

ПИСЬМА
В РЕДАКЦИЮ

УДК 547.1;547.794.3

СИНТЕЗ 3-ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2020 г. Д. М. Егоров^{а,*}, А. А. Бабушкина^а, В. Е. Леоненко^б, А. П. Чекалов^б, Ю. Л. Питерская^а

^а Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

^б Псковский государственный университет, Псков, 180000 Россия

*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступило в Редакцию 17 июля 2019 г.

После доработки 17 июля 2019 г.

Принято к печати 18 июля 2019 г.

Взаимодействием диэтилхлорэтинфосфоната с метиловым (этиловым) эфиром 6-метил-4-арил-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты, протекающим с замещением атома хлора и последующей внутримолекулярной циклизацией, получены метил(этил)-3-(диэтоксифосфорил)-5-арил-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилаты.

Ключевые слова: хлорэтинфосфонат, 2-тиодигидропиримидины, фосфорилирование, тиазоло[3,2-*a*]пиримидины

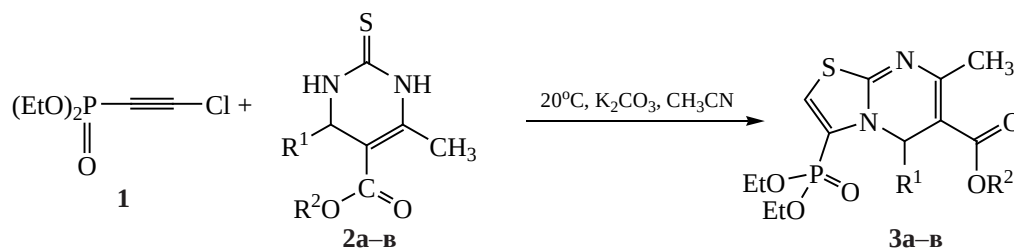
DOI: 10.31857/S0044460X20020213

Конденсированные тиазоло[3,2-*a*]пиримидины привлекают большое внимание исследователей, что в первую очередь связано с широким спектром проявляемой ими биологической активности [1–4]. Основным подходом к синтезу подобных структур является конденсация по типу Ганча [5–7]. Применение ацетиленовых производных в подобных реакциях описано только в одной работе [8].

Ранее была показана высокая эффективность использования хлорэтинфосфоната для синтеза

конденсированных структур в реакциях с гетероциклическими N,S-бинуклеофилами [9, 10]. В ходе дальнейшего развития данного направления нами показано, что взаимодействие диэтилхлорэтинфосфоната с метиловым (этиловым) эфиром 6-метил-4-арил-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты протекает с высокой хемо- и региоселективностью с образованием алкил-{3-(диэтоксифосфорил)-7-метил-5-арил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6} карбоксилатов с высокими выходами (73–82%, схема 1).

Схема 1.



$R^1 = 2,4\text{-MeOC}_6\text{H}_3$ (2а), $3,4\text{-MeOC}_6\text{H}_3$ (2б), $3,4,5\text{-MeOC}_6\text{H}_2$ (2в); $R^2 = \text{Me}$ (2а, 2б), Et (2в).

Реакцию проводили в условиях работ [9, 10] при интенсивном перемешивании эквивалентных количеств исходных реагентов **1** и **2а–в** в среде безводного ацетонитрила в присутствии небольшого избытка K_2CO_3 при комнатной температуре. Реакция протекала в течение 7–13 ч. Ход реакции контролировали методом спектроскопии ЯМР ^{31}P по исчезновению сигналов исходного диэтилхлорэтинфосфоната **1**.

Строение полученных соединений устанавливали по данным спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C и ^{31}P . Так, в спектре ЯМР ^{31}P соединений **3а–в** присутствуют сигналы в сильном поле, δ_p 1.23–1.92 м. д. В спектре ЯМР 1H наблюдается характерный сигнал протона у *sp*²-гибридизованного атома углерода в слабом поле с небольшой КССВ с ядром фосфора, δ_H 7.0–7.5 м. д. ($^3J_{HP}$ = 7.5–7.9 Гц). В спектрах ЯМР ^{13}C олефиновые углероды резонируют дублетными сигналами в области 128.41–129.46 м. д. с большой КССВ ($^1J_{CP}$ = 208.5–210.3 Гц) и 119.89–121.98 м. д. с меньшей КССВ с ядром фосфора ($^2J_{CP}$ = 17.1–17.4 Гц).

Таким образом, на примере взаимодействия диэтилхлорэтинфосфоната с метиловым (этиловым) эфиром 6-метил-4-арил-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты показана возможность получения новых конденсированных систем, метил(этил)-3-(диэтоксифосфорил)-5-арил-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах 1H , ^{13}C , ^{31}P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на частотах 400.17 МГц (1H), 100.62 МГц (^{13}C), 161.98 МГц (^{31}P).

Общая методика получения соединений 3а–в. Смесь 0.001 моль диэтилхлорэтинфосфоната **1**, 0.001 моль метилового (этилового) эфира 6-метил-4-арил-2-тио-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты **2а, б**, 10 мл абсолютного ацетонитрила и 0.0012 моль карбоната калия интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 7–13 ч. По окончании реакции осадок отфильтровывали и промывали этиловым спиртом. Фильтрат упаривали в вакууме.

Метил-3-(диэтоксифосфорил)-5-(2,4-диметоксифенил)-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пирими-

дин-6-карбоксилат (3а). Выход 76%, желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.09 т (3H, $POCH_2CH_3$, $^3J_{HH}$ = 7.1 Гц), 1.27 т (3H, $POCH_2CH_3$, $^3J_{HH}$ = 7.1 Гц), 2.31 с (3H, CH_3), 3.68 с (3H, $COOCH_3$), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 3.75–4.10 м (4H, $POCH_2$, $^3J_{HH}$ = 7.2, $^3J_{HP}$ = 10.0 Гц), 3.80 с (1H, $NCHAr$), 6.39 д. д (1H, *m*- H_{Ar} , $^3J_{HH}$ = 8.3, $^4J_{HH}$ = 2.4 Гц), 6.40 д (1H, *m*- H_{Ar} , $^4J_{HH}$ = 2.4 Гц), 7.06 д (1H, $PC=CH$, $^3J_{HP}$ = 7.9 Гц), 7.17 д (1H, *o*- H_{Ar} , $^3J_{HH}$ = 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 15.92 д ($POCH_2CH_3$, $^3J_{CP}$ = 7.2 Гц), 16.10 д ($POCH_2CH_3$, $^3J_{CP}$ = 6.1 Гц), 23.10 (CH_3), 51.05 ($COOCH_3$), 55.41 (OCH_3), 55.69 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 63.26 д ($POCH_2$, $^2J_{CP}$ = 6.1 Гц), 63.48 д ($POCH_2$, $^2J_{CP}$ = 5.1 Гц), 100.40 ($=C-C=O$), 104.63 (*n*- CH_{Ar}), 120.66 д ($PC=CH$, $^2J_{CP}$ = 17.2 Гц), 122.75 (*m*- CH_{Ar}), 128.58 д ($PC=CH$, $^1J_{CP}$ = 208.6 Гц), 129.80 (*o*- CH_{Ar}), 153.17 ($CH_3C=$), 158.66 (*o*- $C_{Ar}OCH_3$), 160.88 (*n*- $C_{Ar}OCH_3$), 166.20 д ($N=C-S$, $^3J_{CP}$ = 12.0 Гц), 167.01 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_p 1.92 м. д.

Метил-3-(диэтоксифосфорил)-5-(3,4-диметоксифенил)-7-метил-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (3б). Выход 82%, желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.08 т (3H, $POCH_2CH_3$, $^3J_{HH}$ = 7.1 Гц), 1.30 т (3H, $POCH_2CH_3$, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц), 2.36 с (3H, CH_3), 3.76 с (3H, $COOCH_3$), 3.84 с (6H, OCH_3), 3.87 с (1H, CHN), 3.94–4.16 м (4H, $POCH_2$, $^3J_{HH}$ = 7.1, $^3J_{HP}$ = 10.0 Гц), 6.76 д. д (1H, *m*- H_{Ar} , $^3J_{HH}$ = 8.3 Гц), 6.78 д. д (1H, *o*- H_{Ar} , $^3J_{HH}$ = 8.3, $^4J_{HH}$ = 1.9 Гц), 6.91 д (1H, *o*- H_{Ar} , $^4J_{HH}$ = 1.9 Гц), 7.18 д (1H, $PC=CH$, $^3J_{HP}$ = 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 15.94 д ($POCH_2CH_3$, $^3J_{CP}$ = 6.1 Гц), 16.08 д ($POCH_2CH_3$, $^3J_{CP}$ = 6.8 Гц), 23.46 (CH_3), 51.11 ($COCH_3$), 55.85 (OCH_3), 55.91 (NC_{Ar}), 57.59 (OCH_3), 63.37 д ($POCH_2$, $^2J_{CP}$ = 5.8 Гц), 63.45 д ($POCH_2$, $^2J_{CP}$ = 5.4 Гц), 102.13 ($=C-C=O$), 109.42 (*m*- CH_{Ar}), 110.85 (*o*- CH_{Ar}), 118.02 (*o*- CH_{Ar}), 119.89 д ($PC=CH$, $^2J_{CP}$ = 17.1 Гц), 129.46 д ($PC=CH$, $^1J_{CP}$ = 210.3 Гц), 135.56 ($COMe-Ar$), 148.72 ($COMe-Ar$), 154.93 ($CH_3C=$), 166.23 д ($N=C-S$, $^3J_{CP}$ = 14.5 Гц), 166.96 ($C=O$). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, 162.01 МГц): δ_p 1.32 м. д.

Этил-3-(диэтоксифосфорил)-7-метил-5-(3,4,5-триметоксифенил)-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (3в). Выход 73%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 1.04 т (3H, $POCH_2CH_3$, $^3J_{HH}$ = 7.0 Гц), 1.09 т (3H, $POCH_2CH_3$, $^3J_{HH}$ = 7.0 Гц), 1.26 т (3H, $COOCH_2CH_3$,

$^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 2.23 с (3H,CH₃), 3.37 с (3H, 5-CH₃OPh), 3.68 с (6H, 3,4-CH₃OPh), 3.73 с (1H, Ar-CHN), 3.72–4.05 м (4H, POCH₂, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, $^3J_{\text{HP}} = 10.0$ Гц), 4.14 к (2H, OCH₂, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 6.38 с (1H, Ph), 6.58 с (1H, Ph), 7.61 д (1H, PC=CH, $^3J_{\text{HP}} = 7.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.78 (COOCH₂CH₃), 16.08 д (POCH₂CH₃, $^3J_{\text{CP}} = 6.6$ Гц), 23.56 (CH₃C=), 56.17 (3,4-CH₃OPh), 57.23 (5-CH₃OPh), 60.02 (PhCHN), 60.38 (COOCH₂CH₃), 63.59 д (POCH₂, $^2J_{\text{CP}} = 5.7$ Гц), 63.70 д (POCH₂, $^2J_{\text{CP}} = 5.2$ Гц), 101.32 (=C–C=O), 102.89 (CH_{Ar}), 121.98 д (CH=CPO, $^2J_{\text{CP}} = 17.4$ Гц), 128.48 д (PC=CH, $^1J_{\text{CP}} = 208.5$ Гц), 137.70 (C_{n-Ph}OMe-Ar), 138.62 (=CCH), 153.24 (C_{m-Ph}OMe-Ar), 155.20 (CH₃C=), 166.10 (C=O), 166.63 д (N=C–S, $^3J_{\text{CP}} = 11.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 1.23 м. д.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-33-00430) в рамках базовой части государственного задания Министерства науки и высшего образования (№ 4.554.2017/8.9) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alam O., Khan S.A., Siddiqui N., Ahsan W. // Med. Chem. Res. 2010. Vol. 19. P. 1245. doi 10.1007/s00044-009-9267-8
2. Geist J.G., Lauw S., Illarionova V., Illarionov B., Fischer M., Grwert T., Rohdich F., Eisenreich W., Kaiser J., Groll M., Scheurer C., Wittlin S., Alonso-Gomez J.L., Schweizer W. B., Bacher A., Diederich F. // ChemMedChem. 2012. Vol. 5. N 7. P. 1092. doi 10.1002/cmdc.201000083
3. Tozkoparan B., Ertan M., Kelicen P., Demirdamar R. // Il Farmaco. 1999. Vol. 54. P. 588. doi 10.1016/s0014-827x(99)00068-3
4. Keshari A.K., Singh A.K., Saha S. // Mini-Rev. Med. Chem. 2017. Vol. 17. N 15. P. 1488. doi 10.2174/1389557517666170216142113
5. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Ahmadi B. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Compd. 2005. Vol. 180. P. 339. doi 10.1080/104265090508406
6. Nagarajaih H., Khazi I.M., Begum N.S. // J. Chem. Sci. 2012. Vol. 124. N 4. P. 847. doi 10.1007/s12039-012-0271-z
7. Zhi H., Chen L., Zhang L., Liu S., Wan D.C.C., Lin H., Hu C. // Arkivoc. 2008. Vol. 2008. N 13. P. 266. doi 10.3998/ark.5550190.0009.d29
8. Fatima S., Sharma A., Sharma R., Tripathi R.P. // J. Heterocycl. Chem. 2012. Vol. 49. P. 600. doi 10.1002/jhet.831
9. Egorov D.M., Pitserskaya Y.L., Dogadina A. V., Svintsitskaya N.I. // Tetrahedron Lett. 2015. Vol. 56. N 12. P. 1552. doi 10.1016/j.tetlet.2015.02.027
10. Егоров Д.М., Питевская Ю.Л., Эрхитиева Е.Б., Свиницкая Н.И., Догадина А.В. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 9. С. 1440; Egorov D.M., Pitserskaya Yu.L., Erkhitiueva E.B., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 9. P. 1924. doi 10.1134/S1070363217090067

Synthesis of 3-Phosphorylated Thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylates

D. M. Egorov^{a,*}, A. A. Babushkina^a, V. E. Leonenok^b, A. P. Chekalov^b, and Yu. L. Pitserskaya^a

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

^b Pskov State University, Pskov, 180000 Russia

*e-mail: diavoly@mail.ru

Received July 17, 2019; revised July 17, 2019; accepted July 18, 2019

The reaction of diethyl chloroethynylphosphonate with methyl (ethyl) 6-methyl-4-aryl-2-thio-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate proceeded through the replacement of a chlorine atom and subsequent intramolecular cyclization to yield methyl (ethyl) 3-(diethoxyphosphoryl)-5-aryl-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-6-carboxylates.

Keywords: chloroethynylphosphonate, 2-thiodihydropyrimidines, phosphorylation, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines