

УДК 547.854

Н.Ю. Сливка, Ю.І. Геваза, В.І. Станінець, С.І. Корольчук

ГАЛОГЕНОЦИКЛІЗАЦІЯ АЛІЛТІОСЕЧОВИН,
ОДЕРЖАНИХ НА ОСНОВІ 2-МЕТИЛ-(2'-АЛКЕНІЛТІО)-4,6-ДІАМІНОПІРИМІДИНІВ *

На основі реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації розроблено препаративні методи синтезу відповідних трибромідів і трийодидів тiazоло- та тiazино[3,2-*b*]піримідинію та бі- і трициклічних неконденсованих гетероциклічних систем. Встановлено основні фактори, які контролюють хемо- та регіоселективність утворення нових гетероциклів. Підбрано умови для селективного одержання тiazоло-, тiazинопіримідинів та неконденсованих гетероциклічних систем, які розширяють можливості цілеспрямованого синтезу функціонально заміщених сполук заданої будови з потенційно біологічною активністю.

ВСТУП. Відомо, що 2-алкенілтіопіримідини [1] та 2-алкенілтіопіримідин-6-они [2] вступають у реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації, утворюючи при цьому похідні тiazоло[3,2-*b*]піримідинію та піримідо[3,2-*b*]тiazинію.

Досліджуючи вплив природи замісників у молекулах 2-алкенілтіопіримідинів на хемо- і регіоселективність утворення гетероциклічних систем, ми вивчили галогеноциклізацію 2-метилтіо-

піримідинів (3, 4) та 2-алкенілтіопіримідинів (7—10), які містять в своєму складі алілтiosеचовинні фрагменти [3—5] (схема 1).

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. Піримідини 3, 4 одержували поетапною взаємодією 2-метилтіо-4,6-діамінопіримідину 2 з алілізотіоціанатом. Сполуку 2, у свою чергу, синтезували алкілюванням 2-тіо-4,6-діамінопіримідину 1 йодистим метилом (схема 1).

У спектрі сполуки 3 виявлені: сигнал двох протонів NCH₂-групи при 4.37 м.д., при 5.29, 5.32 м.д. — два дублети CH₂-групи і при 6.11 м.д. мультиплет SH-групи, синглет протону 6-NH-групи при 10.64 м.д., що вказує на приєднання алілізотіоціанату тільки по одній аміногрупі.

Подальше введення сполуки 3 в реакцію з алілізотіоціанатом приводить до утворення сполуки 4. В спектрі ПМР даної сполуки ідентифікуються додаткові сигнали 2-пропенілтіокарбамоїльного радикалу.

Дією на сполуку 3 бромю в хлороформі та йоду в етанолі одержано відповідно гетероциклічні сполуки 5 а-в. Реакції галогеноциклізації проводили протягом 6 год при постійному перемішуванні та охолодженні льодом. Одержано осад 2-(2-метилтіо-4-аміно-6-піримідиніл)аміно-5-бромметил-4,5-дигідротiazолу, який виділяється з розчину, незалежно від надлишку бромю, що вводиться у реакцію, у

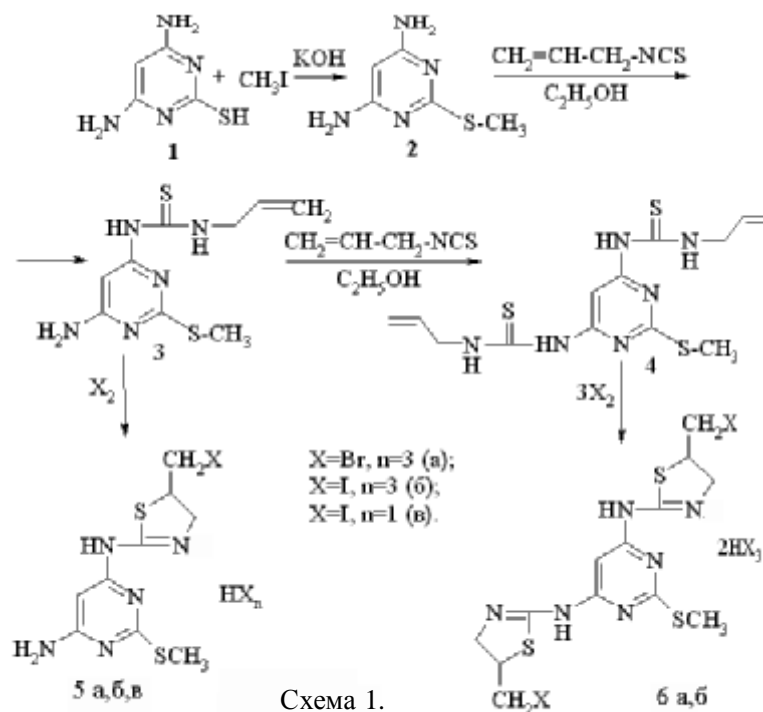


Схема 1.

* Роботу виконано при фінансовій підтримці гранту Президента України для молодих науковців.

© Н.Ю. Сливка, Ю.І. Геваза, В.І. Станінець, С.І. Корольчук, 2010

вигляді триброміду 5а. Йодоциклізація сполуки 3 у розчині етанолу протікає аналогічним чином і приводить до утворення йодоводневої солі, склад аніонної частини якої залежить від кількості взятого в реакцію йоду. При молярному співвідношенні алілітіосечовини 3 і йоду 1:1 утворюється монойодид 5в, а при співвідношенні 1:2 — трийодид 5б.

У спектрах тригалогенідів 5а,б спостерігаються такі сигнали: мультиплет чотирьох протонів двох CH_2 -груп в області 4.40—4.72 м.д., мультиплет протону SH -групи, синглет протону групи NH - при 10.39—10.44 м.д., що надійно підтверджують будову отриманих гетероциклів.

Аналогічно в реакцію галогеноциклізації було введено діалкенілзаміщений піримідин 4. У результаті під дією бром у хлороформі та йоду в етанолі при температурі 3—7 °С з розчину було виділено трибромід 6а та трийодид 6б, незалежно від кількості галогену, введеного в реакцію.

Дані спектроскопії підтверджують утворення двох тiazольних циклів у синтезованих гетероциклах 6а,б, а саме в області 3.45—4.45 м.д. є мультиплет восьми протонів двох NCH_2 - і двох CH_2Hg -груп, при 5.11—5.19 м.д. — мультиплет протону SH -групи і при 9.93 та 10.03 м.д. — синглет двох протонів NH -груп відповідно.

Для вивчення впливу природи алкенільних замічників біля атома сульфуру на селективність галогеноциклізації були синтезовані піримідини 7, 8 та 9, 10 (схема 2). Вихідні 2-алкенілтіо-4,6-діамінопіримідини 7, 8 одержували шляхом алкілювання хлористим алілом та хлористим цинамілом

алкенілтіо-4,6-діамінопіримідинів 7, 8 з алілізотіоціанатом.

У спектрі сполуки 9 виявлено мультиплет двох протонів групи $-\text{NCH}_2$ при 4.22 м.д., мультиплет чотирьох протонів двох $=\text{CH}_2$ -груп при 5.11—5.39 м.д., мультиплет протонів двох груп $-\text{CH}$ при 5.89 м.д., у спектрі сполуки 10 характерними є сигнал двох протонів NCH_2 -групи при 4.42 м.д., мультиплет двох протонів при 5.20—5.48 м.д. групи $-\text{CH}_2$ і мультиплет протонів двох груп $-\text{CH}$ при 5.98 м.д., що підтверджує утворення продукту взаємодії сполук 7, 8 тільки з одним молекул алілізотіоціанату. Зміна умов реакції, а саме заміна розчинника, що використовувався, і ко-

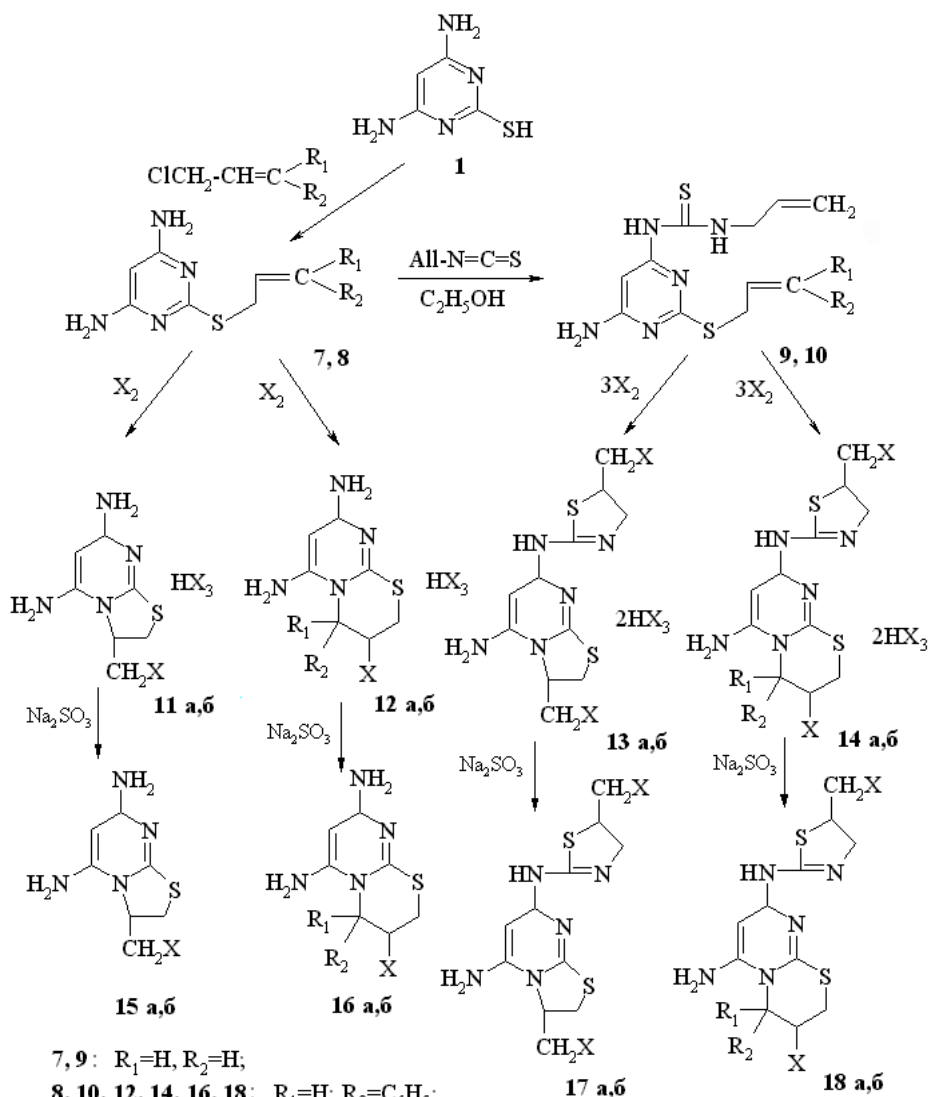


Схема 2.

релювання тривалістю проведення синтезу не привели до іншого результату. Галогеноциклізація 2-алілтїо- (7) та 2-цинамїлтїо-4,6-діамінопіримідинів (8) під дією бром у в хлороформі та йоду в етанолі селективно приводить до утворення відповідно галогенідів тїазоло[3,2-*b*]піримідинію (11 а,б) та піримїдо[3,2-*b*]тїазинію (12 а,б). Сигнали спектрів відповідних тригалогенідів підтверджують утворення тїазольного та тїазинового циклів.

Селективність реакції не змінюється при введенні у молекулу вихідних 2-алкенїлтїопіримідинів (9, 10) у 4-те положення залишку алїлтїосечовини. При взаємодії цих сполук з надлишком йоду та бром у протїкає одночасна циклізація як алїлтїосечовинного фрагменту з утворенням заміщеного тїазольного кільця, так і циклізація 2-алїл(цинамїл)тїопіримїдинових груп з утворенням відповідно похідних тїазоло[3,2-*b*]піримідинію (13 а,б) і піримїдо[3,2-*b*]тїазинію (14 а,б). Селективність цих реакцій визначається природою алкенїльних замісників, зв'язаних з атомом сульфур у.

Будова 11 а,б—14 а,б доведена виділенням із цих солей відповідних основ 15 а,б—16 а,б шляхом обробки 11 а,б—14 а,б натрій сульфїтом у розчині ДМСО.

Сигнали в ПМР-спектрі сполук 17 а,б: відповідно мультиплет восьми протонів двох груп CH_2 і двох груп $-\text{CH}_2\text{X}$ при 3.40—4.19 м.д., мультиплет двох протонів двох груп $-\text{CH}$ при 5.27—5.31 м.д., синглет 6-Н протону при 5.80, 5.85 м.д., синглет протону групи NH при 9.67, 9.70 м.д. підтверджують їх будову.

У спектрах сполук 18 а,б є сигнали тїазинового та тїазольного циклів, а саме мультиплет шести протонів груп $-\text{SCH}_2$, $-\text{NCH}_2$, $-\text{CH}_2\text{Br}$ при 3.40—4.33 м.д., мультиплет протону групи $-\text{SCH}$ при 5.14—5.19 м.д. та мультиплет протону $-\text{CHNHg}$ при 5.31—5.38 м.д.

Таким чином, на напрямок галогеноциклізації 2-алкенїлтїопіримідинів, які містять у своєму складі один або два тїосечовинні фрагменти, істотний вплив має будова S-алкенїльного замісника, що приводить до регіоселективного утворення похідних тїазолопіримїдину або піримїдотїазину. Встановлено, що утворення п'яти- або шестичленних гетероциклів у реакції галогеноциклізації алкенїлтїозаміщених піримідинів у загальному може бути пояснене, виходячи з теоретичних уявлень правила Марковнікова.

Показана можливість селективного утворення бі- та трициклїчних гетероциклїчних систем у

результаті галогеноциклізації заміщених сечовин, які утворені на основі 2-метилтїо-4,6-діамінопіримїдину.

Знайдені умови хемо- та регіоселективного синтезу тїазолопіримідинів і піримїдотїазинів з декількома циклами у своєму складі, що розширює можливості цілеспрямованого синтезу функціонально заміщених потенційно біологічно активних сполук заданої будови.

Сpektри ЯМР ^1H розчинів отриманих речовин записані на спектрометрі Varian VXR-300 в ДМСО- d_6 ; ПМР — 299.95 МГц (внутрішній стандарт — ТМС).

Контроль за ходом реакції здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufon UV-254 (елюент — хлороформ : ацетон = 14:4).

Методика одержання 2-тїо-4,6-діамінопіримїдину (1) описана в роботі [6], 2-метилтїо-4,6-діамінопіримїдину (2) — в роботі [7].

2-Метилтїо-4-аміно-6-(*N*-2-пропенїлтїокарбамоїл)піримїдин (3). Суміш 1.7 г (0.00817 моль) 2-метилтїо-4,6-діамінопіримїдину (2) і 2.4 г (0.0109 моль) алїлізотїоціанату розчиняли в 40 мл етилового спирту і кип'ятили на водяній бані 6 год (контроль за ТШХ, елюент — хлороформ : метанол = 14:4). Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, кристалїзували, сушили.

Вихід 69.7 %. $T_{\text{пл}}=191\text{—}193\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол : вода = 2:1). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., *J*, Гц): 3.47 (3Н, с, CH_3); 4.37 (2Н, м, $-\text{CH}_2$); 5.29, 5.32 (2Н, 2д, $=\text{CH}_2$); 5.93 (1Н, с, 5-Н); 6.11 (1Н, м, $\text{CH}=\text{}$); 7.10 (2Н, ш.с, NH_2); 10.64 (1Н, с, 6-НН); 11.63 (1Н, с, NH).

Знайдено, %: С 42.26; Н 5.48; N 27.51; S 25.12; $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_5\text{S}_2$. Розраховано, %: С 42.18; Н 5.46; N 27.34; S 25.00.

Аналогічно одержували сполуки 9, 10.

2-Метилтїо-4,6-ди-(*N*-2-пропенїлтїокарбамоїл)піримїдин (4). До 2.5 г (0.0098 моль) сполуки 3 у 30 мл етилового спирту додавали 1.5 г (0.013 моль) алїлізотїоціанату. Суміш кип'ятили на водяній бані 12 год (контроль за ТШХ, елюент — хлороформ : метанол = 14:4). Після часткового випарювання розчинника осад, що утворився, відфільтровували, кристалїзували, сушили.

Вихід 51 %. $T_{\text{пл}}=208\text{—}209\text{ }^\circ\text{C}$ (етанол : вода = 2:1). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., *J*, Гц): 3.51 (3Н, с, CH_3); 4.43 (4Н, м, 2- CH_2); 5.31, 5.34 (4Н, 2д, 2= CH_2); 5.99 (1Н, с, 5-Н); 6.22 (2Н, м, 2 $\text{CH}=\text{}$); 10.73 (2Н, с, 4-НН, 6-НН); 11.68 (2Н, с, 2NH).

Знайдено, %: С 43.99; Н 5.42; N 23.61; S 27.12;

$C_{13}H_{19}N_6S_3$. Розраховано, %: С 43.94; Н 5.35; N 23.66; S 27.04.

Трибромід 2-(2'-метилтіо-4'-аміно-6'-піримідині)аміно-5-бромметил-4,5-дигідротіазолію (5 а). В плоскодонну колбу на 100 мл, обладнану магнітною мішалкою і крапельною лійкою, поміщали 0.15 г (0.00042 моль) сполуки 3 в 10 мл хлороформу. Розчин охолоджували до 0 °С і додавали при постійному перемішуванні розчин 0.04 мл (0.0017 моль) бром у в 10 мл хлороформу (одна крапля в хвилину), перемішували протягом 6 год. Осад, що утворився, відфільтровували, кристалізували і сушили на повітрі.

Вихід 65 %. $T_{пл}=154-155$ °С (оцтова кислота). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J, Гц): 3.49 (3H, с, SH₃); 4.40–4.70 (4H, м, NCH₂, CH₂Br); 5.20 (1H, м, CH=); 5.98 (1H, с, 6-H); 7.12 (2H, ш.с, NH₂); 10.44 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 26.11; Н 3.12; Br 38.64; N 16.85; S 15.52; $C_9H_{13}Br_4N_5S_2$. Розраховано, %: С 26.09; Н 3.14; Br 38.64; N 16.91; S 15.46.

Аналогічно отримували триброміди 6 а, 11 а–14 а.

Трійодид 2-(2'-метилтіо-4'-аміно-6'-піримідині)аміно-5-йодметил-4,5-дигідротіазолію (5 б). До розчину 0.15 г (0.00042 моль) сполуки 3 в 10 мл етилового спирту при охолодженні до 0 °С та перемішуванні додавали розчин 0.43 г (0.0017 моль) йоду в 10 мл етанолу. Синтез проводили при постійному перемішуванні протягом 6 год. Осад, який випав, відфільтровували, кристалізували, сушили.

Вихід 77 %. $T_{пл}=169-170$ °С (хлороформ). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J, Гц): 3.47 (3H, с, SH₃); 4.46–4.72 (4H, м, NCH₂, CH₂I); 5.23 (1H, м, CH=); 5.96 (1H, с, 6-H); 7.14 (2H, ш.с, NH₂); 10.39 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 21.21; Н 2.61; I 50.11; N 13.69; S 12.58; $C_9H_{13}I_4N_5S_2$. Розраховано, %: С 21.26; Н 2.56; I 50.00; N 13.78; S 12.59.

Аналогічно одержували трійодиди 6 б, 11 б–14 б.

Трибромід 2-[2'-метилтіо-4'-(5''-бромметил-4'',5''-дигідро-2''-тіазоліламіно)-6'-піримідиніламіно]-4,5-дигідротіазолію (6 а). Вихід 63 %. $T_{пл}=133-134$ °С (оцтова кислота). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J, Гц): 3.58 (3H, с, CH₃); 3.64–4.45 (8H, м, 2NCH₂, 2CH₂Br); 5.11 (2H, м, 2-CH); 5.78 (1H, с, 5-H); 10.03 (2H, с, 4-NH, 6-NH); 11.70 (2H, с, 2NH).

Знайдено, %: С 15.59; Н 2.04; Br 64.46; N 8.54; S 9.77. $C_{13}H_{19}Br_3N_6S_3$. Розраховано, %: С 15.69; Н 1.91; Br 64.28; N 8.45; S 9.65.

Трійодид 2-[2'-метилтіо-4'-(5''-йодметил-4'',5''-дигідро-2''-тіазоліламіно)-6'-піримідиніламіно]-4,5-дигідротіазолію (6 б). Вихід 70 %. $T_{пл}=156-158$ °С (хлороформ). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J, Гц): 3.45–4.36 (8H, м, 2NCH₂, 2CH₂I); 5.19 (1H, м, 2-CH); 5.99 (1H, с, 5-H); 9.93 (2H, с, 4-NH, 6-NH); 11.68 (2H, с, 2NH).

Знайдено, %: С 11.59; Н 1.53; I 74.49; N 6.24; S 7.15. $C_{13}H_{19}I_3N_6S_3$. Розраховано, %: С 11.37; Н 1.38; I 74.10; N 6.12; S 7.00.

2-Алілтіо-4,6-діамінопіримідин (7). До розчину 2 г (0.014 моль) 2-тіо-4,6-діамінопіримідину (1) в 60 мл етанолу додавали 1.04 г (0.0186 моль) КОН і 3.8 мл (0.0186 моль) аліл броміду. Суміш нагрівали 2.5 год при 60–70 °С. Після закінчення реакції (контроль за ТШХ, елюент — хлороформ : метанол = 14:4) калій бромід відфільтровували, спирт випарювали. До залишку додавали 100 мл води, осад, що випав, відфільтровували, кристалізували і сушили.

Вихід 67 %. $T_{пл}=147-149$ °С (етанол : вода = 2:1). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J, Гц): 3.56 (2H, д, J=8.6, SCH₂); 5.12 (1H, д, J=10.4, CH=); 5.2 (1H, д, J=10.6, CH=); 5.67 (1H, с, 5-H); 5.79 (1H, м, CH=); 7.06 (4H, ш.с, 2NH₂).

Знайдено, %: С 45.60; Н 5.39; N 30.47; S 17.56; $C_7H_{11}N_4S$. Розраховано, %: С 45.65; Н 5.43; N 30.43; S 17.39.

Аналогічно одержували сполуку 8.

4,6-Діаміно-2-цинамілтіопіримідин (8). Вихід 59 %. $T_{пл}=164-166$ °С (етанол : вода = 2:1). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J, Гц): 3.97 (2H, д, J=7.2, SCH₂); 5.78 (1H, с, 5-H); 6.39 (1H, м, J=10.5, =CH); 6.66 (1H, д, J=10.5, =CH-C₆H₅); 6.90 (4H, ш.с, 2NH₂); 7.23–7.39 (5H, м, H_{аром}).

Знайдено, %: С 59.86; Н 6.21; N 21.34; S 12.59. $C_{13}H_{15}N_4S$. Розраховано, %: С 59.97; Н 6.19; N 21.52; S 12.32.

2-Алілтіо-4-аміно-6-(N-2-пропенілтіокарбамойл)піримідин (9). Вихід 57 %. $T_{пл}=181-183$ °С (етанол : вода = 2:1). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J, Гц): 3.65 (2H, д, J=9.6, SCH₂); 4.22 (2H, м, NCH₂); 5.11–5.39 (4H, м, 2=CH₂); 5.79 (1H, с, 5-H); 5.89 (1H, м, 2CH=); 7.01 (2H, с, NH₂); 10.28 (1H, с, NH); 11.67 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 46.66; Н 5.28; N 24.77; S 22.58. $C_{11}H_{16}N_5S_2$. Розраховано, %: С 46.64; Н 5.3; N 24.73; S 22.61.

2-Цинамілтіо-4-аміно-6-(N-2-пропенілтіокарбамойл)піримідин (10). Вихід 77 %. $T_{пл}=190-191$ °С (етанол : вода = 2:1). Спектр ПМР у ДМСО- d_6

(δ , м.д., J , Гц): 4.02 (2H, д, $J=9.6$, SCH₂); 4.42 (2H, м, NCH₂); 5.20–5.48 (4H, м, 2CH₂); 5.86 (1H, с, 5-H); 5.98 (1H, м, 2CH=); 6.71 (1H, д, $J=9.6$, =CH–C₆H₅); 7.10 (2H, с, NH₂); 7.39–7.70 (5H, м, H_{аром}); 10.37 (1H, с, 6-NH); 11.63 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 56.76; Н 6.01; N 19.42; S 17.81 C₁₇H₂₀N₅S₂. Розраховано, %: С 56.79; Н 5.89; N 19.48; S 17.84.

*3-Бромметил-5,7-діаміно-2,3-дигідро-8H-тіазоло[3,2-*b*]-піримідин (15 а)*. До розчину 0.002 моль триброміду 11 а в 20 мл ДМСО додавали при перемішуванні невеликими кількостями 40–55 мл 5 %-го розчину натрій сульфїту. Через 10 год випав осад, який відфільтрували і для видалення маслянистих домішок розтирали з 0.5 мл ацетону. Білий осад, що утворився, фільтрували, промивали діетиловим етером, кристалізували і сушили.

Вихід 63 %. $T_{пл}=134–135$ °С (оцтова кислота). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 3.60 (2H, д, SCH₂); 4.46 (2H, м, BrCH₂); 5.11 (1H, м, 3-H); 5.70 (1H, с, 6-H); 7.11 (4H, ш.с, 2NH₂).

Знайдено, %: С 31.89; Н 2.57; Br 30.66; N 21.09; S 12.24. C₇H₁₀BrN₄S. Розраховано, %: С 31.93; Н 2.63; Br 30.42; N 21.29; S 12.16.

Аналогічно одержали основи 15 б—18 а,б.

*3-Йодметил-5,7-діаміно-2,3-дигідро-8H-тіазоло[3,2-*b*]-піримідин (15 б)*. Вихід 67 %. $T_{пл}=150–151$ °С (хлороформ). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 3.63 (2H, д, SCH₂); 4.48 (2H, м, CH₂I); 5.13 (1H, м, 3-H); 5.75 (1H, с, 6-H); 7.14 (4H, ш.с, 2NH₂).

Знайдено, %: С 27.17; Н 3.29; I 41.05; N 18.03; S 10.46. C₇H₁₀IN₄S. Розраховано, %: С 27.09; Н 3.23; I 40.96; N 18.06; S 10.32.

*3-Бром-4-феніл-6,8-діаміно-2,3,4-тригідро-9H-піримідо[3,2-*b*]-тіазин (16 а)*. Вихід 63 %. $T_{пл}=143–144$ °С (оцтова кислота). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J , Гц): 3.63–3.78 (2H, м, SCH₂); 5.41 (1H, м, CHBr); 6.01 (1H, с, 7-H); 6.69 (1H, д, $J=10.5$, =CH–C₆H₅); 7.12 (4H, ш.с, 2NH₂); 7.37–7.82 (5H, м, H_{аром}).

Знайдено, %: С 45.89; Н 4.34; Br 23.76; N 16.54; S 9.57. C₁₃H₁₄BrN₄S. Розраховано, %: С 46.01; Н 4.24; Br 23.60; N 16.52; S 9.43.

*3-Йод-4-феніл-6,8-діаміно-2,3,4-тригідро-9H-піримідо[3,2-*b*]-тіазин (16 б)*. Вихід 70 %. $T_{пл}=156–158$ °С (хлороформ). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J , Гц): 3.58–3.69 (2H, м, SCH₂); 5.38 (1H, м, CHI); 5.98 (1H, с, 7-H); 6.56 (1H, д, $J=10.2$, =CH–C₆H₅); 7.08 (4H, ш.с, 2NH₂); 7.23–7.64 (5H, м, H_{аром}).

Знайдено, %: С 40.29; Н 3.93; I 32.79; N 14.64;

S 8.25. C₁₃H₁₄IN₄S₂. Розраховано, %: С 40.41; Н 3.89; I 32.90; N 14.51; S 8.29.

*3-Бромметил-5-аміно-7-(5'-бромметил-4',5'-дигідро-2'-тіазоліламіно)-2,3-дигідро-8H-тіазоло[3,2-*b*]піримідин (17 а)*. Вихід 85 %. $T_{пл}=163–164$ °С (оцтова кислота). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J , Гц): 3.43–4.17 (8H, м, 2CH₂, 2CH₂Br); 5.27 (2H, м, 2CH); 5.86 (1H, с, 6-H); 8.80 (2H, с, NH₂); 9.70 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 36.41; Н 4.58; Br 22.32; N 19.60; S 17.81. C₁₁H₁₄BrN₅S₂. Розраховано, %: С 36.46; Н 4.42; Br 22.10; N 19.34; S 17.68.

*3-Йодметил-5-аміно-7-(5'-йодметил-4',5'-дигідро-2'-тіазоліламіно)-2,3-дигідро-8H-тіазоло[3,2-*b*]піримідинію (17 б)*. Вихід 76 %. $T_{пл}=171–172$ °С (хлороформ). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д.): 3.40–4.19 (8H, м, 2CH₂, 2CH₂I); 5.31 (2H, м, 2CH); 5.85 (1H, с, 6-H); 8.82 (2H, с, NH₂); 9.67 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 32.35; Н 3.94; I 31.25; N 7.29; S 15.68. C₁₁H₁₄IN₅S₂. Розраховано, %: С 32.27; Н 3.91; I 31.06; N 7.11; S 15.56.

*3-Бром-4-феніл-6-аміно-8-(5'-бромметил-4',5'-дигідро-2'-тіазоліл-аміно)-2,3,4-тригідро-9H-піримідо[3,2-*b*]тіазин (18 а)*. Вихід 63 %. $T_{пл}=169–170$ °С (оцтова кислота). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J , Гц): 3.40–4.33 (6H, м, SCH₂, NCH₂, CH₂Br); 5.14 (1H, м, SCH); 5.31 (1H, м, CHBr); 5.99 (1H, с, 7-H); 6.72 (1H, д, $J=10.2$, =CH–C₆H₅); 7.43–7.72 (5H, м, H_{аром}); 8.82 (2H, с, NH₂); 9.67 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 46.69; Н 4.04; Br 18.56; N 16.14; S 14.87. C₁₇H₁₈BrN₅S₂. Розраховано, %: С 46.78; Н 4.13; Br 18.36; N 16.05; S 14.68.

*3-Йод-4-феніл-6-аміно-8-(5'-йодметил-4',5'-дигідро-2'-тіазоліламіно)-2,3,4-тригідро-9H-піримідо[3,2-*b*]тіазин (18 б)*. Вихід 70 %. $T_{пл}=182–183$ °С (хлороформ). Спектр ПМР у ДМСО- d_6 (δ , м.д., J , Гц): 3.45–4.30 (6H, м, SCH₂, NCH₂, CH₂I); 5.19 (1H, м, SCH); 5.38 (1H, м, CHI); 5.97 (1H, с, 7-CH); 6.84 (1H, д, $J=10.2$, =CH–C₆H₅); 7.48–7.81 (5H, м, H_{аром}); 8.95 (2H, с, NH₂); 9.73 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 42.49; Н 3.63; I 26.46; N 15.82; S 13.45. C₁₇H₁₈IN₅S₂. Розраховано, %: С 42.27; Н 3.74; I 26.29; N 15.98; S 13.25.

РЕЗЮМЕ. На основе реакций электрофильной внутримолекулярной циклизации разработаны препаративные методики синтеза соответствующих трибромидов и трийодидов тиазоло-, тиазино[3,2-*b*]пиримидиния и би-, трициклических неконденсированных гетероциклических систем. Установлены основные факторы, кото-

рые контролируют хемо- и региоселективность образования новых гетероциклов. Подобраны условия для селективного получения тиазоло-, тиазинопиримидинов и неконденсированных гетероциклических систем, которые расширят возможности целенаправленного синтеза функционально замещенных соединений заданного строения с потенциально биологической активностью.

SUMMARY. On the basis of electrophilic intermolecular cyclization preparational methods of synthesis of corresponding thiazolo-, thiazino[3,2-*b*]pyrimidinium tribromides and triiodides and bi-, tricyclic non-condensed heterocyclic systems were elaborated. Main factors, which govern the chemo-, regioselectivity of formation new heterocycles, were determined. Conditions in order to obtain thiazolo-, thiazinopyrimidines and non-condensed heterocyclic systems which will increase opportunities of purpo-

seful compounds synthesis of certain structure with potentially biological activity were selected.

1. *Ким Д.Г., Шмыгарев В.И.* Йодциклизация 2-аллил-тио-4(3Н)-пиримидинов // Химия гетероцикл. соединений. -1995. -№ 2. -С. 211—213.
2. *Сливка Н.Ю., Геваза Ю.И., Станинец В.И.* // Там же. -2004. -№ 5. -С. 776—783.
3. *Орысык В.В., Зборовский Ю.Л., Станинец В.И.* // Укр. хим. журн. -2007. -73, № 2. -С. 114—118.
4. *Мизрах Л.И., Полонская Л.Ю., Гвоздецкий А.Н. и др.* // Хим. фарм. журн. -1987. -№ 3. -С. 322—328.
5. *Creeke P.I., Mellor J.M.* // Tetrahedron. Lett. -1989. -30, № 9. -P. 1644—1647.
6. *Березовський В.М., Юркевич А.М.* // Журн. орган. химии. -1962. -32, № 8. -С. 1655—1658.
7. *Taylor E.C., Cain C.K.* // J. Amer. Chem. Soc. -1952. -74. -P. 1644—1647.

Волинський національний університет
ім. Лесі Українки, Луцьк
Київський національний торговельно-
економічний університет
Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 12.02.2010

УДК 547.771+547.789.2

М.К. Братенко, Н.В. Панасенко, М.В. Вовк

НОВІ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ПОХІДНІ 1-(2-ТІАЗОЛІЛ)ПІРАЗОЛУ

Встановлено, що N-(2-тіазоліл)гідразони феніл(гетарил)метилкетонів при дії реагенту Вільсмейера–Хаака циклізуються до етилових естерів 2-(4-формілпіразол-1-іл)-1,3-тіазоліл-4-карбонових та оцтових кислот, які легко модифікуються у відповідні кислоти, оксими та нітрили.

Тіазольний цикл є типовим біофорним фрагментом, наявність якого в структурі органічних сполук часто зумовлює появу фармакологічної активності, наприклад, антимікобактеріальної [1, 2], антипаразитарної [3], антишемічної [4], кардіопротекторної [5, 6], антиоксидантної [7] тощо. 4-заміщені похідні піразолу також характеризуються вираженою фармакологічною та фізіологічною дією [8]. В останні роки в літературі з'явилась серія публікацій [9—13], присвячених проблемі інкорпорування тіазольного циклу в піразольне ядро. Такого роду діазольні ансамблі видаються особливо привабливими для раціонального драг-дизайну, зокрема, для конструювання скафолдів при створенні фокусованих комбінаторних бібліотек.

Серед найважливіших вимог до таких скафолдів є наявність в них схильних до хімічної модифікації функціональних груп. Власне такій умові відповідають похідні 1-(2-тіазоліл)піразолу, в яких тіазольне ядро функціоналізоване етоксикарбонільною або етоксикарбонілметильною, а піразольне — альдегідною групами, отримання яких стало предметом поданого дослідження.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ. З цією метою вихідними об'єктами були обрані тіосемікарбазони ацетофенону (I а), 2-(5-метил)фурилметилкетону (I б) та 2-тієнілметилкетону (I в). Їх конденсацією за Ганчем з етиловим естером бромопіруватної кислоти (II а) або 4-хлоацетооцтовим естером (II б) одержані з вихода-

© М.К. Братенко, Н.В. Панасенко, М.В. Вовк, 2010