

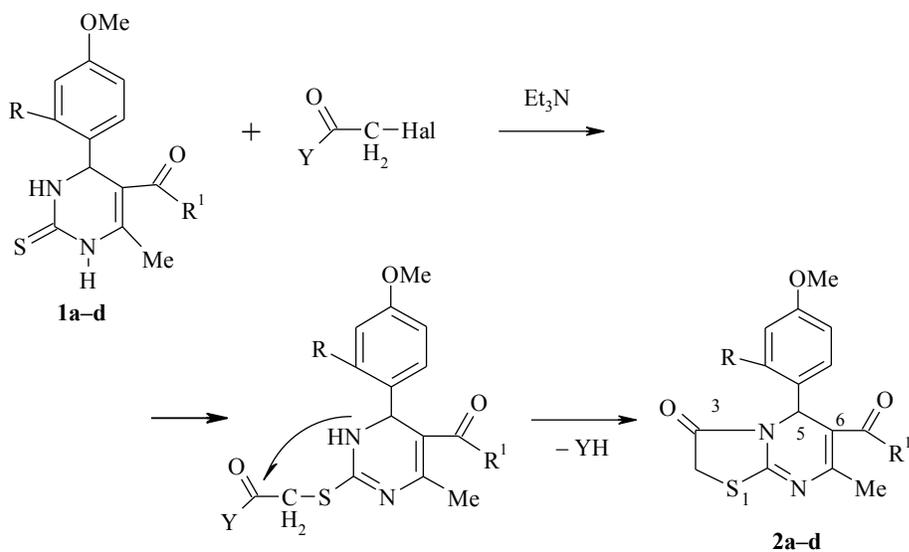
НЕКОТОРЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ 4-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-(1H)-2-ТИОНОВ В БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНЫ

Ключевые слова: 3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тионы, галогенацетильные производные, 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, внутримолекулярная гетероциклизация.

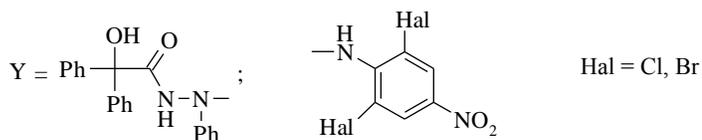
В работе [1] мы предложили удобный метод синтеза новых производных бициклических 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, заключающийся в кипячении 4-арилзамещенных 3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тионов в толуоле с небольшим избытком метилового эфира хлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина.

Поскольку многие 3,4-дигидропиримидин-2-тионы обладают анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной активностью [2–4], с целью получения новых биологически активных производных, мы попытались модифицировать их алкилированием известными фармакоформными фрагментами: β-хлорацетил-β-фенилгидразидом бензиловой кислоты [5], а также некоторыми нитрозамещенными дигалогенанилидами бромуксусной кислоты [6].

Алкилирование проводили по аналогичной методике [1] при кипячении эквимольных количеств реагентов в толуоле в присутствии триэтиламина. Однако неожиданно вместо продуктов алкилирования были выделены продукты их внутримолекулярной циклизации в соответствующие 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидины по уже известной описанной в работе [1] схеме реакции.



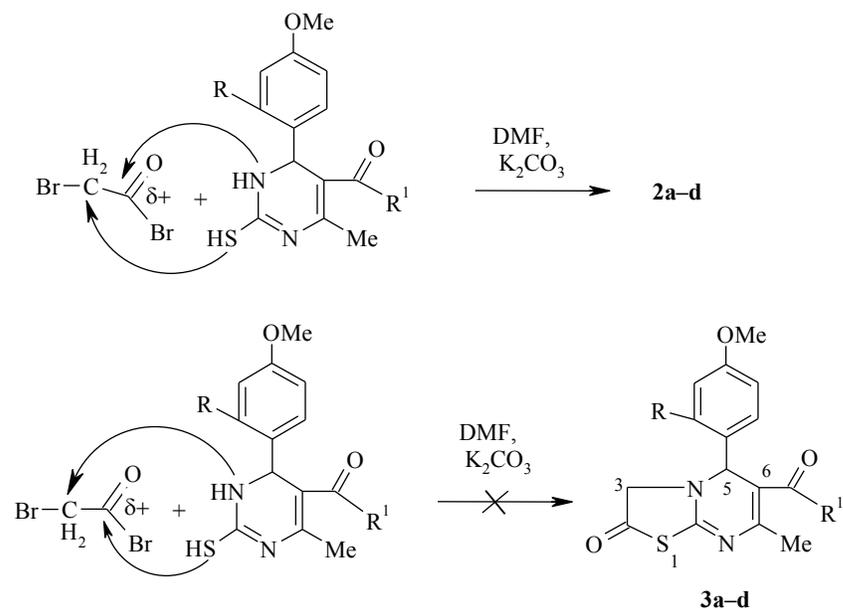
a R = H, R¹ = OEt; **b** R = OMe, R¹ = OEt; **c** R = H, R¹ = Me; **d** R = OMe, R¹ = Me



Образование тиазолопиримидинов **2a-d** в данном случае происходит путем нуклеофильной атаки неподеленной парой электронов атома азота карбонильного атома углерода промежуточно образующегося продукта алкилирования с замыканием в тиазольное кольцо и отщеплением объемных остатков фенилгидрида бензиловой кислоты и 2,6-дигалоген-4-нитроанилина. Соединения **2a-d**, по данным ИК, ЯМР ¹H спектров и масс-спектров, идентичны соединениям, полученным при циклизации под действием метилового эфира хлоруксусной кислоты, описанным ранее [1].

Оказалось, что соединения **2a-d** образуются и при ацилировании 3,4-дигидропиримидин-2-тионов бромангидридом бромуксусной кислоты в безводном ДМФА в присутствии двойного избытка

поташа, хотя предполагалось, что первоначальная нуклеофильная атака электроннодефицитного карбонильного атома углерода приведет к промежуточному продукту S-ацилирования, а затем произойдет замыкание тиазольного цикла при N-алкилировании оставшейся группой CH₂Br с образованием изомерных тиазоло[3,2-а]пиримидин-2-онов **3a-d**. Но и в этом случае процесс идет по приведенной выше, видимо общей, схеме, что согласуется с общими принципами теории жестких и мягких кислот и оснований.



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

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на спектрометре с Фурье-преобразователем Avatar-320 в таблетках KBr, масс-спектры – на приборе Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом вещества, энергия ионизации 70 эВ. Контроль реакции и чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil.

Этиловый эфир 7-метил-5-(4-метоксифенил)-3-оксо-3,5-дигидро-2-ти-азоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2a). Раствор 0.61 г (2.0 ммоль) 4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тиона (**1a**), 0.79 г (2.0 ммоль) β-хлорацетилфенилгидразида бензиловой кислоты и 0.4 г (4.0 ммоль) триэтиламина в 10 мл абсолютного толуола кипятят 3 ч. Выпавшие кристаллы гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают, промывают небольшим количеством бензола, который затем объединяют с фильтратом и смесь упаривают. Маслянистый остаток промывают ледяной водой, высушивают и кристаллизуют из смеси 2-пропанол–гексан, 1:1. Получают 0.65 г (72%) соединения **2a**, которое после трехкратной перекристаллизации из спирта представляет собой светло-оранжевые прозрачные кристаллы с т. пл. 126–127 °С.

Соединения 2a-d получают по аналогичной методике из 3,4-дигидро-пиримидин-2-тионов **1a-d** и 2-бром-N-(2,6-дибром-4-нитрофенил)ацетамида или 2-бром-N-(2,6-дихлор-4-нитрофенил)ацетамида. Описание ИК спектров и спектров ЯМР ¹H соединений **2a-d** приведено в работе [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Кулаков, О. А. Нуркенов, Д. М. Турдыбеков, Г. М. Исабаева, А. С. Махмутова, К. М. Турдыбеков, *ХГС*, 1075 (2009).
2. P. Wipf, V. Cunningham, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7819 (1995).
3. R. Gupta, A. K. Gupta, S. Paul, P. L. Kachroo, *Indian J. Chem.*, **34B**, 151 (1995).
4. G. J. Grover, S. Dzwonczyk, D. M. McMulltn, C. S. Normadinam, S. J. Moreland, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **26**, 289 (1995).

5. И. С. Бердинский, П. А. Петюнин, *ЖОХ*, **26**, 2592 (1956).
6. И. В. Кулаков, З. М. Жамбеков, С. Д. Фазылов, О. А. Нуркенов, *ЖОХ*, **78**, 2028 (2008).

И. В. Кулаков*

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

Поступило 08.06.2009

ХГС. – 2009. – № 8.– С. 1274