,3-дигидро-8H-тиазоло[3,2-a]пиримидиния (IIIв). Выход 62%. T<sub>пл</sub> 172 °C (с разл.). ИК спектр: 1680 см<sup>-1</sup> (C=O).

3-Йодметил-5-метил-7-оксо-2,3-дигидро-8H-тиазоло[3,2-a]пиримидин (IVб). А. К раствору 0,25 г (2,4 ммоль) карбоната натрия в 50 мл воды прибавляют при перемешивании 1,38 г (2 ммоль) йодида IIIб. После прекращения выделения CO<sub>2</sub> экстрагируют хлористым метиленом (2 × 50 мл). Экстракт сушат безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из смеси ацетон—хлороформ. Получают 0,59 г (95%) соединения IVб. T<sub>пл</sub> 149...150 °C. ИК спектр: 1640 см<sup>-1</sup> (C=O).

Б. К 1,38 г (2 ммоль) йодида IIIб приливают 0,16 мл (2 ммоль) пиридина. Через 1 ч экстрагируют хлороформом. Хлороформ отгоняют, остаток кристаллизуют из смеси ацетон—хлороформ. Выход 0,55 г (89%). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 2,30 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,75 (2H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,55 (2H, м, CH<sub>2</sub>I); 4,86 (1H, м, 3-H); 5,89 м. д. (1H, с, 6-H).

3-Йодметил-5-метил-7-оксо-6-этил-2,3-дигидро-8H-тиазоло[3,2-a]пиримидин (IVв). Выход по способу А 94%, по способу Б — 86%. T<sub>пл</sub> 134 °C (с разл.). ИК спектр: 1615 см<sup>-1</sup> (C=O). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,98 (3H, м, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 2,28 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2,40 (2H, к, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 3,17...3,75 (2H, м, SCH<sub>2</sub>); 3,51 (2H, м, CH<sub>2</sub>I); 4,94 м. д. (1H, м, 3-H).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Романов Н. Н., Федотов К. В. Физиологически активные вещества — 1989. — В. 21. — С. 2.
2. Scaric V., Skaric D., Cizmek A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1984. — Vol. 1. — P. 2221.
3. Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 764.
4. Папшуров Н. Г., Резник В. С. // ХГС. — 1968. — № 5. — С. 918.
5. Brown G. R., Dyson W. R. // J. Chem. Soc. Sec. C. — 1971. — N 8. — P. 1527.
6. Berg-Nielsen K., Stenrud T., Begnatek E. // Acta Chem. Scand. — 1972. — Vol. 26. — P. 947.
7. Berg-Nielsen K. // Acta Chem. Scand. Ser. B. — 1975. — Vol. B29. — P. 1029.