

И. В. Кулаков*, О. А. Нуркенов, Д. М. Турдыбеков^а, Г. М. Исабаева,
А. С. Махмутова^а, К. М. Турдыбеков^а

СИНТЕЗ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИНОВ НА ОСНОВЕ
4-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН(1Н)-2-ТИОНОВ
И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЭТИЛОВОГО ЭФИРА
5-(2,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-7-МЕТИЛ-3-ОКСО-3,5-ДИГИДРО-2Н-
ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Взаимодействием 4-арилзамещенных 3,4-дигидропиримидин(1Н)-2-тионов и метилового эфира хлоруксусной кислоты в кипящем толуоле с хорошими выходами получены тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, строение которых доказано данными спектроскопии ЯМР ¹Н и РСА.

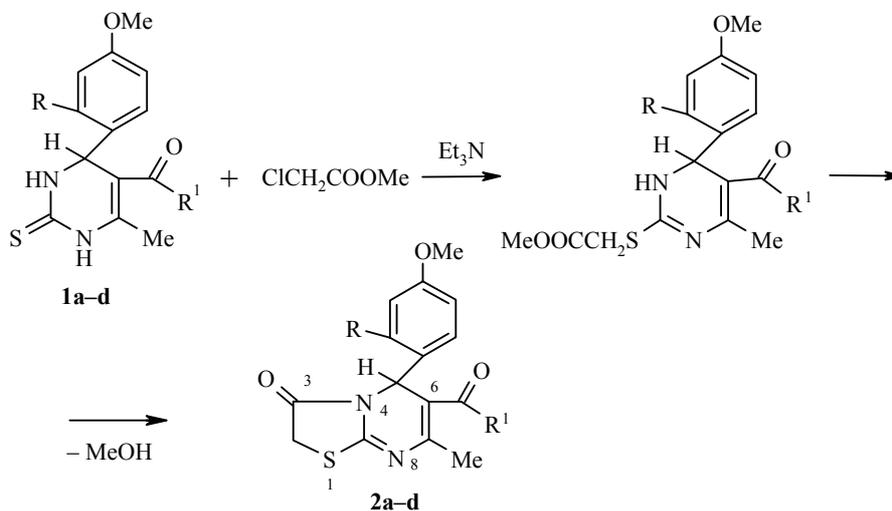
Ключевые слова: 3,4-дигидропиримидин(1Н)-2-тионы, 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин, метиловый эфир хлоруксусной кислоты, внутримолекул-лярная гетероциклизация, РСА, спектроскопия ЯМР ¹Н.

В последнее время значительно возросло число публикаций по химии 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2-онов и 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2-тионов, получаемых трехкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли, что связано с проявлением этими легкодоступными соединениями широкого спектра фармакологической активности – анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной и др. [1–3]. Внимание синтетиков привлекает наличие в 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2-тионах нескольких реакционных нуклеофильных центров, позволяющих проводить разнообразные реакции моно- и диалкилирования, ацилирования [4–6], а также весьма перспективные реакции циклизации. Так, в работе [7] описано превращение 4-фенил-3,4-дигидропиримидин(1Н)-2-тиона путем его кипячения в ДМФА с хлоруксусной кислотой в 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин. Попытки проведения аналогичной циклизации 4-метокси- и 2,4-диметоксифенилзамещенных 3,4-дигидропиримидин(1Н)-2-тионов привели к образованию значительных количеств ярко окрашенных побочных соединений, затрудняющих выделение целевого продукта.

Нами на примере 4-арилзамещенных 3,4-дигидропиримидин(1Н)-2-тионов **1a–d** разработан новый препаративно более простой метод получения 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, заключающийся в кипячении растворов соединений **1a–d** в толуоле с небольшим избытком метилового эфира хлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина. Исходные тионы **1a–d** были получены трехкомпонентной конденсацией соответствующих альдегидов, тиомочевины и ацетоуксусного эфира (соединения **1a,b**) или ацетилацетона (соединения **1c,d**) кипячением в ДМФА по методике, описанной в работе [5]. Строение соединений **1a–d** подтверждено данными спектров ЯМР ¹Н, другие физико-химические

характеристики совпадают с приведенными в литературе [8, 9].

В каждом изученном примере возможным было образование продукта S- либо N-алкилирования, однако, во всех случаях с выходами 84–90% были выделены только целевые продукты циклизации **2a–d**.

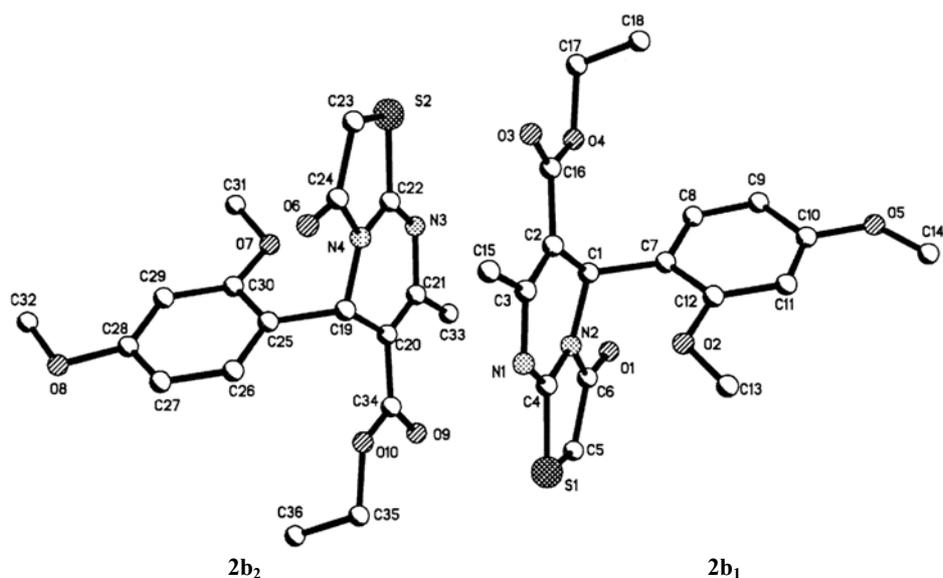


1,2 a R = H, R¹ = OEt; **b** R = OMe, R¹ = OEt; **c** R = H, R¹ = Me; **d** R = OMe, R¹ = Me

Образование соединений **2a–d** подтверждается отсутствием в их ИК спектрах полос поглощения аминогруппы, а в спектрах ЯМР ¹H – сигнала протонов группы COOMe и протона при атоме N(3), который имеется в спектрах исходных соединений и продуктов их N(1)-моноалкилирования (дублет в области 9.2 м. д.). Сигнал протонов фрагмента CH₂ тиазолидинового кольца имеет форму дублета дублетов с $J = 17.7$ Гц.

С целью установления пространственного строения синтезированных бициклических тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов нами проведено рентгеноструктурное исследование соединения **2b**.

Установлено, что в одной ячейке находятся две геометрически независимые молекулы **2b₁** и **2b₂** (рисунок). Длины связей и валентные углы в них близки к стандартным значениям [10]. Тиазолидиновый цикл в каждой молекуле почти плоский (отклонение ± 0.03 Å) с выходом атома серы на 0.12 Å из плоскости остальных атомов, в которой лежит и атом O(1) или O(6) карбонильной группы. Пиримидиновый цикл имеет конформацию *уплощенной софы* ($\Delta C(1)_s = 5.34$ и $\Delta C(19)_s = 5.48$ Å), причем атомы C(1) и C(19) выходят из его плоскости на 0.24 и 0.19 Å соответственно; этот цикл также может принимать конформацию *искаженной ванны*, как в случае 5-нитро-4-(2-нитрофенил)-6-фенил-3,4-дигидро-(1H)-пиримидин-2-она [11].



Расположение независимых молекул **2b₁** и **2b₂** в ячейке

Диметоксифенильный заместитель ориентирован аксиально относительно основного каркаса молекулы (торсионные углы C(2)C(3)C(7)C(8) и C(20)C(19)C(25)C(26) равны -109.33° и 110.84° соответственно). В обеих молекулах метоксигруппы лежат в плоскости бензольного кольца, вероятно из-за отталкивания между их атомом кислорода и атомом азота пиридинового цикла (расстояние между N(1) и O(2), а также между N(3) и O(7), соответственно, 3.02 и 2.98 Å). Группы COOEt в обеих молекулах ориентированы экваториально (торсионные углы C(1)C(2)C(16)O(4) и C(19)C(20)C(34)O(10), соответственно, 9.44° и -5.33°).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker DRX500 (500 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на спектрометре с Фурье-преобразователем AVATAR-320 в таблетках КВг. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Sorbfil.

Рентгеноструктурный эксперимент. Параметры ячейки и интенсивности 3712 независимых отражений соединения **2b** измерены при 20°C на автоматическом четырехкружном дифрактометре BrukerP4 с графическим монохроматором с использованием $\text{MoK}\alpha$ -излучения ($\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta < 52^\circ$). Кристаллы ромбические (из этанола), $a = 9.495$, $b = 10.330$, $c = 11.612$, $V = 926.1(8)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1.350$ г/см³, $Z = 1$ (C₃₆H₄₀N₄O₁₀S₂). Пространственная группа *P*-1.

В расчетах использовано 3046 отражений с интенсивностью $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом по программе Sir-2002 [12] и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов.

Атомы Н задавались геометрически и фиксированы по типу "наездник". Окончательные факторы расходимости $R = 0.0482$, $wR_2 = 0.1369$. Уточнение геометрии проведено по программе SHELXL-97 [13]. Данные по структуре (**2b**) депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 692504).

Этиловый эфир 7-метил-5-(4-метоксифенил)-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2a). Смесь 0.80 г (2.6 ммоль) 4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тиона (**1a**), 0.304 г (2.8 ммоль) метилового эфира хлоруксусной кислоты и 0.9 г (9.0 ммоль) триэтиламина кипятят 4 ч в 10 мл абсолютного толуола. Выпавшие кристаллы гидрохлорида триэтиламина отфильтро-вывают, промывают небольшим количеством бензола, который затем объединяют с фильтратом, и смесь упаривают. Остаток кристаллизуют из гексана, получают 0.81 г (90%) соединения **2a**, которое после трехкратной перекристаллизации из спирта представляет собой светло-оранжевые прозрачные кристаллы с т. пл. 126–127 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1736 (C=O), 1700 (C=O), 1544 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.33 (3H, с, CH_3); 3.71 (3H, с, OCH_3); 4.01 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.10 (2H, д, д, $J_1 = J_2 = 17.7$, SCH_2); 5.83 (1H, с, H-5), 6.88 и 7.16 (4H, д, $J = 8.6$, H аром). Найдено, %: С 59.17; Н 5.56; N 8.32. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 58.94; Н 5.24; N 8.09.

Этиловый эфир 7-метил-5-(2,4-диметоксифенил)-3-оксо-3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (2b) получают аналогично эфиру **2a** из 2.02 г (6.0 ммоль) 4-(2,4-диметоксифенил)-3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тиона (**1b**), 0.66 г (6.1 ммоль) метилового эфира хлоруксусной кислоты и 1.23 г (12.0 ммоль) триэтиламина. Выход 89%, после трех перекристаллизаций из спирта – оранжевые прозрачные кристаллы с т. пл. 129–130 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730 (C=O), 1697 (C=O), 1548 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.23 (3H, с, CH_3); 3.71 (3H, с, OCH_3); 3.73 (3H, с, OCH_3); 3.98 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 4.01 (2H, д, д, $J_1 = J_2 = 17.6$, SCH_2); 5.95 (1H, с, H-5); 6.46 (1H, д, $J = 8.4$, H аром); 6.52 (1H, с, H аром); 7.09 (1H, д, $J = 8.4$, H аром). Найдено, %: С 57.79; Н 5.60; N 7.12. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 57.43; Н 5.36; N 7.44.

6-Ацетил-7-метил-5-(4-метоксифенил)-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(5H)-он (2c) получают аналогично эфиру **2a** из 1.38 г (5.0 ммоль) 4-(2-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тиона (**1c**), 0.55 г (5.1 ммоль) метилового эфира хлоруксусной кислоты и 1.5 г (15.0 ммоль) триэтиламина. Выход 86%, после трех перекристаллизаций из спирта – темно-оранжевые прозрачные кристаллы с т. пл. 121–122 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1732 (C=O), 1695 (C=O), 1550 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, CH_3); 2.32 (3H, с, C(O)CH_3); 3.71 (3H, с, OCH_3); 4.10 (2H, д, д, $J_1 = J_2 = 17.7$, SCH_2); 5.97 (1H, с, H-5); 6.88 и 7.18 (4H, д, $J = 8.7$, H аром). Найдено, %: С 61.18; Н 5.51; N 8.42. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 60.74; Н 5.10; N 8.85.

6-Ацетил-7-метил-5-(2,4-диметоксифенил)-2H-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(5H)-он (2d) получают аналогично из 1.53 г (5.0 ммоль) 4-(2,4-диметоксифенил)-3,4-дигидропиримидин(1H)-2-тиона (**1d**), 0.55 г (5.1 ммоль) метилового эфира хлоруксусной кислоты и 1.5 г (15.0 ммоль) триэтиламина. Выход 84%, после трех перекристаллизаций из спирта – темно-оранжевые прозрачные кристаллы с т. пл. 131–133 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1742 (C=O), 1656 (C=O), 1585 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, CH_3); 2.17 (3H, с, C(O)CH_3); 3.72 (3H, с, OCH_3); 3.74 (3H, с, OCH_3); 4.05 (2H, д, д, $J_1 = J_2 = 17.6$, SCH_2); 6.10 (1H, с, H-5); 6.48 (1H, д, $J = 8.4$, H аром); 6.54 (1H, с, H аром); 7.06 (1H, д, $J = 8.4$, H аром). Найдено, %: С 59.31; Н 5.56; N 8.37. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 58.94; Н 5.24; N 8.09.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Wipf, V. Cunningham, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7819 (1995).

2. R. Gupta, A. K. Gupta, S. Paul, P. L. Kachroo, *Indian J. Chem.*, **34B**, 151 (1995).
3. G. J. Grover, S. Dzwonczyk, D. M. McMulltn, C. S. Normadinam, S. J. Moreland, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **26**, 289 (1995).
4. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, *Вестн. Харьков. нац. ун-та, Химия*, № 669, вып. 13 (36), 39 (2005).
5. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, Ю. М. Васильева, *Вестн. Харьков. нац. ун-та, Химия*, № 731, вып. 14 (37), 69 (2006).
6. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, *XTC*, 292 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 260 (2005)].
7. М. М. Курбанова, *ЖОрХ*, **42**, 1878 (2006).
8. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, *Журн. орг. фарм. хим.*, **3**, вып. 2(10), 17 (2005).
9. Ф. Макаев, Е. Стынгач, В. Мунтяну, С. Погребной, З. Рыбковская, А. Барба, *ЖОрХ*, **43**, 1518 (2007).
10. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, S1 (1987).
11. Т. В. Рыбалова, В. Ф. Седова, Ю. В. Гатилов, О. П. Шкурко, *Журн. структур. химии*, **43**, 580 (2002).
12. M. C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, SIR2002: the program, *J. Appl. Crystallogr.*, **36**, 1103, Pt. 4 (2003).
13. 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,
Казахстан
e-mail: kulakov_iv@mail.ru

Поступило 07.07.2008

^aНаучно-производственный центр "Фитохимия"
МОН Республики Казахстан, Караганда 100009,
Казахстан