

# РЕАКЦИЯ ПИРИМИДИН-2-СУЛЬФЕНИЛХЛОРИДА С АЛКИЛВИНИЛОВЫМИ И АЛЛИЛОВЫМИ ЭФИРАМИ

© 2024 г. Р. С. Ишигеев<sup>1</sup>, С. В. Амосова<sup>1</sup>, В. А. Потапов<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, 664033 Россия

\*e-mail: v\_a\_potapov@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 18 сентября 2024 г.

После доработки 1 ноября 2024 г.

Принято к печати 6 ноября 2024 г.

Разработаны региоселективные методы синтеза новых производных 1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния с выходами 52–92% на основе реакций аннелирования пиримидин-2-сульфенилхлорида с ненасыщенными эфирами. Реакции с аллиловыми и виниловыми эфирами протекают региоселективно, но с противоположной региохимией. Реакция с аллиловыми эфирами приводит к 2-замещенным производным 1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния, в то время как в реакции с виниловыми эфирами образуются 3-органил-оксипроизводные.

**Ключевые слова:** 2-меркаптопиримидин, виниловые эфиры, аллиловые эфиры, пиримидин-2-сульфенилхлорид, производные 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния

**DOI:** 10.31857/S0044460X24070058, **EDN:** SLPHND

## ВВЕДЕНИЕ

К важным классам природных и синтетических органических соединений относятся конденсированные системы с азот- и серосодержащими гетероциклами, многие из которых проявляют биологическую и фармакологическую активность [1–5]. Классическими примерами являются пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики. К таким классам соединений также относятся тиазоло[3,2-*a*]пиримидины [6–8], которые обладают широким спектром биологических свойств [9–18]. Производные тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов проявляют противоопухолевую [9–13], противовирусную [14], антиноцицептивную [15], антибактериальную и противогрибковую активность [16–18], однако известные методы синтеза соединений этого класса имеют ряд недостатков [6–8, 18–21], например, приводят к продуктам с невысоким выходом [6, 21].

Ранее нами были разработаны эффективные методы синтеза водорастворимых конденсированных гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью на основе реакций аннелирования пиридин-2-сульфенилхлорида и хинолин-8-сульфенилхлорида с функциональными алкенами, включая природные соединения (эвгенол, изоэвгенол и их производные), которые приводят к функциональным производным 1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия и 1,4-тиазино[2,3,4-*ij*]хинолин-4-ия [22–28]. Ряд синтезированных соединений проявил высокую антибактериальную активность [27, 28].

Разработка эффективных методов синтеза ранее неизвестных водорастворимых гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью, таких как функционализированные тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, является актуальной задачей. Нами начаты исследования, направленные на разработку региоселективных методов синтеза произ-

водных 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия взаимодействием пиримидин-2-сульфенилхлорида с функциональными алкенами. До наших исследований данные об использовании незамещенного пиримидин-2-сульфенилхлорида в реакциях аннелирования в литературе отсутствовали. Имеются примеры реакции замещенного пиримидин-2-сульфенилхлорида с алкенами: циклоприсоединение 4,6-диметилпиримидин-2-сульфенилхлорида к норборнадиену и 3,4-дигидропирану в системе перхлорат лития–нитрометан приводит к образованию соответствующих конденсированных продуктов с выходами 75 и 45% соответственно [19, 21].

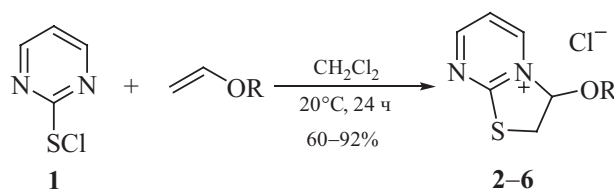
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пиримидин-2-сульфенилхлорид **1** – перспективный электрофильный реагент для реакций аннелирования и получения ранее неизвестных конденсированных соединений с потенциальной биологической активностью. Свойства сульфенилхлорида **1** практически не изучены. Мы разработали простой и эффективный метод получения сульфенилхлорида **1** действием сульфурилхлорида на 2-меркаптопиримидин в хлористом метиле или хлороформе (схема 1).

С целью получения новых конденсированных соединений с потенциальной биологической активностью и исследования их химических и биологических свойств нами изучены реакции сульфенилхлорида **1** с аллиловыми и виниловыми эфирами, которые не описаны в литературе. Сульфенилхлорид **1** генерировался из 2-меркаптопиримидина (схема 1) и использовался без выделения в дальнейших реакциях с виниловыми и аллиловыми эфирами.

Установлено, что реакция сульфенилхлорида **1** с алкилвиниловыми эфирами (винилэтиловым, бутилвиниловым, изобутилвиниловым, бензилвиниловым и винил-2-хлорэтиловым эфирами) эффективно

Схема 2.



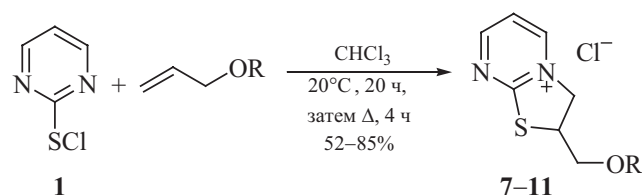
R = Et (**2**), Bu (**3**), *i*-Bu (**4**), CH<sub>2</sub>Ph (**5**), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (**6**).

реализуется в хлористом метиле при комнатной температуре в течение 24 ч с образованием 3-органил-оксипроизводных 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия **2–6** с выходами 60–92% в расчете на взятый 2-меркаптопиримидин (схема 2).

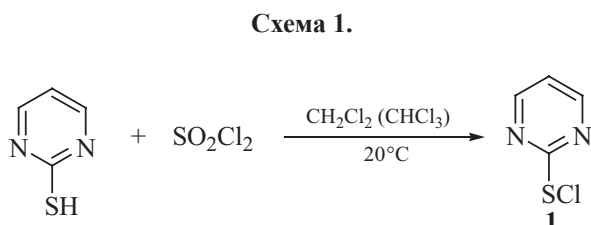
Процесс протекает региоселективно и сопровождается присоединением сульфенильного электрофила к терминальному атому углерода винильной группы эфиров, т. е. по правилу Марковникова. Выход соединений **2–5** составляет 79–92%, но при использовании винил-2-хлорэтилового эфира снижается до 60%. Выход продуктов **2–6** может быть увеличен до 69–96% кипячением исходных реагентов в хлористом метиле, однако в этом случае соединения оказываются загрязненными побочными продуктами.

Реакция сульфенилхлорида **1** с аллиловыми эфирами (аллилпропиловым, аллилбутиловым, аллилбензиловым, диаллиловым эфирами и аллил-ацетатом) также протекает региоселективно, но с противоположной регионаправленностью. В отличие от реакций аннелирования с виниловыми эфирами (схема 2), атом серы в данном случае присоединяется к α-углеродному атому винильной группы (схема 3),

Схема 3.



R = Pr (**7**), Bu (**8**), Bn (**9**), Ac (**10**), CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub> (**11**).



т. е. против правила Марковникова. Процесс аннелирования приводит к 2-органилоксиметильным производным 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия **7–11**.

При проведении реакции с аллиловыми эфирами в условиях, аналогичных синтезу соединений **2–6** из виниловых эфиров в хлористом метиле при комнатной температуре (схема 2), продукты **7–11** образуются с низкими выходами (21–32%). Кипячение в хлористом метиле позволяет лишь незначительно увеличить выход соединений **7–11** (до 30–41%). Исследования показали, что приемлемыми условиями для достижения хорошего выхода целевых продуктов является проведение реакции в хлороформе в течение 20 ч при комнатной температуре с последующим кипячением в течение 4 ч. Такой подход позволяет увеличить выход соединений **7–11** до 52–85%. Наиболее активным аллильным эфиром в реакции аннелирования является диаллиловый эфир (выход продукта **11** 85%). Виниловые эфиры, в которых двойная связь активирована сопряжением с атомом кислорода, более активны в реакциях аннелирования с сульфенилхлоридом **1**, чем аллиловые эфиры.

Как следует из полученных данных, реакции аннелирования пиримидин-2-сульфенилхлорида с виниловыми и аллиловыми эфирами протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью. Реакции с виниловыми эфирами включают присоеди-

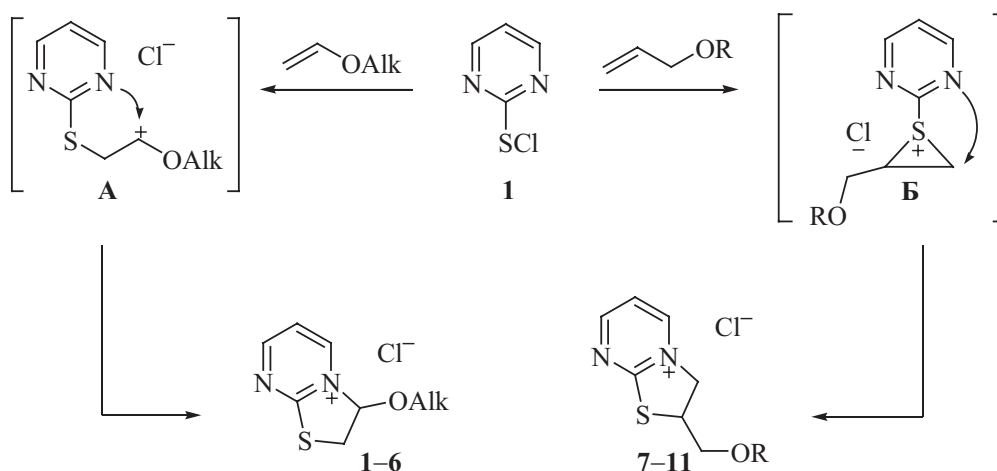
нение сульфенилхлорида **1** по правилу Марковникова, в то время как взаимодействие с аллиловыми эфирами идет против правила Марковникова.

Различие в противоположной регионаправленности реакций сульфенилхлорида **1** с виниловыми и аллиловыми эфирами можно объяснить следующим образом. Взаимодействие сульфенилхлорида **1** с виниловыми эфирами включает процесс электрофильного присоединения атома серы к  $\beta$ -углеродному атому двойной связи по правилу Марковникова (схема 4). Региоселективность обусловлена образованием промежуточного линейного карбокатиона **A**, в котором атом кислорода стабилизирует соседний карбокатионный центр.

В случае аллиловых эфиров стабилизация соседнего карбокатионного центра атомом кислорода отсутствует, и регионаправленность реакции определяется, по-видимому, образованием тираниевого интермедиата **Б** с последующей атакой нуклеофила (атома азота пиримидинового кольца) по наименее замещенному атому углерода трехчленного тираниевого цикла (схема 4). Известно, что присоединение сульфенилхлоридов к простейшим терминальным алкенам протекает через тираниевые интермедиаты с образованием аддуктов против правила Марковникова [29].

Строение соединений **2–11** доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ), состав подтвержден данными

Схема 4.



Alk = Et (**2**), Bu (**3**), *i*-Bu (**4**), Bn (**5**),  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}$  (**6**); R = Pr (**7**), Bu (**8**), Bn (**9**), Ac (**10**),  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$  (**11**).

элементного анализа. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  продуктов реакций с противоположной региохимией имеются характерные сигналы атомов углерода, связанных с заряженным атомом азота. В спектрах соединений **2–6** наблюдается слабополюный сигнал углерода фрагмента NCHO при  $\sim 97\text{--}100$  м. д., который соответствует атому углерода, связанному одновременно с атомами кислорода и четвертичным азотом пиримидина. В спектрах соединениях **7–11** сигнал атома углерода фрагмента NCH<sub>2</sub> проявляется при  $\sim 60.02\text{--}64.88$  м. д., что соответствует метиленовой группе, связанной с атомом четвертичного азота пиримидина.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе реакций сульфенилхлорида **1** с ненасыщенными эфирами разработан эффективный метод синтеза ранее неизвестных водорастворимых хлоридов 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия с потенциальной биологической активностью. Реакции аннелирования сульфенилхлорида **1** с алкилвиниловыми и аллиловыми эфирами протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью и приводят, соответственно, к 2- и 3-замещенным производным 2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия с выходами 60–92 (виниловые эфиры) и 52–85% (аллиловые эфиры).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (400.1 и 100.6 МГц соответственно). Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приведены относительно тетраметилсилана (внешний стандарт). Элементный анализ (C, H, N, S) выполнен на автоматическом анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. Содержание хлора определяли объемным методом [30]. В реакциях использовали абсолютный хлористый метилен и хлороформ, абсолютный диэтиловый эфир, а также коммерчески доступные реактивы (Merck, Alfa Aesar): 2-меркаптопиримидин, сульфурилхлорид, аллилацетат, виниловые и аллиловые эфиры.

**Общая методика синтеза соединений 2–6.** К раствору 2-меркаптопиримидина (50 мг, 0.446 ммоль) в 10 мл хлористого метилена добавляли раствор 60.3 мг (0.446 ммоль) сульфурилхлорида в 2 мл хлористого метилена. Полученную смесь переме-

шивали 15 мин, затем добавляли раствор винилового эфира (0.89 ммоль) в 2 мл хлористого метилена и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя остаток промывали холодным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

**3-Этокси-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия хлорид (2).** Выход 101.3 мг (92%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.27 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Гц), 3.88 д. д (1H, SCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.0,  $^3J_{\text{HH}}$  3.4 Гц), 3.91–3.96 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.18 д. д (1H, SCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.0,  $^3J_{\text{HH}}$  6.3 Гц), 6.63 д. д (1H, NCH,  $^3J_{\text{HH}}$  6.3,  $^3J_{\text{HH}}$  3.4 Гц), 7.76–7.82 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.17–9.25 м (2H, CH<sub>Pyrim</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.07 (CH<sub>3</sub>), 34.18 (SCH<sub>2</sub>), 67.09 (OCH<sub>2</sub>), 97.71 (NCH), 118.19 (C<sub>Pyrim</sub>), 149.21 (C<sub>Pyrim</sub>), 167.20 (C<sub>Pyrim</sub>), 172.35 (C<sub>Pyrim</sub>). Найдено, %: C 44.21; H 4.96; N 13.06; Cl 15.98; S 14.84. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>ClOS. Вычислено, %: C 43.93; H 5.07; N 12.81; Cl 16.21; S 14.66.

**3-Бутокси-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия хлорид (3).** Выход 96.9 мг (88%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.89–0.92 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.33–1.40 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.52–1.56 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.63–1.67 м (1H, CH<sub>2</sub>), 3.60–3.65 м (1H, OCH<sub>2</sub>), 3.89–3.94 м (2H, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>), 4.20 д. д (1H, SCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.0,  $^3J_{\text{HH}}$  6.4 Гц), 6.65 д. д (1H, NCH,  $^3J_{\text{HH}}$  6.4,  $^3J_{\text{HH}}$  3.3 Гц), 7.84–7.87 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.19–9.26 м (2H, CH<sub>Pyrim</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.12 (CH<sub>3</sub>), 18.23 (CH<sub>2</sub>), 30.70 (CH<sub>2</sub>), 34.04 (CH<sub>2</sub>), 34.14 (SCH<sub>2</sub>), 71.09 (OCH<sub>2</sub>), 97.97 (NCH), 118.31 (C<sub>Pyrim</sub>), 149.25 (C<sub>Pyrim</sub>), 167.35 (C<sub>Pyrim</sub>), 175.52 (C<sub>Pyrim</sub>). Найдено, %: C 48.95; H, 6.04; N 11.48; Cl 14.19; S 13.21. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>ClOS. Вычислено, %: C 48.67; H 6.13; N 11.35; Cl 14.37; S 12.99.

**3-Изобутокси-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-ия хлорид (4).** Выход 90.3 мг (82%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.82–0.88 м (6H, CH<sub>3</sub>), 1.84–1.91 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.58–3.66 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 3.88 д. д (1H, SCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.0,  $^3J_{\text{HH}}$  3.2 Гц), 4.15 д. д (1H, SCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.0,  $^3J_{\text{HH}}$  6.4 Гц), 6.60 д. д (1H, NCH,  $^3J_{\text{HH}}$  6.4,  $^3J_{\text{HH}}$  3.2 Гц), 7.76–7.83 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.14–9.21 м (2H, CH<sub>Pyrim</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.23 (CH<sub>3</sub>), 27.85 (CH), 33.97 (SCH<sub>2</sub>), 77.33 (OCH<sub>2</sub>), 98.03 (NCH), 118.26 (C<sub>Pyrim</sub>), 149.19 (C<sub>Pyrim</sub>), 167.29 (C<sub>Pyrim</sub>), 170.82 (C<sub>Pyrim</sub>). Найдено, %: C 48.39; H 6.25; N 11.17; Cl 14.50; S 13.12. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>ClOS. Вычислено, %: C 48.67; H 6.13; N 11.35; Cl 14.37; S 12.99.

**3-(Бензилокси)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-4-ия хлорид (5).** Выход 98.9 мг (79%), коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.88 д. д (1H, SCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.2,  $^3J_{\text{HH}}$  3.0 Гц), 4.12 д. д (1H, SCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.2,  $^3J_{\text{HH}}$  6.3 Гц), 4.91–4.98 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 6.72 д. д (1H, NCH,  $^3J_{\text{HH}}$  6.3,  $^3J_{\text{HH}}$  3.0 Гц), 7.35–7.41 м (5H, CH<sub>Ph</sub>), 7.61–7.67 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 8.94–8.99 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.06–9.11 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 35.04 (SCH<sub>2</sub>), 73.40 (OCH<sub>2</sub>), 98.18 (NCH), 118.89 (C<sub>Pyrim</sub>), 128.31 (C<sub>Ph</sub>), 129.14 (C<sub>Ph</sub>), 129.58 (C<sub>Ph</sub>), 129.93 (C<sub>Ph</sub>), 136.02 (C<sub>Ph</sub>), 149.19 (C<sub>Pyrim</sub>), 167.29 (C<sub>Pyrim</sub>), 170.82 (C<sub>Pyrim</sub>). Найдено, %: С 55.38; Н 4.81; N 10.16; Cl 12.49; S 11.27. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>ClOS. Вычислено, %: С 55.61; Н 4.67; N 9.98; Cl 12.63; S 11.42.

**3-(2-Хлорэтокси)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-4-ия хлорид (6).** Выход 67.7 мг (60%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.71–3.77 м (1H, SCH<sub>2</sub>), 3.85–3.91 м (2H, ClCH<sub>2</sub>), 3.91 д. д (1H, SCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.1,  $^3J_{\text{HH}}$  3.5 Гц), 3.99–4.30 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.13 д. д (1H, SCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.1,  $^3J_{\text{HH}}$  6.5 Гц), 6.79 д. д (1H, NCH,  $^3J_{\text{HH}}$  6.5,  $^3J_{\text{HH}}$  3.5 Гц), 7.87–7.93 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.25–9.33 м (2H, CH<sub>Pyrim</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 33.99 (SCH<sub>2</sub>), 42.97 (ClCH<sub>2</sub>), 70.99 (OCH<sub>2</sub>), 97.78 (NCH), 118.44 (C<sub>Pyrim</sub>), 149.44 (C<sub>Pyrim</sub>), 167.55 (C<sub>Pyrim</sub>), 175.77 (C<sub>Pyrim</sub>). Найдено, %: С 38.25; Н 4.13; N 10.94; Cl 27.85; S 12.81. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 37.96; Н 3.98; N 11.07; Cl 28.01; S 12.67.

**Общая методика синтеза соединений 7–11.** К раствору 2-меркаптопиримидина 44 мг (0.39 ммоль) в 8 мл хлороформа добавляли раствор 53 мг (0.39 ммоль) сульфурилхлорида в 2 мл хлороформа. Полученную смесь перемешивали 15 мин, затем добавляли 0.78 ммоль аллилового эфира в 2 мл хлороформа и перемешивали 20 ч при комнатной температуре и 4 ч при температуре кипения растворителя. После удаления растворителя остаток промывали холодным диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

**2-(Пропоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло-[3,2-а]пиримидин-4-ия хлорид (7).** Выход 52 мг (54 %), светло-желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.84–0.88 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.45–1.50 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.57–3.63 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 3.87–3.93 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.60–4.65 м (1H, SCH), 5.13 д. д (1H, NCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.8,  $^3J_{\text{HH}}$  4.1 Гц), 5.25 д. д (1H, NCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.8,  $^3J_{\text{HH}}$  8.2 Гц), 7.76–7.82 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.07–9.12 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.14–9.20 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 12.83 (CH<sub>3</sub>), 23.35 (CH<sub>2</sub>), 44.27 (SCH), 59.87 (NCH<sub>2</sub>), 71.43 (OCH<sub>2</sub>), 71.87 (OCH<sub>2</sub>), 118.12 (C<sub>Pyrim</sub>), 150.07 (C<sub>Pyrim</sub>), 165.26 (C<sub>Pyrim</sub>), 171.04 (C<sub>Pyrim</sub>). Найдено, %: С 49.03; Н 5.98; N 11.47; Cl 14.21; S 12.82. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>ClOS. Вычислено, %: С 48.67; Н 6.13; N 11.35; Cl 14.37; S 12.99.

**2-(Бутоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-4-ия хлорид (8).** Выход 53 мг (52%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.81–0.86 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.14–1.24 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.42–1.51 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.55–3.61 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 3.84–3.90 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.60–4.65 м (1H, SCH), 5.12 д. д (1H, NCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.8,  $^3J_{\text{HH}}$  4.1 Гц), 5.23 д. д (1H, NCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.8,  $^3J_{\text{HH}}$  8.2 Гц), 7.75–7.81 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.08–9.13 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.15–9.21 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 12.99 (CH<sub>3</sub>), 18.57 (CH<sub>2</sub>), 30.67 (CH<sub>2</sub>), 44.77 (SCH), 60.02 (NCH<sub>2</sub>), 71.27 (OCH<sub>2</sub>), 71.61 (OCH<sub>2</sub>), 118.25 (C<sub>Pyrim</sub>), 150.22 (C<sub>Pyrim</sub>), 165.45 (C<sub>Pyrim</sub>), 171.14 (C<sub>Pyrim</sub>). Найдено, %: С 50.92; Н 6.39; N 11.02; Cl 13.70; S 12.17. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>ClOS. Вычислено, %: С 50.66; Н 6.57; N 10.74; Cl 13.59; S 12.30.

**2-(Бензилоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло-[3,2-а]пиримидин-4-ия хлорид (9).** Выход 65.5 мг (57%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.93 д. д (1H, OCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  11.0,  $^3J_{\text{HH}}$  4.4 Гц), 4.00 д. д (1H, OCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  11.0,  $^3J_{\text{HH}}$  5.0 Гц), 4.55–4.67 м (3H, SCH, OCH<sub>2</sub>), 5.07 д. д (1H, NCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.8,  $^3J_{\text{HH}}$  3.5 Гц), 5.20 д. д (1H, NCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  13.8,  $^3J_{\text{HH}}$  8.2 Гц), 7.25–7.32 м (2H, CH<sub>Ph</sub>), 7.37–7.45 м (3H, CH<sub>Ph</sub>), 7.70–7.75 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 8.97–9.03 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.04–9.09 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 45.65 (SCH), 60.85 (NCH<sub>2</sub>), 71.82 (OCH<sub>2</sub>), 74.37 (OCH<sub>2</sub>), 118.96 (C<sub>Pyrim</sub>), 128.31 (C<sub>Ph</sub>), 129.13 (C<sub>Ph</sub>), 129.29 (C<sub>Ph</sub>), 129.58 (C<sub>Ph</sub>), 137.78 (C<sub>Ph</sub>), 150.81 (C<sub>Pyrim</sub>), 166.07 (C<sub>Pyrim</sub>), 171.87 (C<sub>Pyrim</sub>). Найдено, %: С 56.78; Н 4.94; N 9.29; Cl 11.87; S 11.06. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>ClOS. Вычислено, %: С 57.04; Н 5.13; N 9.50; Cl 12.03; S 10.88.

**2-(Ацетоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло-[3,2-а]пиримидин-4-ия хлорид (10).** Выход 63.5 мг (66%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.05 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.47–4.53 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.72–4.78 м (1H, SCH), 5.22 д. д (1H, NCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  14.0,  $^3J_{\text{HH}}$  3.9 Гц), 5.30 д. д (1H, NCH<sub>2</sub>,  $^2J_{\text{HH}}$  14.0,  $^3J_{\text{HH}}$  8.2 Гц), 7.81–7.87 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.09–9.14 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>), 9.14–9.19 м (1H, CH<sub>Pyrim</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.94 (CH<sub>3</sub>), 43.20 (SCH), 59.76 (OCH<sub>2</sub>), 64.88 (NCH<sub>2</sub>), 118.47 (C<sub>Pyrim</sub>), 150.44 (C<sub>Pyrim</sub>), 165.75 (C<sub>Pyrim</sub>), 173.39

(C<sub>pyr</sub>), 184.56 (COOMe). Найдено, %: С 44.13; Н 4.65; N 11.20; Cl 14.65; S 12.81. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>ClO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 43.81; Н 4.49; N 11.35; Cl 14.37; S 13.00.

**2-(Аллилоксиметил)-2,3-дигидро-1,3-тиазоло-[3,2-а]пиримидин-4-ия хлорид (11).** Выход 81.1 мг (85%), бледно-желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.88–3.96 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.09–4.13 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.62–4.67 м (1H, SCH), 5.21 д. д (1H, NCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 13.9, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.8 Гц), 5.21–5.28 м (3H, =CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>), 5.85–5.95 м (1H, =CH), 7.78–7.83 м (1H, CH<sub>pyr</sub>), 9.06–9.10 м (1H, CH<sub>pyr</sub>), 9.11–9.15 м (1H, CH<sub>pyr</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 44.32 (SCH), 59.67 (NCH<sub>2</sub>), 70.39 (OCH<sub>2</sub>), 72.13 (OCH<sub>2</sub>), 118.07 (C<sub>pyr</sub>), 133.26 (=CH), 150.09 (C<sub>pyr</sub>), 158.55 (=CH<sub>2</sub>), 165.32 (C<sub>pyr</sub>), 170.99 (C<sub>pyr</sub>). Найдено, %: С 48.85; Н 5.53; N 11.60; Cl 14.64; S 12.92. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>ClOS. Вычислено, %: С 49.07; Н 5.35; N 11.45; Cl 14.49; S 13.10.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ишигеев Роман Семенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-4818>.

Амосова Светлана Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2874-3725>

Потапов Владимир Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-6726>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектральные исследования проведены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00339).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Химия тиенопиримидинов и родственных систем. М.: Наука, 2006. 407 с.
2. Sharma P.K., Amin A., Kumar M. // Open Med. Chem. J. 2020. Vol. 14. P. 49. doi 10.2174/1874104502014010049
3. Chhabria M.T., Patel S., Modi P., Brahmshatriya P.S. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. Vol. 16. P. 2841. doi 10.2174/1568026616666160506130731
4. Nagaraju A., Ramulu B.J., Shukla G., Srivastava A., Verma G.K., Raghuanshi K., Singh M.S. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. P. 3422. doi 10.1016/j.tet.2015.03.087
5. Mahmoud N.F.H., Balamon M.G. // J. Heterocycl. Chem. 2020. Vol. 57. P. 3056. doi 10.1002/jhet.4011
6. Maji P.K. // Curr. Org. Chem. 2019. Vol. 23. N 20. P. 2204. doi 10.2174/1385272823666191019111627
7. Nazir M.S., Aslam S., Ahmad M., Zahoor A.F. // Synth. Commun. 2023. Vol. 53. P. 1173. doi 10.1080/00397911.2023.2212096
8. Shelke A.V., Bhong B.Y., Karade N.N. // Tetrahedron Lett. 2013. Vol. 54. P. 600. doi 10.1016/j.tetlet.2012.11.098
9. Abu-Hashem A.A., Youssef M.M., Hussein H.A.R. // J. Chin. Chem. Soc. 2011. Vol. 58. P. 41. doi 10.1002/jccs.201190056.
10. Mohamed A.M., Amr A.E., Alsharari M.A., Al-Qalawi H.R.M., Germoush M.O., Al-Omar M.A. // Am. J. Biochem. Biotech. 2011. Vol. 7. P. 43. doi 10.3844/ajbbsp.2011.43.54
11. Lin R., Johnson S.G., Connolly P.J., Wetter S.K., Binnun E., Hughes T.V., Murray W.V., Pandey N.B., Moreno-Mazza S.J., Adams M., Fuentes-Pesquera A.R., Middleton S.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. P. 2333. doi 10.1016/j.bmcl.2009.02.067
12. Flefel E.E., Salama M.A., El-Shahat M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. 2007. Vol. 182. P. 1739. doi 10.1080/10426500701313912.
13. Hassan G.S., El-Messery S.M., Abbas A. // Bioorg. Chem. 2017. Vol. 74. P. 41. doi 10.1016/j.bioorg.2017.07.008
14. Mohamed S., Flefel E.M., Amr A.E.-G.E., Abd El-Shafy D.N. // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. P. 1494. doi 10.1016/j.ejmech.2009.12.057
15. Varano F., Catarzi D., Vincenzi F., Betti M., Falsini M., Ravani A., Borea P.A., Colotta V., Varani K. // J. Med. Chem. 2016. Vol. 59. P. 10564. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01068
16. Bekhit A.A., Fahmy H.T., Rostom S.A., Baraka A.M. // Eur. J. Med. Chem. 2003. Vol. 38. P. 27. doi 10.1016/S0223-5234(02)00009-0
17. Abdel-Mohsen S.A. // J. Chin. Chem. Soc. 2003. Vol. 50. P. 1085. doi 10.1002/jccs.200300154
18. Behalo M.S. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. P. 1391. doi 10.1002/jhet.3174
19. Борисов А.В., Бельский В.К., Гончарова Т.В., Борисова Г.Н., Османов В.К., Мацулевич Ж.В., Фролова Н.Г., Савина Е.Д. // ХГС. 2005. Т. 41. С. 893; Borisov A.V., Bel'skii V.K., Goncharova T.V., Borisova G.N., Osmanov V.K., Matsulevich Zh.V., Frolova N.G., Savina E.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2005. Vol. 41. P. 771. doi 10.1007/s10593-005-0219-z

20. Nemr M.T., Teleb M., AboulMagd A.M., El-Naggar M.E., Gouda N., Abdel-Ghany A.A., Elshaier Y.A. // *J. Mol. Struct.* 2023. Vol. 1272. 134216. doi 10.1016/j.molstruc.2022.134216
21. Борисов А.В., Османов В.К., Соколов И.Г., Борисова Г.Н., Мацулевич Ж.В. // *ХГС.* 2006. № 2. С. 303; Borisov A.V., Osmanov V.K., Sokolov I.G., Borisova G.N., Matsulevich Zh.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2006. Vol. 42. N 2. P. 272. doi 10.1007/s10593-006-0081-7
22. Potapov V.A., Musalova M.V., Ishigeev R.S., Musalov M.V., Panov V.A., Khabibulina A.G., Amosova S.V., Bhasin K.K. // *Tetrahedron Lett.* 2016. Vol. 57. P. 5341. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.066
23. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Amosova S.V., Borodina T.N. // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60. P. 475. doi 10.1016/j.tetlet.2019.01.001
24. Ишигеев Р.С., Амосова С.В., Потанов В.А. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. Вып. 9. С. 1480; Ishigeev R.S., Amosova S.V., Potapov V.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 9. P. 1720. doi 10.1134/S1070363222090146
25. Ishigeev R.S., Amosova S.V., Potapov V.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. Vol. 93. Suppl. 1. P. S87. doi 10.1134/S1070363223140360
26. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Shkurchenko I.V., Zinchenko S.V., Amosova S.V. // *Molecules.* 2020. Vol. 25. P. 376. doi 10.3390/molecules25020376
27. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Belovezhets L.A., Shkurchenko I.V., Zinchenko S.V., Amosova S.V. // *Appl. Sci.* 2021. Vol. 11. P. 8532. doi 10.3390/app11188532
28. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Belovezhets L.A., Amosova S.V. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. P. 5579. doi 10.3390/molecules26185579
29. Abu-Yousef I.A., Harpp D.N. // *Sulfur Rep.* 2003. Vol. 24. N 3. P. 255. doi 10.1080/01961770308047977
30. Климова В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1975. С. 104

## Reactions of Pyrimidine-2-sulphenyl Chloride with Alkylvinyl and Allyl Ethers

R. S. Ishigeev<sup>1</sup>, S. V. Amosova<sup>1</sup>, and V. A. Potapov<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia

\*e-mail: v\_a\_potapov@irioc.irk.ru

Received September 18, 2024; revised November 1, 2024; accepted November 6, 2024

The regioselective synthesis of novel thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives in 52–92% yields was developed based on the reaction of pyrimidine-2-sulphenyl chloride with unsaturated ethers. The reaction with allylic and vinylic ethers proceed regioselectively, but with the opposite regiochemistry. The reaction with allylic ethers lead to 2-substituted thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives whereas 3-organyloxy derivatives are formed in the reaction with vinylic ethers.

**Keywords:** 2-mercaptopyrimidine, vinylic ethers, allylic ethers, pyrimidine-2-sulphenyl chloride, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine derivatives