

И. В. Кулаков*, Д. М. Турдыбеков^а

**СИНТЕЗ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ПИРИМИДО[2,1-*b*][1,3]ТИАЗИНОВ
НА ОСНОВЕ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-(1H)-2-ТИОНОВ**

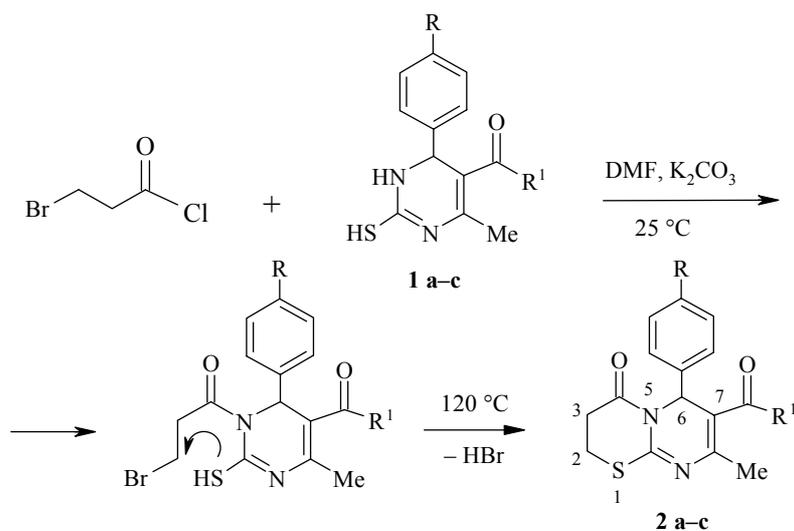
Ацилированием 4-арилзамещенных 3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тионов хлор- ангидридом 3-бромпропионовой кислоты получены бициклические пиримидо-[2,1-*b*]- [1,3]тиазины, строение которых доказано данными РСА.

Ключевые слова: 3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тионы, пиримидо[2,1-*b*][1,3]-тиазины, хлорангидрид 3-бромпропионовой кислоты, внутримолекулярная гетеро- циклизация, РСА.

К настоящему времени по реакции Биджинелли синтезировано огромное число производных 3,4-дигидропиримидин-2-онов(2-тионов) с различными функциональными ароматическими и гетероциклическими заместителями, разработано множество способов их получения, включая микроволновой, без растворителя, найдены высокоэффективные катализаторы, приведшие к значительному повышению выходов и сокращению времени проведения конденсации [1–7]. Многочисленные поиски по синтезу и последующей модификации производных 3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-онов интенсивно продолжаются во многих странах с развитой фарминдустрией, что связано с проявлением ими широкого спектра фармакологической активности – антигипертензивной, антибактериальной, противовирусной, противоопухолевой и др. [8–10], что делает дальнейшие поиски в ряду 3,4-дигидропиримидин-2-онов(2-тионов) весьма перспективными.

В работе [11] нами был предложен удобный метод синтеза из 3,4-дигидропиримидин-2-тионов новых производных бициклических 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, установлено их пространственное строение, изучены условия циклизации под действием различных галогенацетильных реагентов [12]. С целью попытки получения на основе 4-арилзамещенных 3,4-дигидропиримидин-2-тионов бициклических тиазиновых производных проведено ацилирование 4-арилзамещённых 3,4-дигидропиримидин-2-тионов **1a–c** хлорангидридом 3-бромпропионовой кислоты по схеме.

Реакцию ацилирования проводили в растворе безводного ДМФА в присутствии двойного избытка поташа при нагревании реакционной смеси от 25 до 120 °С в течение 6–10 ч. При этом, как и предполагалось, были выделены продукты гетероциклизации **2a–c** в виде слегка желтоватых



a R = OMe, R¹ = OEt; **b** R = OMe, R¹ = Me; **c** R = F, R¹ = OEt

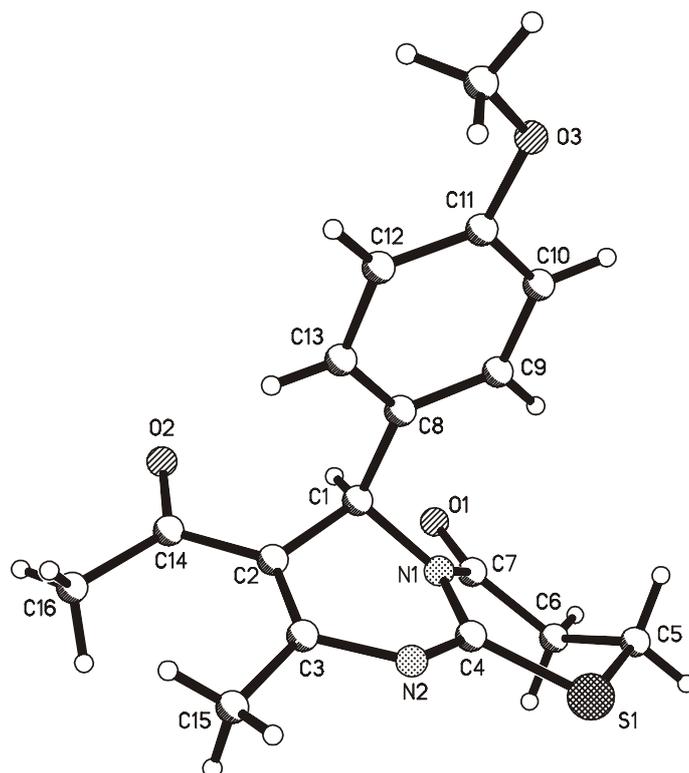
кристаллических веществ. Наиболее приемлемые выходы соединений **2a–c** были достигнуты при использовании полуторакратного избытка 3-бромпропионилхлорида. Проведение реакции при более низкой температуре (60–70 °С) и эквимольном соотношении хлорангидрида приводит к выделению не промежуточных продуктов ацилирования, а, в основном, исходных 3,4-дигидропиримидин-2-тионов **1a–c**.

Пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазины **2a–c** в данном случае образуются как и ранее было описано в работе [12], согласно общим принципам теории жестких и мягких кислот и оснований, с первоначальным ацилированием атома N(3) и последующим внутримолекулярным алкилированием тиольного фрагмента с замыканием в тиазиновое кольцо.

Образование пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазинов **2a–c** доказано отсутствием в ИК спектрах полос валентных колебаний аминогруппы, а также отсутствием в спектрах ЯМР ¹H сигналов протонов N(3)–H, проявляющихся в исходных соединениях **1a–c** в виде дублетов при 9.2 м. д. Сигналы метиленовых протонов тиазинового кольца представляют собой сложные мультиплеты с центром в области 3.04 м. д.

С целью установления пространственного строения синтезированных бициклических пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазинов и их возможного отличия от синтезированных нами ранее [11] близких по структуре бициклических 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, нами осуществлено рентгеноструктурное исследование соединения **2b** (рисунок).

Длины связей и валентные углы в структуре **2b** близки к стандартным величинам [13]. Тиазиновый цикл N(1)C(4)S(1)C(5)C(6)C(7) принимает конформацию искаженного 5,6-полукресла $\Delta C_2^{5,6} = 6.55 \text{ \AA}$. Искажение на наш взгляд происходит из-за наличия в цикле более тяжёлого атома серы, карбонильный атом O(1) ориентирован экваториально и лежит в плоскости атомов C(4)N(1)C(7)C(6). Пиримидиновый цикл принимает



Пространственное строение молекулы 7-ацетил-8-метил-6-(4-метоксифенил)-2,3-дигидропиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-4(6H)-она (**2b**)

конформацию сильно искаженной *ванны полукресла* $\Delta C_2^{C(1)N(1)} = 19.57$, также как в структуре 5-нитро-4-(2-нитрофенил)-6-фенил-3,4-дигидро-(1H)-пиримидин-2-она [14], хотя в ранее изученной нами молекуле этил-5-(2,4-диметоксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата [11] данный цикл находится в конформации *уплощенной софы*. Такое различие в конформациях данного цикла, по нашему мнению, зависит от наличия и положения объёмного заместителя при атоме C(1), который в первом случае развернут на 24.3° , а во втором разворот 2,4-диметоксифенильного заместителя составил 68.6° относительно основного каркаса.

4-Метоксифенильная группа ориентирована аксиально относительно основного скелета молекулы (торсионный угол $C(7)N(1)C(1)C(8) -106.31^\circ$). Метоксигруппа лежит в плоскости бензольного кольца. Метильная группа и ацетогруппа ориентированы экваториально относительно пиримидинового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрометре с фурье-преобразователем AVATAR-320 в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H регистрировали на приборе Bruker DRX500 (500 МГц) в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт TMS, масс-спектры – на приборе Finnigan MAT Incos 50 прямым вводом вещества в ионный источник, энергия ионизации 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений

осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil. Хлорангидрид 3-бромпропионовой кислоты (97%) – коммерческий продукт Aldrich, использовали без предварительной очистки. Исходные 3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тионы **1a–c** получали трёхкомпонентной конденсацией соответствующих альдегидов, ацетоуксусного эфира (для соединений **1a,b**), ацетилацетона (для соединения **1c**) и тиомочевины кипячением в ДМФА по методике, описанной в работе [15].

Рентгеноструктурный эксперимент. Параметры ячейки и интенсивности 3715 независимых отражений соединения **2b** измерены при $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ на автоматическом четырёхкружном дифрактометре Bruker APEX-II CCD с графическим монохроматором с использованием $\text{MoK}\alpha$ -излучения ($\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta < 56^{\circ}$). Кристаллы жёлтого цвета ($0.15 \times 0.40 \times 0.60$ мм), моноклинные, $a = 8.572(2)$, $b = 9.919(3)$, $c = 18.399(6)$, $V = 1557.4(8)$ \AA^3 , $d_{\text{выч}} = 1.409$ г/см³, $Z = 4$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$). Пространственная группа $P2(1)/n$.

В расчётах использовано 3283 отражения с интенсивностью $I > 2\sigma$. Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS-93 [16] и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы Н выявлены из разностного синтеза электронной плотности. Окончательные факторы расходимости $R = 0.0315$, $wR_2 = 0.0829$. Уточнение геометрии проведено по программе SHELXL-97 [16]. Данные по структуре депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 752521).

Этиловый эфир 8-метил-6-(4-метоксифенил)-4-оксо-2,3,4,6-тетрагидропиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-7-карбоновой кислоты (2a). К раствору 1.53 г (5.0 ммоль) 4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тиона (**1a**) в 3 мл ДМФА добавляют 1.38 г (10.0 ммоль) K_2CO_3 и при интенсивном перемешивании при комнатной температуре в течение 30 мин прибавляют по каплям 1.28 г (7.5 ммоль) 3-бромпропионилхлорида. Постепенно увеличивая нагрев до $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, перемешивают ещё 6–8 ч. Охлаждают, к суспензии приливают 100 мл ледяной воды, выпавший светло-розовый осадок отфильтровывают, промывают несколько раз водой, сушат. Получают 1.26 г (70%) соединения **2a**, которое после трёхкратной перекристаллизации из смеси 2-пропанол–гексан, 1:1, представляет собой прозрачные светло-жёлтые кристаллы с т. пл. $147\text{--}148\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1705 (C=O), 1612 (C=O), 1503 (C=N), 1240 (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3); 3.72 (3H, с, OCH_3); 3.05 (4H, м, 2CH_2); 4.09 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 6.56 (1H, с, H-6); 6.88 и 7.11 (4H, два д, $J = 8.7$, H аром.). Найдено, %: С 60.39; Н 5.17; N 8.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.98; Н 5.59; N 7.77.

7-Ацетил-8-метил-6-(4-метоксифенил)-2,3-дигидропиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-4(6H)-он (2b) получают аналогично соединению **2a** из 2.76 г (10.0 ммоль) 4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тиона (**1b**), 2.76 г (20 ммоль) K_2CO_3 и 2.57 г (15.0 ммоль) 3-бромпропионилхлорида. Выход 2.08 г (63%) соединения **2b**, после двух перекристаллизаций из смеси 2-пропанол–бензол–гексан, 5:1:1, светло-жёлтые ромбические кристаллы с т. пл. $155\text{--}156\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1706 (C=O), 1632 (C=O), 1509 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 3.04 (4H, м, 2CH_2); 3.71 (3H, с, OCH_3); 6.67 (1H, с, H-6); 6.88 и 7.10 (4H, два д, $J = 8.7$, H аром.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 $[\text{M}]^+$ (8.3), 287 (15.5), 233 (41.7), 169 (15.1), 55 (56), 43 (100). Найдено, %: С 62.19; Н 5.17; N 8.83. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 61.80; Н 5.49; N 8.48.

Этиловый эфир 8-метил-4-оксо-6-(4-фторфенил)-2,3,4,6-тетрагидропиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-7-карбоновой кислоты (2c) получают аналогично соединению **2a** из 1.47 г (5.0 ммоль) 4-(4-фторфенил)-3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тиона (**1c**), 1.38 г (10.0 ммоль) K_2CO_3 и 1.28 г (7.5 ммоль) 3-бромпропионилхлорида. Выход 1.01 г (58%) соединения **2c**, после двух перекристаллизаций из смеси 2-пропанол–гексан, 1:1, жёлто-зелёные кристаллы с т.

пл. 175–177 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1703 (C=O), 1610 (C=O), 1512 (C=N), 1233 (C–O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.30 (3H, с, CH_3); 3.06 (4H, м, 2CH_2); 4.10 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 6.60 (1H, с, H-6); 7.17 (2H, т, $J = 8.8$, H аром.); 7.24 (2H, к, $J = 5.5$, H аром.). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 348 [M] $^+$ (2.1), 253 (15.2), 221 (17.5), 199 (30.6), 95 (17.4), 86 (18.1), 67 (42.4), 60 (17.6), 55 (100), 42 (19.3). Найдено, %: C 58.94; H 5.17; N 8.37. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 58.61; H 4.92; N 8.04.

Работа выполнена при финансовой поддержке Общественного Фонда "Фонд Первого Президента Республики Казахстан" (Грант №112-09).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. B. Deshmukh, P. V. Anbhule, S. D. Jadhav, A. R. Mali, S. S. Jagtap, S. A. Deshmukh, *Indian J. Chem.*, **46B**, 1545 (2007).
2. A. Saini, S. Kumar, J. S. Sandhu, *Indian J. Chem.*, **46B**, 1690 (2007).
3. Jing-Jun Ma, Xiao-Huan Zang, Xin Zhou, Chun Wang, Jing-Ci Li, Qing Li, *Indian J. Chem.*, **46B**, 2045 (2007).
4. Ф. Макаев, Е. Стынгач, В. Мунтяну, С. Погребной, З. Рыбковская, А. Барба, *ЖОрХ*, **43**, 1518 (2007).
5. V. N. Pathak, R. Gupta, B. Varshney, *Indian J. Chem.*, **47B**, 434 (2008).
6. N. Ramatchandiran, S. Sumathi, G. Buvanewari, *Indian J. Chem.*, **48B**, 865 (2009).
7. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, *ХГС*, 1093 (2009). [*Chem. Heterocycl. Com.*, **45**, 873 (2009)].
8. R. Neumann, R. Morten, *Drugs Today*, **21**, 133 (1998).
9. F. Focher, D. Ubiali, M. Pregnotato, C. Zhi, J. Vambio, G. E. Wright, S. Spadri, *J. Med. Chem.*, **42**, 2601 (2000).
10. С. О. Карре, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 1043 (2000).
11. И. В. Кулаков, О. А. Нуркенов, Д. М. Турдыбеков, Г. М. Исабаева, А. С. Махмутова, К. М. Турдыбеков, *ХГС*, 1075 (2009). [*Chem. Heterocycl. Com.*, **45**, 856 (2009)].
12. И. В. Кулаков, *ХГС*, 1274 (2009). [*Chem. Heterocycl. Com.*, **45**, 1019 (2009)].
13. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, No. 12, S1 (1987).
14. Т. В. Рыбалова, В. Ф. Седова, Ю. В. Гатилов, О. П. Шкурко, *Журн. структур. химии*, **43**, 580 (2002).
15. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, Ю. М. Васильева, *Вестн. Харьк. нац. ун-та, Химия*, **731**, Вып. 14 (37), 69 (2006).
16. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97 – Crystal Structure Refinement – dos/win95/nt version + 1993-97*, Release 97-2.

Институт органического синтеза и углеродной химии
Республики Казахстан,
Караганда 100008, Республика Казахстан
e-mail: kulakov_iv@mail.ru

^aАО Научно-производственный холдинг
"Фитохимия" Республики Казахстан,
Караганда 100009, Республика Казахстан

Поступило 29.10.2009