

И.В. КУЛАКОВ¹, Г.М. ИСАБАЕВА¹, С.Д. ФАЗЫЛОВ¹,
Д.М. ТУРДЫБЕКОВ², О.А. НУРКЕНОВ¹, К.М. ТУРДЫБЕКОВ²

АЛКИЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН(1Н)-2-ТИОНОВ МЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ ХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И β -ХЛОРАЦЕТИЛ- β - ФЕНИЛГИДРАЗИДОМ БЕНЗИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Установлено, что в результате реакции алкилирования арилзамещенных 3,4-дигидропириимидин-2-тионов метиловым эфиром хлоруксусной кислоты происходит циклизация в тиазолопириимиидины. Аналогичные результаты получены при алкилировании 3,4-дигидропириимидин-2-тионов β -хлорацетил- β -фенилгидразидами бензиловой кислоты. Строение циклических тиазолопириимиидинов доказано методами ИК-, ЯМР ¹Н спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

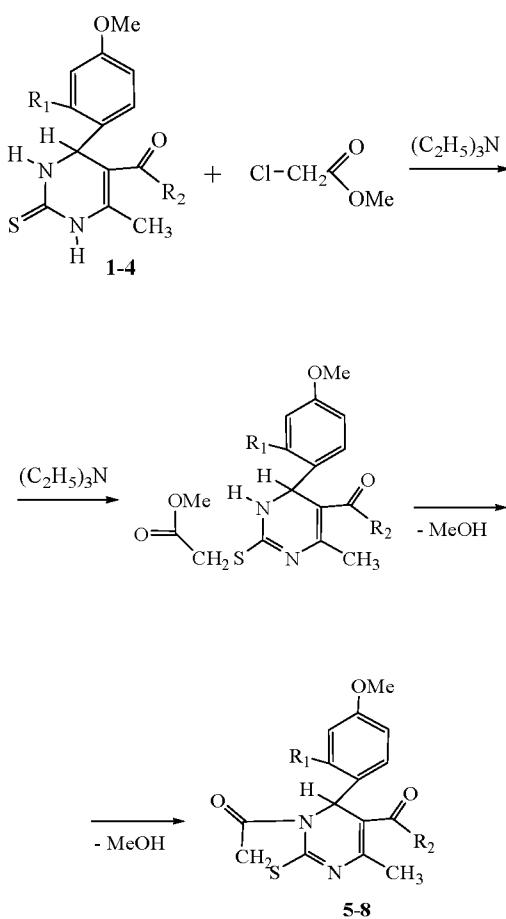
Арилзамещенные 3,4-дигидропириимидин-2-тионы, получаемые трехкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли, в настоящее время являются весьма актуальными и перспективными химическими соединениями, что связано не только с их препаративной доступностью, но и с проявлением ими широкого спектра фармакологической активности – анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной и др. [1-3]. Внимание многих ученых-химиков привлекает также наличие, например, в 4-арил3,4-дигидропириимидин-2-тионах, нескольких реакционных нуклеофильных центров, позволяющих не только проводить разнообразные моно- и диалкилирование и ацилирование [4-6], но и проводить на их основе весьма перспективные реакции циклизации. Так, в работе [7] приводится метод циклизации 4-фенил-3,4-дигидропириимидин(1Н)-2-тиона в 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а]пириимидин, заключающийся кипячением в растворе ДМФА с хлоруксусной кислотой. Попытки проведения аналогичной циклизации с 4-

метокси- и 2,4-диметоксифенилзамещенными 3,4-дигидропириимидин(1Н)-2-тионами приводят к значительному количеству ярко-окрашенных побочных соединений, затрудняющих в конечном итоге выделение целевого продукта.

С целью получения на основе 4-арилзамещенных 3,4-дигидропириимидин(1Н)-2-тионов производных 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а]пириимидинов был разработан новый препаративно более доступный метод получения, заключающийся в кипячении толуольных растворов 4-арилзамещенных 3,4-дигидропириимидин(1Н)-2-тионов (1-4) с небольшим избытком метилового эфира хлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина.

При проведении реакции предполагалось, что реакция остановится на стадии образования одного из промежуточных продуктов S- либо N-алкилирования, образование которых зависит от применяемых растворителей и акцепторов, влияющих, вероятно, на процесс тион-тиольного перехода. Однако практически с 84-90%-ным вы-

ходом были выделены целевые продукты циклизации (**5-8**).

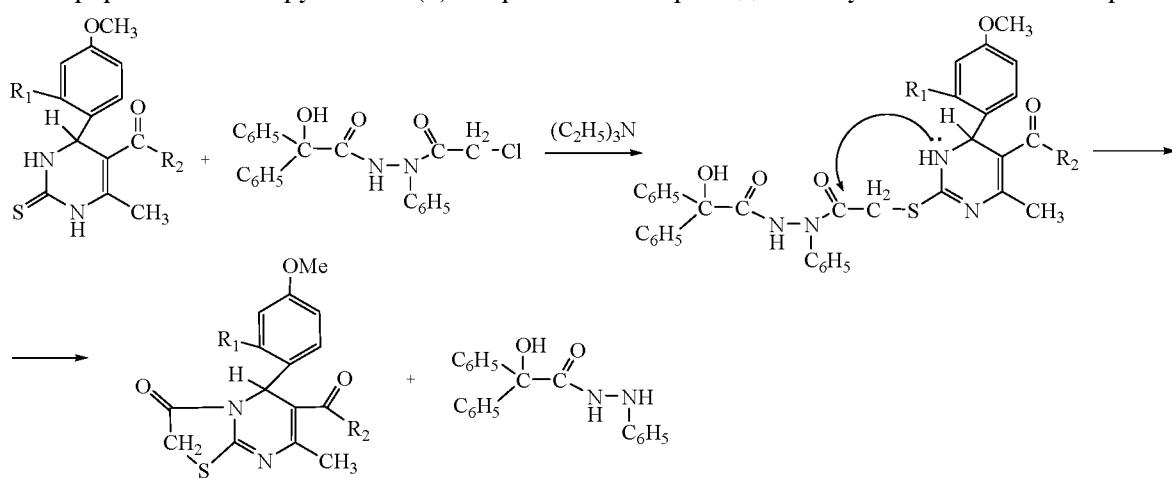


R₁ = H (1,2,5,6), MeO (3,4,7,8); R₂ = OEt (1,3,5,7), CH₃ (2,4,6,8)

Образование 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а]пиrimидинов (**5-8**) доказано отсутствием в ИК-спектрах полос поглощения аминогруппы, а также отсутствием в спектрах ЯМР ¹H сигналов сложноэфирной метоксигруппы и N(3)-H прото-

нов, проявляющихся в исходных соединениях и продуктах их N(1)-моноалкилирования в виде дублетов в области 9.2 м.д. Метиленовые протоны CH₂ тиазолового кольца оказываются неэквивалентными и проявляются дублет дублетами с высокой КССВ ($J = 17.7$ Гц). ЯМР ¹H-спектр соединения (**6**) приведен на рисунке 1.

Известно, что химический дизайн биологически активных веществ осуществляется путем комбинации в молекуле двух и более фармакофорных фрагментов. Поскольку многие 3,4-дигидропиридин-2-тионы обладают анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной активностью, представлялось интересным синтезировать на их основе соединения с другими, не менее активными фармакоформыми группами. В этом плане весьма перспективным алкилирующим реагентом является хлорацетильное производное фенилгидразида бензиловой кислоты, содержащее помимо карбонильной группы, фенилгидразидный и гликоловый фрагменты. Так, β -хлорацетил- β -фенилгидразид бензиловой кислоты, синтезированный нами по методике [8] является удобным синтоном для синтеза разнообразных аминоацетильных производных фенилгидразида бензиловой кислоты, проявивших высокую противосудорожную и анальгетическую активность [9,10]. Алкилирование вышеуказанных 3,4-дигидропиридин-2-тионов β -хлорацетил- β -фенилгидразидом бензиловой кислоты проводили в аналогичных условиях, при кипячении эквимольных количеств реагентов в толуольном растворе в присутствии триэтиламина. Однако, после проведения реакции были выделены не ожидаемые продукты алкилирования, а продукты их внутримолекулярной циклизации в тиазолипиридиды по уже известной схеме реакции:



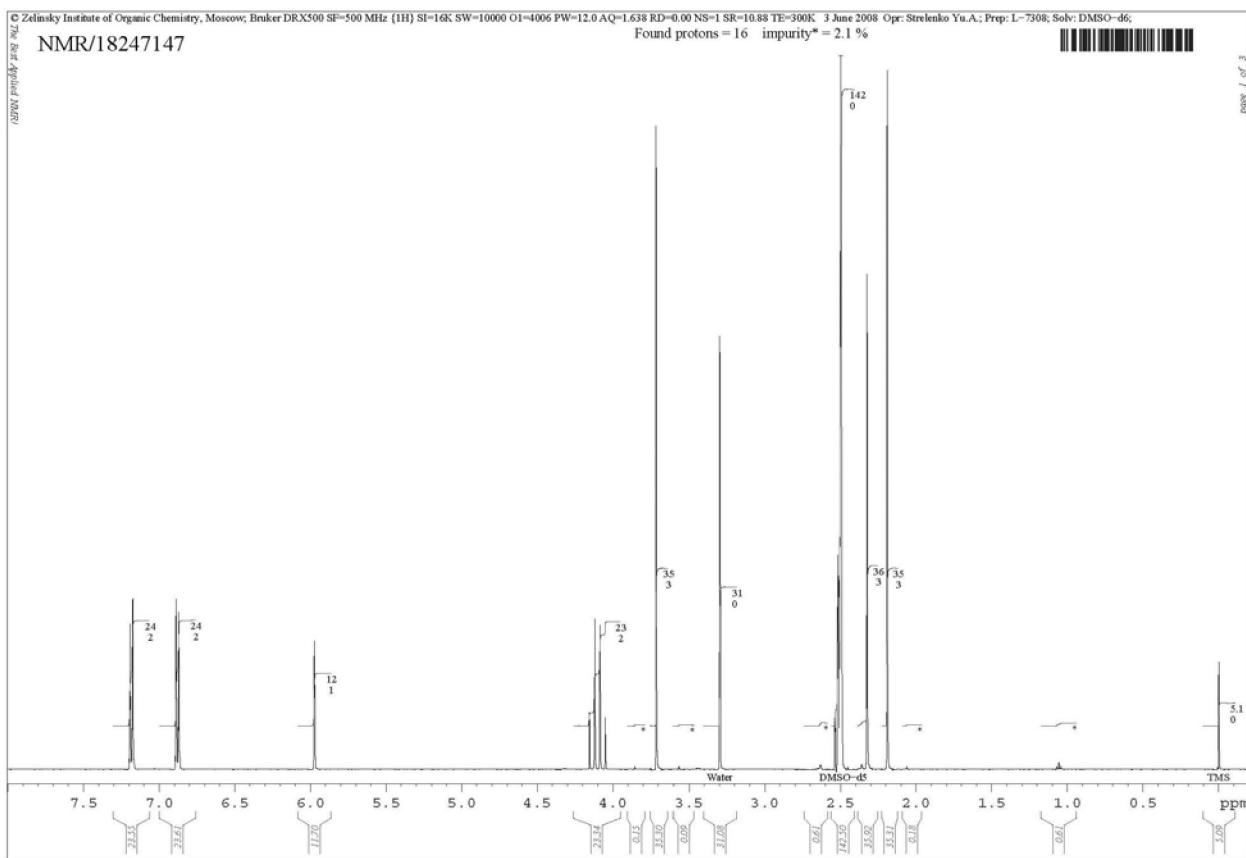


Рис.1. Спектр ЯМР ¹Н 6-Ацетил-5-(4-метоксифенил)-7-метил-2Н-тиазоло[3,2-а]пиrimидин-3(5Н)-она в DMSO-d6

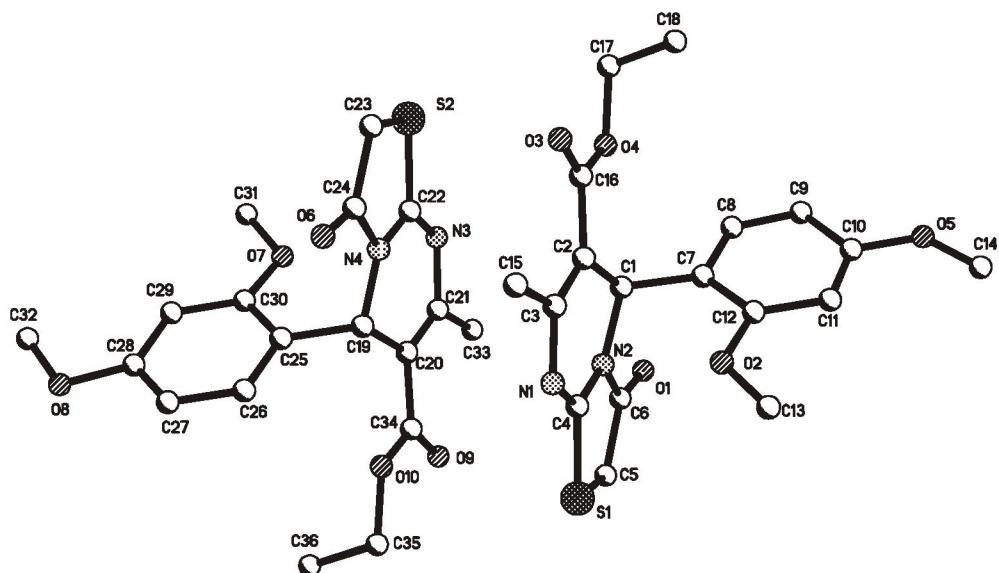


Рис. 2. Пространственное строение молекулы (7)

Образование тиазолопириимидинов в данном случае происходит путем нуклеофильной атаки неподеленной пары азота по карбонильному атому углерода промежуточно образующе-

гося продукта алкилирования, с замыканием в тиазольное кольцо и отщеплением остатка фенилгидразида бензиловой кислоты. ЯМР ¹Н-спектры выделенных из реакции тиазолопириимидинов

оказались идентичными полученным при циклизации метиловым эфиром хлоруксусной кислоты.

С целью установления пространственного строения бициклических тиазолопиримидинов, нами осуществлено рентгеноструктурное исследование соединения 7. Пространственное строение молекулы 7 представлено на рисунке 2.

Установлено, что структура 7 состоит из двух геометрически независимых молекул 7_1 и 7_2 , расположенных в одной независимой ячейке. Длины связей и валентные углы в структуре близки к стандартным величинам [8]. Тиазолидиновый цикл в каждой молекуле почти плоский $\pm 0.03\text{E}$ с выходом атома серы из плоскости остальных атомов на 0.12 E , карбонильные группы O_6 и O_1 лежат на этой плоскости. Пиримидиновый цикл принимает конформацию «уплощенной софы» $\Delta C_s^1 = 5.34\text{ E}$ и $\Delta C_s^{19} = 5.48\text{ E}$, с выходом атомов C_1 и C_{19} на 0.24 E и 0.19 E соответственно в 7_1 и 7_2 , этот цикл также может принимать конформацию искаженной ванны как в структуре 5-нитро-4-(2-нитрофенил)-6-фенил-3,4-дигидро-(1Н)-пиримидин-2-она [9].

Диметоксибензольный фрагмент ориентирован аксиально относительно основного каркаса молекулы (торс. угол $\text{C}_2\text{C}_3\text{C}_7\text{C}_8 = -109.33^\circ$ и $\text{C}_{20}\text{C}_{19}\text{C}_{26}\text{C}_{26} = 110.84^\circ$ соответственно). В обеих молекулах метокси-группы лежат в плоскости бензольного кольца. На наш взгляд, такую ориентацию диметоксибензольные фрагменты принимают из-за наличия сильной внутримолекулярной водородной связи $\text{N}_1\dots\text{O}_2$, равной 3.02 E и $\text{N}_3\dots\text{O}_7$, равной 2.98 E . Сложноэфирные группы $\text{C}_{16}\text{O}_3\text{O}_4\text{C}_{17}\text{C}_{18}$ и $\text{C}_{34}\text{O}_9\text{O}_{10}\text{C}_{35}\text{C}_{36}$ ориентированы экваториально (торс. угол $\text{C}_1\text{C}_2\text{C}_{16}\text{O}_4 = 9.44^\circ$ и $\text{C}_{19}\text{C}_{20}\text{C}_{34}\text{O}_{10} = -5.33^\circ$ соответственно в 7_1 и 7_2 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в DMSO-d6 относительно внутреннего стандарта TMC, ИК-спектры на спектрометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» в таблетках с KBr. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах «Sorbfil».

Рентгеноструктурный эксперимент. Параметры ячейки и интенсивности 3712 независимых отражений соединения 7 измерены при 20°C на автоматическом четырехкружном дифракто-

метре «BrukerP4» с графическим монохроматором с использованием MoK α -излучения ($\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta < 52^\circ$). Кристаллы ромбические, $a = 9.495$, $b = 10.330$, $c = 11.612$, $V = 926.1(8)\text{E}^3$, $d_{\text{выч.}} = 1.350\text{г}/\text{см}^3$, $Z = 1$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2$). Пространственная группа P-1.

В расчетах использовано 3046 отражения с интенсивностью $I > 2\sigma$. Структура расшифрована прямым методом по программе «SHELXS-97» и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы H задавались геометрически и фиксированы по типу «наездник». Окончательные факторы расходимости $R = 0.0482$, $wR_2 = 0.1369$. Уточнение геометрии проведено по программе «SHELXL-97». Данные по структуре депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных (CCDC 692504).

Этил 5-(4-метоксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-6-карбоксилат (5). Смесь 0.80 г (2.6 ммоль) 4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин(1Н)-2-тиона (1), 0.304 г (2.8 ммоль) метилового эфира хлоруксусной кислоты и 0.9 г (9 ммоль) триэтиламина нагревали с обратным холодильником в 10 мл абс. толуола в течение 4-х часов. Выпавшие кристаллы гидрохлорида триэтиламина отфильтровывали, промывали небольшим количеством бензола. После отгонки растворителя, остаток кристаллизовали гексаном. Получили 0.81 г (90 %) соединения 5. После трех перекристаллизаций из этилового спирта получили светло-оранжевые прозрачные кристаллы с т.пл. $126\text{--}127^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1736 (-C=O), 1700 (-C=O), 1544 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d6), δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (3Н, т, $J = 7.1$, CH_3), 2.33 (3Н, с, CH_3), 3.71 (3Н, с, OCH_3), 4.01 (2Н, к, CH_2CH_3), 4.10 (2Н, д.д., $J = 17.7$, $\text{S}-\text{CH}_2$), 5.83 (1Н, с, H^5), 6.88 д, 7.16 д ($4\text{H}_{\text{апом}}$, $J = 8.62$). 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.

Этил 5-(2,4-диметоксифенил)-7-метил-3-оксо-3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-6-карбоксилат (7) получен аналогично из 2.02 г (6 ммоль) 4-(2,4-диметоксифенил)-3,4-дигидропиримидин(1Н)-2-тиона (3), 0.66 г (6.1 ммоль) метилового эфира хлоруксусной кислоты и 1.23 г (12 ммоль) триэтиламина. Выход 89%, после трех перекристаллизаций из этанола – оранжевые прозрачные кристаллы с т.пл. $129\text{--}130^\circ\text{C}$.

130 °C. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1730 (-C=O), 1697 (-C=O), 1548 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃), 2.23 (3H, с, CH₃), 3.71 (3H, с, OCH₃), 3.73 (3H, с, OCH₃), 3.98 (2H, к, CH₂CH₃), 4.01 (2H, д.д., *J* = 17.6, S-CH₂), 5.95 (1H, с, H⁵), 6.46 д, 6.52 с, 7.09 д (3H_{аром}, *J* = 8.41). Найдено, %: C 57.79; H 5.60; N 7.12. C₁₈H₂₀N₂O₅S. Вычислено, %: C 57.43; H 5.36; N 7.44.

6-Ацетил-5-(4-метоксифенил)-7-метил-2Н-тиазоло[3,2-а]пирамидин-3(5Н)-он (6) получен аналогично из 1.38 г (5 ммоль) 4-(2-метоксифенил)-3,4-дигидропирамидин(1Н)-2-тиона (2), 0.55 г (5.1 ммоль) метилового эфира хлоруксусной кислоты и 1.5 г (15 ммоль) триэтиламина. Выход 86%, после трех перекристаллизаций из этанола – темно-оранжевые прозрачные кристаллы с т.пл. 121–122 °C. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1732 (-C=O), 1695 (-C=O), 1550 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.19 (3H, с, CH₃), 2.32 (3H, с, C(O)CH₃), 3.71 (3H, с, OCH₃), 4.10 (2H, д.д., *J* = 17.72, S-CH₂), 5.97 (1H, с, H⁵), 6.88 д, 7.18 д (4H_{аром}, *J* = 8.73). Найдено, %: C 61.18; H 5.51; N 8.42. C₁₆H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: C 60.74; H 5.10; N 8.85.

6-Ацетил-5-(2,4-диметоксифенил)-7-метил-2Н-тиазоло[3,2-а]пирамидин-3(5Н)-он (8) получен аналогично из 1.53 г (5 ммоль) 4-(2,4-диметоксифенил)-3,4-дигидропирамидин(1Н)-2-тиона (4), 0.55 г (5.1 ммоль) метилового эфира хлоруксусной кислоты и 1.5 г (15 ммоль) триэтиламина. Выход 84%, после трех перекристаллизаций из этанола – темно-оранжевые прозрачные кристаллы с т.пл. 131–133 °C. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1742 (-C=O), 1656 (-C=O), 1585 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d6), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.20 (3H, с, CH₃), 2.35 (3H, с, C(O)CH₃), 3.71 (3H, с, OCH₃), 3.75 (3H, с, OCH₃), 4.05 (2H, д.д., *J* = 17.70, S-CH₂), 5.98 (1H, с, H⁵), 6.46 д, 6.51 с, 7.10 д (3H_{аром}, *J* = 8.40). Найдено, %: C 59.31; H 5.56; N 8.37. C₁₇H₁₈N₂O₄S. Вычислено, %: C 58.94; H 5.24; N 8.09.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wipf P., Cunningham V. // Tetrahedron Lett. 1995, V.36, P.7819.
2. Gupta R., Gupta A.K., Paul S., Kachroo P.L. // Ind. J. Chem. 1995, V.34B, P.151.
3. Grover G.J., Dzwonczyk S., McMullin D.M., Normandin C.S., Moreland S.J. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995, V.26, P.289.
4. Колесов М.А., Орлов В.Д. Получение и спектральные свойства N(3)-ацилпроизводных 6-метил-4-фенил-5-этокси-карбонил-3,4-дигидропирамидин-(1Н)-2-тиона // Вестн. Харьковского нац. унив. Химия. 2005, №669, Вып.13, С.39.
5. Колесов М.А., Орлов В.Д. Васильева Ю.М. Алкилирование производных 5-ацетил-4-фенил-3,4-дигидропирамидин-(1Н)-2-тиона // Вестн. Харьковского нац. унив. Химия. 2006, №731, Вып. 14, С.69.
6. Колесов М.А., Орлов В.Д. // ХГС, 2005. №2, С.292
7. Курбанова М.М. Синтез бициклических тиазолопирамидинов из 3,4-дигидропирамидин-2(1Н)-тионов // ЖОрХ, 2006. Т.42, С.1878.
8. Бердинский И.С., Петюнин П.А. Замещенные гидразиды оксикарбоновых кислот. Синтез арилгидразидов диарилгликоловых кислот // Журн. общей химии. 1956. Т.26. С. 2592.
9. Коля В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. Йошкар-Ола, 1976. 263 с.
10. Бердинский И.С., Погожина Е.Ю., Тарасова О.П. Аминоацильные производные гидразидов диарилгликоловых кислот и их анальгетическое действие // Хим.-фарм. журн. 1990. №4. С. 24-25.
11. F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, R. Taylor, // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1987, V.2, S1.
12. Т.В. Рыбалова, В.Ф. Седова, Ю.В. Гатилов, О.П.-Шкуцко // ЖСХ, 2002, Т.43. С.580.

Резюме

Арилорынбасылган 3,4-дигидропирамидин-2-тиондарды хлореірке қышқылының метил эфирімен алқилдеу реакциясы барысында тиазолопирамидиндерге циклденетін анықталды. Осыған ұқсас нағызжелер 3,4-дигидропирамидин-2-тиондарды бернізил қышқылының β-хлорацетил-β-фенилгидразидімен алқилдеу барысында алынды. Циклді тиазолопирамидиндердің күрілымы ИК, ЯМР ¹H-спектроскопия, масс-спектрометрия және рентгенқұрьылымдық анализ әдістерімен дәлелденді.

Институт органического синтеза
и неорганической химии Республики Казахстан,
г. Караганда
Научно-производственный центр
«Фитохимия» МОН РК,
100009, г. Караганда

Поступила 21.09.2008 г.