

5-ТИАЗОЛИПРОИЗВОДНЫЕ 4-АРИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНОВ

Ключевые слова: 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны, 1,3-тиазолы, бро-мирование, реакция Биджинелли, реакция Ганча.

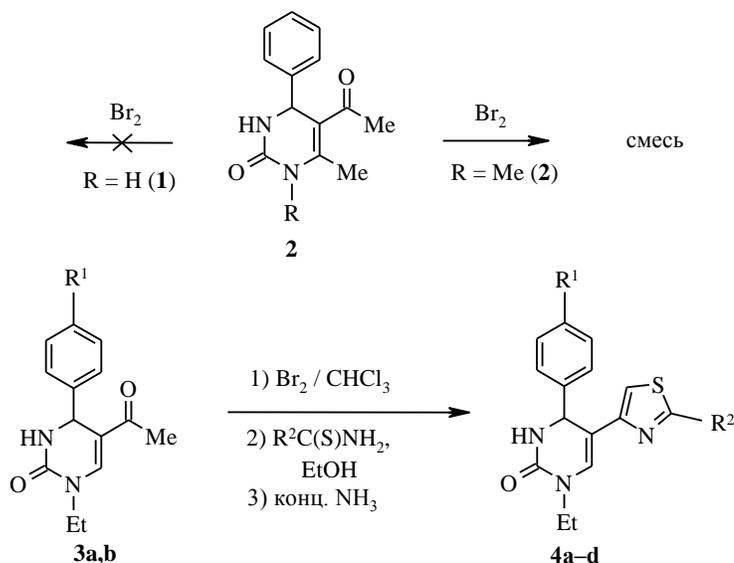
5-(1,3-Тиазол-4-ил)производные 4-арил-3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-онов, как свидетельствуют расчеты с помощью программы PASS [1], являются перспективными объектами в поиске биологически активных веществ. Кроме того, публикаций, в которых сообщается о синтезе 4-арил-3,4-дигидропиримидин-(1H)-2-онов, содержащих в положении 5 гетеро-циклический фрагмент, мало [2–4], и их синтез позволит существенно расширить представления о подобных системах.

Наиболее очевидным путем построения 1,3-тиазольного кольца является реакция Ганча, исходными для чего должны быть ω -бромацетил-производные соединений **1–3**, получаемых по реакции Биджинелли.

Известно, что родственные соединения – 4-арил-6-метил-5-этоксикар-бонил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны, также получаемые по реакции Биджинелли, бромруются по метильной группе с образованием 6-бром-метил- и 6,6-дибромметилпроизводных [5–7]. Мы изучили бромирование 5-ацетилпроизводных 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов **1** и **2**, чтобы выяснить, как будет влиять на ход бромирования наличие (или отсутствие) в этих молекулах 6-метильной группы. Как оказалось, 6-метилпроизводное **1** не реагирует с бромом в уксусной кислоте при комнатной температуре (исходное соединение количественно возвращается при разбавлении реакционной смеси водой), а в хлороформе или спирте реакцию не позволяет проводить низкая растворимость этого соединения. В то же время, бромирование соединения **1** в уксусной кислоте при нагревании приводит к осмолению смеси.

Ранее мы показали [8, 9], что введение 1-алкильного заместителя позволяет устранить возможность амид–имидольной таутомерии 5-ацетил-4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, влияющей на процессы с участием ацетильной группы, и значительно повышает их растворимость, что должно позволить провести бромирование в мягких условиях. Это подтвердилось при бромировании 1,6-диметилпроизводного **2**; тем не менее, как в хлороформе, так и в уксусной кислоте образуется сложная смесь продуктов, вероятно, за счет перекрестного бромирования как ацетильной, так и 6-метильной групп.

Мы предположили, что отсутствие в положении 6 гетероцикла метильной группы позволит минимизировать количество путей бромирования. Подобной модели полностью отвечали соединения **3a,b**. Наши предположения полностью подтвердились: реакция соединений **3a,b** с бромом проходит с достаточно высокой скоростью в хлороформе при комнатной температуре. И хотя, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , продукты бромирования представляют собой смесь веществ, основными среди них являются интересующие нас ω -бромацетилпроизводные, поскольку непосредственное введение этих смесей в реакцию с тиамидами позволило с умеренными выходами получить соответствующие тиазолы **4a–d**.



3 a $R^1 = H$; **b** $R^1 = OMe$; **4 a** $R^1 = H, R^2 = NH_2$; **b** $R^1 = H, R^2 = Me$;
c $R^1 = OMe, R^2 = NH-N=CHPh$; **d** $R^1 = OMe, R^2 = NH-N=CHC_6H_4OMe-p$

Тиазолилпроизводные **4a–d** – твердые бесцветные вещества, умеренно растворимые в спирте, этилацетате, хлороформе и нерастворимые в воде. Их строение подтверждено с помощью методов ИК и ЯМР 1H спектро-скопии, элементным анализом, а также с помощью масс-спектрометрии.

Спектры ЯМР 1H были измерены на спектрометре Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в растворе $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ТМС.

ИК спектры записаны на спектрометре Specord IR-75 в таблетках KBr, масс-спектры выполнены на приборе LC-MS Agilent 1100.

Соединения **1–3** получены согласно методикам [8, 10].

4-Арил-5-(1,3-тиазол-4-ил)-1-этил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-оны 2a–d (общая методика). К раствору 3 ммоль соответствующего соединения **1** в 6 мл хлороформа при перемешивании и охлаждении ледяной водой в течение 10 мин добавляют раствор 0.163 мл (3.15 ммоль) брома в 6 мл хлороформа. Перемешивание продолжают 30 мин, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении, приливают 5 мл этанола и вновь отгоняют растворитель. Промывают этанолом 3 раза с целью полного удаления хлороформа. Добавляют 15 мл этанола, 2.7 ммоль соответствующего тиамида и кипятят смесь 5–10 мин. Смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. После сушки его перемешивают с 20 мл концентрированного водного раствора аммиака, соответствующий тиазол **2** отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

5-(2-Амино-1,3-тиазол-4-ил)-4-(4-фенил)-1-этил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (4a). Выход 54%. Т. пл. 141–143 °С (EtOH). ИК спектр, ν, cm^{-1} : 1642, 3070 (CH), 3223 (NH). Спектр ЯМР 1H , $\delta, m. d.$ ($J, Гц$): 8.9 (1H, уш. с, NH_2); 8.0 (1H, уш. с, NH_2); 7.48 (1H, уш. д, $J = 2.8, NH$); 7.20–7.36 (5H, м, C_6H_5); 7.0 (1H, с, CH); 6.20 (1H, с, CH); 5.16 (1H, д, $J = 2.8, H-4$); 3.3–3.7 (2H, м, CH_2); 1.15 (3H, т, $J = 7.2, CH_3$). Масс-спектр, $m/z (I_{отн}, \%)$: 301 $[M+1]^+$ (100). Найдено, %: N 18.61. $C_{15}H_{16}N_4OS$. Вычислено, %: N 18.65.

5-(2-Метил-1,3-тиазол-4-ил)-4-фенил-1-этил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (4b). Выход 63%. Т. пл. 125–127 °С (EtOH). ИК спектр, ν, cm^{-1} : 1669, 3083 (CH), 3223 (NH). Спектр ЯМР 1H , $\delta, m. d.$ ($J, Гц$): 7.55 (1H, уш. д, $J = 3.0,$

NH); 7.1–7.4 (6H, м, $C_6H_5 + CH$); 6.93 (1H, с, CH); 5.17 (1H, д, $J = 3.0, H-4$); 3.3–3.8 (2H, м, CH_2); 2.16 (3H, с, CH_3 (тиазолил)); 1.15 (3H, т, $J = 7.6, CH_2CH_3$). Найдено, %: N 13.90. $C_{16}H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: N 14.04.

5-(2-(2-Бензилиденгидразин-1-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-4-(4-метоксифенил)-1-этил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (4c). Выход 40%. Т. пл. 147–149 °С (разл., EtOH). ИК спектр, ν, cm^{-1} : 1562, 1609, 1655, 3403 (NH). Спектр ЯМР 1H , $\delta, m. d.$ ($J, Гц$): 12.0 (1H, уш. с, $N-NH$); 7.96 (1H, уш. д, $J = 2.8, N(3)H$); 7.59 (2H, д, $J = 8.0, ArH$); 7.44 (1H, с, CH); 7.38 (2H, д, $J = 8.0, ArH$); 7.26 (2H, д, $J = 8.0, ArH$); 7.03 (1H, с, CH); 6.86 (2H, д, $J = 8.0, ArH$); 6.34 (1H, с, CH); 5.18 (1H, д, $J = 2.8, H-4$); 3.69 (3H, с, CH_3O); 3.3–3.8 (2H, м, CH_2); 1.12 (3H, т, $J = 7.2, CH_2CH_3$). Найдено, %: N 16.01. $C_{23}H_{23}N_5O_2S$. Вычислено, %: N 16.15.

5-(2-(2-(4-Метоксибензилиден)гидразин-1-ил)-1,3-тиазол-4-ил)-4-(4-метоксифенил)-1-этил-3,4-

дигидропиримидин-2(1H)-он (4d). Выход 50%. Т. пл. 145–147 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1602, 1662, 2936 (CH), 3410 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.9 (1H, уш. с, N–NH); 7.9 (1H, уш. д, $J = 2.8$, N(3)H); 7.53 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 7.44 (1H, с, CH); 7.26 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 7.02 (1H, с, CH); 6.95 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 6.86 (2H, д, $J = 8.8$, ArH); 6.30 (1H, с, CH); 5.15 (1H, д, $J = 2.8$, H-4); 3.4–3.8 (2H, м, CH_2); 3.76 (3H, с, CH_3O); 3.69 (3H, с, CH_3O); 1.12 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3). Найдено, %: N 14.98. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: N 15.11.

Работа выполнена в рамках проекта ГФФИ Украины № Ф25/155-2008.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. А. Филимонов, В. В. Поройков, *Рос. хим. журн.*, **50**, № 2, 66 (2006).
2. И. Б. Дзвинчук, Т. В. Макитрук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 1141 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 1000 (2002)].
3. И. Б. Дзвинчук, Т. В. Макитрук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 536 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 455 (2003)].
4. С. Г. Вишневский, Л. К. Болдырева, Е. А. Романенко, Г. Я. Ременников, *ХГС*, 679 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 596 (1994)].
5. G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke, H. Sterk, *Monatsh. Chem.*, **97**, 1408 (1966).
6. G. Zigeuner, C. Knopp, H. Blaschke, *Monatsh. Chem.*, **107**, 587 (1976).
7. С. О. Карпе, *Ann. Chem.*, 505 (1990).
8. М. А. Колосов, V. D. Orlov, V. V. Vashchenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **72**, 1219 (2007).
9. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, *ХГС*, 1586 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1349 (2007)].
10. М. А. Колосов, В. Д. Орлов, *Журн. орг. фарм. хим.*, **3**, № 10, 17 (2005).

М. А. Колосов, В. Д. Орлов

*Харьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина, Харьков 61077, Украина
e-mail: kolosov@univer.kharkov.ua*

**Поступило
04.09.2008**