

**CHEMIJOS INSTITUTAS**

**Živilė Stankevičiūtė**

**ALKILINTŲ 5-CIAN-2-METILSULFANIL-4(3*H*)-PIRIMIDINONŲ  
SINTEZĖS IR CIKLIZACIJOS REAKCIJŲ TYRIMAS**

**Vadovas: prof. habil. dr. Albertas Malinauskas (Chemijos institutas,  
fiziniai mokslai, chemija 03P)**

**2010, Vilnius**



## Turinys

Sutrumpinimų ir žymėjimų sąrašas.....	7
1. Įvadas.....	9
2. Alkilintų 4(3 <i>H</i> )-pirimidinonų sintezė ir savybės.....	13
2.1. <i>O</i> -, <i>N</i> <sub>3</sub> - ir <i>N</i> <sub>1</sub> -alkilintų 4(3 <i>H</i> )-pirimidinonų sintezė.....	13
2.1.1. 4(3 <i>H</i> )-Pirimidinonų alkilavimo reakcijos.....	13
2.1.1.1. Alkilinimas halogenalkanais, dialkilsulfatais arba alkiltozilatais.....	15
2.1.1.2. Alkilinimas halogenalkanų rūgščių dariniais (esteriais, amidais, nitrilais).....	26
2.1.1.3. Alkilinimas rūgščių amidais arba halogenanhidridais.....	30
2.1.1.4. Alkilinimas ω-halogenketonais.....	31
2.1.1.5. Sąveika su halogenalkanoliais.....	33
2.1.2. Tiesioginė <i>O</i> - ir <i>N</i> -pakeistų 4(3 <i>H</i> )-pirimidinonų sintezė.....	34
2.1.2.1. Funkcinių grupių pakeitimo reakcijos.....	34
2.1.2.2. β-Oksoalkildarinių ir amidinų kondensacijos reakcijos.....	35
2.1.2.3. Reciklizacijos reakcijos.....	36
2.1.2.4. Kietafazė alkilintų pirimidinonų sintezė.....	38
2.2. Alkilintų 4(3 <i>H</i> )-pirimidinonų cheminės savybės.....	40
2.2.1. Pirimidinono junginių S <sub>E</sub> reakcijos.....	40
2.2.2. Pirimidinono junginių S <sub>N</sub> reakcijos.....	41
2.2.3. 4(3 <i>H</i> )-Pirimidinonų žiedo transformacijos reakcijos.....	43
2.2.4. 4(3 <i>H</i> )-Pirimidinonų šoninės grandinės ciklokondensacijos reakcijos...	44
2.2.4.1. Imidazo- ir pirimido[1,2- <i>a</i> ]pirimidinų sintezė.....	44
2.2.4.2. Furo[2,3- <i>d</i> ]pirimidinų sintezė.....	45
2.3. Alkilintų pirimidinonų biologinis aktyvumas.....	50
2.3.1. <i>O</i> -Alkilinti dariniai.....	50
2.3.2. <i>N</i> <sub>3</sub> -Alkilinti dariniai.....	50
2.3.3. <i>N</i> <sub>1</sub> -Alkilinti dariniai.....	50
3. Rezultatai ir jų aptarimas.....	52
3.1. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3 <i>H</i> )-pirimidinono (4c) sintezė.....	52

3.1.1. Pradinių 3-pakeistų ( <i>E</i> )-2-cian-2-propeno rūgščių etilesterių 1a, 2a sintezė.....	52
3.1.2. ( <i>E</i> )-2-Cian-3-( <i>S</i> -metilizotioureido)-2-propeno rūgšties etilesterio (2a) ciklizacijos reakcijos.....	56
3.1.3. Ciklizacijos produktų kitimai bazinėmis sąlygomis.....	63
3.1.4. 4-Amino(hidroksi)pirimidinų darinių biologinis aktyvumas.....	65
3.2. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3 <i>H</i> )-pirimidinono sąveika su $\omega$ -bromacetofenonais.....	66
3.2.1. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3 <i>H</i> )-pirimidinono (4c) alkilinimo 4-pakeistais $\omega$ -bromacetofenonais 10a-f preparatyviniai duomenys.....	67
3.2.2. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3 <i>H</i> )-pirimidinono (4c) alkilinimo 4-pakeistais $\omega$ -bromacetofenonais 10a-f tyrimas <sup>1</sup> H BMR metodu.....	71
3.2.3. <i>O</i> -, <i>N</i> <sub>3</sub> - ir <i>N</i> <sub>1</sub> -Alkilintų darinių 11-13 spektrinių savybių dėsningumai.....	73
3.3. <i>O</i> -Alkilintų izomerų ciklizacijos reakcijos.....	78
3.4. Furo[2,3- <i>d</i> ]pirimidinų cheminės savybės.....	84
4. Darbo metodika.....	90
4.1. Naudota aparatūra.....	90
4.2. Naudotos medžiagos ir reagentai.....	90
4.2. Sintezės metodikos.....	92
4.2.1. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3 <i>H</i> )-pirimidinono (4c) sintezė.....	92
4.2.1.1. ( <i>E</i> )-2-Cian-3-etoksi-2-propeno rūgšties etilesteris (1).....	92
4.2.1.2. ( <i>E</i> )-2-Cian-3-( <i>S</i> -metilizotioureido)-2-propeno rūgšties etilesteris (2).....	93
4.2.1.3. 2-Cian-3-( <i>S</i> -metilizotioureido)propeno rūgšties etilesterio (2) ciklizacija koncentruotoje acto rūgštyje.....	94

4.2.1.4. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono sintezė (4c).....	95
4.2.1.5. Etil-4-amino-2-metilsulfanilpirimidin-5-karboksilato (3) sąveika su šarmais.....	98
4.2.1.6. Etil-4-amino-2-metilsulfanil-5-pirimidinkarboksilato (3) sąveika su 5-cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinonu (4c).....	99
4.2.1.7. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su S-metilzotiuronio sulfatu.....	100
4.2.1.8. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su šarmais.....	100
4.2.2. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono alkilimas $\omega$ -bromacetofenonais.....	101
4.2.2.1. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -bromacetofenonu (10a).....	102
4.2.2.2. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-metilacetofenonu (10b).....	103
4.2.2.3. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-metoksiacetofenonu (10c).....	104
4.2.2.4. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-chloracetofenonu (10d).....	105
4.2.2.5. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-bromacetofenonu (10e).....	105
4.2.2.6. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-nitroacetofenonu (10f).....	107
4.2.3. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) alkilimas 4-padėtyje pakeistais $\omega$ -bromacetofenonais (10a-f) izomerų santykio nustatymui $^1\text{H}$ BMR metodu.....	108
4.2.4. 4-(4'-R-fenacilo)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilų ciklizacijos reakcijos.....	109

4.2.4.1. 4-Fenaciloksi-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11a) ciklizacija.....	109
4.2.4.2. 4-(4'-Metilfenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11b) ciklizacija.....	112
4.2.4.3. 4-(4'-Metoksifenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11c) ciklizacija.....	113
4.2.4.4. 4-(4'-Chlorfenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11d) ciklizacija.....	114
4.2.4.5. 4-(4'-Bromfenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11e) ciklizacija.....	115
4.2.4.6. 4-(4'-Nitrofenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11f) ciklizacija.....	116
4.2.5. Furo[2,3- <i>d</i> ]pirimidinų acetilinimas.....	116
4.2.5.1. 5-Acetilamino-6-benzoil-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (17a) sintezė.....	116
4.2.5.2. 5-Acetilamino-6-(4'-metilbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (17b) sintezė.....	116
4.2.5.3. 5-Acetilamino-6-(4'-metoksibenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (17c) sintezė.....	117
4.2.5.4. 5-Acetilamino-6-(4'-chlorbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (17d) sintezė.....	117
4.2.5.5. 5-Acetilamino-6-(4'-brombenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (17e) sintezė.....	117
4.2.6. Furo[2,3- <i>d</i> ]pirimidinų hidrazinlizė.....	118
4.2.6.1. 5-Amino-6-(4'-metilbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (15b) sąveika su hidrazino hidratu.....	118
4.2.6.2. 5-Amino-6-(4'-chlorbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (15d) sąveika su hidrazino hidratu.....	118

4.2.7. 5-Amino-6-(4'-metilbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (15b) hidrolizēs reakcijas.....	118
4.2.8. Furo[2,3- <i>d</i> ]pirimidinų oksidācijas reakcijas.....	119
4.2.8.1. 5-Amino-6-(4'-metoksibenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (15c) oksidācija peroksiatorūgštīmi.....	119
4.2.8.2. 5-Amino-6-(4'-brombenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (15e) oksidācija peroksiatorūgštīmi.....	119
4.2.8.3. 5-Amino-6-(4'-metoksibenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- <i>d</i> ]pirimidino (15c) oksidācija <i>m</i> -CPBR.....	120
Lentelēs.....	121
5. Išvados.....	132
6. Literatūros sarakšas.....	134

## Sutrumpinimų ir žymėjimų sąrašas

Abs.	absoliutus
Ac	acilas
Ar	arilas
BnOTs	benziltozilatas
Boc	<i>t</i> -butoksikarbonilas
Bpy	2,2'-dipiridinas
BnBr	benzilbromidas
BMR	branduolių magnetinis rezonansas
<i>m</i> -CPBR	<i>m</i> -chlorperoksibenzenkarboksirūgštis
D	dubletas
Db	<i>trans</i> , <i>trans</i> -dibenzilidenacetonas
DBU	diazobiciklo[5.4.0]undek-7-enas
1,2-DCE	1,2-dichlorešanas
DES	dietilsulfatas
DIAD	diizopropilazodikarboksilatas
DMAP	4-(dimetilamino)piridinas
DMF	dimetilformamidas
DMS	dimetilsulfatas
DMSO	dimetilsulfoksidas
Dppf	difenilfosfinferocenas
EDCCI	<i>N</i> -etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)karbodiimino hidrochloridas
Ekv.	ekvivalentas
Et	etilas
<i>hem</i>	heminalinis
Heks	heksilas
HMPT	heksametilfosforo triamidas, heksametapolas
IR	infraraudonoji spektroskopija
<i>J</i>	branduolių sukinio-sukinio sąveikos konstanta, Hz
K	kvadrupletas
KMRB	kietų minkštų rūgščių bazių teorija
L	liekana
LDA	ličio diizopropilamidas
lyd. t.	lydymosi temperatūra
M	multipletas
m. d.	milijoninės dalys
MB	mikrobangos
Me	metilas
N	nuosėdos
N <sub>k</sub>	kristalintos nuosėdos
N <sub>p</sub>	praplautos nuosėdos
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimidas
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimidas
Oksonas	kalio vandenilio peroksidulfatas



Ph	fenilas
PMB	<i>p</i> -metoksibenzilas
Pr	propilas
PSCh	plonasluoksnē chromatografija
Rac	racematas
S	singletas
SMT	<i>S</i> -metilizotiokarbamidas
T	tripletas
TBAB	tetrabutilamonio bromidas
TEBAC	benziltriethylamonio chloridas
TFA	trifluoracto rūgštis
TFK	tarfazinis katalizatorius, tarpfazinē katalizē
THF	tetrahidrofuranas
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidinas
Ts	tozilas
vir. t.	virimo temperatūra
Δ	kaitinimas arba virinimas su grīžtamuoju kondensatoriumi ( <i>reflux</i> )

## 1. Įvadas

Pirimidino dariniai – teoriniu ir praktiniu požiūriu svarbi medžiagų grupė. Heterociklinės sistemos, kurių sudėtyje yra pirimidino žiedas, įeina į biologiškai aktyvių bei gyvybinėms funkcijoms svarbių junginių sudėtį. Vieni svarbesnių pirimidino junginių yra pirimidinonai. Jie, veikiami įvairiais alkilavimo agentais, sudaro *N*- ir *O*-alkilintus darinius. Daugelis gamtoje sutinkamų *N*-alkilintų 2(1*H*)-pirimidinonų įeina į nukleorūgščių, svarbių biogenezei ir paveldimumo procesams, sudėtį. Jiems giminingi alkilinti bei su kitais heterociklais kondensuoti 4(3*H*)-pirimidinonų dariniai pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu, naudojami kaip plataus veikimo vaistinės (priešvirusiniai, antibakteriniai, priešvėžiniai, priešuždegiminiai, skausmą malšinantys, centrinę nervų sistemą veikiantys preparatai) ir agrocheminės (fungicidai, herbicidai) medžiagos. Nors medicinos diagnostika ir gydymas yra gana aukšto lygio, sveikatos problemų nemažėja, priešingai – atsiranda naujų bei sunkesnių ligų formų, mikroorganizmai ir virusai tampa vis atsparesni antibiotikams, todėl efektyvių bei mažiau toksiškų vaistinių medžiagų poreikis didėja, o tai skatina naujų biologiškai aktyvių junginių bei jų sintezės metodų paiešką.

Kita vertus, tridentatiniai 4(3*H*)-pirimidinonų anijonai įdomūs kaip tridentatiniai nukleofilai – reakcijose su elektrofiliniais agentais sudaro *O*-, *N*<sub>1</sub>- ir *N*<sub>3</sub>-alkilizomerus. Pastarųjų reakcijų alkilavimo kryptį ir selektyvumą lemia pakaitai pirimidino žiede, katijono, alkilavimo agento, nueinančios grupės ir tirpiklio prigimtis, temperatūra bei kiti veiksniai.

Ekperimentiniam darbui pasirinktas 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinonas, turintis svarbius pakaitus tolimesnėms transformacijoms. Šis junginys susidaro vykdant 2-cian-3-(*S*-metilizotioureido)propeno rūgšties esterių intramolekulinę ciklizaciją. Minėtų junginių gavimas aprašytas tik patentinėje literatūroje, todėl pirminis šio darbo uždavinys buvo iširti ir optimizuoti pradinių junginių sintezę.

Pirimidinono alkilimui pasirinkti 4-oje padėtyje pakeisti  $\omega$ -bromacetofenonai, kurie, reaguodami su įvairiais heterocikliniais anijonais, sudaro biologiškai svarbius darinius. Šiame darbe pirmą kartą buvo susintetinti, išskirti ir charakterizuoti kaip individualūs junginiai visi galimi  $O$ -,  $N_1$ - ir  $N_3$ -alkilizomerai bei nagrinėtos fenacilinimo reakcijų pagrindinių produktų –  $O$ -alkilintų darinių – ciklizacijos ir funkcionalizavimo reakcijos.

*Darbo tikslas:* ištirti ( $E$ )-2-cian-3-( $S$ -metilizotioureido)-2-propeno rūgšties etilesterio transformacijos į 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinoną reakciją, išnagrinėti jo  $O$ - ir  $N$ -alkilimui 4-oje padėtyje pakeistais  $\omega$ -bromacetofenonais bei  $O$ -alkilintų darinių ciklizacijos ir funkcionalizacijos reakcijas.

*Darbo uždaviniai:*

1. Susintetinti ( $E$ )-2-cian-3-( $S$ -metilizotioureido)-2-propeno rūgšties etilesterį, ištirti jo kitimus rūgštinės ir bazinės katalizės sąlygomis bei nustatyti optimalias 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono sintezės sąlygas.
2. Ištirti 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono alkilimą 4-oje padėtyje pakeistais  $\omega$ -bromacetofenonais ir nustatyti reakcijos sąlygų bei pakaitų aromatiniam žiedui įtaką  $O$ -,  $N_1$ - ir  $N_3$ -alkilimui produktų pasiskirstymui.
3. Nustatyti  $O$ -alkilintų izomerų – 4-(4'- $R$ -fenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilų – Torpo-Ciglerio ciklizacijos sąlygas furo[2,3- $d$ ]pirimidinams sintetinti.
4. Išnagrinėti susintetintų 5-amino-6-(4'- $R$ -benzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- $d$ ]pirimidinų funkcionalizacijos (acetilinimo, hidrolizės, hidrazinolizės ir oksidacijos) reakcijas.

*Ginamieji teiginiai:*

- Ciklizuojant (*E*)-2-cian-3-(*S*-metilizotioureido)-2-propeno rūgšties etilesterį ledinėje acto rūgštyje selektyviai susidaro 4-amino-2-metilsulfanilpirimidin-5-karboksirūgšties etilesteris.
- Veikiant minėtą propeno rūgšties esterį šarminėmis sąlygomis vyksta konkuruojančios reakcijos ir, be žinomų ciklizacijos produktų, susidaro anksčiau neišskirti hidrolizės produktai – (*E*)- ir (*Z*)-2-cian-3-ureido-2-propeno rūgščių etilesteriai.
- 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinoną veikiant  $\omega$ -bromacetofenonais sistemoje  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{K}_2\text{CO}_3$  selektyviai vyksta alkilavimo reakcija ir susidaro *O*-, *N*<sub>1</sub>- ir *N*<sub>3</sub>-alkilizomerų mišinys.
- *O*-Alkilinti izomerai – 4-(4'-*R*-fenacilo)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilai – Torpo-Ciglerio ciklizacijos sąlygomis sudaro atitinkamus furo[2,3-*d*]pirimidinus.

### **Mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė**

Papildyti duomenys apie (*E*)-2-cian-3-(*S*-metilizotioureido)-2-propeno rūgšties etilesterio kitimus rūgštinės ir bazinės katalizės sąlygomis. Nustatyta, kad ciklizuojant ledinėje acto rūgštyje selektyviai susidaro 4-amino-2-metilsulfanilpirimidin-5-karboksirūgšties etilesteris. Šarminėmis sąlygomis be ciklizacijos produktų – 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono ir 4-amino-2-metilsulfanilpirimidin-5-karboksirūgšties etilesterio, pirmą kartą kaip individualūs junginiai išskirti hidrolizės produktai – (*E*)- ir (*Z*)-2-cian-3-ureido-2-propeno rūgščių etilesteriai.

Ištirta tridentatinio 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono, turinčio tris nukleofilinius centrus, sąveika su 4-oje padėtyje pakeistais  $\omega$ -bromacetofenonais. Nustatyta, kad alkilavimo sistemoje  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{K}_2\text{CO}_3$ , esant katalitiniams kalio jodido kiekiams, sklandžiai susidaro *O*-, *N*<sub>1</sub>- ir

$N_3$ -alkilizomerai. Pirmą kartą frakcinio kristalinimo būdu išskirti ir charakterizuoti visi trys izomerai – *O*-alkilintas darinys (pagrindinis reakcijos produktas) ir minoriniai  $N_1$ - ir  $N_3$ -alkilinimo produktai. Visų trijų izomerų sintezė leido apibendrinti ir patikimai charakterizuoti *O*- ir *N*-alkilintų darinių spektrinę informaciją.

Pasiūlytas naujas furo[2,3-*d*]pirimidino heterociklinės sistemos sintezės būdas – 4-(4'-*R*-fenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilų Torpo-Ciglerio ciklizacija. Mūsų duomenimis, minėta transformacija išnagrinėta tik 3-cian-2(1*H*)-piridinono *O*-( $\beta$ -okso)-alkildariniams.

Susintetinti pirimidino dariniai – perspektyvūs žinomų vaistinių ir agrocheminių medžiagų analogai, kuriuos būtų galima taikyti medicinoje ir žemės ūkyje.

## 2. Alkilintų 4(3H)-pirimidinonų sintezė ir savybės

(Literatūros apžvalga)

Dėl savo panašumo gamtiniams nukleorūgščių fragmentams, alkilinti 2(1H)-pirimidinonai yra vieni svarbiausių pirimidino darinių. Jiems giminingi 4(3H)-pirimidinonų dariniai chemikus domina kaip struktūriniai pirmųjų analogai ir kondensuotų purino izosterų (pirolo-, furo- ir tieno[2,3-*d*]pirimidinų) sintezės sintonai.

### 2.1. O-, N<sub>3</sub>- ir N<sub>1</sub>-alkilintų 4(3H)-pirimidinonų sintezė

Pagrindinių O-, N<sub>3</sub>- ir N<sub>1</sub>-alkilintų 4(3H)-pirimidinonų sintezės metodų sąrašė (2.1 lentelė) svarbiausią vietą užima 4(3H)-pirimidinonų alkilinimo reakcijos, kurioms vykstant susidaro O-, N<sub>3</sub>- ir N<sub>1</sub>-alkilinti dariniai.

2.1 lentelė. Alkilintų 4(3H)-pirimidinonų sintezės metodai

Alkilinti 4(3H)-pirimidinonai	Sintezės būdas			
O-alkilinti dariniai	4(3H)-pirimidinonų alkilinimo reakcija	4-oje padėtyje pakeistų pirimidino darinių S <sub>N</sub> Ar reakcijos	4(3H)-pirimidinonų sąveika su alkoholiais Mitsunobu reakcijos sąlygomis	
N <sub>3</sub> -alkilinti dariniai	4(3H)-pirimidinonų alkilinimo reakcija	N-pakeistų amidinų reakcija su malono rūgšties dariniais	enediaminų dehidratacija	Oksazinsonų reciklizacija
N <sub>1</sub> -alkilinti dariniai	4(3H)-pirimidinonų alkilinimo reakcija			

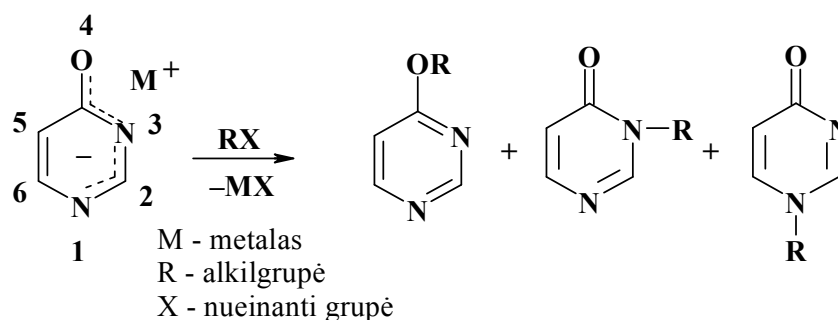
Tačiau tokios sintezės vyksmą dažnai riboja pradinio 4(3H)-pirimidinono ir alkilinimo agento prigimtis, o tai apsprendžia jos tinkamumą tik vieno tipo

alkilintų darinių sintezei. Alternatyva *O*-alkildariniais gauti yra 4-oje padėtyje pakeistų (halogen- ir alkilsulfanildarinių) pirimidinų  $S_NAr$  reakcijos su alkoksida. Tuo tarpu 4(3*H*)-pirimidinonų  $N_3$ -alkildariniai dažniausiai gaunami vykdant įvairias ciklokondensacijos reakcijas: *N*-pakeistus amidinus kondensuojant su malono rūgšties dariniais (reakcija limituojama labai reaktyvių malono rūgšties chloranhidridų panaudojimu), dehidratuojant enediaminus [1] arba reciklizuojant jų pirmtakus 1,3-oksazin-6-onus, kurie reakcijose *in situ* sudaro enediamidus, į 3-oje padėtyje pakeistus pirimidinonus [2, 3]. Vieni svarbiausių alkilintų 4(3*H*)-pirimidinonų yra  $N_7$ -pakeisti dariniai, kurie dėl sudėtingos jų sintezės (alkilinant dažniausiai išskiriami tik *O*- ir  $N_3$ -alkilizomerai, kiti gavimo būdai taikomi tik paprasčiausiems  $N_7$ -metil- ir alkildariniais sintetinti) ir nepatvarumo yra mažiausiai ištirti [4].

### 2.1.1. 4(3*H*)-Pirimidinonų alkilinimo reakcijos

4(3*H*)-Pirimidinonai bazinėmis sąlygomis sudaro tridentatinius anijonus, kuriuos veikiant įvairiais alkilinimo agentais teoriškai gali vykti *O*-,  $N_3$ - ir  $N_1$ -alkilinimo reakcijos.

#### 2.1 schema



Literatūroje duomenų apie minėtų pirimidinonų *C*-alkilinimą neaptikta. Tridentatinių 4(3*H*)-pirimidinonų anijonų alkilinimo reakcijų eiga ir selektyvumas priklauso nuo daugelio faktorių:

- elektroninių ir erdvinių alkilgrupės ypatumų,
- anijono prigimties, t.y. nuo pirimidino žiede esančių pakaitų,

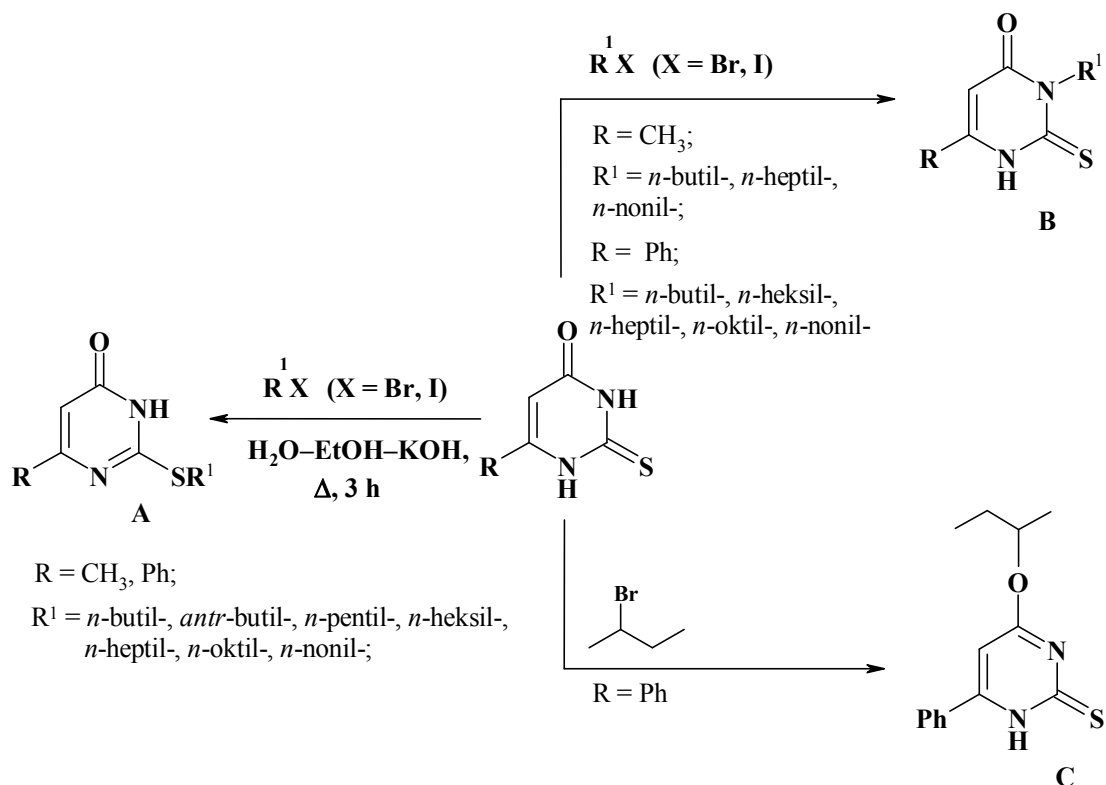
- katijono,
- nueinančios grupės,
- tirpiklio,
- reaguojančių medžiagų koncentracijos.

Žemiau pateikta 4(3*H*)-pirimidinonų alkilinio literatūrinė medžiaga, susisteminta pagal alkilinio agento prigimtį.

### 2.1.1.1. Alkilinimas halogenalkanais, dialkilsulfatais arba alkiltozilatais

6-oje padėtyje pakeistų 2-merkapto-4(3*H*)-pirimidinonų (2-tiouracilų) alkilinis normaliosios ir šakotosios struktūros halogenalkanais aprašytas Samarkando universiteto chemikų [5] darbe.

#### 2.2 schema



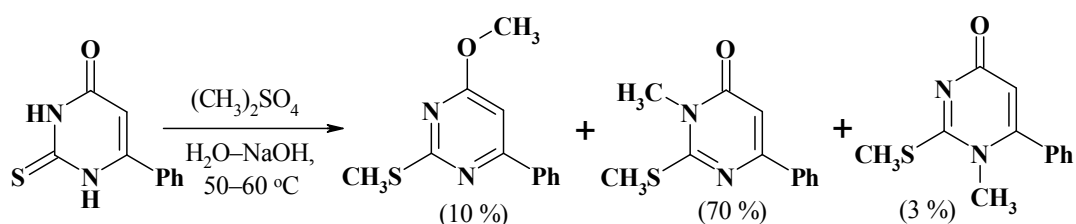
Alkilinantis 70 % etanolio vandeniniame tirpale, esant kalio šarmui, susidaro 2-alkilsulfanil-6-fenil(metil)-4(3*H*)-pirimidinonai (A). Didesnė produktų išeiga gaunama 6-fenildarinių atveju (iki 95 %). Pradinį 6-metildarinių



veikiant 1-brombutanu DMF arba acetonitrile, *n*-heptil- ir *n*-noniljodidais etanolyje 20 °C arba 80 °C temperatūroje daugiausia susidaro *N*<sub>3</sub>-alkilinimo produktų (B). 2-Merkapto-4-noniloksi-6-metilpirimidinas išskirtas tik alkilinant etanolyje. *N*<sub>3</sub>-Alkilinimas vyksta 2-merkapto-6-fenil-4-(3*H*)-pirimidinoną veikiant 1-brombutanu bevandeniame etanolyje arba sistemoje acetonitrilas–NaH, taip pat 2-merkapto-6-fenil-4(3*H*)-pirimidinono kalio druską alkilinant *n*-heksilbromidu bei *n*-heptil-, *n*-oktil- ir *n*-noniljodidais bevandeniame etanolyje. Pranešimo autoriai [5] pažymi, kad nei vienu atveju nevyko labiausiai poliarizuoto sieros atomo alkilinimas, tačiau keičiant normaliosios struktūros halogenalkanus į šakotosios struktūros pasikeičia ir reakcijos kryptis. Geriausiai tai iliustruoja 2-merkapto-6-fenil-4-(3*H*)-pirimidinono natrio druskos alkilinimas 2-brombutanu DMF arba etanolyje – susidaro tik 4-alkoksidarinys (C).

Informaciją apie 2-merkapto-6-fenil-4-(3*H*)-pirimidinono alkilinimą papildė *Upjohn* kompanijos (JAV) mokslininkų darbas [6]: metilinant dimetilsulfato pertekliumi sistemoje H<sub>2</sub>O – 2 ekv. NaOH susidaro visi trys alkilinti dariniai.

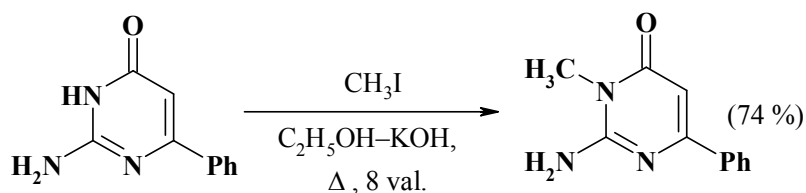
### 2.3 schema



*N*<sub>1</sub>- ir *N*<sub>3</sub>-metilintų darinių struktūra patvirtinta <sup>1</sup>H BMR spektrų duomenimis bei šių darinių hidrolize verdančiame 20 % HCl tirpale ir transformacija į žinomus *N*<sub>1</sub>- ir *N*<sub>3</sub>-metil-6-feniluracilus [6].

Metilinant 2-amino-6-fenil-4(3*H*)-pirimidinoną kalio šarmo etanoliniame tirpale selektyviai vyksta *N*<sub>3</sub>-alkilinimo reakcija [6]:

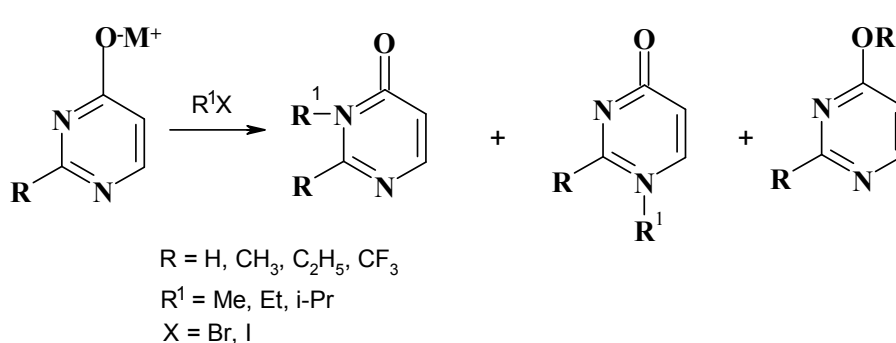
## 2.4 schema



Autoriai [6] pažymi, kad vykdant tiesioginio alkilavimo ar benzoilacto rūgšties etilesterio kondensacijos su metilguanidinu reakcijas (pastaroji kondensacijos reakcija tinka  $N_3$ -metilintiems dariniams sintetinti)  $N_1$ -alkilinto darinio išskirti nepavyko.

H. Tieckelmannas su bendraautoriais [7] – vieni pirmųjų, kurie tyrė įvairių veiksnių įtaką pirimidinonų alkilavimui. Jie nagrinėjo 4(3H)-pirimidinonų druskų  $N$ - ir  $O$ -alkilavimo reakcijas. Beje, mokslininkai pažymi, kad  $C$ -alkilavimas visais tirtais atvejais nevyko.

## 2.5 schema



4(3H)-Pirimidinono ir jo 2-metil-, 2-etil- bei 2-trifluormetildarinių ličio, natrio, kalio ir sidabro druskos buvo alkilintos įvairiais halogenalkanais. Iš eksperimentinių duomenų, gautų atlikus reakciją dimetilformamide, matyti, kad didėjant alkilavimo agento ir pakaito 2 padėtyje tūriui, palankiau vyksta  $O$ -alkilavimas negu  $N_3$ -alkilavimas. Tokie patys rezultatai gauti panašiomis sąlygomis alkilinant 2(1H)-pirimidinono druskas.  $N$ -Alkilavimo produktų sumažėjimą lemia erdviniai faktoriai, o  $O$ -alkilavimas išlieka beveik toks pats. 2-Trifluormetil-4(3H)-pirimidinono natrio druska sudaro daugiau  $O$ -alkilintų produktų negu kiti substratai, nes trifluormetilgrupė pritraukia elektronus, todėl sumažėja greta esančio  $N$ -atomo nukleofiliškumas ir vyksta  $O$ -alkilavimas.

Alkilinant ličio, natrio ir kalio druskas gerai katijonus solvatuojančiuose tirpikliuose (pvz., DMF, diglime, metanolyje) gaunamas panašus alkilinio produktų santykis. Numanoma priežastis – tirpiklio molekulės izoliuoja pirimidino anijoną nuo katijono, todėl pastarojo poveikis minimalus. Pirimidino druskos etilacetate netirpsta, todėl katijono poveikis neiškus.

4-Hidroksi- ir 2-metil-4-hidroksipirimidino sidabro druską alkilinant benzene, susidaro *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilinio produktai santykiu 5:1, tačiau bendra reakcijos išeiga labai maža (20–30 %). Mažėjant reakcijos terpės jonizacijos energijai *N*<sub>1</sub>-alkilinimas didėja. 4-Hidroksipirimidino natrio druską veikiant jodmetanu DMF susidaro 3-metil-4-pirimidinonas (80 %), o metilinant THF gaunamas 1-metil-4(3*H*)-pirimidinonas (54 %). Reakcija DMSO ir metanolyje vyko homogeniškai nuo pradžios iki pabaigos, o DMF – iš pradžių heterogeniškai, o vėliau homogeniškai. Reakcijos DMF ir DMSO įvyko kambario temperatūroje per 5–10 min., metanolyje – po 1 valandos. Mažėjant tirpiklio dielektrinei konstantai šarminių metalų druskos tirpsta blogiau, reakcijos vyksta lėčiau.

Alkilinio reakcija 2-propanolyje, *n*-butanolyje ir acetone iš pradžių buvo heterogeninė, vėliau – homogeninė, o etilacetate – tik heterogeninė. Problema iškilo dėl neigiamojo krūvio pasiskirstymo 2(1*H*)-piridone ir 2(1*H*)-bei 4(3*H*)-pirimidinonuose. Iš spektroskopinių duomenų ir teorinių skaičiavimų nustatyta, kad pirimidinone krūvis yra pasiskirstęs tarp *O*- ir *N*<sub>3</sub>-atomų, t.y. susidaro ambidentatinis anijonas.

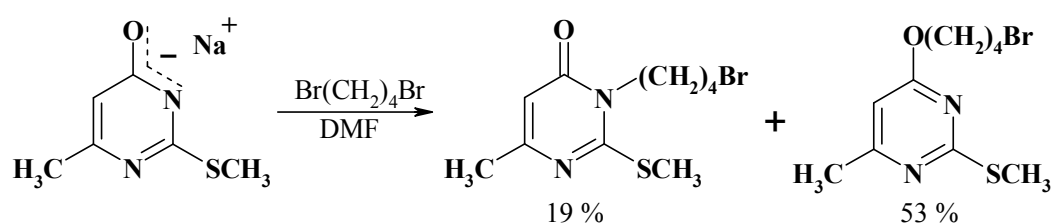
Nors deguonis turi didesnę neigiamąją krūvį, kiti veiksniai, pvz., *N*-atomo poliarizuojamumas, lemia *N*-alkilinio dominavimą. Pirimidinono anijonas DMF ir DMSO yra mažai solvatuotas ir maždaug 75 % neigiamojo krūvio pasiskirsto tarp *N*<sub>3</sub>- ir *O*-atomų, dėl to *N*<sub>1</sub>-alkilinio produktų susidaro mažiau. Be to, susidarius vandeniliniams ryšiams su tirpikliu, *N*<sub>3</sub>- ir *O*-padėtys gali būti blokuojamos. 4-Hidroksipirimidino natrio druskai reaguojant su jodmetanu *N*<sub>3</sub>-alkilinio produktų kiekis sumažėja nuo 82 % iki 59 %, o naudojant tirpiklius DMF, etanolį, vandenį – *N*<sub>1</sub>-izomerų kiekis atitinkamai didėja. Taip pat tirtas reagentų koncentracijos poveikis produktų santykiui. Pastebėta, kad

mažėjant koncentracijai  $N_3$ -alkilinimo produktų išeiga didėja. Mažesnės solvatacinės gebos tirpikliuose katijonas blokuoja  $N_3$ -atomą, todėl vyksta konkurencija tarp  $N_3$ - ir  $N_1$ -atomų.

Esant gerai solvatacijai, nueinanti grupė neturi jokios įtakos reakcijos produktams. Temperatūros poveikis (20–90 °C) neturėjo didelės reikšmės reakcijos išeigai, išskyrus tai, kad produktai galėjo skilti [7].

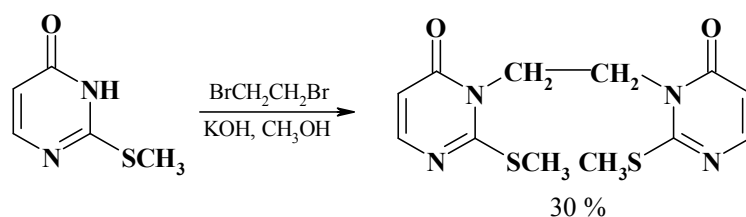
6-Metil-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono natrio druskai reaguojant su 1,4-dibrombutano pertekliumi bevandeniame DMF 25–50 °C temperatūroje susidaro *O*- ir  $N_3$ -alkilinimo produktai (dimerų susidarymo nepastebėta) [8]:

### 2.6 schema



Retais atvejais alkilinant pirimidinonus susidaro dimerai [9]. Metiltiuracilą veikiant 1,2-dibrometanu ir kalio hidroksidu metanolyje azoto atmosferoje, po 5 val. virinimo gaunamas trijų produktų mišinys, iš kurių vienas yra 1,2-bis-(2-metiltio-4-oksopirimidin-3-il)etanas:

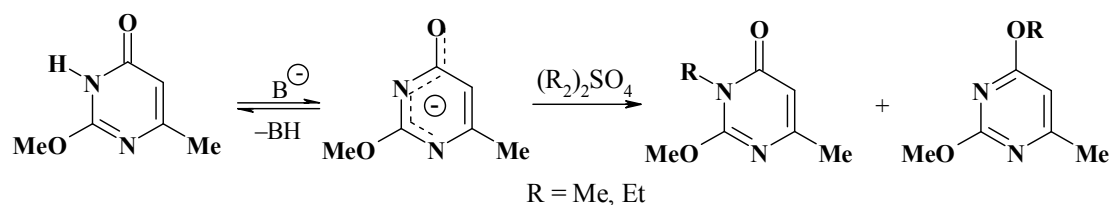
### 2.7 schema



Iš uracilų alkilinimo reakcijų žinoma, kad *N*-/*O*-alkilinimo produktų santykis mažėja didėjant alkilinimo agento kietumui. Naudojant metil- ir pirminius halogenalkanus, vyrauja  $N_1$ - ir  $N_1+N_3$  prisijungimas, o naudojant antrinius halogenalkanus arba pirminius diazoalkanus susidaro santykinai didesni *O*-alkildarinių kiekiai [10]. Pasitelkę šią informaciją, A. Gambacorta su bendraautoriais [10] siekė pritaikyti KMRB teoriją pirimidinonų alkilinimo kryptį pagrįsti. Tam buvo tirta 2-metoksi-4(3*H*)-pirimidinonų alkilinimo

priklausomybė nuo tirpiklio, katijono, bazinio agento ir alkilavimo agento prigimties. 6-Metil-2-metoksi-4(3*H*)-pirimidinoną alkilinant alkilsulfatais 0,7 M NaOH, *N*<sub>1</sub>-alkilavimo produktų neaptikta:

### 2.8 schema



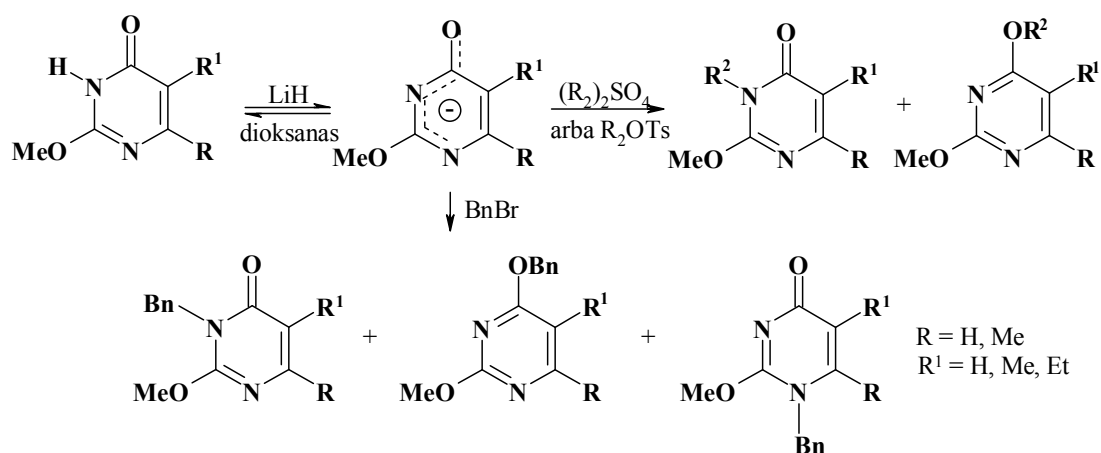
Alkilinimas pakartotas įvairiose sistemose. Naudoti tirpikliai: H<sub>2</sub>O, bevandeniai HMPT, dioksanas (šioje eilėje tirpiklių dielektrinės konstantos mažėja), baziniai agentai: šarminių metalų hidridai, hidroksidai ir karbonatai (šioje eilėje kietumas mažėja). Reakcijos su RbOH ir CsOH vyko labai greitai, o *N*<sub>3</sub>-/*O*-alkilavimo produktų santykis panašus kaip ir naudojant KOH. Gauti duomenys patvirtina KMFB teoriją: tridentatinio anijono *N*<sub>3</sub>-nukleofilinis centras sąlyginai minkštesnis už *O*-centrą. Didelės dielektrinės konstantos tirpikliuose, kur jonų poros labai laisvos, *N*<sub>3</sub>-/*O*-alkilavimo produktų santykis beveik pastovus ir nepriklauso nuo katijono kietumo. Reakcijų vykdomų bevandeniame dioksane, kur jonų poros tamprios, *N*<sub>3</sub>-/*O*-alkilavimo produktų santykis didėja didėjant katijono kietumui. Didėjant kieto–kieto atitikimui tarp metalo jono ir *O*-nukleofilinio centro palankiau veikiama minkšto–minkšto sąveika tarp alkilavimo agento ir *N*<sub>3</sub>-nukleofilinio centro. Be to, pastebėta, kad metilinimas visada vyksta greičiau ir yra chemoselektyvesnis prie *N*<sub>3</sub>-atomo negu etilinimas. Tai atitinka gerai žinomą metilgrupės minkštesnį elektrofilinį charakterį, lyginant su etilgrupe, be to įtakos turi ir erdviniai faktoriai. Kietesnėje *O*-padėtyje vyksta atitinkamai greičiau: dioksane, H<sub>2</sub>O, HMPT. Alkilavimo karbonatais dioksane rezultatai labai įvairūs, tai gali būti susiję su karbonatų tirpumu, kuris didėja eilėje nuo ličio iki kalio.

Alkilavimo sistema dioksanas–LiH yra chemoselektyvi *N*<sub>3</sub>-/*O*-alkilavimui, todėl ji buvo pasirinkta *N*<sub>3</sub>-/*N*<sub>1</sub>-alkilavimui tirti. Nustatyta, kad *C*<sub>6</sub>-padėtyje nesant metilgrupei, galimas *N*<sub>1</sub>-alkildarinių susidarymas. Alkilavimo agentais

naudoti DMS, DES, benzilbromidas (BnBr), benziltozilas (BnOTs). Reakcija su DMS vyko 25 °C temperatūroje 1 val., su kitais agentais – 60 °C temperatūroje 2 val., naudoti bevandeniai tirpikliai, reakcijos atliktos argono atmosferoje.

Alkilinant kietais reagentais selektyviai vyko  $N_3$ -alkilinimas, susidarė labai nedideli  $O$ -alkilinimo produktų kiekiai. Priešingai, naudojant minkštą reagentą – benzilbromidą, kartu su  $N_3$ -/ $O$ -alkiliniu vyko ir  $N_1$ -alkilinimas, kai  $R = H$ . Kai  $R = Me$ , dėl erdviųjų trukdymų prie  $C_6$ -atomo, alkilinant 6-metil-2-metoksi-4(3*H*)-pirimidinoną  $N_1$ -benzilintas produktas nesusidaro [10]:

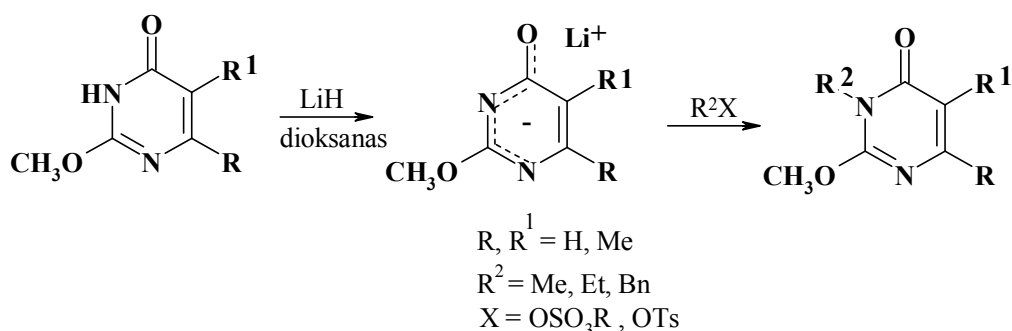
### 2.9 schema



Rezultatai gali būti paaiškinti remiantis KMRB teorija: tridentatinio anijono  $N_3$ -nukleofilinis centras sąlyginai kietesnis už  $N_1$ -nukleofilinį centrą. Dėl erdviųjų trukdymų prie  $C_6$ -atomo kietesni elektrofilai (alkilsulfatai ar tozilatatai) beveik kiekybiškai reaguoja su  $N_3$ -atomu susidarant labai nedideliems  $O$ -alkildarinių kiekiams, o reakcijose su minkštesniu benzilbromidu vyrauja  $N_1$ -alkilinti junginiai. Skirtingam dviejų azoto atomų reaktyvumui įtakos turi ne tik  $C_6$ -metilgrupės erdviniai trukdymai ir elektroniniai efektai, bet ir kiekvienam azoto atomui būdingas kietumas. Kai  $O$ -anijoninis centras yra tvirtai koordinuotas su ličio katijonu bei naudojami kieti elektrofilai mažos dielektrinės konstantos tirpikliuose, gaunamos didelės  $N_3$ -alkilinimo produktų išėigos, nes 2-metoksi-4(3*H*)-pirimidinone  $N_3$ -anijoninis centras yra kietesnis

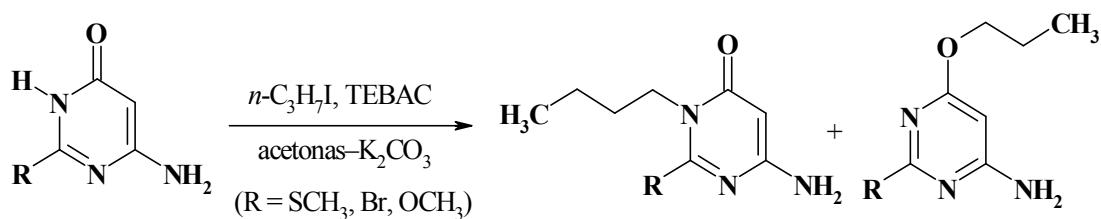
už  $N_1$ -anijoninį centrą [10]. Tęsdami 2-metoksi-4(3*H*)-pirimidinono alkilinimo chemoselektyvumo tyrimus, aukščiau minėti autoriai nagrinėjo tirpiklio ir katijono poveikį [11]. Buvo nustatyta, kad reakciją atliekant mažo poliškumo tirpiklyje (pvz., dioksane) ir naudojant kietą bazę (pvz., LiH) bei kietą elektrofilą (pvz., alkilsulfatą arba tozilatą), chemoselektyviai vyksta  $N_3$ -alkilinimas. Tai grindžiama tamprios jonų  $O_4$ -anijono ir ličio katijono poros susidarymu („nuogas“ lieka  $N_3$ -elektrofilinis centras) bei  $N_3$ -anijono kietumo padidėjimu dėl elektronų donorinės 2-metoksigrupės (padidėja atitikimas kietam alkilinimo agentui). Naudojant minkštesnius katijonus (pvz.,  $Na^+$  arba  $K^+$ ) arba minkštesnius alkilinimo agentus (pvz., BnBr) vyksta konkurencija tarp  $N_1$ - ir  $O$ -atomų. Reakcija vyksta pagal schemą [11]:

### 2.10 schema



Dauguma 2-oje padėtyje pakeistų 4(3*H*)-pirimidinonų metilinimo reakcijų vykdoma bazinėmis sąlygomis naudojant jodmetaną, dimetilsulfatą arba trimetilfosfatą. Griežtos metilinimo sąlygos dėl konkuruojančios produktų dealkilinimo reakcijos netiko alkilinimui mažiau reaktyviais alkilinimo agentais. Pirimidinonų alkilinimo tyrimams pasirinktas 2-oje padėtyje pakeistas 6-amino-4(3*H*)-pirimidinonas ir tris anglies atomus turintys *n*-jodpropanas ir propargilbromidas [12]:

## 2.11 schema



Reakcija atlikta 0,2 M tirpale, tirpikliais naudoti dichlormetanas, acetonas, acetonitrilas arba DMF, o baziniai agentais – kalio hidroksidas arba kalio druskos (karbonatas, fluoridas). Naudojant katalizatorius: ketvirtines tetraalkilamonio druskas (0,1; 0,5; 1,0 ekv. arba tik pėdsakai), tetrabutilamonio bromidą (TBAB), benziltriethylamonio chloridą (TEBAC) ir krauneterį 18-kraun-6 (0,1 ekv.) buvo tirta tarpfazinė katalizė (TFK). Palyginimui reakcija atlikta be TFK. Nustatyta, kad optimalus alkilavimo agento kiekis 1,5–2,0 ekv.

Dažniausiai reakcija vykdoma kambario temperatūroje, tačiau keliant temperatūrą reakcija greitėja, o šalutinės reakcijos nevyksta. Acetonas, acetonitrilas ir dichlormetanas yra tinkamiausi tirpikliai, o naudojant DMF gaunamos labai mažos produktų išeigos. Tolesnėms reakcijoms pasirinktas acetonas. Tinkamiausia bazė – kalio karbonatas, o su fluoridu ir hidroksidu reakcijos vyko ne iki galo.

Geriausias TFK šioms reakcijoms TEBAC (0,5 ekv.). Alkilavimo regioselektyvumui TFK prigimtis įtakos neturi. Visais atvejais aptikti du produktai:  $N_3$ - ir  $O$ -alkilinti izomerai. 6-Amino-2-metiltio-4(3H)-pirimidinono alkilavimo jodpropanu pagrindinis produktas  $O$ -alkilintas darinys ir dar susidaro  $N_3$ -propilizomero pėdsakai.  $N_3$ -Izomero procentinis kiekis šiek tiek padidėja keliant temperatūrą arba naudojant daug aktyvesnį propargilbromidą. Įdomu tai, kad TFK nėra esminis dalykas reakcijai. Tais pačiais reagentais alkilinant 2-bromdarinį taip pat dominuoja  $O$ -alkilinimas. Alkilhalogenidams reaguojant su 2-metoksidariniu maždaug vienodais kiekiais susidaro  $O$ - ir  $N$ -alkilavimo produktų mišinys, šiuo atveju TFK būtinas. Naudojant aktyvesnį propargilbromidą,  $N$ -alkilavimo procentinis kiekis truputį didesnis, reakcija šiek tiek efektyvesnė ir įvyksta po trijų valandų kambario temperatūroje arba pavirinus 45 min. Su jodpropanu reakcija kambario temperatūroje nevyksta, o



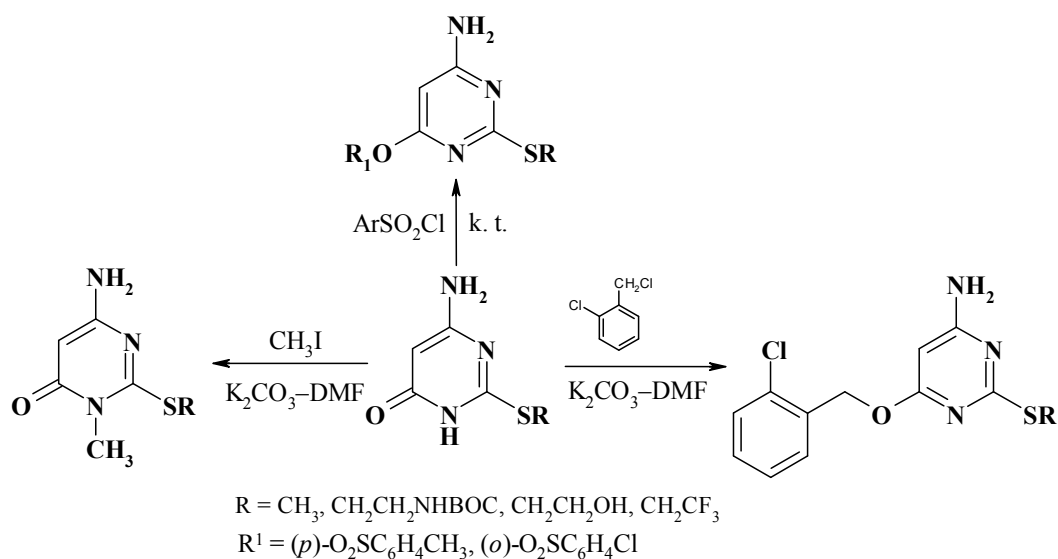
virinant produktas susidaro po 12 val. *O*-Alkilinimo dominavimą lemia erdviniai efektai, elektroniniai faktoriai, t.y. 2-padėtyje esančio pakaito poveikis kaimyninio azoto atomo reaktyvumui.

6-Amino-4(3*H*)-pirimidinono alkilnimo regioselektyvumui paaiškinti atlikti kvantiniai skaičiavimai [12]. Rezultatai parodė, kad 2-oje padėtyje esančio pakaito padėtis mažai turi įtakos karbonilgrupės deguonies atomo ( $O_4$ ) elektroninėms savybėms. Vadinasi, 2-oje padėtyje esantis pakaitas *O*-alkilnimui tiesiogiai įtakos neturi. Priešingai, *N*-alkilinimas labai priklauso nuo  $C_2$ -pakaito. 2-Metoksijunginio heteroaromatinio žiedo sistemos atomų dalinių krūvių struktūra skiriasi nuo metilsulfanil- ir bromdarinių. Nors ryšių bendras elektronų tankis mažiausias 5-metoksidarinyje, prie  $N_3$ -atomo yra šiek tiek didesnis neigiamasis krūvis ir didesnis teigiamasis krūvis prie  $C_2$ -atomo abiejose tautomerinėse formose. Nors autoriai [12] nepaisė tokių svarbių efektų, kaip tautomerinių formų solvatacija ir pereinamojo būvio krūvis, pageidaujama alkilnimo padėtis 2-oje padėtyje pakeistuose 6-amino-4(3*H*)-pirimidinonuose koreliuoja su krūvio pasiskirstymu molekulėje ir gali būti apskaičiuojama pagal pusiau empirinius kvantinius skaičiavimus.

M. Bota su bendraautoriais [13] bandė atlikti 5,6-dialkil-2-metoksi-4(3*H*)-pirimidinonų selektyvų  $N_3$ - ir  $C_4$ -alkilnimą natrio alkoksido tirpale, tačiau gavo  $N_3$ - ir  $O_4$ -alkilintų darinių mišinį. Alkilinant DMS šarminiame tirpale susidaro tik  $N_3$ -metildariniai. Švelniomis hidrolizės sąlygomis juos veikiant 5 % NaOH tirpalu gaunami 6-alkil- arba 5,6-dialkil-3-metiluracilai [13].

6-Amino-2-merkpto-4(3*H*)-pirimidinonas, turintis įvairius pakaitus prie sieros ir deguonies atomų, sintetinamas iš tiokarbamido ir etilcianacetato, esant natrio etoksidui. Veikiant gautą pirimidinoną alkilhalogenidais ir arilsulfonilchloridais bazinėmis sąlygomis susidaro atitinkami *S*-,  $N_3$ - ir *S*-, *O*-pakeisti dariniai [14]:

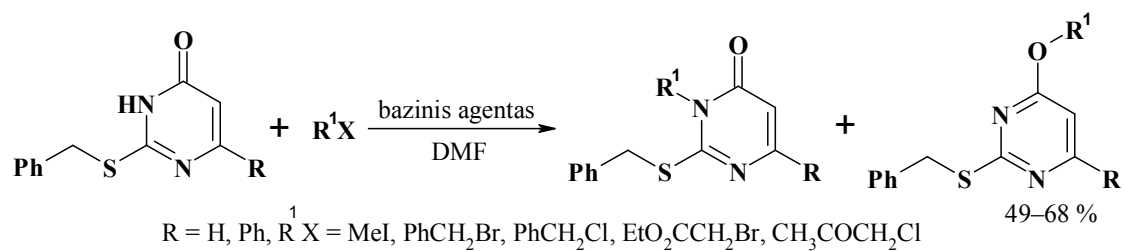
## 2.12 schema



Pažymėtina, kad, tiriamąjį junginį veikiant jodmetanu ir 2-chlorbenzilchloridu sistemoje DMF–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkilinimas vyksta skirtingai dėl nevienodų prisijungiančių radikalų erdviųjų faktorių [14].

D. Font su bendraautoriais [15] tyrė, kaip pasiskirsto alkilinimo produktai priklausomai nuo bazės – Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TMG (tetrametilguanidinas), DBU (diazobicikloundecenas). Alkilinant jodmetanu, gautas N<sub>3</sub>- ir O-alkilinimo produktų mišinys (~ 4:1). Vietoje jodmetano alkilinimui naudojant benzilbromidą arba benzilchloridą, alkilinimo produktų mišinyje vyrauja O-alkilintas darinys:

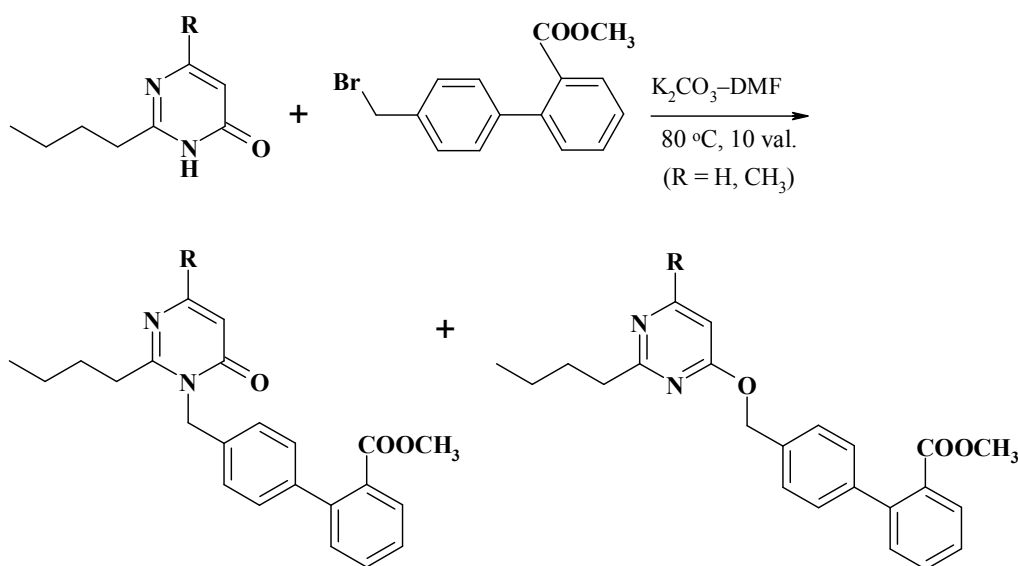
## 2.13 schema



Autorių teigimu [15], O-alkilinimas palankesnis dėl 2-tiobenzilgrupės erdviųjų trukdymų N<sub>3</sub>-pakaitų reakcijai.

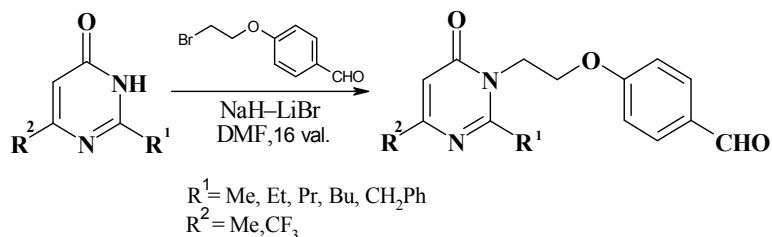
Alkilinant 6-oje padėtyje pakeistus 2-butyl-4-(3H)-pirimidinonus sistemoje DMF–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 4-(brommetil)-2'-metoksikarbonilbifenilu susidaro O- ir N<sub>3</sub>-alkilintų izomerų mišinys (santykis 1:1) [16]:

### 2.14 schema



2,6-Dipakeisti 4(3*H*)-pirimidinonai, veikiami 4-(2-brometoksi)benzaldehydu sistemose DMF–NaH arba DMF–LiBr, sudaro *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilintų junginių mišinį, kuriame dominuoja *N*<sub>3</sub>-alkilintas darinys (mišinys atskiriamas chromatografiškai) [17]:

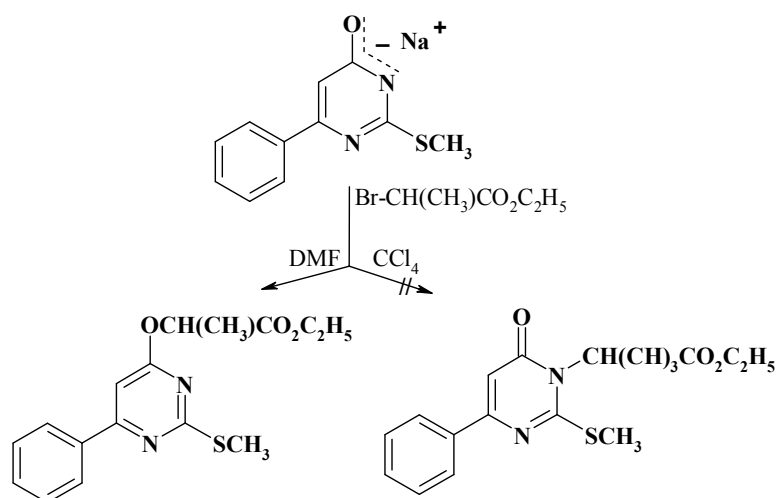
### 2.15 schema



#### 2.1.1.2. Alkilinimas halogenalkanų rūgščių dariniiais (esteriais, amidais, nitrilais)

Reaguojant 6-fenil-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinonui su 2-brometilpropanoatu (butanoatu) bevandeniame metanolyje ir naudojant bazinį agentą natrio metoksidą susidaro esteriai [18]. Alkilinant 2-metilsulfanil-6-fenil-4(3*H*)-pirimidinono druskas susidaro *N*<sub>3</sub>- ir *O*-izomerai arba jų mišinys:

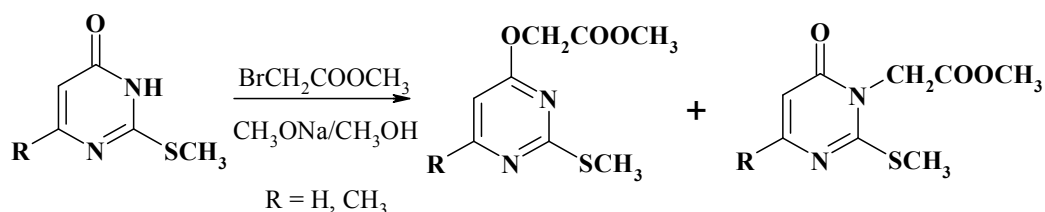
## 2.16 schema



Tiriant ambidentatinio 2-alkilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono alkilinio selektyvumą, naudota 2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono natrio druska ir du aprotoniniai tirpikliai – nepolinis tetrachlormetanas ir dipolinis DMF. *N*<sub>3</sub>-Atomo alkilinimas 2-bromopropano rūgšties etilesteriu tetrachlormetane nevyko. Autorių [18] teigimu, dėl erdvinių trukdymų alkilinimas dimetilformamide vyko tik dalyvaujant *O*<sub>4</sub>-atomui.

4 val. virinant 6-oje padėtyje pakeistus 2-metilsulfanil-4-(3*H*)-pirimidinonus su bromactorūgšties metilesteriu sistemoje CH<sub>3</sub>OH–CH<sub>3</sub>ONa gaunami vienodi kiekiai *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilizomerų, kurie išskiriami kolonėline chromatografija, o *N*<sub>1</sub>-alkilintas izomeras nesusidaro [19]:

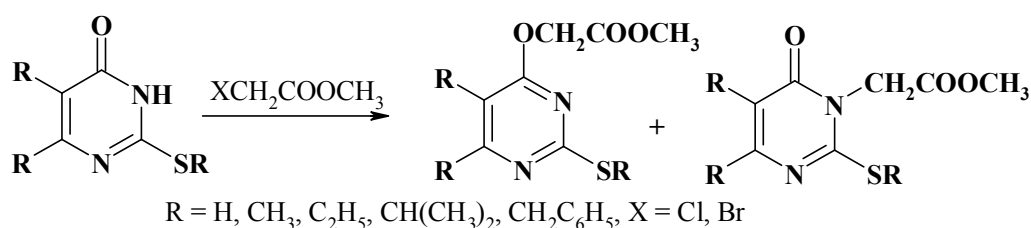
## 2.17 schema



P. Vainilavičius su bendraautoriais [20] tęsdami darbus tyrė kai kurių veiksnių įtaką 4(3*H*)-pirimidinonų alkilinio chlor- ir bromacto rūgščių metilesteriais regioselektyvumui. Buvo iškelta prielaida, kad pirimidino žiede 2-oje ir 5-oje padėtyse esant dideliems pakaitams, dėl erdvinių trukdymų pasikeis *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilinio produktų santykis. Bromactorūgšties metilo esteriu alkilinant įvairius pakaitus turinčius pirimidinonus sistemoje CH<sub>3</sub>OH–

CH<sub>3</sub>ONa, nustatyta, kad izomerų santykiui anijono struktūra įtakos beveik neturi.

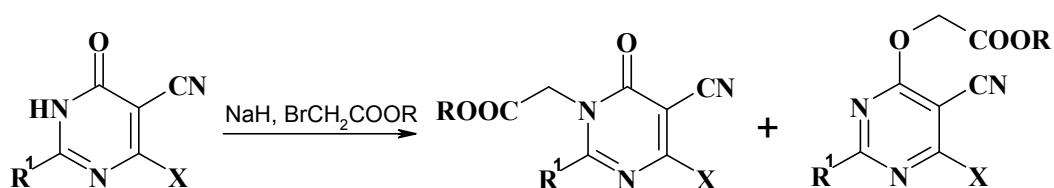
### 2.18 schema



Ambidentatinių anijonų alkilinimui didelės įtakos turi tirpiklio prigimtis. Atlikus bandymus su įvairiais tirpikliais, nustatyta, kad nepoliniuose arba mažai poliniuose aprotoniniuose tirpikliuose (anglies tetrachloride, dioksane, tetrahidrofurane, toluene) susidaro tik *N*<sub>3</sub>-izomeras. Išimtis – dietileteris, kuriame gauti *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilizomerai (1:4). Daugiau *O*-izomerų susidaro aprotoniniuose dipoliniuose tirpikliuose, acetone ir acetonitrile (1:3 ir 1,4:1). DMF ir HMPT susidaro tik *O*-izomerai. Taip pat pastebėta, kad didėjant katijono spinduliui didėja ambidentatinių anijonų geba reaguoti su centru, kurio elektroneigiamas tankis didžiausias. Alkilinant 4(3*H*)-pirimidinonus bromactorūgšties metilo esteriu ir kaip bazę ir tirpiklį naudojant trietilaminą, o kaip tarpfazinį katalizatorių – tetrabutilamonio bromidą, reakcija vyksta regioselektyviai prie deguonies atomo. Šiuo atveju reakcijos regioselektyvumas priklauso nuo temperatūros: 10–60 °C temperatūroje susidaro tik *O*-izomerai, keliant temperatūrą – ir *N*<sub>3</sub>-izomerai. 2-Alkilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinonus veikiant α-halogenactorūgščių metilesteriais *N*<sub>1</sub>-izomerai neišskiriami [20].

5-Cian-2-metil-6-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinoną alkilinant metil- arba *t*-butilbromacetatais, esant natrio hidridui, *O*-/*N*-alkilintų produktų santykis ir reakcijos laikas priklauso nuo naudojamo tirpiklio prigimties: naudojant dimetoksietaną arba tetrahidrofuraną vyrauja *N*-alkilinimas, o DMF – daugiau susidaro *O*-izomero [21]:

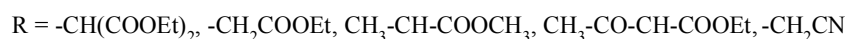
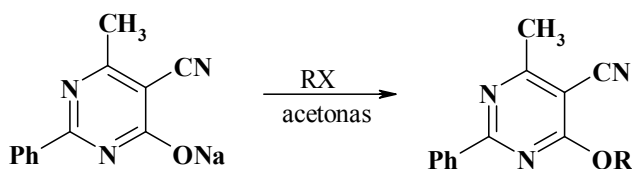
## 2.19 schema



Alkilinant 2-*t*-butil- ir 2-fenil-5-cian-6-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinonų, nepriklausomai nuo tirpiklio, susidaro tik *O*-alkilinti produktai [21].

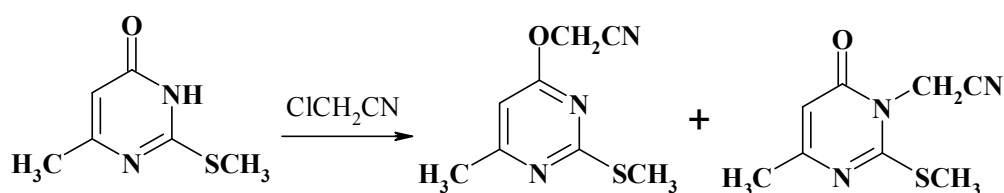
Veikiant 5-cian-6-metil-2-fenil-4-(3*H*)-pirimidinono natrio druską įvairiais alkilimo agentais (dietilbrommalonatu, chloracto rūgšties etilesteriu arba nitrilu, 2-brompropano rūgšties metilesteriu, acetilbromacto rūgšties etilesteriu) susidaro *O*-alkilimo produktai [22]:

## 2.20 schema



V. Sederavičiūtė ir P. Vainilavičius [23] tyrė 6-metil-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono alkilinimą chloracetonitrilu įvairiuose tirpikliuose:

## 2.21 schema



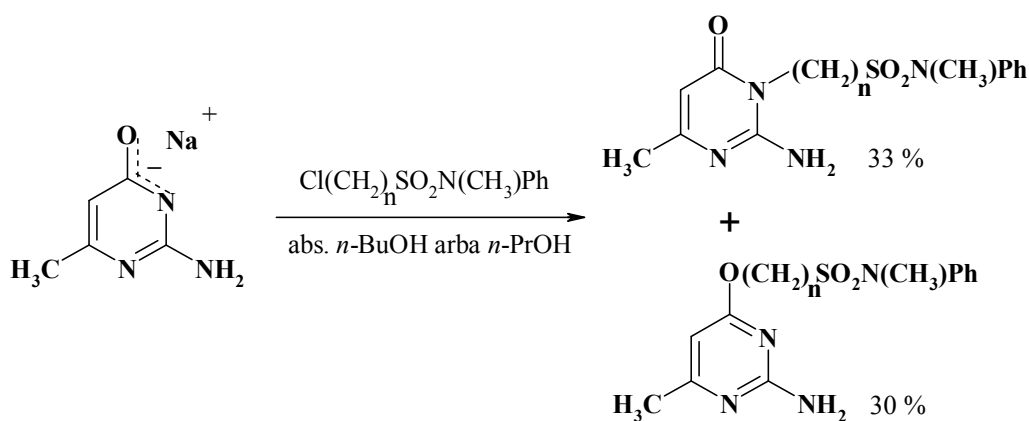
Alkilinant dioksane ir THF, kaip ir halogenactorūgščių esteriais, selektyviai susidaro *N*<sub>3</sub>-izomeras. Reakcija anglies tetrachloride nevyko, o acetone susidaro abiejų izomerų mišinys (~1:1). Alkilinant sistemoje CH<sub>3</sub>ONa-CH<sub>3</sub>OH susidaro produktų mišinys, kurio komponentų išskirti nepavyko. Pirimidinono natrio druskos alkilinimas chloracetonitrilu HMFT priklauso nuo temperatūros: esant žemai temperatūrai (0–5 °C) susidaro tik

*O*-izomeras, o 20 °C temperatūroje – *O*- ir *N*<sub>3</sub>-izomerų mišinys (2:1). Nei vienu alkilimo atveju neaptiktas *N*<sub>1</sub>-izomeras [23].

### 2.1.1.3. Alkilinimas rūgščių amidais arba halogenanhidridais

2-Amino-6-metil-4(3*H*)-pirimidinono natrio druską veikiant 3-chlorpropilsulfon-(*N*-fenil-*N*-metil)amidu verdančiame bevandeniame *n*-butanolyje arba *n*-propanolyje po 20 val. virinimo susidaro *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilimo produktų mišinys, kuris atskiriamas frakcinio kristalinimo būdu [24]:

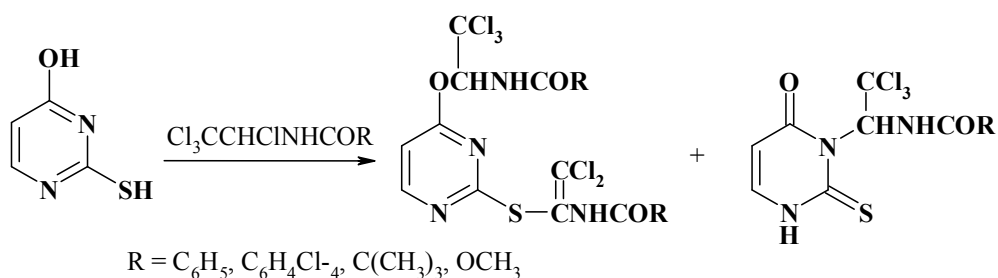
#### 2.22 schema



Iš reakcijos mišinio dar išskiriama ~50 % pradinės nesureagavusios pirimidinono natrio druskos. *O*- ir *N*<sub>3</sub>-Alkilimo produktai gauti ir iš 4,6-dimetil-2(1*H*)-pirimidinono druskos verdančiame abs. *n*-butanolyje arba *n*-propanolyje po 40 val. virinimo su 4-chlorbutilsulfon-(*N*-fenil-*N*-metil)amidu, išeigos atitinkamai 3 % ir 28 % [24].

2-Tiouracilą 0 °C temperatūroje veikiant karboksirūgščių 1,2,2,2-tetrachloretilamidais sistemoje acetonitrilas–trietilaminas arba 20 °C temperatūroje vandens–acetono–natrio hidroksido tirpale gaunami *S*-, *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilinti dariniai [25]:

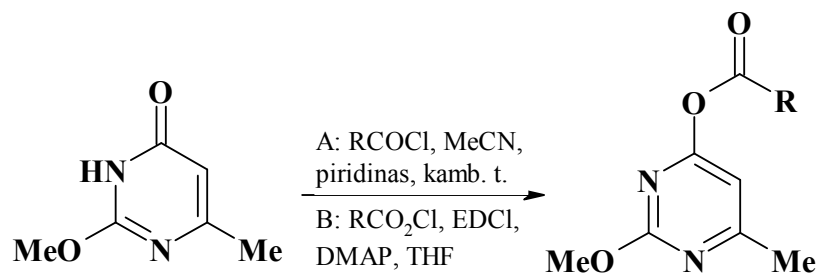
## 2.23 schema



Alkilinant 2-metiltiouracilą, esant trietilamino, susidaro tik vienas *O*-alkilinimo produktas [25].

6-Metil-2-metoksi-4(3*H*)-pirimidinoną acilinant acilchloridais gaunami *O*-acilinti dariniai. Kondensacijos reakcijoje naudoti ir kiti reagentai – aromatinės rūgštys sistemoje THF–EDCl, taip pat gautos geros produktų išeigos [26]:

## 2.24 schema



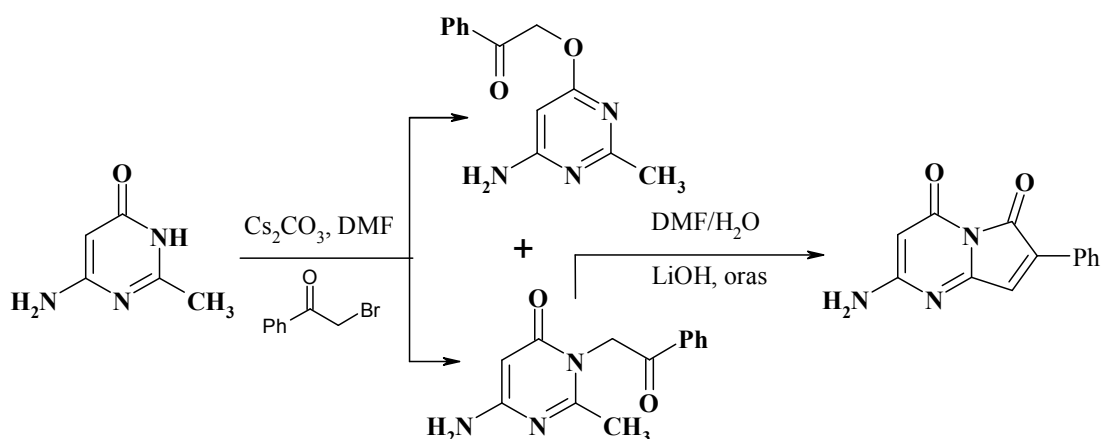
R = Ph, Me, *p*-Ph-OCH<sub>3</sub>, *p*-Ph-CH<sub>3</sub>, *p*-Ph-Cl, *p*-Ph-I, *p*-Ph-F, *m*-Ph-NO<sub>2</sub>, *m*-Ph-OMe

### 2.1.1.4. Alkilinimas $\omega$ -halogenketonais

J. Gao ir kt. [27] tyrė 6-amino-2-metil-4(3*H*)-pirimidinono alkilinimą  $\omega$ -bromacetofenonais. Baziniu agentu naudojant cezio karbonatą DMF susidaro *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilinimo produktų mišinys (~ 1:1), alkilinant sistemoje DMF–NaH didėja *O*-alkildarinio išeiga (~ 2:1), o naudojant THF alkilinimo produktai nesusidaro.



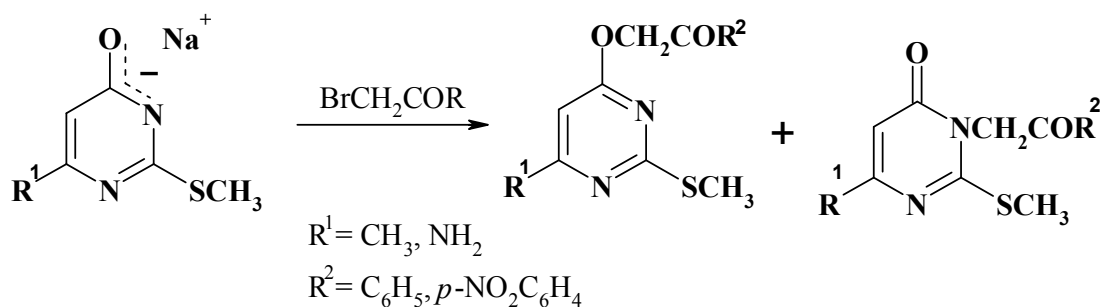
## 2.25 schema



Naudojant ličio hidroksidą DMF arba THF, reakcijos atliekamos atviruose induose. Dėl atmosferos deguonies poveikio *N*-fenacilintam dariniui susidaro šalutinių junginių: biciklinis imidas arba atitinkamas akrilo rūgšties darinys [27].

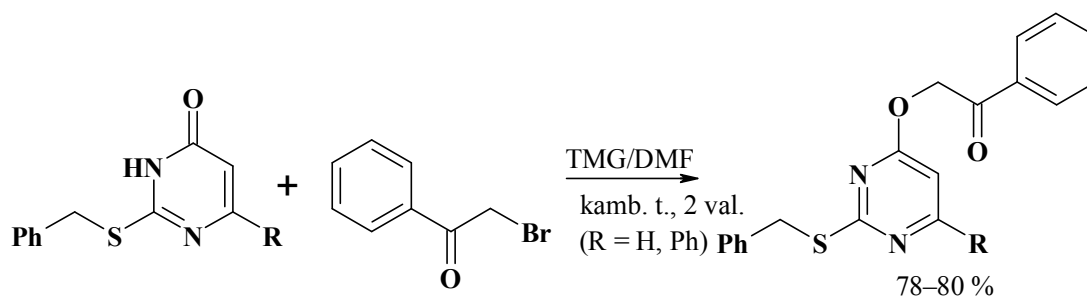
Alkilinant 6 pakeistų 2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinonų natrio druskas  $\omega$ -brom- ir *p*-nitro- $\omega$ -bromacetofenonais susidaro tik *O*-alkilinimo produktai, kurių išeiga 94–97 %. Alkilinant 6-amino-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinoną  $\omega$ -bromacetofenonu gautas tik *N*<sub>3</sub>-izomeras (išeiga 96 %) [28]:

## 2.26 schema



5-Cian-6-metil-2-fenil-4-(3*H*)-pirimidinono natrio druską veikiant chloracetonu arba  $\omega$ -bromacetofenonu susidaro tik *O*-alkilinimo produktai [22]. Analogiškas rezultatas stebimas 2-benzilsulfanil-6-fenil-4(3*H*)-pirimidinoną veikiant  $\omega$ -bromacetofenonu (*N*-alkilintų darinių išskirti tik pėdsakai) [15]:

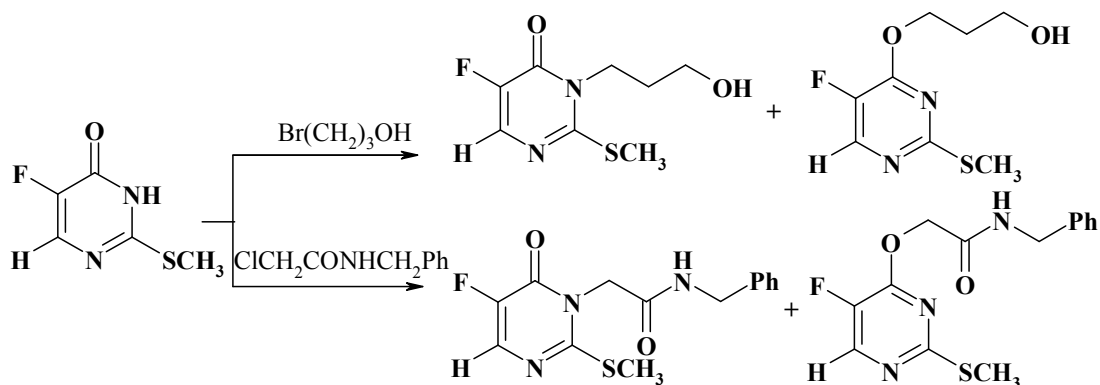
## 2.27 schema



### 2.1.1.5. Sąveika su halogenalkanoliais

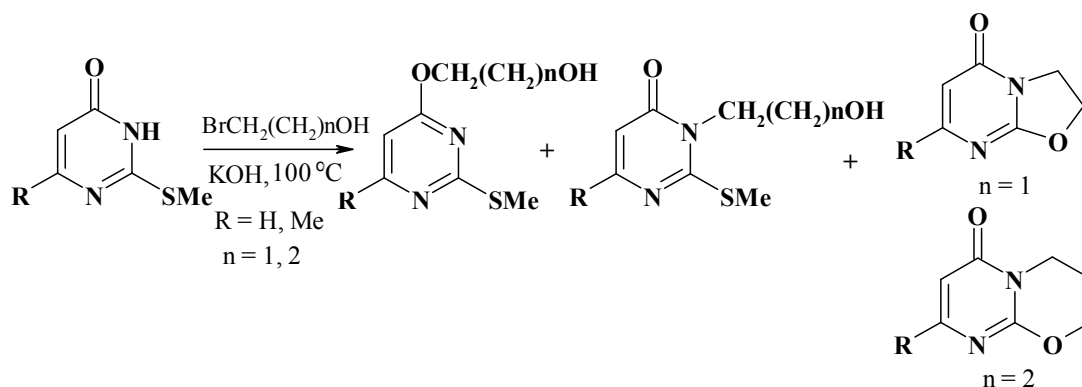
5-Fluor-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinoną alkilinant 3-bromopropanoliu arba *N*-benzilchloracetamidu sistemoje DMF–KOH susidaro *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilinimo produktų mišinys [29]:

## 2.28 schema



2-Metilsulfanil-4(3H)-pirimidinonus alkilinant 2-brometanoliu sistemoje CH<sub>3</sub>OH–KOH išskirtas trijų junginių mišinys: *O*- ir *N*<sub>3</sub>-(2-hidroksietil)izomerai bei oksazolo[2,3-*b*]pirimidinonas:

## 2.29 schema



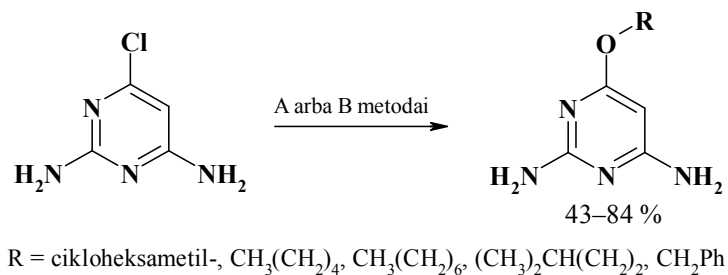
Pakeitus metanolį DMF daugiau susidaro *O*-alkildarinio. Panašūs rezultatai gaunami 2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinonus veikiant 3-brompropanoliu [30].

### 2.1.2. Tiesioginė *O*- ir *N*-pakeistų 4(3*H*)-pirimidinonų sintezė

#### 2.1.2.1. Funkcinių grupių pakeitimo reakcijos

*O*-alkilintų darinių sintezė iš pakeistų 4-chlorpirimidinų. Reaguojant 4-chlor-2,6-diaminopirimidinui su atitinkamais natrio alkoksidais (ROH, NaH, DMSO, 80 °C (A metodas), arba ROH, Na, 150 °C (B metodas)) susidaro *O*-pakeisti pirimidinai [31]:

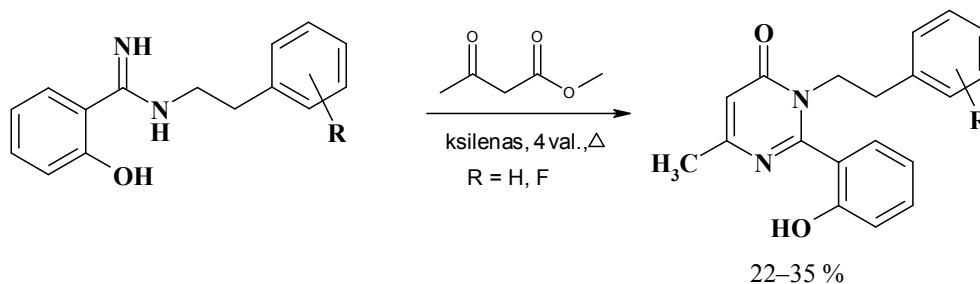
## 2.30 schema



### 2.1.2.2. $\beta$ -Oksoalkildarinių ir amidinų kondensacijos reakcijos

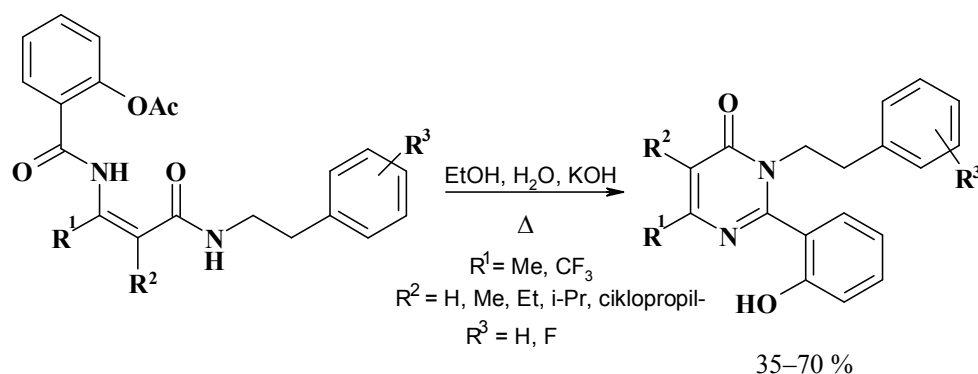
Kondensuojant amidinus su 3-oksobutano rūgšties metilesteriu gaunami  $N_3$ -pakeisti dariniai [32]:

#### 2.31 schema



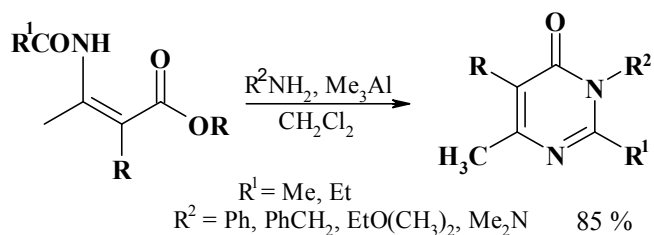
Dideli pakaitai ši sintezės būdą apsunkina. Didesni produktų kiekiai gaunami enaminoamidus virinant 12 val. etanolio ir vandens mišinyje su KOH:

#### 2.32 schema



$N$ -pakeistus pirimidinonus galima sintetinti ir iš  $\beta$ -ketoesterių, rūgščių anhidridų, trimetilaliuminio ir įvairių pirminių aminių. Pvz., veikiant 5 val. kambario temperatūroje enamido esterį 3 ekv. dimetilaliuminio amidu, kuris susidaro reakcijos mišinyje iš trimetilaliuminio ir atitinkamo amino, gaunamas atitinkamas pirimidinonas [3]:

#### 2.33 schema

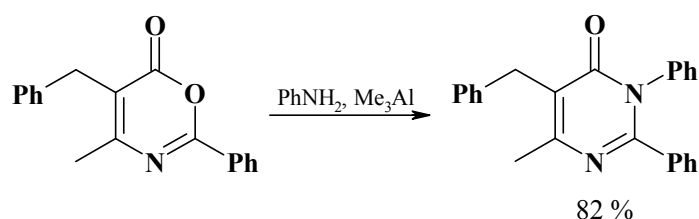


Reakcijos išeiga priklauso nuo dimetilaluminio amido kiekio – jeigu imamas 1 ekv., po reakcijos vykdymo 23 val. kambario temperatūroje gaunama 50 % produkto išeiga, kuri nepasikeitė ir 6 val. pavirinus reakcijos mišinį, o naudojant 2 ekv. dimetilaluminio amido ir reakciją vykdant 20 val. – produkto išeiga 87 %. Išeiga nepriklauso nuo pakaito dydžio – naudojant įvairius pirminius aminus, taip pat ir junginius, turinčius didelius pakaitus, pavyzdžiui, aromatinius aminus, cikloheksilaminą – susidaro dideli reakcijos produktų kiekiai.

### 2.1.2.3. Reciklizacijos reakcijos

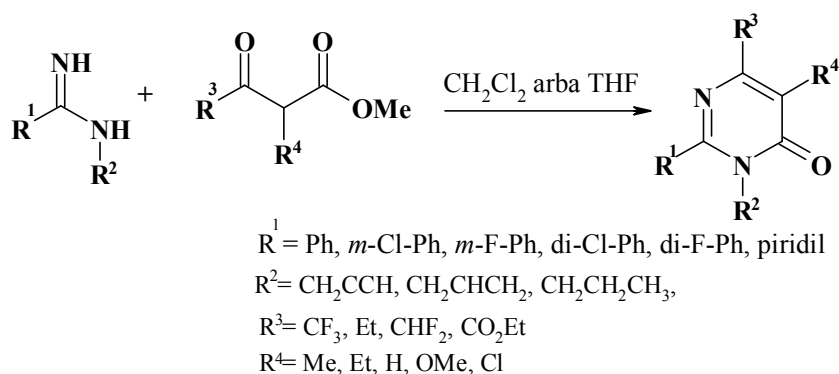
Iš oksazinono, anilino ir trimetilaluminio (reakcija vykdoma 1 val. kambario temperatūroje) susidaro pirimidinonas [3]:

#### 2.34 schema



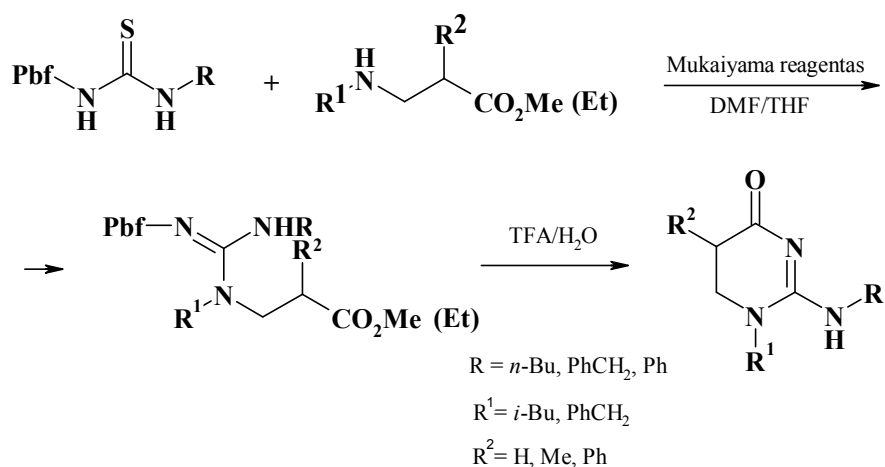
3-oje padėtyje pakeisti 6-trifluormetil-4(3*H*)-pirimidinonai gali būti sintetinami iš *N*-monopakeistų amidinų ir trifluoracetoacetato esterių: reakcija vykdoma THF arba dichlormetane 40–60 °C temperatūroje 3 dienas [33]. Šiuo būdu gauto produkto išeiga didesnė negu gauto tiesiogiai alkilinant atitinkamą pirimidinoną. Buvo tirtas tirpiklio poveikis: naudotas acetonitrilas, dimetilformamidas, metanolis, etilacetatas. Didžiausia produkto išeiga gauta naudojant dichlormetaną (~60 %), mažiausia – etilacetatą (~30 %). Reakcijos išeiga priklauso ir nuo naudojamų amidinų. Jei amidinų pakaitai yra elektronų akceptorai, tai produkto išeiga bus mažesnė [33]:

### 2.35 schema



Pakeisti Pbf-aktyvinti tiokarbamidai (Pbf: 2,2,4,6,7-pentametildihydrobenzofuran-5-sulfonyl-) reaguoja su *N*-alkilintais  $\beta$ -aminorūgščių esteriais sudarydami tarpinius guanidino darinius, kurie, veikiami TFA, virsta 4(3*H*)-pirimidinonais. Pbf-grupes turintys tiokarbamidai gaunami tiesiogiai Pbf-izotiocianatą veikiant atitinkamais alkilaminais ir anilinais verdančiame dichlormetane.  $\beta$ -Aminorūgščių esteriams reaguojant su benzaldehidu, izobutilaldehidu arba *n*-butilaldehidu, esant  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , susidaro *N*-alkilintų  $\beta$ -aminorūgščių esteriai. Pakeistus tiokarbamidus veikiant *N*-alkilintais  $\beta$ -aminorūgščių esteriais kambario temperatūroje THF–DMF sistemoje, esant Mukaiyama reagentui (2-chlor-1-metil-piridinijodidui), susidaro tarpiniai guanidino dariniai, kuriuos paveikus 95 % TFA vandeniniu tirpalu pašalinama Pbf-grupė ir vyksta ciklizacijos reakcija [34]:

### 2.36 schema

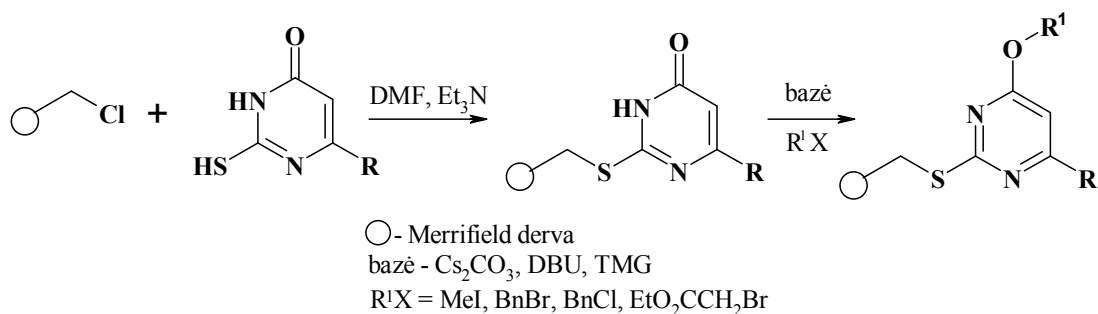


#### 2.1.2.4. Kietafazė alkilintų pirimidinonų sintezė

Dažnai taikomu kombinatorinėje chemijoje kietafazės sintezės būdu galima sintetinti įvairius pirimidinonų darinius. Šis būdas leidžia iš karto susintetinti daugybę junginių ir kurti jų katalogus. Tokia sintezė turi daug privalumų: galima naudoti dideles reagentų koncentracijas, eliminuojama tarpinių junginių gryninimo stadija, nes priemaišos ir reagentų perteklius tiesiog nuplaunami nuo kietos fazės, reakcija mažiau kenksminga aplinkai ir yra galimybė automatizuoti procesą [35].

2-Merkaptopirimidinonas pasirinktas kaip pirmtakas įvairių pakeistų pirimidinų kietafazei sintezei pagal žinomas metodikas tirpaluose. 2-Merkapto-4-pirimidinono tiolio grupė sujungiama su polimeriniu pagrindu (Merrifield derva), po to vyksta *O*-alkilinimo reakcija su įvairiais alkilhalogenidais [36]:

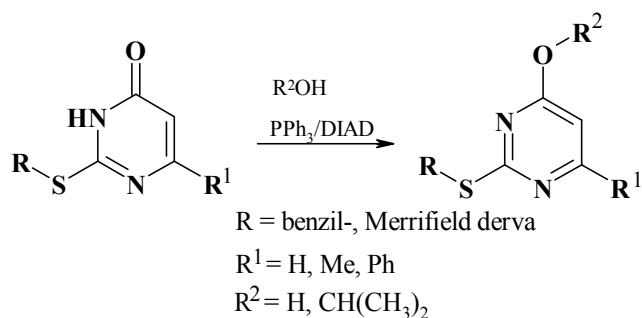
#### 2.37 schema



M. Botta su bendraautorais [36] pasirinko kietafazę sintezę biologiškai svarbiems 6-oje padėtyje pakeistiems uracilams ir pirimidinams sintetinti. *C*-5 ir *C*-6 pakeisti pirimidinonai yra biologiškai aktyvūs junginiai ir gali būti vartojami priešvirusinėje chemoterapijoje.

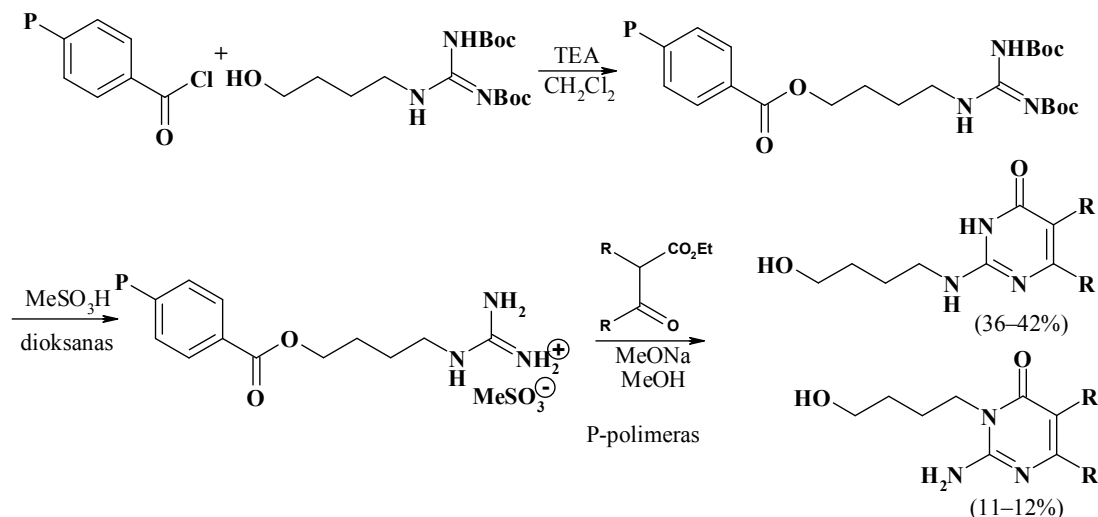
*O*-Alkilintą 2-alkilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinoną galima gauti ne tik vykdant aukščiau aprašytą *O*-alkilinimą bazinėmis sąlygomis, bet ir 4(3*H*)-pirimidinonus veikiant alkoholiais Mitsunobu reakcijos sąlygomis [37]:

### 2.38 schema



6-oje padėtyje pakeistus izocitozino junginius galima gauti dviem būdais: 2-metoksi- arba 2-metiltiopirimidinonus virinant su amido pertekliumi tetrahidronaftaline arba kondensuojant guanidinus su  $\beta$ -ketoesteriais. Pirmasis būdas atmestas dėl vykstančių šalutinių reakcijų – naudoti aminoalkoholius netikslinga, nes kartais nukleofilinis pakeitimas vyksta 4-oje žiedo padėtyje, todėl antrasis būdas šiuo atveju tinkamesnis. Pirmiausia imobilizuojama *N*-(4-hidroksibutil)guanidino grupė (kad neliktų laisvos alkoholio grupės), vėliau kondensuojant su įvairiais  $\beta$ -ketoesteriais, esant natrio metoksidui metanolyje, pašalinamos aminogrupę apsaugančios grupės. Šiomis sąlygomis atskyla polimeras:

### 2.39 schema



Kitas šių autorių [35] tyrimo objektas buvo netirpus, mechaniškai patvaraus, hidrofobiško, inertiško reakcijos sąlygoms polimero, kurį būtų lengva atskirti ir kuris brinktų organiniuose tirpikliuose, parinkimas. Tyrimams



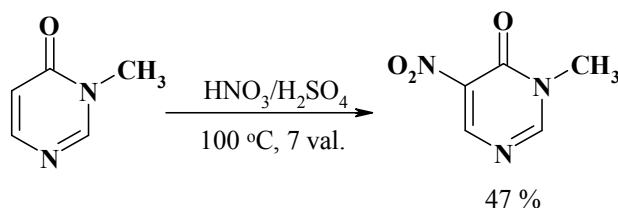
pasirinktos įvairios komercinės dervos. Nustatyta, kad dideli pakaitai, pavyzdžiui, Boc (*t*-butoksikarbonilas), turi įtakos *O*-/*N*-selektyvumui. Atskirtas nuo dervos produktas gryninamas chromatografiškai. Pirmosios sintezės nelabai pavyko dėl dviejų priežasčių – pirma, norint padidinti produkto išeigą teko modifikuoti komercinę dervą; antra, kad įvyktų ciklizacija, reikalingos griežtos sąlygos.

## 2.2. Alkilintų 4(3*H*)-pirimidinonų cheminės savybės

### 2.2.1. Pirimidinono junginių S<sub>E</sub> reakcijos

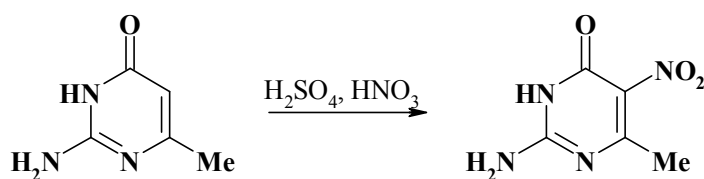
Nitrinant *N*-metil-4(3*H*)-pirimidinoną su rūkstančia HNO<sub>3</sub> ir 18 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> susidaro 5-nitropirimidinonai [38]:

#### 2.40 schema



Panašiai azoto ir sieros rūgščių mišiniu nitrinamas 2-amino-6-metil-4(3*H*)-pirimidinonas [39]:

#### 2.41 schema

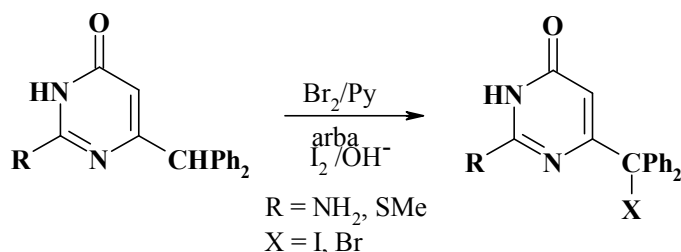


Neįprastai vyksta 2-amino-6-chlor-4(3*H*)-pirimidinono nitrinimas koncentruotos–rūkstančios azoto ir sieros rūgščių mišiniu: vietoj 2-amino-6-chlor-5-nitro-4(3*H*)-pirimidinono, plačiai naudojamo pirmtako pteridinių sintezei, gaunamas necikliztuotas *gem*-dinitro junginys [40].

Darbe [6] aprašyta 5-halogendarinių sintezė iš 4(3*H*)-pirimidinonų arba *N*<sub>3</sub>-alkilintų darinių, kurie veikiami halogenais acto rūgštyje. Brominant 2-amino-

6-metil-4(3*H*)-pirimidinonus gaunami 2-amino-5-brom-6-metil-4(3*H*)-pirimidinonai [41]. Pažymėtina, kad naudojant bromą piridine arba jodą šarmuose į 2-oje padėtyje pakeistus 6-benzil-4(3*H*)-pirimidinonus halogeną galima įvesti tik į benzilgrupę [42]:

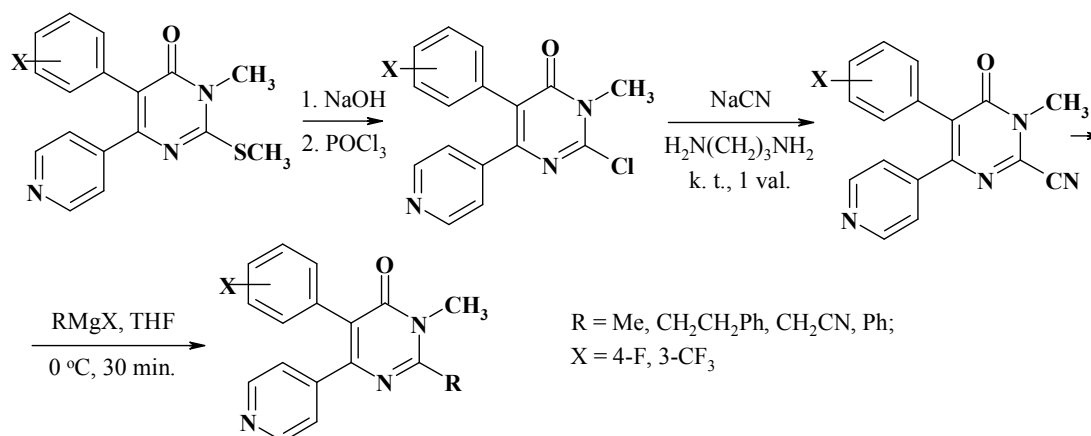
### 2.42 schema



### 2.2.2. Pirimidinono junginių S<sub>N</sub> reakcijos

Įvairūs 2-oje padėtyje pakeisti 3-metil-4(3*H*)-pirimidinonai gaunami iš atitinkamo 2-metilsulfanildarinio. Iš pradžių vykdoma šarminė 2-metilsulfanilgrupės hidrolizė, hidroksidarinio chlorinimas ir 2-chloratomo keitimas ciangrupe. Galiausiai 2-ciandarinys veikiamas Grinjaro reagentais ir susidaro atitinkami 2-oje padėtyje pakeisti 4(3*H*)-pirimidinonai [43]:

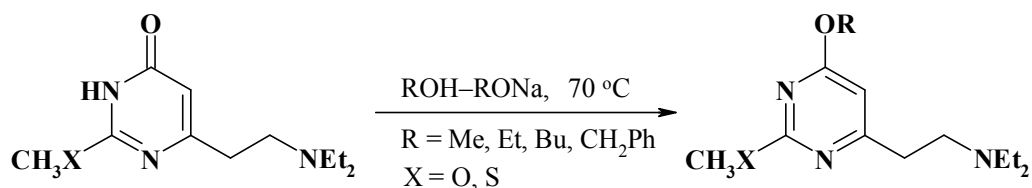
### 2.43 schema



Pirimidinonų C-4 hidroksi- (okso-) grupę galima tiesiogiai ir selektyviai pakeisti, kai C-2 padėtyje yra nueinanti grupė. Pirimidinonas, veikiamas natrio

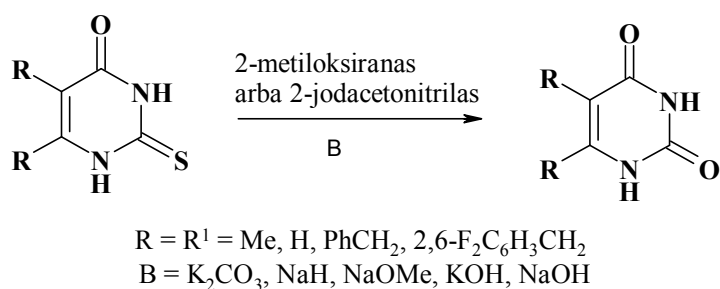
alkoksido pertekliumi, selektyviai sudaro C-4 pakeistą junginį. Įprastas tokiomis reakcijos sąlygomis C-2 *trans*-alkoksilinimas nevyksta [44]:

#### 2.44 schema



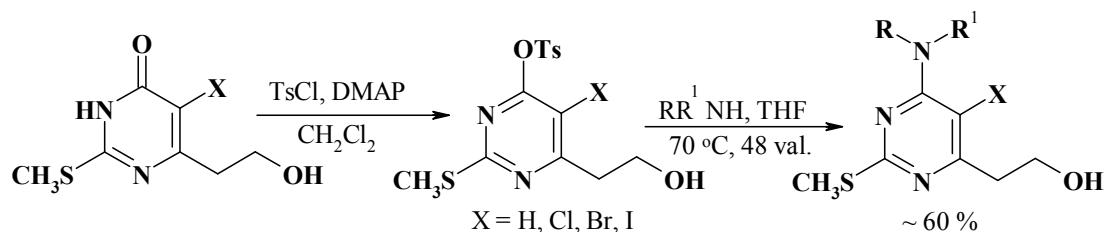
2-Chloracto rūgščiai reaguojant su 2-merkpto-1,2,3,4-tetrahidro-4-pirimidinonu vandeniniame tirpale gaunami tetrahidropirimidin-2,4-dionai. Nustatyta, kad 2-metiloksiranas ir 2-jodacetonitrilas taip pat gali desulfurizuoti tokio tipo junginius, kai reakcija atliekama alkoholyje bei kituose protoniniuose tirpikliuose [45]:

#### 2.45 schema



2-Metilsulfanil-4-dialkilaminopirimidinus galima gauti 4(3*H*)-pirimidinonus veikiant TsCl, o po to įvairiais aminais (paminėta apie 30 skirtingų pakaitų) [46]:

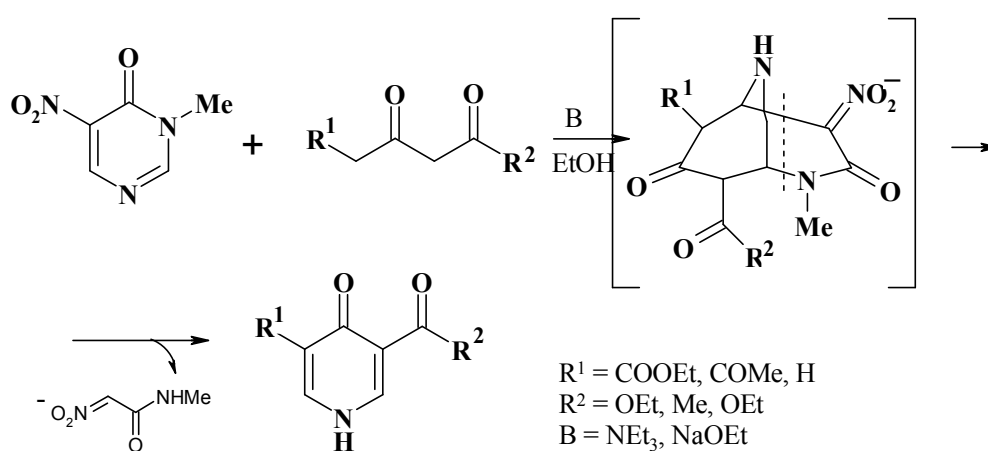
#### 2.46 schema



### 2.2.3. 4(3H)-Pirimidinonų žiedo transformacijos reakcijos

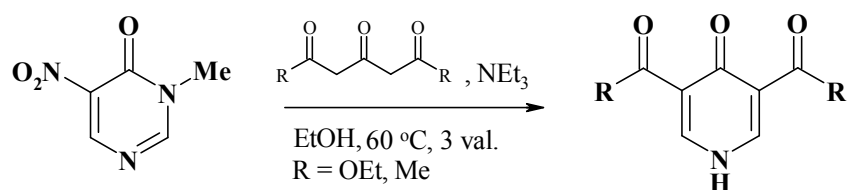
3-Metil-5-nitro-4(3H)-pirimidinoną bazinėmis sąlygomis veikiant 1,3-dikarbonilniais junginiais, turinčiais dvi aktyvias metileno grupes, jau 60 °C temperatūroje susidaro 3,5-difunkciniai 4(1H)-piridinonai. Reakcija prasideda elektronų deficitinės 2- arba 6-padėties enoliato anijono ataka – susidaro tarpinis biciklinis junginys. Po to vyksta nitroacetamido anijono eliminavimas ir susidaro piridonas [47]:

#### 2.47 schema



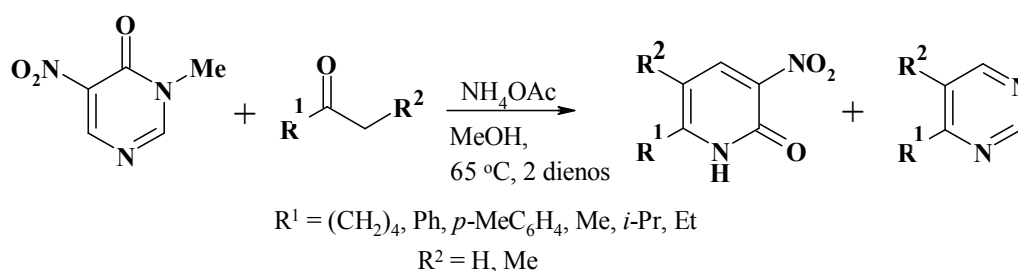
Panašiai piridonas gaunamas iš nitropirimidinono veikiant dietilacetono dikarboksilatu [38]:

#### 2.48 schema



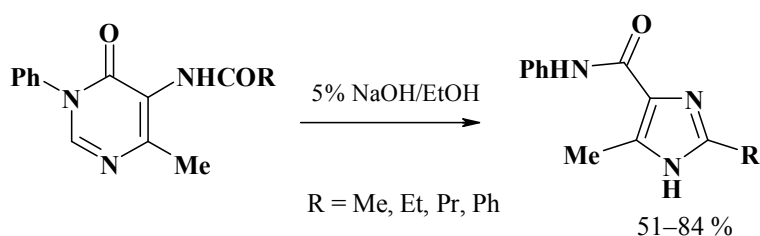
Naudojant amonio druskas, nitropirimidinonas reaguoja su įvairiais ketonais sudarydamas du produktus: 6-fenil-3-nitropiridin-2(1H)-oną bei 4,5-dipakeistą pirimidiną [38]:

### 2.49 schema



5-Acilamino-3-fenil-6-metil-4(3*H*)-pirimidinoną veikiant natrio šarmo etanoliniu tirpalu gaunamas 2-oje padėtyje pakeistas 5-metil-4-fenilkarbamoil-1*H*-imidazolas [48]:

### 2.50 schema



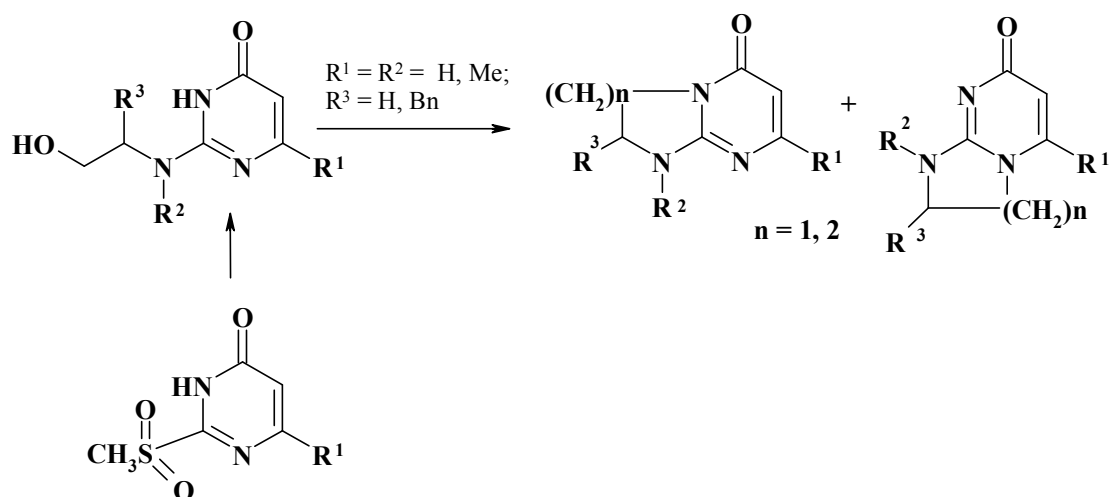
#### 2.2.4. 4(3*H*)-Pirimidinonų šoninės grandinės ciklokondensacijos reakcijos

Įvairūs pakeisti 4(3*H*)-pirimidinonai yra tinkami pirmtakai bi- ir policiklinių junginių sintezei. Priklausomai nuo šoninio pakaito padėties gali susidaryti įvairios kondensuotos heterociklinės sistemos.

##### 2.2.4.1. Imidazo- ir pirimido[1,2-*a*]pirimidinų sintezė

2-Metilsulfonil-4(3*H*)-pirimidinonus veikiant įvairiais  $\beta$ - ir  $\gamma$ -aminoalkoliais vyksta *ipso*-pakeitimas, po to – rūgštinė hidrolizė ir galiausiai ciklizacija Mitsunobu reakcijos sąlygomis, susidaro imidazo- ir pirimido[1,2-*a*]pirimidin-5-onai bei imidazo- ir pirimido[1,2-*a*]pirimidin-7-onai [49].

### 2.51 schema



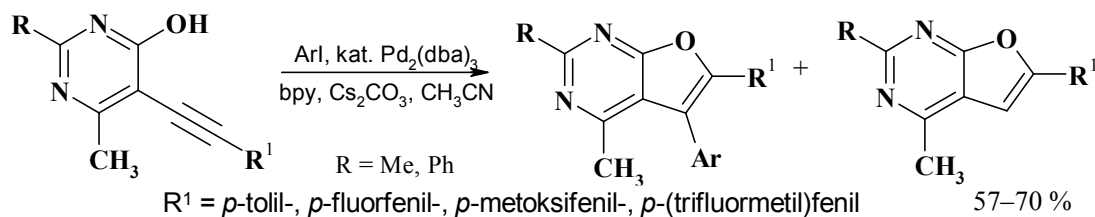
#### 2.2.4.2. Furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezė

Galima išskirti kelis furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės iš pakeistų 4(3*H*)-pirimidinonų būdus.

##### 1) Iš 5-alkinildarinių [50–53].

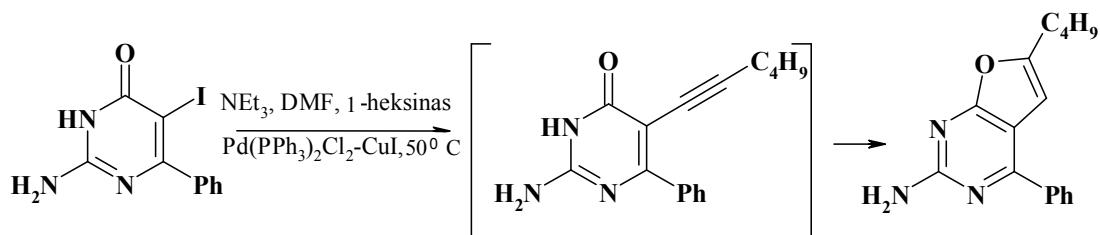
5-Alkinil-4(3*H*)-pirimidinonas ir jodbenzenas ciklizuojami esant paladžio katalizatoriui. Naudojant minkštą bazę Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ciklizacijos išeiga padidėja iki 57 %, o naudojant ariljodidus su elektronų donorinėmis grupėmis – iki 70 % [50]:

### 2.52 schema



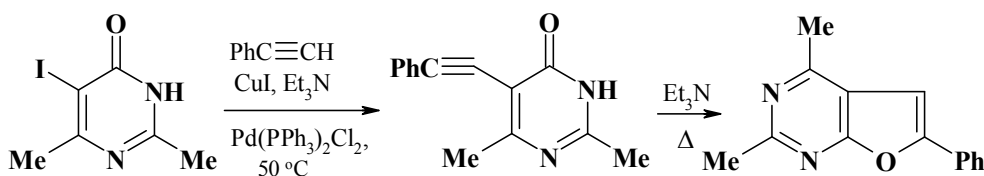
2-Amino-6-fenil-5-jod-4(3*H*)-pirimidinonui reaguojant su 1-heksinu išskiriamas pradinis jodpirimidinonas (64 %), dejodintas junginys (11 %) ir kitų produktų mišinys, iš kurio išskirtas furo[2,3-*d*]pirimidinas. Šiomis reakcijos sąlygomis susidaręs 5-heksinilpirimidinonas iškart ciklizuojasi [54]:

### 2.53 schema



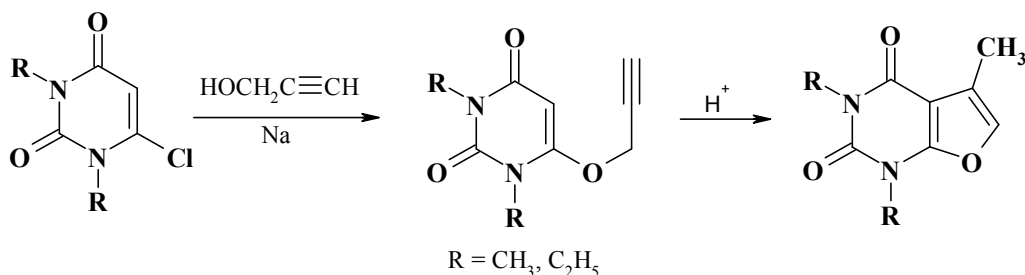
5-Jod-2,6-dimetil-4(3*H*)-pirimidinoną ir fenilaceteną kaitinant trietilamine ir mišinyje esant bis(trifenilfosfin)paladžio (II) dichlorido ir vario jodido katalitiniams kiekiams gaunamas 5-feniletinil-2,4-dimetil-4(3*H*)-pirimidinonas, iš kurio virinant trietilamine susiciklizuoja 2-fenil-4,6-dimetilfuro[2,3-*d*]pirimidinas [55]:

### 2.54 schema



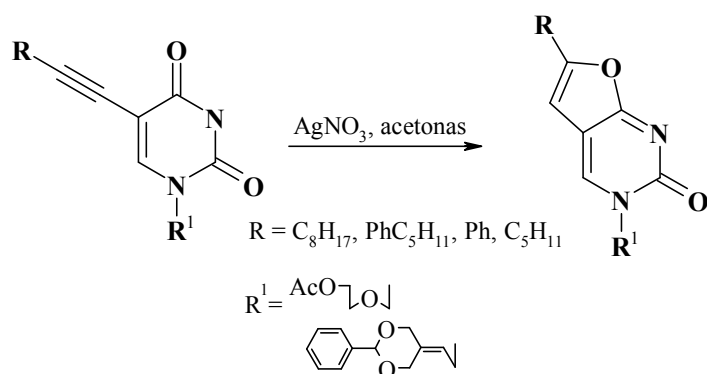
Dihydrofuropirimidinai gali būti gaunami ir rūgštims katalizuojant ciklizacijos reakciją [56]:

### 2.55 schema



Ciklizacija gali vykti ir be katalizatoriaus, pvz., į 5-alkinilaciklonukleozido acetoninį tirpalą pridėdama  $\text{AgNO}_3$ , reakcijos mišinys maišomas tamsoje nuo 5 iki 20 val. [57]:

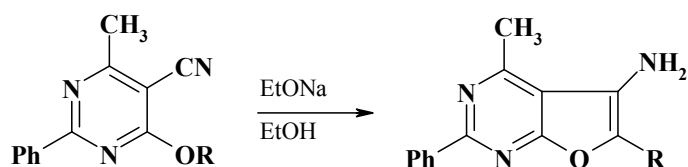
## 2.56 schema



### 2) 4(3H)-Pirimidinonų O-(β-oksoalkil)darinių ciklizacijos reakcijos.

Alkilinant 5-cian-4(3H)-pirimidinoną susidaro 4-O-(β-oksoalkil)dariniai, kuriuos ciklizuojant bazinėmis sąlygomis gaunami atitinkami 5-aminofuro[2,3-d]pirimidinai [22]:

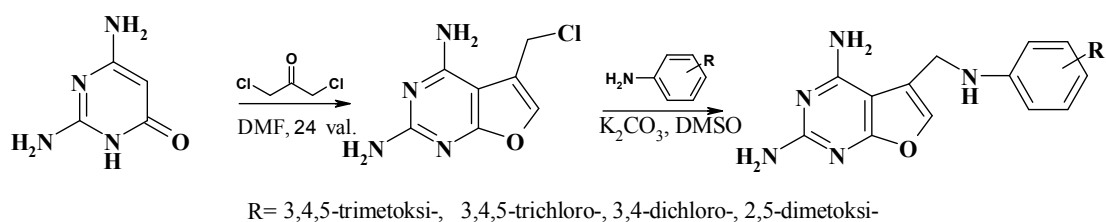
## 2.57 schema



### 3) Kondensuojant 2,6-diaminopirimidin-4-onus su dichloroacetonu [58, 59].

Vykstant reakcijai DMF kambario temperatūroje gaunamas 5-chlormetilfuro[2,3-d]pirimidinas, tačiau susidaręs junginys yra nepatvarus, todėl iš karto naudojamas tolesnėse reakcijose [58]:

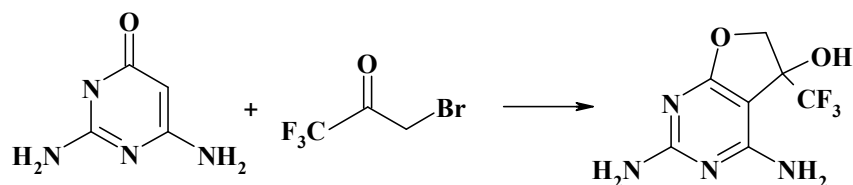
## 2.58 schema



Kondensuojant 2,6-diaminopirimidin-4-onus su bromtrifluoroacetonu susidaro 5-hidroksi-5-trifluormetil-5,6-dihidrofuro[2,3-d]pirimidinai [60]:

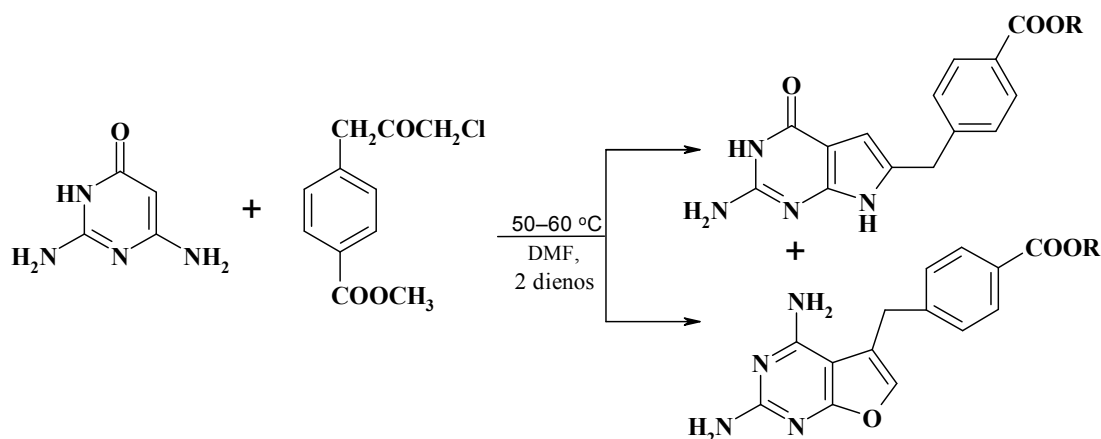


### 2.59 schema



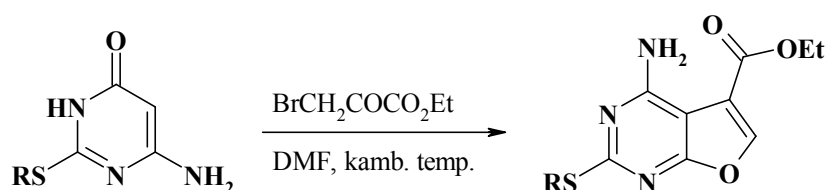
Panašius 2,6-diamino-4(3H)-pirimidinonus veikiant atitinkamais  $\alpha$ -chlorketonais gali susidaryti du reakcijos produktai: 2-amino-4-okso-6-pakeistipirolo[2,3-*d*]pirimidinai ir 2,4-diamino-5-pakeistifuro[2,3-*d*]pirimidinai [61]:

### 2.60 schema



Iš 2-alkiltio-6-aminopirimidin-4(3H)-ono ir etilbrompiruvato neutraliomis arba rūgštinėmis sąlygomis gaunami furopirimidinai [62]:

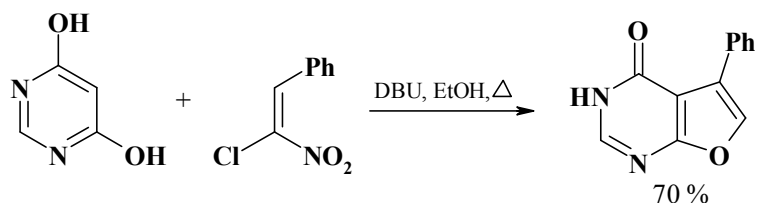
### 2.61 schema



4) Iš 4,6-dihidroksipirimidino darinių ir 2-chlor-2-nitroetenilbenzeno darinių.

Virinant 4,6-dihidroksipirimidiną su 2-chlor-2-nitroetenilbenzenu ir DBU etanolyje susidaro 5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidinas [63]:

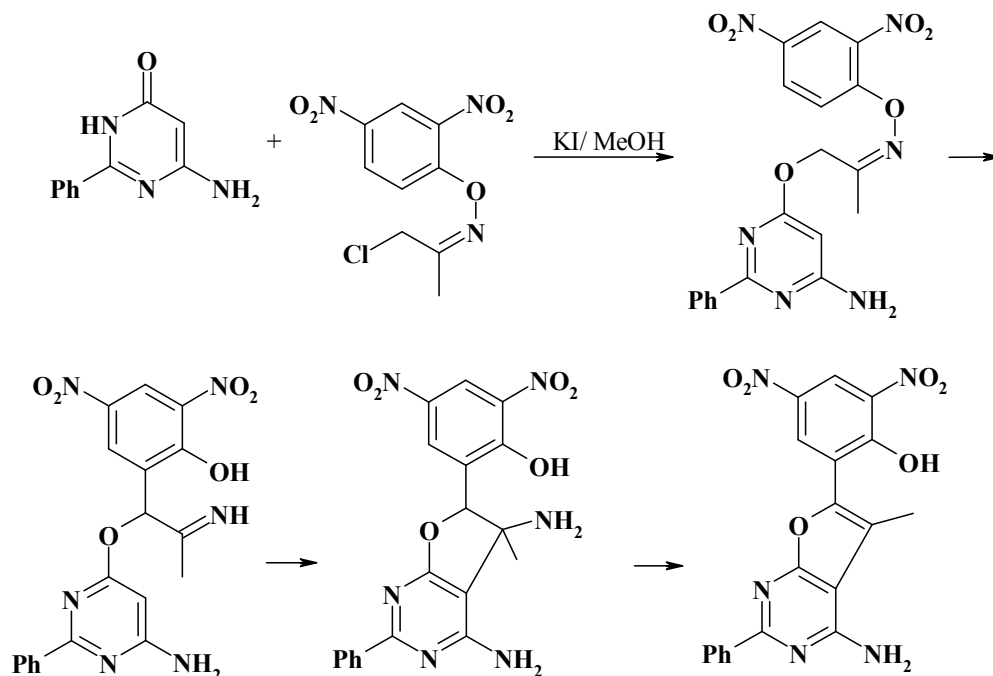
## 2.62 schema



## 5) Daugiapakopės sintezės.

Literatūroje [64] aprašyta sudėtingesnių struktūrų furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezė per kelis tarpinius junginius. Pvz., 6-amino-2-fenil-4(3*H*)-pirimidinonas veikiamas chloracetono *o*-(2,4-dinitrofenil)-oksimu bei ekvivalentiniu kalio jodido kiekiu metanolyje. Pirmoje stadijoje pirimidino darinio deguonis nukleofilinio pakeitimo metu reaguoja su chloro oksimu, po to vyksta [3,3]-sigmatropinis persigrupavimas, vidinė ciklizacija pirimidino žiedo 5-oje padėtyje ir amoniako išsiskyrimas – susidaro 4-amino-2-fenil-6-(2-hidroksi-3,5-dinitrofenil)-5-metilfuro[2,3-*d*]pirimidinas:

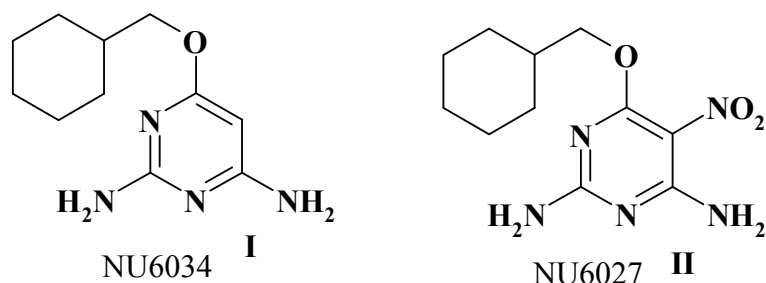
## 2.63 schema



## 2.3. Alkilintų pirimidinonų biologinis aktyvumas

### 2.3.1. O-Alkilinti dariniai

Alkilintiems pirimidinams būdingas įvairus biologinis aktyvumas. 2,6-Diamino-4-cikloheksilmetiloksimpirimidinas (**I**, NU6034) bei jo nitroanalogas (**II**, NU6027) yra CDK1 ir CDK2 inhibitoriai. CDK (nuo ciklinų priklausomos kinazės) – tai serino–treonino proteinkinazės, dalyvaujančios ląstelių ciklo valdyje ir piktybinių navikų atsiradime. CDK glaudžiai susijusios su molekuline patologija esant vėžiniams susirgimams [65]. 4-Alkoksi-2,6-diaminopirimidino dariniai taip pat buvo bandyti kaip CDK1 ir CDK2 inhibitoriai [31].



6-Amino-2-merkaptio-4(3*H*)-pirimidinonai, turintys įvairius pakaitus prie sieros ir deguonies atomų, išbandyti kaip P2Y<sub>12</sub> receptorių antagonistai, tačiau tik dalinai slopino trombocitų agregaciją [14].

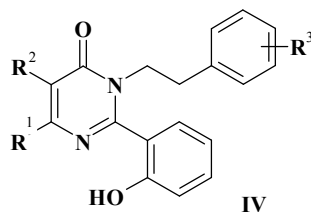
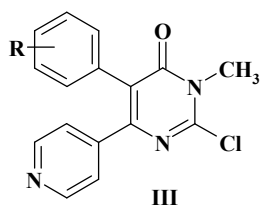
O-Alkilinti pirimidinonų dariniai naudojami kaip fungicidai ir pesticidai [66, 67].

### 2.3.2. N<sub>3</sub>-Alkilinti dariniai

6-Padėtyje pakeisti 2-alkoksi-3-metil-4(3*H*)-pirimidinonai rodo selektyvų antivirusinį aktyvumą prieš Sendai virusą [68].

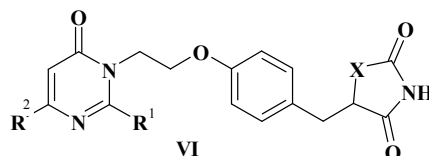
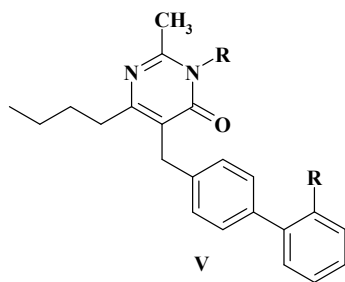
5-Aril-2-chlor-3-metil-6-(4'-piridinil)-4(3*H*)-pirimidinonų chloro atomą pakeitus įvairiais aminais susidaro junginiai **III**, uždegiminių procesų metu inhibuojantys p38 MAP (mitogeno aktyvinamų baltymų kinazę p38 $\alpha$ ) ir blokuojantys stiprų skausmą [69].

N<sub>3</sub>-Pakeisti 4(3*H*)-pirimidinonai **IV** – nauja ir efektyvi kalcio receptorių antagonistų klasė. Šie junginiai gerai tirpsta vandenyje, kurio pH artimas fiziologinio tirpalo pH [70].



Įvairūs  $N_3$ -pakeisti 4(3*H*)-pirimidinonai (V) buvo susintetinti kaip lozartano (DUP-753) analogai bei pritaikyti hipertenzijos gydymui – jie reguliuoja kraujospūdį ir skysčių balansą [16].

$N_3$ -Pakeisti 2-etil-6-metilpirimidinonai (VI) veiksmingi PPAR $\gamma$  aktyvatoriai, taip pat gali būti naudojami gydant hiperglikemiją ir širdies bei kraujagyslių komplikacijas 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, nes mažina kraujo plazmos gliukozės, insulino ir trigliceridų kiekį [17].



2-(2',6'-Dichlor-4'-piridil)-3-(prop-2'-inil)-4(3*H*)-pirimidinonams ir 3-oje padėtyje pakeistiems 6-trifluormetil-4(3*H*)-pirimidinonams būdingas herbicidinis aktyvumas [33, 71].

6-(3'-Chlorfenil)-3-metil-2-metilsulfanil-4-okso-5-pirimidinkarbonitrilui būdingas leišmanicidinis aktyvumas [72].

### 2.3.3. $N_1$ -Alkilinti dariniai

$N_1$ -Alkilintų 4(3*H*)-pirimidinonų biologinis aktyvumas beveik netirtas. Literatūroje [6] aprašytam 2-amino-5-brom-6-fenil-1-metil-4(3*H*)-pirimidinonui priešuždegiminis aktyvumas nebūdingas.

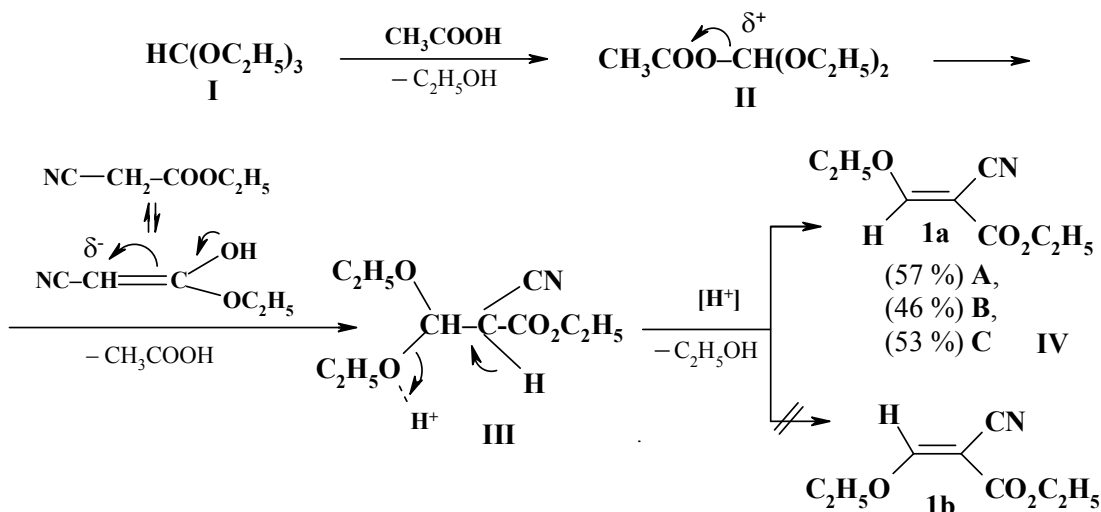
### 3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

#### 3.1. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono (4c) sintezė

3.1.1. Pradinių 3-oje padėtyje pakeistų (*E*)-2-cian-2-propeno rūgščių etilesterių **1a**, **2a** sintezė

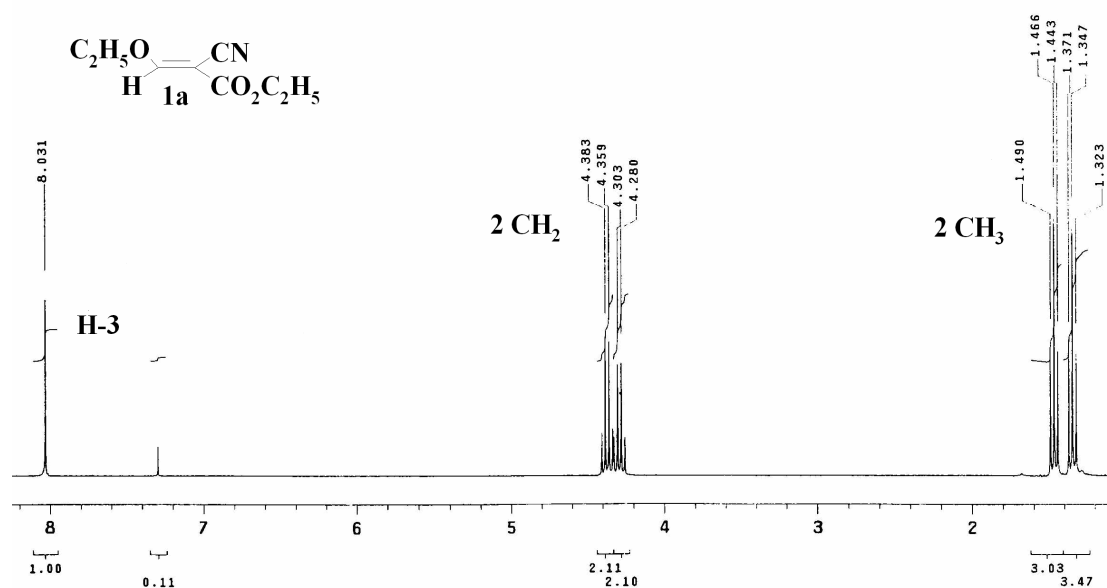
Pradinis (*E*)-2-cian-3-etoksi-2-propeno rūgšties etilesteris (**1a**) (sinonimai:  $\alpha$ -cian- $\beta$ -etoksiakriilo rūgšties etilesteris, etoksimetilencianacto rūgšties etilesteris) susintetintas iš komercinių cianacto ir ortoskruzdžių rūgščių etilesterių pagal patentinėje literatūroje aprašytą metodiką [73]:

#### 3.1 schema



Šios esterių kondensacijos reakcijos mechanizmą [74] sudaro 3 pakopos: ortoskruzdžių rūgšties etilesterio (**I**) peresterifikavimas, susidariusio aktyvinto dietoksimetilacetato **II** sąveika su cianacto rūgšties etilesterio enoline forma ir gauto adukto **III** katalizuojama ledine acto rūgštimi transformacija į etilesterį **1** (**IV**). Nors pastarasis dvigubąjį ryšį turintis junginys gali egzistuoti *cis*- ir *trans*-izomerų pavidalo, jo  $^1\text{H}$  BMR spektre ( $\text{CDCl}_3$ ) stebimas tik vienas H-3 signalas 8,03 m. d. srityje (**3.1 pav.**). Literatūroje [75] nurodoma, kad smailė ties 8,00 m. d. ( $\text{CDCl}_3$ ) priklauso termodinamiškai stabilesnei (*E*)-formai **1a**, o (*Z*)-izomero **1b** susidarymą galima užfiksuoti tik  $^1\text{H}$  BMR bandinio ampulėje: apšvitinus joje esantį (*E*)-izomero tirpalą UV spinduliuote atsiranda naujas signalas 7,40 m. d. srityje. Galima teigti, kad aukščiau aprašyta krotoninė

kondensacija vyksta selektyviai susidarant (*E*)-2-cian-3-etoksi-2-propeno rūgšties etilesteriui (**1a**).

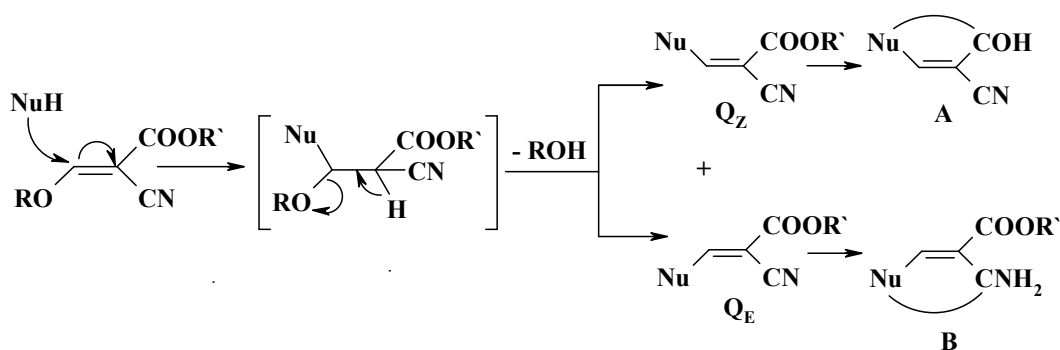


**3.1 pav.** 2-Cian-3-etoksi-2-propeno rūgšties etilesterio (**1a**) <sup>1</sup>H BMR spektras (CDCl<sub>3</sub>)

Didžiausia junginio **1a** išeiga (57 %) buvo gauta **A** metodu (4.2.1.1.), reakcijos mišinį frakcionuojant vakuume (7–8 mm Hg st.). Šio metodo privalumas prieš **B** metodą (4.2.1.2.) – nesureagavusio pradinio cianactorūgšties etilesterio (4 frakcija, vir. t. 114–120 °C (7–8 mm Hg st.);  $n_D^{15}$  1,4231) regeneravimas. Vietoje acto rūgšties, kaip katalizatorių naudojant acto rūgšties anhidridą (**C** metodas, 4.2.1.3.), teigiamo efekto nepasiekta.

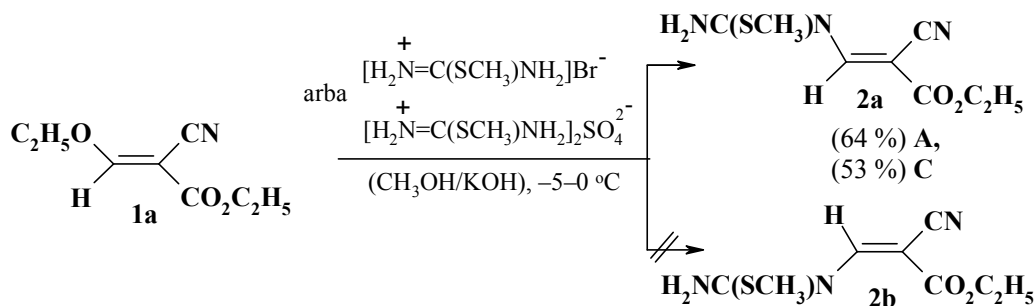
3-Alkoksi-2-cian-2-propenoatus kondensuojant su nukleofiliniais reagentais (amidiniais, karbamidais arba tiokarbamidais) bazinės katalizės sąlygomis susidaro dviejų tipų pirimidino dariniai: 5-cian-4(3*H*)-pirimidinonai (**A**) ir alkil-4-amino-5-pirimidinkarboksilatai (**B**):

### 3.2 schema



Šios kondensacijos pirmoji pakopa –  $S_NVin$  reakcija, kuriai vykstant gali susidaryti izomeriniai 3-ureido-dariniai  $Q_z$  ir  $Q_E$ . Minėti junginiai toliau bazinėmis sąlygomis *in situ* transformuojami į pirimidino darinius arba išskiriami iš reakcijos mišinio. Šiame darbe 3-(*S*-metilizotioureido)-darinys **2** buvo išskirtas iš etilesterio **1a** ir *S*-metilizotiokarbamido reakcijos mišinio. Napatvarus *S*-metilizotiokarbamidas, gautas *S*-metilizotiuronio druską (bromidą arba sulfatą) veikiant kalio šarmo tirpalu metanolyje 0–5 °C temperatūroje, reaguoja *in situ* su etilesteriu **1a** ir susidaro (*E*)-2-cian-3-(*S*-metilizotioureido)-2-propeno rūgšties etilesteris (**2a**):

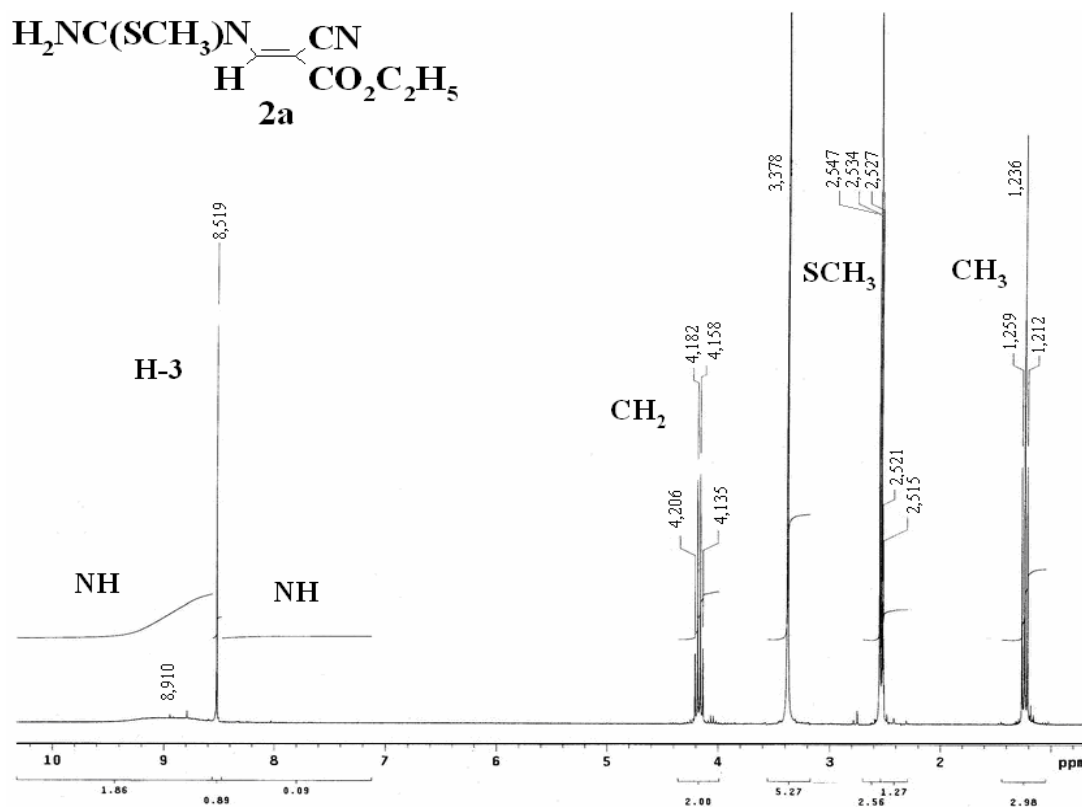
### 3.3 schema



Siekiant išvengti nepatvaraus *S*-metilizotiokarbamido skilimo, neorganinės nuosėdos ( $K_2SO_4$ ), susidariusios vykstant neutralizacijos reakcijai, iš pradžių nebuvo filtruojamos (**B** metodas, 4.2.1.2), tačiau jų buvimas mišinyje su reakcijos produktu **2a** komplikuoja tolimesnį ciklizacijos tyrimą. Todėl kiti bandymai buvo atliekami pagal 4.2.1.2 **A** metodą,  $K_2SO_4$  atskiriant iš mišinio filtravimu. Kitas neorganinės druskos pašalinimo būdas – reakcijos produktų plovimas vandeniu – buvo išbandytas pradine medžiaga naudojant *S*-

metilizotiuronio bromidą (4.2.1.2 C metodą), tačiau 3-(*S*-metilizotioureido)-darinio **2a** išeiga buvo mažesnė, matyt, dėl galimos jo hidrolizės.

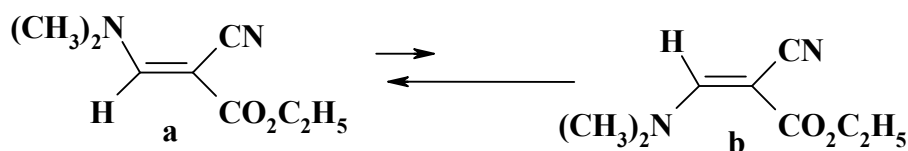
3-Alkoksi-, analogiškai kaip ir 3-dimetilamino- [76] ar 3-halogen-2-propenoatai [77], su įvairiais anijonais ir nukleofilais dalyvauja pakaitų S<sub>N</sub>Vin reakcijose pagal prisijungimo-eliminavimo mechanizmą [78, 79] (3.2 schema). Šios reakcijos produktų konfigūracija priklauso nuo įvairių veiksnių [80, 81]. Junginio **2** atveju (*E*)-izomeras **2a** yra, matyt, termodinamiškai stabilesnis už (*Z*)-izomerą **2b**, dėl erdviųjų trigoninės karbalkoksigrupės trukdymų lyginant su linijine CN-grupe. (*Z*)-Izomero **2b** gavimui palankus vidinio vandenilinio ryšio susidarymas tarp karbalkoksigrupės ir 3-ureido-fragmento [81], tačiau šiuo atveju tokia sąveika negalima. Reakcijos produktui **2** buvo priskirta (*E*)-konfigūracija **2a** pagal <sup>1</sup>H BMR spektro (3.2 pav.) duomenis: stebimas tik vienas signalų kompleksas, vinilprotono (H-3) cheminis poslinkis (8,52 m. d.) koreliuojasi su šiame darbe nagrinėjamų (*E*)-izomerų **1a** ir **5a** analogiškais signalais bei rūgštinės ciklizacijos rezultatais.



3.2 pav. Junginio **2a** <sup>1</sup>H BMR spektras (DMSO-d<sub>6</sub>)



Be to, tiriant  $^1\text{H}$  BMR metodu modelinį 2-cian-3-dimetilamino-2-propeno rūgšties metilesterį (**3.2.1 pav.**) stebimos taip pat tik (*E*)-izomero (**a**) smailės [82].



**3.2.1 pav.** 2-Cian-3-dimetilamino-2-propeno rūgšties metilesteris

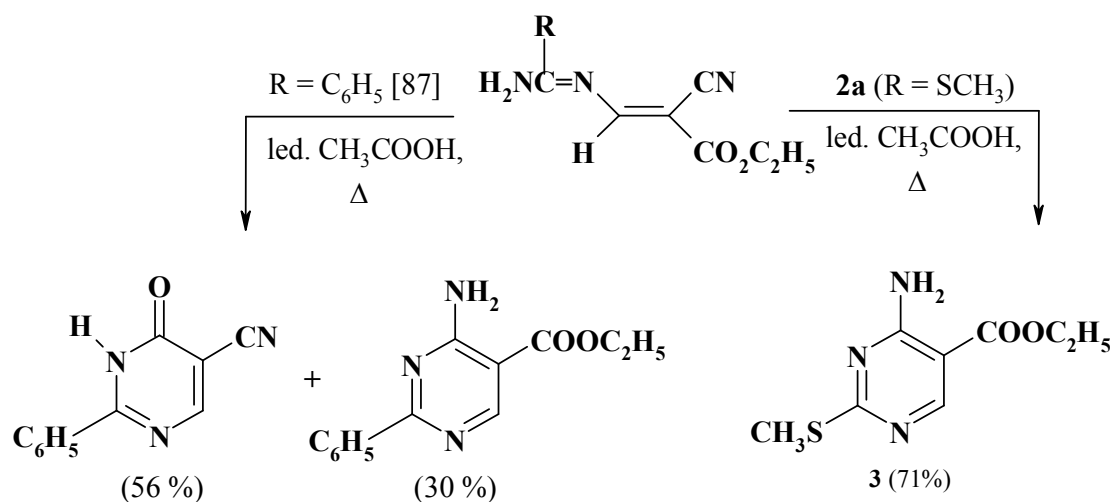
### 3.1.2. (*E*)-2-Cian-3-(*S*-metilizotioureido)-2-propeno rūgšties etilesterio (**2a**) ciklizacijos reakcijos

Susintetintas 3-(*S*-metilizotioureido)darinys **2a** šiame darbe toliau buvo naudotas 4(*3H*)-pirimidinono **4c** sintezei. Pirimidino dariniai susidaro ciklizuojant minėto tipo junginius ( $\text{Q}_E$  ir  $\text{Q}_Z$ , **3.2 schema**) bazinės arba rūgštinės katalizės sąlygomis [83–87]. Kondensuojant etil-2-cian-3-etoksi-2-propenoatą **1a** su tiokarbamidu, esant natrio etoksido, susidaro etil-4-amino-2-merkato-5-pirimidinkarboksilatas (76–80 %) ir 5-cian-2-merkato-4(*3H*)-pirimidinonas (7–12 %). Junginio **1a** kondensacijos su *O*-metilizokarbamidu metanolyje reakcijos produktų santykis labai pasikeičia: susidaro 5-cian-2-metoksi-4(*3H*)-pirimidinonas (50 %), etil-4-amino-2-metoksi-5-pirimidinkarboksilatas (14 %) ir peresterifikavimo produktas – metil-4-amino-2-metoksi-5-pirimidinkarboksilatas (17 %) [88]. Analogiška produktų išeiga gauta kondensuojant etil-2-cian-3-etoksi-2-propenoatą su įvairiais amidiniais ir *S*-alkilizotiokarbamidais [84–87]. Reakciją su amidiniais 1937 m. pirmieji aprašė A. R. Todd`as ir F. Bergel`is [89]. Tęsdami jų darbus, japonų mokslininkai [86, 87] ėmėsi iš naujo tirti pirimidino junginių sintezę iš etil-2-cian-3-etoksi-2-propenoato ir *S*-etilizotiokarbamido. Jie nustatė, kad junginių išeigai labai svarbus pradinių junginių santykis. Naudojant vieną arba du *S*-metilizotiuronio sulfato ekvivalentus, gaunamas 2-cian-3-(*S*-etilizotioureido)-2-propenoatas, o tris ir daugiau ekvivalentų – 5-cian-2-etilsulfanil-4(*3H*)-pirimidinono *S*-etilizotioureatas. Kurį laiką šis junginys klaidingai buvo

laikytas 3-{3-{{[amino(etiltio)metilen]amino}-2-cianpropenoil}}-*S*-etilzotiokarbamidu [90, 91]. 5-Cian-2-etilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono *S*-etilzotioureato struktūra įrodyta junginių suskaidžius acto rūgštimi iki 5-cian-2-etilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono [86, 87]. Pagal išnagrinėtą literatūrą, ciklizacijos bazinėmis sąlygomis produktų susidarymas priklauso nuo pakaito 3-(ureido)-fragmente prigimties: kai yra alkil- arba alkilsulfanilpakaitai, pagrindinis produktas – cianpirimidinonai, o esant elektronų donorinėms grupėms (–OH, –SH, –NH<sub>2</sub>) palankiau vyksta 4-aminodarinių susidarymas [84]. Informacija apie junginių **Q<sub>E</sub>/Q<sub>Z</sub>** ciklizacijos reakciją rūgštinėmis sąlygomis rasta tik darbe [87].

Šiame darbe nustatyta, kad 3-(*S*-metilizotioureido)darinio **2a** ciklizacija labai priklauso nuo reakcijos terpės. Virinant ledinėje acto rūgštyje (**4.2.1.3.**), priešingai 3-(benzamidino)dariniui [87], selektyviai susidaro etil-4-amino-2-metilsulfanil-5-pirimidinkarboksilatats (**3**):

### 3.4 schema

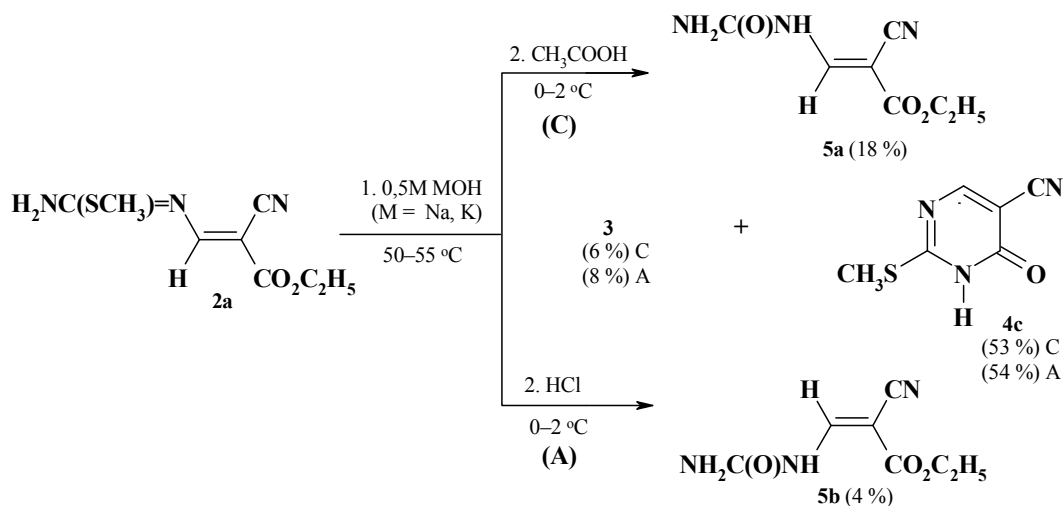


Gauto junginio charakteristika atitinka šarminės ciklizacijos metu (**4.2.1.4**) nedideliu kiekiu susidarančio junginio **3** lyd. t. ir spektrinius duomenis. Literatūrinių duomenų apie 3-(*S*-alkilizotioureido)-2-cian-2-propenoatų rūgštinę kondensaciją nerasta.

Šildant junginį **2** šarmų vandeniniuose tirpaluose visais atvejais gaunami ciklizacijos reakcijos produktai: nedidelis kiekis netirpaus etil-5-pirimidinkarboksilato **3** ir tirpių 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono natrio **4a** arba kalio **4b** druskų (pagrindinis produktas) bei susidaro šalutinės hidrolizės reakcijos produktai – 2-cian-3-ureido-2-propeno rūgšties etilesteriai **5a, b** (3.5 schema).

Izotioureido darinio **2** ciklizacijos bazinės katalizės sąlygomis tyrimai pateikti 3.1 lentelėje.

### 3.5 schema



**3.1 lentelė.** Izotioureido darinio **2** ciklizacijos bazinės katalizės sąlygomis tyrimas

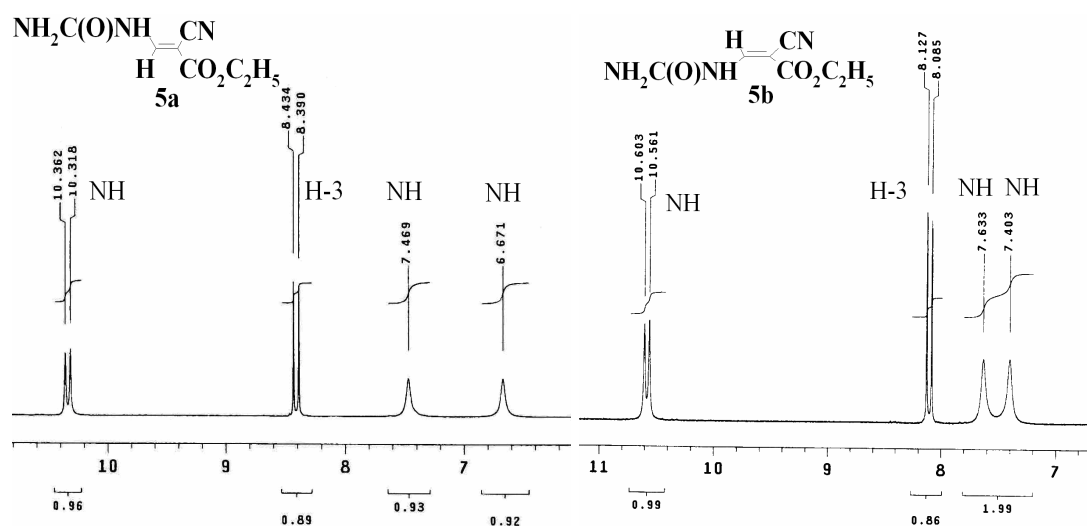
Bandymai	Reakcijos sąlygos					Produktų kiekis, g (%)		
	Esterio <b>2</b> kiekis g (mmol)	0,5 M šarmo kiekis, ml	Laikas, min.	T-ra, °C	Naudota rūgštis	<b>3</b>	<b>4c</b>	<b>5a, b</b>
A	21,3 (100)	213 NaOH	15	50	1 M HCl	1,66 (8)	9,14 (54)	0,90 (4)
B	1,0 (4,7)	10 NaOH	60	16	1 M HCl	0,06 (6)	0,25 (32)	0,18 (21)
C	1,0 (4,7)	10 NaOH	60	18	konc. CH <sub>3</sub> COOH	0,06 (6)	0,42 (53)	0,11 (18)
D	29,2 (130)	370 NaOH	15	50–55	1 M HCl	3,57 (12)	8,85 (38)	5,28 (21)
E	2,13 (10)	20 5M NaOH	10	45–50	1 M HCl	0,16 (16)	0,55 <b>4d</b>	
F	1,0 (4,7)	10 KOH	10	50–52	1 M HCl	0,04 (4)	0,25 (32)	0,36 (42)
G	1,0 (4,7)	10 KOH	10	50–53	konc. CH <sub>3</sub> COOH	0,03 (3)	0,26 (33)	0,22 (26)
H	2,00 (9,4)	20 NaOH	3	50–55	1 M HCl	0,01 (0,5)	0,09 (6)	0,23 (13)
J	1,0 (4,7)	15 NaOH	120	15	1 M HCl	0,03 (4)	0,29 (45)	0,15 (22)
K	2,00 (9,4)	20 NaOH	140	18	konc. CH <sub>3</sub> COOH	0,16 (8)	0,48 (30)	0,49 (28)

Siekiant padidinti pirimidinono **4c** išeigą, reakcija buvo atliekama įvairioje temperatūroje, esant skirtingiems šarmams ir naudojant nevienodą jų kiekį ir koncentraciją.

Nustatyta, kad didžiausia išeiga pirimidinono **4c** susidaro reakciją atliekant 0,5 M NaOH tirpale 50–55 °C temperatūroje (A bandymas). Pastebėta, kad mažesnės koncentracijos šarmų tirpaluose susidaro didesnis kiekis pirimidinkarboksilato **3**, o didesnės koncentracijos šarmų tirpaluose jo susidaro tik pėdsakai. Išskyrus pirimidinoną **4c** iš reakcijos filtrato visais atvejais gaunamas šalutinių junginių mišinys, kurį išskirti ir identifikuoti pavyko ne iš karto. Vieno bandymo metu (C metodas) rūgštinimui naudota druskos rūgštį pakeitus ledine acto rūgštimi, iš reakcijos mišinio pavyko išskirti gryną šalutinį hidrolizės produktą – 2-cian-3-ureido-2-propeno rūgšties etilesterį **5** (lyd. t. 198–203 °C). Vėliau rūgštinant druskos rūgštimi išskirtas

panašus junginys (lyd. t. 213–216 °C). Spektriniai duomenys leido daryti prielaidą, kad tai izomeriniai (*Z*, *E*)-2-cian-3-ureido-2-propeno rūgšties etilesteriai (**5a**, **b**). Elementinės analizės duomenys patvirtino vienodą abiejų junginių sudėtį (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) atitinkančią etilesterių **5a**, **b** struktūrą. Matyt, mažesnės koncentracijos šarmo nepakanka junginio **2a** ciklizacijai, todėl vyksta konkurencinė hidrolizės reakcija. Reakcijos mišinį rūgštinant konc. acto rūgštimi (**A**), išskirtas (*E*)-izomeras **5a**, o druskos rūgštimi (**B**) – (*Z*)-izomeras **5b**. Didesnis šalutinių junginių **5a**, **b** kiekis gaunamas esant mažesnei natrio arba kalio šarmo koncentracijai.

Žinoma, kad vidinis vandenilinis ryšys susidaro kai molekulės turi protonų donorines (OH arba –NH) ir akceptorines (CO) grupes, patvariausias ryšys – susidarant penkianariam arba šešianariam žiedui. Minėti junginiai tenkina šią sąlygą. (*E*)-izomero **5a** <sup>1</sup>H BMR spektre charakteringas H-3 signalas ties 8,41 m. d., o analogiškas (*Z*)-izomero **5b** signalas stebimas stipresnių laukų pusėje 8,11 m. d. NH protonų dubletas (*E*)-izomere **5a** yra ties 10,34 m. d., o (*Z*)-izomero **5b**, sudarančio vidinį vandenilinį ryšį, ties 10,58 m. d.



3.3 pav. **5a** ir **5b** izomerų <sup>1</sup>H BMR spektrų fragmentai

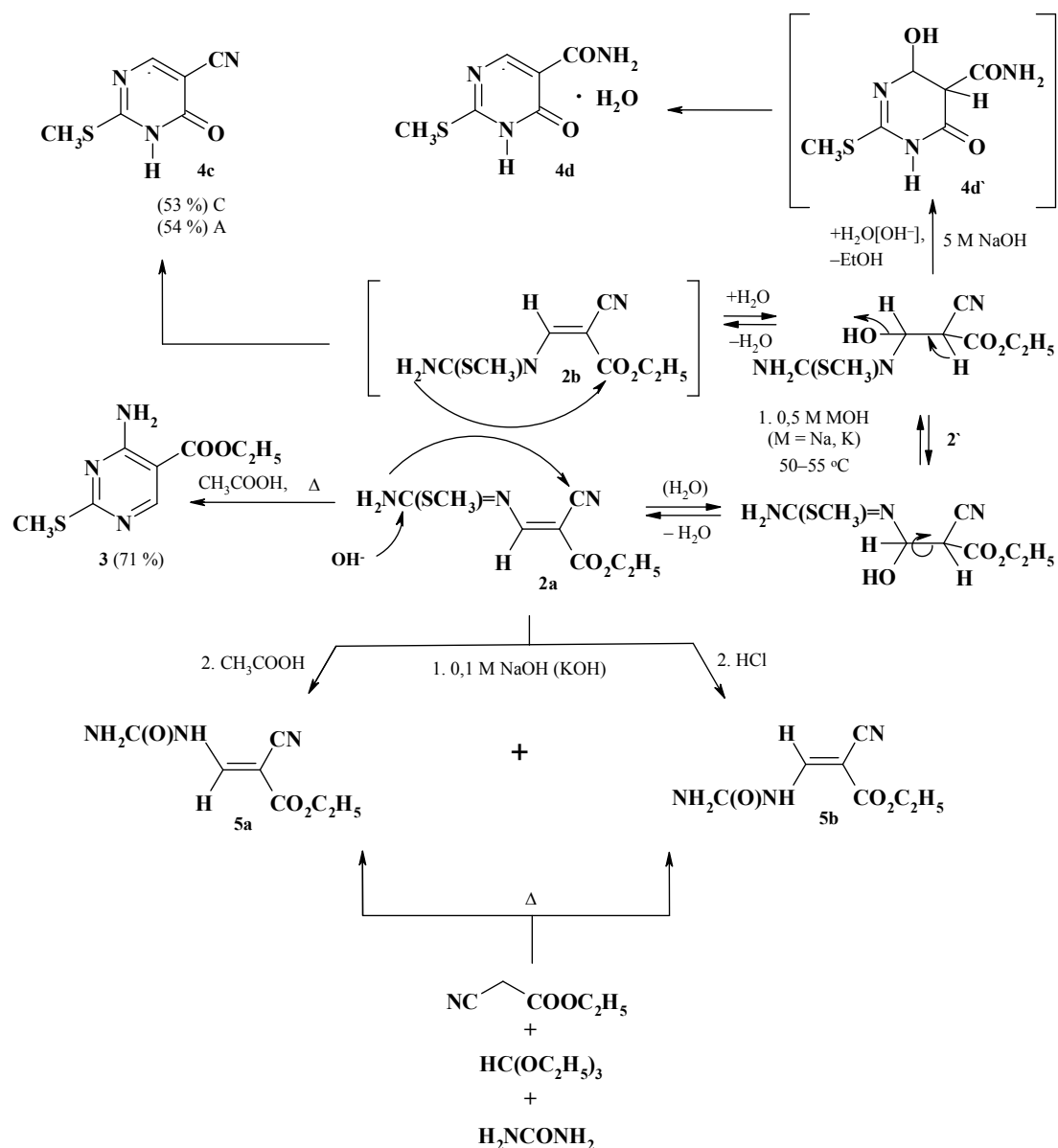
Iš IR spektrų identifikuoti izomerus sudėtinga, nes junginių spektrai užrašyti KBr tabletėse, todėl negalima stebėti vandenilinio ryšio įtakos CO juostų padėčiai.

Pažymėtina, kad izomerinių esterių mišinį **5a, b** pirmasis susintetino iš karbamido, ortoskruzdžių rūgšties ir cianacto rūgšties etilesterių C. W. Whitehead`as [92], vėliau šią sintezę pakartojo R. S.Vardanyan`as su bendraautoriais [93] bei M. Ledvina ir J. Farkaš`as [94]. Nors pastarieji autoriai teigė, kad susidaro tik (*E*)-izomeras, mūsų atlikti pakartotos šios reakcijos produkto BMR tyrimai to nepatvirtina: <sup>1</sup>H BMR spektre stebimi beveik vienodo intensyvumo (*E*)- ir (*Z*)-izomerų signalai (52:48). Beje, kitais minėtų autorių [94] duomenimis tokioje pat kondensacijos reakcijoje su cianacto rūgšties metilesteriu susidaro (*E*)- ir (*Z*)-izomerų mišinys (5:2).

Taigi, gryni izomerai **5a** ir **5b** pirmą kartą išskirti šiame darbe. Junginių **1a, 2a** ir **5a** <sup>1</sup>H BMR spektruose (DMSO-d<sub>6</sub>) stebimos būdingosios H-3 smailės atitinkamai ties 8,42, 8,51 ir 8,41 m. d. (8,45 m. d. [95]). Analogiškas išskirto šiame darbe (*Z*)-izomero **5b** H-3 protono signalas rezonuoja stipresniame lauke ties 8,11 m. d. (8,15 m. d. [95]). Be to, (*E*)- ir (*Z*)-izomerų poros **5a, b** identifikavimui yra svarbi informacija apie NH-protonų dubletinių smailių padėtį ir sukinio-sukinio konstantos *J* dydį. (*E*)-Izomero **5a** δ<sub>NH</sub> stebimas ties 10,34 m. d., *J* = 13,2 Hz (10,35 m. d., *J* = 13,0 Hz [95]), o (*Z*)-izomero **5b**, sudarančio vidumolekulinį vandenilinį ryšį CO...NH, ureido-fragmento NH-signalas pasislenka į silpnesnių laukų pusę: δ<sub>NH</sub> = 10,58 m. d., *J* = 12,6 Hz (10,60 m. d., *J* = 13,0 Hz [95]).

Bendra junginio **2a** kitimų schema pavaizduota **3.6** schemoje.

### 3.6 schema



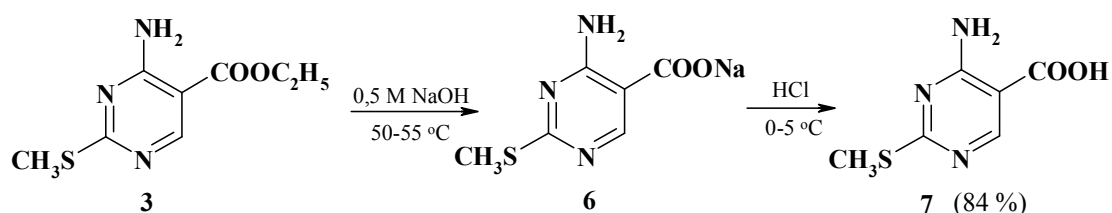
Ciklizuojant rūgštinėmis sąlygomis (verdanti ledinė acto rūgštis) selektyviai susidaro 4-aminodarinys **3**, o vykdant reakciją bazinėmis sąlygomis (įvairios koncentracijos šarmų tirpalai) – konkuruoja ciklizacijos ir hidrolizės reakcijos (išskirti junginiai **3**, **4c**, **d**, **5a**, **b**). Pradinio junginio **2a** konfigūracija lemia ciklizacijos rūgštinės katalizės sąlygomis kryptį (iš (*E*)-konfigūracijos darinio **2a** susidaro *S*-(metilzotioureido)- ir ciangrupių sąveikos produktas **3**), o bazinės katalizės sąlygomis ji nėra svarbi, nes per tarpines hidratacijos-dehidratacijos pakopas vyksta pradinio (*E*)-izomero **2a** izomerizacija į (*Z*)-

izomera **2b** ir galimas abiejų tipų ciklizacijos produktų **3** ir **4c** bei (*E*)- ir (*Z*)-konfigūracijos hidrolizės produktų **5a** ir **5b** susidarymas. Naudojant didesnės koncentracijos šarmą be ciklizacijos vyksta ir pradinio junginio **2a** 2-ciangrupės hidrolizė iki amidinės grupės (išskirto junginio elementinės analizės bei spektrų duomenys leidžia preliminariai siūlyti **4d** struktūrą).

### 3.1.3. Ciklizacijos reakcijos produktų kitimai bazinėmis sąlygomis

Norint išsiaiškinti reakcijos produktų atsparumą šarmų poveikiui bei kitų bazinėmis sąlygomis galinčių susidaryti šalutinių produktų struktūrą, ciklizacijos produktai **3** ir **4c** buvo veikiami 0,5 M natrio arba kalio šarmo tirpalu. Etil-5-pirimidinkarboksilatą **3** 0,5 M NaOH tirpale 50 °C temperatūroje hidrolizuoja ir sudaro natrio karboksilatą **6**, kurio vandeninį tirpalą parūgštinus iki pH 1 išskirta 5-pirimidinkarboksirūgštis **7**:

#### 3.7 schema

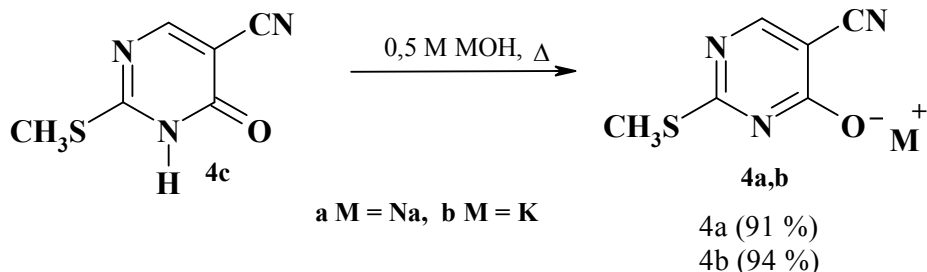


Rūgštis **7** bei jos druskos **6** <sup>1</sup>H BMR spektre nelieka esterinės grupės tripleto ties 1,31 m. d. bei kvadrupletu 4,29 m. d. srityje. Labiausiai struktūriniai pokyčiai veikia minėtų junginių NH<sub>2</sub>-grupės signalus: pradiniam junginyje **3** jie stebimi ties 7,67 m. d. ir 8,04 m. d., druskoje **6** ties 7,04 m. d. ir 9,25 m. d. ir rūgštyje **7** – 7,80 m. d. ir 7,97 m. d. srityse. Be to, rūgštis **7** spektre stebimas platus –COOH grupės singletas ties 13,17 m. d. Junginių **6** ir **7** <sup>13</sup>C BMR spektre nelieka esterinės grupės anglies atomų signalų 14,78 m. d. ir 61,29 m. d. srityse. Druskos **6** IR spektre ν<sub>CO</sub> grupės valentinių virpesių juosta stebima ties 1654 cm<sup>-1</sup>, o rūgštis **7** bei pradinio esterio **3** ν<sub>CO</sub> juostų padėtys gana panašios (1694 cm<sup>-1</sup> ir 1691 cm<sup>-1</sup>).



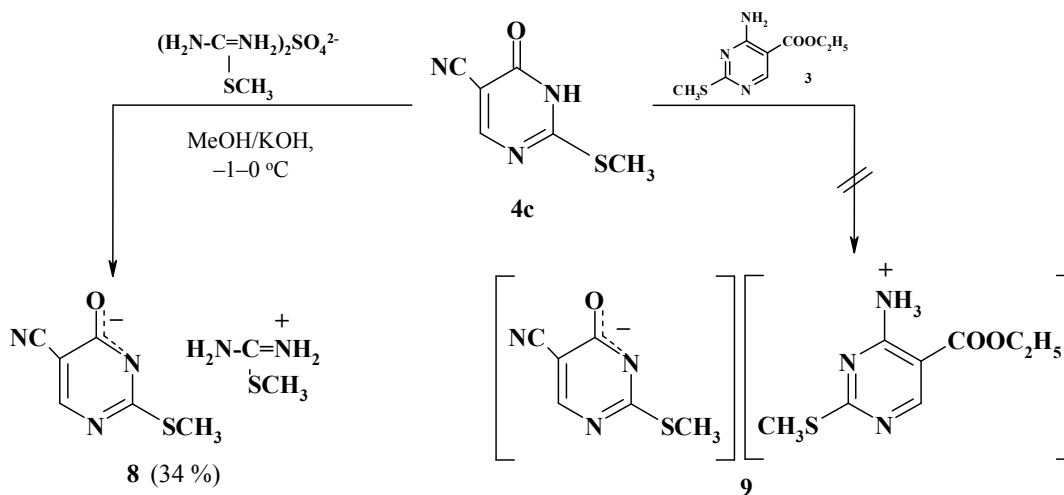
Tiriant pirimidinono **4c** atsparumą šarmų poveikiui, buvo imituojamos pagrindinės sintezės sąlygos (0,5 M NaOH tirpalas, 50 °C temperatūra).

### 3.8 schema



Jokių žymesnių junginio **4c** pokyčių nepastebėta net po 10 val. virinimo, o naudojant didesnės koncentracijos 3,5 M NaOH ir KOH tirpalus, gautos atitinkamos pirimidinono druskos **4a** ir **4b**. Pastarųjų junginių <sup>1</sup>H BMR spektre nelieka išplitusio pradinio pirimidinono **4c** NH-grupės singletu ties 13,79 m. d. <sup>13</sup>C BMR spektre CN-grupės signalas pirimidinono **4c** spektre stebimas ties 115,81 m. d., o druskų **4a** bei **4b** spektruose – atitinkamai ties 121,28 m. d. ir 120,34 m. d. Taip pat pasikeičia pirimidino žiedo C-2 ir C-4 atomų signalų padėtis: 160,80 m. d. ir 169,19 m. d. atitinkamai į 170,36 m. d. ir 174,73 m.d. (**4a**) bei 169,44 m. d. ir 173,96 m. d. (**4b**). IR spektruose  $\nu_{\text{CN}}$  juosta, pradiniame junginyje **4c** buvusi ties 2229  $\text{cm}^{-1}$ , abiejų druskų spektruose stebima ties 2210  $\text{cm}^{-1}$ , o  $\nu_{\text{CO}}$  juosta, buvusi ties 1666  $\text{cm}^{-1}$ , druskų **4a, b** spektruose stebima ties 1577  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.9 schema

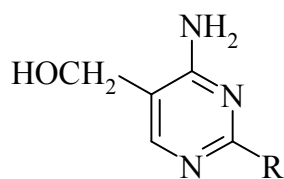


Ciklizacijos produktų mišinyje nepavyko aptikti Japonijos mokslininkų darbuose [86, 87] aprašyto 5-cian-2-etilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono *S*-etilzotioureato *S*-metilanalogo **8**, kuris struktūriniam palyginimui buvo susintetintas iš pirimidinono **4c** ir *S*-metilizotiuronio sulfato (**4.2.1.4.** bandymas, **3.9** schema).

Junginio **8** <sup>1</sup>H BMR spektre, lyginant su pradiniu pirimidinonu **4c**, atsiranda papildomas SCH<sub>3</sub> tiuronio grupės signalas ties 2,59 m. d. bei NH<sub>2</sub> grupės platus singletas ties 9,23 m. d. Pirimidinono žiedo H-6 signalas, buvęs ties 8,31 m. d., junginyje **8** stebimas ties 8,07 m. d. Junginio **8** <sup>13</sup>C BMR spektre, lyginant su pradiniu pirimidinonu **4c**, atsiranda papildomas SCH<sub>3</sub> tiuronio grupės signalas ties 13,92 m. d. bei tiuronio anglies atomo signalas ties 171,90 m. d. Pažymėtina, kad veikiant pirimidinoną **4c** etilkarboksilatu **3** metanolyje arba benzene analogiška druska **9** iš viso nesusidaro (**4.2.1.5.** bandymas, **3.9** schema). Numanoma priežastis – silpnesnės junginio **3** bazinės savybės: po 1–8 val. maišymo kambario temperatūroje išskirtas pradinių junginių mišinys.

### 3.1.4. 4-Amino(hidroksi)pirimidinų darinių biologinis aktyvumas

Pirimidino dariniai, kurių sintezė ir savybės aprašytos šiame skyriuje, gali būti panaudoti biologiškai aktyvių 5-oje padėtyje pakeistų 2-alkilsulfanil-4-hidroksi(amino)pirimidinų gavimui. Vienas iš jų – 4-amino-5-hidroksimetil-2-metilsulfanilpirimidinas (metioprimas) pasižymi antimetabolitinėmis savybėmis [96–99]. Metioprimui giminingi 2-oje padėtyje pakeisti analogai hidroksimetilcitozinas (HMC) ir toksopirimidinas [84, 96–99] bei antibiotikas bacimetrinas (išskirtas iš *Bacillus megatherium*) [84, 88, 99–101] aktualumo tiriant medžiagų veikimo mechanizmus nepraranda ir šiomis dienomis.



Pavadinimas	R
Toksopirimidinas	–CH <sub>3</sub>
Metioprimas	–SCH <sub>3</sub>
Bacimetrinas	–OCH <sub>3</sub>
Hidroksimetilcitozinas	–OH

Kita grupė junginių – 2-oje padėtyje pakeisti 5-cian-4(3*H*)-pirimidinonai – pasižymi antileišmanicidiniu aktyvumu [72]. Iš jų sintetinami biologiškai aktyvūs *O*- ir *N*-alkilinti dariniai (aldozės reduktazės inhibitoriai) [21] ir furo[2,3-*d*]pirimidinai (glikogensintazės kinazės-3 inhibitoriai [63, 95, 98], vaistai nuo cukrinio diabeto, Alzheimerio ir kitų neurodegeneracinių ligų [48, 95], priešvėžiniai [61, 97], priešvirusiniai [52] ir priešbakteriniai [22, 61] preparatai).

### **3.2. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono sąveika su $\omega$ -bromacetofenonais**

Iš literatūrinių duomenų apžvalgos matyti, kad 4(3*H*)-pirimidinonus veikiant halogenalkanų rūgščių esteriais [18–21] ir amidais [25, 26], chloracetonitrilu [23], 3-bromopropanoliu arba *N*-benzilchloracetamidu [29], 2-brometanoliu [30],  $\omega$ -bromacetofenonais [15, 22, 27, 28] susidaro *O*- ir/arba *N*<sub>3</sub>-alkilizomerai. *N*<sub>1</sub>-alkilinti produktai gauti ir išskirti alkilinimui naudojant tik dimetilsulfatą [6] ir halogenalkanus [7].

4(3*H*)-Pirimidinonų alkilinimas pakeistais  $\omega$ -bromacetofenonais dar nepakankamai ištirtas. 6-Amino-2-metil-4(3*H*)-pirimidinoną alkilinant  $\omega$ -bromacetofenonu sistemoje DMF–Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, gautas *O*- ir *N*<sub>3</sub>-alkilinimo produktų mišinys (~1:1), kuris atskiriamas chromatografiškai [27]. Alkilinant 6-oje padėtyje pakeisto 2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono natrio druską  $\omega$ -bromacetofenonu arba *p*-nitro- $\omega$ -bromacetofenonu susidaro tik *O*-alkilinimo produktai, o iš 6-amino-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono ir  $\omega$ -bromacetofenono gauti tik *N*<sub>3</sub>-alkilizomerai [28]. 6-oje padėtyje pakeistus 2-benzilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinonus veikiant  $\omega$ -bromacetofenonu sistemoje TMG–DMF, susidaro tik *O*-alkilinti izomerai [15].

Paskaičiuota [7], kad 4(3*H*)-pirimidinono anijone 75 % neigiamojo krūvio pasiskirsto tarp *O*- ir *N*<sub>3</sub>-atomų, o likusi dalis – prie *N*<sub>1</sub>-atomo. Būtų galima tikėtis panašaus alkilinimo produktų pasiskirstymo, tačiau, kaip jau minėta

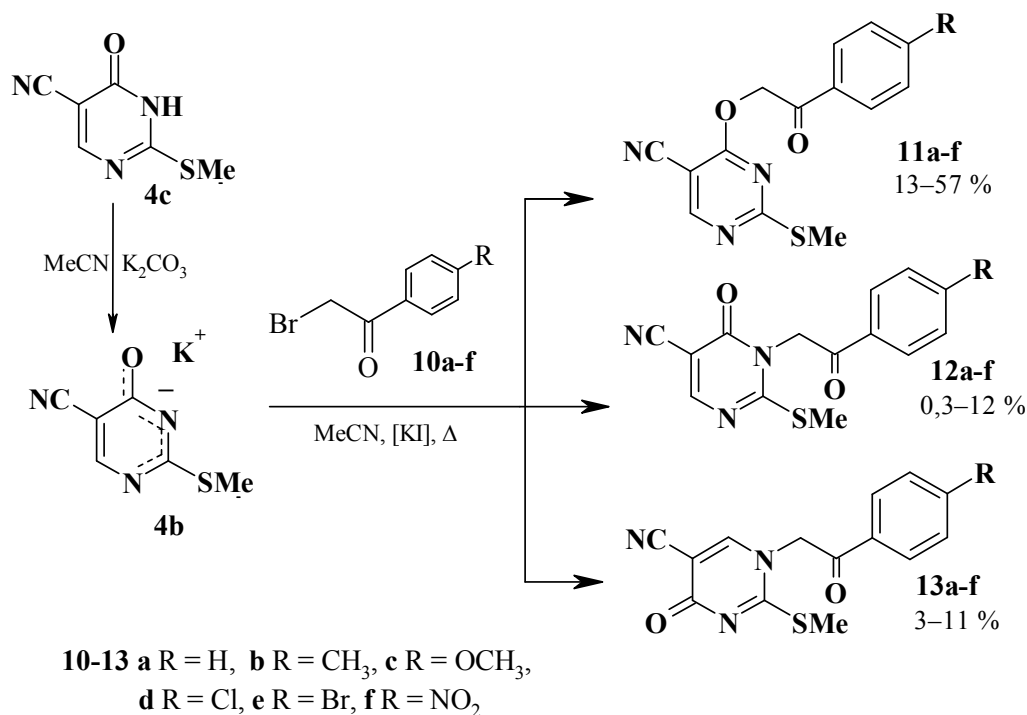
literatūros apžvalgoje, alkilavimo reakcijos eiga ir selektyvumas priklauso nuo daugelio veiksnių: anijono, t.y. pirimidino žiede esančių pakaitų, katijono, alkilavimo agento, nueinančios grupės prigimties, tirpiklio ir temperatūros.

### 3.2.1. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono (4c) alkilavimo 4-oje padėtyje pakeistais $\omega$ -bromacetofenonais 10a-f preparatyviniai duomenys

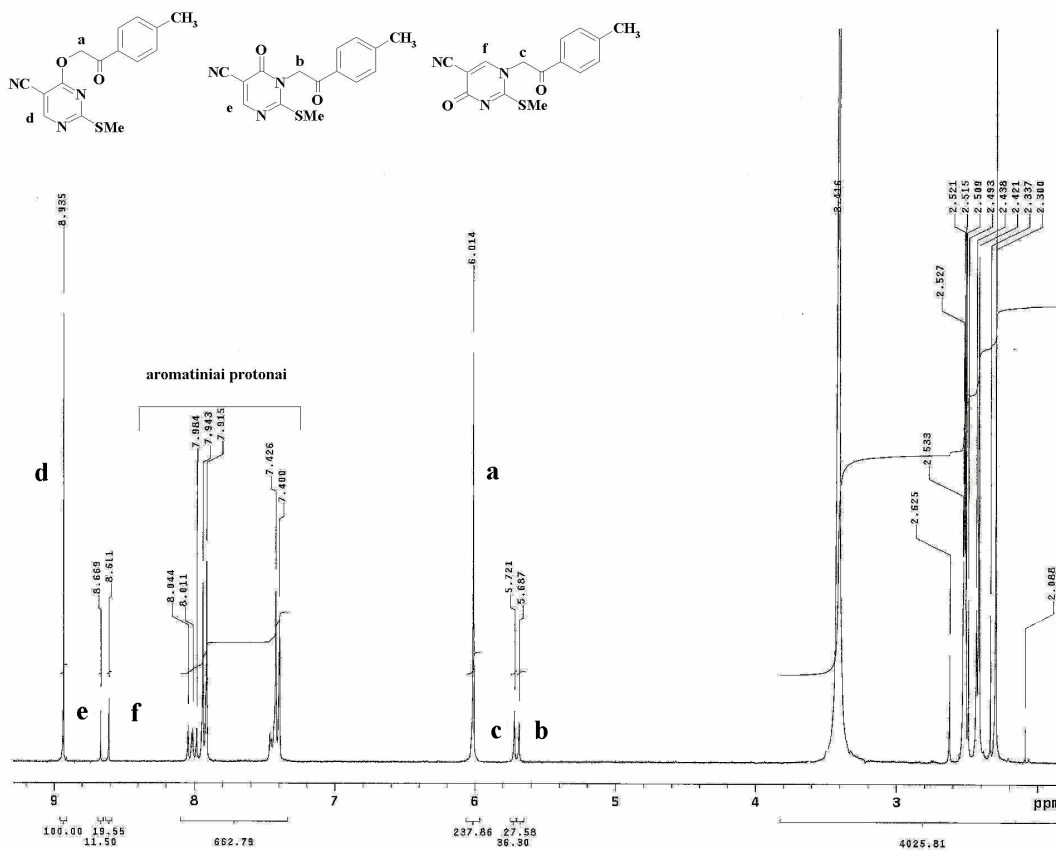
Šiame darbe alkilavimui tirti pasirinktas 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinonas **4c** ir 4-oje padėtyje pakeisti  $\omega$ -bromacetofenonai **10a-f**. Pirimidinoną **4c** veikiant baze susidaro tridentatinis anijonas, kuriam reaguojant su 4-oje padėtyje pakeistais  $\omega$ -bromacetofenonais **10a-f**, turinčiais aromatiname žiede elektronų donorinius ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ) ir akceptorinius ( $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{NO}_2$ ) pakaitus, teoriškai gali susidaryti *O*-, *N*<sub>3</sub>- ir *N*<sub>1</sub>-alkilizomerai. Literatūroje dažnai minima DMF–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sistema [14, 16], tačiau pradiniuose bandymuose su minėtais acetofenonais buvo gauti klampūs dervingi produktai. Dėl šios priežasties reakcijas nuspręsta vykdyti sistemoje acetonitrilas–K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, kurioje, skirtingai nei DMF arba 2-propanolyje, nesusidaro šalutinių produktų. Šiomis sąlygomis susidariusi *K*-druska **4b** veikiama  $\omega$ -bromacetofenonais **10a-f**, pridėjus katalitinį kalio jodido kiekį. Kalio jodidas reaguodamas su  $\omega$ -bromacetofenonais reakcijos mišinyje *in situ* sudaro aktyvesnius  $\omega$ -jodacetofenonus.

Atlikti alkilavimo preparatyviniai (4.2.2 bandymai) ir spektriniai (4.2.3 bandymai) tyrimai parodė, kad šiose reakcijose susidaro visi trys galimi alkilavimo produktai **11-13a-f**. Be to, pasirinktomis sąlygomis pagal alkilavimo mišinių <sup>1</sup>H BMR spektrų duomenis (pavyzdžiui, **3.5 pav.**) šalutinės reakcijos praktiškai nevyksta (preparatyvinio izomerų išskyrimo ir spektrinio identifikavimo bei mišinių tyrimų <sup>1</sup>H BMR metodu bandymų sąlygos analogiškos).

### 3.10 schema



Alkilinimo reakcijose susidariusius produktus galima atskirti kolonėlinės chromatografijos arba frakcinio kristalinimo metodais. Šiame darbe izomerų atskyrimui kolonėlinės chromatografijos būdu (4.2.2.1 ir 4.2.2.5 bandymai) naudota cilindro formos kolonėlė (ilgis 30 cm, plotis 1,4 cm), adsorbentas – silikagelis S (dalelių dydis 0,063–0,2 mm), eliuentas chloroformas-etilacetatas (4:1). Toks atskyrimas trunka ilgai – nuo trijų iki penkių dienų, iš mišinių chromatografiškai išskiriamas grynų *N*<sub>3</sub>-izomerų **12a**, **e** nedidelis kiekis (atitinkamai 0,01 g ir 0,006 g). Sukoncentravus tuos pačius mišinius, reikia chromatografuoti po 2–3 kartus. Pastebėta, kad pakartotinai chromatografuojant bespalviai mišiniai tampa šviesiai rožiniais, o PSCh metodu – atsiranda papildomų dėmių, t.y. junginiai išskyrimo metu yra nestabilūs ir skyla. Todėl tolimesniuose bandymuose kolonėlinės chromatografijos buvo atsisakyta.



**3.4 pav.** Pirimidinono **4c** alkilavimo  $\omega$ -bromacetofenonu **10b** reakcijos mišinio <sup>1</sup>H BMR spektras (DMSO-d<sub>6</sub>)

Preparatyviniam izomerų išskyrimui šiuo alkilavimo atveju tinkamesnis frakcinis kristalinimas. Didžiausią *O*-alkilintų izomerų **11a-f** kiekį pavyksta atskirti po neorganinių nuosėdų filtravimo vėsinant reakcijos mišinį iki kambario temperatūros. Pirmiausia dėl blogesnio tirpumo acetonitrile išsikristalina *O*-izomeras **11**, be to, jo dalis mišiniuose didžiausia (~70–80 %). Po šaldymo –5–0 °C temperatūroje gaunamas visų trijų izomerų mišinys. Toliau junginiai išskiriami dviem būdais: pirmiausia reakcijos mišinys sukonzentruojamas iki sausos liekanos, antruoju – laipsniškai šaldant gaunamas papildomas kiekis mišinių, kuriuose pagal PSCh matomų dėmių intensyvumą didėja *N*<sub>3</sub>-izomerų **12a-f** kiekis. Pirmuoju būdu sukonzentravus reakcijos mišinį, gaunama ruda klampi alyva, kurią veikiant benzenu ir po to acetonitrilu, bandoma išskirti izomeras. Šis būdas nepriimtinas dėl to, kad

išskyrimo metu alkilavimo produktai pradeda skilti ir susidaro pirimidinonas **4c**. Pastebėta, kad nestabiliausi yra  $N_1$ -alkilizomerai. Kitais atvejais nesureagavęs pirimidinonas **4c** arba jo kalio druska **4b** išskiriami pradinėse frakcinio kristalinimo stadijose.

Frakcinio kristalinimo būdu iš  $O$ -/ $N$ -alkilizomerų mišinio nepavyko atskirti gryno  $N_3$ -izomero **12b** ( $R = CH_3$ ) ir  $N_1$ -izomero **13f** ( $R = NO_2$ ). Junginių **11b** ir **12b** atveju,  $R_f$  verčių skirtumas mažiausias, o  $N_1$ -izomeras su 4-nitrogrupe **13f** yra nestabiliausias ir išskiriant skyla. Prielaida, kad  $N_1$ -izomeras **13f** nesusidaro atmesta, nes šio junginio susidarymas įrodytas PSCh ir  $^1H$  BMR metodais. Alkilavimo produktų mišinio (**11f**, **12f** ir **13f**)  $^1H$  BMR spektre būdingieji junginio **13f** signalai yra ties 5,85 m. d. ( $NCH_2$ ) ir 8,59 m. d. (H-6). Elektronų akceptorinių pakaitų atveju susidaro daugiau  $N_3$ -izomero **12d–f**, todėl iš reakcijos mišinio jį atskirti žymiai lengviau. Pirimidinono **4c** bei 4-brom- ir 4-chlor- $\omega$ -bromacetofenonų reakcijų produktai –  $N_1$ -alkilizomerai **13d–e** – sunkiau išgryninami, nes jie visais atvejais iš acetonitrilo kristalinosi kartu su pirimidinono kalio druska **4b**. Pastarąją medžiagą pavyko atskirti nuo junginių **13d–e** naudojant 2-propanolį, kuriame tirpi buvo tik druska **4b**. Junginių **4b** ir **13d–e** mišinio analizei vietoje eliuento **A** (chloroformas–etilacetatas, 4:1), kuri naudojant stebimas nedidelis  $R_f$  verčių skirtumas, buvo parinktos kitos sistemos (**B**: 2-propanolis, **D**: 2-propanolis–chloroformas–etilacetatas, 2:4:1; **F**: 2-propanolis–chloroformas–etilacetatas, 1:1:1), kuriose šie junginiai geriau atsiskiria.

Alkilavimo produktų **11–13a–f** preparatyvinio išskyrimo (frakcinis kristalinimas) duomenys pateikti **3.2. lentelėje**.

**3.2. lentelė.** Pirimidinono **4c** alkilinimo  $\omega$ -bromacetofenonais **10a-f** preparatyvinės sintezės duomenys

Junginiai 11-13	R	Išeiga, %		
		O- (11)	N <sub>3</sub> - (12)	N <sub>1</sub> - (13)
<b>a</b>	H	57	0,3	7
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	24	-	9
<b>c</b>	CH <sub>3</sub> O	50	3	11
<b>d</b>	Cl	37	2	8
<b>e</b>	Br	32	2	3
<b>f</b>	NO <sub>2</sub>	13	12	-

3.2.2. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) alkilinimo 4-oje padėtyje pakeistais  $\omega$ -bromacetofenonais 10a-f tyrimas <sup>1</sup>H BMR metodu

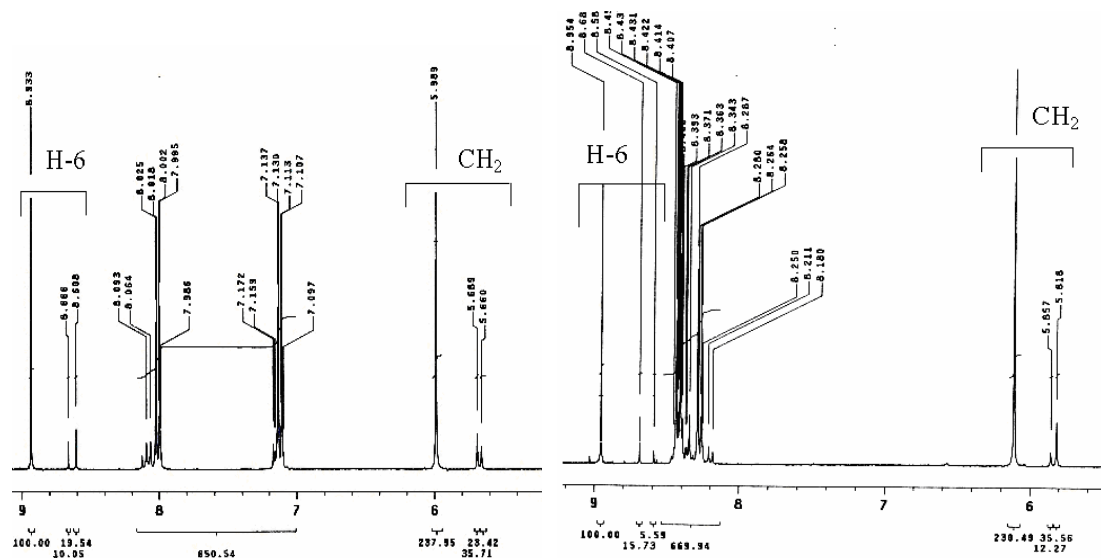
Alkilinimo dėsningumams nustatyti atliktas reakcijos mišinio tyrimas <sup>1</sup>H BMR metodu. Tuo tikslu alkilinimo mišinys garinamas rotaciniu garintuvu vandens siurblio vakuume iki sausos liekanos ir užrašomas paimto mėginio (20 mg) spektras. Visi alkilinimo bandymai rezultatų atsikartojamumui patikrinti pakartoti pagal tą pačią metodiką po 3 kartus. Gauti rezultatai pateikti **3.3 lentelėje**.

**3.3 lentelė.** Alkilinimo reakcijos mišinių tyrimo <sup>1</sup>H BMR metodu duomenys

11-13	Pagal XCH <sub>2</sub> signalą						Pagal H-6 signalą					
	11 (X = O)		12 (X = N <sub>3</sub> )		13 (X = N <sub>1</sub> )		11		12		13	
	m. d.	%	m. d.	%	m. d.	%	m. d.	%	m. d.	%	m. d.	%
<b>a</b>	6,06	82	5,74	8	5,77	10	8,95	79	8,68	8	8,61	13
<b>b</b>	6,01	79	5,69	9	5,72	12	8,94	76	8,67	9	8,61	15
<b>c</b>	5,99	78	5,66	9	5,69	13	8,94	76	8,67	9	8,61	15
<b>d</b>	6,04	81	5,73	11	5,76	8	8,94	80	8,67	10	8,59	10
<b>e</b>	6,04	76	5,77	15	5,77	9	8,95	75	8,68	15	8,59	10
<b>f</b>	6,11	71	5,82	22	5,87	7	8,96	72	8,69	22	8,59	6



Iš  $^1\text{H}$  BMR spektrų duomenų matyti, kad visais atvejais susidaro trijų junginių mišinys. Izomerų santykis nustatytas pagal  $\text{XCH}_2$ -grupės ( $\text{X} = \text{O}, \text{N}_1, \text{N}_3$ ) ir pirimidino žiedo H-6 smalių integralinį intensyvumą atitinkamai 5,66–6,11 m. d. ir 8,59–8,96 m. d. srityse (**3.5 pav.**).



**3.5 pav.** Mišinių (11–13c ir 11–13f)  $^1\text{H}$  BMR spektrų fragmentai izomerų santykiui nustatyti

Nustatyta, kad visuose mišiniuose vyrauja *O*-alkilinti izomerai **11a–f** (71–82 %), o  $\text{N}_3$ - ir  $\text{N}_1$ -izomerų (atitinkamai **12a–f** (8–22 %) ir **13a–f** (6–15 %)) santykis priklauso nuo benzeno žiedo 4-oje padėtyje esančio pakaito prigimties: esant elektronų donoriniams pakaitams ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ) gaunamas didesnis kiekis  $\text{N}_1$ -izomero, o su elektronų akceptoriniais pakaitais ( $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{NO}_2$ ) produktų santykis pasikeičia – daugiau susidaro  $\text{N}_3$ -izomero (**3.4 lentelė**). Gauti rezultatai gali būti paaiškinti taip:

- O*-alkilinti dariniai dominuoja reakcijos produktų mišinyje, nes deguonies atomas tridentatiniame anijone turi sukaupęs didžiausią neigiamąjį krūvį (virš 50 %) bei yra erdviškai mažiausiai ekranuotas [7];
- $\text{N}_1$ -/ $\text{N}_3$ -alkilinimo produktų santykio mažėjimui eilėje  $\text{CH}_3\text{O} > \text{CH}_3 > \text{H} > \text{Br} \geq \text{Cl} > \text{NO}_2$ , matyt, turi įtakos C-reakcijos centro pradiniame 4-*R*- $\omega$ -bromacetofenone charakterio kaita –

elektronų donorinių grupių atveju greičiau vyksta minkštesnio  $N_1$ -centro pakeitimas, o su elektronų akceptoriais stebimas dominuojantis kietesnio  $N_3$ -atomo alkilinimas [10].

**3.4 lentelė.** Alkilinimo produktų santykinė išeiga, apskaičiuota pagal H-6 ir XCH<sub>2</sub> smailes <sup>1</sup>H BMR spektruose

Pakaitas, R	Izomerų santykinė išeiga, %		
	O-	N <sub>3</sub> -	N <sub>1</sub> -
[H]	82	8	10
[CH <sub>3</sub> ]	79	9	12
[CH <sub>3</sub> O]	78	9	13
[Cl]	81	11	8
[Br]	76	15	9
[NO <sub>2</sub> ]	71	7	22

### 3.2.3. O-, N<sub>3</sub>- ir N<sub>1</sub>-Alkilintų darinių **11–13** spektrinių savybių dėsningumai

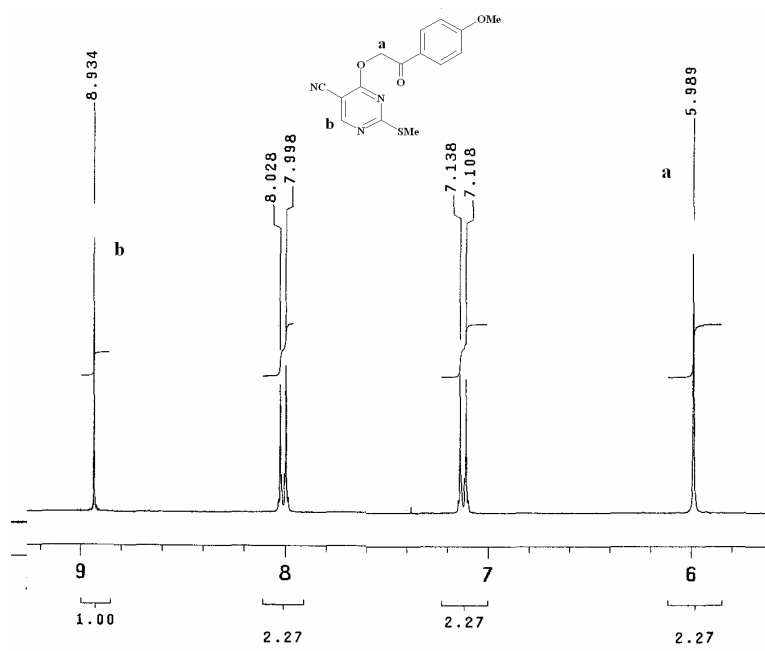
Svarbi šio darbo dalis – išskirtų 16 individualių izomerų (iš 18 reakcijų mišiniuose aptiktų) <sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C BMR spektrinis identifikavimas. Turint šešis **11a–f** bei po penkis **12a, c–f** ir **13a–e** alkilizomerus, sudarytos gautų junginių spektrų lentelės, pagal kurias galima lyginti įvairius signalus. Priskirti signalai atitinka literatūroje minimų analogiškų O- ir N<sub>3</sub>-alkilintų junginių spektrines charakteristikas [10, 11, 15].

Alkilintų junginių **11-13 a-f** <sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C BMR spektrų būdingieji signalai pateikti atitinkamai **3.5** ir **3.6** lentelėse.

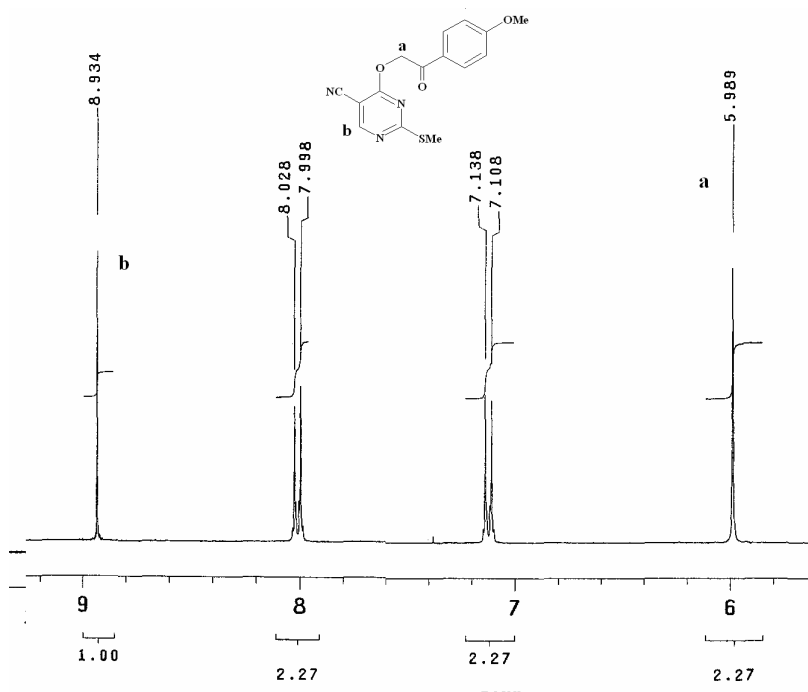
**3.5 lentelė.** Junginių **11-13 a-f** <sup>1</sup>H BMR spektrų būdingieji signalai

H	11a–f (X = O)	12a–f (X = N <sub>3</sub> )	13a–f (X = N <sub>1</sub> )
SCH <sub>3</sub>	2,31–2,33	2,63–2,64	2,50–2,51
XCH <sub>2</sub>	5,99–6,11	5,66–5,82	5,69–5,86
6-H	8,93–8,96	8,63–8,69	8,58–8,61

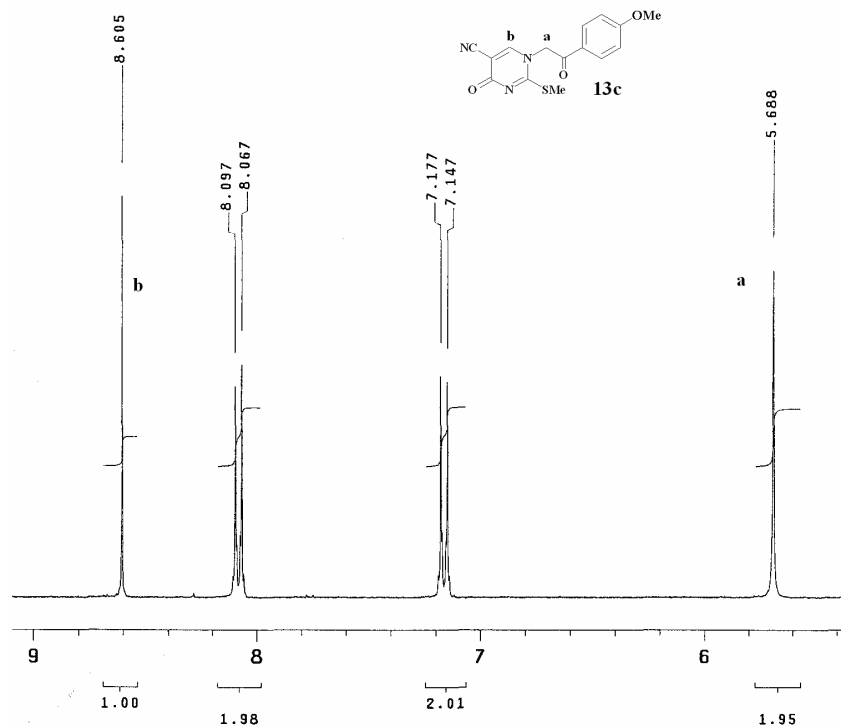
O- ir N-alkilintų darinių **11-13c** XCH<sub>2</sub> (X = O, N), H-6 ir aromatinių protonų smailės pateiktos <sup>1</sup>H BMR spektrų fragmentuose (**3.6–3.8 pav.**).



**3.6 pav.** Junginio **11c** <sup>1</sup>H BMR spektro fragmentas



**3.7 pav.** Junginio **12c** <sup>1</sup>H BMR spektro fragmentas



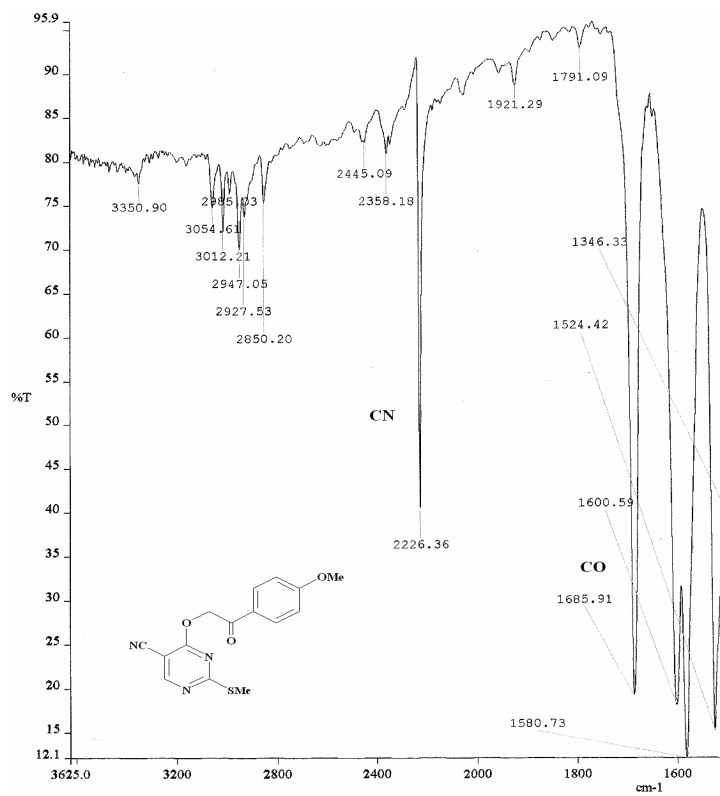
3.8 pav. Junginio 13c  $^1\text{H}$  BMR spektro fragmentas

3.6 lentelė. Junginių 11-13a-f  $^{13}\text{C}$  BMR spektrų būdingieji signalai

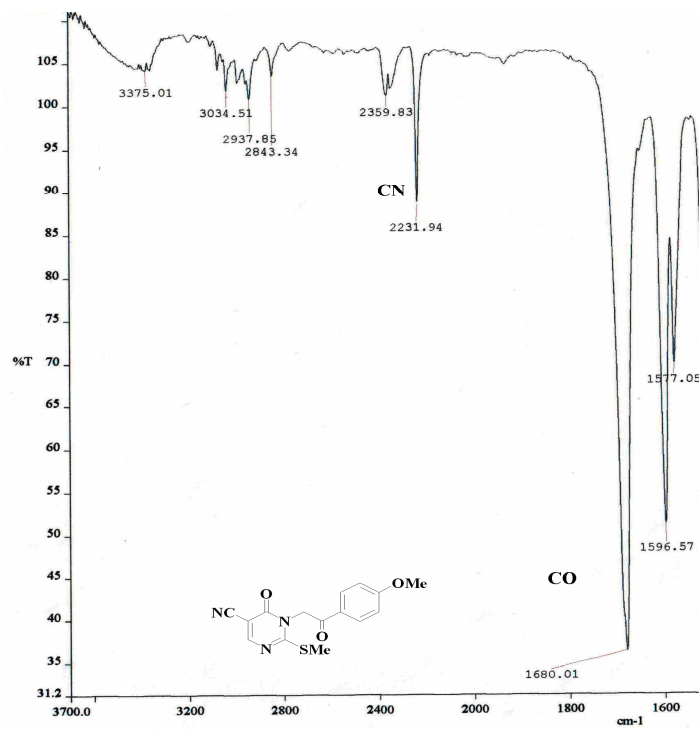
C	11a-f (X = O)	12a-f (X = N <sub>3</sub> )	13a-f (X = N <sub>1</sub> )
SCH <sub>3</sub>	14,4–14,5	16,0–16,1	15,1
XCH <sub>2</sub>	70,0–70,5	51,4–52,2	58,9–59,5
C-6	162,84–162,91	158,84–158,91	166,65
C-5	90,91–90,93	96,60–96,66	94,93–95,02
C-4	167,3–167,6	170,6–170,7	163,0–163,1
C-2	176	161	155

IR spektruose stebimos būdingosios  $\nu_{\text{CN}}$  ir  $\nu_{\text{CO}}$  grupių valentinių virpesių sugerties juostos atitinkamai ties 2226–2232  $\text{cm}^{-1}$  ir 1686–1705  $\text{cm}^{-1}$  (*O*-alkilizomerai 11a–f; pvz., junginio 11c IR spektro fragmentas 3.9 pav.), 2224–2234  $\text{cm}^{-1}$ , 1690–1698  $\text{cm}^{-1}$  ir 1678–1685  $\text{cm}^{-1}$  (*N*<sub>3</sub>-alkilizomerai 12a, c–f; pvz., junginio 12c IR spektro fragmentas 3.10 pav.), bei 2226–2229  $\text{cm}^{-1}$ , 1684–1692  $\text{cm}^{-1}$  ir 1652–1623  $\text{cm}^{-1}$  (*N*<sub>1</sub>-alkilizomerai 13a–e; pvz., junginio 13c IR spektro fragmentas 3.11 pav.).

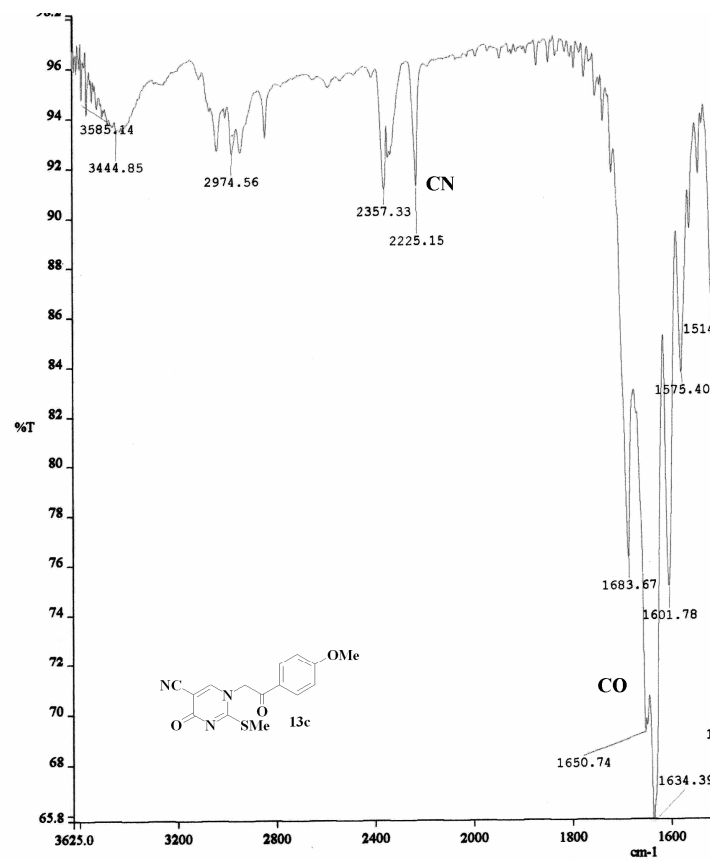
Spektrų duomenys pateikti eksperimentinėje dalyje 4.2–4.6 lentelėse.



3.9 pav. Junginio 11c IR spektro fragmentas



3.10 pav. Junginio 12c IR spektro fragmentas

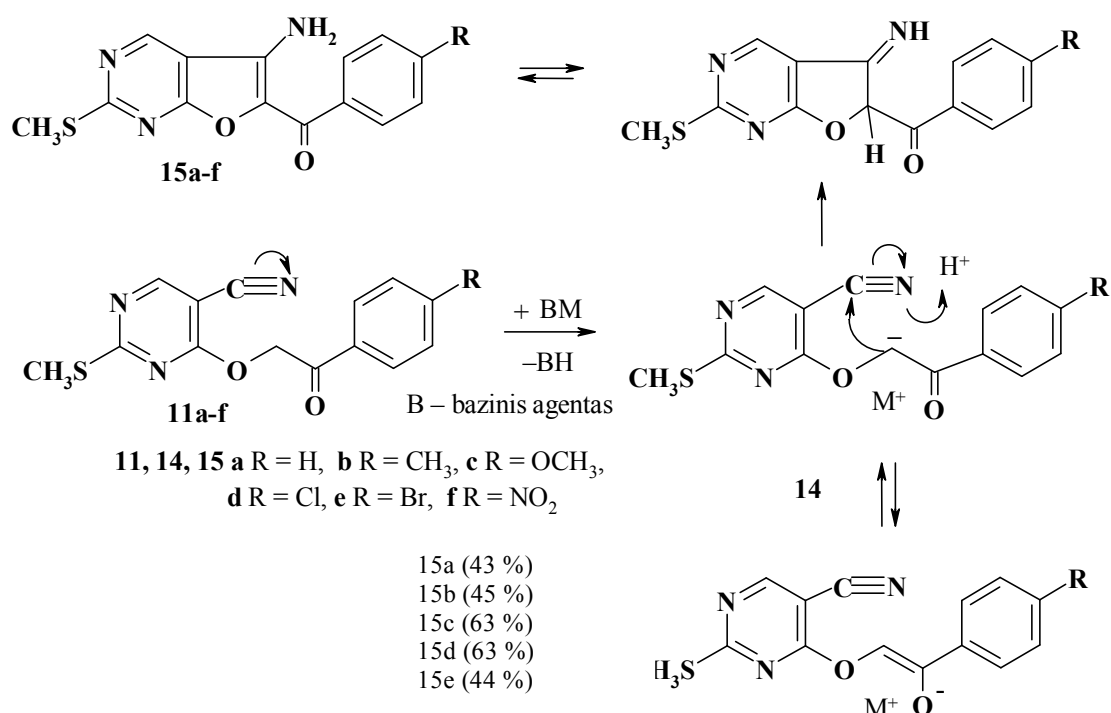


3.11 pav. Junginio 13c IR spektro fragmentas

### 3.3. *O*-Alkilintų izomerų ciklizacijos reakcijos

Alkilinimo metu gauti pagrindiniai produktai *O*-alkilizomerai **11a–f**, kurių preparatyvinė išeiga ~50 %, buvo ciklizuoti į 5-amino-6-(4'-*R*-benzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidinus pagal Torpą-Ciglerį. Reakcija vyksta pagal mechanizmą:

#### 3.11 schema



Literatūroje duomenų apie junginių, turinčių šoninę nitrilgruopę, transformaciją rasta tik 3-cian-2(1*H*)-piridinono *O*-(β-okso)-alkildariniams [102]. Furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės metodai skirstomi į dvi grupes: sintezė iš pirimidino ir furano darinių. Galimi sintezės keliai iš pirimidino junginių aprašyti literatūrinėje dalyje. Sintezė iš furano darinių priklauso nuo furano žiedo 2-oje ir 3-oje padėtyje esančių pakaitų. Galimi šie sintezės būdai:

1) 2-Amino-3-cianfurano darinius ciklizuojant su formamidu [103–105]. 2-Amino-3-cianfurano darinių rūgščių anhidridai [106] arba halogenanhidridai veikiami mikrobangomis ir katalitiniam aktyvinimui naudojamas neorganinis

kietas pagrindas [107]. Gaunami iš 2-amino-3-cianfurano darinių ir esterių [61, 108–110] arba amonio tiocianato [111].

2) Iš 2-aminofuran-3-karboksilatų ir formamido [112, 113].

3) Iš 2-aminofurano ir 1,3,5-triazino darinių [114].

4) Iš enaminonų arba  $\alpha$ -aminoketonų veikiant fenilizotiocianatu, trichloracetonitrilu arba benzonitrilu [112, 115].

5) Furano darinius veikiant baziniais agentais [116].

Būtina furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės iš furano darinių sąlyga – elektronų akceptorinės grupės, apsaugančios elektronų perteklinį furano žiedą nuo polimerizacijos reakcijų, pvz., esant elektronų akceptorinei esterinei grupei furano karboksiesteriai lengvai pagaminami ir yra stabilūs.

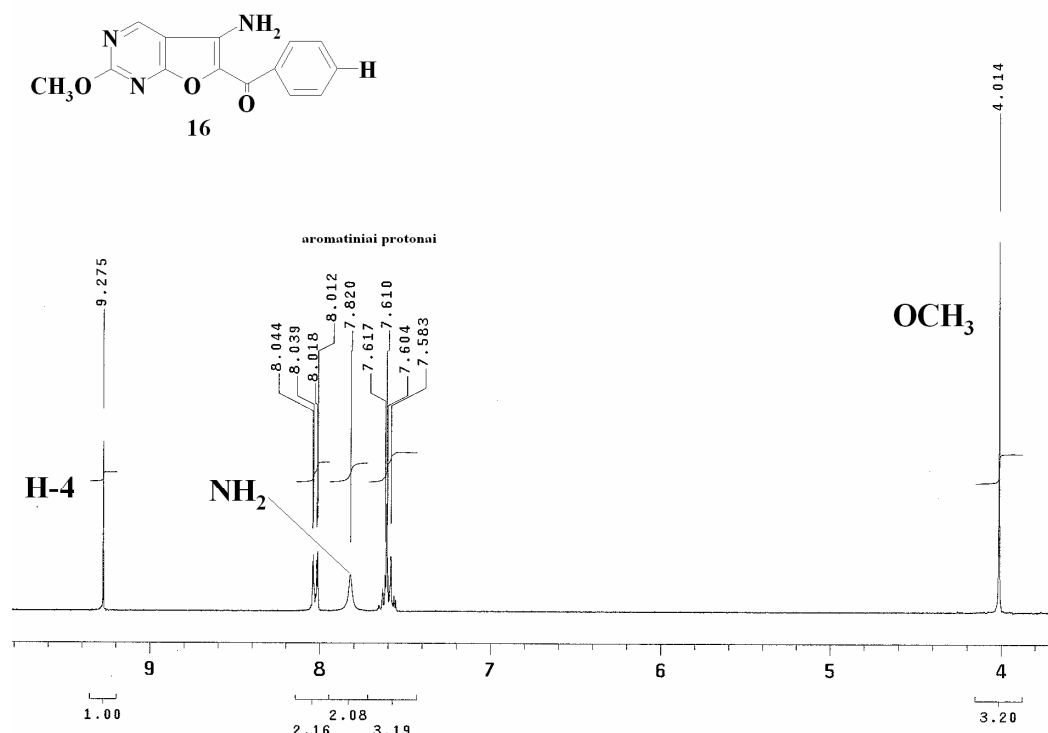
4-Fenaciloksi-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilas **11a** pasirinktas kaip modelinis junginys optimalių ciklizacijos sąlygų paieškai, rezultatai pateikti **3.7 lentelėje**. Buvo bandomi įvairūs tirpikliai, baziniai agentai, keičiama reakcijos temperatūra. Iš gautų rezultatų matyti, kad ciklizacijos produktai nesusidaro aprotoniniuose tirpikliuose – acetonitrile (F metodu išskirtas pradinis junginys) ir benzene (K metodu). DMF–NaOH galimos hidrolizės reakcijos, geresni rezultatai gaunami C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa sistemoje.



3.7 lentelė. Junginio 11a ciklizacijos tyrimas

Nr.	Prad. j. (mmol)	Bazinis agentas (mmol)	Tirpiklis	Reakc. temp., °C	Reakc. laikas	Gauta, g (%)	Lyd. t., °C
A	1	10% KOH (5,3)	DMF–H <sub>2</sub> O	16	1 val.	0,11 (39 %)	216–218
B	1	10% KOH (5,3)	DMF–H <sub>2</sub> O	17	2 min.	0,07	153–156/196–201
C	1	10% KOH (5,3)	DMF–H <sub>2</sub> O	2–3	1,5 val.	0,06	153–158/204–208
D	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ONa (0,43)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	78	2,5 val.	0,08	158–160/204–209
E	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ONa (0,43)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	78	10 val.	0,09 (32 %)	224–227
F	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	CH <sub>3</sub> CN	80	22 val.	0,06	145–148
G	1	<i>t</i> -BuOK (1)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	78	2,5 val.	0,18	148–150
H	0,35	<i>t</i> -BuOK (0,35)	CH <sub>3</sub> OH	17	45 val.	0,04 (32 %)	221–223
J	1	<i>t</i> -BuOK (1)	<i>t</i> -BuOH	82	2 val.	0,05	155/208–212
K	1	<i>t</i> -BuOK (2)	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	4 val.	0,28	301–305
L	0,36	10% NaOH	DMF–H <sub>2</sub> O	50–60	18 val.	0,03 N <sub>1</sub> /0,03 N <sub>2</sub>	218–221/215–218
M	0,36	NaH (0,36)	2-PrOH	50–60	6 val.	0,05	135–145/195–208
N	0,36	CH <sub>3</sub> ONa (1,39)	CH <sub>3</sub> OH	65	8 val.	0,01	238–241
O	1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ONa (1)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	78	5 val.	0,12 (43 %)	222–225

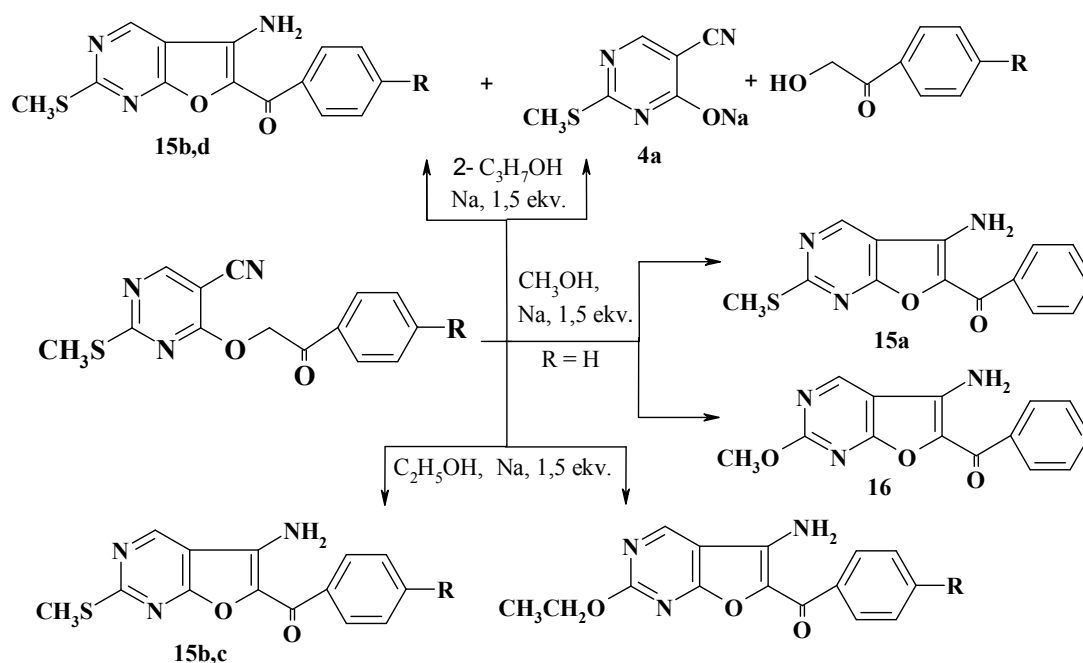
Ciklizacijos reakcijose su kitais pakaitais ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{NO}_2$ ) buvo tiriami bazinio agento kiekio ir tirpiklio įtaka. Naudotas metalinis natrius bei skirtingi alkoholiai: metanolis, etanolis, 2-propanolis. Nustatyta, kad su ekvivalentiniu natrio kiekiu reakcijos mišinyje beveik visada lieka nesureagavusio pradinio junginio, kurį sunku atskirti nuo produkto, todėl geriausiai tinka 1,5 ekv. natrio kiekis arba reakcijos mišinį reikia virinti ilgesnį laiką. Sistemoje  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$  naudojant 2 ekv. ir daugiau natrio vyksta šalutinės reakcijos – metilsulfanilgrupė keičiama etoksigrupe:  $^1\text{H}$  BMR spektruose atsiranda tripletas ties 1,38 m. d. bei kvadrupletas ties 4,42 m. d. Lengviausiai metilsulfanilgrupė keičiama ciklizuojant junginį **11c**. Išbandytas ir 4 ekv. Na kiekis, tačiau šiuo atveju gautas tik skilimo produktų mišinys. Metilsulfanilgrupės keitimas priklauso ne tik nuo naudojamos bazės kiekio, bet ir nuo naudojamo tirpiklio: lengviausiai keitimas vyksta metanolyje susidarant metoksidariniui **16**:  $^1\text{H}$  BMR spektruose vietoje  $\text{SCH}_3$  grupės singletas 2,60 m. d. grupės stebimas  $\text{OCH}_3$  singletas ties 4,01 m. d. (**3.12 pav.**), o  $^{13}\text{C}$  BMR spektre stebimas signalas ties 56,15 m. d. vietoje 14,65 m. d.



**3.12 pav.** Junginio **16**  $^1\text{H}$  BMR spektras ( $\text{DMSO}-d_6$ )

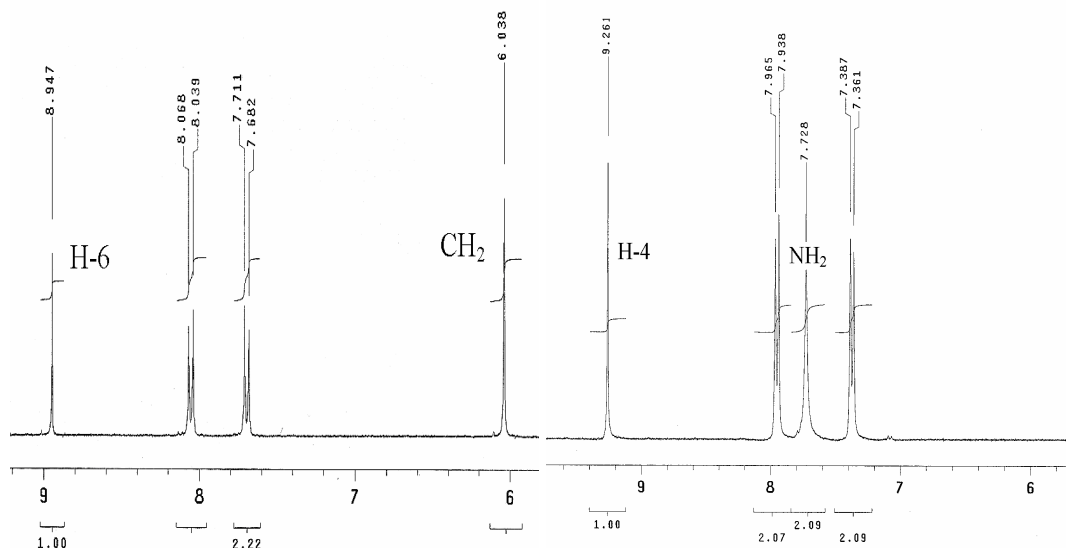
Naudojant 2-propanolį ir daugiau negu 1,5 ekv. Na kiekį, iš reakcijos mišinio išskiriama aukštoje temperatūroje (~300 °C) besilydanti medžiaga, t.y. pirimidinono natrio druska. Vadinasi, pradiniai *O*-alkilizomerai **11a–e** bazinėmis sąlygomis ne tik ciklizuojasi, bet ir skyla. Geriausia sistema, kurioje šalutinių produktų gaunama mažiausiai, yra C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa:

### 3.12 schema



Ciklizacija pagal Torpą-Ciglerį nevyko tik su stiprią akceptorinę grupę turinčiu nitrodariniu **11f**, o didžiausia išeiga gaunama su metoksijunginiu **11c**.

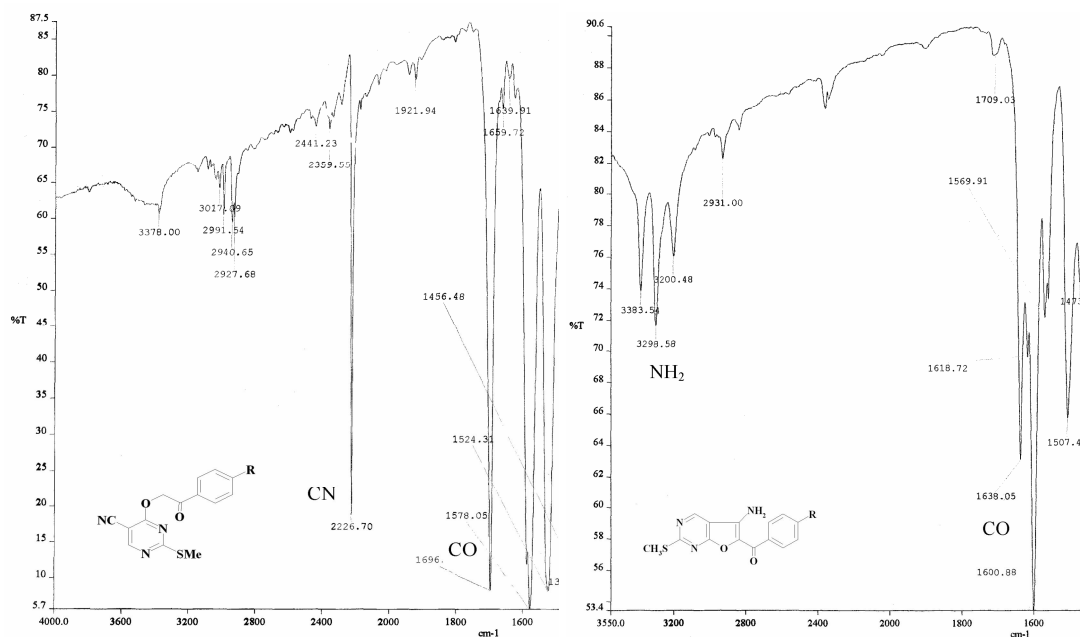
Furo[2,3-*d*]pirimidinams **15a–e** <sup>1</sup>H BMR spektruose būdingi 5-aminogrupės singletai 7,67–7,84 m. d. bei pirimidino žiedo H-4 signalai 9,26–9,27 m. d., kai pradiniuose junginiuose **11a–f** pirimidino žiedo H-6 yra 8,93–8,96 m. d. Pradiniuose *O*-alkilizomeruose **11a–f** stebimas OCH<sub>2</sub>-grupės signalas 5,99–6,04 m. d., kurio nelieka cikлізуotuose junginiuose (**3.13 pav.**).



3.13 pav. 11 ir 15 junginių  $^1\text{H}$  BMR spektrų fragmentai

$^{13}\text{C}$  BMR spektruose karbonilgrupės anglies atomo signalas ( $\sim 131,5$  m. d.) pasislinkęs į stipresnių laukų pusę, lyginant su pradiniais junginiais ( $\sim 90,9$  m. d.).

IR spektruose junginiams **15a-e** charakteringos  $1638\text{--}1622\text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{CO}}$  ir atsiradusios  $3413\text{--}3193\text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{NH}}$  grupių juostos bei išnykusios  $\nu_{\text{CN}}$  grupių juostos ties  $2229\text{--}2222\text{ cm}^{-1}$ .



3.14 pav. Junginių 11 ir 15 IR spektrų fragmentai

### 3.4. Furo[2,3-*d*]pirimidinų cheminės savybės

Informacijos apie furo[2,3-*d*]pirimidinų chemines savybes labai nedaug. Galima išskirti kelias pagrindines grupes.

a) 4-os, 5-os arba 6-os padėties nukleofilinio pakeitimo reakcijos [63, 104, 112, 113], pvz., deguonies pakeitimas chloru, o po to įvairiais aminais. Pvz.: 4-hidroksi-5,6-dipakeistus furo[2,3-*d*]pirimidinus paveikus fosforilchloridu, gaunamas atitinkamas 4-chlorintas darinys, kuris amininamas alifatiniais ir aromatiniais aminais etanolyje, 2-propanolyje arba izopentilo alkoholyje [103].

b) 4-oje padėtyje esančią aminogrupę galima acilinti. Pvz.: 4-amino-6-(*m*-piridil)-furo[2,3-*d*]pirimidiną veikiant acilchloridu ir natrio hidridu DMF, gaunamas monoacilintas darinys [105]. Acilintus furo[2,3-*d*]pirimidinus veikiant įvairiais izocianatais, gaunami atitinkami karbamido dariniai [59, 61, 118].

c) 2-oje padėtyje esančią etoksigrupę po 30 val. virinimo sistemoje CH<sub>3</sub>OH–CH<sub>3</sub>ONa galima pakeisti metoksigrupę [50].

d) Pirimidino žiedo azoto atomo reakcijos. Veikiant furo[2,3-*d*]pirimidinus jodalkanais kambario temperatūroje esant K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF susidaro N<sub>3</sub>-pakeistas junginys (išeiga 33–63 %) kartu su *O*-alkilintu izomeru (12–32 %) [50]. 5,6-Difenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-oną veikiant 4-metilbensulfonato dariniais, gaunamas tik *N*-pakeistas junginys [112].

e) Furo[2,3-*d*]pirimidinai su įvairiais pakaitais gali sudaryti triciklines ir policiklines sistemas, pvz., 3-amino-5,6-di-(4-metoksifenil)-4-imino-3*H*,4*H*-furo[2,3-*d*]pirimidiną ir cianogenbromidą virinant 10 val. etanolyje su K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (A metodas) arba virinant 8 val. kalio hidroksido alkoholiniame tirpale su izotiuronio sulfatu (B metodas), gaunamas atitinkamas furo[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidinas [119–121].

f) Galimos dvejopos furo[2,3-*d*]pirimidinų redukcijos reakcijos: jeigu junginys turi pakaitus, kuriuos galima redukuoti, dažniausiai jie ir

redukuojami, kitais atvejais redukuojasi biciklinės sistemos furano žiedas [58, 113, 122].

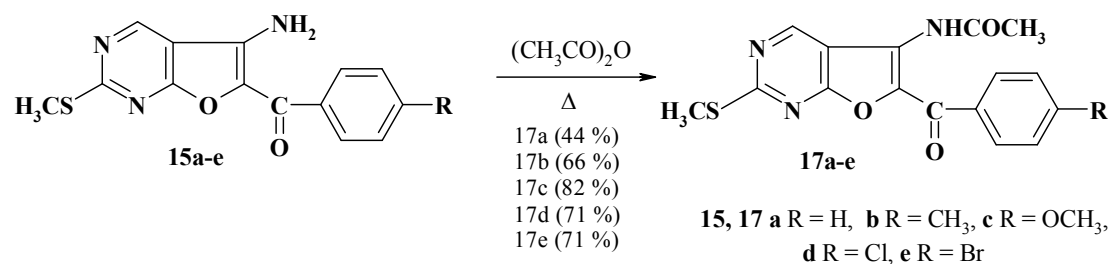
g) Veikiant 5,6-dihidro-5-fenil-6,6-dimetilfuropirimidiną amoniaku, piridinu arba fosforilchloridu galimos furano žiedo atsidarymo reakcijos susidarant 5-vinilpirimidinams [121].

Įvairių pakeistų furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės problemos aktualios dėl šių junginių biologinio aktyvumo. 4-Amino-5,6-diarilfuro[2,3-*d*]pirimidinai [63, 117], kaip ir 4-acilamino-6-arilfuro[2,3-*d*]pirimidinai, yra glikogensintazės kinazės-3 (GSK-3) inhibitoriai [105]. GSK-3 inhibitoriai gali būti efektyvūs gydant 2 tipo cukrinį diabetą, Alzheimerio ir kitas neurodegeneracines ligas [48, 117]. 4-Halogen-5,6-dipakeistifuro[2,3-*d*]pirimidinai, turintys 2-tienil- arba 2-metilgrupes, inhibuoja Akt1 kinazę, todėl gali būti naudojami vėžiui gydyti [103], *N*<sub>3</sub>-pakeisti furo[2,3-*d*]pirimidin-2(3*H*)-onai – žmonėms nuo citomegaloviruso (CMV) gydyti [52]. 2,4-Diamino-5-pakeistifuro[2,3-*d*]pirimidinai yra dihidrofolato reduktazės (DHFR) ir timidilato sintazės (TS) inhibitoriai. DHFR ir TS antifolato inhibitoriai naudojami kaip priešvėžiniai, priešbakteriniai, antiprotozoiniai agentai [61]. Furopirimidinų dariniai, 4-oje padėtyje turintys įvairius aminopakaitus, gali būti naudojami kaip violetinės-mėlynos spalvos šviestukai organiniams šviesos diodams (OLED) arba fluorescentiniams dažams gaminti [106].

Susintetinti 5-amino-6-(4'-*R*-benzoi)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidinai (**15a-e**) turi tris funkcines grupes (-NH<sub>2</sub>, -C=O ir -SCH<sub>3</sub>), kurias tinka tolimesnei pirimidino žiedo funkcionalizacijai.

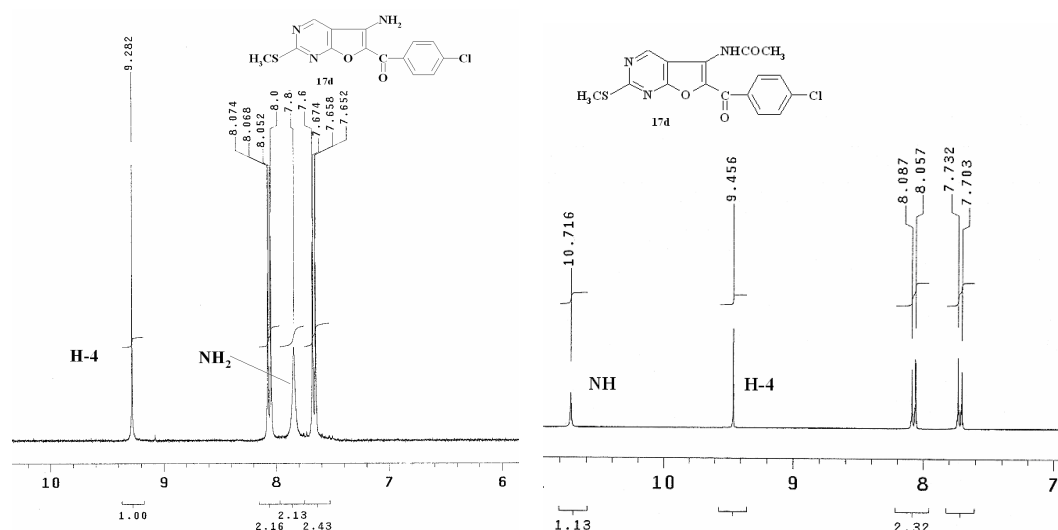
Išbandytos 5-aminofuro[2,3-*d*]pirimidinų **15a-e** acetilinimo reakcijos virinant acto rūgšties anhidride:

### 3.13 schema



Acetilimo reakcijos sklandžiai vyko su visais pradiniais furo[2,3-*d*]pirimidiniais. Teoriškai galėtų susidaryti mono- ir dipakeistas darinys, bet remiantis spektriniais ir elementinės analizės duomenimis, nustatyta, kad dipakeistas darinys nesusidaro. Matyt, pakeitus vieną iš aminogrupės vandenilio atomų acetilgrupe, tolimesnis diacetilimas nevyksta dėl erdviųjų trukdymų.

$^1\text{H}$  BMR spektruose stebima  $\text{COCH}_3$ -grupės smailė 2,28–2,31 m. d. srityje bei pasikeičia NH-grupės signalo padėtis: pradinuose junginiuose **15a–e**  $\text{NH}_2$ -grupės smailė stebima 7,66–7,86 m. d. srityje, o acetilintuose junginiuose **17a–e** NH-grupės signalas rezonuoja ties 10,70–10,75 m. d.



3.15 pav. **15d** ir **17d** junginių  $^1\text{H}$  BMR spektrų fragmentai

Metilsulfanilgrupės labilumo įvertinimui dažnai taikomos hidrolizės bei hidrazinolizės reakcijos. Minėtos grupės gebėjimą dalyvauti nukleofilinio pakeitimo reakcijose lemia heterociklo prigimtis [122]. Elektronų akceptoriniai pakaitai palengvina metilsulfonilgrupės eliminavimą, o elektronų donoriai – griežtina pakeitimo sąlygas.

Hidrolizuojant furo[2,3-*d*]pirimidiną **15b** natrio šarmo arba druskos rūgšties vandeniniuose tirpaluose, iš neutralizuotų reakcijų mišinių produktų išskirti nepavyko. Gautas sausas liekanas, kurių didžiąją dalį sudarė

neorganinės nuosėdos, ekstrahuojant Soksleto aparate išskirti medžiagų mišiniai (PSCh duomenimis).

Furo[2,3-*d*]pirimidinų hidrazinolizės reakcija aprašyta G. K. Nalbandyan ir kt. darbe [123]. 6,6-Dimetil-2,4-dimetilsulfanil-5,6-dihidro-8*H*-pirano[4',3':4,5]furo[2,3-*d*]pirimidiną veikiant hidrazino hidratu hermetiškame vamzdyje 150 °C temperatūroje 20 val., gaunamas monohidrazinas (87 %). Autoriai teigia, kad šis junginys susidaro dėl didesnio anglies atomo aktyvumo pirimidino žiedo 4-oje padėtyje, o 2-oje padėtyje esanti metilsulfanilgrupė lieka nepakeista [123].

6-Benzil-5-metil-2-(metilsulfanil)pirimidin-4(3*H*)-ono metilsulfanilgrupė buvo bandoma pakeisti alifatiniais ir aromatiniais aminorais: 2-feniletilaminu, 2-(4-metoksifenil)etilaminu, 2-(1-adamantil)etilaminu, 2-(1-adamantil)metilaminu. Reakciją atliekant etilenglikolyje arba 2-etoksietanolyje gautas mišinys, kuriame vyrauja pradinis junginys. Reakciją vykdant aukštesnėje nei 160 °C temperatūroje, nemažai gaunama šalutinių produktų. Aminolizės metu jie lengviau susidaro esant didesniai nei penkiagubam amino pertekliui. Selektyviai reakcija vyko tik 2-(2-etoksietoksi)etanolyje (karbitolyje) 150–160 °C temperatūroje hermetiškame vamzdyje, esant 2–5 kartų moliniam amino pertekliui [32].

Furo[2,3-*d*]pirimidinams **15b**, **d** reaguojant su hidrazinhidratu, teoriškai hidrazinas galėtų jungtis su karbonilgrupe sudarydamas hidrazoną arba pakeisti metilsulfanilgrupę. Reakciją atlikus verdančiame 2-propanolyje po 48 val. išskirti tižūs, alyvos konsistencijos produktai, kurių <sup>1</sup>H BMR spektrai liudija apie šių reakcijų neselektyvumą ir medžiagų mišinio susidarymą.

Atlikti hidrolizės ir hidrazinolizės bandymai rodo, kad furo[2,3-*d*]pirimidinuose **15 a-e** esanti metilsulfanilgrupė sunkiai pakeičiama, todėl norint vietoje jos įvesti kitus pakaitus, pvz., įvairius aminus, pirmiausia reikia ją oksiduoti iki lengviau keičiamų sulfinil- arba sulfonilgrupių. Informacijos apie furo[2,3-*d*]pirimidinų oksidacijos reakcijas nerasta, priešingai minimos tik kelios redukcijos reakcijos [58, 113, 121]. Metodai sieros turintiems organiniams junginiams oksiduoti įvairūs. Sulfoksidams ir sulfonams gauti

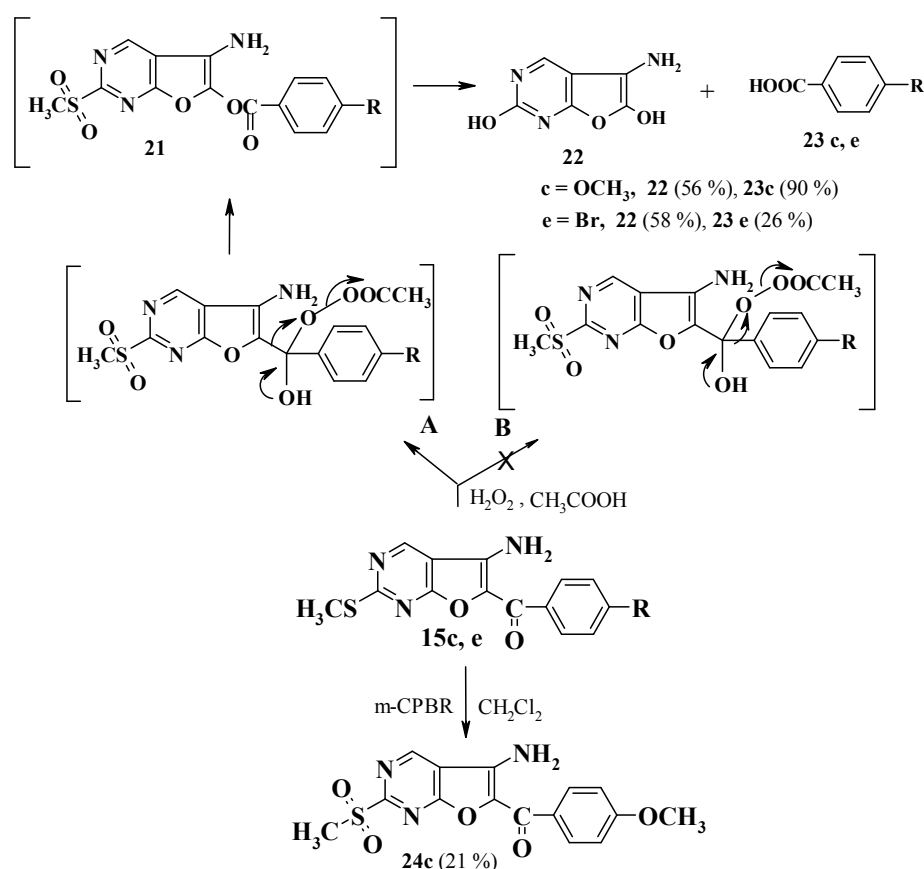


naudojami skirtingi oksidatoriai: mangano junginiai [124], daugiakrūviai jodo junginiai [125], chromo oksidas [126, 127], *p*-toluensulfurūgštis [128], natrio perboratas [1] ir kt. Be įvairių oksidatorių, naudojami ir kiti būdai: elektrocheminė, fotocheminė, mikrobiologinė bei fermentinė oksidacija [130].

Oksiduoti galima susintetintų furo[2,3-*d*]pirimidinų žiedo azoto atomą iki *N*-oksidų [131–134], šoninę aminogrupę, priklausomai nuo oksidatoriaus, iki hidroksilamino, nitrozo, nitro junginių, oksimų ir kt. [135–137], sulfogrupę iki sulfoksidų ir sulfonų [138–145], ketogrupę iki esterio, t. y. galima Bajerio-Viligerio reakcija [146–151].

Šiame darbe furo[2,3-*d*]pirimidinų **15c, e** oksidacijos reakcijoms pasirinktas vandenilio peroksidas acto rūgštyje, nes yra paprastas ir pigus oksidatorius. Reakcijos mišinyje iš acto rūgšties ir vandenilio peroksido susidaro peroksiacto rūgštis, kuri ir veikia kaip oksidatorius:

### 3.14 schema



Išskirti minėtų reakcijų produktai – furo[2,3-*d*]pirimidino darinys **22** ir atitinkamos *p*-metoksi- ir *p*-brombenzenkarboksirūgštys (**23c**, **e**). Matyt, vykstant sulfogrupės bei Bajerio-Viligerio oksidacijai susidaręs esteris **21** (A reakcijos kryptis), turintis labilias metilsulfanil- ir esterinę grupes, vandeninėje terpėje toliau hidrolizuojasi. Apie tai galima spręsti iš karboksirūgščių **23c**, **e** susidarymo ir numanomo produkto **22** <sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C BMR spektrų: juose neaptikta SCH<sub>3</sub>-grupės bei aromatinių protonų signalų. Pažymėtina, kad alternatyvi Bajerio-Viligerio oksidacijos eiga (**B**), susidarant arilfuro[2,3-*d*]pirimidin-6-karboksilatams nevyksta (reakcijų mišiniuose atitinkamų furo[2,3-*d*]pirimidin-6-karboksirūgščių arba 4-oje padėtyje pakeistų fenolių neaptikta), matyt, dėl didesnės heterociklinio radikalo gebos migruoti prie deguonies atomo.

Literatūroje rašoma, kad su *m*-CPBR oksidacijos reakcijos vyksta selektyviau ir greičiau nei su vandenilio peroksidu ir kitomis peroksidais [138–145]. *m*-CPBR oksiduoti galima įvairiuose tirpikliuose – dichlormetane, acetonitrile, chloroforme. Negavus reikalingų oksidacijos produktų oksiduojant vandenilio peroksidu acto rūgštyje, išbandyta *m*-CPBR dichlormetane kambario temperatūroje. Šiuo atveju gautas sudėtingas produktų mišinys, kuriame identifikuotas tik 2-metilsulfanildarinys **24c**. Taigi, furo[2,3-*d*]pirimidinų oksidacijai tirti reikalingi papildomi tyrimai.

## 4. Darbo metodika

### 4.1. Naudota aparatūra

IR spektrai užrašyti spektrofotometru FT-IR Spectrum BX II (Perkin-Elmer) KBr tabletėse,  $^1\text{H}$  (300 MHz) ir  $^{13}\text{C}$  BMR (75 MHz) spektrai spektrometru Varian INOVA DMSO- $d_6$  arba  $\text{CDCl}_3$  tirpikliuose, vidiniu standartu naudojant likutinius DMSO- $d_6$  (2,52 ir 40,21 m.d.) arba  $\text{CDCl}_3$  (7,29 ir 77,30 m.d.) signalus. Reakcijų eiga sekama plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojamos stiklinės plokštelės *Silica Gel 60 F254* (Sigma-Aldrich), ryškinama UV šviesoje. Chromatografijai naudotos eliuentų sistemos: (A) chloroformas:etilacetatas (4:1); (B) 2-propanolis; (C) 2-propanolis–chloroformas–etilacetatas (2:1:1); (D) 2-propanolis–chloroformas–etilacetatas (2:4:1); (E) 2-propanolis–chloroformas–etilacetatas (1:1:2); (F) 2-propanolis–chloroformas–etilacetatas (1:1:1).

### 4.2. Naudotos medžiagos ir reagentai

Acetonas 99 %, “Stanchem”  
Acetonitrilas 99,9 %, “Sigma-Aldrich”  
Acto rūgšties anhidridas 98 %, “Lachema”  
Acto rūgštis, 99,5 %, “Stanlab”  
Benzenas 99 %, “Stanchem”  
*t*-Butanolis 99,7 %, “Fluka”  
Cianacto rūgšties etilesteris 98 %, “Fluka”  
*m*-chlorperoksibenzenkarboksirūgštis 75 %, “Aldrich”  
Dichlormetanas 99,5 %, “Fluka”  
Dietileteris 99,8 %, “Lachema”  
Dimetilformamidas 98 %, “Penta”  
1,4-dioksanas 98 %, “Penta”  
Druskos rūgštis 36 %, “Standard”  
Etanolis 95 %, AB “Stumbras”

Etilacetatas 99,7 %, “Sigma-Aldrich”  
Heksanas 85 %, “Lachema”  
Hidrazino hidratas ~25 %, “Lachema”  
Kalcio chloridas “Lachema”  
Kalio hidroksidas 85 %, “Lachema”  
Kalio jodidas 99 %, “Standard”  
Kalio karbonatas 98 %, “Standard”  
Metalinis kalis “Reachim”  
*S*-metilizotiuonio sulfatas 98 %, “Aldrich”  
Metalinis natris “Reachim”  
Metanolis 99,5 %, “Fluka”  
Natrio hidroksidas “Stanchem”  
2-Propanolis 99,5 %, “Fluka”  
Ortoskruzdžių rūgšties etilesteris 98 %, “Fluka”  
Vandenilio peroksidas 30 %, “Stanchem”  
Tirpikliai papildomai distiliuoti ir džiovinti pagal metodikas [152].  
ω-Bromacetofenonai sintetinti pagal metodikas [153].

## 4.2. Sintezės metodikos

### 4.2.1. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono (4c) sintezė

#### 4.2.1.1. (*E*)-2-Cian-3-etoksi-2-propeno rūgšties etilesteris (1)

A metodas. Mišinys iš 180 ml (1,08 mol) ortoskruzdžių rūgšties etilesterio, 96,5 ml (0,90 mol) cianacto rūgšties etilesterio ir 2,8 ml (0,05 mol) ledinės acto rūgšties kaitinamas taip, kad lėtai distiliuotųsi 78–80 °C temperatūroje išsiskiriantis etanolis. Nudistiliavus 30 ml etanolio, atvėsinama, pilama antra porcija 2,8 ml (0,05 mol) ledinės acto rūgšties ir vėl distiliuojama. Ši operacija kartojama tris kartus, surenkama 90 ml etanolio. Po to reakcijos mišinys frakcionuojamas alyvos vakuume, gaunamos keturios frakcijos:

1 frakcija:  $m = 5,12$  g, vir. t. 26–56° (7–8 mm Hg st.);  $n_D^{15}$  1,3850;

2 frakcija:  $m = 38,44$  g, vir. t. 56–73° (7–8 mm Hg st.);  $n_D^{15}$  1,3958;

3 frakcija:  $m = 7,28$  g, vir. t. 73° (7–8 mm Hg st.);  $n_D^{15}$  1,3985;

4 frakcija:  $m = 20,12$  g, vir. t. 114–120° (7–8 mm Hg st.);  $n_D^{15}$  1,4231.

Distiliavimo kolboje likusi klampi liekana pilama į stiklinę, veikiama verdančiu 2-propanoliu (15 ml), susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos šaltu 2-propanoliu (2×10 ml) ir heksanu (25 ml). Gaunama 87,49 g (57 %) junginio **1**, lyd. t. 48–50 °C. Analitinis junginio **1** pavyzdys kristalinamas iš heksano, lyd. t. 51–53 °C, {lyd. t. 51 °C, vir. t. 128–132 °C (2 mm Hg st.) [73]};  $R_f$  0,79.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3033, 2993, 2943 ( $\nu\text{CH}$ ), 2228 ( $\nu\text{CN}$ ), 1712 ( $\nu\text{CO}$ ), 1620, 1253, 1131, 1114, 1010, 891, 762.  $^1\text{H}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 1,25 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,33 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,21 (2H, k,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,48 (2H, k,  $J = 7,2$  Hz,  $=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 8,42 (1H, s, H-3).  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,35 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,47 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,29 (2H, k,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,37 (2H, k,  $J = 7,2$  Hz,  $=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 8,03 (1H, s, H-3).  $^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,44 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 15,48 ( $\text{C}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61,95 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 74,07 ( $\text{C}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 86,93 (C-2), 113,04 (CN), 163,32 (CO), 172,40 (C-3).  $^{13}\text{C}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 14,80 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 15,75 ( $\text{C}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61,77

(COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 74,52 (C=C-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 84,98 (C-2), 114,07 (CN), 163,32 (CO), 175,92 (C-3).

**B metodas.** Analogiškas A metodui, tik vietoje distiliavimo alyvos vakuume reakcijos mišinys paliekamas kristalizuotis kambario temperatūroje 16 val. Gaunama 55,01 g junginio **1**, lyd. t. 46–51 °C. Likęs filtratas koncentruojamas vandens siurblio vakuume 50–60 °C temperatūroje (gaunama 29 ml distiliato,  $n_D^{17}=1,3848$ ), liekama veikiama verdančiu 2-propanoliu (15 ml), susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos 2-propanoliu (2×10 ml) ir heksanu (20 ml). Gaunama 16,06 g nuosėdų, lyd. t. 45–52 °C. Bendra junginio **1** išeiga 71,07 g (46 %).

**C metodas.** Analogiškas A metodui, tik vietoj acto rūgšties imamas acto rūgšties anhidridas [3×4,73 ml (0,05 mol)]. Gaunama 61,77 g junginio **1**, lyd. t. 46–48 °C. Po 5 dienų iš atšaldyto iki 0–5 °C temperatūros filtrato gaunama 18,58 g junginio **1**, lyd. t. 43–47 °C. Bendra junginio **1** išeiga 80,35 g (53 %).

#### 4.2.1.2. (E)-2-Cian-3-(S-metilzotioureido)-2-propeno rūgšties etilesteris (2)

**A metodas.** 14,00 g (0,25 mol) KOH tirpinama 150 ml metanolio, šaldoma iki -3 °C. Į tirpalą dedama 34,79 g (0,125 mol) S-metilzotiuronio sulfato. Maišoma 5 min., neorganinės nuosėdos filtruojamos (gaunama 24,17 g), į tirpalą dedama 42,25 g (0,25 mol) junginio **1**. Maišoma 5 min., susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos metanolio (2×10 ml) ir dietileteriu (2×10 ml). Gaunama 34,08 g (64 %) junginio **2**, lyd. t. 127–128 °C (lyd. t. 128–129 °C [85]);  $R_f$  0,10.

IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3440 ( $\nu$ NH<sub>2</sub>), 3033, 2993, 2977, 2943 ( $\nu$ CH), 2209 ( $\nu$ CN), 1703 ( $\nu$ CO), 1661 ( $\nu$ C=N), 1576, 1508, 1249, 1172, 1118, 1036, 762, 695. <sup>1</sup>H BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,23 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,54 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 4,16 (2H, k,  $J = 7,2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8,51 (1H, s, H-3), 8,75 (1H pl. s, NH), 9,16 (1H, pl. s, NH). <sup>13</sup>C BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 14,57 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15,01

(SCH<sub>3</sub>), 60,90 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 86,00 (C-2), 117,39 (CN), 162,23 (C-3), 165,57 (COO), 174,85 (CSCH<sub>3</sub>).

**B metodas.** 1,12 g (0,02 mol) KOH tirpinama 10 ml metanolio, šaldoma iki 0 °C. 2,78 g (0,01 mol) *S*-metilizotiuronio sulfato tirpinama 15 ml metanolio (beveik netirpsta), pilama į KOH tirpalą, kolba šaldoma (-2 °C). Gautos nuosėdos filtruojamos, plaunamos metanolio (2×3 ml) ir dietilo eteriu (2 ml). Gaunama 3,54 g junginio **2**, lyd. t. 128–130/198 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,10, (su neatskirta neorganika).

**C metodas.** Į atšaldytą iki 0 °C temperatūros 11,2 g (0,20 mol) KOH tirpalą 100 ml metanolio lašinamas 34,2 g (0,2 mol) *S*-metilizotiuronio bromido tirpalas 150 ml metanolio. Po to į maišomą reakcijos mišinį nedidelėmis porcijomis dedama 33,8 g (0,20 mol) junginio **1** taip, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų virš 3–4 °C. Po 12 min. maišymo susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos lediniu vandeniu (50 ml), metanolio (80 ml) ir dietileteriu (20 ml). Gaunama 22,45 g (53 %) junginio **2**, lyd. t. 128–129 °C; R<sub>f</sub> 0,10.

#### **4.2.1.3. 2-Cian-3-(*S*-metilzotioureido)propeno rūgšties etilesterio (**2**) ciklizacija koncentruotoje acto rūgštyje**

1 g (4,7 mmol) junginio **2** ir 5 ml konc. acto rūgšties virinama 1 val., po to reakcijos mišinys šaldomas iki kambario temperatūros, pilamas į ledinį vandenį (20 ml), filtruojama, plaunama šaltu vandeniu (2×10 ml). Gaunama 0,71 g (71 %) junginio **3**, lyd. t. 120–123 °C. Analitinis pavyzdys paruošiamas kristalinant iš etanolio (15 ml), lyd. t. 130–132 °C, (lyd. t. 130–131 °C [96]); R<sub>f(A)</sub> 0,71. IR (ν, cm<sup>-1</sup>): 3415, 3270, 3136 (νNH<sub>2</sub>), 2975, 1931, 1692 (νCO), 1630, 1567, 1534, 1466, 1365, 1312, 1246, 1205, 1175, 1096, 963, 803, 674, 561. <sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,54 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 4,36 (2H, k, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,72 (1H, pl. s, NH), 7,87 (1H, pl. s, NH), 8,72 (1H, s, H-6). <sup>13</sup>C BMR (CDCl<sub>3</sub>): 14,34 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,49 (SCH<sub>3</sub>), 61,20

(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101,38 (C-5), 159,15 (C-6), 162,04 (C-4), 166,64 (C-2), 176,37 (C=O).

#### 4.2.1.4. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono sintezė (4c)

A metodas. Į 213 ml 0,5 M NaOH tirpalą dedama 21,3 g (0,1 mol) 2-cian-3-(S-metilzotioureido)propeno rūgšties etilesterio (**2**) ir maišoma iki 50 °C temperatūroje 15 min. Reakcijos mišinys šaldomas iki 15 °C, filtruojamas, plaunamas vandeniu (2×30 ml). Gaunama 1,66 g (8 %) 4-amino-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidin-5-karboksilato (**3**), lyd. t. 128–132 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,71. IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3416, 3268, 3135 (νNH<sub>2</sub>), 2974, 2931 (νCH), 1691 (νCO-esterio), 1630, 1567, 1534, 1465, 1375, 1364, 1312, 1246, 1205, 1175, 1096, 1000, 963, 803, 674, 560. <sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,54 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 4,37 (2H, k, J = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,70 (1H, pl. s, NH), 7,87 (1H, pl. s, NH), 8,72 (1H, s, H-6). <sup>13</sup>C BMR (CDCl<sub>3</sub>): 14,36 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14,51 (SCH<sub>3</sub>), 61,22 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101,36 (C-5), 159,17 (C-4?), 162,02 (C-6?), 166,65 (C-2?), 176,37 (C=O?). <sup>1</sup>H BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,48 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 4,29 (2H, k, J = 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,67 (1H, pl. s, NH), 8,04 (1H, pl. s, NH), 8,59 (1H, s, H-6). <sup>13</sup>C BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 14,13 (SCH<sub>3</sub>?), 14,78 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>?), 61,29 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101,12 (C-5), 159,18 (C-4?), 162,05 (C-6?), 166,34 (C-2?), 175,49 (C=O?).

Filtratas šaldomas iki 0 °C temperatūros, rūgštinamas 1 M HCl iki pH 2. Gautas geltonos nuosėdos filtruojamos, plaunamos dist. vandeniu (2×30 ml). Gaunama 9,14 g (54 %) 5-cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (**4c**), lyd. t. 216–220 °C, (lyd. t. 220–222 °C [85]); R<sub>f(A)</sub> 0,16. Perkristalinus iš 90 ml 2-propanolio, gaunama 7,13 g junginio **4c**, lyd. t. 222–224 °C. IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3038, 2962, 2859, 2753, 2229 (νCN), 1666 (νCO), 1558, 1534, 1476, 1336, 1320, 1284, 1246, 1169, 1118, 973, 902, 771, 659, 614. <sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,63 (1H, pl. s, NH), 2,69 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 8,31 (1H, s, H-6). <sup>1</sup>H BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,56 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 8,53 (1H, s, H-6), 13,79 (1H, pl. s, NH). <sup>13</sup>C BMR



(DMSO-d<sub>6</sub>): 14,00 (SCH<sub>3</sub>), 97,46 (C-5), 115,81 (CN), 160,37 (C-6), 160,80 (C-2), 169,19 (C-4).

Likęs filtratas laikomas 5 °C temperatūroje (pH ~3–2). Iškritusios nuosėdos filtruojamos ir plaunamos dist. vandeniu (2×30 ml). Gaunama 0,9 g (4 %) junginio **5**, lyd. t. 210–215 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,18. Analitinis pavyzdys ruošiamas kristaliant iš 2-propanolio, gaunamas junginys **5b**, lyd. t. 213–216 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,18. IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3366, 3312, 3236, 3196 (νNH<sub>2</sub>), 3054, 3009, 2957 (νCH), 2233 (νCN), 1755 (νCO-esterio), 1687 (νCO-amido), 1605, 1458, 1402, 1372, 1351, 1272, 1233, 1026, 996, 962, 852, 791, 778, 745, 709, 628. <sup>1</sup>H BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,25 (2H, k, J = 7,2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,40 (1H, pl. s, NH) 7,63 (1H, pl. s, NH), 8,11 (1H, d, J = 12,6 Hz, H-3), 10,58 (1H, d, J = 12,6 Hz, NH). <sup>13</sup>C BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 14,78 (CH<sub>3</sub>), 61,71 (CH<sub>2</sub>), 78,24 (C-2), 117,83 (CN), 152,46 (NHCO?), 152,58 (C-3), 165,44 (COO). Apskaičiuota C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 45,90; H, 4,95 %. Rasta C, 46,10; H, 4,80 %.

**B metodas.** 1 g (4,7 mmol) junginio **2** ir 10 ml 0,5 M NaOH maišoma 16 °C temperatūroje 60 min., šaldoma iki 10 °C, filtruojama. Gaunama 0,06 g (6 %) junginio **3**, lyd. t. 130–134 °C. Filtratas šaldomas iki 0 °C, rūgštinamas 1 M HCl iki pH 1. Gaunama 0,25 g (32 %) junginio **4c**, lyd. t. 207–217 °C. Po 48 val. 5 °C temperatūroje gaunama 0,18 g (21 %) junginio **5**, lyd. t. 209–213 °C.

**C metodas.** 1 g (4,7 mmol) junginio **2** ir 10 ml 0,5 M NaOH maišoma 18 °C temperatūroje 60 min. Šaldoma iki 10 °C, filtruojama. Gaunama 0,06 g (6 %) junginio **3**, lyd. t. 116–120 °C. Filtratas šaldomas iki 0–2 °C, rūgštinamas konc. acto rūgštimi iki pH 2–3, gaunama 0,42 g (53 %) junginio **4c**, lyd. t. 220–224 °C. Po 96 val. 5 °C temperatūroje gaunama 0,11 g (18 %) junginio **5**, lyd. t. 184–193 °C. Perkristalinus iš 2-propanolio, gaunamas junginys **5a**, lyd. t. 198–203 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,08. IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3432, 3338, 3256, 3183 (νNH<sub>2</sub>), 2999, 2910, (νCH), 2222 (νCN), 1740 (νCO-esterio) 1699 (νCO-amido), 1643, 1585, 1503, 1374, 1363, 1316, 1132, 1111, 1020, 960, 783, 765, 660, 630, 557. <sup>1</sup>H BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,20 (2H, k, J = 7,2

Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,67 (1H, pl. s, NH), 7,47 (1H, pl. s, NH), 8,41 (1H, d,  $J = 13,2$  Hz, H-3), 10,34 (1H, d,  $J = 13,2$  Hz, NH). <sup>13</sup>C BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 14,85 (CH<sub>3</sub>), 61,67 (CH<sub>2</sub>), 79,12 (C-2), 115,48 (CN), 151,80 (NHCO), 152,84 (C-3), 164,08 (COO). Apskaičiuota C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 45,90; H, 4,95 %. Rasta C, 46,04; H, 4,97 %.

**D metodas.** Į 300 ml 0,5 M NaOH tirpalo, pašildyto iki 50–55 °C, dedama 29,2 g (0,13 mol) junginio **2**. Po 15 min. reakcijos mišinys šaldomas iki 15 °C, filtruojamas ir plaunamas dist. vandeniu (2×30 ml). Gaunama 3,57 g (12 %) junginio **3**, lyd. t. 114–116 °C. Filtratas šaldomas iki -1 °C temperatūros, rūgštinamas 1 M HCl iki pH 1–2. Nuosėdos filtruojamos ir plaunamos dist. vandeniu (2×20 ml). Gaunama 8,85 g (38 %) junginio **4c**, lyd. t. 216–220 °C, perkristalinius iš 2-propanolio, lyd. t. 221–224 °C. Po 2 savaičių 5 °C temperatūroje gaunama 5,28 g (21 %) junginio **5**, lyd. t. 214–217 °C.

**E metodas.** 2,13 g (0,01 mol) junginio **2** ir 20 ml 5 M NaOH maišoma 45–50 °C temperatūroje 10 min. Šaldoma iki 10 °C, filtruojama. Gaunama 0,16 g (16 %) junginio **3**, lyd. t. 125–127 °C. Filtratas šaldomas iki 0 °C, rūgštinamas 1 M HCl iki pH 1. Nuosėdų nesusidaro. Filtratas laikomas 3 sav. 2 °C temperatūroje, nuosėdų nesusidaro. Filtratą prisotinus NaCl, gaunama 0,55 g junginio **4d**,  $R_{f(A)}$  0,85, lyd. t. 245–250 °C. Gautos nuosėdos (N<sub>2</sub>) kristalinamos iš 30 ml 2-propanolio. Gaunama 0,52 g junginio **4d**, lyd. t. 238–241 °C;  $R_{f(B)}$  0,85. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3387, 3284 (NH<sub>2</sub>), 3088, 2722, 2647, 2515, 2469 (OH), 1707 (CO-amido), 1641 (CO-laktamo), 1616, 1573, 1488, 1408 (C=C), 1374, 1324, 1263, 1214, 1179, 1095, 845, 796, 765, 732, 702, 687, 581, 556, 506. <sup>1</sup>H BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,56 (3H, s, SCH<sub>3</sub>), 8,41 (1H, pl. s, NH), 8,57 (1H, s, H-6), 8,90 (1H, pl. s, NH). <sup>13</sup>C BMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 14,13 (CH<sub>3</sub>), 102,05 (C-5), 154,24, 162,10, 167,09 (C-2, C-4, C-6), 171,01 (CO). Apskaičiuota C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 35,46; H, 4,46 %. Rasta C, 34,58; H, 3,78 %.

**F metodas.** 1 g (4,7 mmol) junginio **2** ir 10 ml 0,5 M KOH maišoma 50–52 °C temperatūroje 10 min., pH 11. Filtratas šaldomas iki 5 °C, filtruojama. Gaunama 0,04 g (4 %) junginio **3**, lyd. t. 122–134 °C. Filtratas šaldomas iki -2 °C, rūgštinamas 1 M HCl iki pH 1. Gaunama 0,25 g (32 %) junginio **4c**, lyd. t.

214–221 °C. Po 72 val. 5 °C temperatūroje, gaunama 0,36 g (42 %) junginio **5**, lyd. t. 194–202 °C.

**G metodas.** 1 g (4,7 mmol) junginio **2** ir 10 ml 0,5 M KOH maišoma 50–53 °C temperatūroje 10 min., pH 11. Filtratas šaldomas iki 0 °C, filtruojama. Gaunama 0,03 g (3 %) junginio **3**, lyd. t. 115–121 °C. Filtratas šaldomas iki -2 °C, rūgštinamas konc. acto rūgštimi iki pH 2. Gaunama 0,26 g (33 %) junginio **4c**, lyd. t. 219–222 °C. Po 1 mėn. 2 °C temperatūroje, gaunama 0,22 g (26 %) junginio **5**, lyd. t. 185–196 °C.

**H metodas.** 2 g (9,4 mmol) junginio **2** maišoma 3 min. 20 ml 0,5 M NaOH, 50–55 °C temperatūroje. Šaldoma iki 10 °C, filtruojama. Gaunama 0,01 g (0,5 %) junginio **3**, lyd. t. 125–129 °C, filtratas šaldomas iki 0 °C, rūgštinamas 1 M HCl iki pH 2. Gaunama 0,09 g (6 %) junginio **4c**, lyd. t. 218–221 °C. Po 24 val. 5 °C temperatūroje gaunama 0,23 g (13 %) junginio **5**, lyd. t. 195–202 °C.

**J metodas.** 0,8 g (3,75 mmol) junginio **2** ir 15 ml 0,5 M NaOH maišoma 15 °C temperatūroje 120 min. Šaldoma iki 10 °C, filtruojama. Gaunama 0,03 g (4 %) junginio **3**, lyd. t. 118–121 °C. Filtratas rūgštinamas 1 M HCl iki pH 1, gaunama 0,29 g (45 %) junginio **4c**, lyd. t. 219–224 °C. Po 24 val. 5 °C temperatūroje gaunama 0,15 g (22 %) junginio **5**, lyd. t. 194–205 °C.

**K metodas.** 2 g (9,4 mmol) junginio **2** ir 20 ml 0,5 M NaOH maišoma 18 °C temperatūroje 140 min. Šaldoma iki 1 °C, filtruojama. Gaunama 0,16 g (8 %) junginio **3**, lyd. t. 119–122 °C. Filtratas rūgštinamas konc. acto rūgštimi iki pH 2–3, iškart susidaro nuosėdos. Gauta 0,48 g (30 %) junginio **4c**, lyd. t. 220–224 °C. Po 2 sav. 5 °C temperatūroje gauta 0,49 g (28 %) junginio **5**, lyd. t. 180–187 °C.

#### ***4.2.1.5. Etil-4-amino-2-metilsulfanilpirimidin-5-karboksilato (3) sąveika su šarmais***

Į 5 ml 0,5 M NaOH, pašildyto iki 50 °C, dedama 0,426 g (0,002 mol) junginio **3**, pH 12. Po 1 val. reakcijos mišinio pH 8, dar pilama 2 ml 0,5 M

NaOH. Po 10 val. maišymo 50–55 °C temperatūroje, reakcijos mišinys vėsinaamas iki 10 °C temperatūros, gaunama 0,04 g junginio **6**, lyd. t. 321–326 °C,  $R_{f(D)}$  0,11. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3356, 3177 ( $\nu\text{NH}$ ), 1654 ( $\nu\text{CO}$ ), 1568, 1388, 1364, 1247, 1212, 1061, 977, 826, 818, 603, 544, 522.  $^1\text{H}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 2,42 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 7,14 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{NH}_2$ ), 9,25 (1H, d,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{NH}_2$ ), 8,45 (1H, s, H-6).  $^{13}\text{C}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 13,94 ( $\text{SCH}_3?$ ), 109,62 (C-5), 158,16 (C-6), 163,72 (C-4), 169,88 (C-2), 170,77 ( $\text{COONa}$ ).

Likęs filtratas rūgštinamas 1 M HCl iki pH 1. Gaunama 0,31 g (84 %) junginio **7**, lyd. t. 258–261 °C. Analitinis pavyzdys paruošiamas kristalinant iš 2-propanolio, lyd. t. 259–261 °C,  $R_{f(A)}$  0,09,  $R_{f(B)}$  0,18. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3392, 3287, 3182 ( $\nu\text{NH}$ ), 2927, 2456, 1694 ( $\nu\text{CO}$ ), 1636, 1573, 1533, 1374, 1238, 1200, 984, 972, 808, 781, 603, 570.  $^1\text{H}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 2,47 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 7,80 (1H, pl. s,  $J = 0,3$  Hz,  $\text{NH}$ ), 7,97 (1H, pl. s,  $J = 0,3$  Hz,  $\text{NH}$ ), 8,56 (1H, s, H-6), 13,17 (1H, pl. s,  $\text{COOH}$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 14,12 ( $\text{SCH}_3?$ ), 101,59 (C-5), 159,44 (C-6?), 162,47 (C-4?), 168,34 (C-2?), 175,12 ( $\text{COOH}$ ).

#### ***4.2.1.6. Etil-4-amino-2-metilsulfanil-5-pirimidinkarboksilato (3) sąveika su 5-cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinonu (4c)***

**A metodas.** Mišinys iš 0,21 g (0,001 mol) junginio **3** ir 0,17 g (0,001 mol) junginio **4c** 10 ml metanolio maišomas 1 val. 17–19 °C temperatūroje. Po to reakcijos mišinys filtruojamas, gaunama nuosėdų pėdsakai (~2 mg). Iš filtrato po 24 val. laikymo –2 °C temperatūroje gaunama 0,09 g junginio **3**, lyd. t. 123–125 °C, ir 0,06 g junginių **3** ir **4c** mišinio, lyd. t. 205–214 °C.

**B metodas.** Reakcija vykdoma analogiškai **A** metodui, maišoma 8 val. 18–19 °C temperatūroje. Gaunama 0,05 g junginių **3** ir **4c** mišinio, lyd. t. 117/190–197 °C. Iš filtrato po 24 val. 2 °C gaunama 0,13 g junginių **3** ir **4c** mišinio, lyd. t. 125/187–198 °C.

**C metodas.** Reakcija vykdoma analogiškai **A** metodui benzene (10 ml) 10 val. 17–19 °C temperatūroje. Gaunama 0,33 g junginių **3** ir **4c** mišinio, lyd. t. 122/194–204 °C.

#### 4.2.1.7. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su S-metilzotiuronio sulfatu

Į atšaldytą 0,14 g 85 % KOH (0,002 mol) tirpalą MeOH -1-0 °C temperatūroje dedama 0,32 g (0,0015 mol) S-metilzotiuronio sulfato, maišoma 5 min. Neorganinės nuosėdos filtruojamos, gaunama 0,21 g. Į filtratą dedama 0,34 g (0,002 mol) junginio **4c** ( $R_{f(D)}$  0,47), maišoma -1-0 °C temperatūroje 1 val. Šaltas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas šaltu metanoliu (2×3 ml). Gaunama 0,18 g (34 %) junginio **8**, lyd. t. 174–176 °C,  $R_{f(D)}$  0,34. Analitinis mėginys kristalinamas iš 2-propanolio (20 ml), lyd. t. 178–179 °C,  $R_{f(D)}$  0,34.

IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3353, 3257 ( $\nu\text{NH}$ ), 2931, 2220 ( $\nu\text{CN}$ ), 1676 ( $\nu\text{CO}$ ), 1572, 1536, 1450, 1366, 1310, 1224, 1146, 1103, 982, 867, 796, 739, 707, 615, 594.  $^1\text{H}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 2,33 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ -2), 2,59 (3H, s, tiuronio  $\text{SCH}_3$ ), 8,07 (1H, s, H-6), 9,23 (4H, pl. s, 2 $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 13,92 (tiuronio  $\text{SCH}_3$ ), 13,97 ( $\text{SCH}_3$ -2), 92,76 (C-5), 119,99 (CN), 160,55 (C-6), 169,23 (C-2), 171,90 ( $\text{H}_2\text{NC}(\text{SCH}_3)\text{NH}_2$ ), 174,12 (C-4). Apskaičiuota  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}_2$ : C, 37,34; H, 4,31 %, Rasta C, 38,58; H, 4,26 %.

#### 4.2.1.8. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su šarmais

**A metodas.** 0,34 g (0,002 mol) junginio **4c** virinama 4 ml 0,5 M NaOH. Po 7 val. virinimo pH 6, įpilta 2 ml 0,5 M NaOH. Po 10 val. virinimo reakcijos mišinys šaldomas iki 2 °C, rūgštinamas 1 M HCl iki pH 1. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos šaltu vandeniu (2×5 ml). Gaunama 0,24 g (71 %) junginio **4c**, lyd. t. 212–218 °C,  $R_{f(D)}$  0,47.

**B metodas.** 0,34 g (0,002 mol) junginio **4c** maišoma 4 ml 3,5 M NaOH 50–55 °C temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys šaldomas, filtruojamas, plaunamas etanoliu (2×5 ml) ir eteriu (5 ml). Gaunama 0,31 g (91 %) junginio **4a**. Analitinis pavyzdys paruošiamas kristalinant acetonitrilo (20 ml), gaunama 0,14 g (41 %) junginio **4a**, lyd. t. 316–319 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3341, 3211, 2210 ( $\nu\text{CN}$ ), 1577 ( $\nu\text{CO}$ ), 1542, 1461, 1364, 1315, 1226, 115, 984, 797, 614.  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 2,31 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 7,98 (1H, s, H-6).  $^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 14,76 ( $\text{SCH}_3$ ), 93,21 (C-5), 121,28 (CN), 161,14 (C-6), 170,36 (C-2), 174,73 (C-4).

**C metodas.** 0,34 g (0,002 mol) junginio **4c** maišoma 4 ml 3,5 M KOH 50–55 °C temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys šaldomas, filtruojamas, plaunamas etanoliu (2×5 ml) ir eteriu (5 ml). Gaunama 0,35 g (94 %) junginio **4b**. Analitinis pavyzdys paruošiamas kristalinant iš acetonitrilo (20 ml), gaunama 0,12 g (33 %) junginio **4b**, lyd. t. 338–341 °C.

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3319, 3209, 2210 ( $\nu\text{CN}$ ), 1577 ( $\nu\text{CO}$ ), 1541, 1461, 1363, 1314, 1227, 1117, 984, 796, 634, 614.  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 2,31 (3H, s,  $\text{SCH}_3$ ), 7,99 (1H, s, H-6).  $^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 13,96 ( $\text{SCH}_3$ ), 92,50 (C-5), 120,34 (CN), 160,35 (C-6), 169,44 (C-2), 173,86 (C-4).

#### 4.2.2. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono alkilinimas $\omega$ -bromacetofenonais\*

*\*Gautų junginių 11-13 a-f charakteristikos pateiktos 4.1–4.6 lentelėse (121–126 psl.)*

##### Bendra alkilinimų metodika

Mišinys iš 2 g (12,0 mmol) pirimidinono **4c**, 0,84 g (6,0 mmol) iškaitinto kalio karbonato ir 30 ml bevandenio acetonitrilo maišant virinamas ant magnetinės maišyklės 1 val., po to dedama 0,2 g (1,2 mmol) kalio jodido ir lėtai per 1 val. lašinamas 1,2 mmol atitinkamo  $\omega$ -bromacetofenono **10** tirpalas 30 ml acetonitrilo ir dar virinama 2 val. Karštas reakcijos mišinys filtruojamas, nuosėdos plaunamos verdančiu acetonitrilu (2×10 ml). Gaunamos netirpios karštame acetonitrile nuosėdos  $\text{N}_1$  (neorganika). Iš filtrato išskiriami alkilinimo produktai.

#### 4.2.2.1. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -bromacetofenonu (10a)

Atliekama pagal bendrą alkilinių metodiką, naudota 2,38 g (1,2 mmol) junginio **10a**.

Gaunamos netirpios karštame acetonitrile nuosėdos N<sub>1</sub> 1,23 g (neorganika). Filtratas 5 val. šaldomas –15 °C temperatūroje, gaunama 2,08 g N<sub>2</sub> nuosėdų (**11a** ir **12a**). Nuosėdos N<sub>2</sub> kristalinamos iš benzeno (25 ml), plaunamos šaltu benzeno (10 ml). Gaunama 1,82 g junginio **11a**, lyd. t. 155–158 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,8.

Filtratas F<sub>2</sub> laikomas 0 °C temperatūroje 24 val. Po 24 val. gaunama 0,01 g junginio **4b**, lyd. t. 275–285 °C. Lieka filtratas F<sub>3</sub>, laikant 0 °C temperatūroje, gaunama 0,09 g junginio **13a**, lyd. t. 238–240 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,05, ir 0,06 g junginio **11a**, lyd. t. 153–155 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,8. Likęs filtratas garinamas iki sausos liekanos rotaciniu garintuvu vandens siurblio vakuumu 50 °C temperatūroje, liekana veikiama verdančiu benzeno (3×10 ml). Likusi benzene netirpi liekana kristalinama iš acetonitrilo (10 ml), gaunama 0,142 g junginio **13a**, lyd. t. 238–242 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,06. Benzeno filtratas garinamas iki sausos liekanos (0,44 g) rotaciniu garintuvu vandens siurblio vakuumu 50 °C temperatūroje ir chromatografuojama kolonėlėje.

Kolonėlių chromatografijai naudota cilindro formos kolonėlė (ilgis 30 cm, plotis 1,4 cm). Adsorbentu naudotas silikagelis S (dalelių dydis 0,063–0,2 mm). Eliuentas chloroformas-etilacetatas (4:1). Atskirta 63 mg junginio **11a**, R<sub>f(A)</sub> 0,8; 10 mg junginio **12a**, R<sub>f(A)</sub> 0,65, likusios frakcijos mišiniai. Bendra alkilinių produktų išeiga 83 %. Išskirta grynų junginių: 57 % 4-fenacilo-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (**11a**), 0,3 % 3-fenacilo-2-metilsulfanil-4-okso-3,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**12a**), 7 % 1-fenacilo-2-metilsulfanil-4-okso-1,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**13a**).

#### 4.2.2.2. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-metilacetofenonu (10b)

Atliekama pagal bendrą alkilinių metodiką, naudota 2,56 g (12,00 mmol) junginio **10b**.

Gaunama 1,42 g N<sub>1</sub> nuosėdų (neorganika). Reakcijos mišiniui atvėsus iki 16–20 °C, gaunama 1,33 g N<sub>2</sub> nuosėdų, lyd. t. 145–149 °C (mišinys). Filtratas F<sub>1</sub> 12 val. šaldomas -5 °C temperatūroje, gaunama 0,89 g N<sub>3</sub> nuosėdų (mišinys). Po 24 val. -5 °C temperatūroje, gaunama 0,38 g N<sub>4</sub> nuosėdų (mišinys). Reakcijos filtratas garinamas rotaciniu garintuvu vandens siurblio vakuumu 60 °C temperatūroje iki sausos liekanos. Liekana veikiama verdančiu benzenu (20+10 ml), gaunama 0,13 g junginių **11b** ir **12b**. Likęs alyvingas likutis veikiamas verdančiu acetonitrilu (4+3 ml). Gaunama 0,17 g junginių **4b** ir **13b**, R<sub>f(F)</sub> 0,379, 0,776, 0,914.

1,33 g N<sub>2</sub> nuosėdų kristalinama iš benzeno (15 ml), gaunama 0,14 g junginio **13b**, lyd. t. 238–241 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,03, R<sub>f(F)</sub> 0,83 ir 1,08 g junginių **11b** ir **12b**, lyd. t. 155–165 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,80.

0,89 g nuosėdų kristalinama iš benzeno (15 ml). Gaunama 0,08 g junginių **4b** ir **13b**, lyd. t. ~270 °C<sub>(s)</sub>, 0,1 g junginio **11b** lyd. t. 147–150 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,81.

0,38 g N<sub>4</sub> nuosėdų kristalinama iš benzeno (10 ml). Gaunama 0,11 g junginio **11b**, lyd. t. 158–161 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,81; 0,09 g junginių **11b** ir **12b**, lyd. t. 153–158 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,79, 0,88.

0,27 g junginių **11b** ir **12b** mišinio kristalinama iš benzeno (5 ml), gaunama 0,11 g junginio **11b**, lyd. t. 155–161 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,83; 0,08 g junginių **11b** ir **12b** mišinio, R<sub>f(A)</sub> 0,79, 0,81.

Bendra alkilinio produkto išeiga 81 %. Išskirta grynų junginių: 24 % 4-(4'-metilfenacilo)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (**11b**), 9 % 1-(4'-metilfenacilo)-2-metilsulfanil-4-okso-1,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**13b**), 3-(4'-metilfenacilo)-2-metilsulfanil-4-okso-3,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo **12b** neišskirta.



#### 4.2.2.3. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-metoksiacetofenonu (10c)

Atliekama pagal bendrą alkilinių metodiką, naudota 2,75 g (12,00 mmol) junginio **10c**.

Gaunama 1,28 g N<sub>1</sub> nuosėdų (neorganika). Reakcijos mišiniui atvėsus iki 22–24 °C, gaunama 0,01 g junginio **4b**, lyd. t. 275–290 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,07. Po 24 val. 17–22 °C temperatūroje, gaunama 0,46 g junginio **11c**, lyd. t. 128–131 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,82. Po 24 val. -20 °C temperatūroje, gaunama 1,24 g nuosėdų (mišinys). Iš reakcijos mišinio po 1 savaitės -20 °C temperatūroje gaunama 0,92 g nuosėdų (mišinys).

1,24 g nuosėdų kristalinama iš benzeno (30 ml), gaunama 0,2 g junginio **13c**, lyd. t. 242–245 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,23 ir 0,7 g junginio **11c**, lyd. t. 140–142 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,83.

0,92 g nuosėdų kristalinama iš benzeno (20 ml), gaunama 0,23 g junginio **13c**, lyd. t. 226–230 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,08, 0,42 g junginio **11c**, lyd. t. 131–135 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,83, 0,17 g mišinio.

Mišiniai sujungiami (0,52 g) ir kristalinami iš acetonitrilo (10 ml). Gaunama 0,29 g junginio **11c**, R<sub>f(A)</sub> 0,82; 0,08 g junginių **11c** ir **12c**, ir 0,11 g junginio **12c**, R<sub>f(A)</sub> 0,74. 0,11 g junginio **12c**, kristalinama iš 2-propanolio (5 ml) ir benzeno (1 ml). Gaunama 0,06 g junginio **12c**, lyd. t. 183–185 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,75.

Bendra alkilinių produktų išeiga 70 %. Išskirta grynų junginių: 50 % 4-(4'-metoksifenacilo)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (**11c**), 3 % 3-(4'-metoksifenacilo)-2-metilsulfanil-4-okso-3,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**12c**), 11 % 1-(4'-metoksifenacilo)-2-metilsulfanil-4-okso-1,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**13c**).

#### ***4.2.2.4. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-chloracetofenonu (10d)***

Atliekama pagal bendrą alkilinių metodiką, naudota 2,80 g (12,00 mmol) junginio **10d**.

Gaunama 1,29 g N<sub>1</sub> nuosėdų (neorganika). Po 24 val. 16–20 °C temperatūroje reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas šaltu acetonitrilu (5 ml). Gaunama 2,01 g N<sub>2</sub> nuosėdų. N<sub>2</sub> nuosėdos kristalinamos iš benzeno (50 ml). Gaunama 1,17 g junginių **11d** ir **12d**, lyd. t. 166–174 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,75, 0,88; 0,44 g junginių **4b** ir **13d**, lyd. t. 260–285 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,06. 1,17 g mišinio kristalinama iš benzeno (25 ml). Gaunama 0,09 g junginių **11d** ir **12d**, 0,85 g junginio **11d**, lyd. t. 173–175 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,81.

0,44 g nuosėdų kristalinama iš acetonitrilo (20 ml). Gaunama 0,14 g junginių **4b** ir **13d**, lyd. t. 280–285/320 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,06; 0,09 g junginio **13d**, lyd. t. 244–247 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,23. Po 24 val. -20 °C temperatūroje iš reakcijos mišinio gaunama 0,52 g nuosėdų, kristalinama iš benzeno (20 ml). Gaunama 0,09 g junginių **4b** ir **13d**, lyd. t. 280–285 °C, 0,28 g junginio **11d**, lyd. t. 168–172 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,88. Iš kristalinimo filtrato gaunama 0,08 g junginio **12d**, lyd. t. 186–188 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,61.

Bendra alkilinių produktų išeiga 74 %. Išskirta grynų junginių: 37 % 4-(4'-chlorfenacilo)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (**11d**), 2 % 3-(4'-chlorfenacil)-2-metilsulfanil-4-okso-3,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**12d**), 12 % 1-(4'-chlorfenacil)-2-metilsulfanil-4-okso-1,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**13d**).

#### ***4.2.2.5. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-bromacetofenonu (10e)***

Atliekama pagal bendrą alkilinių metodiką, naudota 3,34 g (12,00 mmol) junginio **10e**.

Gaunama 1,39 g N<sub>1</sub> nuosėdų (neorganika). Po 12 val. 17–23 °C temperatūroje iš reakcijos mišinio gaunama 2,67 g mišinio. N<sub>2</sub> nuosėdos kristalinamos iš benzeno (40 ml). Gaunama 0,9 g junginių **4b** ir **13e**, lyd. t. 240/272–276 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,07; 1,39 g junginio **11e**, lyd. t. 168–173 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,84. Iš kristalinimo filtrato papildomai gaunama 0,14 g junginių **11e** ir **12e**, lyd. t. 164–171 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,66, 0,84.

Po 96 val. -20 °C temperatūroje gaunama 0,86 g mišinio, kristalinama iš benzeno (25 ml). Gaunama 0,26 g junginių **11e** ir **12e**, 0,27 g junginių **11e** ir **12e**, iš kristalinimo filtrato papildomai gaunama 0,16 g junginių **11e** ir **12e**.

0,9 g junginių **4b** ir **13e**, kristalinama iš acetonitrilo (25 ml). Gaunama 0,58 g junginių **4b** ir **13e**, lyd. t. 240/278–286 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,07; 0,12 g junginio **13e**, 185/212–230, R<sub>f(A)</sub> 0,22.

0,58 g nuosėdų kristalinama iš acetonitrilo (10 ml), gaunama 0,23 g junginių **4b** ir **13e**, lyd. t. 280–285 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,06; 0,04 g junginių **4b** ir **13e**, lyd. t. 293–296 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,06.

0,26 g nuosėdų kristalinama iš benzeno (10 ml). Gaunama 0,14 g junginio **13e**, lyd. t. 245–251 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,07; 0,05 g junginio **12e**, lyd. t. 188–194 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,77.

0,35 g junginių **11e** ir **12e** mišinio kristalinama iš benzeno (15 ml). Gaunama 0,2 g junginio **11e**, lyd. t. 170–176 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,82; 0,04 g junginio **12e**, lyd. t. 194–198 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,77.

Junginys **12e** kristalinamas iš 2-propanolio (10 ml), lyd. t. 196–198 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,77.

0,16 g mišinio atskirinėjama chromatografinėje kolonėleje. Gaunama 40 mg junginio **11e**, R<sub>f(A)</sub> 0,83, lyd. t. 169–176 °C; 6 mg junginio **12e**, R<sub>f(A)</sub> 0,77, lyd. t. 188–194 °C.

Bendra alkilavimo produktų išeiga 81 %. Išskirta grynų junginių: 32 % 4-(4'-bromfenacilo)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (**11e**), 2 % 3-(4'-bromfenacil)-2-metilsulfanil-4-okso-3,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**12e**), 3 % 1-(4'-bromfenacil)-2-metilsulfanil-4-okso-1,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**13e**).

#### 4.2.2.6. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3H)-pirimidinono (4c) sąveika su $\omega$ -brom-4-nitroacetofenonu (10f)

Atliekama pagal bendrą alkilinių metodiką, naudoti perpus mažesni medžiagų kiekiai 1,46 g (6,00 mmol) junginio **10f**.

Gaunama 0,59 g N<sub>1</sub> nuosėdų (neorganika). Filtratas F<sub>1</sub> 24 val. laikomas 24 val. 15–20 °C temperatūroje, gautos nuosėdos 0,01 g junginio **4b**, lyd. t. 302–321 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,05. Filtratas laikomas 48 val. -20 °C temperatūroje. Gaunama 0,48 g mišinio. Likęs filtratas garinamas vandens siurblio vakuumu iki 1/3 tūrio. Po 12 val. 0 °C temperatūroje gaunama 0,14 g mišinio. Po 12 val. -20 °C temperatūroje gaunama 0,06 g junginio **11f**, lyd. t. 171–173 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,84. Filtratas 4 paras laikomas -20 °C temperatūroje, gaunama 0,12 g junginio **11f**, lyd. t. 170–174 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,83. Galutinis filtratas garinamas iki ~5 ml tūrio. Liekana veikiama verdančiu benzeno (10 ml). Gaunama 0,09 g junginio **4c**, lyd. t. 217–220 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,03.

0,48 g nuosėdų kristalinama iš benzeno (20 ml). Gaunama 0,19 g junginių **12f** ir **13f**, R<sub>f(A)</sub> 0,1, 0,515; 0,15 g junginio **12f**, lyd. t. 193–199 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,515.

0,14 g nuosėdų kristalinama iš benzeno (15 ml). Gaunama 0,07 g junginių **12f** ir **13f**, R<sub>f(A)</sub> 0,2, 0,57; 0,04 g mišinio, R<sub>f(A)</sub> 0,2, 0,57, 0,86.

0,1 g nuosėdų kristalinama iš benzeno (20 ml). Gaunama 0,08 g junginio **11f**, lyd. t. 184–187 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,81.

0,19 g kristalinama iš 5 ml acetonitrilo. Gaunama 0,06 g junginio **4c**, lyd. t. 219–223 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,03, 0,09 g junginio **12f**, R<sub>f(A)</sub> 0,432.

Bendra alkilinių produktų išeiga 44 %. Išskirta grynų junginių: 13 % 4-(4'-nitrofenacilo)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (**11f**), 12 % 3-(4'-nitrofenacilo)-2-metilsulfanil-4-okso-3,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**12f**), 1-(4'-nitrofenacilo)-2-metilsulfanil-4-okso-1,4-dihidropirimidin-5-karbonitrilo (**13f**) neišskirta.

### 4.2.3. 5-Cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono (4c) alkilinimas 4-padėtyje pakeistais $\omega$ -bromacetofenonais (10a-f) izomerų santykio nustatymui <sup>1</sup>H BMR metodu

#### Bendra alkilinių metodika

Mišinys iš 0,20 g (1,20 mmol) pirimidinono **4c**, 0,084 g (0,6 mmol) iškaitinto kalio karbonato ir 3,0 ml bevandenio acetonitrilo, maišant virinamas ant magnetinės maišyklės 1 val., po to dedama 0,02 g (0,12 mmol) kalio jodido ir pilama 0,12 mmol atitinkamo  $\omega$ -bromacetofenono **10a-f** tirpalo 3,0 ml acetonitrilo. Reakcijos mišinys virinamas 3 val., karštas reakcijos mišinys filtruojamas, nuosėdos ant filtro plaunamos verdančiu acetonitrilu (2×3 ml) ir acetonitrilo filtratas garinamas rotaciniu garintuvu vandens siurblio vakuume (vandens vonios temperatūra 70 °C). Sausos liekanos mėginys (20 mg) tiriamas <sup>1</sup>H BMR metodu.

**A metodas.** Reakcijai imama 0,238 g (1,2 mmol) junginio **10a**. Gaunama 92 mg (87 %) neorganinių nuosėdų, lyd. t. 312–340 °C, 332 mg (97 %) alkilinimo produktų.

**B metodas.** Reakcijai imama 0,256 g (1,2 mmol) junginio **10b**. Gaunama 117 mg (82 %) neorganinių nuosėdų, lyd. t. 300–330 °C, 347 mg (96 %) alkilinimo produktų.

**C metodas.** Reakcijai imama 0,275 g (1,2 mmol) junginio **10c**. Gaunama 130 mg (92 %) N<sub>1</sub> nuosėdų, lyd. t. 330–340 °C, 286 mg (76 %) alkilinimo produktų.

**D metodas.** Reakcijai imama 0,280 g (1,2 mmol) junginio **10d**. Gaunama 115 mg (81 %) neorganinių nuosėdų, lyd. t. 310–330 °C, 371 mg (97 %) alkilinimo produktų.

**E metodas.** Reakcijai imama 0,333 g (1,2 mmol) junginio **10e**. Gaunama 117 mg (83 %) neorganinių nuosėdų, lyd. t. 320–330 °C, 305 mg (70 %) alkilinimo produktų.

**F metodas.** Reakcijai imama 0,293 g (1,2 mmol) junginio **10f**. Gaunama 128 mg (83 %) neorganinių nuosėdų, lyd. t. 310–330 °C, 356 mg (90 %) alkilinio produkto.

#### **4.2.4. 4-(4'-*R*-fenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilų ciklizacijos reakcijos\***

\* *Gautų junginių 15a-e charakteristikos pateiktos 4.7–4.10 lentelėse (127–129 psl.)*

##### **4.2.4.1. 4-Fenaciloksi-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11a) ciklizacija**

**A metodas.** Į 0,28 g (1,00 mmol) junginio **11a** suspensijos 3 ml DMF lašinama 3 g (5,30 mmol) 10 % KOH tirpalo. Reakcijos mišinys maišomas 1 val. 16 °C temperatūroje, po to skiedžiama šaltu vandeniu (10 ml), filtruojamas, plaunamas šaltu vandeniu (2×5 ml). Gaunama 0,11 g junginio **15a**, lyd. t. 214–218 °C. Analitinis pavyzdys paruošiamas kristalinant iš 2-propanolio (7 ml). Gaunama 0,04 g (14 %) 5-amino-6-benzoil-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (**15a**), lyd. t. 216–218 °C,  $R_{f(A)}$  0,46.

**B metodas.** Reakcija atliekama analogiškai A metodui, maišoma 6 val. 17 °C temperatūroje, filtruojama, plaunama šaltu vandeniu (2 ml). Gaunama 0,07 g junginių **11a** ir **15a** mišinio, lyd. t. 153–156/196–201 °C,  $R_{f(A)}$  0,46, 0,83.

**C metodas.** Reakcija atliekama analogiškai A metodui, maišoma 2–3 °C temperatūroje 1,5 val. Gaunama 0,06 g junginių **11a** ir **15a** mišinio, lyd. t. 143–146/195–202 °C.

**D metodas.** 0,28 g (1,00 mmol) junginio **11a** tirpinama 2,5 ml bevandenio etanolio, 0,01 g (0,43 mmol) metalinio natrio tirpinama 2,5 ml bevandenio etanolio, abu tirpalai sujungiami, maišoma 6 val. kambario temperatūroje (~16 °C). Reakcijos eiga sekama chromatografiškai: po 6 val. rodė didelę junginio **11a** ir mažą junginio **15a** koncentraciją. Reakcijos mišinys virinamas 2,5 val. Gautos nuosėdos plaunamos šaltu vandeniu (25 ml), 2-propanoliu (2 ml), dietileteriu (2 ml). Gaunama 0,08 g junginių **11a** ir **15a** mišinio, lyd. t. 158–160/204–209 °C,  $R_{f(A)}$  0,46, 0,82.

**E metodas.** 0,01 g (0,43 mmol) metalinio natrio tirpinama 10 ml bevandenio etanolio. Į pagamintą natrio etilato tirpalą dedama 0,28 g (1,00 mmol) junginio **11a**. Reakcijos mišinys virinamas 10 val., filtruojamas, plaunamas verdančiu etanoliumi (1×2 ml). Gaunama 0,12 g (43 %) junginio **15a**, lyd. t. 224–227 °C,  $R_{f(A)}$  0,46.

**F metodas.** 0,28 g (1,00 mmol) junginio **11a** tirpinama 8 ml acetonitrilo, dedama 0,14 g (1,0 mmol) bevandenio  $K_2CO_3$ . Po 22 val. virinimo, reakcijos mišinys šaldomas iki 16 °C, pilamas į šaltą vandenį (30 ml), filtruojamas, nuosėdos plaunamos 2-propanoliu (2×2 ml), dietileteriu (2×2 ml). Gaunama 0,08 g junginio **11a**, lyd. t. 145–148 °C,  $R_{f(A)}$  0,82.

**G metodas.** 0,28 g (1,00 mmol) junginio **11a** tirpinama 2,5 ml bevandenio etanolio, 0,12 g (1,0 mmol) kalio *t*-butoksido tirpinama 2,5 ml bevandenio etanolio. Tirpalai sumaišomi, virinama 2,5 val. Reakcijos mišinys šaldomas iki 15 °C, pilamas į šaltą vandenį (25 ml), filtruojamas, nuosėdos plaunamos 2-propanoliu (2×2 ml), dietileteriu (2×2 ml). Gaunama 0,18 g junginių **11a** ir **15a** mišinio,  $R_{f(A)}$  0,42, 0,81.

**H metodas.** 0,1 g (0,35 mmol) junginio **11a** tirpinama 5 ml metanolio, 0,04 g (0,35 mmol) kalio *t*-butoksido tirpinama 5 ml metanolio, reakcijos mišinys maišomas 17 °C temperatūroje 45 val. Gaunama 0,04 g (40 %) junginio **15a** nuosėdų, lyd. t. 221–223 °C,  $R_{f(A)}$  0,48.

**J metodas.** 0,04 g (1,00 mmol) metalinio kalio tirpinama 5 ml bevandenio *t*-butanolio, pilama į 0,28 g (1,00 mmol) junginio **11a** 10 ml bevandenio *t*-butanolio tirpalą. Po 2 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, gaunama 0,05 g junginių **11a** ir **15a** mišinio, lyd. t. 155/208–212 °C,  $R_{f(A)}$  0,45, 0,81. Likęs filtratas pilamas į 30 ml ledinio vandens, nuosėdos filtruojamos, gaunama 0,11 g junginių **11a** ir **15a** mišinio, lyd. t. 142–146/192–194 °C,  $R_{f(A)}$  0,49, 0,83.

**K metodas.** 0,28 g (1,00 mmol) junginio **11a** ir 0,12 g (1,5 mmol) kalio *t*-butoksido virinama 10 ml benzeno 3 val. Chromatografiškai nustatyta didelė pradinio junginio koncentracija, į reakcijos mišinį papildomai pridėta 0,06 g (0,5 mmol) kalio *t*-butoksido ir dar virinama 4 val. Reakcijos mišinys

šaldomas, filtruojamas, nuosėdos plaunamos verdančiu benzenu (2×5 ml). Gaunama 0,28 g nuosėdų, lyd. t. 258/295–305 °C,  $R_{f(A)}$  0,20, 0,34, 0,48, 0,57. Nuosėdos gerai tirpsta vandenyje, blogai acetonitrile ir 2-propanolyje. Nuosėdos kristalinamos iš acetonitrilo (5 ml), gaunama 0,1 g nuosėdų, lyd. t. 303–352 °C,  $R_{f(A)}$  0,2; iš filtrato gaunama 0,11 g nuosėdų, lyd. t. 301–305 °C,  $R_{f(A)}$  0,2.

**L metodas.** 0,1 g (0,357 mmol) junginio **11a** tirpinama 1 ml DMF, pilama į 5 ml 10 % (0,014 mol) natrio šarmo tirpalo, šildoma 50–60 °C temperatūroje. Po 18 val. reakcijos mišinys pilamas į 5 ml ledinio vandens, filtruojamas, plaunamas šaltu vandeniu (2×2 ml), 2-propanoliu (2×1 ml) ir dietileteriu (2×1 ml). Gaunama 0,03 g (30 %) junginio **15a**, lyd. t. 218–221 °C,  $R_{f(A)}$  0,56. Iš filtrato gaunama 0,02 g N<sub>2</sub> nuosėdų, lyd. t. 215–218 °C,  $R_{f(A)}$  0,17, 0,27, 0,50.

**M metodas.** 0,1 g (0,36 mmol) junginio **11a** ir 0,017 g (0,36 mmol) natrio hidrido maišoma 5 ml 2-propanolio 50–60 °C temperatūroje 6 val., šaldoma, pilama į ledinį vandenį (10 ml), filtruojama. Nuosėdos plaunamos 2-propanoliu (1×2 ml), dietileteriu (1×2 ml). Gaunama 0,05 g mišinio, lyd. t. 135–145/195–208 °C,  $R_{f(A)}$  0,22, 0,57, 0,68, 0,82.

**N metodas.** 0,1 g (0,36 mmol) junginio **11a** tirpinama 5 ml metanolio, 0,032 g (1,39 mmol) metalinio natrio tirpinama 5 ml metanolio, virinama 8 val. Reakcijos mišinys šaldomas, filtruojamas, plaunamas metanolio (2×1 ml), gaunama 0,01 g (10 %) junginio **14**, lyd. t. 238–241 °C,  $R_{f(A)}$  0,28.

**O metodas.** 0,28 g (1,00 mmol) junginio **11a** tirpinama 5 ml bevandenio etanolio, 0,023 g (1,0 mmol) metalinio natrio tirpinama 5 ml bevandenio etanolio. Tirpalai sumaišomi, virinama 5 val. Reakcijos mišinys šaldomas, pilamas į šaltą vandenį (20 ml), filtruojamas, nuosėdos plaunamos 2-propanoliu (2×2 ml), dietileteriu (2×2 ml). Gaunama 0,12 g junginio (43 %) **15a**, lyd. t. 222–225 °C,  $R_{f(A)}$  0,46.



#### 4.2.4.2. 4-(4'-Metilfenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (**11b**) ciklizacija

**A metodas.** 0,018 g (0,76 mmol) metalinio natrio tirpinama 7 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,23 g (0,76 mmol) junginio **11b**. Po 4 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanolium (2 ml). Gaunama 0,1 g (43 %) junginio **15b**, lyd. t. 252–254 °C,  $R_{f(A)}$  0,38. Filtratui atvėsus, gaunama 0,024 g (bendra išeiiga 54%) 5-amino-6-(4'-metilbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (**15b**), lyd. t. 245–248 °C,  $R_{f(A)}$  0,38. Po 24 val. iš reakcijos mišinio gaunama 0,04 g nuosėdų, lyd. t. 320–324 °C,  $R_{f(A)}$  0,38. Analitinis pavyzdys paruošiamas kristalinant iš etanolio, lyd. t. 252–255 °C,  $R_{f(A)}$  0,43.

**B metodas.** 0,075 g (3,26 mmol) metalinio natrio tirpinama 20 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,9 g (3 mmol) junginio **11b**. Po 8 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanolium (5 ml). Gaunama 0,41 g (45 %) junginio **15b**, lyd. t. 252–256 °C,  $R_{f(A)}$  0,283, 0,396. Filtratui atvėsus, gaunama 0,01 g N<sub>2</sub> nuosėdų, lyd. t. 235–242 °C,  $R_{f(A)}$  0,36, 0,40. Reakcijos mišinys koncentruojamas vandens siurblio vakuumu iki 1/3 tūrio, gaunama 0,24 g nuosėdų, lyd. t. 280–310 °C<sub>(s)</sub>,  $R_{f(A)}$  0,36, 0,40. Analitinis pavyzdys paruošiamas kristalinant iš etanolio. Gaunama 0,015 g nuosėdų, lyd. t. 328–330 °C,  $R_{f(A)}$  0,01.

**C metodas.** 0,046 g (2,2 mmol) metalinio natrio tirpinama 20 ml 2-propanolio, į gautą tirpalą dedama 0,6 g (2,00 mmol) junginio **11b**. Po 8 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu 2-propanolium (5 ml). Gaunama 0,39 g junginio **15b**, lyd. t. 265–280 °C,  $R_{f(A)}$  0,38. Analitinis pavyzdys paruošiamas kristalinant iš etanolio. Gaunama 0,15 g (25 %) nuosėdų, lyd. t. 252–254 °C,  $R_{f(A)}$  0,43.

**D metodas.** 0,05 g (2,2 mmol) metalinio natrio tirpinama 10 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,32 g (1,1 mmol) junginio **11b**. Po 8 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanolium (3 ml). Gaunama 0,1 g (31 %) junginio **15b**, lyd. t. 230–238 °C,  $R_{f(A)}$  0,43. Filtratui

atvėsus gaunama 0,06 g nuosėdų, lyd. t. 220/285–310 °C,  $R_{f(A)}$  0,26, 0,43. Reakcijos mišinį nugarinus iki sausos liekanos, gaunama 0,24 g L. 0,06 g N<sub>2</sub> kristalinama iš 2-propanolio (8 ml) ir acetonitrilo (2 ml) mišinio. Gaunama 0,01 g N<sub>2p</sub>,  $R_{f(A)}$  0,37, 0,45; 0,03 g N<sub>2k</sub>,  $R_{f(A)}$  0,37, 0,45. 0,24 g L kristalinama iš 2-propanolio (10 ml). Gaunama 0,1 g L<sub>p</sub>, lyd. t. 220/234–238 °C,  $R_{f(A)}$  0,01, 0,37, 0,45; 0,1 g L<sub>k</sub>, lyd. t. 218/240–251 °C,  $R_{f(A)}$  0,01, 0,37, 0,43.

**E metodas.** 0,035 g (1,5 mmol) metalinio natrio tirpinama 10 ml metanolio, į gautą tirpalą dedama 0,30 g (1,0 mmol) junginio **11b**. Po 8 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu metanoliu (2×4 ml). Gaunama 0,03 g (10 %) junginio **15b**, lyd. t. 248–252 °C,  $R_{f(A)}$  0,22, 0,42. Filtratui atvėsus gaunama 0,03 g nuosėdų, lyd. t. 250/285–310 °C,  $R_{f(A)}$  0,27, 0,43.

**F metodas.** Analogiškai E metodui, tik vietoj metanolio naudojamas etanolis. Gaunama 0,11 g (37 %) junginio **15b**, lyd. t. 250–254 °C,  $R_{f(A)}$  0,43. Filtratui atvėsus gaunama 0,01 g N<sub>2</sub> nuosėdų, lyd. t. 252/290–315 °C,  $R_{f(A)}$  0,30, 0,43.

**G metodas.** Analogiškai E metodui, tik vietoj metanolio naudojamas 2-propanolis. Gaunama 0,20 g nuosėdų, lyd. t. 260/295–254 °C,  $R_{f(A)}$  0,22, 0,43. Filtratui atvėsus gaunama 0,02 g (7 %) junginio **15b**, lyd. t. 255–275 °C,  $R_{f(A)}$  0,43.

#### **4.2.4.3. 4-(4'-Metoksifenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11c) ciklizacija**

**A metodas.** 0,012 g (0,5 mmol) metalinio natrio tirpinama 5 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,16 g junginio **11c**. Po 3 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanoliu (2 ml). Gaunama 0,1 g (63 %) 5-amino-6-(4'-metoksibenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (**15c**), lyd. t. 238–240 °C,  $R_{f(A)}$  0,43. Filtratui atvėsus, gaunama 0,022 g nuosėdų, lyd. t. 270/290–231 °C.

**B metodas.** 0,012 g (0,5 mmol) metalinio natrio tirpinama 15 ml metanolio, į gautą tirpalą dedama 0,16 g junginio **11c**. Po 4 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu metanoliumi (2 ml). Gaunama 0,01 g N<sub>1</sub> nuosėdų, lyd. t. 223–225 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,23, 0,40. Po 24 val. iš reakcijos mišinio gaunama 0,08 g N<sub>2</sub> nuosėdų, lyd. t. 240/295–310 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,22, 0,42.

**C metodas.** 0,08 g (0,5 mmol) metalinio natrio tirpinama 20 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,95 g junginio **11c**. Po 8 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanoliumi (2 ml). Gaunama 0,39 g (41 %) junginio **15c**, lyd. t. 236–240 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,43. Filtratui atvėsus, gaunama 0,09 g nuosėdų, lyd. t. 232–238 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,38. Reakcijos mišinys koncentruojamas vandens siurblio vakuumu iki 1/3 tūrio, gaunama 0,28 g nuosėdų, lyd. t. 240–270 °C<sub>(s)</sub>, R<sub>f(A)</sub> 0,22, 0,42. Nuosėdos kristalinamos iš etanolio (10 ml). Gaunama 0,06 g nuosėdų, lyd. t. 220/242–248 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,43.

#### **4.2.4.4. 4-(4'-Chlorfenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11d) ciklizacija**

**A metodas.** 0,012 g (0,5 mmol) metalinio natrio tirpinama 5 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,16 g junginio **11d**. Virinama 6 val., karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanoliumi (3 ml). Gaunama 0,02 g (13 %) 5-amino-6-(4'-chlorbenzویل)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (**15d**), lyd. t. 242–246 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,38. Filtratui atvėsus, gaunama 0,023 g (bendra išeiga 27 %) junginio **15d**, lyd. t. 240–244 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,39. Po 1 savaitės gaunama 0,03 g nuosėdų, lyd. t. 340–360 °C<sub>(s)</sub>, R<sub>f(A)</sub> 0,48.

**B metodas.** 0,023 g (1 mmol) metalinio natrio tirpinama 6 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,16 g (0,5 mmol) junginio **11d**. Virinama 3 val., karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanoliumi (3 ml). Gaunama 0,1 g (63 %) junginio **15d**, lyd. t. 242–245 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,39. Filtratui atvėsus, gaunama 0,03 g nuosėdų, lyd. t. 320–360 °C<sub>(s)</sub>. Analitinis pavyzdys paruošiamas kristalinant iš etanolio, lyd. t. 246–249 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,39.

**C metodą.** 0,069 g (3 mmol) metalinio natrio tirpinama 30 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,96 g (3 mmol) junginio **11d**. Virinama 4 val., karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanolio (2×5 ml). Gaunama 0,48 g (50 %) junginio **15d**, lyd. t. 244–249 °C,  $R_{f(A)}$  0,40. Filtratui atvėsus, gaunama 0,13 g nuosėdų, lyd. t. 270–290 °C<sub>(s)</sub>,  $R_{f(A)}$  0,39. 0,48 g N<sub>1</sub> nuosėdų kristalinama iš etanolio (5 ml), praplauta verdančiu etanolio (2 ml). Gaunama 0,34 g N<sub>1p</sub>, lyd. t. 246–249 °C,  $R_{f(A)}$  0,39; 0,12 g N<sub>1k</sub>, lyd. t. 265/307–312 °C,  $R_{f(A)}$  0,39. 0,13 g N<sub>2</sub> nuosėdų kristalinama iš etanolio (5 ml). Gaunama 0,018 g N<sub>2p</sub>, lyd. t. 280–286 °C,  $R_{f(A)}$  0,43; 0,06 g N<sub>2k</sub>, lyd. t. 280–305 °C,  $R_{f(A)}$  0,43.

#### **4.2.4.5. 4-(4'-Bromfenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11e) ciklizacija**

**A metodą.** 0,01 g (0,43 mmol) metalinio natrio tirpinama 5 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,36 g (1 mmol) junginio **11e**. Po 16 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanolio (2×2 ml). Gaunama 0,16 g N<sub>1</sub> nuosėdų, lyd. t. 164–173/190–205 °C,  $R_{f(A)}$  0,08, 0,25, 0,38, 0,79. Filtratui atvėsus, gaunama 0,07 g N<sub>2</sub> nuosėdų, lyd. t. 280–298 °C,  $R_{f(A)}$  0,38, 0,79. Iš reakcijos mišinio gaunama 0,06 g N<sub>3</sub> nuosėdų, lyd. t. 240/290–315 °C,  $R_{f(A)}$  0,38, 0,79. 0,16 g nuosėdų kristalinama iš etanolio (10 ml). Gaunama 0,01 g (3 %) 5-amino-6-(4'-brombenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (**15e**), lyd. t. 246–251 °C,  $R_{f(A)}$  0,38; 0,11 g N<sub>k</sub>, lyd. t. 174–188/210–217 °C,  $R_{f(A)}$  0,38, 0,79.

**B metodą.** 0,115 g (5 mmol) metalinio natrio tirpinama 25 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 1,09 g (3 mmol) junginio **11e**. Po 10 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanolio (2×3 ml). Gaunama 0,68 g N<sub>1</sub> nuosėdų, lyd. t. 250/270–285 °C,  $R_{f(A)}$  0,40. Filtratui atvėsus, gaunama 0,04 g N<sub>2</sub> nuosėdų, lyd. t. 270–300 °C. 0,68 g N<sub>1</sub> nuosėdų kristalinama iš etanolio (15 ml). Gaunama 0,48 g (44 %) junginio **15e**, lyd. t.

255–258 °C,  $R_{f(A)}$  0,41; 0,09 g  $N_{1k}$ , lyd. t. 290–320 °C<sub>(s)</sub>,  $R_{f(A)}$  0,41. Po 48 val. 5 °C temperatūroje gaunama 0,09 g  $N_3$  nuosėdų, lyd. t. 310–325 °C,  $R_{f(A)}$  0,41.

#### **4.2.4.6. 4-(4'-Nitrofenaciloksi)-2-metilsulfanilpirimidin-5-karbonitrilo (11f) ciklizacija**

0,165 g (5 mmol) metalinio natrio tirpinama 10 ml etanolio, į gautą tirpalą dedama 0,32 g (1 mmol) junginio **11f**. Po 4 val. virinimo karštas reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas verdančiu etanolio (2×2 ml). Gaunama 0,01 g  $N_1$  nuosėdų, lyd. t. 310–330 °C<sub>(s)</sub>,  $R_{f(A)}$  0,03. Tirpikliui nugaravus, lieka 0,18 g  $N_2$ ,  $R_{f(A)}$  0,03, 0,125, 0,313, 0,5, 0,563. 0,18 g  $N_2$  nuosėdų kristalinama iš etanolio (15 ml). Gaunama 0,01 g  $N_{2p}$ , 0,11 g  $N_{2k}$  (mišinys).

#### **4.2.5. Furo[2,3-d]pirimidinų acetilinimas\***

*Gautų junginių 17a-e charakteristikos pateikiamos 4.11–4.13 lentelėse (130–131 psl.)*

##### **4.2.5.1. 5-Acetilamino-6-benzoil-2-metilsulfanilfuro[2,3-d]pirimidino (17a) sintezė**

Į 10 ml kolbutę, sujungtą su grįžtamuuju kondensatoriumi ir kalcio chlorido vamzdeliu, dedama 0,04 g (0,14 mmol) junginio **15a**, pilama 3 ml (1,8 mmol) acto rūgšties anhidrido ir virinama 4 val. (tirpalas praskaidrėja po 10 min.). Reakcijos mišinys vėsina iki kambario temperatūros, pilamas į ledinį vandenį (20 ml) ir susidariusios nuosėdos filtruojamos. Gaunama 0,02 g (44 %) 5-acetilaminodarinio **17a**, lyd. t. 176–179 °C. Analitinis pavyzdys ruošiamas kristalinant iš 2-propanolio, lyd. t. 177–179 °C,  $R_{f(A)}$  0,80.

##### **4.2.5.2. 5-Acetilamino-6-(4'-metilbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-d]pirimidino (17b) sintezė**

0,093 g (0,31 mmol) junginio **15b**, 5 ml (3 mmol) acto rūgšties anhidrido virinama 4 val. Reakcijos mišinys šaldomas ledo vonioje 1 val., filtruojamas,

gaunama 0,06 g (66 %) junginio **17b**, lyd. t. 181–183 °C,  $R_{f(A)}$  0,80. Analitinis pavyzdys ruošiamas kristalinant iš 2-propanolio, lyd. t. 185–187 °C,  $R_{f(A)}$  0,80.

#### ***4.2.5.3. 5-Acetilamino-6-(4'-metoksibenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-d]pirimidino (17c) sintezė***

0,097 g (0,31 mmol) junginio **15c**, 5 ml (3 mmol) acto rūgšties anhidrido, virinama 4 val. Reakcijos mišinys šaldomas ledo vonioje 1 val., filtruojamas, gaunama 0,09 g (82 %) junginio **17c**, lyd. t. 181–184 °C,  $R_{f(A)}$  0,80. Analitinis pavyzdys ruošiamas kristalinant iš 2-propanolio, lyd. t. 183–184 °C,  $R_{f(A)}$  0,80.

#### ***4.2.5.4. 5-Acetilamino-6-(4'-chlorbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-d]pirimidino (17d) sintezė***

0,1 g (0,31 mmol) junginio **15d**, 5 ml (3 mmol) acto rūgšties anhidrido virinama 4 val. Reakcijos mišinys šaldomas ledo vonioje 1 val., filtruojamas, gaunama 0,07 g (71 %) junginio **17d**, lyd. t. 180–182 °C,  $R_{f(A)}$  0,80. Analitinis pavyzdys ruošiamas kristalinant iš 2-propanolio, lyd. t. 182–184 °C,  $R_{f(A)}$  0,80.

#### ***4.2.5.5. 5-Acetilamino-6-(4'-brombenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-d]pirimidino (17e) sintezė***

0,13 g (0,31 mmol) junginio **15e**, 5 ml (3 mmol) acto rūgšties anhidrido virinama 4 val. Reakcijos mišinys šaldomas ledo vonioje 1 val., filtruojamas, gaunama 0,08 g (71 %) junginio **17e**, lyd. t. 193–195 °C  $R_{f(A)}$  0,80. Analitinis pavyzdys ruošiamas kristalinant iš 2-propanolio, lyd. t. 200–202 °C,  $R_{f(A)}$  0,80.

#### 4.2.6. Furo[2,3-*d*]pirimidinų hidrazinolisė

##### 4.2.6.1. 5-Amino-6-(4'-metilbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (15b) sąveika su hidrazino hidratu

0,093 g (0,31 mmol) junginio **15b**, 0,15 ml (3,1 mmol) hidrazino hidrato, 5 ml 2-propanolio virinama 48 val., vėsinama iki kambario temperatūros, po to šaldoma leduose, filtruojama, gauti nuosėdų pėdsakai. Reakcijos mišinys garinamas rotaciniu garintuvu vandens siurblio vakuumu iki sausos liekanos. Liekana kristalinama iš 2-propanolio (5 ml). Nuosėdos filtruojamos, gaunama alyva džiovinama eksikatoriuje virš sieros rūgšties. Gaunama 10 mg N<sub>1</sub> nuosėdų, kristalinimo filtratui nugaravus, lieka 22 mg N<sub>2</sub> nuosėdų, kurios iškart alyvuojasi.

##### 4.2.6.2. 5-Amino-6-(4'-chlorbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (15d) sąveika su hidrazino hidratu

0,1 g (0,31 mmol) junginio **15d**, 0,15 ml (3,1 mmol) hidrazino hidrato, 5 ml 2-propanolio virinama 48 val., vėsinama iki kambario temperatūros, po to šaldoma leduose, filtruojama, gauti nuosėdų pėdsakai. Reakcijos mišinys garinamas rotaciniu garintuvu vandens siurblio vakuumu iki sausos liekanos. Liekana kristalinama iš 2-propanolio (5 ml). Nuosėdos filtruojamos, gaunama alyva džiovinama eksikatoriuje virš sieros rūgšties. Alyva dar kartą kristalinama iš 2-propanolio (5 ml). Gauti alyvingų nuosėdų pėdsakai.

#### 4.2.7. 5-Amino-6-(4'-metilbenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (15b) hidrolizės reakcijos

Šarminė hidrolizė. 0,10 g (0,03 mmol) junginio **15b** virinama 10 ml 10 % NaOH 55 val. Reakcijos mišinys šaldomas, filtruojamas, gaunama 0,02 g N<sub>1</sub> nuosėdų, lyd. t. 260–270 °C. Filtratas neutralizuojamas 10 % HCl, nuosėdų negaunama. Filtratą nugarinus, sausa liekana (1,32 g) ekstrahuojama 2-propanoliu (100 ml) Soksleto aparate 6 val. Ekstraktas nugarinamas iki sausumo, gaunama alyvinga liekana.

Rūgštinė hidrolizė. 0,10 g (0,03 mmol) junginio **15b** virinama 10 ml 10 % HCl 36 val. Reakcijos mišinys šaldomas, filtruojamas, gaunama 0,01 g N<sub>1</sub> nuosėdų, lyd. t. 245–250 °C (pradinis junginys). Filtratas neutralizuojamas 10 % NaOH, nuosėdų negaunama. Filtratą nugarinus, sausa liekana (1,88 g) ekstrahuojama 2-propanoliu (100 ml) Soksleto aparate 6 val. Ekstraktas nugarinamas iki sausumo, gaunama alyvinga liekana.

#### 4.2.8. Furo[2,3-*d*]pirimidinų oksidacijos reakcijos

##### 4.2.8.1. 5-Amino-6-(4'-metoksibenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (15c) oksidacija peroksiactorūgštimi

0,1 g (3,17 mmol) junginio **15c**, 2 ml ledinės acto rūgšties maišoma su 1 ml 30 % vandenilio peroksido. Po keturių parų maišymo, pašviesėjęs reakcijos mišinys filtruojamas, plaunamas lygiu tūriu vandens. Gaunama 0,03 g (56 %) junginio **22**, lyd. t. 318–320 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,11. IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3388 (NH), 3090 (OH), 2930, 2819, 1710 (CO), 1573, 1512, 1439, 1424, 1334, 1244, 1110, 1053, 986, 858, 790, 650, 602, 550. <sup>1</sup>H BMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,52 (1H, s, H-4), 8,14 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 11,63 (1H, s, OH), 1168 (1H, s, OH). <sup>13</sup>C BMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 105,28, 148,59, 151,33, 163,96, 164,72.

Iš filtrato gaunama 0,04 g (90 %) *p*-metoksibenzenkarboksirūgšties **23c**, lyd. t. 165–168 °C, R<sub>f(A)</sub> 0,12. IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3029, 2983, 2942, 2844, 2558, 1686 (νCO), 1603, 1578, 1517, 1427, 1299, 1262, 1168, 1027, 928, 843, 774, 634, 616, 549. <sup>1</sup>H BMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7,03 (2H, d, *J* = 9,0 Hz, 2,6 H), 7,91 (2H, d, *J* = 8,7 Hz, H-3,5), 12,64 (pl. s, COOH). <sup>13</sup>C BMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 56,12 (OCH<sub>3</sub>), 114,51 (C-3,5), 123,65 (C-1), 132,05 (C-2,6), 163,54 (C-4), 167,72 (COOH).

##### 4.2.8.2. 5-Amino-6-(4'-brombenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-*d*]pirimidino (15e) oksidacija peroksiactorūgštimi

0,15 g (4,11 mmol) junginio **15e**, 2 ml ledinės acto rūgšties maišoma su 1 ml 30 % vandenilio peroksido. Po 24 val. maišymo reakcijos mišinys



filtruojamas, plaunamas šaltu vandeniu (2 ml), gaunama 0,04 g (58 %) junginio **22**, lyd. t. 315–320 °C,  $R_{f(A)}$  0,13. Iš vandeninio filtrato gaunama 0,02 g (26 %) *p*-brombenzenkarboksirūgštis **23e**, lyd. t. 230–235 °C,  $R_{f(A)}$  0,15. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3417, 2844, 2559, 1679 ( $\nu\text{CO}$ ), 1588, 1572, 1427, 1320, 1296, 1280, 1178, 1128, 1070, 1013, 929, 852, 758, 548.  $^1\text{H}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 7,74 (2H, dd,  $J = 2,1$  Hz, H-2,6), 7,8 (2H, dd,  $J = 2,1$  Hz, H-3,5), 12,21 (pl. s, COOH).  $^{13}\text{C}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 127,62 (C-4), 130,69 (C-1), 132,02 (C-2,6), 132,44 (C-3,5), 167,33 (COOH).

#### 4.2.8.3. 5-Amino-6-(4'-metoksibenzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3-d]pirimidino (15c) oksidacija *m*-CPBR

0,63 g (0,2 mmol) junginio **15c**, 0,9 g (0,4 mmol) *m*-CPBR ir 40 ml dichlormetano maišoma 18–20 °C temperatūroje 24 val. Mišinys filtruojamas, plaunamas dichlormetanu (10 ml). Gaunama 0,43 g  $N_1$  nuosėdų, lyd. t. 187–199 °C,  $R_{f(A)}$  0,114, 0,545. Analitinis pavyzdys ruošiamas kristalinant iš 2-propanolio, gaunama 0,14 g (21 %) junginio **24c**, lyd. t. 222–226 °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3425, 3260, 2977, 2841, 1718, 1625, 1601, 1575, 1499, 1365, 1259, 1181, 1053, 952, 842, 762, 594.  $^1\text{H}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 2,96 (3H, s,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3,89 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 7,15 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H-2,6) 7,73 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 8,14 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H-3,5), 9,60 (s, H-4).  $^{13}\text{C}$  BMR (DMSO- $d_6$ ): 56,22 ( $\text{OCH}_3$ ), 114,20 (3',5' C), 114,59 (?), 130,21 (C-1'), 131,62 (C-2',6'), 132,96 (C-5), 139,91 (C-4), 155,18 (C-8), 163,19 (C-4'), 164,79 (C-6), 173,71 (C-2), 180,82 (CO).

Organinis filtratas ( $R_{f(A)}$  0,045, 0,18, 0,3636, 0,86) atskirai plaunamas 40 ml 1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , džiovinamas  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , garinamas vandens siurblio vakuumu iki sausos liekanos, gaunama 0,2 g  $N_2$  nuosėdų (mišinys).

**4.1 lentelė.** Junginių **11–13 a-f** elementinės analizės duomenys ir konstantos

Nr.	Bruto formulė	Rasta/apskaičiuota		Lyd. t., °C (tirpiklis)	R <sub>f(A)</sub>
		C	H		
<b>11a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	<u>59,09</u>	<u>3,83</u>	155–158 (benzenas)	0,81
		58,94	3,89		
<b>11b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	<u>60,18</u>	<u>4,48</u>	160–162 (benzenas)	0,81
		59,98	4,36		
<b>11c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	<u>52,61</u>	<u>4,23</u>	140–142 (benzenas)	0,74
		57,13	4,15		
<b>11d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl	<u>52,61</u>	<u>3,23</u>	173–175 (benzenas)	0,81
		52,59	3,15		
<b>11e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Br	<u>46,22</u>	<u>2,78</u>	170–172 (benzenas)	0,84
		46,17	2,77		
<b>11f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> SO <sub>4</sub>	<u>51,68</u>	<u>3,03</u>	171–173 (benzenas)	0,81
		50,92	3,05		
<b>12a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	<u>59,14</u>	<u>4,12</u>	190–193 (2-propanolis)	0,58
		58,94	3,89		
<b>12b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	*	*	*	0,63
<b>12c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	<u>57,29</u>	<u>4,23</u>	183–185 (2-propanolis)	0,75
		57,13	4,15		
<b>12d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl	<u>52,72</u>	<u>3,20</u>	186–188 (2-propanolis)	0,61
		52,59	3,15		
<b>12e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Br	<u>46,23</u>	<u>2,73</u>	196–198 (2-propanolis)	0,77
		46,17	2,77		
<b>12f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> SO <sub>4</sub>	<u>50,93</u>	<u>3,13</u>	184–187 (2-propanolis)	0,54
		50,92	3,05		
<b>13a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	<u>59,20</u>	<u>3,85</u>	238–242 (acetonitrilas)	0,22
		58,94	3,89		
<b>13b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	<u>60,06</u>	<u>4,39</u>	240–245 (acetonitrilas)	0,23
		59,98	4,36		
<b>13c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	<u>58,12</u>	<u>4,31</u>	242–245 (acetonitrilas)	0,23
		57,13	4,15		
<b>13d</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl	<u>51,99</u>	<u>3,58</u>	244–247 (acetonitrilas)	0,23
		52,59	3,15		
<b>13e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Br	<u>46,18</u>	<u>2,93</u>	245–251 (acetonitrilas)	0,07
		46,17	2,77		
<b>13f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> SO <sub>4</sub>	*	*	*	0,09

\*Individualaus junginio iš reakcijos produktų mišinio išskirti nepavyko

4.2 lentelė. Junginių 11–13a-f <sup>1</sup>H BMR spektrų duomenys (DMSO-

d<sub>6</sub>)

Nr (R-4)	SCH <sub>3</sub>	XCH <sub>2</sub>	H-6	Aromatiniai protonai
<b>11a</b>	2,31 (s, 3H)	6,06 (s, 2H)	8,95 (s, 1H)	7,61 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, H-3,5); 7,74 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, H-4); 8,03 (d, <i>J</i> =7,65 Hz, H-2,3); (d, <i>J</i> =1,5 Hz, H-2,4)
<b>11b</b> 2,43 (3H, s, CH <sub>3</sub> )	2,31 (s, 3H)	6,02 (s, 2H)	8,94 (s, 1H)	7,42 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, H-3,5); 7,93 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, H-2,6);
<b>11c</b> 3,89 (3H, s, OCH <sub>3</sub> )	2,31 (s, 3H)	5,99 (s, 2H)	8,93 (s, 1H)	7,12 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-3,5); 8,01 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-2,6)
<b>11d</b>	2,33 (s, 3H)	6,04 (s, 2H)	8,95 (s, 1H)	7,69 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-3,5); 8,05 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-2,6)
<b>11e</b>	2,32 (s, 3H)	6,04 (s, 2H)	8,95 (s, 1H)	7,84 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, H-3,5); 7,97 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, H-2,6)
<b>11f</b>	2,34 (s, 3H)	6,11 (s, 2H)	8,96 (s, 1H)	8,28 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-2,6); 8,43 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-3,5)
<b>12a</b>	2,63 (s, 3H)	5,73 (s, 2H)	8,68 (s, 1H)	7,64 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, H-3,5); 7,79 (t, <i>J</i> =7,8 Hz?, 4 H); 8,14 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, H-2,6); (d, <i>J</i> =1,2 Hz, H-2,4)
<b>12c</b> 3,90 (3H, s, OCH <sub>3</sub> )	2,63 (s, 3H)	5,66 (s, 2H)	8,67 (s, 1H)	7,15 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-3,5); 8,11 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-2,6)
<b>12d</b>	2,64 (s, 3H)	5,73 (s, 2H)	8,67 (s, 1H)	7,72 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-3,5); 8,16 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-2,6)
<b>12e</b>	2,64 (s, 3H)	5,73 (s, 2H)	8,68 (s, 1H)	7,87 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-3,5); 8,08 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-2,6)
<b>12f</b>	2,65 (s, 3H)	5,82 (s, 2H)	8,69 (s, 1H)	8,44 (d, <i>J</i> =9 Hz, H-3,5); 8,38 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, H-2,6)
<b>13a</b>	2,50 (s, 3H)	5,77 (s, 2H)	8,61 (s, 1H)	7,65 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, H-3,5); 7,79 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 4H); 8,10 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, H-2,6)
<b>13b</b> 2,44 (3H, s, CH <sub>3</sub> )	2,49 (s, 3H)	5,72 (s, 2H)	8,61 (s, 1H)	7,45 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, H-3,5); 7,99 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, H-2,6)
<b>13c</b> 3,91 (3H, s, OCH <sub>3</sub> )	2,50 (s, 3H)	5,68 (s, 2H)	8,61 (s, 1H)	7,16 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-3,5); 8,08 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-2,6)
<b>13d</b>	2,51 (s, 3H)	5,76 (s, 2H)	8,59 (s, 1H)	7,74 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, H-3,5); 8,12 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-2,6)
<b>13e</b>	2,50 (s, 3H)	5,76 (s, 2H)	8,58 (s, 1H)	7,88 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-3,5); 8,04 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-2,6)

4.3 lentelė. *O*-Alkilizomerų **11a–f**  $^{13}\text{C}$  BMR spektrų duomenys (DMSO- $d_6$ )

Benzeno žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai						Pirimidino žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai				Pirimidino žiedo funkcinių grupių anglies atomų cheminiai poslinkiai		Šoninės grandinės anglies atomų cheminiai poslinkiai	
Nr	R	C <sub>1</sub>	C <sub>2,6</sub>	C <sub>3,5</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	CN	SCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub>	CO
<b>11a</b>	H	134,9	129,8	128,5	134,4	176,5	167,5	90,9	162,9	114,5	14,4	70,3	193,1
<b>11b</b>	CH <sub>3</sub> 22,0	131,9	128,6	130,3	145,5	176,5	167,5	90,9	162,9	114,6	14,4	70,2	192,5
<b>11c</b>	OCH <sub>3</sub> 56,4	127,2	130,9	115,0	164,6	176,5	167,6	90,9	162,8	114,6	14,4	70,0	191,3
<b>11d</b>	Cl	133,1	130,5	129,9	139,8	176,5	167,4	90,9	162,9	114,5	14,4	70,2	192,3
<b>11e</b>	Br	133,4	130,5	132,9	129,1	176,5	167,4	90,9	162,9	114,5	14,4	70,2	192,5
<b>11f</b>	NO <sub>2</sub>	139,0	130,1	124,8	151,2	176,6	167,3	91,0	162,9	114,5	14,5	70,5	192,6

**4.4 lentelė.** *N*<sub>3</sub>-alkilizomerų **12a–f** <sup>13</sup>C BMR spektrų duomenys (DMSO-d<sub>6</sub>)

Benzeno žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai						Pirimidino žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai				Funkcinių grupių anglies atomų cheminiai poslinkiai		Šoninės grandinės anglies atomų cheminiai poslinkiai	
Nr	R	C <sub>1</sub>	C <sub>2,6</sub>	C <sub>3,5</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	CN	SCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub>	CO
<b>12a</b>	H	135,4	130,0	129,1	134,5	160,5	170,7	96,6	158,9	115,4	16,0	51,8	191,3
<b>12c</b>	OCH <sub>3</sub> 56,5	127,4	131,5	115,1	165,0	160,4	170,7	96,6	158,9	115,4	16,0	51,4	189,3
<b>12d</b>	Cl	133,2	131,0	130,0	140,4	160,5	170,6	96,7	158,8	115,3	16,0	51,8	190,6
<b>12e</b>	Br	133,5	131,1	132,9	129,7	160,5	170,6	96,6	158,8	115,3	16,0	51,8	190,8
<b>12f</b>	NO <sub>2</sub>	139,0	130,7	124,8	151,5	160,5	170,6	96,7	158,8	115,3	16,1	52,2	191,1

4.5 lentelė. *N*<sub>1</sub>-alkilizomerų **13a–f** <sup>13</sup>C BMR spektrų duomenys (DMSO-d<sub>6</sub>)

Benzeno žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai					Pirimidino žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai				Pirimidino žiedo funkcinių grupių anglies atomų cheminiai poslinkiai		Šoninės grandinės anglies atomų cheminiai poslinkiai		
Nr	R	C' <sub>1</sub>	C' <sub>2,6</sub>	C' <sub>3,5</sub>	C' <sub>4</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	CN	SCH <sub>3</sub>	NCH <sub>2</sub>	CO
<b>13a</b>	H	135,5	130,0	129,0	134,2	154,8	163,1	95,0	166,7	115,4	15,1	59,2	192,0
<b>13b</b>	CH <sub>3</sub> 22,0	131,7	129,1	130,4	146,3	154,8	163,1	95,0	166,6	115,4	15,1	59,1	191,4
<b>13c</b>	OCH <sub>3</sub> 56,5	131,5	127,1	115,1	165,1	154,8	163,1	94,9	166,7	115,4	15,1	58,9	190,1
<b>13d</b>	Cl	132,9	130,9	130,1	140,5	154,7	163,0	95,0	166,7	115,3	15,1	59,2	191,2
<b>13e</b>	Br	133,0	130,9	129,8	133,2	154,7	163,0	95,0	166,6	115,4	15,1	59,2	191,4

4.6 lentelė. Junginių 11-13a-f IR spektrų duomenys, cm<sup>-1</sup>

Nr.	v (CN)	v (CO)	Kitos juostos
11a	2230	1686	1578, 1528, 1499, 1452, 1401, 1372, 1348, 1305, 1267, 1233, 1193, 1146, 1078, 1057, 1005, 962, 919, 820, 778, 749, 686
11b	2230	1687	1604, 1583, 1526, 1496, 1452, 1402, 1370, 1349, 1304, 1236, 1188, 1144, 1059, 1006, 963, 925, 833, 818, 778
11c	2226	1686	1601, 1581, 1524, 1449, 1399, 1365, 1346, 1315, 1302, 1266, 1244, 1177, 1141, 1065, 1030, 1006, 968, 922, 839, 821, 778, 672, 594
11d	2229	1699	1662, 1595, 1580, 1529, 1458, 1400, 1371, 1299, 1283, 1222, 1146, 1093, 1064, 971, 924, 828, 815, 781, 765, 670, 572
11e	2227	1697	1578, 1524, 1456, 1398, 1370, 1315, 1300, 1230, 1221, 1179, 1145, 1102, 1063, 1011, 970, 922, 824, 780, 572
11f	2237	1705	1583, 1522, 1454, 1400, 1351, 1226, 1146, 1065, 976, 925, 857, 779, 746, 686, 572
12a	2228	1699 (ketono), 1681 (laktamo)	1597, 1582, 1568, 1500, 1451, 1415, 1385, 1348, 1326, 1250, 1228, 1182, 1160, 1003, 953, 764, 754
12c	2232	1680	1597, 1577, 1490, 1386, 1243, 1169, 1010, 954, 902, 843
12d	2224	1690(ketono), 1683 (laktamo)	1590, 1484, 1381, 1252, 1232, 1091, 996, 827, 664
12e	2234	1694 (ketono), 1678(laktamo)	1588, 1567, 1495, 1383, 1253, 1227, 1076, 964, 822, 770, 662
12f	2232 2230	1687 1698, 1685	1604, 1568, 1528, 1488, 1383, 1346, 1223, 854, 1605, 1568, 1531, 1485, 1421, 1384, 1345, 1321, 1252, 1224, 1006, 854, 748, 688
13a	2228	1692 (ketono), 1650, 1637 (laktamo)	1637, 1596, 1575, 1475, 1430, 1348, 1294, 1225, 1178, 990, 788, 760, 689
13b	2230	1691 (ketono), 1637 (laktamo)	1606, 1573, 1478, 1431, 1345, 1295, 1225, 1183, 1000, 814, 787
13c	2225	1684 (ketono), 1651 (laktamo)	1634, 1602, 1575, 1515, 1474, 1423, 1245, 1186, 1034, 988, 835, 788
13d	2227	1689 (ketono), 1651 (laktamo)	1624, 1577, 1542, 1523, 1473, 1443, 1363, 1315, 1226, 1178, 1094, 991, 828, 788
13e	2228	1690 (ketono), 1650, 1636 (laktamo)	1586, 1475, 1436, 1224, 1179, 1072, 991, 824, 787

4.7 lentelė. Junginių 15, 17 a-e elementinės analizės duomenys ir konstantos

Nr.	Bruto formulė	M <sub>r</sub>	Rasta/apskaičiuota		Lyd. t., °C (tirpiklis)	R <sub>f(A)</sub>
			C	H		
15a	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	285,320	$\frac{58,93}{58,93}$	$\frac{3,88}{3,79}$	223–225 (2-propanolis)	0,46
15b	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	299,353	$\frac{60,37}{60,18}$	$\frac{4,28}{4,37}$	252–255 (etanolis)	0,43
15c	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	315,352	$\frac{57,07}{57,13}$	$\frac{4,13}{4,15}$	246–248 (etanolis)	0,43
15d	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl	319,767	$\frac{52,46}{52,59}$	$\frac{3,23}{3,15}$	246–249 (etanolis)	0,39
15e	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Br	364,219	$\frac{46,37}{46,17}$	$\frac{2,85}{2,77}$	254–258 (etanolis)	0,41
17a	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	327,363	$\frac{58,57}{58,70}$	$\frac{4,11}{4,00}$	176–179 (2-propanolis)	0,80
17b	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	341,396	$\frac{60,09}{59,81}$	$\frac{4,67}{4,43}$	185–187 (2-propanolis)	0,80
17c	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>4</sub>	357,386	$\frac{57,29}{57,13}$	$\frac{4,31}{4,23}$	183–184 (2-propanolis)	0,80
17d	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Cl	361,808	$\frac{53,91}{53,12}$	$\frac{3,72}{3,34}$	180–182 (2-propanolis)	0,80
17e	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Br	406,274	$\frac{47,69}{47,30}$	$\frac{2,83}{2,98}$	193–195 (2-propanolis)	0,80



**4.8 lentelė.** Furo[2,3-*d*]pirimidinų **15a-e**, **16** <sup>1</sup>H BMR spektrų duomenys DMSO-*d*<sub>6</sub> (m. d.)

Junginys	SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H-4	Aromatiniai protonai
<b>15a</b>	2,60 (s, 3H)	7,78 (s, 2H)	9,28 (s, 1H)	7,55–7,65 (m, 3,4,5 H); 8,03 (dd, <i>J</i> =8,1 Hz, H-2,3; <i>J</i> =1,65 Hz, H-2,4)
<b>15b</b> CCH <sub>3</sub> 2,405	2,59 (s, 3H)	7,73 (s, 2H)	9,26 (s, 1H)	7,37 (d, <i>J</i> =7,8 Hz, H-3,5); 7,95 (d, <i>J</i> =8,1, H-2,6)
<b>15c</b> OCH <sub>3</sub> 3,87	2,60 (s, 3H)	7,66 (s, 2H)	9,26 (s, 1H)	7,13 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-3,5); 8,09 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-2,6)
<b>15e</b>	2,60 (s, 3H)	7,84 (s, 2H)	9,28 (s, 1H)	7,67 (dd, <i>J</i> =6,6 Hz, 2,3 H; <i>J</i> =1,8 Hz, H-3,5); 8,06 (dd, <i>J</i> =6,6 Hz, 2,3 H; <i>J</i> =1,8 Hz, H-2,6)
<b>15f</b>	2,59 (s, 3H)	7,84 (s, 2H)	9,27 (s, 1H)	7,80 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, H-3,5); 7,97 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, H-2,6)
<b>16</b>	(OCH <sub>3</sub> ) 4,01 (s, 3H)	7,82 (s, 2H)	9,28 (s, 1H)	7,55–7,65 (m, 3,4,5 H); 8,03 (dd, <i>J</i> =8,1 Hz, 2,3 H; <i>J</i> =1,65 Hz, H-2,4)

**4.9 lentelė.** Furo[2,3-*d*]pirimidinų **15a-e**, **16** IR spektrų duomenys (KBr, cm<sup>-1</sup>)

Nr.	v (NH)	v (CO)	Kitų grupių juostos
<b>15a</b>	3384, 3292, 3194	1636	2928 (CH <sub>3</sub> ), 1611, 1601, 1579, 1564, 1501, 1476, 1405, 1365, 1330, 1309, 1276, 1236, 1194, 1176, 1158, 1146, 1091, 949, 790, 778, 724, 694
<b>15b</b>	3381, 3293, 3193	1638	2931 (CH <sub>3</sub> ), 1602, 1568, 1499, 1477, 1410, 1364, 1329, 1312, 1277, 1236, 1212, 1183, 1159, 1085, 1020, 946, 826, 791, 775, 748, 689, 664, 644, 634, 592
<b>15c</b>	3384, 3299, 3200	1638	2931 (CH <sub>3</sub> ), 1619, 1601, 1570, 1507, 1473, 1418, 1364, 1330, 1314, 1260, 1236, 1174, 1157, 1092, 1028, 953, 835, 791, 776, 760, 689, 644, 591
<b>15d</b>	3411, 3296	1622	1605, 1570, 1496, 1475, 1402, 1349, 1327, 1312, 1278, 1226, 1213, 1145, 1091, 1012, 948, 843, 791, 780, 749, 680, 632, 541
<b>15e</b>	3413, 3305	1622	1604, 1570, 1539, 1496, 1472, 1402, 1350, 1327, 1278, 1227, 1183, 1147, 1104, 1071, 1010, 950, 841, 792, 780, 747, 630
<b>16</b>	3379, 3288, 3194	1627	1614, 1599, 1583, 1517, 1486, 1459, 1413, 1382, 1351, 1296, 1252, 1192, 1179, 1162, 1126, 1036, 983, 950, 816, 803, 712, 687, 648, 621, 536, 513

4.10 lentelė. Furo[2,3-*d*]pirimidinų **15a-e**, **16** <sup>13</sup>C BMR spektrų duomenys DMSO-*d*<sub>6</sub> (m. d.)

R	Pirimidino žiedo funkcinių grupių anglies atomų cheminiai poslinkiai				SCH <sub>3</sub> grupės anglies atomo cheminis poslinkis	Furano žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai		CO grupės anglies atomo cheminis poslinkis	Benzeno žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai			
	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>		C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>		C' <sub>1</sub>	C' <sub>2,6</sub>	C' <sub>3,5</sub>	C' <sub>4</sub>
<b>15a</b>	173,23	141,51	131,50	165,16	14,65	109,26	154,68	181,49	138,11	129,14	129,14	132,51
<b>15b</b> CH <sub>3</sub> 21,86	173,06	141,29	131,54	165,06	14,65	109,28	154,57	181,15	135,39	129,69	129,28	142,71
<b>15c</b> CH <sub>3</sub> O 56,15	172,92	140,99	131,50	165,02	14,65	109,33	154,47	180,31	130,55	131,42	114,48	162,89
<b>15d</b>	173,45	141,97	131,37	165,21	14,67	109,17	154,76	179,77	136,70	131,05	129,32	137,37
<b>15e</b>	173,47	141,98	131,37	165,21	14,67	109,15	154,76	179,87	137,03	132,25	131,19	126,42
<b>16</b>	167,09	141,98	132,00	166,67	56,15 OCH <sub>3</sub>	170,90	156,90	181,07	138,19	129,12	129,12	132,41

4.11 lentelė. Junginių 17a-e <sup>1</sup>H BMR spektrų duomenys CDCl<sub>3</sub> (m. d.)

Nr.	COCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H-4	NH	Aromatiniai protonai
17a	2,31 (s, 3H)	2,64 (s, 3H)	9,49 (s, 1H)	10,75 (s, 1H)	7,66 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, H-3,5); 7,75 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 4H); 8,07 (dd, <i>J</i> =7,8 Hz, 2,3H, <i>J</i> =1,8 Hz, H-2,4)
17b CCH <sub>3</sub> 2,45	2,30 (s, 3H)	2,63 (s, 3H)	9,47 (s, 1H)	10,75 (s, 1H)	7,45 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, H-3,5); 8,00 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, H-2,6)
17c	2,28 (s, 3H)	2,61 (s, 3H)	9,43 (s, 1H)	10,73 (s, 1H)	7,14 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-3,5); 8,04 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-2,6)
17d	2,30 (s, 3H)	2,62 (s, 3H)	9,46 (s, 1H)	10,72 (s, 1H)	7,72 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-3,5); 8,07 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, H-2,6)
17e	2,30 (s, 3H)	2,63 (s, 3H)	9,48 (s, 1H)	10,70 (s, 1H)	7,87 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, H-3,5); 8,00 (d, <i>J</i> =9,0Hz, H-2,6)

4.12 lentelė. Junginių 17a-e IR spektrų duomenys (KBr, cm<sup>-1</sup>)

Nr.	v(NH)	v(CH <sub>3</sub> )	v(CO)	Kiti signalai
17a	3242	2930	1718, 5	3430(?), 1611, 1593, 1578, 1521, 1494, 1463, 1444, 1342, 1330, 1312, 1256, 1229, 1214, 1202, 1182, 1172, 1113, 1036, 1021, 981, 947, 828, 802, 790, 726, 693, 678
17b	3229	2929	1718	1619, 1591, 1522, 1459, 1431, 1403, 1349, 1323, 1305, 1268, 1234, 1215, 1186, 1169, 1114, 1029, 1016, 947, 839, 789, 755, 570
17c	3300		1713	3423(?), 1578, 1515, 1462, 1354, 1311, 1265, 1237, 1217, 1171, 1113, 1022, 947, 842, 790, 765, 711, 592
17d	3326	2931	1715	3428(?), 1688, 1619, 1588, 1574, 1537, 1467, 1400, 1354, 1319, 1268, 1231, 1183, 1168, 1094, 1028, 1013, 946, 841, 830, 790, 756
17e	3300	2930	1718	3432(?), 1610, 1572, 1517, 1463, 1354, 1318, 1271, 1213, 1174, 1111, 1073, 1029, 1010, 947, 829, 791, 752, 712, 584

4.13 lentelė. Junginių 17a-e <sup>13</sup>C BMR spektrų duomenys CDCl<sub>3</sub> (m. d.)

R	Pirimidino žiedo funkcinių grupių anglies atomų cheminiai poslinkiai				SCH <sub>3</sub> grupės anglies atomo cheminis poslinkis	Furano žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai		Acetilgrupės anglies atomų cheminiai poslinkiai		CO grupės anglies atomo cheminis poslinkis	Benzeno žiedo anglies atomų cheminiai poslinkiai			
	C <sub>2</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>		C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	CO	CH <sub>3</sub>		C' <sub>1</sub>	C' <sub>2,6</sub>	C' <sub>3,5</sub>	C' <sub>4</sub>
17a	172,72	135,35	129,27	164,49	14,68	109,30	158,70	169,50	24,32	184,22	134,15	129,95	130,00	144,50
17b 22,02	172,60	135,36	129,14	164,51	14,68	109,30	158,68	169,55	24,31	184,24	134,16	129,90	130,00	144,59
17c CH <sub>3</sub> O 56,18	173,03	134,50	130,08	164,34	14,70	109,12	158,96	168,67	24,35	183,21	128,78	132,22	114,04	163,96
17d	172,94	135,16	129,59	164,61	14,72	109,31	158,83	169,60	24,31	183,39	135,41	131,65	129,49	139,16
17e	172,85	135,29	129,45	164,64	14,72	109,44	158,78	169,68	24,31	183,63	135,86	132,49	131,75	128,21

## 5. Išvados

1. Ciklizuojant (*E*)-2-cian-3-(*S*-metilizotioureido)-2-propeno rūgšties etilesterį rūgštinėmis sąlygomis selektyviai susidaro 4-amino-2-metilsulfanilpirimidin-5-karboksirūgšties etilesteris, o bazinėmis sąlygomis išskiriamas ciklizacijos ir hidrolizės produktų mišinys: 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinonas ir 4-amino-2-metilsulfanilpirimidin-5-karboksi-, (*E*)- bei (*Z*)-2-cian-3-ureido-2-propeno rūgščių etilesterių mišinys. Didžiausia 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidinono išeiga gaunama vykdant sintezę 0,5 M NaOH tirpale 50°C temperatūroje, reakcija mažesnės koncentracijos šarmų tirpaluose palanki 3-ureidodarinių susidarymui.
2. Alkilinant 5-cian-2-metilsulfanil-4(3*H*)-pirimidiną 4-padėtyje pakeistais  $\omega$ -bromacetofenonais sistemoje acetonitrilas – K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – [KI] susidaro visi trys *O*-, *N*<sub>3</sub>-ir *N*<sub>1</sub>-alkilinti dariniai (išskiriant frakcinės kristalizacijos metodu išeigos siekia atitinkamai 13–57, 0,3–12 ir 3–11 %). <sup>1</sup>H BMR metodu nustatyta, kad mišiniuose vyrauja *O*-alkilizomeras, o *N*<sub>1</sub>- ir *N*<sub>3</sub>-alkilizomerų santykis priklauso nuo pakaito benzeno žiedo 4-oje padėtyje prigimties ir mažėja eilėje CH<sub>3</sub>O > CH<sub>3</sub> > H > Br ≥ Cl > NO<sub>2</sub>.
3. *O*-, *N*<sub>1</sub>- ir *N*<sub>3</sub>-Alkilizomerų serijų struktūros nustatymui yra svarbios tokios spektrinės charakteristikos:
  - a) <sup>1</sup>H BMR spektrams yra būdingi XCH<sub>2</sub> grupės (X=O, N) ir H-6 protonų cheminiai poslinkiai atitinkamai 5,99–6,11 ir 8,93–8,96 (*O*-alkilizomerai), 5,66–5,82 ir 8,63–8,69 (*N*<sub>3</sub>-alkilizomerai) bei 5,69–5,86 ir 8,58–8,61 m. d. (*N*<sub>1</sub>-alkilizomerai) srityje;
  - b) <sup>13</sup>C BMR spektrams charakteringi XCH<sub>2</sub> grupės (X=O, N) ir pirimidino žiedo C<sub>4</sub>-padėties cheminiai poslinkiai atitinkamai 70,0–70,5 ir 167,3–167,6 (*O*-alkilizomerai), 51,4–52,2 ir 170,6–170,7 (*N*<sub>3</sub>-

alkilizomerai) bei 58,9–59,5 ir 163,0–163,1 m. d. ( $N_1$ -alkilizomerai) srityje;

- c) IR spektruose stebimos būdingos CN ir CO grupių valentinių virpesių sugerties juostos atitinkamai ties 2226–2232 ir 1686–1705 ( $O$ -alkilizomerai), 2224–2234, 1690–1698 ir 1678–1685 ( $N_3$ -alkilizomerai) bei 2226–2229, 1684–1692 ir 1652–1623  $\text{cm}^{-1}$  ( $N_1$ -alkilizomerai).

4. Pasiūlytas naujas furo[2,3- $d$ ]pirimidino heterociklinės sistemos sintezės metodas ciklizuojant 2-metilsulfanil-4-(4'- $R$ -fenaciloksi)pirimidin-5-karbonitrilus Torpo-Ciglerio bazinėmis sąlygomis. Nustatyta:

a) didžiausios 5-amino-6-(4'- $R$ -benzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- $d$ ]pirimidinų išeigos gaunamos etanolyje, esant 1,5 ekvivalento natrio etoksido;

b) ciklizuojant sistemoje  $\text{CH}_3\text{OH} - \text{CH}_3\text{ONa}$  (2 ekvivalentai ir daugiau) vyksta šalutinė 2-metilsulfanilgrupės pakeitimo metoksigrupe reakcija;

c) ciklizuojant sistemoje  $\text{KOH} - \text{H}_2\text{O} - \text{DMF}$  vyksta šalutinė eterinės grupės hidrolizės reakcija.

d) aprotoniniuose tirpikliuose ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) furo[2,3- $d$ ]pirimidinai nesusidaro.

5. Tiriama 5-amino-6-(4'- $R$ -benzoil)-2-metilsulfanilfuro[2,3- $d$ ]pirimidinų funkcionalizacijos galimybės vykdytos acetylinimo, hidrazinolizės, hidrolizės ir oksidavimo reakcijos. Acetylinant acto rūgšties anhidride gauti atitinkami 5-acetilaminodariniai, o oksidacinėmis sąlygomis be 2-metilsulfonilgrupės susidarymo vyksta ketono grupės Bajerio-Viligerio oksidacijos reakcija.

## 6. Literatūros sąrašas

1. Takahashi T., Hirokami S., Nagata M., Yamazaki T. Photochemistry of 5-methylpyrimidin-4-ones in acetic acid solution: thermal rearrangements of Dewar pyrimidinones and 4-acetoxypyrimidin-2-ones. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions I*, 1988, p. 2653–2662.
2. Yamamoto Y., Morita Y., Minami K. 1,3-Oxazines and related compounds. XII. Facile synthesis of 2,4-disubstituted 6H-1,3-oxazin-6-ones. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1986, 34, p. 1980–1986.
3. Jeong J. U., Chen X., Rahman A., Yamashita D. S., Luengo J. I. An Efficient Synthesis of 3-Substituted 3H-Pyrimidin-4-ones. *Organic Letters*, 2004, 6, p. 1013–1016.
4. Хейфец Г. М., Кольцов А. И., Хачатуров А. С., Гиндин В. А. Структура и амид-амидная таутомерия 4-гидроксипиримидинов. Метод ЯМР  $^{13}\text{C}$  в определении таутомерного состава. *Журнал органической химии*, 2000, 36, с. 1411–1424.
5. Камулов У., Нурбоев Х. И. Алкилирование 2-тиоксо-6-метил(фенил)пиримидинонов-4. Материал XXXVII международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс". Химия, Новосибирск, 1999, 85 с.
6. Skulnick H. I., Ludens J. H., Wendling M. G., Glenn E. M., Rohloff N. A., Smith R. J., Wierenga W. Pyrimidinones. 3. *N*-substituted 6-phenylpyrimidinones and pyrimidinediones with diuretic/hypotensive and antiinflammatory activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1986, 29, p. 1499–1504.
7. Jonak J. P., Hopkins G. C., Minnemeyer H. J., Tieckelmann H. Alkylations of heterocyclic ambident anions. III. 4-Hydroxypyrimidines. *Journal of Organic Chemistry*, 1970, 35, p. 2512–2516.

8. Резник В. С., Салихов И. Ш., Швецов Ю. С., Ширшов А. Н., Бакулин В. С., Иванов Б. Е. Взаимодействие натриевых солей некоторых оксипиримидинов с  $\alpha,\omega$ -дигалогеналканами. *Известие Академии наук СССР*, 1977, 4, с. 880–884.
9. Jones G., Tonkinson D. J., Hayes P. C. Reaction between 4-Pyrimidones and Sulphur Ylides: Cyclopropanation and Ring Opening Reactions. *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1*, 1983, 11, p. 2645–2648.
10. Gambacorta A., Farah M. E., Tofani D. HSAB-driven chemoselectivity in alkylation of uracil derivatives. A high yielding preparation of 3-alkylated and unsymmetrically 1,3-dialkylated uracils. *Tetrahedron*, 1999, 55, p. 12615–12628.
11. Gambacorta A., Tofani D., Loreto M. A., Gasperi T., Bernini R. HSAB-driven chemoselective N<sup>1</sup>-alkylation of pyrimidine bases and their 4-methoxy- or 4-acetylamino-derivatives. *Tetrahedron*, 2006, 62, p. 6848–6854.
12. Muller C. E., Deters D., Dominik A., Pawlowski M. Synthesis of paraxanthine and isoparaxanthine analogs (1,7- and 1,9-substituted xanthine derivatives). *Synthesis*, 1998, 10, p. 1428–1436.
13. Botta M., De Angelis F., Ceci D., Finizia G., Nicoletti R. 6-Alkyl and 5,6-dialkyl-2-methoxy-4(3H)-pyrimidinones in the transformations of pyrimidines. Regiospecific 1-N-acylation of pyrimidines. *Tetrahedron Letters*, 1985, 28, p. 3345–3348.
14. Crepaldi P., Cacciari B., Bonache M. C., Spalluto G., Varani K., Borea P. A., von Kügelgen I., Hoffmann K., Pugliano M., Razzari C., Cattaneo M. 6-Amino-2-mercapto-3H-pyrimidin-4-one derivatives as new candidates for the antagonism at the P2Y<sub>12</sub> receptors. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 2009, 17, p. 4612–4621.
15. Font D., Heras M., Villalgorido J. M. Solution- and solid-phase parallel synthesis of novel 4-alkoxy substituted pyrimidines with high molecular diversity. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2003, 5, p. 311–321.



16. Salimbeni A., Canevotti R., Paleari F., Poma D., Caliarì S., Fici F., Cirillo R., Renzetti A. R., Subissi A. N-3-Substituted Pyrimidinones as Potent, Orally Active, AT1 Selective Angiotensin II Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 38, p. 4806–4820.
17. Madhavan G. R., Chakrabarti R., Vikramadithyan R. K., Mamidi V. S., Balraju V., Rajesh B. M., Misra P., Kumar S. K. B., Lohray B. B., Lohray V. B., Rajagopalan R. Synthesis and biological activity of novel pyrimidinone containing thiazolidinedione derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, 10, p. 2671–2680.
18. Burbulienė M. M., Maldutytė E., Vainilavičius P. Synthesis of S- and O-alkanoic acid derivatives of 6-phenyl-2-sulfanyl-4(3H)-pyrimidinone. *Chemija*, 2005, 16, p. 39–42.
19. Вайнилавичюс П. И., Сядрявичюте В. Ю. Алкилирование 2-метилтио-4-оксипиримидинов метиловым эфиром бромуксусной кислоты. *Химия гетероциклических соединений*, 1987, 11, с. 1520–1522.
20. Вайнилавичюс П. И., Сядрявичюте В. Ю. Селективное О- и N-алкилирование 2-алкилтио-4-оксипиримидинов сложными эфирами галогенуксусных кислот. *Химия гетероциклических соединений*, 1987, 12, с. 1655–1658.
21. Ellingboe J., Alessi T., Millen J., Sredy J., King A., Prusiewicz C., Guzzo F., VanEngen D., Bagli J. (Pyrimidinyloxy)acetic acids and pyrimidineacetic acids as a novel class of aldose reductase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1990, 33, p. 2892–2899.
22. Abdel Moneam M. I., Geies A. A., El-Naggar G. M., Mousa S. M. Synthesis of New Furo[2,3-d]pyrimidines and Pyrimido[4',5':4,5]furo[2,3-d]pyrimidines. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2004, 51, p. 1357–1366.
23. Сядрявичюте В., Вайнилавичюс П. Алкилирование 4-гидрокси-6-метил-2-метилтиопиримидина хлорацетонитрилом. *Химия гетероциклических соединений*, 1992, 11, с. 1525–1527.

24. Швецов Ю. С., Ширшов А. Н., Резник В. С. Синтез и свойства пиримидинилалкилсульфонамидов. *Известие Академии наук СССР*, 1977, 4, с. 884–889.
25. Ключко С. В., Хутова Б. М., Роженко А. Б., Романенко Е. А., Вдовенко С. И., Рыбченко Л. И., Приказчикова Л. П., Драч Б. С. Взаимодействие с 1,2,2,2-тетрахлорэтиламидами карбоновых кислот. *Химия гетероциклических соединений*, 1992, 1, с. 95–100.
26. Botta M., Saladino R., Gentile G., Summa V., Nicoletti R., Verri A., Focher F., Spadari S. Researches on antiviral agents. 4. Studies on the chemistry of 6-methyl-2-methoxy-4-O-acyloxy and 6-methyl-2,4-di-O-acyloxypyrimidine derivatives as new acylation reagents and inhibitors of uracil DNA glycosylases. *Tetrahedron*, 1994, 11, p. 3603–3618.
27. Gao J., Henry R. F., Pagano T. G., Duerst R. W., Souers A. J. A cascade reaction sequence en route to 7-substituted 2-aminopyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine-4,6-diones and the corresponding acrylic acid derivatives. *Tetrahedron Letters*, 2007, 48, p. 7395–7398.
28. Иванов В. Б., Резник В. С., Иванов Б. Е. Аномальное алкилирование натриевых солей 2-метилтио-4-оксопиримидинов  $\alpha$ -галоидкетонами. *Известие Академии наук СССР*, 1981, 4, с. 89–91.
29. De Melo S. J., Luu-Duc C. N- and O-alkylations of 5-fluoro-2-methylthiopyrimidin-4(3*H*)-one. *Journal of Chemical Research (S)*, 1992, 8, p. 286–287.
30. Abarca B., Soriano C., Jones G. Pyrimidines. Part 3. The synthesis of oxazolo[2,3-*b*]pyrimidinones, pyrimido[2,1-*b*][1,3]oxazinones, and pyrimido[2,1-*b*][1,3]benzoxazinones. *Journal of Chemical Research (S)*, 1987, 5, p. 1286–1297.
31. Medwid J. B., Paul R., Baker J. S., Brockman J. A., Du M. T., Hallett W. A., Hanifin J. W., Hardy R. A., Tarrant M. E., Torely L. W., Wrenn S. Preparation of Triazolo[1,5-*c*]pyrimidines as potential Antiasthma Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1990, 33, p. 1230–1241.

32. Novakov A., Orlinson B. S., Mai A., Artico M., Rotili D., Navrotskii M. B., Gordeeva E. A., Savel'ev E. N. Reactions of 6-benzyl-5-methyl-2-(methylsulfanyl)pyrimidin-4(3*H*)-one with aliphatic and aliphatic-aromatic amines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2009, 45, p. 773–776.
33. Tice C. M., Bryman L. M. Regiocontrolled synthesis of 3-substituted-6-trifluoromethyl-4(3*H*)-pyrimidinones. *Tetrahedron*, 2001, 57, p. 2689–2700.
34. Li J., Kou J., Luo X., Fan E. A facile synthesis of 2-(*N*-alkylamino)-pyrimidin-4-one derivatives. *Tetrahedron Letters*, 2008, 49, p. 2761–2763.
35. Gregory L. A., Graybill T. L., Sanchez R. M., Magaard V. W., Burton G., Rivero R. A. A convenient 'catch and release' synthesis of fused 2-alkylthio-pyrimidinones mediated by polymer-bound BEMP. *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, p. 5041–5045.
36. Botta M., Corelli F., Maga G., Manetti F., Renzulli M., Spadari S. Research on anti-HIV-1 agents. Part 2: Solid-phase synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of 2,5,6-trisubstituted-4(3*H*)-pyrimidinones targeting HIV-1 reverse transcriptase. *Tetrahedron*, 2001, 57, p. 8357–8367.
37. Font D., Heras M., Villalgorido J. M. Synthesis of pyrimidinyl arylglycines through subsequent Mitsunobu and Petasis reactions. *Tetrahedron*, 2008, 64, p. 5226–5235.
38. Adachi T., Nishiwaki N., Tohda Y., Ariga M. Versatile Reactivities of 3-Methyl-5-nitropyrimidin-4(3*H*)-one. <http://www.osaka-kyoiku.ac.jp/~rik/kagaku/org2e.html>.
39. Adams J. P., Paterson J. R. Nitro and related compounds. *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1*, 2000, p. 3695–3705.
40. Boyle P. H., Daly K. M., Leurquin F., Robinson J. K., Scully D. T. Diaminomethyleneaminocarbonyldinitromethane, formed during the preparation of 2-amino-6-chloro-5-nitro-4(3*H*)-pyrimidinone by

- nitration of 2-amino-6-chloro-4(3*H*)-pyrimidinone. *Tetrahedron Letters*, 2001, 42, p. 1793–1795.
41. Erkin A. V., Krutikov V. I., Pavlovich N. I. Unified synthesis approach to 2-substituted 6-methylisocytosines and their 5-bromo derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*, 2003, 3, p. 463–466.
42. Novakov I. A., Orlinson B. S., Nawrotskij M. B. Characteristics of the halogenation of 2-substituted 6-benzhydryl-4(3*H*)-pyrimidinones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2006, 9, p. 1233–1235.
43. Zhang D., Sham K., Cao G. Q., Hungate R., Dominguez C. Carbon-carbon bond construction at the 2-position of polysubstituted pyrimidinones. *Tetrahedron Letters*, 2002, 43, p. 8901–8903.
44. Saladino R., Ciambecchini U., Maga G., Mastromarino P., Conti C., Botta M. A new and efficient synthesis of substituted 6-[(2'-Dialkylamino)ethyl] pyrimidine and 4-N,N-Dialkyl-6-vinyl-cytosine derivatives and evaluation of their anti-Rubella activity. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 2002, 10, p. 2143–2153.
45. Novakov I. A., Orlinson B. S., Navrotskii M. B. Desulfurization of 2-Thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-4-ones with Oxiranes and 2-Haloacetonitriles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2005, 41, p. 607–609.
46. Mugnaini C., Petricci E., Botta M., Corelli F., Mastromarino P., Giorgi G. Synthesis and biological evaluation of 4-alkylamino-6-(2-hydroxyethyl)-2-methylthiopyrimidines as new rubella virus inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 42, p. 256–262.
47. Nishiwaki N., Tamura M., Hori K., Tohda Y., Ariga M. The Ring Transformation of 3-Methyl-5-nitropyrimidin-4(3*H*)-one. *Molecules*, 2005, 8, p. 500–504.
48. Ueda T., Matsuura I., Murakami N., Nagai S. I., Sakakibara J., Goto M. A novel ring transformation of 5-acylaminouracils and 5-acylamino-pyrimidin-4(3*H*)-ones into imidazoles. *Tetrahedron Letters*, 1988, 29, p. 4607–4610.

49. Font D., Linden A., Heras M., Villalgordo J. M. A simple approach for the regioselective synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyrimidiones and pyrimido[1,2-*a*]pyrimidinones. *Tetrahedron*, 2006, 62, p. 1433–1443.
50. Liu Z., Li D., Li S., Bai D., He X., Hu Y. Synthesis of novel 5,6-substituted furo[2,3-*d*]pyrimidines via Pd-catalyzed cyclization of alkynylpyrimidinols with aryl iodides. *Tetrahedron*, 2007, 63, p. 1931–1936.
51. McGuigan C., Yarnold C. J., Jones G., Velazquez S., Barucki H., Brancale A., Andrei G., Snoeck R., De Clercq E., Balzarini J. Potent and Selective Inhibition of Varicella-Zoster (VZV) by Nucleoside Analogues with an Unusual Bicyclic Base. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1999, 42, p. 4479–4484.
52. Janeba Z., Maklad N., Robins M. J. An efficient alternative route to 3,6-disubstituted-furo[2,3-*d*]pyrimidin-2-one analogues. *Nucleosides, nucleotides&nucleic acids*, 2005, 24, p. 1729–1743.
53. Zhang Y. M., Razler T., Jackson P. F. Synthesis of pyrimido[4,5-*b*]indoles and benzo[4,5]furo[2,3-*d*]pyrimidines via palladium-catalyzed intramolecular arylation. *Tetrahedron Letters*, 2002, 43, p. 8235–8239.
54. Hannah D. R., Sherer E. C., Davies R. V., Titman R. B., Laughton C. A., Malcolm F. G. Structural studies on bioactive compounds. Part 29. Palladium catalysed arylations and alkynylations of sterically hindered immunomodulatory 2-amino-5-halo-4,6-(disubstituted)pyrimidines. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 2000, 8, p. 739–750.
55. Sakamoto T., Kondo Y., Yamakana H. Studies on Pyrimidine Derivatives. XXIX. Synthesis of Pyrimidines fused with Five-membered Heterocycles by Cross-coupling of 5-Iodopyrimidines with Phenylacetylene and Styrene. *Chemical&Pharmaceutical Bulletin*, 1982, 30, p. 2417–2420.
56. Kawahara, N., Nakajima T., Itoh T., Ogura H. Simple Syntheses of 1,3-Dialkylpyrrolo and Furopyrimidines. *Chemical&Pharmaceutical Bulletin*, 1985, 33, p. 4740–4748.

57. Amblard F., Aucagne V., Guenot P., Schinazi R. F., Agrofoglio L. A. Synthesis and antiviral activity of novel acyclic nucleosides in the 5-alkynyl- and 6-alkylfuro[2,3-*d*]pyrimidine series. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 2005, 13, p. 1239–1248.
58. Gangjee A., Zeng Y., Ihnat M., Warnke L. A., Green D. W., Kisliuk R. L., Lin F. T. Novel 5-substituted, 2,4-diaminofuro[2,3-*d*]pyrimidines as multireceptor tyrosine kinase and dihydrofolate reductase inhibitors with antiangiogenic and antitumor activity. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 2005, 13, p. 5475–5491.
59. Gangjee A., Devraj R., McGuire J. J., Kisliuk R. L., Queener S. F., Barrows L. R. Classical and Nonclassical Furo[2,3-*d*]pyrimidines as Novel Antifolates: Synthesis and Biological Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, 37, p. 1169–1176.
60. Gibson C. L., Ohta K., Paulini K., Suckling C. J. Specific inhibitors in vitamin biosynthesis. Part 10. Synthesis of 7- and 8-substituted 7-deazaguanines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1998, p. 3025–3030.
61. Gangjee A., Yang J., McGuire J. J., Kisliuk R. L. Synthesis and evaluation of a classical 2,4-diamino-5-substituted-furo[2,3-*d*]pyrimidine and a 2-amino-4-oxo-6-substituted-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine as antifolates. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 2006, 14, p. 8590–8598.
62. Masevičius V., Petraitytė G., Tumkevičius S. Reaction of 2-alkylthio-6-aminopyrimidin-4(3*H*)-ones with ethyl bromopyruvate. Synthesis of furo[2,3-*d*]-pyrimidine and furo[3,2-*e*]imidzo[1,2-*c*]pyrimidine carboxylates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2009, 45, p. 357–360.
63. DiMauro E. F., Newcomb J., Nunes J. J., Bemis J. E., Boucher C., Buchanan J. L., Buckner W. H., Cheng A., Faust T., Hsieh F., Huang X., Lee J. H., Marshall T. L., Martin M. W., McGowan D. C., Schneider S., Turci S. M., White R. D., Zhu X. Discovery of 4-amino-5,6-biaryl-

- furo[2,3-*d*]pyrimidines as inhibitors of Lck: Development of an expedient and divergent synthetic route and preliminary SAR. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17, p. 2305–2309.
64. Boyle P. H., Paduka Ali H. D., McDonald T. J. Sigmatropic Rearrangements of 2,4-Dinitrophenyl Oximes. *Arkivoc*, 2003, (vii), p. 67–79.
65. Arris C. E., Boyle F. T., Calvert A. H., Curtin N. J., Endicott J. A., Garman E. F., Gibson A. E., Golding B. T., Grant S., Griffin R. J., Jewsbury P., Johnson L. N., Lawrie A. M., Newell D. R., Noble M. E., Sausville E. A., Schultz R., Yu W. Identification of novel purine and pyrimidine cyclin-dependent kinase inhibitors with distinct molecular interactions and tumor cell growth inhibition profiles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, p. 2797–2804.
66. Schaper W., Preuss R., Salbeck G., Braun P., Knauf W., Sachse B., Waltersdorfer A., Kern M., Lummen P., Bonin W. Substituted purimidines, process for their preparation, and their use as pesticides and fungicides. U. S. Patent 5571815, 1996.
67. Preuss R., Salbeck G., Scaper W., Braun P., Knauf W., Sachse B., Waltersdorfer A., Kern M., Lummen P. Substituted 4-alkoxypyrimidines, proces for their preparation, agents containing them, and their use as pesticides. U. S. Patent 5859020, 1999.
68. Saladino R., Crestini C., Palamara A. T., Danti M. C., Manetti F., Corelli F., Garaci E., Botta M. Synthesis, Biological Evaluation, and Pharmacophore Generation of Uracil, 4(3*H*)-Pyrimidinone, and Uridine Derivatives as Potent and Selective Inhibitors of Parainfluenza 1 (Sendai) Virus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, 44, p. 4554–4562.
69. Lu Y., Xiang T., Bartberger M. D., Bernard C., Bostick T., Huang L., Liu L., Siegmund A., Sukay G., Guo G., Elipe M. S., Tormos W., Dominguez C., Koch K., Burgess E. L., Basil T. C., Ibrahim P.,

- Hummel C. An efficient one-pot construction of substituted pyrimidinones. *Tetrahedron*, 2006, 62, p. 11714–11723.
70. Shcherbakova I., Huang G., Geoffroy O. J., Nair S. K., Swierczek K., Balandrin M. F., Fox J., Heaton W. L., Conklin R. L. Design, new synthesis, and calcilytic activity of substituted 3*H*-pyrimidin-4-ones. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, p. 2537–2540.
71. Ostras K. S., Gorobets N. Y., Dasenko S. M., Musatov V. I. An easy Access to 2-Amino-5,6-dihydro-3*H*-pyrimidin-4-one building blocks: The reaction under conventional and microwave conditions. *Molecular Diversity*, 2006, 10, p. 483–489.
72. Ram V. J. Synthesis of Pyrimidines and Fused Pyrimidines as Leishmanicides and Herbicides. *Journal für praktische Chemie*, 1989, 331, p. 893–905.
73. Nicholl L., Tarsio P. J., Blohm H. Process for preparation of oxy alkylidene compounds. US Patent, 2824121, 1958.
74. Межеріцкий В. В., Олехнович Е. П., Лукьянов С. М., Дорофеенко Г. Н. Ортоэфирь в органическом синтезе. Издательство Ростовского университета, 1976.
75. Ceder O., Stenhede U. On the geometrical isomers of ethyl 2-cyano-3-ethoxyacrylate. *Tetrahedron*, 1973, 29, p. 1585–1590.
76. Stanovnik B., Svete J. Synthesis of Heterocycles from Alkyl 3-(Dimethylamino)propenoates and Related Enaminones. *Chemical Reviews*, 2004, 104, p. 2433–2480.
77. Caine D. Reactions of conjugated haloenoates with nucleophilic reagents. *Tetrahedron*, 2001, 57, p. 2643–2684.
78. Rappaport Z. The rapid steps in nucleophilic vinylic “addition-elimination” substitution. Recent developments. *Accounts of Chemical Research*, 1992, 25, p. 474–479.
79. Litvinov V. P., Yakunin Y. Y., Dyachenko V. D. Nucleophilic vinyl substitution in the synthesis of heterocycles. (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2001, 1, p. 37–76.



80. Dyachenko V. D., Tkachev R. P. Synthesis of N-Methylmorpholinium 1-amino-2,4-butadiene-1-thiolates and their transformation into pyridine-2-thiol derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2002, 5, p. 731–734.
81. Wu Y. C., Wu C., Zou X. M., Hu F. Z., Yang H. Z. Design and synthesis of novel fluorine-containing acrylates. *Chinese Chemical Letters*, 2005, 10, 1293–1296.
82. Shvo Y., Shanan-Atidi H. Internal Rotation in Olefins. II. Thermodynamic and kinetic Investigation by Nuclear Magnetic Resonance. *Journal of American Chemical Society*, 1969, 91, p. 6689–6696.
83. Ulbricht T. L. V., Okuda T., Price C. C. 2-Mercapto-4-amino-5-carbethoxypyrimidine and 2-mercapto-4-hydroxy-5-cyanopyrimidine. *Organic Syntheses*, 1969, 4, p. 566.
84. Davidson J. N., Cohn W. E. Progress in nucleic acid research and molecular biology. Academic Press, New York, 1965, vol. 4.
85. New 2-substituted derivatives. Ciba Ltd., British Patent, 901749, 1962.
86. Nishigaki S., Aida K., Senga K., Yoneda F. On the pyrimidine synthesis from ethyl ethoxymethylenecyanoacetate and amidines. *Tetrahedron Letters*, 1969, 4, p. 247–250.
87. Nishigaki S., Senga K., Aida K., Takabatake T., Yoneda F. Condensation Reactions of Ethyl Ethoxymethylenecyanoacetate with Amidines. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1970, 18, p. 1003–1007.
88. Koppel H. C., Springer R. H., Robins R. K., Cheng C. C. Synthesis of Bacimethrin. *The Journal of Organic Chemistry*, 1962, 27, p. 1492.
89. Todd A. R., Bergel F. Aneurin. Part VII. A Synthesis of Aneurin. *Journal of the Chemical Society*, 1937, I, p. 364–367.
90. Johnson T. B., Wheeler H. L. *American Chemistry Journal*, 1909, 42, p. 505.
91. Dornow A., Petsch G. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1954, 45, p. 588.

92. Whitehead C. W. The reactions of orthoesters with ureas. A new synthesis of pyrimidines. *Journal of American Chemical Society*, 1953, 75, p. 671–675.
93. Vardanyan R. S., Hruby V. J., Danagulyan G. G., Mkrtychyan A. D. Isomerization/Recyclization of Some 5-Ethoxycarbonyl-pyrimidines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2005, 42, p. 557–562.
94. Ledvina M., Farkaš J. Cyclization Dichotomy of Esters of 3-Ureido-2-cyano-2-propenoic and 3-Ureido-2-acyl-2-propenoic Acids. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1994, 59, p. 1841–1852.
95. Deshmukh M., Mittelbach M., Junek H. Synthesis with nitriles, XCV [1]: deamination of cytosine derivatives. *Monatshefte für Chemie*, 1995, 126, p. 91–97.
96. Ulbricht T.L.V., Price C. C. The synthesis of some pyrimidine metabolite analogs. *Journal of Organic Chemistry*, 1956, 21, p. 567–571.
97. Nairn J. G., Tieckelmann H. The synthesis of some derivatives of methioprim and related pyrimidines. *Journal of Organic Chemistry*, 1960, 7, p. 1127–1130.
98. Okuda T., Price C. C. Some analogs of toxopyrimidine and methioprim. *Journal of Organic Chemistry*, 1958, 11, p. 1738–1741.
99. Ellis G. P., West G. B. Some pyrimidines of biological and medicine interest. Part I. *Progress in medicinal chemistry*, vol 6, 1969.
100. Reddick J. J., Saha S., Lee J., Melnick J. S., Perkins J., Begley T. P. The mechanism of action of bacimethrin, a naturally occurring thiamin antimetabolite. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001, 11, p. 2245–2248.
101. Jain K. S., Chitre T. S., Miniyaar P. B., Kathiravan M. K., Bendre V. S., Veer V. S., Shahane S. R., Shishoo C. J. Biological and medicinal significance of pyrimidines. *Current Science*, 2006, 6, p. 793–803.
102. Gewald K., Jansch H. J. 3-Amino-furo[2,3-*b*]pyridine. *Journal für Praktische Chemie*, 1976, 2, p. 313–320.

103. Kim S. Y., Kim D. J., Yang B. S., Yoo K. H. Synthesis and Biological Evaluation of Furo[2,3-*d*] pyrimidines as Akt1 Kinase Inhibitors. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2007, 28, p. 1114–1118.
104. Miyazaki Y., Matsunaga S., Tang J., Maeda Y., Nakano M., Philippe R. J., Shibahara M., Liu W., Sato H., Liping Wang and Robert T. Nolte. Novel 4-amino-furo[2,3-*d*]pyrimidines as Tie-2 and VEGFR2 dual inhibitors. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, p. 2203–2207.
105. Maeda Y., Nakano M., Sato H., Miyazaki Y., Schweiker S. L., Smith J. L., Truesdale A. T. 4-Acylamino-6-arylfuro[2,3-*d*]pyrimidines: potent and selective glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14, p. 3907–3911.
106. Pyo J. I., Hwang E. J., Cheong C. S., Soo-Hyoung L., Lee S. W., Kim I. T., Lee S. H. Synthesis and photoluminescent properties of novel furopyrimidine derivatives. *Synthetic Metals*, 2005, 155, p. 461–463.
107. Kidwai M., Rastogi S., Venkataramanan R. A Novel Approach to Furopyrimidinones Using Dry Media. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2003, 76, p. 203-204.
108. De Souza A. M. D., Feiertag P., Hönig, H. A New Concept for the Preparation of  $\beta$ -L and  $\beta$ -D-2',3'-Dideoxynucleoside Analogues. *Organic Letters*, 2002, 4, p. 3251–3254.
109. Shaker R. M. Synthesis of new furo[2,3-*d*]pyrimidines and furo[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines. *Arkivoc*, 2006, (xiv), p. 68–77.
110. Hassan N. A. Syntheses of Furo[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines and Furo[2',3':5,6]-pyrimido[3,4-*b*][2,3-*e*]indolo[1,2,4]triazine as a New Ring System. *Molecules*, 2000, 5, p. 826–834.

111. Demirayak S., Mohsen U. A. A facile synthesis of some thieno/furo[2,3-*d*]pyrimidine-2-yl-thioacetic derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2001, 38, p. 507–509.
112. Bhuiyan M. M. H., Khandker Rahman M. M., Hossain M. I., Naser M. A., Shumi W. Fused Pyrimidines. Part III: Synthesis And Antimicrobial Activity of Some Furopyrimidines and Imidazopyrazolopyrimidine. *Journal of Applied Sciences Research*, 2005, 1, p. 218–222.
113. Kohler A. M., Widmer J., Bold G., Meyer T., Séquin U., Traxler P. Furo[2,3-*d*]pyrimidines and Oxazolo[5,4-*d*]pyrimidines as Inhibitors of Receptor Tyrosine Kinases (RTK). *Helvetica Chimica Acta*, 2004, 4, p. 956–975.
114. Dang Q., Liu Y. An efficient entry to furo[2,3-*d*]pyrimidines via inverse electron demand Diels–Alder reactions of 2-aminofurans with 1,3,5-triazines. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50, p. 6758–6760.
115. Abdelrazek F. M., Michael F. A., El-Mahrouky S. F. Synthesis and molluscicidal activity of some new substituted-furan and furo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives. *International Journal of Physical Sciences*, 2007, 2, p. 212–216.
116. Hu Y. G., Li G. H., Ding M. W. Efficient synthesis of furo[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-ones. *Arkivoc*, 2008, (xiii), p. 151–158.
117. Miyazaki Y., Maeda Y., Sato H., Nakano M., Mellor G. W. Rational design of 4-amino-5,6-diaryl-furo[2,3-*d*]pyrimidines as potent glycogen synthase kinase-3 inhibitors. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18, p. 1967–1971.
118. Miyazaki Y., Tang J., Maeda Y., Nakano M., Wang L., Nolte R. T., Sato H., Sugai M., Okamoto Y., Truesdale A. T., Hassler D. F., Nartey E. N., Patrick D. R., Ho M. L., Ozawa K. Orally active 4-amino-5-diarylurea-furo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives as anti-angiogenic agent inhibiting VEGFR2 and Tie-2. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17, p. 1773–1778.

119. Bhuiyan M. M. H., Khandker Rahman M. M., Hossain M. K., Rahim M. A., Hossain M. I. Fused Pyrimidines. Part II: Synthesis and Antimicrobial activity of Some Furo[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pyrimidines and Furo[2,3-*d*]pyrimidines. *Croatica Chemica Acta*, 2005, 78, p. 633–636.
120. Wahid F., Monneret C., Dauzonne D. Synthesis and biological evaluation of 5-arylfuro[2,3-*d*]pyrimidines as novel dihydrofolate reductase inhibitors. *Chemical&Pharmaceutical Bulletin*, 1999, 47, p. 156–164.
121. Melik-Ogandzhanyan R. G., Khachatryan V. E., Gapoyan A. S. Furo-, Thieno-, and Pyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidines. *Russian Chemical Reviews*, 1985, 54, p. 262–276.
122. Хейфец Г. М., Гиндин В. А., Николова Т. А. Влияние структуры 1- и 3-метилпиримидин-4-онов на скорость нуклеофильного замещения 2-метилтиогруппы. *Журнал органической химии*, 2004, 1, с. 113–122.
123. Nalbandyan G. K., Mkrtychyan A. P., Noravyan A. S., Dzhagatspanyan I. A., Melikyan G. G., Sukasyan R. S. Condensed furopyrimidine derivatives. Part III. Synthesis and psychotropic activity of pyrano[4',3':4,5]furo[3,2-*a*]-1,2,4-triazolo(tetrazolo)[4,3-*a*]pyrimidines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1999, 33, p. 74–77.
124. Noureldin N. A., McConnell W. B., Lee D. G. Heterogeneous permanganate oxidations. 4. The oxidation of sulfides and selenides. *Canadian Journal of Chemistry*, 1984, 62, p. 2113–2116.
125. Tohma H., Maegawa T., Kita Y. Facile and efficient oxidation of sulfides to sulfoxides in water using hypervalent iodine reagents. *Arkivoc*, 2003, vi, p. 62–70.
126. Gacek M., Undheim K. Chemoselectivity and regioselectivity in reactions of pyrimidines. *Acta Chemica Scandinavica*, 1985, 39, p. 691–696.

127. Xu L., Cheng J., Mark L. Trudell M. L. Chromium (VI) oxide catalyzed oxidation of sulfides to sulfones with periodic acid. *Journal of the Organic Chemistry*, 2003, 68, p. 5388–5391.
128. Rui–Yang Y., Li–Xin D. *p*-Toluensulfonic acid catalyzed hypervalent oxidation of sulfides to sulfoxides. *Synthetic Communications*, 1994, 24, p. 2229–2236.
129. McKillop A., Tarbin J. A. Functional group oxidation using sodium perborate. *Tetrahedron*, 1987, 8, p. 1753–1758.
130. Madesclaire M. Synthesis of sulfoxides by oxidation of thioethers. *Tetrahedron*, 1986, 42, p. 5459–5495.
131. Jovanovic M. V. Syntheses of some pyrimidine *N*-oxides. *Canadian Journal of Chemistry*, 1984, 62, p. 1176–1180.
132. Shaker Y. Recent trends in the chemistry of pyridine *N*-oxides. *Arkivoc*, 2001, i, p. 242–268.
133. Roubaud V., Mercier A., Olive G., Le Moigne F., Tordo P. 5-(Diethoxyphosphorylmethyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3*H*-pyrrole *N*-oxide: synthesis and evaluation of spin trapping properties. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 1997, p. 1827–1830.
134. Rong D., Phillips V. A., Rubio R. S., Castro M. A., Wheelhouse R. T. A safe, convenient and efficient method for the preparation of heterocyclic *N*-oxides using urea hydrogen peroxide. *Tetrahedron Letters*, 2008, 49, p. 6933–6935.
135. Sudhakar Reddy J., Sayari A. Oxidation of primary amines over vanadium silicalite molecular sieve, VS-1. *Catalysis Letters*, 1994, 28, p. 363–367.
136. Lee W. C., Hwang H. Y., Jeong H. M., Yoon U. C., Ki-Whan C. Acylation and oxidation of primary amines and alcohols catalyzed by nanoporous polyaniline emeraldine salt. *Synthetic Metals*, 2009, 159, p. 1820–1823.
137. Knowles D. A., Mathews C. J., Tomkinson N. C. Oxidation of Primary Amines to Ketones. *Synlett*, 2008, 18, p. 2769–2772.

138. Angiolini M., Bassini D. F., Gude M., Menichincheri M. Solid-phase synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones. *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, p. 8749–8752.
139. Benneche T., Undheim K. Synthesis and isomerization studies of 2-alkenylthiopyrimidines and 2-alkynylthiopyrimidines and their *S*-oxides. *Acta Chemica Scandinavica*, 1983, 37, p. 115–119.
140. Galli U., Lazzarato L., Bertinaria M., Sorba G., Gasco A., Parapini S., Taramelli D. Synthesis and antimalarial activities of some furoxan sulfones and related furazans. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 40, p. 1335–1340.
141. Kaspavec J., Adams J. L., Sisko J., Silva D. J. A convenient synthesis of trisubstituted pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-ones. *Tetrahedron Letters*, 2003, 44, p. 4567–4570.
142. Dolakova P., Dračinsky M., Masojdkova M., Šolinova V., Kašička V., Holy A. Acrylic nucleoside bisphosphonates: Synthesis and properties of chiral 2-amino-4,6-bis[(phosphonomethoxy)alkoxy]pyrimidines. *European Journal of Medical Chemistry*, 2008, 6, p. 1–17.
143. Vanden Eynde J. J., Labuche N., Van Haverbeke Y., Tietze L. Polymer-assisted synthesis of ethyl 2-amino-4,6-diarylpyrimidine-5-carboxylates. *Arkivoc*, 2003, (xv), p. 22–28.
144. Radi M., Falciani C., Contemori L., Petricci E., Maga G., Samuele A., Zanolli S., Terrazas M., Castria M., Togninelli A., Esté J.A., Clotet-Codina I., Armand-Ugón M., Botta M. A multidisciplinary approach for the identification of novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: S-DABOCs and DAVPs. *ChemMedChem*, 2008, 3, p. 573–593.
145. Radi M., Petricci E., Maga G., Corelli F., Botta M. Parallel solution-phase synthesis of 4-dialkylamino-2-methylsulfonyl-6-vinylpyrimidines. *Journal of combinatorial chemistry*, 2005, 7, p. 117–122.

146. Jimenez-Sanchidrian C., Ruiz J. R. The Baeyer-Villiger reaction on heterogenous catalysts. *Tetrahedron*, 2008, 64, p. 2011–2026.
147. Meneses L., Araya A., Pilaquinga F., Fuentealba P. Relationship between the electrophilicity and  $\sigma_p$  Hammett constant in Baeyer-Villiger reactions. *Chemical Physics Letters*, 2008, 460, p. 27–30.
148. Demir A. S., Aybey A. Synthesis of chiral acetoxy lactones via Baeyer-Villiger oxidation of cyclic aromatic acetoxy ketones. *Tetrahedron*, 2008, 69, p. 11256–11261.
149. Renz M., Meunier B. 100 years of Baeyer-Villiger oxidations. *European Journal of Organic Chemistry*, 1999, 4, p. 737–750.
150. Yakura T., Kitano T., Ikeda M., Uenishi J. Remarkable rate acceleration of the solvent-free Baeyer-Villiger reaction on the surface of NaHCO<sub>3</sub> crystals for sterically congested cyclic and acyclic ketones. *Tetrahedron Letters*, 2002, 43, p. 6925–6927.
151. Forster A., Fitremann J., Renaud P. Preparation of an Advanced Intermediate for the Synthesis of Epi-Thromboxanes. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39, p. 3485–3488.
152. Becker H., Domschke G., Fanghanel E., Fischer M., Gewald K., Mayer R., Pavel D., Schmitz H., Schwetlick K., Berger W., Faust J., Gentz F., Gluch R., Muller K., Schollberg K., Seiler E., Zeppenfeld G. *Organikum*, Berlin, 1990. Перевод с немецкого, Ивойловой Е. В., издательство “Мир”, Москва, 1992.
153. Шевчук М. И., Домбровский А. В. Получение  $\alpha$ -монобромметиларилкетонов бромированием метиларилкетонов в диоксане. *Журнал общей химии*, 1963, 4, с. 1135–1136.