

Для доказательства их строения был проведен комплексный анализ ЯМР (NOESY, COSY, HMQC, HMBC). Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **2a** приведено на рис. 1, а все найденные корреляции – в табл. 2. Большое количество корреляций не вызывает сомнения в правильности отнесения сигналов. Так, наличие имидазолинового фрагмента подтверждают корреляции HMBC 3.81 HC(2b) → 147.03 C(8a) и 4.44 HC(3b) → 147.03 C(8a), а пиримидинового – HMBC 8.21 HC(5b) → 186.58 CS и 8.21 HC(5b) → 147.03 C(8a).

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	N	S		
2a	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS	<u>57.27</u>	<u>4.52</u>	<u>20.63</u>	<u>11.83</u>	269–271	63
		57.34	4.44	20.57	11.77		
2b	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ OS	<u>58.79</u>	<u>4.91</u>	<u>19.50</u>	<u>11.12</u>	289–290	67
		58.72	4.93	19.57	11.20		
2c	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ OS	<u>50.98</u>	<u>3.70</u>	<u>18.33</u>	<u>10.52</u>	293–294	71
		50.90	3.61	18.26	10.45		
3a	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ S	<u>61.49</u>	<u>4.01</u>	<u>22.08</u>	<u>12.69</u>	229–231	65 (А), 61 (Б)
		61.40	3.96	22.03	12.61		
3b	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ S	<u>62.74</u>	<u>4.60</u>	<u>20.96</u>	<u>12.02</u>	257–258	71 (А), 66 (Б)
		62.66	4.51	20.88	11.95		
3c	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ S	<u>53.98</u>	<u>3.21</u>	<u>19.49</u>	<u>11.18</u>	244–245	69 (А), 65 (Б)
		54.07	3.14	19.40	11.10		

* Растворитель для кристаллизации – этанол.

Корреляции, найденные в спектрах COSY, NOESY, HMQC, HMBC соединения **2a***

$^1\text{H}, \delta$	$^1\text{H}, \delta$		$^{13}\text{C}, \delta$	
	COSY	NOESY	HMQC	HMBC
7.61 (H-4c)	7.58	7.58	132.66	128.28 (C-2c,6c)
7.58 (H-3c,5c)	7.61, 8.00	7.61, 8.00	129.38	134.39 (C-1c), 129.38 (C-3c,5c)
8.00 (H-2c,6c)	7.58	7.58, 9.61	128.28	132.66 (C-4c), 128.28 (C-2c,6c)
9.61 (CONH)	–	8.00	–	147.03 (C-8ab), 165.20 (CO), 186.58 (C-7)
7.71 (NH)	–	3.81	–	147.03 (C-8ab), 44.03 (C-2b), 47.83 (C-3b)
3.81 (2H-2b)	4.44	7.71, 4.44	44.03	147.03 (C-8ab), 47.83 (C-3b)
4.44 (2H-3b)	3.81	3.81, 8.21	47.83	147.03 (C-8ab), 44.03 (C-2b), 141.69 (C-5b)
8.21 (H-5b)	–	4.44	141.69	147.03 (C-8ab), 44.03 (C-2b), 186.58 (C-7), 113.02 (C-8)

* Отнесение сигналов в соединении **2a** см. на рис. 1.

Тетрагидроимидазолиновый фрагмент сконденсирован с пиримидиновым, на что указывают корреляции NOESY 4.44 $\text{HC}(3b) \rightarrow 8.21 \text{ HC}(5b)$ и HMBC 3.81 $\text{HC}(2b) \rightarrow 47.83 \text{ C}(3b)$. Следует отметить, что амидная связь CONH и имидазолиновый фрагмент сближены в пространстве, как это изображено на схеме и на рис. 1, о чём свидетельствуют найденные корреляции NOESY 8.00 $\text{HC}(2,6c) \rightarrow 9.61 \text{ CONH}$, в то же время взаимодействие NOESY 7.71 $\text{HN}(1b) \rightarrow 9.61 \text{ CONH}$ не наблюдается.

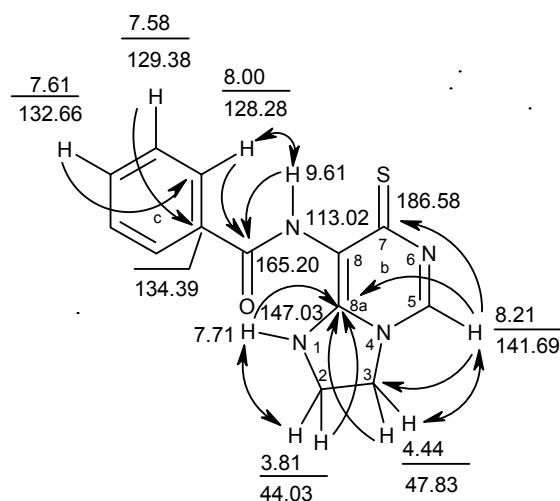


Рис. 1. Основные корреляции (показаны стрелками) и отнесение сигналов (м. д.) в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **2a**

Благодаря тому, что соединения **2a–c** содержат в вицинальном положении ациламинные остатки и тиоксогруппу, становится возможной внутримолекулярная циклизация под действием пентасульфида фосфора или полифосфорной кислоты. Подобные реакции хорошо известны в синтезах производных тиазолопиримидина [10–13]. Следует указать, что при проведении данной реакции можно было ожидать также и образования трициклических структур **4a–c** с фрагментом пурина (см. аналогии [14–18]). Однако во всех случаях наблюдалось образование только соединений **3a–c** с достаточно высокими выходами (65–71%). Образование соединений **4** не было зафиксировано даже при помощи спектрального мониторинга реакционной смеси. К тому же целенаправленные попытки синтеза (нагревание в уксусном ангидриде, водно-спиртовой щелочи, муравьиной кислоте или формамиде) соединений **4** были безуспешными.

На структуру 7,8-дигидроимидазо[1,2-*c*][1,3]тиазоло[4,5-*e*]пиримидинов **3** указывает отсутствие в спектрах ЯМР ^{13}C (в ДМСО- d_6) сигнала тиоксогруппы, характерной для соединений **2** (например для соединения **2a** $\delta_{\text{C=S}}$ 186.58 м. д.). Следует отметить, что в спектре ЯМР ^{13}C соединения **3a**, снятого в растворе CF_3COOD , присутствует сигнал при δ 175.89 м. д., (табл. 3), который с большей долей вероятности можно было бы отнести и к сигналу C=S соединений **4**. Однако детальный анализ спектров дал нам

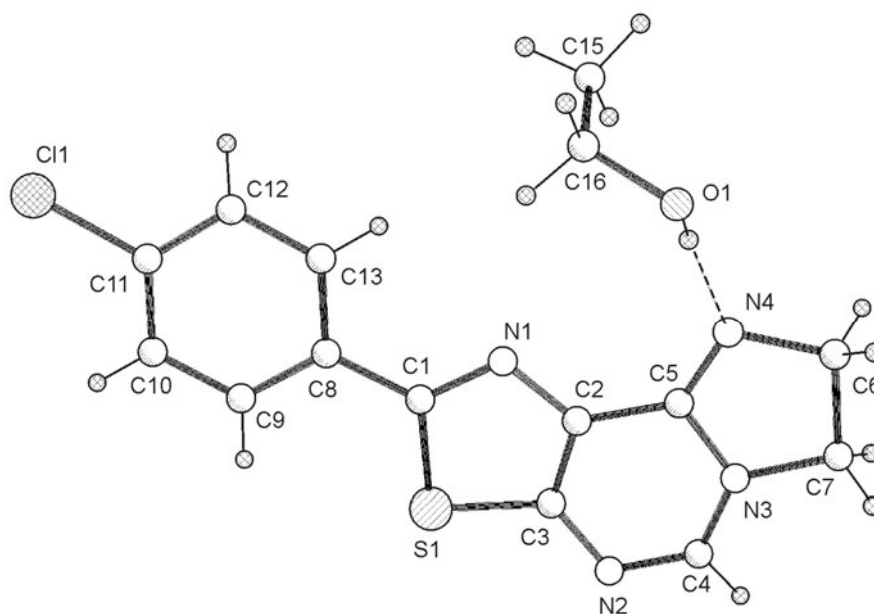


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **3c**

возможность считать, что в растворе CF_3COOD происходит протониро-

вание не только атома N(9) (см. схему), но и N(1), о чём свидетельствует слабополюный (δ 175.89 м. д.) сдвиг сигнала атома C(3a) соединения **3a** (табл. 3). В ИК спектрах соединений **3** нет также широких полос поглощения связи N–H в области 3155–3240 см^{-1} , которые присутствуют в соединениях **2**. Кроме того, масс-спектры соединений **3** указывают на отщепление молекулы воды в процессе превращения **2**→**3** (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Спектральные данные синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)	Масс-спектр, m/z
2a	1644* (C=O), 3240 (NH)	3.85 (2H, т, $J = 7.6$, CH_2); 4.46 (2H, т, $J = 7.6$, CH_2); 7.52–8.00 (5H, м, H Ar); 7.68 (1H, с, NH); 8.19 (1H, с, H-2); 9.76 (1H, с, CONH)	272 $[\text{M}]^+$
2b	1644* (C=O), 3222 (NH)	2.39 (3H, с, CH_3); 3.81 (2H, т, $J = 7.4$, CH_2); 4.43 (2H, т, $J = 7.4$, CH_2); 7.40 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.68 (1H, с, NH); 7.87 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 8.20 (1H, с, H-2); 9.60 (1H, с, CONH)	286 $[\text{M}]^+$
2c	1649* (C=O), 3155 (NH)	3.80 (2H, т, $J = 7.4$, CH_2); 4.43 (2H, т, $J = 7.4$, CH_2); 7.62 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.69 (1H, с, NH); 8.08 (2H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.19 (1H, с, H-2); 9.56 (1H, с, CONH)	306 $[\text{M}]^+$
3a**	1660 (C=N), 3050–3500 (полосы отсутствуют)	3.97 (2H, т, $J = 9.2$, CH_2); 4.16 (2H, т, $J = 9.2$, CH_2); 7.54–7.94 (5H, м, H Ar); 8.13 (1H, с, H-2)	254 $[\text{M}]^+$
3b	1662 (C=N), 3050–3500 (полосы отсутствуют)	2.36 (3H, с, CH_3); 3.96 (2H, т, $J = 9.4$, CH_2); 4.15 (2H, т, $J = 9.4$, CH_2); 7.32 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.81 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 8.01 (1H, с, H-2)	268 $[\text{M}]^+$
3c	1662 (C=N), 3050–3500 (полосы отсутствуют)	4.00 (2H, т, $J = 9.4$, CH_2); 4.13 (2H, т, $J = 9.4$, CH_2); 7.58 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.94 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 8.13 (1H, с, H-2)	288 $[\text{M}]^+$

* Полоса с плечом.

** Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 46.97 (CH_2), 54.08 (CH_2), 126.93 (C-2,6 Ph), 129.99 (C-3,5 Ph), 131.53 (C-4 Ph), 133.34, 134.20, 146.75 (C-5), 149.72, 157.64, 163.07 (C-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CF_3COOD), δ , м. д.: 45.87 (CH_2), 50.30 (CH_2), 128.92 (C-2,6 Ph), 130.17, 130.66 (C-3,5 Ph), 131.17, 134.91 (C-4 Ph), 145.28 (C-5), 152.26, 164.37, 175.89 (C-3a).

Т а б л и ц а 4

Основные длины связей (*l*) и валентные углы (ω) соединения **3c**

Основные длины связей	<i>l</i> , Å	Валентные углы	ω , град.
S(1)–C(1)	1.747(3)	C(1)S(1)C(3)	88.81(12)
S(1)–C(3)	1.719(3)	C(1)N(1)C(2)	110.4(2)
N(1)–C(1)	1.297(3)	C(3)N(2)C(4)	113.3(2)
N(1)–C(2)	1.370(3)	C(4)N(3)C(5)	124.4(2)
N(2)–C(3)	1.376(3)	C(5)N(4)C(6)	107.2(2)
N(2)–C(4)	1.297(4)		
N(3)–C(4)	1.346(4)		
N(3)–C(5)	1.405(3)		
N(3)–C(7)	1.467(4)		
N(4)–C(5)	1.272(4)		
N(4)–C(6)	1.472(4)		
C(2)–C(3)	1.376(3)		

Но однозначным подтверждением предложенной структуры конечных продуктов стал PCA одного из соединений **3**. Общий вид молекулы соединения **3c** приведен на рис. 2, её основные длины связей и валентные углы – в табл. 4. Центральная трициклическая система S(1)N(1–4)C(1–7) почти планарна – отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0.107 Å. Бензольное кольцо C(8)–C(13) практически копланарно данной системе (двугранный угол составляет 4.6°).

Таким образом, были синтезированы не только новые производные 7-тиоксотетрагидроимидазо[1,2-*c*]пиримидинов **2**, но и найдены условия для региоспецифичной циклизации последних в представители новой гетероциклической системы 7,8-дигидроимидазо[1,2-*c*][1,3]тиазоло[4,5-*e*]-пиримидина **3**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры веществ регистрировали на спектрометре Vertex 70 в таблетках KBr, спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на приборе Varian-300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ или CF₃COOD, а спектры ЯМР гетероядерной корреляции ¹H–¹³C соединения **2a** – на спектрометре Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры получали при использовании жидкостной хромато-масс-спектрометрической системы на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащенном диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL. Параметры хромато-масс анализа: колонка Zorbax SB-C18 1.8 мкм 4.6×15 мм (PN 821975-932); растворители А – ацетонитрил–вода, 95 : 5, 0.1% трифторуксусная кислота, Б – 0.1% водная трифторуксусная кислота; поток элюента – 3 мл/мин; объём впрыскивания – 1 мкл; УФ детекторы – 215, 254, 285 нм; химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI), диапазон сканирования *m/z* 80–1000. Температуры плавления измеряли на приборе Fisher-Johns.

8-Ароиламино-7-тиоксо-1,2,3,7-тетрагидроимидазо[1,2-с]пиримидины 2а-с. Кипятят 3 ч суспензию 2 ммоль одного из соединений **1а-с** и 15 мл триэтилортоформиата, после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и очищают перекристаллизацией.

2-Арил-7,8-дигидроимидазо[1,2-с][1,3]тиазоло[4,5-е]пиримидины 3а-с. А. К раствору 2 ммоль одного из соединений **2а-с** в 10 мл безводного пиридина добавляют 0.49 г (2.2 ммоль) P_2S_5 , смесь кипятят при перемешивании 5 ч, охлаждают, добавляют 40–50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и очищают перекристаллизацией.

Б. Нагревают 5 ч на масляной бане при 160 °С смесь 2 ммоль одного из соединений **2а-с** и 10 мл полифосфорной кислоты, охлаждают, выливают смесь на лёд, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5% водным раствором $NaHCO_3$ и очищают перекристаллизацией.

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **3с** ($0.13 \times 0.15 \times 0.49$ мм) было проведено при комнатной температуре на автоматическом CCD дифрактометре Bruker Apex II (MoK α -излучение, $\lambda = 0.71073$ Å, $\theta_{max} = 26.3^\circ$, $-8 \leq h \leq 8$, $-12 \leq k \leq 12$, $-13 \leq l \leq 13$). Всего было собрано 8762 отражения (1808 независимых отражений, $R_{int} = 0.003$). Кристаллы соединения **3с** триклинные, $a = 7.0498(9)$, $b = 10.393(1)$, $c = 11.075(1)$ Å, $\alpha = 102.349(4)^\circ$, $\beta = 96.043(4)^\circ$, $\gamma = 91.436(4)^\circ$, $V = 787.3(2)$ Å³, $M = 334.83$, $Z = 2$, $d_{выч} = 1.41$ г/см³, $\mu = 3.82$ см⁻¹, $F(000) = 348$, пространственная группа $P\bar{1}$ (N 2). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [19]. В уточнении использовано 1808 отражений с $I > 3\sigma(I)$. Все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами (за исключением атома Н-1, который был уточнен изотропно). При уточнении была использована весовая схема Чебышева [20] с пятью параметрами: 2.10, 2.19, 1.97, 0.49 и 0.35. Окончательные значения факторов расходимости $R = 0.039$ и $R_w = 0.047$, GooF 0.908. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0.30 и -0.38 е/Å³. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **3с** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 768487).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. С. Драч, Э. П. Свиридов, Т. Я. Лавренюк, *ЖОрХ*, **10**, 1271 (1974).
2. А. Р. Kozachenko, О. V. Shablykin, А. А. Gakh, Е. В. Rusanov, V. S. Brovarets, *Heteroatom Chem.*, **21**, 492 (2010).
3. А. П. Козаченко, О. В. Шаблыкин, Э. Б. Русанов, В. С. Броварец, *ХТС*, 1384 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 1116 (2010)].
4. А. С. Иванов, Н. З. Тугушева, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *Изв. АН, Сер. хим.*, 837 (2004).
5. А. В. Кадушкин, И. Ф. Фаермарк, Г. Я. Шварц, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **62**, 870 (1992).
6. М. Dreyfus, G. Dodin, О. Bensaude, J. E. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7027 (1977).
7. W. L. F. Armarego, P. Waring, *Austral. J. Chem.*, **34**, 1921 (1981).
8. R. A. Coburn, M. D. Taylor, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 567 (1982).

9. H. Griengl, W. Hayden, A. Plessing, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 333 (1984).
10. M. Ishidate, S. Tsukagoshi, H. Yuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 131 (1960).
11. T. Ueda, T. Tsuji, H. Monoma, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 912 (1963).
12. S.-C. Y. Fu, E. Chinoporos, H. Terzian, *J. Org. Chem.*, **30**, 1916 (1965).
13. S. Ram, W. Evans, D. S. Wise, Jr., L. B. Townsend, J. W. McCall, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1053 (1989).
14. K. E. Andersen, M. Hammad, E. B. Pedersen, *Liebigs Ann. Chem.*, 1255 (1986).
15. H. He, D. Latorska, J. Kim, J. Agnirre, L. Llauger, Y. She, N. Wu, R. M. Immormino, D. T. Gewirth, G. Chiosis, *J. Med. Chem.*, **49**, 381 (2006).
16. N. Ibrahim, M. Legraverend, L. Mouawad, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 3389 (2010).
17. L. Aguado, E.-M. Priego, M.-J. Camarasa, M.-J. Perez, H. J. Thibaut, J. Neyts, M.-L. Jimeno, *J. Med. Chem.*, **53**, 316 (2010).
18. C. Cesario, L. P. Tardibono, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 3053 (2010).
19. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS, Issue 10*, Chemical Crystallography Laboratory, Univ. Oxford, 1996.
20. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).

Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02660, Украина
e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило 25.11.2010

^aИнститут органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина