

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Южно-Уральский государственный университет
(национальный исследовательский университет)»
Институт естественных и точных наук
Факультет Химический
Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»

РАБОТА ПРОВЕРЕНА

Рецензент, к.х.н., доцент

_____ В.А. Сычев

«__» _____ 20__ г.

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ

Заведующий кафедрой, д.х.н., проф.

_____ О.К. Шарутина

«__» _____ 20__ г.

Синтез и исследование свойств S-производных 6-амино-2-тиоурацила

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ЮУрГУ – 04.04.01. 2017.133-746. ВКР

Руководитель, д.х.н., проф.

_____ Д.Г. Ким

«__» _____ 20__ г.

Автор студент группы ЕТ-241

_____ В.Н. Даянова

«__» _____ 20__ г.

Нормоконтролер, д.х.н., проф.

_____ Д.Г. Ким

«__» _____ 20__ г.

РЕФЕРАТ

Даянова В.Н. Синтез и исследование свойств S-производных 6-амино-2-тиоурацила – Челябинск: ЮУрГУ, Хим-241, 2017. – 42 с., 45 ил., библиогр. список – 34 наим.

6-Амино-2-тиоурацил, алкенилгалогениды, алкилирование, гетероциклизация, галогенциклизация

Объектом исследования являются S-непредельные производные 2-тиоурацила.

Цель работы – синтез 2-алкенил-, 2-(*n*-бромфенацил)сульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинонов и исследование их свойств с электрофильными реагентами. Для достижения цели НИР решены следующие задачи:

- проведен литературный обзор по проблеме исследования;
- осуществлен синтез 2-аллил-, 2-металлил-, 2-(*n*-бромфенацил)сульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинонов;
- изучено взаимодействие полученных S-производных 6-амино-2-тиоурацила с иодом и кислотами;
- установлены структуры соединений методами ядерного магнитного резонанса и ИК-спектроскопии.

Область применения – полученные данные могут применяться для дальнейшей разработки методов синтеза новых S-производных 6-амино-2-тиоурацилов и тиазолопиримидинонов, являющихся потенциальными биологически активными веществами.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	9
1.1 Применение производных урацила.....	9
1.2 Химические свойства производных 2-тиоурацила.....	10
1.3 Способы получения тиазолопиримидинов.....	12
1.4 Химические свойства тиазолопиримидинов.....	22
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	25
2.1 Синтез S-производных 6-амино-2-тиоурацилов.....	25
2.2 Взаимодействие с иодом.....	29
2.3 Взаимодействие с кислотами.....	33
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	39
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	40
ABSTRACT.....	43

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Соединения, содержащие пиримидиновый цикл обладают широким спектром биологической активности, поэтому в органической химии производные пиримидина, такие как тиоурацил, постоянно находятся в центре внимания исследователей. Производные 6-амино-2-тиоурацила находят применение в качестве прекурсоров для синтеза биологически активных веществ, известно, что 6-амино-2-тиоурацил обладает высокой антиоксидантной активностью [1].

Среди производных тиоурацила его конденсированные аналоги с точки зрения биологической активности зачастую представляют значительно больший интерес, чем соответствующие моноциклические соединения. В частности, к конденсированным системам, содержащим пиримидиновый цикл, относятся тиазолопиримидины, к которым относятся многие важные природные и синтетические физиологически активные вещества: нуклеиновые кислоты, коферменты, пенициллины, витамин В₁, бацеллацины, птиломикалины и сакситоксины [2].

Поэтому разработка методов синтеза новых производных 6-амино-2-тиоурацила является актуальной проблемой.

В литературе [3] имеются противоречивые данные как о синтезе 2-аллил- и 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона, так и о реакции 2-аллилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона с галогенами. Поэтому синтез данных аллилсульфидов представляет исследовательский интерес.

Целью работы является синтез 2-алкенил-, 2-(*n*-бромфенацил)сульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинов и исследование их свойств с электрофильными реагентами. В связи с указанной целью были поставлены следующие задачи:

1. Обобщение известных литературных данных по синтезу S-производных 2-тиоурацила.
2. Синтез 2-аллил-, 2-металлил-, 2-(*n*-бромфенацил)сульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинов;
3. Исследование 2-аллил-, 2-металлил-, 2-(*n*-бромфенацил)сульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинов с иодом и кислотами;
4. Исследование строения синтезированных соединений методом ЯМР ¹N и ИК-спектроскопии.

Научная новизна. Впервые изучено взаимодействие 6-амино-2-тиоурацила с аллилбромидом, металлилбромидом и *n*-бромфенацилбромидом в воде в присутствии основания и отсутствия межфазного катализатора, при этом получены 2-аллил-, 2-металлил-, 2-(*n*-бромфенацил)сульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидиноны.

Практическая значимость. Метод алкилирования может быть использован для получения других производных без органического растворителя.

Объем и структура работы. Выпускная квалификационная работа общим

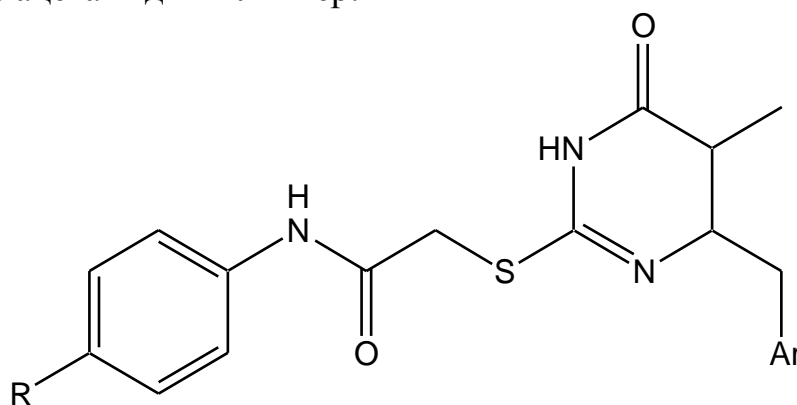
числом 42 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части и заключения. Работа содержит 39 схем и 6 рисунков. Список цитируемой литературы включает 34 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Применение производных урацила

Высокую медико-биологическую активность проявляют разнообразные производные урацила. Метилурацил и его гомологи применяют в качестве анти tireоидных средств при гиперфункции щитовидной железы. Тиобарбитураты обладают психотропными свойствами и применяются в виде натриевых солей как средства для наркоза.

Замещенные производные 2-тиоурацила зарекомендовали себя как высокоэффективные ингибиторы репродукции ВИЧ [4]. На основе гетероциклического фрагмента 2-тиоурацила разработана группа ННИОТ –S-DABO (дигидроалкилтиобензилокспиримидины), содержащие арильный заместитель в положении 6 и замещенные по атому серы вторым ароматическим фрагментом через ацетамидный линкер:



Среди производных данного класса известны противовирусные агенты двойного действия, активные в отношении ВИЧ и вируса гриппа (подтипов H1N1 и H3N2) [5, 6].

5-Фторурацил является одним из основных препаратов противоопухолевой химиотерапии, применяемым для лечения многих злокачественных новообразований. В 1967 г. в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР А. С. Гиллером и соавторами был синтезирован нуклеозид 5-фторурацила — препарат фторафур® [N1 -(2- тетрагидрофуранил-5-фторурацил)] [7].

Циклические производные 2-тиоурацила имеют низкую токсичность и проявляют фунгицидную [8, 9], антиконвульсионную, антидиабетическую, антиритмическую [10], противовоспалительную, обезболивающую [11] активности, активность агониста ВИЧ-1 [12] и являются эффективными блокаторами кальциевых каналов [13]. С 60-х годов стало известно об ингибирующей активности 3-оксотиазолопиримидинов внутриклеточного гормона – циклической фосфодиэстеразы аденозинмонофосфата (цАМФ) [14]. Среди тиазолопиримидинов найдены эффективные противоопухолевые,

иммуномодулирующие, противовоспалительные, успокоительные и психотропные средства [8, 15 – 17]. Так, 7-амино-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он и в дозе 10 и в дозе 50 мг/кг проявляет отчетливую (но статистически не значимую) тенденцию к сокращению длительности иммобилизации в тесте Порсольта [18].

1.2 Химические свойства производных 2-тиоурацила

Структура 2-тиоурацила содержит 4 нуклеофильных центра – атомы азота N1 и N3, атом углерода C5 пиримидиновой системы и экзоциклический атом серы, по которым могут протекать реакции замещения и циклизации.

В литературе [19] имеются данные об алкилировании 6-метил-2-тиоурацила в щелочной среде, где алкилирующим агентом является 1,2-дибромэтан с образованием 2-бромэтилсульфанил-4-пиримидинона. Авторы работы предполагают, что продукт алкилирования может циклизоваться с участием атомов азота N1 и N3 с образованием тиазолопиримидинов **1** и **2**, либо с образованием соединения **3**, являющегося продуктом взаимодействия с другой молекулой тиоурацила. Также возможна циклизация с образованием соли тирана **4**, которая гидролизуется с образованием 6-метилурацила **5** (схема 1.1).

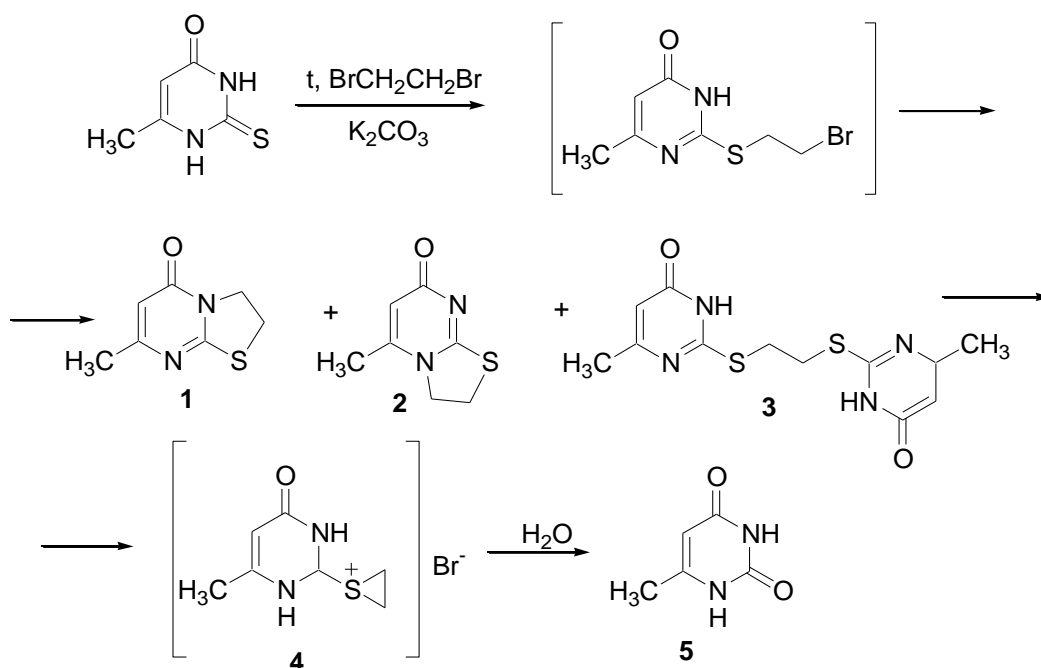


Схема 1.1 – Алкилирование 6-метил-2-тиоурацила 1,2-дибромэтаном

Методом ПМР и квантово-химическими расчетами доказано, что циклизация протекает исключительно с образованием соединения **1**.

Также возможно получение *S*-алкенильных производных 2-тиоурацила **6a,b** по методу одnoreакторного синтеза, который заключается в кипячении

тиомочевины, ацетоуксусного эфира (этил-2-этилацетоацетата или этил-4,4,4-трифторацетоацетата) и изопропилата натрия в изопропиловом спирте и последующим добавлением аллилбромида [20].

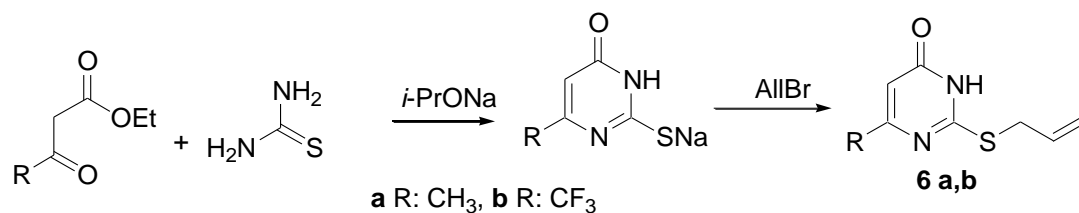


Схема 1.2 – Однореакторный синтез S-алкенильных производных 2-тиоурацила

S-натриевые соли 2-тиоурацила **7a,b** могут вступать в реакцию алкилирования с *n*-бромфенацилбромидом с образованием соединений **8a,b**, структуры которых подтверждаются данными ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии [21].

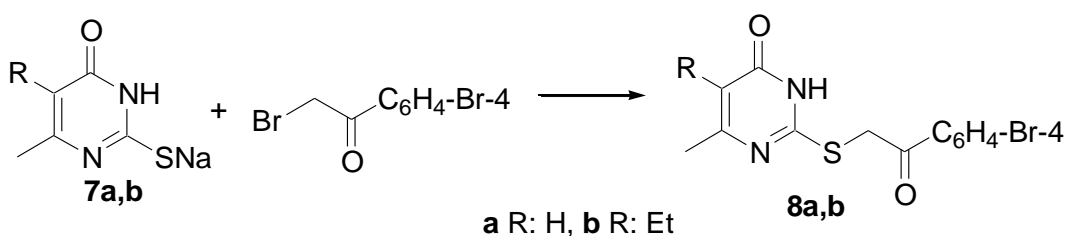


Схема 1.3 – Взаимодействие S-натриевых солей 2-тиоурацила *n*-бромфенацилбромидом

В аминопроизводных урацилах возможны реакции, протекающие по аминогруппе. Так, авторами работы [22] проведено ацилирование 5-амино-6-метилурацила под действием уксусного ангидрида при комнатной температуре (схема 1.4).

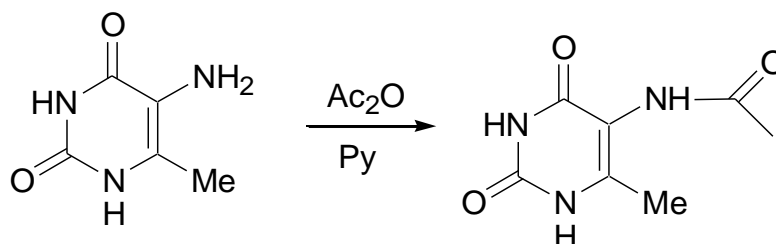


Схема 1.4 – Ацилирование 5-амино-6-метилурацила

Взаимодействие с салициловым альдегидом приводит к образованию основания Шиффа:

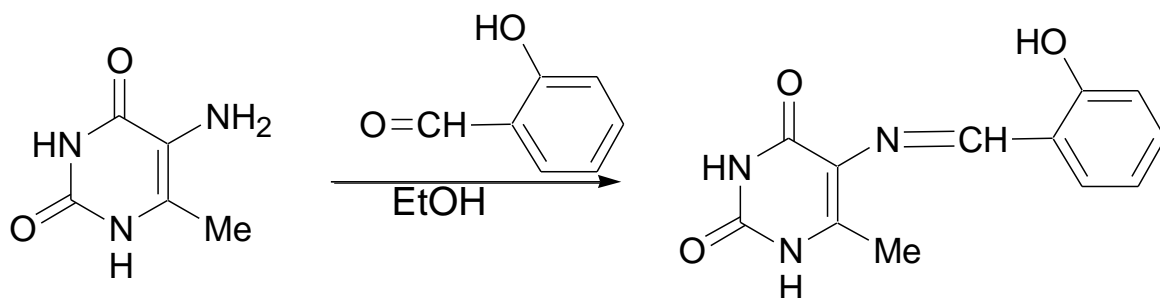


Схема 1.5 – Взаимодействие 5-амино-6-метилурацила с салициловым альдегидом

1.3 Способы получения тиазолопиримидинов

Для получения тиазолопиримидиновых систем можно выделить два основных способа:

- 1) достройка пиримидинового цикла на основе производных тиазолов;
- 2) достройка тиазольного цикла на основе производных пиримидина.

Азотсодержащие гетероциклические соединения, в которых по соседству с гетероатомом имеется меркаптогруппа, могут быть использованы для получения конденсированных гетероциклических систем. Для этого необходимо с помощью реакции алкилирования ввести алкенильный фрагмент в меркаптогруппу.

Из литературных данных [23] известно, что аллильные соединения, содержащие электронодонорную группу, реагируют с галогенами с внутримолекулярным образованием цикла. Систематические исследования по галогенированию различных замещенных 2-аллилтиопиридина **9** показывают, что реакция протекает с образованием тиазоло[3,2-*a*]пиридина **10**, а не тиазина[3,2-*a*]пиридина **11**:

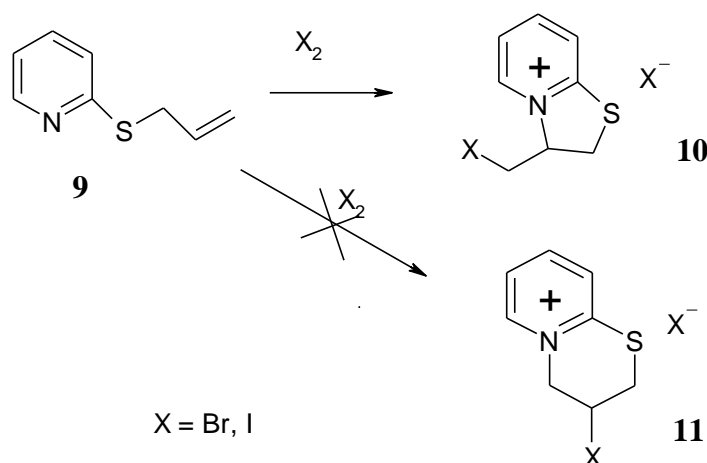


Схема 1.6 – Галогенирование S-аллильных соединений

Более интересными объектами являются S-аллильные производные 2-меркаптопиримидина, так как в этом случае меркаптогруппа находится между двумя атомами азота и реакция циклизации может происходить как с участием атома N1, так и N3.

В работе [24] описана циклизация S-аллильного производного 2-меркаптопиримидина, в котором атом N3 связан с фенильной группой. В этом случае под действием галогена реакция циклизации может происходить только по одному направлению:

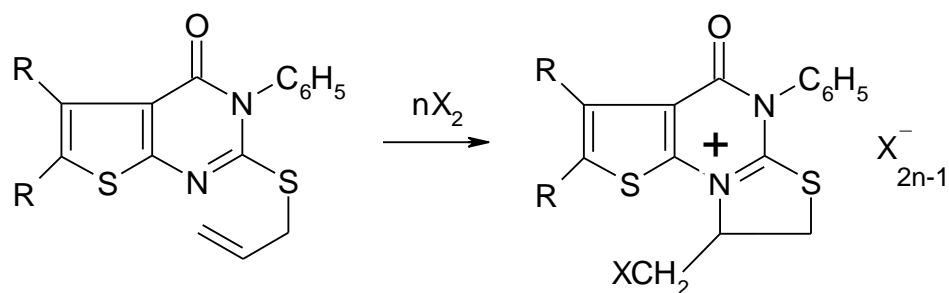


Схема 1.7 – Циклизация S-аллильного производного 2-меркаптопиримидина под действием галогена

Аналогично протекает синтез оксазоло[3,2-*a*]пиримидинов, только реакции циклизации подвергаются O-аллильные производные (схема 1.18).

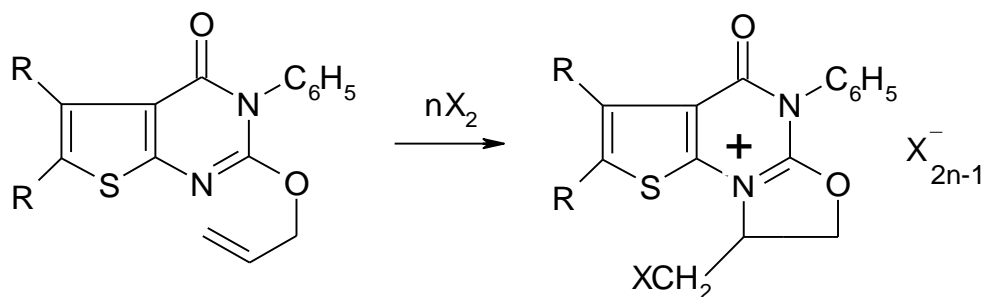


Схема 1.8 – Циклизация O-аллильного производного

Из литературных данных [23] известно, что соединение **12** под действием галогенов претерпевает реакцию циклизации с участием атома азота N1 и образованием конденсированных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов:

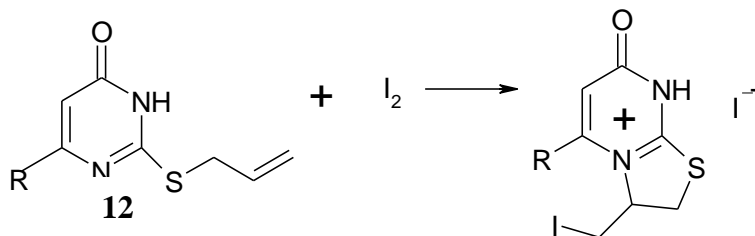


Схема 1.9 – Схема циклизации аллильных производных тиаурацила

Циклизация соединения **13** (схема 1.10) под действием кислот в отличие от галогенциклизации приводит к продукту внутримолекулярной циклизации с

участием атома азота N3 с образованием тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. Причем авторами работы [25] обнаружено, что *S*-аллильные производные циклизуются с образованием тиазольного кольца, а *S*-бутенильные производные – тиазинового цикла.

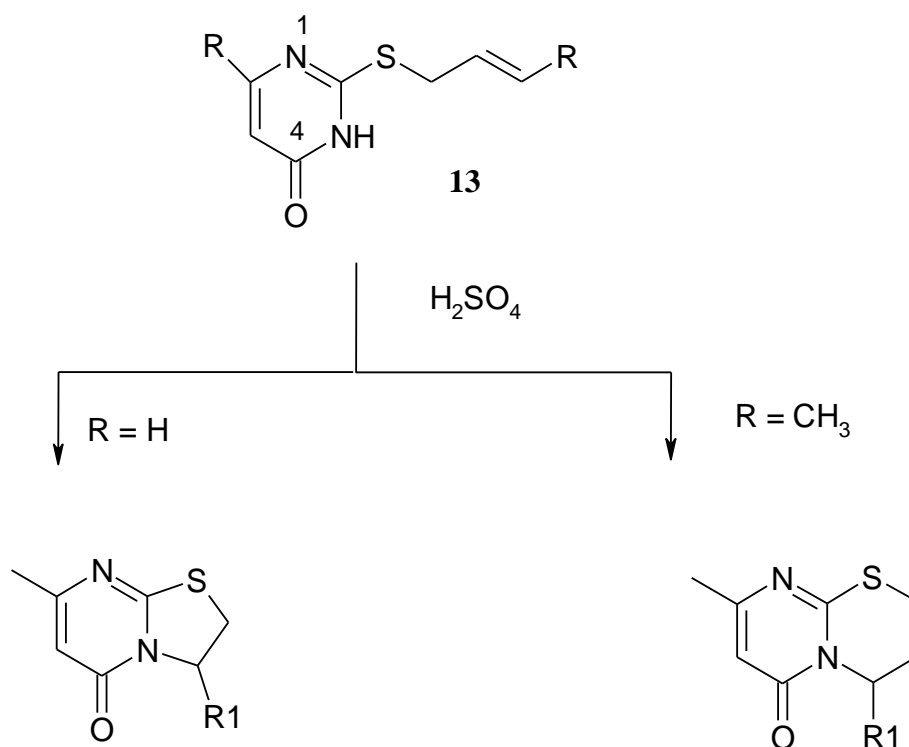


Схема 1.10 – Циклизация *S*-аллильных производных

В работе [26] описана циклизация *N*-аллильных производных 6-амино-2-тиоурацила под действием HBr. Реакция протекает в соответствии со схемой:

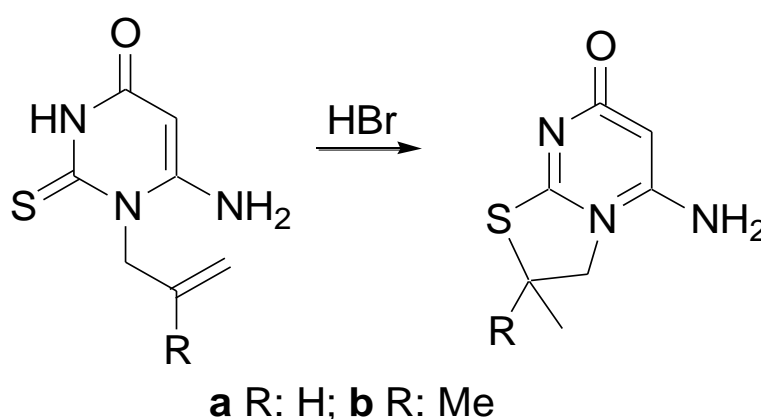


Схема 1.11 – Циклизация *N*-аллильных производных 6-амино-2-тиоурацила под действием HBr

В работе [27], в которой циклизующим агентом является арилсульфенилхлориды, описаны различные направления циклизации соединения **14** (рисунок 1.6) в зависимости от условий реакции. Проведение реакции в уксусной кислоте в присутствии LiClO_4 приводит к образованию ангулярного тиазола[3,2-*a*]пиримидина, а проведение реакции в ДМСО в присутствии CH_3COONa – линейного тиазина [3,2-*a*]пиримидинона.

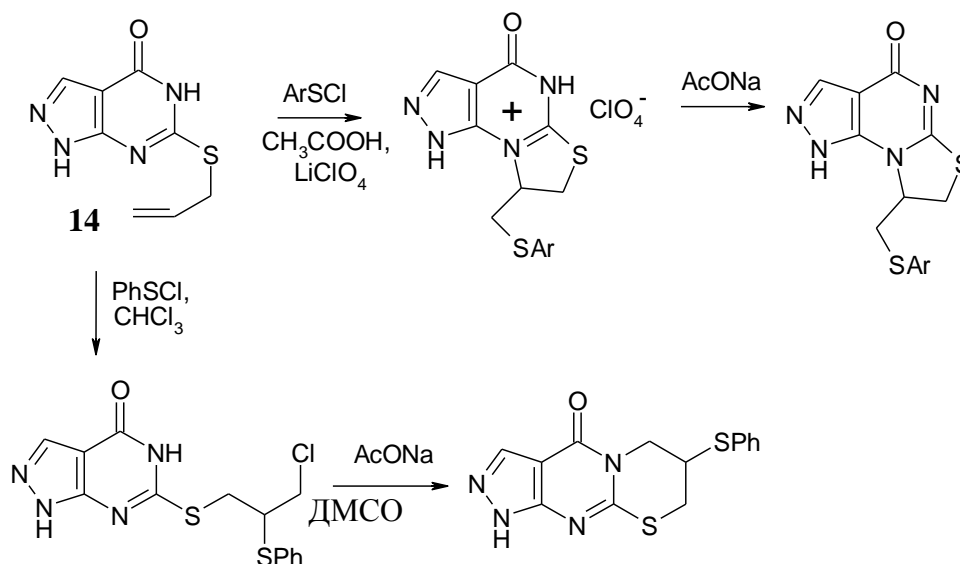


Схема 1.12 – Различные направления реакций циклизации в зависимости от условий

Также в работе [27] описано, что появление фенильной группы в аллильном фрагменте соединения **14** приводит так же к образованию ангулярных гетероциклов, но, в отличие от *S*-аллила, происходит образование тиазинового, а не тиазольного цикла:

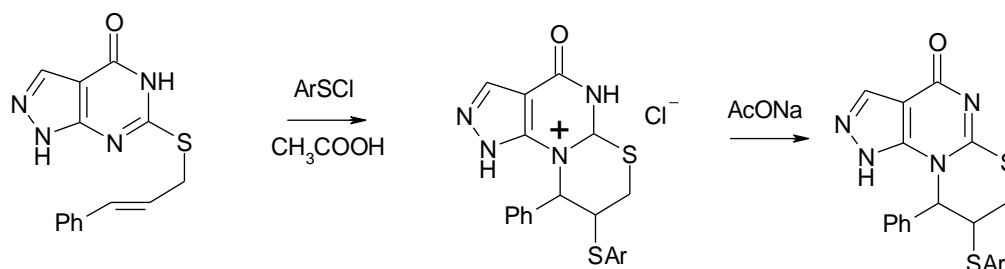


Схема 1.13 – Циклизация *S*-аллилфенильных производных

Тиазолопиримидиноны могут быть получены также в реакции циклизации *N*3-аллильных производных 2-меркаптопиримидинонов. В случае наличия карбонильной группы в четвертом положении теоретически взаимодействие может приводить к образованию оксазольного цикла **15** (схема 1.14). В работе

[23] показано, что бромирование N3-аллильного производного 2-меркаптопиримидин-4-она приводит к образованию тиазольного цикла **16** (см. рисунок 1.8).

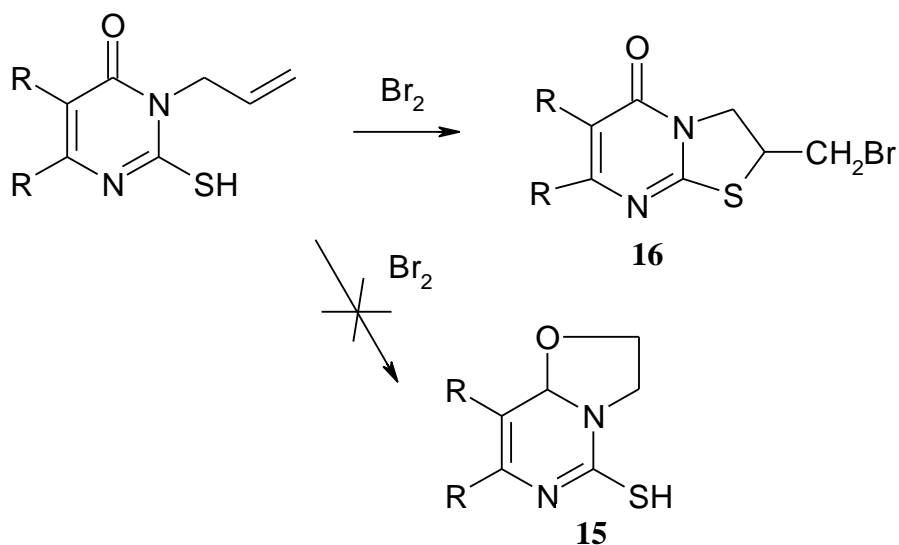


Схема 1.14 – Бромирование N3-аллильного производного 2-меркаптопиримидин-4-она

Также в литературе [28] имеются данные, что циклизация с образованием тиазольного цикла может происходить самопроизвольно S-производных пиримидинов, содержащие в алкилтио фрагменте функциональные группы. Так, при взаимодействии 6-метил-2-тиоурацила с 1-ацил-2-бромацетиленом реакция не останавливается на стадии алкилирования с образованием соответствующего S-производного, а происходит дальнейшая внутримолекулярная циклизация с участием атома азота N3, а не N1.

Реакция циклизации может происходить с участием тройной связи или карбонильной группы. Авторами работы методом рентгеноструктурного анализа установлено, что циклизация происходит с участием тройной связи, то есть с образованием тиазольного цикла.

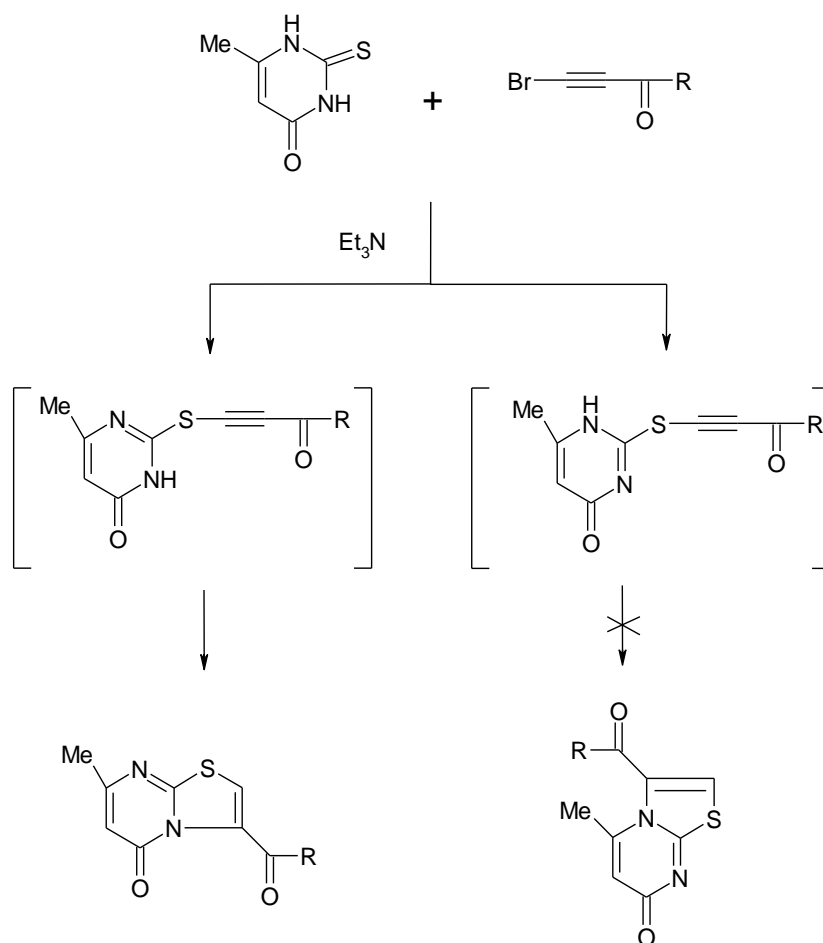


Схема 1.15 – Циклизация S-алкинильных производных

В литературе [29] приведена реакция 6-амино-2-тиоурацила с этиловым эфиром 4-бром-2-бутеновой кислоты в водном растворе карбоната калия с образованием продуктов циклизации по атомам азота N3 **17** и N1 **18**, при этом преобладающим продуктом является соединение **17**

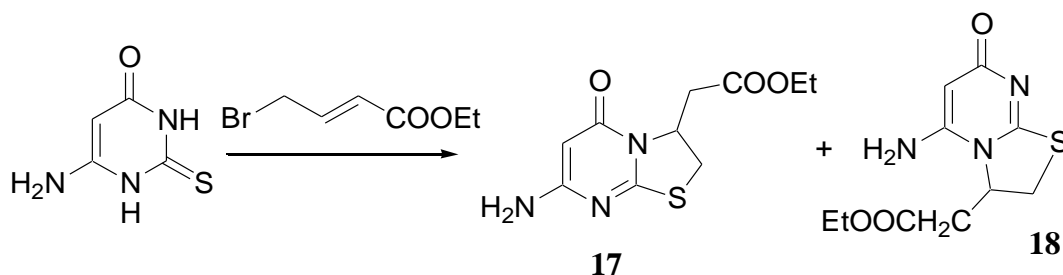
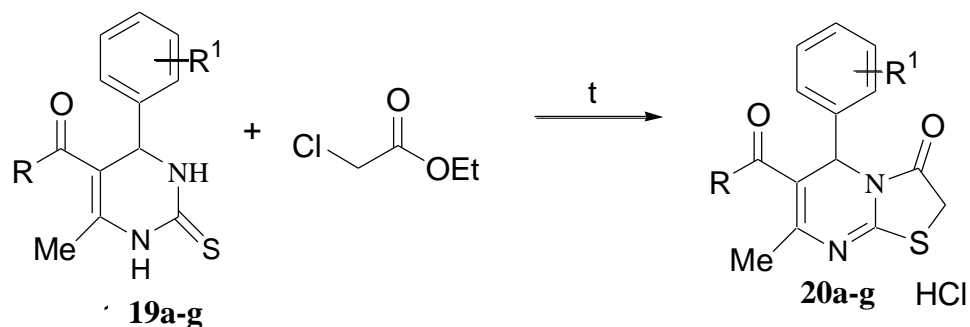


Схема 1.16 – Циклизация под действием этиловым эфиром 4-бром-2-бутеновой КИСЛОТЫ

В литературе [30] тиазолопиримидины получают взаимодействием удобным методом – нагреванием производных пиримидин-2-тионов с эфирами α -галогенкарбоновых кислот



a-e R: OEt, **f,g** R: Me; **a,f** R^1 : H, **b** R^1 : 2-OH, **c** R^1 : 2-Cl, **d** R^1 : 2-NO₂, **e,g** R^1 : 4-OMe

Схема 1.17 – Взаимодействие пиримидин-2-тионов с эфирами α -галогенкарбоновых кислот

N-аллильные производные 2-тиоурацилов, согласно литературным данным, циклизируются под действием кислот и брома с образованием тиазолопиримидиновых систем [31, 32, 33] (схема 1.18).

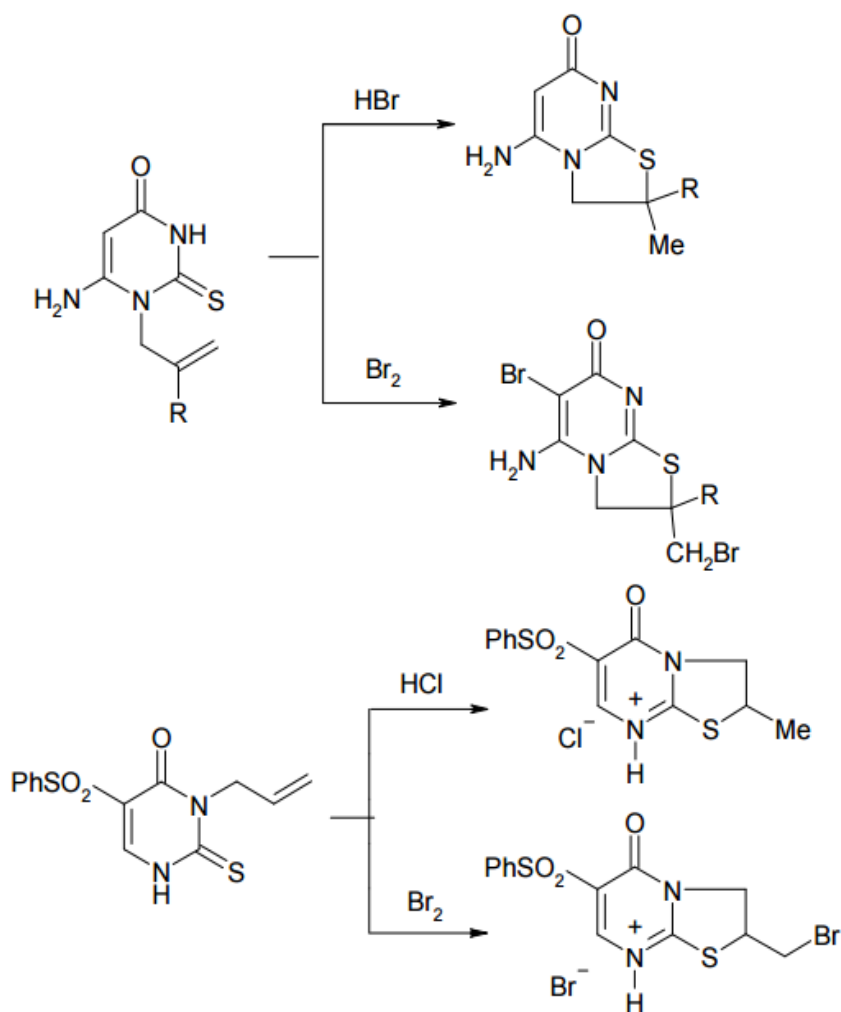


Схема 1.18 – Циклизация под действием кислот и брома

Из литературы [26] известно, что при взаимодействии дигалогеналканов **21a,b** с 5,6-диамино-4-гидрокси-2-меркаптопиримидином происходит циклизация с участием атома азота N1 с образованием соединений **22a,b**, содержащих тиазольный и тиазиновый кольца соответственно с дальнейшей циклизацией под действием NaNO₂ и HCl с образованием триазольного кольца (схема 1.18).

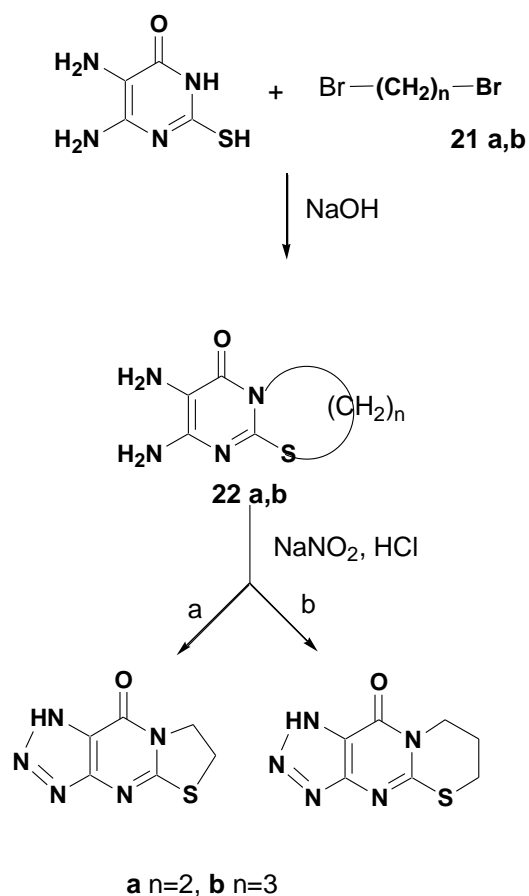


Схема 1.19 – Взаимодействие дигалогеналканов с 5,6-диамино-4-гидрокси-2-меркаптопиримидином

Выяснено, что при удлинении цепи дигалогеналкана циклизация между атомом серы S и атомом азота N3 не происходит. Так, при взаимодействии 1,4-дибромбутана с 5,6-диамино-4-гидрокси-2-меркаптопиримидином образуется смесь продуктов с образованием тиазепинового производного с 1,4-бис(2-тиоинозинил)бутана.

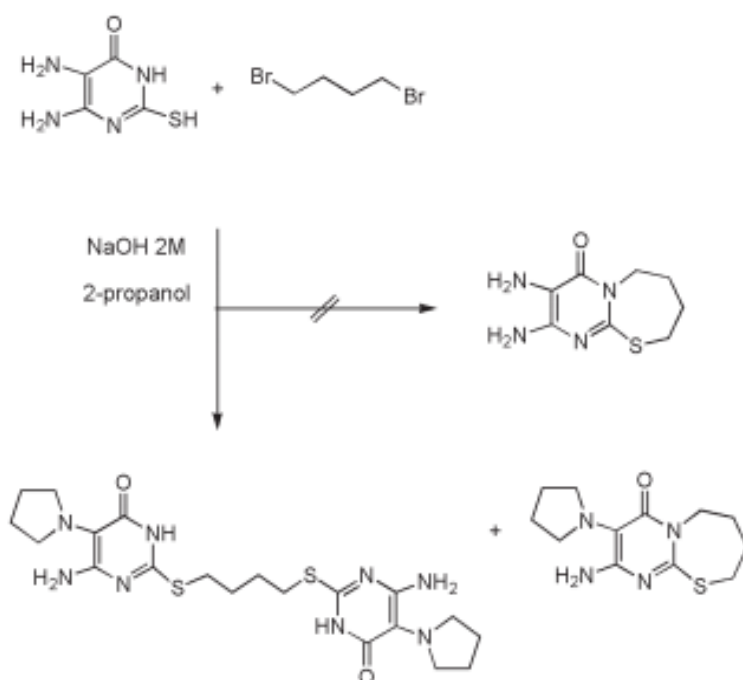


Схема 1.20 – Взаимодействие 1,4-дибромбутана с 5,6-диамино-4-гидрокси-2-меркаптопиримидином

Также реакцией с бромистым бензилом была получена смесь веществ, в которых алкилирование происходит по атому серы и 5-аминогруппе.

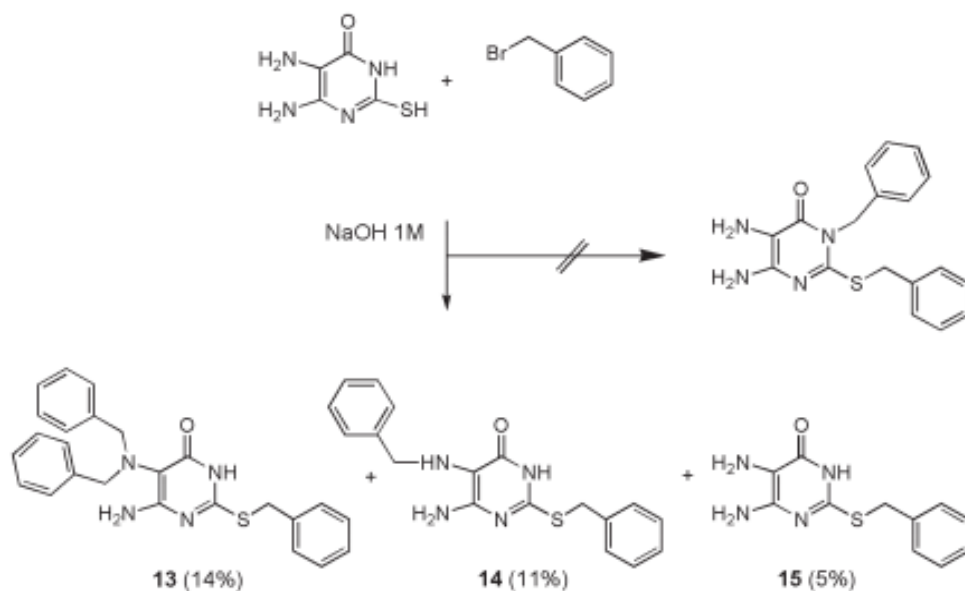


Схема 1.21 – Взаимодействие 1,4-дибромбутана с 5,6-диамино-4-гидрокси-2-меркаптопиримидина с бромистым бензилом

Взаимодействием соединения **23** с 1,4-дибромбутаном приводит к циклизации по 5-NH₂-группе. Исходя из реакций из схем 1.19, 1.20 авторами сделан вывод об уменьшении реакционной способности в ряду S 5-NH₂ » N3. Для доказательства высокой реактивности 5-NH₂ проведена реакция 6-амино-4-гидрокси-2-меркаптопиримидина с 1,4-дибромбутаном, где происходит образование бис(2-сульфанил-6-аминоурацил)бутана без образования производных тиазепина согласно схеме 1.21.

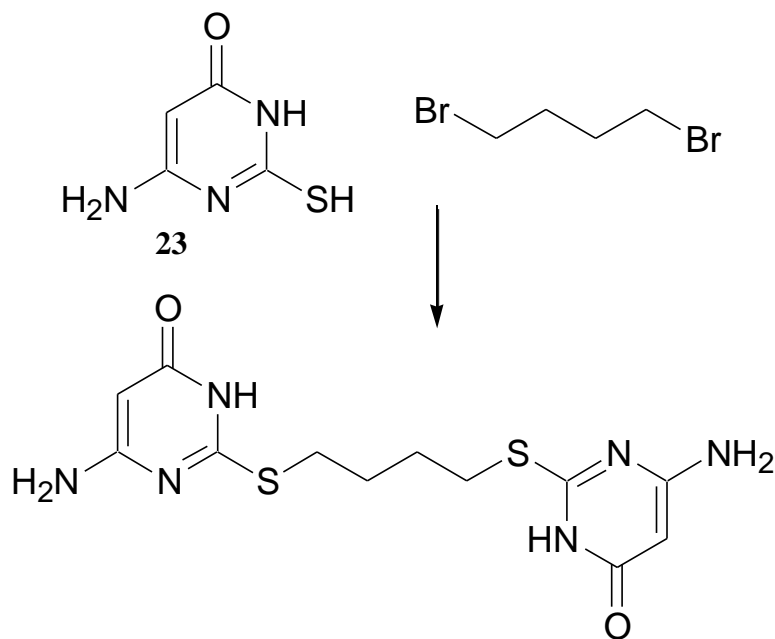


Схема 1.22 – Синтез бис(2-сульфанил-6-аминоурацил)бутана

1.4 Химические свойства тиазолопиримидинов

В литературе мало изучены и описаны свойства тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. При получении тиазолопиримидинов реакцией галогенциклизации происходит образование соответствующих солей: бромиды и иодиды, которые под действием основания (CH₃COONa, Na₂CO₃ и NaHCO₃) дегидрогалогенизируются с образованием электронейтрального соединения. Также анионы (Br⁻, I⁻) можно заменить на другой анион (ClO₄⁻) действием на соли кислотой HClO₄.

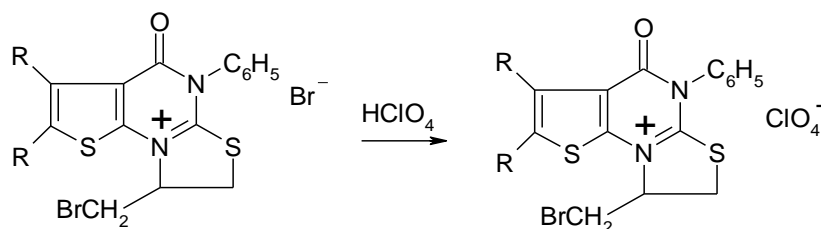


Схема 1.23 – Замена аниона действием кислоты

Можно выделить два основных направления реакции для тиазолопиримидинов: реакция пиримидинового или тиазольного циклов и реакция с участием галогенметильной группы.

Известно, что галогенпроизводные под действием основания претерпевают реакции дегидрогалогенирования. Аналогичные превращения происходят с 3-галогенметилтиазолопиримидинами:

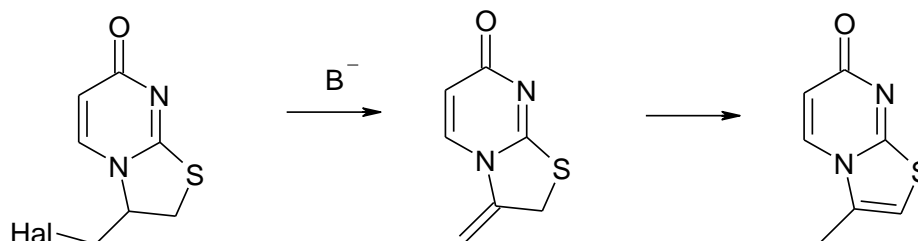


Схема 1.24 – Дегидрогалогенирование галогенметилтиазолопиримидинов

Образующиеся в результате реакции соединения с экзоциклической двойной связью могут претерпевать изомеризацию с образованием соединения с эндоциклической двойной связью.

В случае наличия протонов в пиримидиновом кольце возможны реакции электрофильного замещения. Так, например, бромирование 5-метилтиазоло[3,2-*a*]пиримидина приводит к образованию продукта замещения в свободное 6 положение:

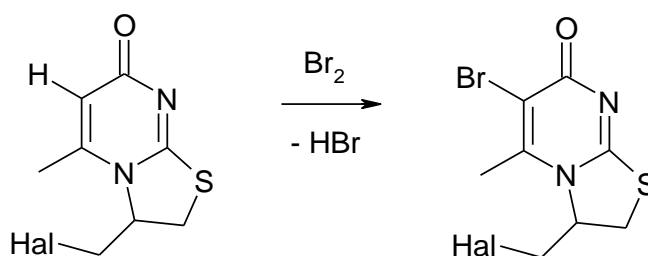


Схема 1.25 – Бромирование 5-метилтиазоло[3,2-*a*]пиримидина

Также имеются литературные данные о щелочном гидролизе тиазолопиримидинов, в результате которого происходит раскрытие тиазольного цикла, образование карбонильной группы и дисульфидов:

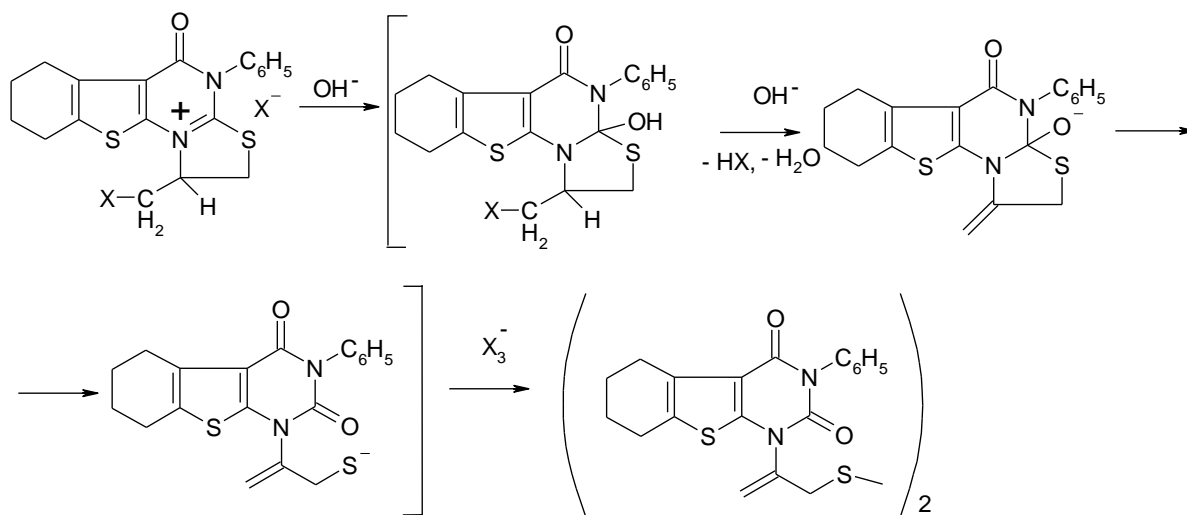


Схема 1.26 – Щелочной гидролиз тиазолопиримидинов

При кислотном гидролизе тиазолопиримидинов **24** происходит образование 3-(2-меркаптоэтил)пиримидин-2,4-дионов (схема 1.60), а гидролизе **25** – 1-(2- меркаптоэтил)пиримидин-2,4-дионов [24].

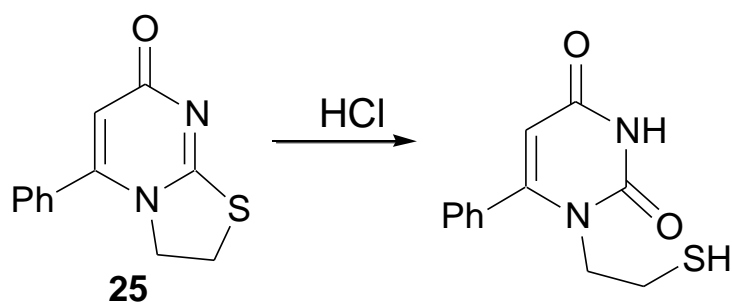
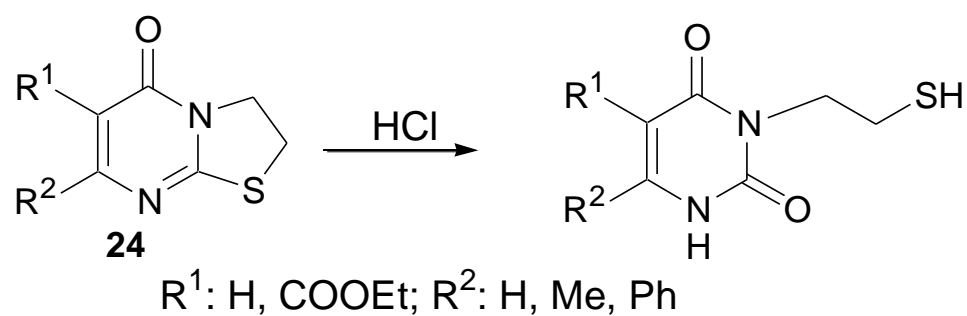


Схема 1.27 – Кислотный гидролиз тиазолопиримидинов

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Синтез S-производных 6-амино-2-тиоурацилов

Нами впервые изучено взаимодействие 6-амино-2-тиоурацила с аллилбромидом и металличлоридом в воде в присутствии щелочи и в обоих случаях получены кристаллические аллилсульфиды - 2-аллилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона (**26a**) и 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинон (**26b**) соответственно, которые плохо растворимы в воде. В то же время в работе [3] продукты **26a,b** получены в спирте в виде темно-желтых масел, хорошо растворимых в воде. Структуры аллилсульфидов **26a,b** подтверждаются данными ЯМР ¹H, которые отсутствуют в работе [3]. В спектре ЯМР ¹H присутствуют сигналы протонов аллильных групп и сигналы протонов 5-*H* при 5.00 и 4.86 м.д. соответственно (рисунок 2.1). В ИК-спектре 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона (рисунок 2.2) имеется полоса карбонильной группы при 1655 см⁻¹, полоса СН-алифатической при 2970 см⁻¹ и полоса аминогруппы при 3325 см⁻¹

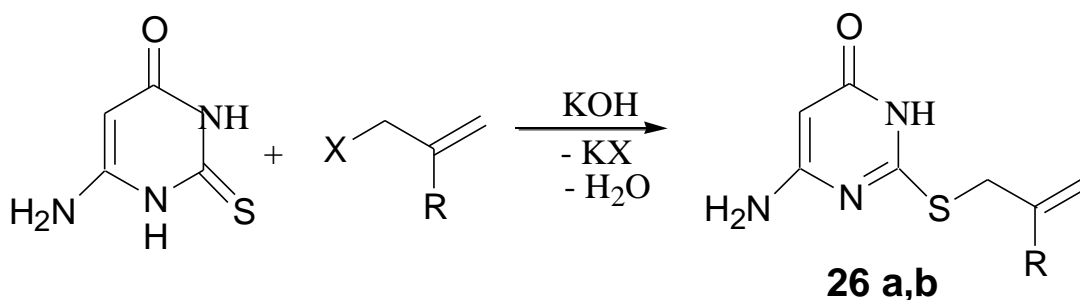


Схема 2.1 – Алкилирование 6-амино-2-тиоурацила

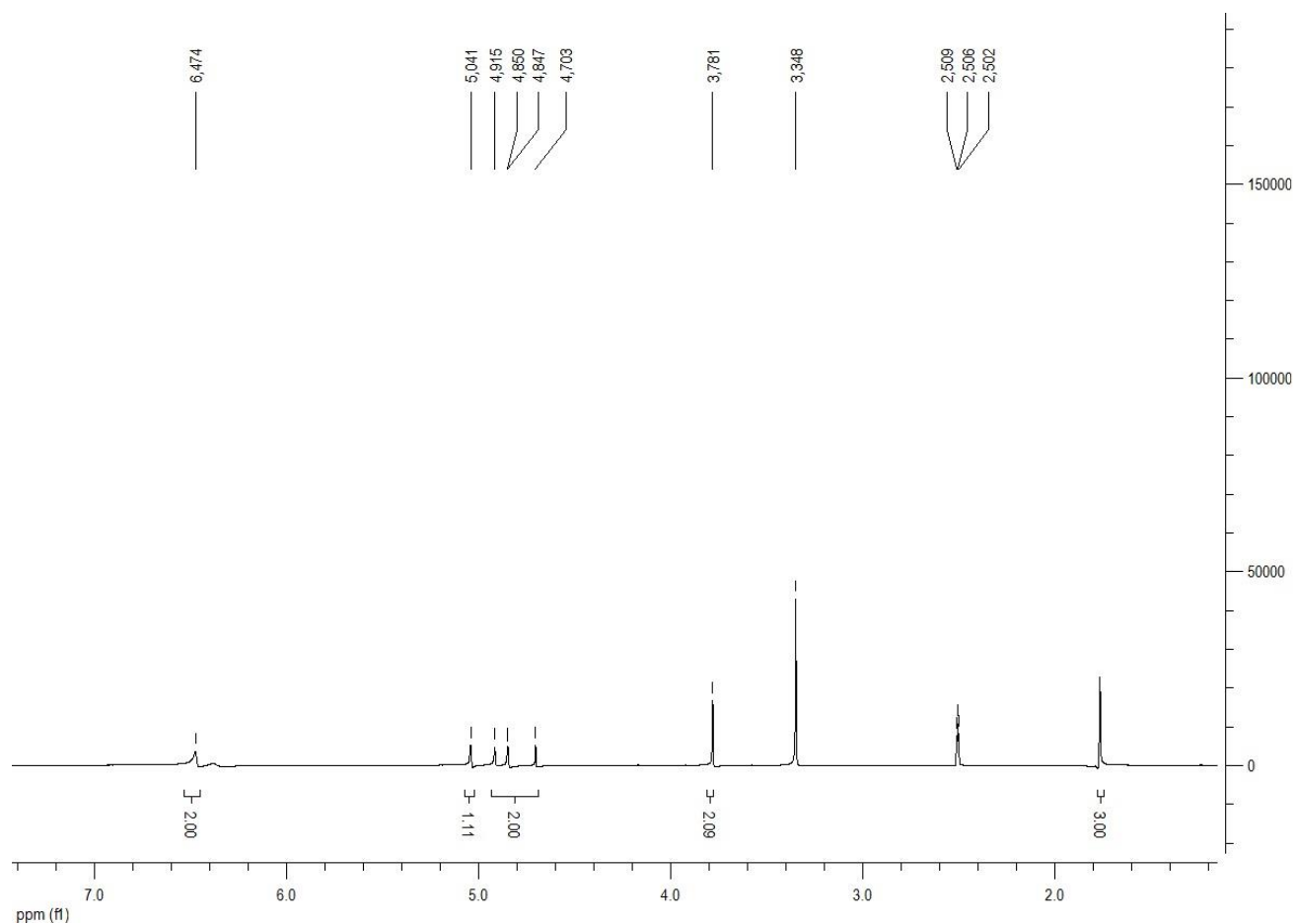


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР ^1H 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3H)-пиридинона

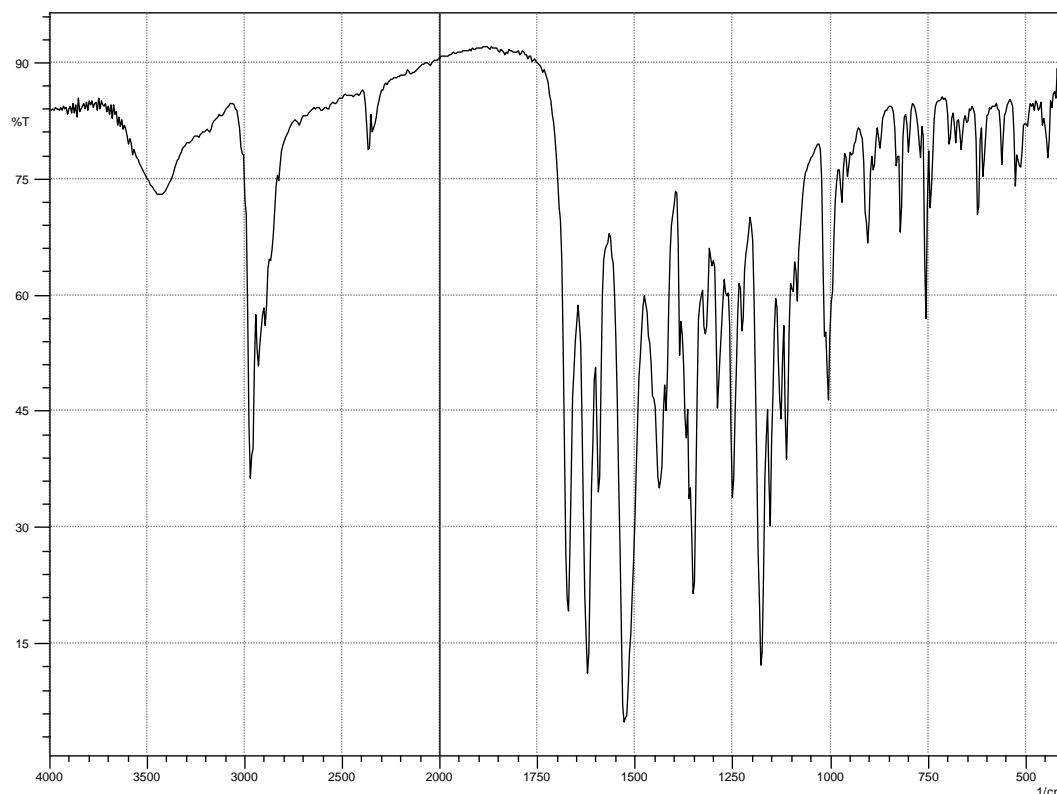


Рисунок 2.2 – ИК-спектр 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона

В литературе [21] имеются данные о взаимодействии *S*-натриевых солей 6-метил-5-этил-, 6-метил-, 6-трифторметил-2-тиоурацилов с *n*-бромфенацилбромидом, при этом выяснено, что в первых двух случаях образуются соответствующие продукты алкилирования, согласно схеме 2.2, что подтверждается данными ЯМР ¹H.

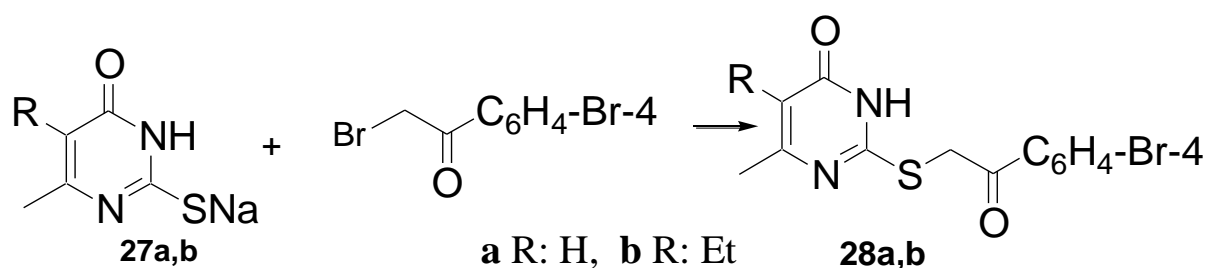


Схема 2.2 – Алкилирование *S*-натриевых солей 2-тиоурацила *n*-бромфенацилбромидом

В отличие от соединений **27a,b**, реакция соединения **28**, содержащего CF₃ – группу в пиримидиновом кольце, с *n*-бромфенацилбромидом не останавливается на стадии алкилирования, а происходит дальнейшая внутримолекулярная циклизация образующегося сульфида, 2-(*n*-бромфенацилсульфанил)-6-

трифторметил-4(3*H*)-пиримидинона (**29**), с образованием 3-гидрокси-3-(*n*-бромфенил)-7-трифторметил-5-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидинона **30**. Авторы работы предполагают, что различие реакций связано с тем, что сильная электроноакцепторная трифторметильная группа приводит к увеличению NH-кислотности соединения **29**, что приводит к дальнейшему нуклеофильному присоединению с образованием тиазолопиримидинов **30**

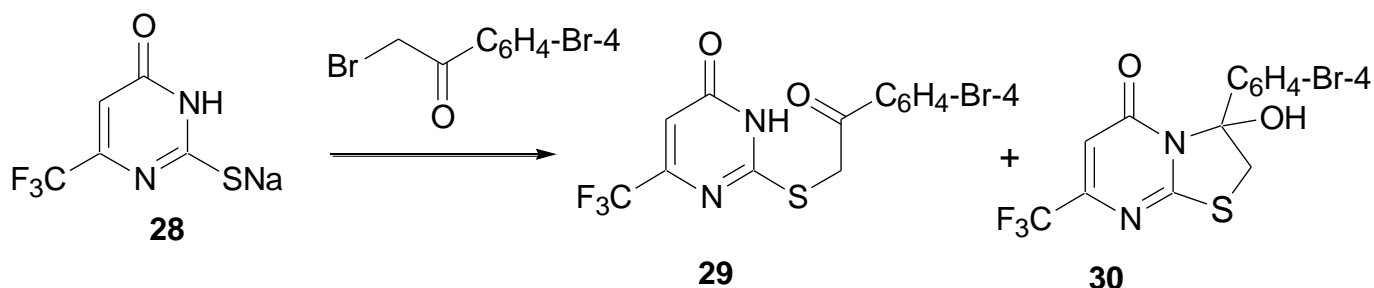


Схема 2.3 – Взаимодействие S-натриевой соли 6-трифторметил-2-тиоурацила с *n*-бромфенацилбромидом

Нами впервые осуществлено взаимодействие 6-амино-2-тиоурацила с *n*-бромфенацилбромидом в воде в присутствии щелочи.

Для ответа на вопрос, происходит ли подобная циклизация при алкилировании 6-амино-2-тиоурацила *n*-бромфенацилбромидом, нами было проведено исследование методом ЯМР ¹H продукта алкилирования. По данным ЯМР ¹H найдено, что реакция протекает с образованием продукта алкилирования 6-амино-2-((2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилсульфанил)-4(3*H*)-пиримидинона **31** и продукта циклизации - 7-амино-3-(4-бромфенил)-3-гидрокси-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинона **32**. Об этом свидетельствует двойной набор протонов фенильного кольца, группы SCH₂, при этом в слабом поле возникает синглет группы OH.

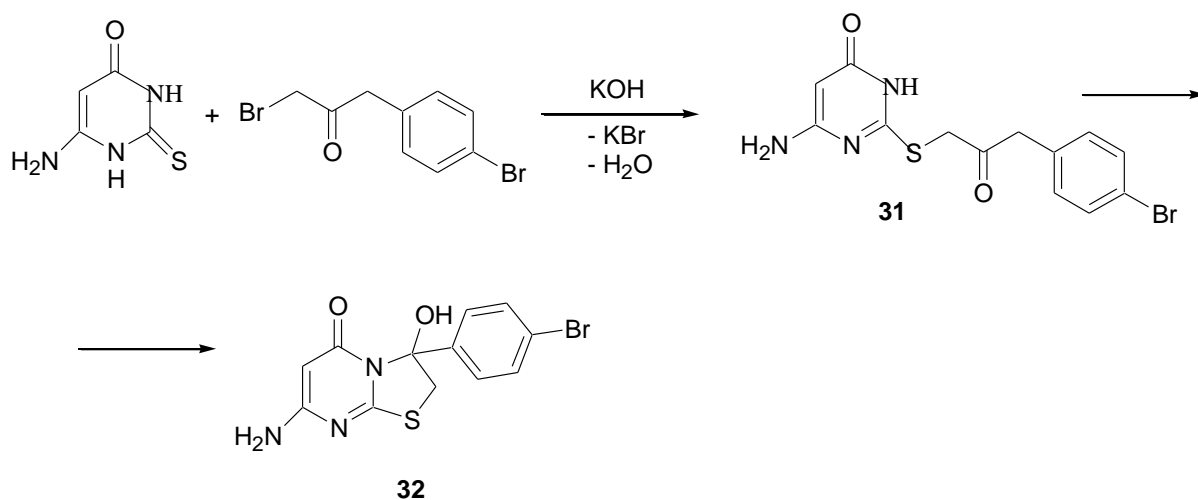


Схема 2.4 – Взаимодействие 6-амино-2-тиоурацила с *n*-бромфенацилбромидом

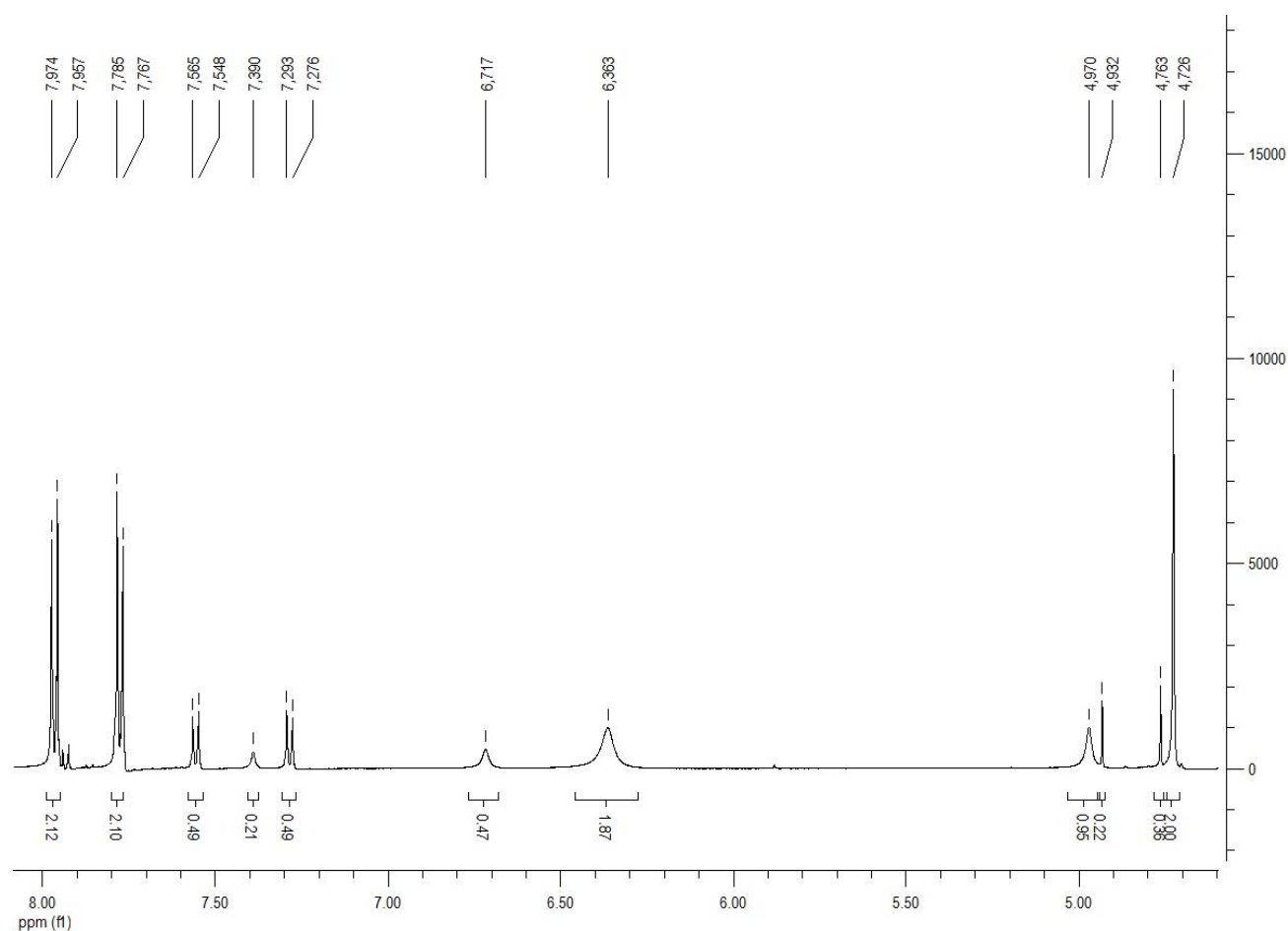


Рисунок 2.3 – Спектр ЯМР ^1H продуктов взаимодействия 6-амино-2-тиоурацила с *n*-бромфенацилбромидом

2.2 Взаимодействие с иодом

Согласно литературным данным, *S*-аллильные и *S*-металлильные производные 2-тиоурацилов взаимодействуют с иодом с образованием продуктов внутримолекулярной циклизации, полииодидов 3-иодметилтиазоло[3,2-*a*]пиримидиния, хорошо растворимых в полярных растворителях. При действии иодида натрия в ацетоне на полииодиды происходит образование моноиодидов, нерастворимых в ацетоне.

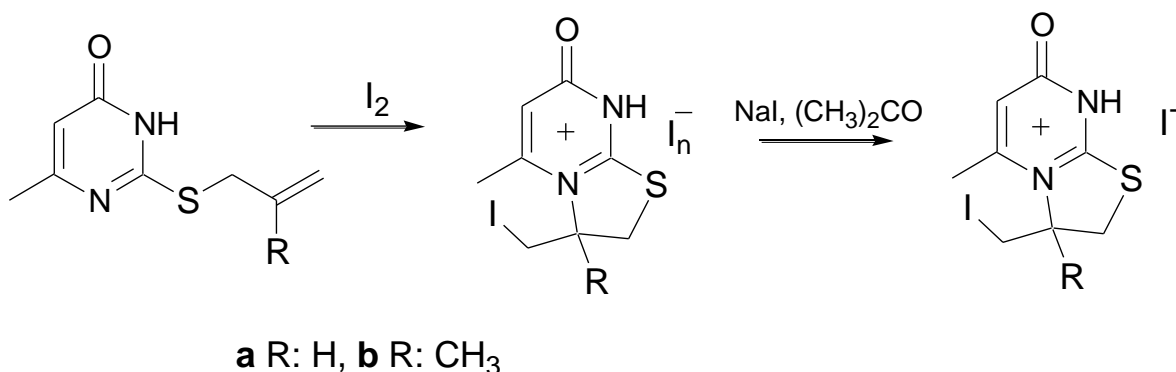


Схема 2.5 – Внутримолекулярная циклизация S-аллильных производных 6-метил-2-тиоурацила

Нами осуществлено взаимодействие 2-аллилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона **26a** с иодом в хлористом метиле. Методом ЯМР ¹H доказано, что в результате реакции происходит аннелирование с образованием иодида 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **34a**. Об этом свидетельствуют исчезновение сигналов аллильных групп и появление сигналов CH₂NaI в спектре ЯМР ¹H. По аналогии происходит иодциклизация 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона **26b**, при этом образуется иодид 5-амино-3-иодметил-3-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **34b**.

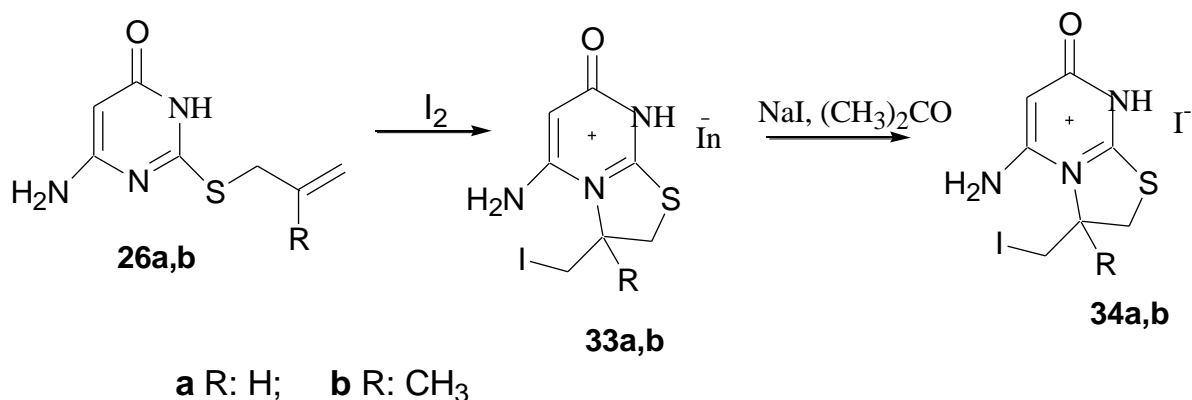


Схема 2.6 – Иодциклизация S-производных 6-амино-2-тиоурацила

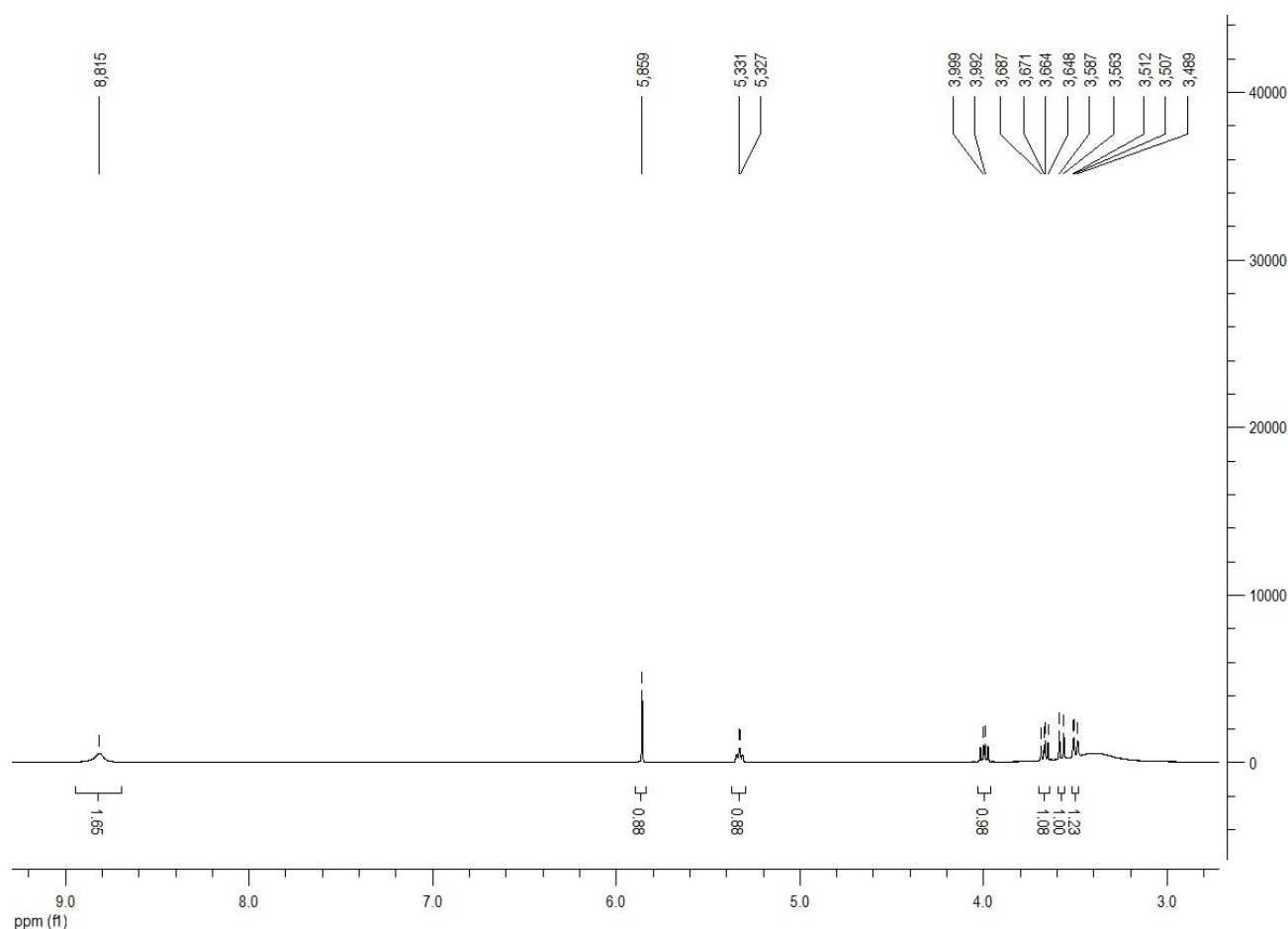


Рисунок 2.4 – Спектр ЯМР ^1H иодида 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния

При взаимодействии 2-аллилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона **26a** с иодом в ацетоне по сравнению с дихлорметаном выход иодида 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **34a** значительно уменьшается, с 93% до 5%. По-видимому, это обусловлено протеканием побочной реакции, иода с ацетоном.

Из литературных данных [12] известно, что моноиодиды под действием основания (ацетата натрия или гидрокарбоната натрия) претерпевают элиминирование иодоводорода с образованием соединений, хорошо растворимых в полярных растворителях.

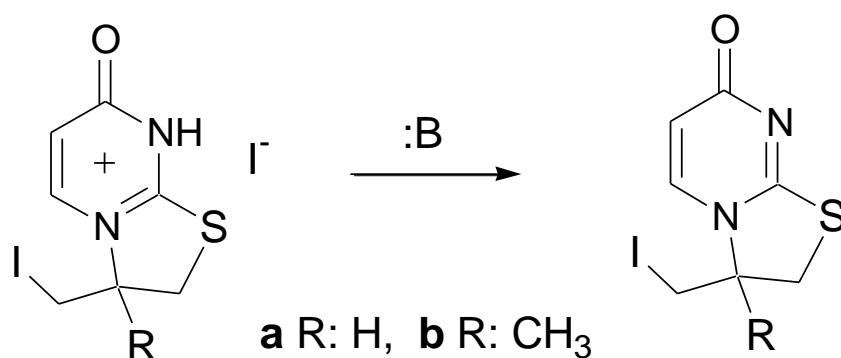


Схема 2.7 – Элиминирование иодоводорода под действием основания

С целью отщепления HI нами исследовано взаимодействие иодида 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **34a** с карбонатом натрия. При этом получено вещество белого цвета с $T_{\text{пл}} = 118$ °С, в то время как у исходного соединения $T_{\text{пл}} = 210$ °С. В ИК-спектре имеется полоса карбонильной группы при 1655 см^{-1} и полоса amino-группы при 3325 см^{-1} . На основании этих данных, мы предполагаем, что образуется 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,4,7-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидин **35**.

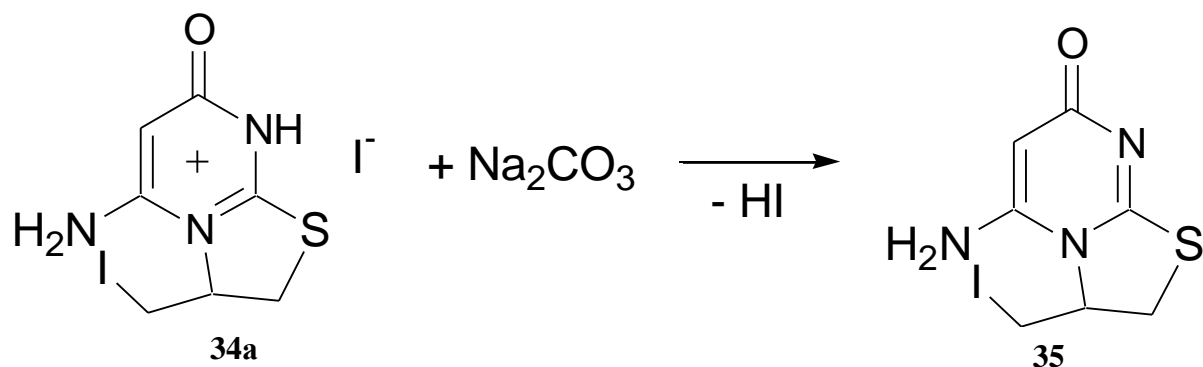


Схема 2.8 – Взаимодействие иодида 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния с карбонатом натрия

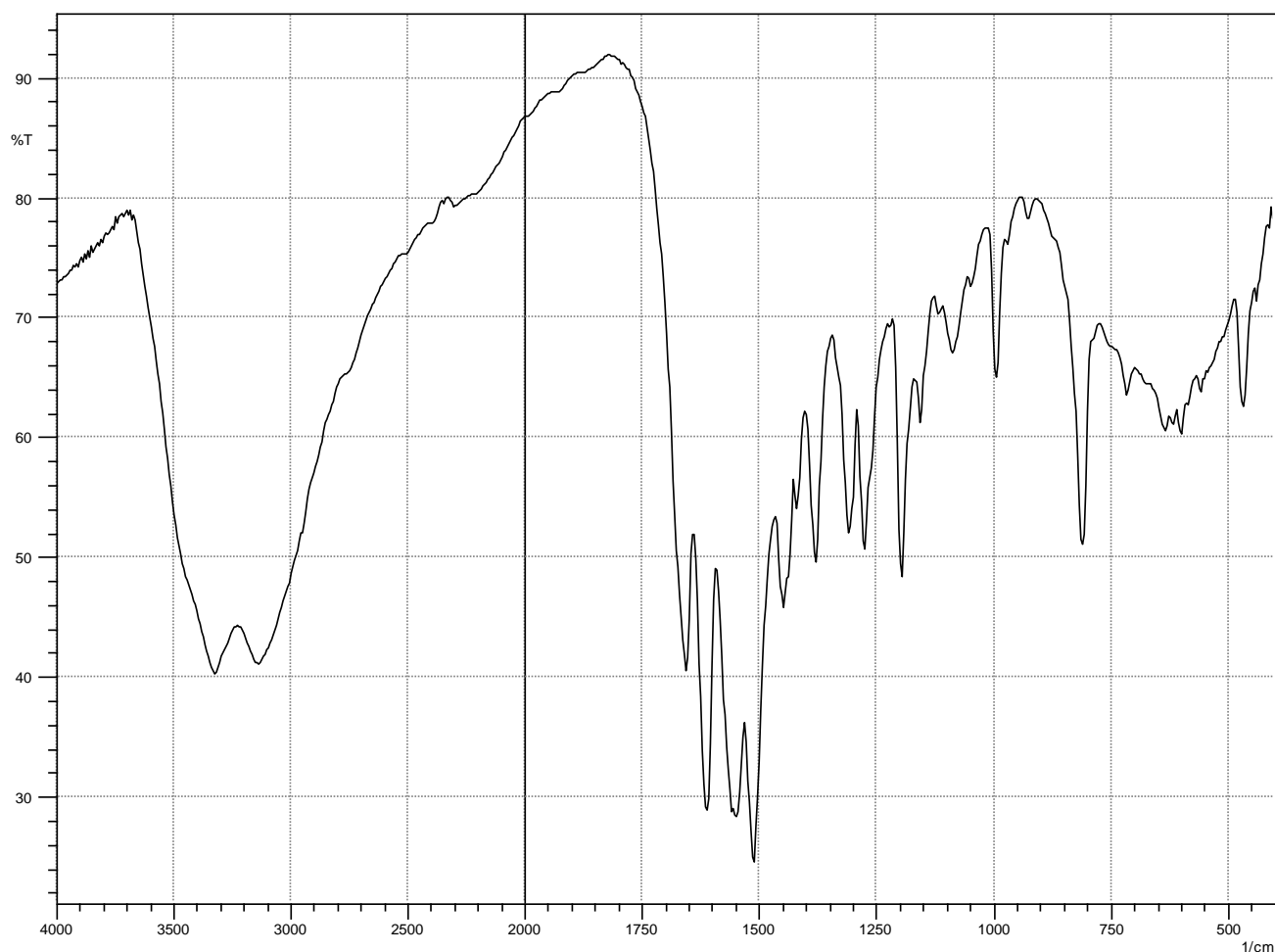


Рисунок 2.5 – ИК-спектр 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,4,7-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидина

2.3 Взаимодействие с кислотами

В литературе встречаются примеры проведения гетероциклизации под действием бромоводородной и серной кислот с образованием конденсированных гетероциклических систем.

Так, в работе [21] описано взаимодействие металилсульфидов **36a,b** с бромоводородной и серной кислотами, протекающее с образованием бромидов и гидросульфатов 3,3-диметил-5-оксо-2,3-дигидро-8*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **37a,b**.

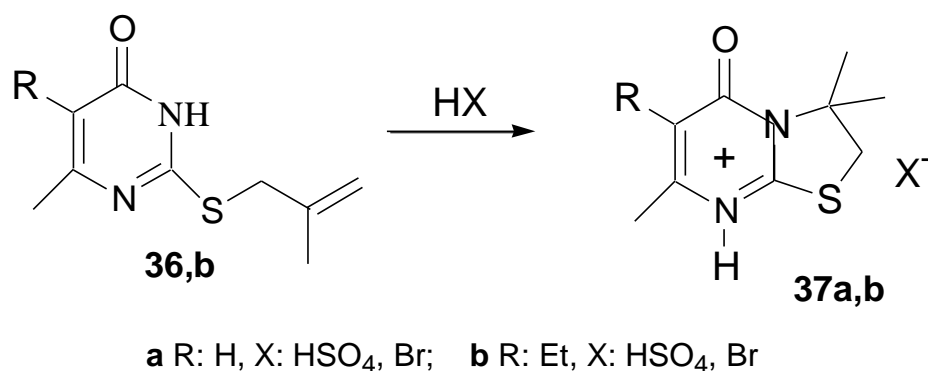


Схема 2.9 – Циклизация под действием кислот

Под действием галогенводородных кислот возможно и другое направление реакции, приводящее к образованию солей. Авторами работы [21] при действии соляной и бромоводородной кислот на аллилсульфиды **38a,b** получены галогениды 2-аллилсульфанил-4-гидрокси-1*H*-пиримидиния **39a,b, 40a**

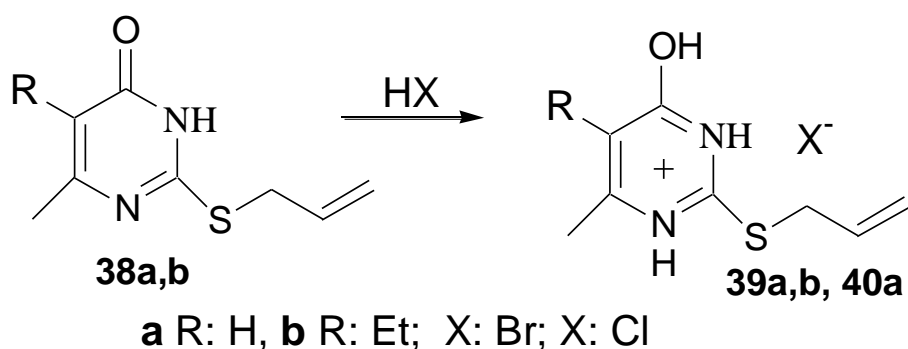


Схема 2.10 – Образование солей под действием галогенводородных кислот

Для выяснения направления реакции полученных нами аллилсульфидов с галогенводородными кислотами осуществлено взаимодействие соединений **26a,b** с бромоводородной кислотой в ацетоне. Нами найдено, что реакция протекает с образованием солей, бромидов 2-аллил- и 2-металлилсульфанил-6-амино-4-оксо-3,4-дигидропиримидиния **41a,b**, которые при обработке водным раствором соды переходят в исходные аллилсульфиды.

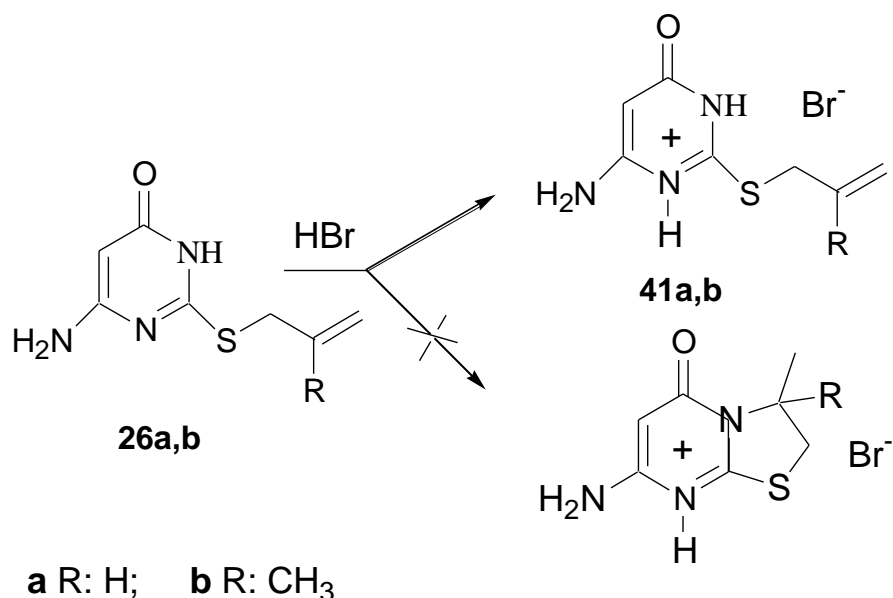


Схема 2.11 – Взаимодействие S-производных 6-амино-2-тиоурацила с HBr

Известно, феноцисульфанилазины под действием серной кислоты вступают в реакцию внутримолекулярной циклизации. Нами продукты взаимодействия 6-амино-2-тиоурацила с *n*-бромфеноцисульфаниламидом были подвергнуты реакции с серной кислотой, при этом образуется продукт циклизации 7-амино-3-(4-бромфенил)-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-она с $T_{\text{пл}} = 285$ °С. в ИК-спектре (рисунок 2.6) имеется полоса карбонильной группы при 1677 см^{-1} и аминогруппы при 3344 см^{-1} .

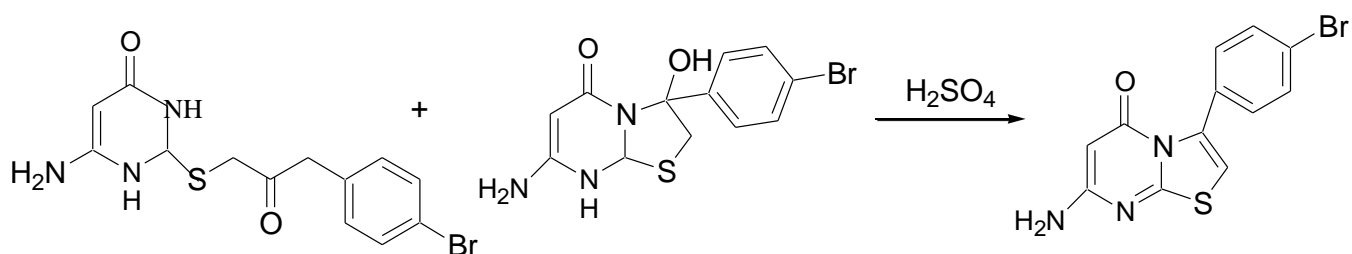


Схема 2.12 – Циклизация под действием H₂SO₄

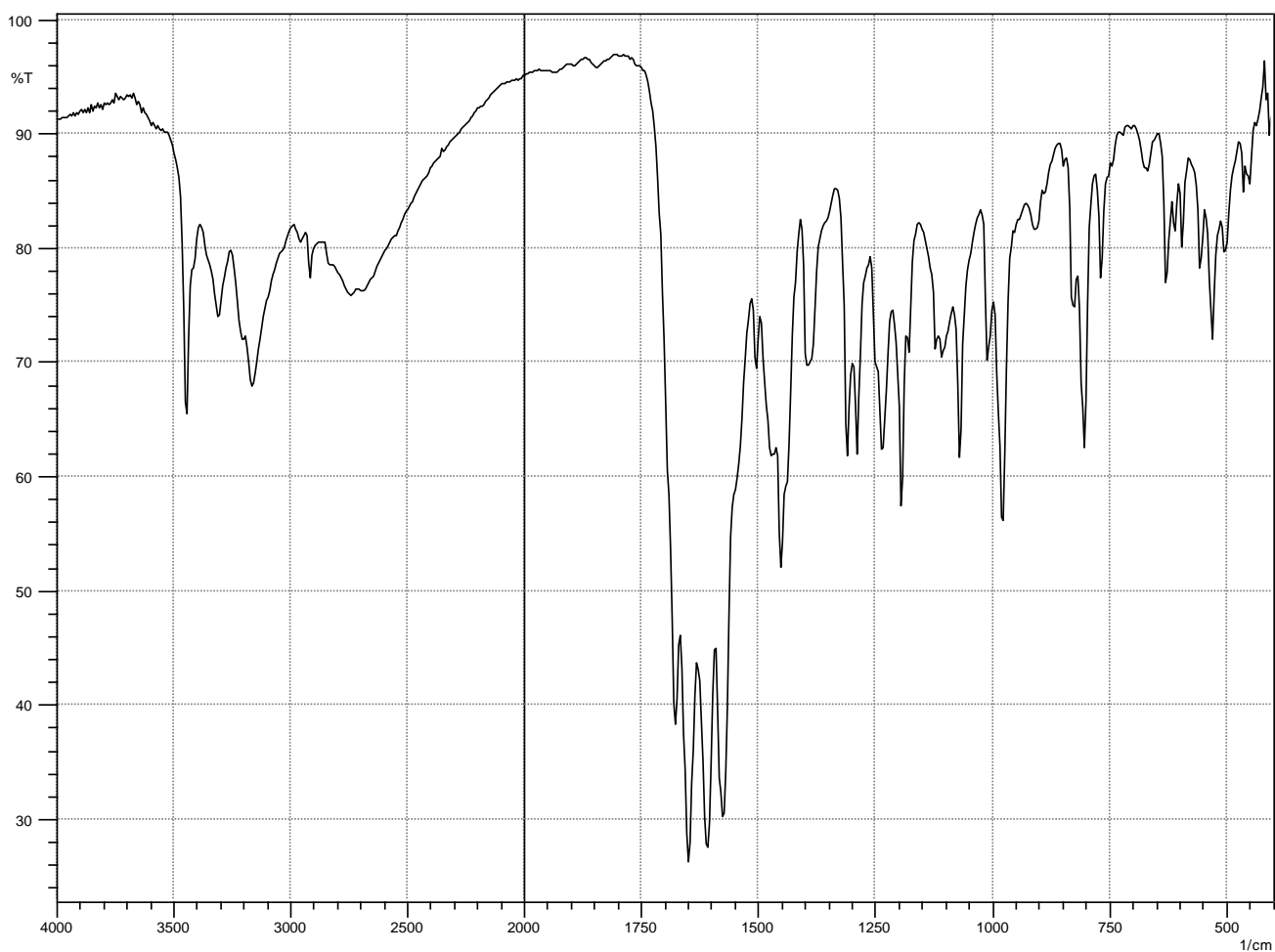


Рисунок 2.6 – ИК-спектр 7-амино-3-(4-бромфенил)-5H-тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре BrukerDRX (126, 400 МГц) в ДМСО-*д6*, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температуры плавления определены на приборе ПТП (М).

3.1 Алкилирование 6-амино-2-тиоурацила

Синтез 2-аллил-, 2-металлил-, 2-(*n*-бромфенацил)сульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинонов

4 ммоль 6-амино-2-тиоурацила, 4 ммоль галогенпроизводного (бромистого аллила, хлористого металлила, *n*-бромфенацилбромид), 0,224 г КОН и 35 мл Н₂O перемешивают в течение 2 ч. Доводят pH раствора до 7, отфильтровывают образовавшийся осадок и высушивают.

2-Аллилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинон: $T_{\text{пл}} = 190\text{ }^\circ\text{C}$, выход 0,732 г (76%)

2-Металлилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинон: $T_{\text{пл}} = 98\text{ }^\circ\text{C}$, выход 0,56 г (71%)

2-(*n*-Бромфенацил)сульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинон: $T_{\text{пл}} = 207\text{ }^\circ\text{C}$

3.2 Иодциклизация S-производных 6-амино-2-тиоурацила

Синтез иодидов 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидро-*a*-пиримидиния и 5-амино-3-иодметил-3-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидро-*a*-пиримидиния в хлористом метилене

0,9 ммоль 2-аллил- или 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона растворяют в хлористом метилене. 0,455 г (1,8 ммоль) йода растворяют в хлористом метилене. Вливают раствор аллил- или металлилсульфида по каплям в раствор йода и оставляют на сутки. Испаряют растворитель. Остаток обрабатывают ацетоном и добавляют NaI, затем отфильтровывают образовавшийся осадок.

Иодид 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидро-*a*-пиримидиния: $T_{\text{пл}} = 210\text{ }^\circ\text{C}$, выход 0,376 г (93%).

Иодид 5-амино-3-иодметил-3-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидро-*a*-пиримидиния: выход 0,328 г (78%).

Синтез иодида 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидро-*a*-пиримидиния в ацетоне

0,9 ммоль 2-аллилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинона растворяют в ацетоне. 0,455 г (1,8 ммоль) йода растворяют в ацетоне. Вливают раствор аллилсульфида по каплям в раствор йода и оставляют на сутки. В раствор

добавляют NaI, затем отфильтровывают образовавшийся осадок. Выход 0,021 г (5%)

3.3 Взаимодействие с кислотами

Взаимодействие 2-аллил-, 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3H)-пиримидинонов в бромоводородной кислотой

К 50 мг 2-аллил- или 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3H)-пиримидинонам добавляют 0,08 мл (1,5 ммоль) 46%-го раствора HBr и 3 мл ацетона перемешивают и оставляют, через несколько суток фильтруют, pH фильтрата доводят до 7 и сушат образовавшийся осадок.

Бромид 2-аллилсульфанил-6-амино-4-оксо-3,4-дигидропиримидиния: выход 0,05 г (38%).

Бромид 2-металлилсульфанил-6-амино-4-оксо-3,4-дигидропиримидиния: выход 0,06 г (43 %).

Взаимодействие 2-(4-бромфенацил)-6-амино-4(3H)-пиримидинона с серной кислотой

50 мг 2-(4-бромфенацил)-6-амино-4(3H)-пиримидинона и 0,5 мл охлажденной серной кислоты оставляют на несколько суток. Затем добавляют 1,5 мл хлорной кислоты, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. $T_{пл} = 285\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Взаимодействие иодида 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидропиримидиния с карбонатом натрия

0,57 ммоль иодида 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидропиримидиния добавляют к раствору 1,71 ммоль карбоната натрия в 5 мл воды и оставляют на сутки. Выпавший осадок фильтруют и сушат. $T_{пл} = 118\text{ }^{\circ}\text{C}$, выход 0,008 г (5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований в работе сделаны следующие выводы:

1. Впервые в воде в присутствии КОН осуществлено взаимодействие 6-амино-2-тиоурацила с аллилбромидом и металлилхлоридом. При этом синтезированы 2-аллилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинон и 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинон, строение которых подтверждено данными ЯМР ¹H и ИК-спектроскопии;
2. Найдено, что реакция 6-амино-2-тиоурацила с *n*-бромфенацилбромилбромидом не останавливается на стадии образования 6-амино-2-((2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)сульфанил)пиримидин-4(3*H*)-она, а идет дальнейшая внутримолекулярная циклизация с образованием 7-амино-3-(4-бромфенил)-3-гидрокси-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(3*H*)-она;
3. Показано, что 2-аллил- и 2-металлилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидиноны реагируют с иодом в CH₂Cl₂ по пути галогенциклизации с образованием дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиновых систем.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 В.А. Мышкин, Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев. Медицинский вестник Башкортостана, 2009, 4, 151-154.
- 2 Шкляренко, А.А. [(2,3-дибромпропил)сульфанил]арены в S, N-тандемных реакциях гетероциклизации. Новый путь синтеза тиазолинопиримидинов / А. А. Шкляренко, Б. В. Черница, В. В. Яковлев // Журнал органической химии. – 2005. – Т. 41. – Вып. 7. – С. 1117–1118.
- 3 Slivka N.Yu., Gevaza Yu. I., Staninets V. I. Chem. Heterocycl. Compd. 2004, 40 (5), 660.
- 4 Гейсман, А.Н. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы диарильной структуры: подходы к молекулярному конструированию и химическому синтезу (обзор) / А.Н. Гейсман, М.С. Новиков // Известия Волгоградского государственного технического ун-та. – 2013. – Т.11. – № 19 (122). – С. 5–24.
- 5 Yu M. Discovery of dihydro-alkyloxy-benzyl-oxopyrimidines as promising anti-influenza virus agents / M. Yu, A. Liu, G. Du, L. Naesens, E. Vanderlinden, E. De Clercq, X. Liu // Chem. Biol. Drug Des. – 2011. – Vol. 78, № 4. – P. 596–602.
- 6 Yu M. Synthesis and biological evaluation of 6-substituted 5-alkyl-2-(phenylamino-carbonylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-ones as potent HIV-1 NNRTIs / M. Yu, Z. Li, S. Liu, E. Fan, C. Pannecouque, E. De Clercq, X. Liu // ChemMedChem. – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 826–833.
- 7 Гиллер С. А., Жук Р. А., Лидак М. Аналоги пиримидиновых нуклеозидов. 1. 1*M*-(α -фуранидил) производные природных пиримидиновых оснований и их антиметаболитов // ДАН СССР. - 1967. - Т. 176. - С. 332-335.].
- 8 Wippich, P. Regioselective preparation of 1-(bromomethyl)-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]quinazolin-5-ones and analogous 5*H*-thieno[3,2-*e*][3,2-*a*]pyrimidin-5-ones from fused 2-(Alkenyl)pyrimidin-4-ones / P. Wippich, M. Gutschow, S. Leistner // Synthesis. – 2000. – № 5. – P. 714–720.
- 9 Youssef, S. K. Synthesis and reaction of 5-amino-3-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-2-pyridazin-4-yl)-7-phenyl-7*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carbonitrile / S. K. Youssef, A. A. Omar // Chemical Monthly. – 2007. – V. 138. – P. 989–995.
- 10 Shalaby, F. A. Synthesis, reactions, and anti-arrhythmic activity of substituted heterocyclic systems using 5-chloroaniline as starting material / F.A. Shalaby, M. M. Abdulla, Abd EI-Galil E. Amr, A.A. Hussain // Chemical Monthly. – 2007. – V. 138. – P. 1019–1027.
- 11 Djerraru, B. L'acid dehydracétique, précurseur de nouvelles pyridopyrimidines, thiazolopyrimidines et pyridines / B. Djerraru, M. Essassi, J. Fifani, B. Garrigues // Chimie. – 2002. – № 5. – P. 177–183.

- 12 Василькевич, Р.И. Синтез конденсированных тиазолопиримидинов / Р.И. Василькевич, С.М. Хрипак, В.И. Станинец, Ю.Л. Зборовский, А.Н. Чернега // Журнал органической химии. – 2000. – Т. 36. – Вып. 7. – С. 1091–1095.
- 13 Бентя, А.В. Электрофильная гетероциклизация 6-алкенил(алкинил)-сульфанилпиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(5*H*)-онон / А.В. Бентя, Р.И. Василькевич, М.В. Вовк, А.В. Больбут, М.В. Вовк, В.И. Станинец, А.В. Туров, Э.Б. Русанов // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 9. – С. 1377–1383.
- 14 Abdel-Razik, H.H. Synthesis of new thiazolo[2,3-*b*]pyrimidine derivatives of pharmaceutical interest // Chem. Pap. – 2006. – V. 60, № 4. – P. 268–273.
- 15 Романов, Н.Н. Тиазоло[3,2-*a*]пиримидины. Синтез и физиологическая активность (обзор) [текст] / Н.Н. Романов, К.В. Федотов // Академия наук Украинской ССР. – 1989. – Вып. 21. – С. 1–16.
- 16 Youssef, S.K. Reaction of 4-(2-aminothiazole-4-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-2-pyrazoline. Synthesis of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine and imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives / S.K. Youssef, R.A. Ahmed, M.S. Abbady, S.A. Abdel-Mohsen, A.A. Omar // Chemical Monthly. – 2008. – P. 553–559.
- 17 Glennon, R.A. Mesoionic xanthine analogs as inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase / M.E. Rogers, R.G. Bass, S.B. Ryan // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1978. – V. 67, № 12. – P. 1762–1765.
- 18 Озеров А.А., Новиков М.С., Муриити А.К., Ковалев Д.Г., Дьякова Е.В. Синтез и психофармакологические свойства новых циклических производных 2-тиоурацила // Бюл. ВНИЦ РАМН и АВО.- 2008.- № 2.- С.26-28.
- 19 Алкилирование 6-метил-2-тиоурацила ω-дибромалканами / М.С. Новиков, А.А. Озеров, А.К. Муриити // Бюл. Волгоград, науч. центра РАМН. 2007. - № 1. - С. 5-7
- 20 Фролова, Т.В. Синтез и исследования S-аллильных производных 2-тиоурацилов / Т.В. Фролова, Д.Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. Серия: Химия. – 2010. – № 11. – С. 9–15.
- 21 Фролова, Т.В. Синтез тиазолопиримидиновых и пиримидотиазиноновых систем гетероциклизацией S- и N-производных 2-тиоурацилов: дис. ... канд. хим. наук / Т.В. Фролова. – Челябинск, 2016. – 150 с.
- 22 Чернышенко, Ю.Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью: дис. ... канд. хим. наук / Ю.Н. Чернышенко. – Уфа, 2008. – 148 с.
- 23 Ким, Д.Г. Синтез и свойства S, O и N-аллильных производных ароматических азинов / Д.Г. Ким, М.В. Гаврилова // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – № 12. – С. 1607.
- 24 Хрипак, С.М. Тиазоло(оксазоло)тиено[*b*]пиримидины: получение из 2-аллилтио(окси)тиено[2,3-*d*]пиримидинов и гидролиз / С.М. Хрипак, В.И. Якубец, Ю.В. Мигалина, А.С. Козьмин, Н.С. Зефилов // Химия гетероциклических соединений. – 1989. – № 3. – С. 413–414.

- 25 Wippich, Petra. Regioselective Preparation of 1-(Bromomethyl)- 5H-thiazolo[3,2-*a*]quinazolin-5-ones and Analogous 5H-Thieno[3,2-*e*]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones from Fused 2-(Alkenylthio)pyrimidin-4-ones / Petra Wippich, Michael Gutschow, Siegfried Leistner // *Synthesis*. – 2000. – № 5. – P. 714
- 26 Cosimelli, B. New results on the reactivity of 5,6-diamino-4-hydroxy-2-mercaptopyrimidine / B. Cosimelli, M. Iadanza, R. Spisani, E. Novellino // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – №41. – P. 883-886.
- 27 Васькевич, А.И. Циклофункционализация 6-алкенилсульфанилпиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4(5H)-онов арилсульфенилхлоридами / А.И. Васькевич, А.В. Бентя, В.И. Станинец // *Журнал органической химии*. – 2009. – Выпуск 12. – С. 1849.
- 28 Елохина, В.Н. Синтез производных 5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидина из 6-метил-2-тиоурацила и 1-ацил-2-бромацетиленов. Рентгеноструктурное исследование 3-бензоил-7-метил-5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-она / В.Н. Елохина, А.С. Нахманович, З.В. Степанова, В.А. Лопырев, О.Б. Банникова, Ю.Т. Стручков, О.В. Шишкин // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 1996. – № 9. – С. 2307.
- 29 Selby, T. P. Synthesis of Novel Dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidinone Derivatives / T. P. Selby, V. K. Smith // *J. Heterocycl. Chem.* – 1989. – №26. – P. 1237-1240.
- 30 А. К. Ширяев, Н. С. Барановская, М. С. Ерёмин. Синтез 5H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов / *Химия гетероциклических соединений*. — 2012. — № 10. — С. 1662—1667
- 31 Heravi, M.M. Selective cyclization of 2-propargylthio-6-methyl-pyrimidin-4(1H)-one to thiazole[3,2-*a*]pyrimidin-7-one / M.M. Heravi, A. Naseri Azar, M. Bakavoli // *J.Sci. I.R.Iran*. – 1998. – V. 9, N 1. – P. 27–29.
- 32 Sokolov, V.B. Intramolecular cyclization of 1-allyl- and 1-methallyl-6-amino-2-thiouracils / V.B.Sokolov, A.Y.Aksinenko // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – 2005. – V. 54, N 7. – P. 1744–1746.
- 33 Draminski, M. Synthesis and Sedative–Hypnotic Effects of N3-Allyl- and N1-Allyl-5,6-substituted 2-Thiouracil Derivatives in Mice / M. Draminski, K. Turski // *Chem.Pharm.Bull.* – 1998. – V. 46, N 9. – P. 1370–1373.
- 34 Фролова, Т.В. Иодирование 2-алкенилтио-6-трифторметил-4(3H)-пиримидинонов / Фролова Т.В., Слепухин П.А., Ким Д.Г. // *Тезисы докладов Второй Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*. – 2011. – С. 134.

ABSTRACT

Dayanova V.N. Synthesis and study of properties of S-derivatives of 6-amino-2-thiouracil – Chelyabinsk: SUSU, Chem -241, 2017. – 42 p., 45 fig., 34 references

6-Amino-2-thiouracil, alkenyl halides, alkylation, heterocyclization, halocyclization
The research objects are S-derivatives of 6-amino-2-thiouracil.

The aim of this study is the synthesis of 2-alkenyl-, 2-(*p*-bromophenacyl)sulfanyl-6-amino-4(3*H*)-pyrimidinone and study their properties with electrophilic reagents.

In order to achieve the research aim the following objectives have been met:

- to compile the literature review in the research area;
- to realize synthesis of allyl, methallyl-, *p*-bromopheniramine-6-amino-4(3*H*)-pyrimidinone;
- to study interaction of the obtained S-derivatives of 6-amino-2-thiouracil with iodine and acids;
- to identify the compound structures with the use of nuclear magnetic resonance and IR-spectroscopy

The field of application includes: the obtained data can be used for further development of synthesis methods for new S-derivatives of 6-amino-2-thiouracil and thiazolopyrimidinones which are potentially bioactive substances.