

А. И. Васькевич, Ю. И. Геваза, Р. И. Васькевич, В. И. Станинец

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ
2-АЛЛИЛТИОПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНОВ
С СУЛЬФЕНИЛХЛОРИДАМИ**

Взаимодействием замещенных 2-аллилтиопиримидин-4(3Н)-онов с *n*-нитробензсульфенилхлоридом получены продукты присоединения по аллильному фрагменту, а с 2-бензтиазолилсульфенилхлоридом – тиазолидинопиримидины ангулярного строения.

Ключевые слова: аллилтиопиримидины, 2-бензтиазолилсульфенилхлорид, *n*-нитробензсульфенилхлорид, тиазолидинопиримидин, тиазолидинопиридиноны, тиазолидинохинозолон.

Среди широкого круга реакций сульфенилгалогенидов [1] их взаимодействие с ненасыщенными соединениями [2, 3] занимает особое место, поскольку эти реакции в большинстве случаев протекают в мягких условиях и приводят к образованию продуктов, многие из которых нашли практическое применение [4]. Кроме того, они являются удобными моделями для детального изучения механизма этих превращений [5].

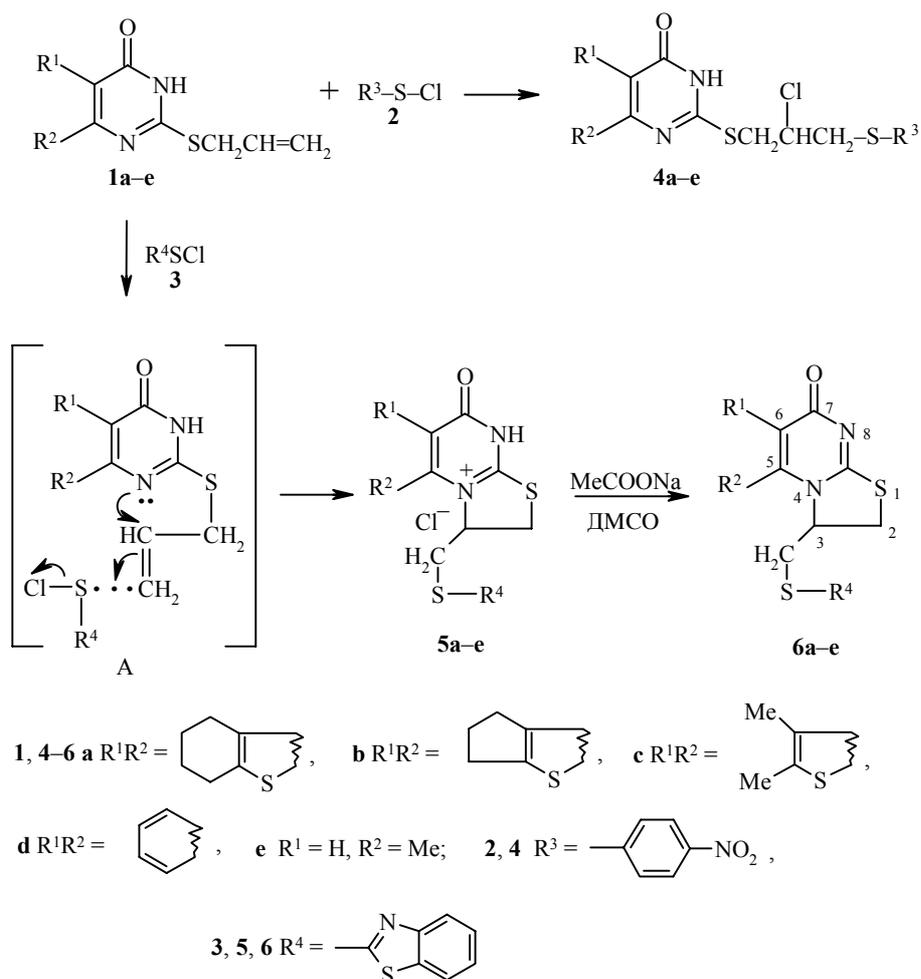
В серии планируемых работ, мы собираемся выяснить: 1) влияние природы сульфенилирующих реагентов на скорость и направление реакции с ненасыщенными бифункциональными соединениями; 2) влияние структуры ненасыщенных соединений на направление реакции; 3) синтетические возможности этих реакций, в целях их дальнейшего использования для получения различных классов гетероциклических соединений, обладающих физиологической активностью.

Объектом исследований мы выбрали 2-аллилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-оны **1a–c**, 2-аллилтиохинозолин-4(3Н)-он (**1d**) и 2-аллилтио-6-метил-4(3Н)-пиримидинон (**1e**), поскольку их производные обладают широким спектром физиологической активности [6].

Ранее мы показали, что циклизация 2-аллилтиотиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-онов под действием иода или брома приводит к образованию дигидротиазолотиенопиримидинов ангулярного строения [7].

В настоящей работе мы изучили взаимодействие соединений **1a–e** с *n*-нитробензсульфенилхлоридом (**2**) и с 2-бензтиазолилсульфенилхлоридом (**3**) и установили, что в случае сульфенилхлорида **2** образуются продукты присоединения по двойной связи аллильного фрагмента соединения **4a–e**. Использование сульфенилхлорида **3** приводит к образованию циклических производных **5a–e** с участием атома N₍₁₎ пиримидиновой системы.

При обработке соединений **5** ацетатом натрия в ДМСО образуются основания **6**.



По выходам соединений **5** можно предположить, что на циклизацию соединений **1** с 2-бензтиазолилсульфенилхлоридом влияет природа заместителей в пиримидиновом ядре: акцепторные заместители способствуют циклизации, донорные затрудняют протекание реакции.

Влияние заместителей у пиримидинового цикла в случае реакции соединений **1** с *n*-нитробензсульфенилхлоридом прослеживается слабо.

В спектрах ЯМР 1H соединений **4** наблюдаются сигналы протонов $Het-S-CH_2-CHCl-CH_2-S-Ar$ в области 3.39–3.81 (CH_2), 4.01–4.21 м. д. (CH_2) и мультиплет метинового фрагмента $CHCl$ при 4.22–4.42 м. д. Исходя из этих данных нельзя однозначно установить региохимию присоединения сульфенилхлорида **2** к аллильному фрагменту соединений **1**. Однако можно предположить, что присоединение происходит согласно правилу Марковникова.

Данные спектроскопии ЯМР 1H для соединений **5, 6** подтверждают образование тиазолидинового цикла. Так, сигналы протонов метиленовой группы тиазолидинового ядра и протоны фрагмента $CH_2-S-Het$ проявляются в спектрах в виде характерных сигналов системы АВХ в области 3.50–4.15 м. д. Метиновый протон тиазолидинового ядра дает

мультиплет в области 5.40–6.02 (соединения **5**) и 5.26–5.72 м. д. (соединения **6**). Кроме этого присутствуют сигналы бензотиазольного цикла: по два триплета и дублета в области 7.36–8.04 м. д.

Различие в химических сдвигах протона фрагмента СНСІ в продуктах присоединения **4** (4.22–4.42 м. д.) и метинового протона тиазолидинового ядра циклических соединений **5, 6** (5.26–6.02 м. д.) позволяет установить строение продуктов изученных реакций.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений 4–6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	Cl	N	S		
4a	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S ₃	<u>48.64</u>	<u>3.76</u>	<u>7.64</u>	<u>8.71</u>	<u>20.47</u>	215–217	61
		48.76	3.88	7.58	8.98	20.55		
4b	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S ₃	<u>47.54</u>	<u>3.47</u>	<u>7.85</u>	<u>9.16</u>	<u>21.04</u>	204–207	63
		47.62	3.55	7.81	9.26	21.19		
4c	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S ₃	<u>46.14</u>	<u>3.58</u>	<u>8.07</u>	<u>9.46</u>	<u>21.61</u>	200–202	69
		46.20	3.65	8.02	9.51	21.77		
4d	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S ₂	<u>49.84</u>	<u>3.39</u>	<u>8.65</u>	<u>10.17</u>	<u>15.64</u>	196–197	68
		50.06	3.46	8.69	10.30	15.72		
4e	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S ₂	<u>45.14</u>	<u>3.68</u>	<u>9.47</u>	<u>11.28</u>	<u>17.17</u>	161–164	43
		45.22	3.79	9.53	11.30	17.25		
5a	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ OS ₄	<u>49.84</u>	<u>3.71</u>	<u>7.26</u>	<u>8.63</u>	<u>26.68</u>	136–139	48
		50.04	3.78	7.38	8.75	26.72		
5b	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ OS ₄	<u>48.79</u>	<u>3.43</u>	<u>7.57</u>	<u>8.96</u>	<u>27.49</u>	148–151	42
		48.96	3.46	7.61	9.02	27.52		
5c	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ OS ₄	<u>47.53</u>	<u>3.44</u>	<u>7.67</u>	<u>9.13</u>	<u>28.06</u>	138–140	45
		47.61	3.55	7.81	9.25	28.25		
5d	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₃ OS ₃	<u>51.37</u>	<u>3.28</u>	<u>8.37</u>	<u>9.96</u>	<u>22.84</u>	136–138	62
		51.48	3.36	8.44	10.01	22.91		
5e	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ OS ₃	<u>46.78</u>	<u>3.57</u>	<u>9.14</u>	<u>10.89</u>	<u>25.01</u>	194–196	8
		46.92	3.68	9.23	10.94	25.05		
6a	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ OS ₄	<u>54.03</u>	<u>3.79</u>	–	<u>9.42</u>	<u>28.83</u>	248–250	80
		54.15	3.86	–	9.47	28.91		
6b	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ OS ₄	<u>53.02</u>	<u>3.43</u>	–	<u>9.74</u>	<u>29.73</u>	238–239	87
		53.12	3.52	–	9.78	29.86		
6c	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS ₄	<u>51.65</u>	<u>3.54</u>	–	<u>9.97</u>	<u>30.82</u>	211–213	98
		51.77	3.62	–	10.06	30.71		
6d	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ OS ₃	<u>56.28</u>	<u>3.37</u>	–	<u>10.79</u>	<u>25.03</u>	222–223	69
		56.37	3.42	–	10.96	25.08		
6e	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ OS ₃	<u>51.77</u>	<u>3.65</u>	–	<u>12.04</u>	<u>27.59</u>	220–222	53
		51.85	3.77	–	12.09	27.68		

* Соединения **4a–e, 6a–e** перекристаллизовывают из смеси спирт–ДМСО.

ЯМР ^1H и ИК спектры соединений 4–6

Соединение	ИК спектр, $\nu(\text{C=O})$, см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
4a	1665	1.77 (4H, м, 2CH ₂); 2.71–2.81 (4H, м, 2CH ₂); 3.47–3.74 (2H, м, CH ₂); 4.02–4.18 (2H, м, CH ₂); 4.27–4.36 (1H, м, CH); 7.72, 8.17 (4H, 2д, $J_1 = 9.0, J_2 = 8.7$, C ₆ H ₄); 12.66 (1H, уш. с, NH)
4b	1670	2.30–2.43 (2H, м, CH ₂); 2.87–2.89 (4H, м, 2CH ₂); 3.48–3.77 (2H, м, CH ₂); 4.02–4.21 (2H, м, CH ₂); 4.29–4.39 (1H, м, CH); 7.73, 8.17 (4H, 2д, $J_1 = 8.8, J_2 = 8.7$, C ₆ H ₄); 12.75 (1H, уш. с, NH)
4c	1670	2.30 (6H, с, 2CH ₃); 3.39–3.73 (2H, м, CH ₂); 4.00–4.19 (2H, м, CH ₂); 4.22–4.36 (1H, м, CH); 7.70, 8.15 (4H, 2д, $J_1 = 9.0, J_2 = 8.8$, C ₆ H ₄); 12.62 (1H, уш. с, NH)
4d	1680	3.63–3.81 (2H, м, CH ₂); 4.04–4.18 (2H, м, CH ₂); 4.34–4.42 (1H, м, CH); 7.37–8.17 (8H, м, 2C ₆ H ₄); 12.67 (1H, уш. с, NH)
4e	1675	2.18 (3H, с, CH ₃); 3.45–3.72 (2H, м, CH ₂); 4.01–4.17 (2H, м, CH ₂); 4.29–4.36 (4H, м, 2CH ₂); 6.04 (1H, с, CH); 7.76, 8.17 (4H, 2д, $J_1 = J_2 = 8.7$, C ₆ H ₄)
5a	1720	1.69–1.80 (4H, м, 2CH ₂); 2.63–2.79 (4H, м, 2CH ₂); 3.95–4.13 (4H, м, 2CH ₂); 5.42–5.50 (1H, м, CH); 7.38, 7.48 (2H, 2т, $J_1 = J_2 = 7.2$, 2H аром.); 7.72, 7.99 (2H, 2д, $J_1 = 7.8, J_2 = 7.5$, 2H аром.)
5b	1720	2.33–2.42 (2H, м, CH ₂); 2.62–2.97 (4H, м, 2CH ₂); 3.76–4.13 (4H, м, 2CH ₂); 5.49–5.56 (1H, м, CH); 7.38, 7.49 (2H, 2т, $J_1 = 8.1, J_2 = 6.9$, 2H аром.); 7.75, 7.99 (2H, 2д, $J_1 = 7.8, J_2 = 8.7$, 2H аром.)
5c	1715	2.23 (3H, с, CH ₃); 2.41 (3H, с, CH ₃); 3.73–4.12 (4H, м, 2CH ₂); 5.40–5.50 (1H, м, CH); 7.38, 7.49 (2H, 2т, $J_1 = J_2 = 7.2$, 2H аром.); 7.75, 8.00 (2H, 2д, $J_1 = J_2 = 8.0$, 2H аром.)
5d	1720	3.76–4.15 (4H, м, 2CH ₂); 5.93–6.02 (1H, м, CH); 7.39–8.42 (8H, м, 8H аром.)
5e	1720	2.68 (3H, с, CH ₃); 3.61–4.14 (4H, м, 2CH ₂); 5.47–5.53 (1H, м, CH); 6.15 (1H, с, CH), 7.40, 7.51 (2H, 2т, $J_1 = J_2 = 7.5$, 2H аром.); 7.80, 8.04 (2H, 2д, $J_1 = J_2 = 7.5$, 2H аром.)
6a	1640	1.69–1.79 (4H, м, 2CH ₂); 2.71–2.73 (4H, м, 2CH ₂); 3.59–4.01 (4H, м, 2CH ₂); 5.27–5.33 (1H, м, CH); 7.36, 7.47 (2H, 2т, $J_1 = 7.8, J_2 = 8.1$, 2H аром.); 7.76, 7.96 (2H, 2д, $J_1 = 7.5, J_2 = 8.1$, 2H аром.)
6b	1635	2.32–2.41 (2H, м, CH ₂); 2.65–2.93 (4H, м, 2CH ₂); 3.61–4.03 (4H, м, 2CH ₂); 5.31–5.38 (1H, м, CH); 7.37, 7.48 (2H, 2т, $J_1 = 7.8, J_2 = 8.0$, 2H аром.); 7.79, 7.98 (2H, 2д, $J_1 = 8.1, J_2 = 7.8$, 2H аром.)
6c	1640	2.24 (3H, с, CH ₃); 2.37 (3H, с, CH ₃); 3.60–4.01 (4H, м, 2CH ₂); 5.28–5.33 (1H, м, CH); 7.38, 7.49 (2H, 2т, $J_1 = 6.9, J_2 = 6.6$, 2H аром.); 7.79, 7.99 (2H, 2д, $J_1 = J_2 = 7.8$, 2H аром.)
6d	1650	3.62–3.97 (4H, м, 2CH ₂); 5.65–5.72 (1H, м, CH); 7.39–8.24 (8H, м, 8CH)
6e	1645	2.55 (3H, с, CH ₃); 3.50–3.91 (4H, м, 2CH ₂); 5.26–5.31 (1H, м, CH); 5.75 (1H, с, CH), 7.39, 7.50 (2H, 2т, $J_1 = 7.8, J_2 = 8.0$, 2H аром.); 7.81, 8.04 (2H, 2д, $J_1 = J_2 = 7.8$, 2H аром.)

В ИК спектрах соединений **4** имеются полосы поглощения карбонильной группы в области 1675–1670 см⁻¹, а соединений **5** – при 1720–1710 см⁻¹. Для соединений **6** область поглощения карбонильной группы составляла 1640–1635 см⁻¹, что доказывает образование циклических продуктов с участием атома N₍₁₎ пиримидинового ядра [7, 8].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H получены на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

Методика синтеза 2-аллилтиотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов **1a–c**, 2-аллилтиохиназолин-4(3H)-она (**1d**) описана в работе [9], 2-аллилтио-6-метил-4(3H)-гидропиримидинона (**1e**) – в работе [8], *n*-нитробензсульфенилхлорида (**2**) – в [10] и 2-бензтиазолилсульфенилхлорида (**3**) – в работе [11].

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2.

2-[3-(*n*-Нитробензсульфенил)пропилтио-2-хлор]-5,6-R¹,R²-тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-оны **4a–c, **2-[3-(*n*-нитробензсульфенил)пропилтио-2-хлор]хиназолин-4(3H)-он (**4d**) и **2-[3-(*n*-нитробензсульфенил)пропилтио-2-хлор]-6-метил-4(3H)-пиримидинон (**4e**).** К суспензии 2 ммоль соответствующего соединения **1** в 30 мл хлороформа приливают 0.45 г (2.4 ммоль) сульфенилхлорида **2**. Смесь перемешивают 9–18 ч при температуре 15–25 °С, осадок соединения **4** отфильтровывают, промывают хлороформом, эфиром и перекристаллизовывают из ДМСО.****

Хлориды 3-(2-бензтиазолилтио)метил-6,7-R¹,R²-8-оксо-2,3-дигидро-9H-тиазоло[3,2-*a*]-тиено[3,2-*e*]пиримидиния **5a–c, хлорид 3-(2-бензтиазолилтио)метил-9-оксо-2,3-дигидро-10H-тиазоло[3,2-*a*]хиназолония (**5d**) и хлорид 3-(2-бензтиазолилтио)метил-5-метил-7-оксо-2,3-дигидро-8H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**5e**) синтезировали аналогично соединениям **4** из 2-бензтиазолилсульфенилхлорида и соответствующих соединений **1**.**

3-(2-Бензтиазолилтио)метил-6,7-R¹,R²-8-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]тиено[3,2-*e*]пиримидины **6a–c, 3-(2-бензтиазолилтио)метил-9-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]хиназолон (**6d**) и 3-(2-бензтиазолилтио)метил-5-метил-7-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин (**6e**).** К раствору 2 ммоль соли **5** в 10 мл ДМСО приливают при перемешивании 10 мл 20% водного раствора ацетата натрия, через 0.5 ч выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом, эфиром. Перекристаллизовывают из смеси спирт–ДМСО, 1:2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. Г. Гололобов, Н. И. Гусарь, *Сульфенилхлориды*, Наука, Москва, 1989.
2. K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, W. P. Sipio, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3884 (1979).
3. T. Ohsawa, M. Ihara, K. Fucumoto, *J. Org. Chem.*, **48**, 3644 (1983).
4. И. В. Коваль, *Успехи химии*, **64**, 781 (1995).
5. Н. С. Зефилов, И. В. Бодриков, *ЖОрХ*, **19**, 2225 (1983).
6. F. Russo, A. Santagati, M. Santagati, A. Caruso, M. G. Leone, A. Felice, M. Amico-Roxas, *Eur. J. Med. Chem.*, **24**, 91 (1989).
7. Р. И. Васькевич, С. М. Хрипак, В. И. Станинец, Ю. Л. Зборовский, А. Н. Чернега, *ЖОрХ*, **36**, 1091 (2000).
8. Д. Г. Ким, В. И. Шмыгарев, *XTC*, 211 (1995).
9. P. Wippich, C. Hendreich, M. Gutschow, S. Leistner, *Synthesis*, 741 (1996).
10. T. Zincke, *Liebigs Ann. Chem.*, 400 (1913).
11. Заявка США № 2257974 (1942); *Chem. Abstr.*, **36**, 930 (1942).