

УДК 547.853.3 + 547.789

КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 11*. СИНТЕЗ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ЧАСТКОВО ГІДРОВАНИХ [1,3]ТІАЗОЛО[3,4-с]ПІРИМІДИНІВ

П.С.Лебідь, П.О.Кос, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua

Ключові слова: 6-галогенометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они; роданід калію;
6-тіо-ціанатометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они; [1,3]тіазоло[3,4-с]піримідині;
циклоконденсація; 1,3-прототропне зміщення

Розроблено метод синтезу нових поліфункціональних 5,6,7,8-тетрагідро-[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідинів, який ґрунтується на внутрішньомолекулярній каталітичній циклоконденсації 6-тіоціанатометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів.

THE CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS. 11. SYNTHESIS OF POLYFUNCTIONAL PARTIALLY HYDROGENATED [1,3]THIAZOLO[3,4-c]PYRIMIDINES DERIVATIVES

P.S.Lebid, P.O.Kos, M.V.Vovk

The method of synthesis for new polyfunctional 5,6,7,8-tetrahydro[1,2]thiazolo[3,4-c]pyrimidines based on the intramolecular catalytic cyclocondensation of 6-thiocyanatomethyl-3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-ones has been developed.

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ. 11. СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ [1,3]ТИАЗОЛО[3,4-с]ПИРИМИДИНОВ

П.С.Лебедь, П.О.Кос, М.В.Вовк

Разработан метод синтеза новых полифункциональных 5,6,7,8-тетрагидро[1,3]-тиазоло[3,4-с]пириимидинов, основанный на внутримолекулярной каталитической циклоконденсации 6-тиоцианатометил-3,4-дигидро-пириимидин-2(1H)-онов.

Конденсовані біциклічні сполуки, в яких тіазольне ядро анельоване до піримідинового, є системами з вираженими біологічними властивостями. Зокрема, в ряду тіазоло[4,5-d]піримідинів виявлені потенційні імунотерапевтичні агенти [2] та антагоністи СХСР² хемокіназ [3], що стало підґрунтям для розробки нової стратегії терапевтичного втручання в запальні захворювання. Випробування похідних тіазоло[3,2-a]піримідину в ролі інгібіторів аденозин-циклічної 3'5'-монофосфатази фосфодіестерази [4] засвідчило їх високу гіпотензивну дію. Тіазоліно[3,2-с]піримідин-5,7-діони [5] виявились активними субстратами для інгібування гонатропінових гормонів з гіпоталамусу, що, в свою чергу, приводить до зниження больових відчуттів при деяких видах захворювань.

Порівняно з розглянутими вище типами конденсованих сполук представники 3H-тіазоло[3,4-с]піримідину залишаються практично недослідженими як у синтетичному, так і фармакологічному аспектах. Серед них описані тільки 6-арил-1,3,6,8-тетрагідротіазоло[3,4-с]піримідин-5,7-діони [6], отримані внутрішньомолекулярною циклоконденсацією метилових естерів відповідних 2-заміщених (5,5-диметил-3-арилкарбамоїлтіазолідин-4-іл)оц-

тових кислот. Однак внаслідок відносно важкої доступності останніх [7] метод не набув широкого синтетичного розвитку.

Ми розробили новий підхід до синтезу частково гідрованих поліфункціональних [1,3]тіазоло[3,4-с]піримідинів з етоксикарбонільною та іміногрупами в різних ядрах конденсованої системи, який ґрунтується на тіазолоанелюванні піримідинового циклу. З цією метою була детально досліджена взаємодія доступних [8, 9] 5-етоксикарбоніл-6-галогенометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів **1a-ε** з роданідом калію. Варто зазначити, що раніше алкілюючі властивості галогенометильної групи сполук типу **1** були ефективно використані в синтезі похідних 6-(1,2,3-триазоліл)метилпіримідину [10], а також фуро(піроло)[3,4-d]піримідину та піримідо[4,5-с]піридазину [11]. Разом з тим у літературі відсутні спроби формування додаткової гетероциклічної системи за рахунок взаємодії електрофільних замісників у положенні 6 з атомом азоту в положенні 1 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онового циклу.

Встановлено, що при взаємодії 6-галогенометилпіримідин-2(1H)-онів **1a-ε** з надлишком KSCN в розчині ДМФА при кімнатній температурі або в

* Повідомлення 10 див. [1].

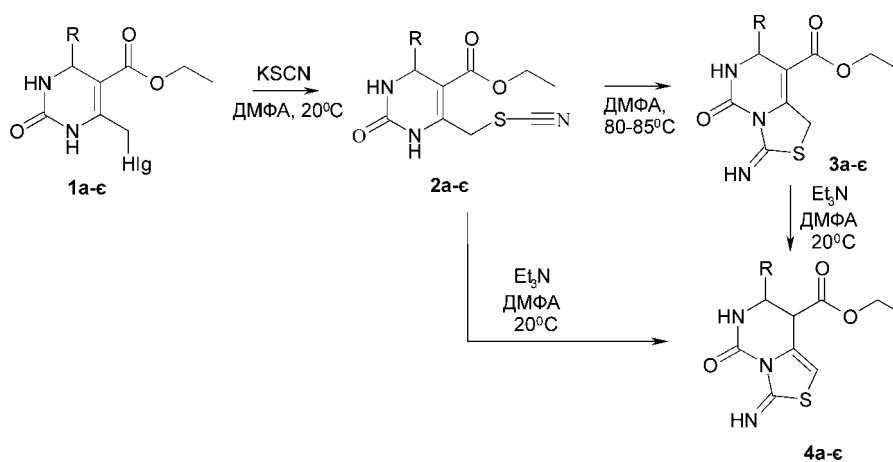
Таблиця 1

Характеристики сполук 2а-є, 3б,в,д; 4а-є

| Сполука | Брутто-формула | Вирахувано, % | | | Т.пл., °С | Вихід, % | Знайдено, % | | |
|---------|--|---------------|------|-------|-----------|----------|-------------|------|-------|
| | | С | Н | N | | | С | Н | N |
| 2а | C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₃ S | 47.05 | 5.13 | 16.46 | 145-146 | 88 | 47.01 | 5.33 | 16.34 |
| 2б | C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ S | 56.77 | 4.76 | 13.24 | 136-137 | 95 | 57.01 | 4.85 | 13.32 |
| 2в | C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S | 51.01 | 4.01 | 11.94 | 124-125 | 93 | 51.03 | 4.00 | 12.00 |
| 2г | C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ S | 54.04 | 4.54 | 12.60 | 160-161 | 95 | 54.11 | 4.56 | 12.65 |
| 2д | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S | 55.32 | 4.93 | 12.10 | 123-124 | 91 | 55.62 | 5.04 | 12.07 |
| 2е | C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S | 50.13 | 3.94 | 10.96 | 109-110 | 89 | 50.10 | 3.99 | 10.92 |
| 2є | C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₅ S | 54.10 | 5.07 | 11.13 | 113-115 | 76 | 54.26 | 5.12 | 11.15 |
| 3б | C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ S | 56.77 | 4.76 | 13.24 | 165-166 | 69 | 56.68 | 4.79 | 13.20 |
| 3в | C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S | 51.01 | 4.01 | 11.94 | 197-199 | 76 | 50.95 | 4.00 | 11.99 |
| 3д | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S | 55.32 | 4.93 | 12.10 | 173-174 | 76 | 55.02 | 5.03 | 11.89 |
| 4а | C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₃ S | 47.05 | 5.13 | 16.46 | 203-209 | 21 | 47.03 | 5.00 | 16.22 |
| 4б | C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ S | 56.77 | 4.76 | 13.24 | 213-219 | 55 | 57.04 | 4.85 | 13.10 |
| 4в | C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S | 51.01 | 4.01 | 11.94 | 234-241 | 47 | 51.20 | 4.11 | 12.07 |
| 4г | C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄ S | 54.04 | 4.54 | 12.60 | 240-241 | 32 | 54.00 | 4.51 | 12.58 |
| 4д | C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S | 55.32 | 4.93 | 12.10 | 232-239 | 53 | 55.10 | 5.02 | 12.00 |
| 4е | C ₁₆ H ₁₅ F ₂ N ₃ O ₄ S | 50.13 | 3.94 | 10.96 | 227-228 | 31 | 50.04 | 4.03 | 10.84 |
| 4є | C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₅ S | 54.10 | 5.07 | 11.13 | 214-222 | 44 | 54.05 | 5.12 | 10.99 |

киплячому тетрагідрофурані з високими виходами утворюються 6-тіоціанатометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они **2а-є** (табл. 1). Їх ІЧ-спектри характеризуються смугами поглинання групи S-C≡N в діапазоні 2160-2170 см⁻¹. У спектрах ЯМР ¹H показовими є синглет групи NH в положенні 3 гетероциклу при 7.30-7.90 м.ч. та два дублети групи CH₂SCN з КССВ J = 13 Гц при 4.10-4.14 м.ч. і 4.39-4.51 м.ч. відповідно (табл. 2). Проведення реакції в більш жорстких умовах (ДМФА, 80-85°C, 5-6 год) також приводило до сполуки **2а**, натомість замість сполук **2б-є** були виділені похідні 1,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідину **3б,в,д** (табл. 1), а також суміші сполук **2г,є,є** та **3г,є,є**. В

ІЧ-спектрах сполук **3б,в,д** відсутні типові смуги поглинання групи S-C≡N, а в спектрах ЯМР ¹H метиленова група тіазолінового кільця прописується у вигляді двох дублетів при 4.35-4.37 м.ч. і 4.50-4.51 м.ч. відповідно з КССВ J = 18 Гц (табл. 2). При термічній внутрішньомолекулярній циклоконденсації 6-тіоціанатометилпохідних **2а,г,є,є** (нагрівання в розчині ДМФА при температурі вище 100°C) неочікувано виявилось, що поруч із сполуками **3а,г,є,є** утворюються ізомерні до них похідні 5,6,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідину **4а,г,є,є**, що спонукало нас вивчити можливість каталітичного перебігу процесу анелювання тіазольного циклу. Дійсно, при додаванні до сполук **2а-є**



1-4, Hlg=Br, R=Me (а); Hlg=Cl, R=Ph (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-НОС₆H₄ (г), 4-МеОС₆H₄ (д), 2-F₂СНОС₆H₄ (е), 3,4-(МеО)₂С₆H₃ (є)

Схема

Таблиця 2

ІЧ та ЯМР ^1H спектри сполук 2а-є, 3б,в,д; 4а-є

| Сполука | ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1} | | Спектр ЯМР ^1H , DMCO-d_6 - CCl_4 , 2:1, δ , м.ч., J (Гц) |
|---------|--|-------|---|
| | C=O | S-C≡N | |
| 2а | 1650 / 1730 | 2165 | 1.18 д (3H, CH ₃ , J = 6.5 Гц), 1.25 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 6.8 Гц), 4.05-4.32 м (5H, COOCH ₂ CH ₃ +CH ₂ +CH), 7.30 с (1H, NH), 9.24 с (1H, NH) |
| 2б | 1650 / 1710 | 2170 | 1.13 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.1 Гц), 4.02 кв (2H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.2 Гц), 4.14 д (1H, CH ₂ , J = 13.1 Гц), 4.42 д (1H, CH ₂ , J = 13.1 Гц), 5.22 д (1H, CH, J = 3.3 Гц), 7.29 м (5H, Ph), 7.84 с (1H, NH), 9.45 с (1H, NH) |
| 2в | 1690 / 1730 | 2160 | 1.12 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 4.02 кв (2H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 4.13 д (1H, CH ₂ , J = 13.0 Гц), 4.39 д (1H, CH ₂ , J = 13.0 Гц), 5.20 д (1H, CH, J = 3.0 Гц), 7.34 м (4H, H _{аром}), 7.90 с (1H, NH), 9.52 с (1H, NH) |
| 2г | 1670 / 1710 | 2165 | 1.17 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 4.04 кв (2H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 4.13 д (1H, CH ₂ , J = 13.0 Гц), 4.41 д (1H, CH ₂ , J = 13.0 Гц), 5.11 с (1H, CH), 6.68 д (2H, H _{аром} , J = 6.5 Гц), 7.07 д (2H, H _{аром} , J = 6.5 Гц), 7.73 с (1H, NH), 9.25 с (1H, OH), 9.39 с (1H, NH) |
| 2д | 1695 / 1730 | 2160 | 1.14 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 3.73 с (3H, OCH ₃), 4.02 кв (2H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 4.13 д (1H, CH ₂ , J = 13.0 Гц), 4.40 д (1H, CH ₂ , J = 13.0 Гц), 5.14 д (1H, CH, J = 3.0 Гц), 6.84 д (2H, H _{аром} , J = 8.2 Гц), 7.18 д (2H, H _{аром} , J = 8.2 Гц), 7.79 с (1H, NH), 9.25 с (1H, OH), 9.43 с (1H, NH) |
| 2е | 1690 / 1710 | 2160 | 1.06 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 3.95 кв (2H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 4.19 д (1H, CH ₂ , J = 13.0 Гц), 4.38 д (1H, CH ₂ , J = 13.0 Гц), 5.60 с (1H, CH), 7.02-7.50 м (5H, H _{аром} + OCHF ₂), 7.62 с (1H, NH), 9.50 с (1H, NH) |
| 2є | 1700 / 1730 | 2160 | 1.16 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 3.76 с (3H, OCH ₃), 3.77 с (3H, OCH ₃), 4.05 м (2H, COOCH ₂ CH ₃), 4.28 м (2H, CH ₂), 5.17 с (1H, CH), 6.78-6.87 м (3H, H _{аром}), 7.80 с (1H, NH), 9.44 с (1H, NH) |
| 3б | 1695 / 1720 | - | 1.11 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.1 Гц), 4.03 кв (2H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.1 Гц), 4.37 д (1H, CH ₂ , J = 18.0 Гц), 4.51 д (1H, CH ₂ , J = 18.0 Гц), 5.22 с (1H, CH), 7.29 м (5H, H _{аром}), 8.66 с (1H, NH), 9.55 с (1H, NH) |
| 3в | 1705 / 1735 | - | 1.12 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 4.02 кв (2H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.0 Гц), 4.37 д (1H, CH ₂ , J = 18.0 Гц), 4.51 д (1H, CH ₂ , J = 18.0 Гц), 5.22 с (1H, CH), 7.33 м (5H, H _{аром}), 8.69 с (1H, NH), 9.54 с (1H, NH) |
| 3д | 1705 / 1720 | - | 1.13 т (3H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.1 Гц), 4.75 с (3H, OCH ₃), 4.04 кв (2H, COOCH ₂ CH ₃ , J = 7.1 Гц), 4.35 д (1H, CH ₂ , J = 18.0 Гц), 4.50 д (1H, CH ₂ , J = 18.0 Гц), 5.17 с (1H, CH), 6.86 д (2H, H _{аром} , J = 8.5 Гц), 7.20 д (2H, H _{аром} , J = 9 Гц), 8.60 с (1H, NH), 9.55 с (1H, NH) |
| 4а | 1700 / 1715 | - | 1.07 м (3H, COOCH ₂ CH ₃), 1.18 м (3H, CH ₃) 3.84 м (1H, H-7), 4.01 м (2H, COOCH ₂ CH ₃), 4.39 м (1H, H-8), 6.42 с (1H, H-1), 6.75 с (1H, NH), 10.51 с (1H, NH) |
| 4б | 1680 / 1720 | - | 1.06 м (3H, COOCH ₂ CH ₃), 4.01 м (2H, COOCH ₂ CH ₃), 4.14 д (1H, H-8, J = 7.5 Гц), 5.45 м (1H, H-7), 6.59 с (1H, H-1), 7.23 м (6H, H _{аром} + NH), 10.65 с (1H, NH) |
| 4в | 1700 / 1715 | - | 1.06 м (3H, COOCH ₂ CH ₃), 4.03 м (2H, COOCH ₂ CH ₃), 4.19 м (1H, H-8), 5.43 м (1H, H-7), 6.59 м (1H, H-1), 7.25 м (5H, H _{аром} +NH), 10.68 с (1H, NH) |
| 4г | 1685 / 1715 | - | 1.06 м (3H, COOCH ₂ CH ₃), 4.02 м (2H, COOCH ₂ CH ₃), 4.15 д (1H, H-8, J = 8.1 Гц), 5.37 м (1H, H-7), 6.65 м (3H, H _{аром} + H-1), 7.03 м (3H, H _{аром} + NH), 9.30 с (1H, OH) 10.63 с (1H, NH) |
| 4д | 1695 / 1715 | - | 1.09 м (3H, COOCH ₂ CH ₃), 3.67 м (3H, OCH ₃), 4.02 м (2H, COOCH ₂ CH ₃), 4.11 д (1H, H-8, J = 7.8 Гц), 5.39 м (1H, H-7), 6.59 м (3H, H _{аром} + H-1), 7.12 м (3H, H _{аром} + NH), 10.61 с (1H, NH) |
| 4е | 1700 / 1720 | - | 1.06 м (3H, COOCH ₂ CH ₃), 4.02 м (2H, COOCH ₂ CH ₃), 4.23 д (1H, H-8, J = 7.8 Гц), 5.63 м (1H, H-7), 6.61 с (1H, H-1), 6.86-7.52 м (5H, H _{аром} + CHF ₂), 10.61 с (1H, NH) |
| 4є | 1695 / 1715 | - | 1.06 м (3H, COOCH ₂ CH ₃), 3.66 м (6H, OCH ₃), 4.01 м (2H, COOCH ₂ CH ₃), 4.19 д (1H, H-8, J = 7.6 Гц), 5.41 м (1H, H-7), 6.68-6.98 м (4H, H _{аром} + H-1), 7.26 м (1H, NH), 10.73 с (1H, NH) |

в розчині ДМФА при кімнатній температурі основних каталізаторів (триетиламін, діазобіциклооктан, карбонат калію) спостерігається легка циклізація, яка не зупиняється на стадії сполук **3а-є**, а супроводжується їх подальшою ізомеризацією в сполуки **4а-є** (табл. 1). Факт перебігу процесу за схемою 2→3→4 підтверджується перетворенням в аналогічних умовах як сполук **3б,в,д**, так і сумішей **2г,е,є** та **3г,е,є**. Виділення сполук типу **4** як єдиних продуктів реакції засвідчує вагомий роль каталізатора як у процесі генерування аніона на атомі N1 піримідинового циклу, так і 1,3-прототропного зміщення в алільному фрагменті тiazолопіримідинової сис-

теми. Отриманий результат є цікавим і раніше невідомим прикладом гідрування піримідинового циклу, можливо, за рахунок виграшу енергії при утворенні системи супряження тiazоліденового типу.

Структура сполук **4а-є** (табл. 2) узгоджується з даними вимірів ІЧ та ЯМР-спектрів. Згідно зі спектрами ЯМР ^1H аналітично чисті зразки є сумішами двох діастереомерів у співвідношенні від 4:1 до 6:1 і характеризуються дублетом протону H-8 (J = 7.5-8.1 Гц) при 3.90-4.14 м.ч., мультиплетом протону H-7 при 4.4 м.ч. (для **4а**), 5.39-5.45 м.ч. (для **4б-є**), синглетом протону H-1 при 6.42-6.65 м.ч. та подвоєнням мультиплетних сигналів етильного

ЯМР ^{13}C спектри сполук 2-4б,в,д

| Сполука | Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч., J (Гц) |
|---------|--|
| 2б | 13.78 (COOCH ₂ CH ₃), 31.50 (CH ₂), 53.97 (C-4), 59.99 (COOCH ₂ CH ₃), 101.64 (C-5), 112.07 (SCN), 126.32 (CH _{аром}), 127.55 (CH _{аром}), 128.45 (CH _{аром}), 143.86 (C _{аром}), 145.77 (C-6), 151.69 (C-2), 165.50 (COOCH ₂ CH ₃) |
| 2в | 13.77 (COOCH ₂ CH ₃), 31.42 (CH ₂), 53.41 (C-4), 60.05 (COOCH ₂ CH ₃), 101.26 (C-5), 111.99 (SCN), 128.24 (CH _{аром}), 128.43 (CH _{аром}), 132.12 (C _{аром}), 142.81 (C _{аром}), 146.03 (C-6), 151.51 (C-2), 164.35 (COOCH ₂ CH ₃) |
| 2д | 13.80 (COOCH ₂ CH ₃), 31.53 (CH ₂), 53.37 (C-4), 55.03 (OCH ₃), 59.96 (COOCH ₂ CH ₃), 101.97 (C-5), 112.09 (SCN), 113.92 (CH _{аром}), 127.51 (CH _{аром}), 136.05 (C _{аром}), 145.41 (C-6), 151.72 (C-2), 158.86 (C _{аром}), 164.55 (COOCH ₂ CH ₃) |
| 3б | 13.72 (COOCH ₂ CH ₃), 28.48 (C-1), 54.11 (C-7), 60.09 (COOCH ₂ CH ₃), 102.88 (C-8), 126.56 (CH _{аром}), 127.69 (C _{аром}), 128.35 (C _{аром}), 142.57 (C _{аром}), 146.12 (C-3), 150.40 (C-5), 158.73 (C-8а), 163.60 (COOCH ₂ CH ₃) |
| 3в | 13.74 (COOCH ₂ CH ₃), 28.57 (C-1), 53.55 (C-7), 60.18 (COOCH ₂ CH ₃), 102.35 (C-8), 128.37 (CH _{аром}), 128.54 (CH _{аром}), 132.61 (C _{аром}), 141.43 (C _{аром}), 146.54 (C-3), 150.23 (C-5), 158.84 (C-8а), 163.53 (COOCH ₂ CH ₃) |
| 3д | 13.77 (COOCH ₂ CH ₃), 28.46 (C-1), 53.48 (C-7), 54.91 (OCH ₃), 60.09 (COOCH ₂ CH ₃), 103.23 (C-8), 113.80 (CH _{аром}), 127.74 (CH _{аром}), 134.68 (C _{аром}), 145.77 (C-3), 150.42 (C-5), 158.84 (C-8а), 158.87 (C _{аром}), 163.71 (COOCH ₂ CH ₃) |
| 4б | 13.77 (COOCH ₂ CH ₃), 53.06 (C-8), 54.15 (C-7), 60.46 (COOCH ₂ CH ₃), 109.21 (C-1), 126.66 (CH _{аром}), 128.05 (CH _{аром}), 128.34 (CH _{аром}), 140.58 (C _{аром}), 144.39 (C-8а), 152.86 (C-3), 159.25 (C-5), 170.17 (COOCH ₂ CH ₃) |
| 4в | 13.77 (COOCH ₂ CH ₃), 52.69 (C-8), 53.73 (C-7), 60.54 (COOCH ₂ CH ₃), 109.55 (C-1), 127.97 (CH _{аром}), 128.67 (CH _{аром}), 131.66 (C _{аром}), 139.60 (C _{аром}), 144.16 (C-8а), 152.84 (C-3), 159.32 (C-5), 169.99 (COOCH ₂ CH ₃) |
| 4д | 13.79 (COOCH ₂ CH ₃), 53.19 (C-8), 53.62 (C-7), 54.89 (OCH ₃), 60.41 (COOCH ₂ CH ₃), 109.21 (C-1), 113.43 (CH _{аром}), 127.83 (CH _{аром}), 132.59 (C _{аром}), 144.48 (C-8а), 152.77 (C-3), 158.16 (C-5), 159.20 (C _{аром}), 170.23 (COOCH ₂ CH ₃) |

та арильного замісників. Порівняно зі сполуками типу **3** сигнал NH протону зсувається в слабше поле і фіксується при 10.51-10.73 м.ч. У спектрах ЯМР ^{13}C (табл. 3) сполук **4б,в,д** присутні сигнали атомів карбону 5,6,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідиної системи: C-8 (5.69-53.19 м.ч.), C-7 (53.62-54.15 м.ч.), C-8а (144.16-144.48 м.ч.), C-1 (109.21-109.55 м.ч.), C-3 (152.77-152.86 м.ч.).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C отримані в розчинах ДМСО- d_6 на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішні стандарти — ТМС. Хроматома-спектри поміряні на приладі Agilent 1100\ DAD\MSD\VLG 119562.

4-R-6-тіоціанатометил-5-етоксикарбоніл-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-они (2а-є)

Метод А. Суміш 0,003 Моль 6-галогенометилпіримідину **1а-є** та 0,87 г (0,009 Моль) KSCN перемішували в 5 мл ДМФА при кімнатній температурі впродовж 8 год, виливали в 50 мл води, твердий осад відфільтровували, промивали водою і висушували на повітрі.

Метод Б. Суміш 0,003 Моль 6-галогенометилпіримідину **1а-є** та 0,87 г (0,009 Моль) KSCN нагрівали в 10 мл киплячого тетрагідрофурану впродовж 3 год, виливали в 60 мл води, твердий осад

відфільтровували, промивали водою і перекристалізували з етанолу.

Етилові естери 3-іміно-7-R-5-оксо-1,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідин-8-карбонової кислоти (3б,в,д). Суміш 0,003 Моль 6-хлорометилпіримідину **1б,в,г** та 0,87 г (0,009 Моль) KSCN в 6 мл ДМФА перемішували при температурі 80-85°C впродовж 6 год, охолоджували, виливали в 60 мл води, твердий осад відфільтровували, промивали водою і висушували на повітрі.

Етилові естери 3-іміно-7-R-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідин-8-карбонової кислоти (4а-є). 0,002 Моль 6-тіоціанатометилпіримідину **2а-є** [1,3]тіазоло[3,4-с]піримідину **3б,в,д** розчиняли у 4 мл ДМФА, додавали 2-3 краплі триетиламіну та залишали на 24 год. Реакційну суміш виливали в 60 мл води, твердий осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізували з етанолу.

Висновки

1. Встановлено, що внутрішньомолекулярна каталітична циклоконденсація 6-тіоціанатометил-3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів є зручним варіантом синтезу нових похідних частково гідрованих [1,3]тіазоло[3,4-с]піримідинів.

2. Виявлено факт прототропного зміщення в алільному фрагменті 1,5,6,7-тетрагідро[1,3]тіазоло[3,4-с]піримідинів.

Література

1. Кушнір О.В., Сукач В.А., Вовк М.В. // ЖОФХ. — 2010. — Т. 8, вип. 2 (30). — С. 61-63.
2. Nagahara K., Anderson J.D., Kini G.D. et al. // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33, №1. — P. 407-415.
3. Walters I., Austin C., Austin R. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18, №2. — P. 798-803.
4. Glennon R.A., Rogers M.E., Smith J.D., El-Said M.K. // J. Med. Chem. — 1981. — Vol. 24, №6. — P. 658-661.

5. Pontilo J., Chen C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, №5. — P. 1407-1411.
6. Hatam M., Kopper S., Martens J. // *Heterocycles.* — 1996. — Vol. 43, №8. — P. 1653-1663.
7. Martens J., Kintscher J., Arnold W. // *Synthesis.* — 1991. — №6. — P. 497-498.
8. Kappe C.O. // *Tetrahedron.* — 1993. — Vol. 49, №32. — P. 6937-6963.
9. Вовк М.В. // *ЖОФХ.* — 2009. — Т. 7, вип. 4 (28). — С. 26-29.
10. Khanetsky B., Dallinger D., Kappe C.O. // *J. Comb. Chem.* — 2004. — Vol. 6, №6. — P. 884-892.
11. Dallinger D., Stadler A., Kappe C.O. // *Pure Appl. Chem.* — 2004. — Vol. 76, №5. — P. 1017-1024.

Надійшла до редакції 12.01.2010 р.