

VILNIAUS UNIVERSITETAS

GRAŽINA PETRAITYTĖ

5-PAKEISTŲ IR 5,6-DIPAKEISTŲ FURO[2,3-*d*]PIRIMIDINŲ SINTEZĖ IŠ
PIRIMIDIN-4(3*H*)-ONŲ IR BIFUNKCINIŲ ELEKTROFILŲ. MITSUNOBU
REAKCIJOS TAIKYMAS 5-(ARILAMINOMETIL)FURO[2,3-
d]PIRIMIDINŲ SINTEZĖJE

Daktaro disertacija

Fiziniai mokslai, chemija (03P)

Vilnius, 2014 metai

Disertacija rengta 2009-2013 metais Vilniaus universiteto Chemijos fakulteto Organinės chemijos katedroje.

Mokslinis vadovas:

doc. dr. Viktoras Masevičius (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai,
Chemija – 03P)

TURINYS

SANTRUMPOS.....	4
ĮVADAS	6
1. 5-PAKEISTŲ BEI 5,6-DIPAKEISTŲ FURO[2,3- <i>d</i>]PIRIMIDINŲ SINTEZĖ	9
1.1. Furo[2,3- <i>d</i>]pirimidinų sintezės apžvalga	9
1.1.1. Furo[2,3- <i>d</i>]pirimidinų sintezė iš furano darinių.....	9
1.1.2. Furo[2,3- <i>d</i>]pirimidinų sintezė iš pirimidino darinių	16
1.2. Pirimidin-4(3 <i>H</i>)-onų reakcijos su bifunkciniais elektrofilais tyrimas	27
1.2.1. Pirimidin-4(3 <i>H</i>)-onų reakcija su etilbrompiruvatu	27
1.2.2. 2-Metiltiopirimidin-4,6(1 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-diono reakcijos su mažiau reaktingais bifunkciniais elektrofilais.....	32
2. MITSUNOBU REAKCIJOS TAIKYMAS 5-(ARILAMINOMETIL)- FURO[2,3- <i>d</i>]PIRIMIDINŲ SINTEZĖJE.....	45
2.1. Mitsunobu reakcija.....	45
2.1.1. C-O ryšio formavimas.....	50
2.1.2. C-S ryšio formavimas	53
2.1.3. C-N ryšio formavimas.....	55
2.1.4. C-C ryšio formavimas.....	58
2.1.5. Tretiniai alkoholiai ir Mitsunobu reakcija	59
2.1.6. Retesni Mitsunobu reakcijos pavyzdžiai	60
2.2. 5-Arilaminometilfuro[2,3- <i>d</i>]pirimidinų sintezė	63
EKSPERIMENTINĖ DALIS	74
IŠVADOS IR REZULTATAI	119
DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	121
PADĖKA	123
LITERATŪRA	124

SANTRUMPOS

ADDM	azodikarbonildimorfolidas;
ADDP	1,1'-(azodikarbonil)dipiperidinas;
BMR	branduolių magnetinis rezonansas;
Boc	<i>tert</i> -butoksikarbonil;
Bpy	2,2'-bipiridinas;
CAN	cerio amonio nitratas;
CMBP	cianmetiltributilfosforanas;
CMMP	cianmetiltrimetilfosforanas;
DBU	1,8-diazabicikloundek-7-enas;
DEAD	dietilazodikarboksilatas;
DEAD-H ₂	dietilhidrazin-1,2-dikarboksilatas;
DHFR	dihydrofolato reduktazė;
DHPS	dihidropteroato sintazė;
DHTD	4,7-dimetil-3,5,7-heksahidro-1,2,4,7-tetraocin-3,8-dionas;
DIAD	diizopropilazodikarboksilatas;
DIPEA	diizopropiletilaminas;
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamidas;
DMEAD	di-2-dimetoksietilazodikarboksilatas;
[Bmim]Br	1-butil-3-metilimidazolio bromidas;
DMSO	dimetilsulfoksidą;
DNAD	di- <i>p</i> -nitrobenzilazodikarboksilatas;
DTBAD	di- <i>tert</i> -butilazodikarboksilatas;
EDTA	etilendiamintetraacto rūgštis;
EGFR	epidermio augimo faktoriaus receptorius;
EtOH	etanolis;
HCMV	žmogaus citomegalo virusas;
GKS-3	glikogensintazės kinazė-3;
HMPA	heksametilfosforamidas;
<i>m</i> -CPBR	<i>meta</i> -chlorbenzenperoksikarboksirūgštis;

MeCN	acetonitrilas;
MS	molekuliniai sietai;
Ms	mezil, metansulfonil;
Ns	nozil, 4-nitrofenilsulfonil;
OLED	organiniai šviesą išspinduliuojantys diodai;
PDGFR- β	trombocitų augimo faktoriaus receptorius β ;
Py	piridinas;
PTSA	<i>para</i> -toluensulfonrūgštis;
Red-Al™	natrio-bis-(2-metoksietoksi)aliuminio hidridas;
TBDPS	<i>tret</i> -butildimetilsilil;
TBME	<i>tret</i> -butilmetileteris;
TBP	tri- <i>n</i> -butilfosfinas;
Tf	trifluormetansulfonil;
TFA	trifluoracto rūgštis;
THF	tetrahidrofuranas;
TIE-2	angiopietino receptorius;
TPP	trifenilfosfinas;
TXPTS	tri(2,4-dimetil-5-sulfofenil)fosfino trinatrio druska;
VEGFR-2	kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorius-2;
VZV	Varicella-zoster virusas.

ĮVADAS

Kondensuoti pirimidino heterociklai, kaip fermentų gamtinių substratų bei nukleorūgščių bazės – purino – analogai, pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu: antibakteriniu, antiparazitiniu, antivirusiniu, o taip pat ir priešvėžiniu aktyvumu. Tarp tokių heterociklų sutinkami ir furo[2,3-*d*]pirimidino fragmentą turintys junginiai.

Furo[2,3-*d*]pirimidino heterociklas, biogeninio purino deguoninis 7-deazaanalogas, yra svarbus tyrimo objektas organinėje chemijoje bei medicinoje. Daugelį metų A. Gangjee vadovaujama grupė sintetino ir tebesintetina įvairius furo[2,3-*d*]pirimidino darinius folio rūgšties ciklo fermentų dihidrofolatreduktazės (DHFR) bei timidinsintazės (TS) inhibicijos tyrimams [1-15]. Taip pat šių mokslininkų grupė tiria furo[2,3-*d*]pirimidinus tikėdamiesi tirozinkinazės receptorių (EGFR, VEGFR-2, PDGFR-β) inhibitorius [14]. Y. Maeda su bendradarbiais sintetino šio heterociklo fragmentą turinčius junginius, kurie buvo veiksnūs ir/ar selektyvūs glikogensintazės kinazės-3 (GKS-3) inhibitoriai [16, 17], taip pat furopirimidino dariniai pasižymėjo antiangiogeneziniu aktyvumu [18, 19]. Tuo tarpu belgų mokslininkai (E.D. Clercq, J. Balzarini, C. McGuigan ir kt.) – biciklinius furopirimidino nukleozidus sintetino ir tyrė kaip veiksnius ir selektyvius Varicella-zoster viruso inhibitorius [20-23]. Vienas perspektyviausių VZV inhibitorių, kandidatas juostinės pūslelinės gydymui, yra FV-100 – furo[2,3-*d*]pirimidino fragmentą turintis nukleozidas – šiuo metu esantis II klinikinių tyrimų stadijoje [24]. Taip pat furo[2,3-*d*]pirimidino dariniai gali inhibuoti ir šias: serino/treonino baltymų (Akt1) [25], nereceptorinę tirozino (ACK1) [26] ar limfocitams būdingą baltymų (Lck) [27 kinazes]. Be jau minėto furo[2,3-*d*]pirimidino darinių biologinio aktyvumo, šie junginiai gali būti panaudoti ir konstruojant oligoarilenines sistemas, kurias pasižymi OLED technologijose pritaikomomis optoelektroninėmis savybėmis [28, 29]. Taigi, naujų heterociklinių junginių, įskaitant ir furo[2,3-*d*]pirimidinų, formavimo bei funkcionalizavimo naujų metodų paieška ir esamų tobulinimas

įneša indėlį ne tik į heterociklų chemijos plėtojimą, bet ir suteikia įrankius sintetintiems heterociklinius junginius praktiniam taikymui.

Šio darbo tikslai:

- 5-Pakeistų bei 5,6-dipakeistų furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės metodo sukūrimas pradiniais junginiais naudojant pirimidin-4(3*H*)-onus ir bifunkcinius elektrofilus;
- Antrinių aminų sintezės galimybės, pasitelkiant Mitsunobu reakciją, įvertinimas. Šios reakcijos pritaikymas (5-arilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezėje.

Tiksams pasiekti buvo suformuluoti **šie uždaviniai:**

- Ištirti pirimidin-4(3*H*)-onų reakcijas su įvairiais bifunkciniais elektrofilais.
- Sukurti efektyvius furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės metodus, atliekant pirimidin-4(3*H*)-onų *O*-alkilinimą bifunkciniu elektrofilu ir optimizuojant gautų junginių intramolekulinės ciklizacijos reakciją.
- Ištirti bei optimizuoti Mitsunobu reakciją tarp įvairių *N*-sulfonanilidų ir (4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metanolio.
- Įvertinti susintetintų 5-arilaminometilfuro[2,3-*d*]pirimidino darinių biologinį aktyvumą.

Darbo mokslinis naujumas: parodyta, kad 2-pakeisti etil-4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatai reaguodami su etilbrompiruvatu sudaro atitinkamus furo[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pirimidino darinius. Ištirta pirimidin-4(3*H*)-onų reakcija su mažiau reakingais nei etilbrompiruvatas bifunkciniais elektrofilais ir sukurtas naujas furo[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onų sintezės metodas. Pasiūlyta 5-(arilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės schema, išplečianti Mitsunobu reakcijos taikymą aminų sintezėje. Parodyta, kad oksiduojant 4-amino-5-(fenilaminometil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidiną *meta*-chlorbenzenperoksikarboksirūgšties pertekliumi susidarė atitinkamų furo[2,3-*d*]pirimidin-5-karbaldehydų mišinys. Nustatyta, kad veikiant *N*-{(4-amino-2-(metilsulfonyl)furo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil}-*N*-fenil-4-nitrobenzensulfonamidą natrio metoksidu HMPA, vyksta ne 2-metilsulfonyl-,

bet nitrogrupės, esančios nozilfragmente, nukleofilinis pakeitimas metoksigrupe.

Pagrindiniai ginamieji disertacijos teiginiai:

- 2-pakeistiems pirimidin-4(3*H*)-onams reaguojant su etilbrompiruvatu susidaro atitinkami furo[2,3-*d*]pirimidinų dariniai, o su silpnesniais nei etilbrompiruvatas bifunkciniais elektrofilais bazinėmis sąlygomis gaunami atitinkami mono- bei di-*O*-alkilinti dariniai. Pastaryjų ciklizacija iki furo[2,3-*d*]pirimidinų vyksta tik griežtomis sąlygomis.
- 5,6-difenil-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-ono, 5,6-difenil-4-chlor-2-metiltio- bei 5,6-difenil-4-chlor-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]pirimidinų reakcijos su natrio azidu metu susidaro atitinkami furo[2,3-*d*]pirimidino dariniai, turintys azidogrupę ir/ar tetrazolo fragmentą.
- (4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metanolis dalyvauja Mitsunobu reakcijoje su įvairiais sulfonamidais, kaip rūgštiniais komponentais, susidarant atitinkamiems *N*-sulfonil-5-arilaminometilfuro[2,3-*d*]pirimidino dariniams.

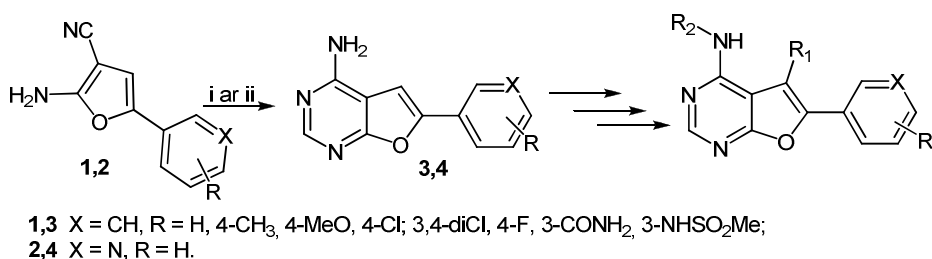
1. 5-PAKEISTŲ BEI 5,6-DIPAKEISTŲ FURO[2,3-*d*]PIRIMIDINŲ SINTEZĖ

1.1. Furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės apžvalga

R.G.Melik-Ogandzhanyan'as su bendraautoriais 1985 m. publikuotoje apžvalgoje nuosekliai aptarė furo-, tieno- bei pirolo[2,3-*d*]pirimidinų suformavimo būdus tiek iš pirimidino, tiek ir iš atitinkamo penkianario heterociklo [30]. Žemiau pateikiama furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės apžvalga apimanti pastaruosius dešimtmečius.

1.1.1. Furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezė iš furano darinių

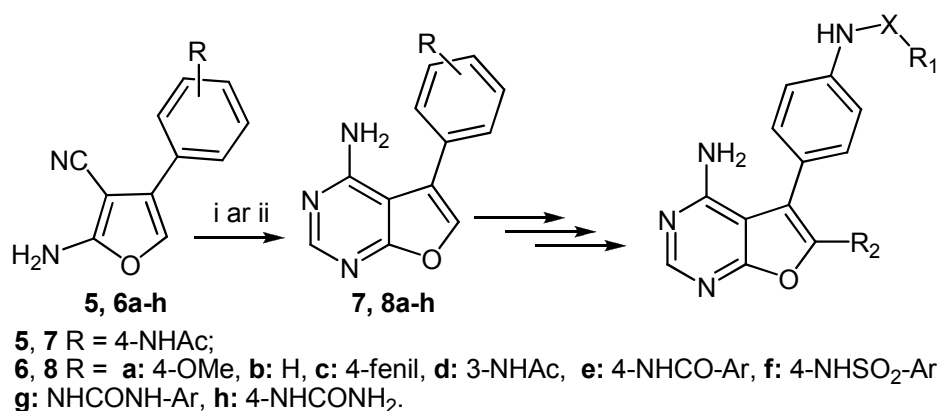
Reaguojant 5-arilapakeistiems 2-amino-3-furankarbonitrilams **1** su formamidu aukštoje temperatūroje susidaro atitinkami furo[2,3-*d*]pirimidinai **3** [16, 18]. Šis metodas plačiai taikomas jau nuo 1966 m. [31]. Tuo tarpu 6-(3-piridil)furo[2,3-*d*]pirimidinas **4** sintetinamas per tris stadijas iš 2-amino-5-(3-piridil)-3-furankarbonitrilo **2**. Pradžioje gaunamas etoksiiminas, po to seka reakcija su amoniaku susidarant *O*-etilkarbamido fragmentą turinčiam furan-3-karbonitrilui, kuris veikiant natrio etoksidu intramolekulinės ciklizacijos metu sudaro tikslinį junginį **4** [16]. Gauti įvairūs furopirimidiniai yra prekursoriai sintetinant veiksmingus ir selektyvius glikogensintazės kinazės-3 [16] bei dvigubo veikimo TIE-2 ir VEGFR-2 [18] inhibitorius.



1 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) formamidas, 200 °C; (ii) 1. (EtO)₂CHOAc; 2. NH₃, EtOH-THF; 3. NaOEt, EtOH-THF.

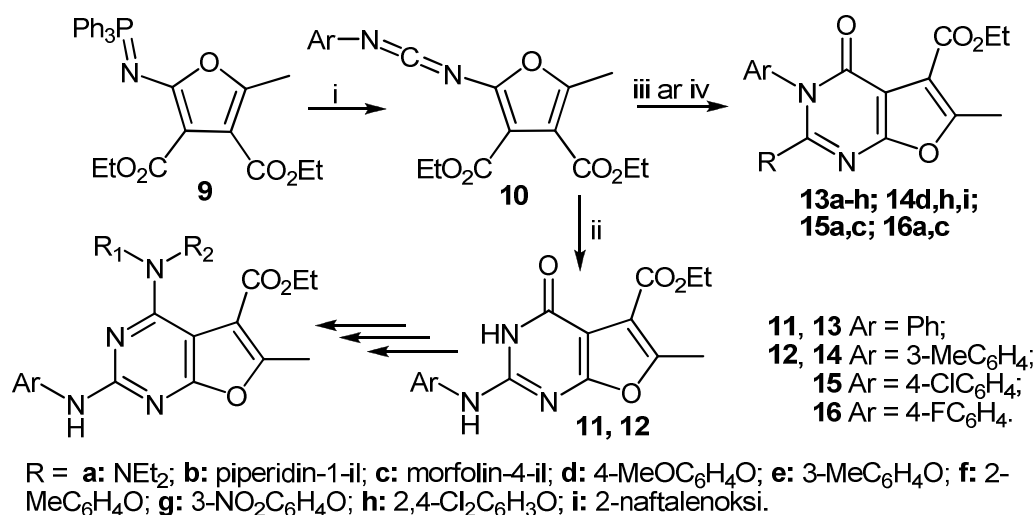
Tos pačios grupės autoriai glikogensintazės kinazės-3 bei TIE-2 ir VEGFR-2 inhibitorius, turinčius furo[2,3-*d*]pirimidino fragmentą, sintetina ir iš 4-pakeistų 2-amino-3-furankarbonitrilų **5**, **6** [17-19]. Sintezės būdai analogiški aukščiau aptartiems: 4-pakeistų 2-amino-3-furankarbonitrilų **6** reakcija su

formamidu susidarant 4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidinams **8** [18], bei 4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidino **7** sintezė per tris stadijas iš *N*-(4-(5-amino-4-cianofuran-3-il)fenil)acetamido **5** [17, 19].



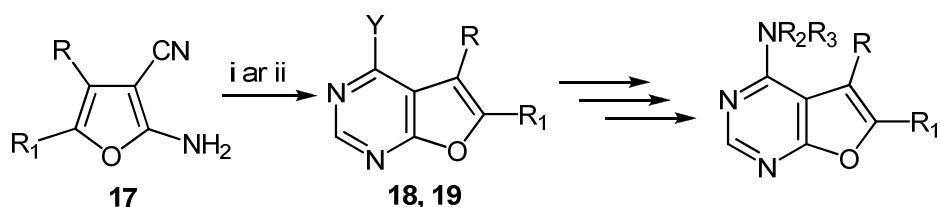
2 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) formamidai, 200 °C; (ii) 1. HC(EtO)₃, Ac₂O, 100 °C; 2. NH₃, EtOH-THF; 3. NaOEt, EtOH-THF.

Y.-G. Hu su kolegomis furo[2,3-*d*]pirimidinus, kaip pirmtakiai naujiems priešvėžiniams vaistams, sintetina iš trifenilfosfazenufuranio darinio **9**. Pastarajam reaguojant su aromatiniais izocianatais susidaro tarpiniai Aza-Wittig'o reakcijos produktai – karboimidai **10**, kurie reaguodami su amoniaku suformuoja furo[2,3-*d*]pirimidinus **11**, **12**. Tuo tarpu su antriniais aminais ir įvairiais fenoliais, esant katalitiniam bazės kiekiui, susidaro atitinkami furo[2,3-*d*]pirimidinai **13-16** [32, 33].



3 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) fenilizocianatai, CH₂Cl₂, 0-5 °C; (ii) CH₂Cl₂, po to NH₄OH, EtOH, k.t.; (iii) CH₂Cl₂, dialkilaminas, po to NaOEt, EtOH, k.t.; (iv) MeCN, K₂CO₃, ArOH, 50-60 °C.

Įvairiu biologiniu veikimu bei fotoluminescencinėmis savybėmis pasižyminčių furo[2,3-*d*]pirimidinų pirmtakiai **18**, **19** sintetinami iš 4,5-dipakeistų 2-amino-3-furankarbonitrilų **17** ir formamido arba skruzdžių rūgšties veikiant juos acto rūgšties anhidridu [25, 26, 29, 34-36].

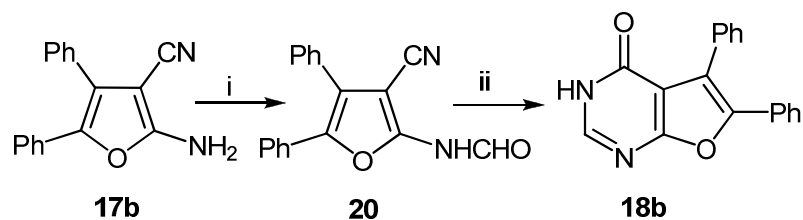


18 Y = OH, **19** Y = NH₂

a: R = R₁ = 2-furil; **b:** R = R₁ = Ph; **c:** R = R₁ = 2,5-dimetil-3-tienil; **d:** R = R₁ = 2-tienil; **e:** R = Ph, R₁ = 4-MeOC₆H₄.

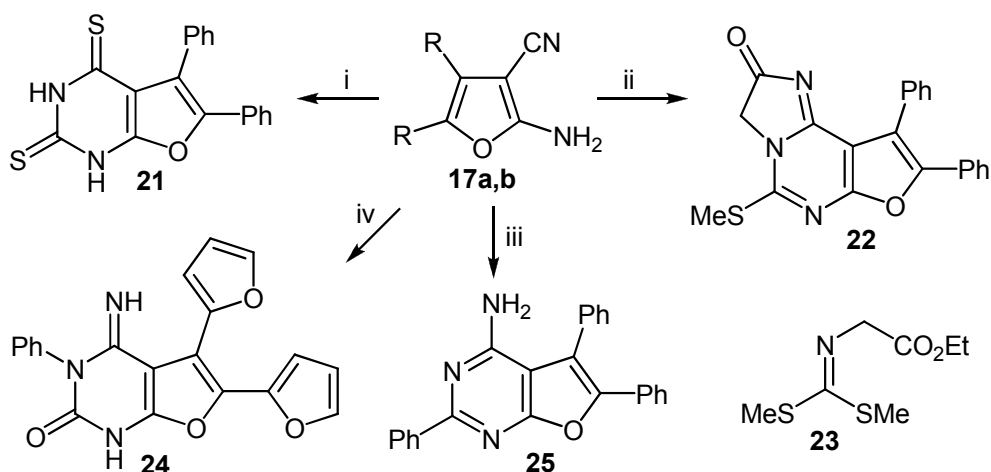
4 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) HCO₂H, AcO₂, Δ; (ii) HCONH₂, AcO₂, Δ.

2-aminofurano amino grupės formilinimas gali būti atliekamas ir mišriu acto ir skruzdžių rūgščių anhidridu, išskirtas tarpinis produktas **20** ciklizuojamas 220 °C temperatūroje [37].



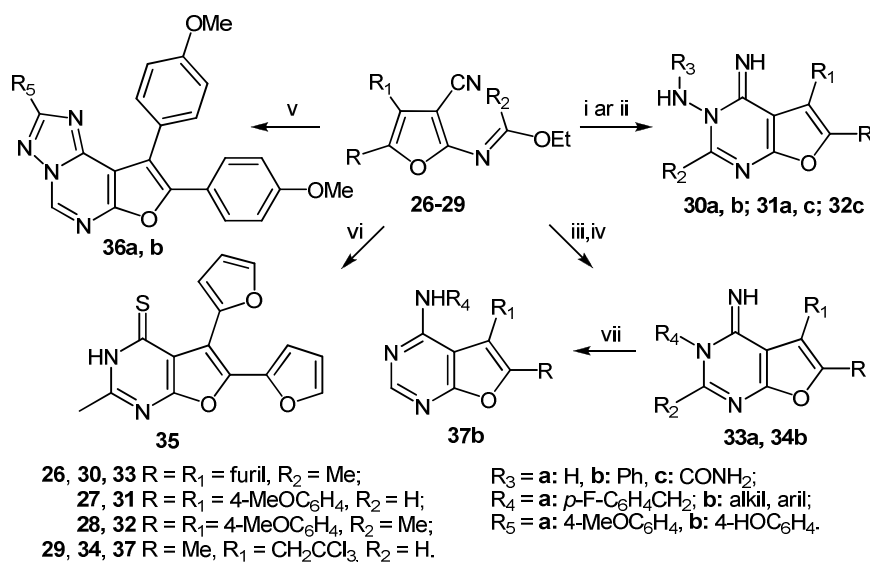
5 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) HCOCOCH₃, 85 °C; (ii) 200 °C, 10 min.

Kiek retesni furo[2,3-*d*]pirimidinų **21**, **22**, **24**, **25** sintezės pavyzdžiai būtų 4,5-dipakeistų 2-amino-3-furankarbonitrilų **17a,b** reakcijos su anglies disulfidu [38], *N*-[bis(metilio)metilen]glicino etilo esteriu **23** [35], benzonitrilais [35] ar fenilizocianatu [39].



6 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) CS₂, KOEt-EtOH, Δ; (ii) *N*-[bis(metilio)metilen]glicino etilesteris (**23**), CH₃CO₂H, Δ; (iii) PhCN, NaOMe, *i*-PrOH, Δ; (iv) PhNCO, toluenas, Δ.

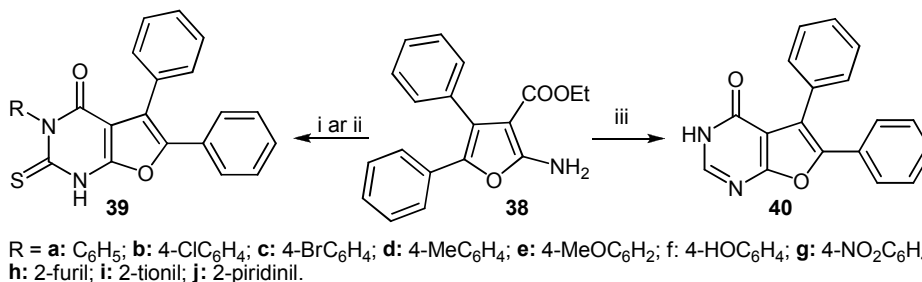
4,5-Dipakeistiems 2-amino-3-furankarbonitrilams reaguojant su ortoformiatais gaunami atitinkami 2-etoksiiminai **26-29**, kurie toliau reaguodami su hidraziniais [39, 40], karbohidrazidu, hidrazidais [40], antriniais aminais [39-42] bei natrio vandenilio sulfidu [39] suformuoja atitinkamus furo[2,3-*d*]pirimidinus **30-37**.



7 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) įvairūs hidrazinai, EtOH, Δ; (ii) H₂NNHCONH₂·HCl, EtOH, Et₃N; (iii) RNH₂, EtOH, Δ; (iv) RNH₂, EtOH, k.t.; (v) įvairūs hidrazidai, imidoesteris, brombenzenas, Δ; (vi) NaHS, EtOH, Δ; (vii) dioksanas-H₂O, Δ.

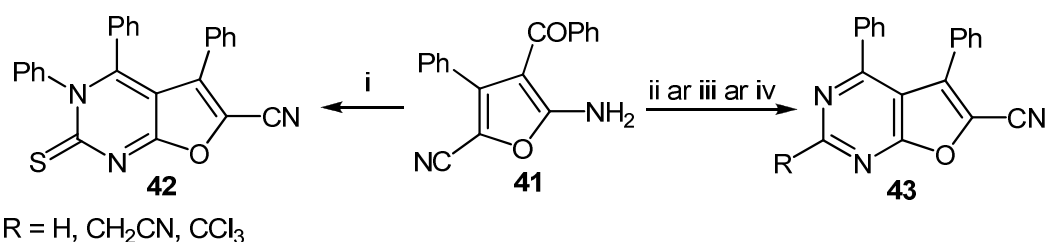
Etil-2-amino-4,5-difenil-3-furankarboksilatui **38** reaguojant su įvairiais tiokarbamido dariniais ant kietos neorganinės fazės, tiek veikiant

mikrobangomis, tiek ir be sužadimo mikrobangomis geromis išeigomis gaunami 3-pakeisti-2-tiokso-2,3-dihidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-4(1*H*)-onai **39** [43]. Tuo tarpu furanui **38** reaguojant su formamidu susidaro 5,6-difenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas **40**, naudojamas antimikrobinu aktyvumu pasižymintiems furo[2,3-*d*]pirimidinams sintetinti [44].



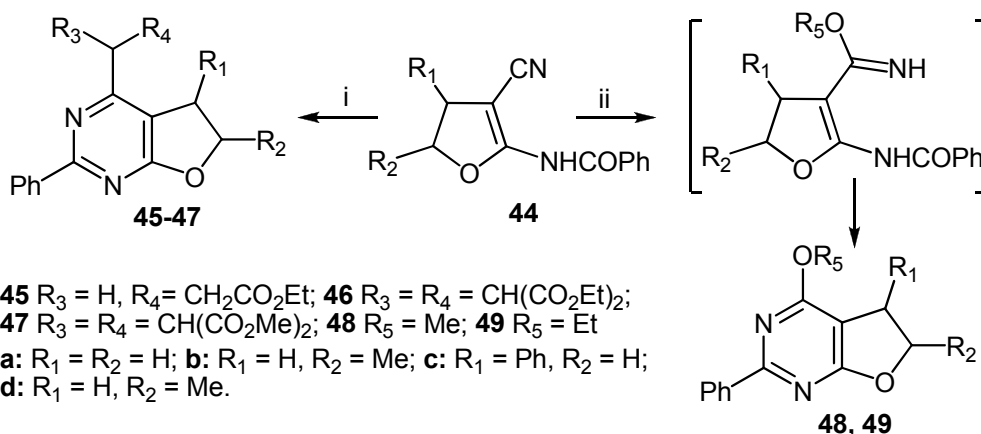
8 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) įvairūs tiokarbamido dariniai, EtOH, DMF; (ii) įvairūs tiokarbamido dariniai, EtOH, bazinis Al₂O₃, μW; (iii) HCONH₂, Δ.

5-Amino-4-benzoil-3-fenil-2-furankarbonitrilui **41** reaguojant su feniltiocianatu, formamidu, malono dinitrilu bei trichloracetoni-trilu susidaro atitinkami furo[2,3-*d*]pirimidinai **42**, **43** [45].



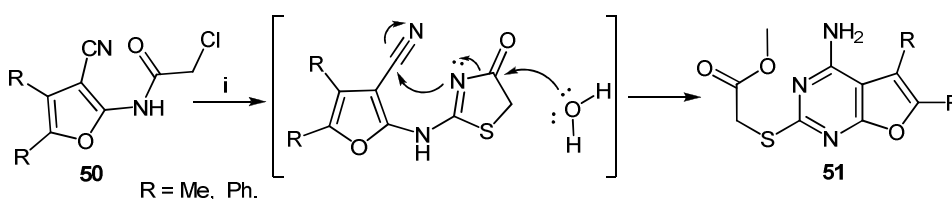
9 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) PhNCS, acetonas, piperidinas; (ii) HCONH₂, Δ; (iii) NCCH₂CN, 160 °C, Et₃N; (iv) CNCCl₃, benzenas, piperidinas, Δ.

H. Maruoka su bendraautoriais pasiūlė 5,6-dihidrofuro[2,3-*d*]pirimidinus **45-49** sintetinti iš 2-benzamido-4,5-dihidro-3-furankarbonitrilo darinių **44** ir atitinkamų dialkilmalonatų ar alkoholių naudojant Lewis'o rūgštis (SnCl₄, ZnCl₂) [46, 47]. Sintetinant furopirimidinus **48**, **49** iš furano **44** ir atitinkamo alkoholio autoriai išbandė šias Lewis'o rūgštis: TiCl₄, SnCl₄ bei ZnCl₂. Geriausi rezultatai gauti su zinko chloridu, o su kitomis rūgštimis reakcijos nebuvo sėkmingos.



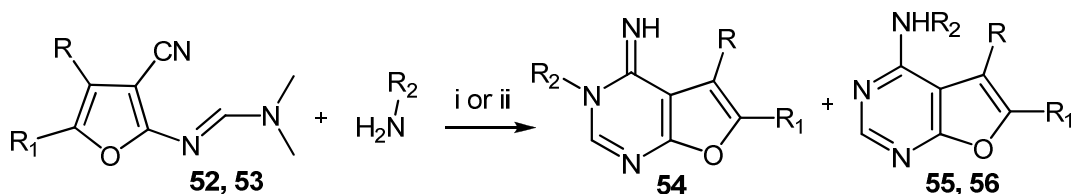
10 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) $MeCO_2CH_2CO_2Et$ ar $CH_2(CO_2Et)_2$ ar $CH_2(CO_2Me)_2$, $SnCl_4$, Et_3N , $ClCH_2CH_2Cl$, Δ ; (ii) R_5OH , $ZnCl_2$, Et_3N , $CHCl_3$, Δ .

Literatūros šaltinyje [48] pateikta furo[2,3-*d*]pirimidin-2-il-tioacto rūgšties darinių **51** sintezė iš 4,5-dipakeistų 2-chlor-*N*-(3-cianfuran-2-il)-acetamidų **50** ir amoniotiocianato metanolyje. Autoriai pateikia ir ciklizacijos mechanizmą.



11 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) NH_4SCN , $MeOH$, Δ .

Formamidams **52**, **53** reaguojant su pirminiais aminais, esant rūgštinei katalizei ir veikiant mikrobangomis tam tikroje temperatūroje, susidaro furopirimidiniai: 110 °C temperatūroje susidaro furo[2,3-*d*]pirimidin-4-iminas **54a**, o 180 °C temperatūroje vyksta persigrupavimas, susidaro furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminai **55**, **56** [49].

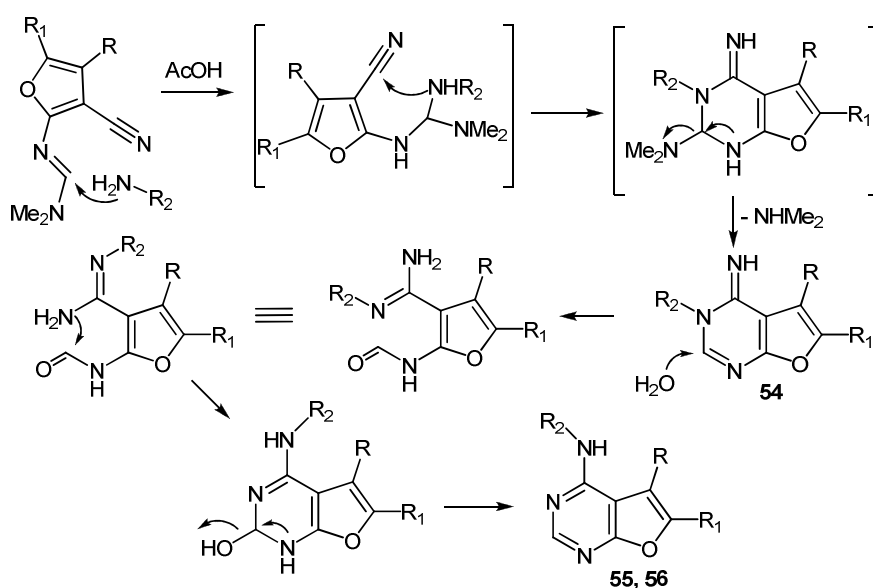


52, **54**, **55** $R=R_1 = 4-MeOPh$; **53**, **54** $R=H, R_1 = Ph$.

a: $R_2 = C_6H_5CH_2$; **b:** $R_2 = 3-HOC_6H_4CH_2$; **c:** $R_2 = benzo[d][1,3]$ -dioksolan-5-il; **d:** $R_2 = 2$ -metoksietil; **e:** $R_2 = 3,4$ -dichlorbenzil; **f:** $R_2 = benzo[d][1,3]$ -dioksolan-5-ilmetil.

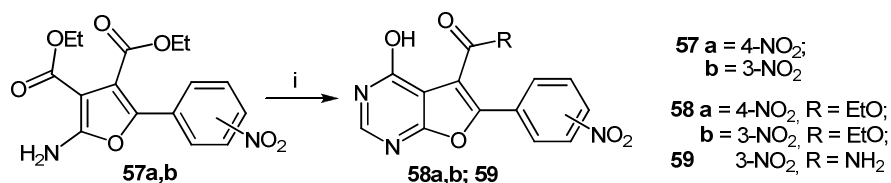
12 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) $AcOH$, $HCONH_2$, μW , 110 °C, 35 min; (ii) $AcOH$, $HCONH_2$, μW , 180 °C, 35 min.

Junginių **55**, **56** susidarymą galima paaikškinti remiantis Dimroto persigrupavimu. Žemesnėje temperatūroje susiformuoja iminas - kinetinės kontrolės produktas **54**. Tačiau aukštesnėje temperatūroje vyksta tolesni virsmai: pradžioje vandens ataka į pirimidino žiedą, pastarojo atsivėrimas ir perėjimas į kitą konformacijos formą apsisukant 180° kampu, vėliau – elektrociklizacija bei vandens atskėlimas, susidarant termodinamiškai stabilesniems produktams – pakeistiems furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminams **55**, **56**.



13 schema. Reakcijos mechanizmas

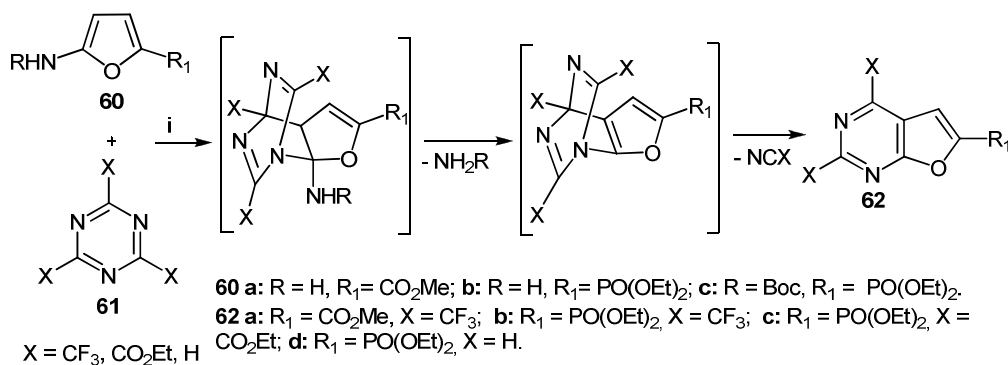
A. Martin-Kohler su kolegomis furo[2,3-*d*]pirimidino darinius, pasižyminčius tirozinkinazės receptorių (VEGFR, EGFR) inhibavimo savybėmis, sintetina iš 5-pakeistų dietil-2-amino-3,4-furandikarboksilatų **57a,b**. Pastariesiems reaguojant su formamidu aukštoje temperatūroje susidaro furo[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatai **58a,b** ir **59** [50].



14 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) formamidas-DMF-skruzdžių-rūgštis (4:2:1), 140-150 °C.

Furano žiedas Dilso-Alderio reakcijose dažniausiai dalyvauja kaip dienas, tačiau, pasak literatūros šaltinio [51], furanas gali būti ir dienofilas.

Taigi, furano dariniams **60** reaguojant su triaziniais **61** Dilso-Alderio reakcijos sąlygomis susidaro furo[2,3-*d*]pirimidinai **62**. Straipsnio autoriai pateikia ir šios reakcijos mechanizmą, taip pat įvairias sąlygas šiems furopirimidinams gauti.



15 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) DMSO, 100 °C, 18 val.; ar DMF, 100 °C, 18 val.; ar DMF:DMSO (1:1), 100 °C, 18 val.; ar BF₃-OEt₂, joniniai skysčiai, 25 °C, 15 val.; ar BF₃-OEt₂, 25 °C, 15 val.; ar BF₃-OEt₂, AcOH-CHCl₃, 25 °C, 15 val.

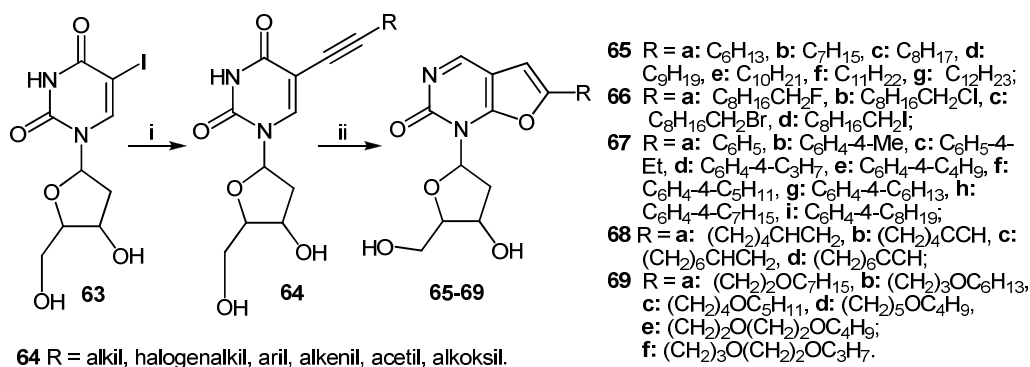
1.1.2. Furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezė iš pirimidino darinių

Vienas iš dažniausiai literatūroje sutinkamų 6-padėtyje pakeistų furo[2,3-*d*]pirimidinų darinių sintezės būdų – įvairių 5-jodpirimidin-4-onų, pvz.: 5-jod-3-*N*-pakeistų uracilų ar 5-jod-2'-deoksiuridino darinių reakcijos su įvairiais terminaliniais alkiniais Sonogashiros reakcijos sąlygomis ir susidariusių junginių ciklizacija dalyvaujant įvairiems katalizatoriams [20, 21,52-85].

N. J. Robins ir P. J. Barr'as sintetino 5-pakeistus pirimidino deoksinukleozidus Sonogashiros reakcijos sąlygomis ir pastebėjo, kad 5-jodpirimidino dariniai, reaguodami su terminaliniais alkiniais kryžminio sujungimo sąlygomis 50 °C temperatūroje, sudaro ne tik 5-alkinildarinius, bet ir furo[2,3-*d*]pirimidinus [86]. Būtent šių mokslininkų darbas [87] ir buvo pirmasis, kur aneliavimo reakcijos metu iš 5-alkinilpirimidinonų buvo susintetintas furo[2,3-*d*]pirimidino heterociklas.

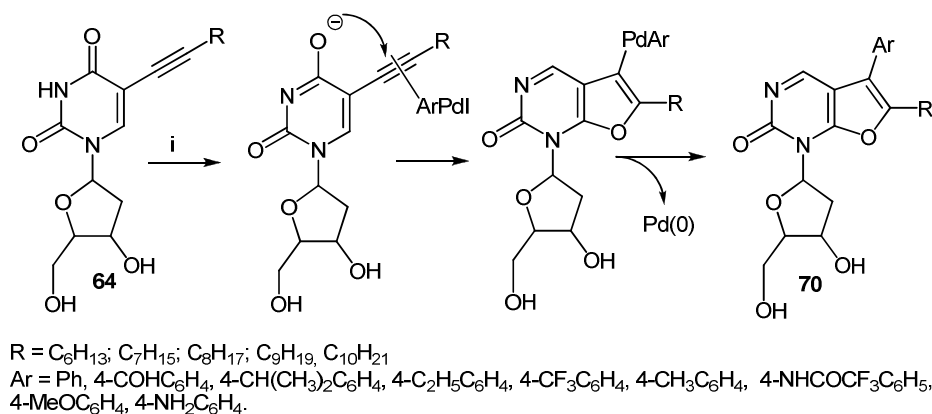
Literatūros šaltinyje [23] apžvelgiami biciklinių furo[2,3-*d*]pirimidino fragmentą turinčių nukleozidų analogų **65-69**, stiprių bei selektyvių inhibitorių, inhibuojančių Varicella-Zoster virusus, biologinių tyrimų rezultatai. 6-Pakeisti

furo[2,3-*d*]pirimidinų nukleozidai **65-69** buvo sintetinami dviejų stadijų pagalba iš 5-jod-2'-deoksiuridino **63** bei įvairių terminalinių alkinų: C₇-C₁₄ alkinų [53], 11-halogenundekan-1-inų [54], 4-*n*-fenilacetilenų [20], alkenil- bei alkinilalkinų [55], 4-*n*-alkoksi- bei 4-*n*-halogenfenilacetilenų [21].



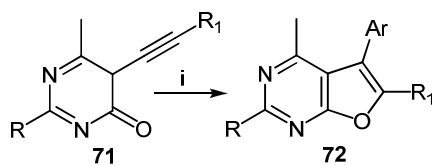
16 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N ar DIPEA, DMF, k.t.; (ii) Et₃N, CuI, MeOH, Δ.

Tačiau, norint gauti inhibitorius **70**, turinčius pakaitus ne tik šeštoje, bet ir penktoje padėtyje, 5-alkinil-2-deoksiuridinų **64** ciklizacija paladžio katalizatoriumi atliekama esant ekvimoliniam kiekiams 4-pakeistų 1-jodbenzeno darinių. Autoriai pateikia šios ciklizacijos mechanizmą [20]:



17 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) Pd(PPh₃)₄, 4-pakeisti 1-jodbenzeno dariniai, Et₃N, DMF, k.t.

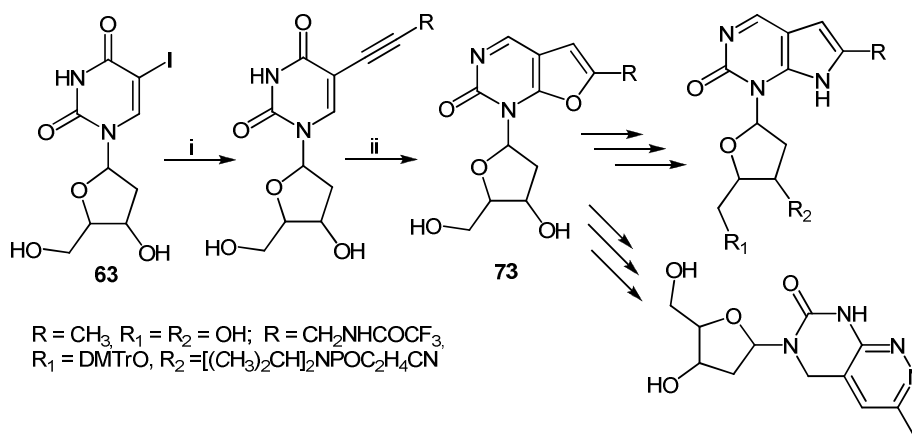
2,5,6-Tripakeistus 4-metilfuro[2,3-*d*]pirimidinus **72** Z. Liu su bendraautoriais sintetina iš 5-alkinilpirimidinų **71** beveik pagal tą pačią schemą, naudojant tris(dibenzilidenacetone)dipaladžio katalizatorių, 2,2'-bipiridiną kaip bidentatinį ligandą ir bazę – cezio karbonatą [88].



R = Me, R₁ = 4-CH₃C₆H₄; Ar = C₆H₅;
 R = Me, R₁ = 4-CH₃C₆H₄; Ar = 4-MeOC₆H₅;
 R = Me, R₁ = 4-CH₃C₆H₄; Ar = tiofen-2-il;
 R = Me, R₁ = 4-CH₃C₆H₄; Ar = 4-CO₂CH₃C₆H₄;
 R = Me, R₁ = 2-FC₆H₄; Ar = 4-MeOC₆H₄;
 R = Me, R₁ = 4-MeOC₆H₄; Ar = 4-MeOC₆H₄;
 R = Me, R₁ = 4-CF₃C₆H₄; Ar = 4-MeOC₆H₄;
 R = Ph, R₁ = 2-FC₆H₄; Ar = 4-MeOC₆H₄;
 R = Ph, R₁ = 4-MeOC₆H₄; Ar = 4-MeOC₆H₄;
 R = Ph, R₁ = 4-CF₃C₆H₄; Ar = 4-MeOC₆H₄;
 R = Ph, R₁ = 3-CNC₃H₆; Ar = 4-MeOC₆H₄

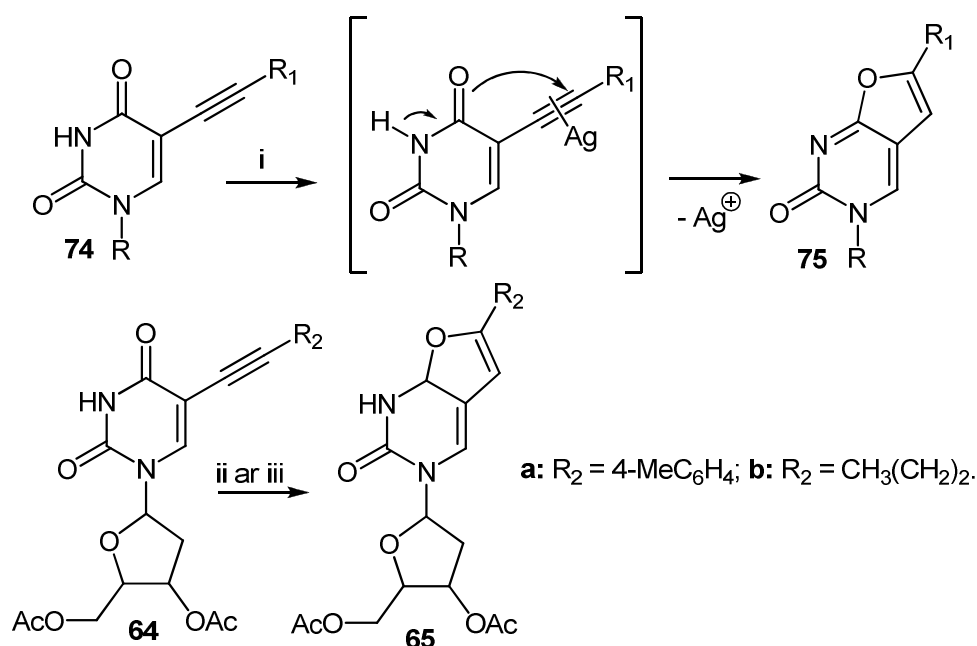
18 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) ArI, Pd(dba)₃, Bpy, Cs₂CO₃, MeCN.

Furo[2,3-*d*]pirimidinai **73**, susintetinti iš 5-jod-2'-deoksiuridino **63** bei atitinkamo terminalinio alkino Sonogashiros reakcijos sąlygomis, gali būti naudojami pirolpirimidin-2-onų [57, 79] bei pirimidopiridazin-7-onų nukleozidų [58] sintezėje.



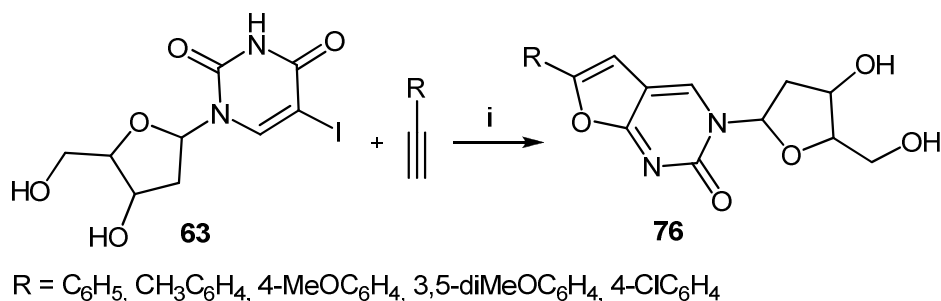
19 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) alkinas, Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₃N, DMF, k.t.; (ii) Et₃N, CuI, MeOH, Δ.

Literatūroje yra pavyzdžių, kai Sonogashiros reakcijos sąlygomis susintetintų 5-alkinil-³N-pakeistų pirimidinų ciklizacija iki furo[2,3-*d*]pirimidinų vykta ne tik esant CuI, bet ir kitiems katalizatoriams: AgNO₃ [60, 63, 68], ZnCl₂ ar Zn₄(OCOCF₃)₆O klasteriui. [78].



20 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) AgNO_3 , acetonas, k.t.; (ii) ZnCl_2 , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, Δ ar CH_2Cl_2 , $22\text{ }^\circ\text{C}$; (iii) $\text{Zn}_4(\text{OCOCF}_3)_6$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, Δ .

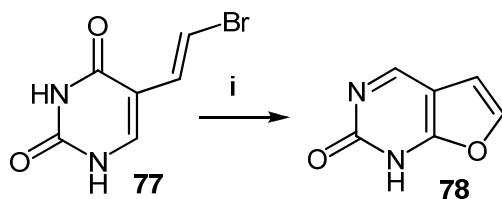
„Vieno puodo“ Sonogashiros reakcijos sąlygomis furo[2,3-*d*]pirimidinus **76** galima sintetinti ir vandeninėje terpėje, esant vandenyje tirpiems paladžio katalizatoriams [83].



21 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) Na_2PdCl_4 , TXPTS, CuI , Et_3N , $\text{H}_2\text{O-MeCN}$, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 16 val.

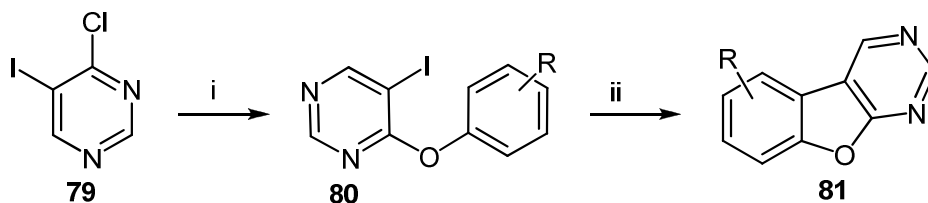
Iš 5-jodpirimidino darinių susintetinti įvairūs furo[2,3-*d*]pirimidinai, gali būti prekursoriais sintetinant įvairius selektyvius ir veiksmingus inhibitorius prieš VZV, HCMV [60, 62, 65, 73, 75], fluorescencijos chemosensorius vandenilio sulfato jonams [82], radioaktyvias žymes [69, 71, 76].

Fuopirimidiną **78** galima susintetinti ir iš 5-(2-bromvinil)uracilo **77** bazinėmis sąlygomis [89].



22 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) $\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$, DMF.

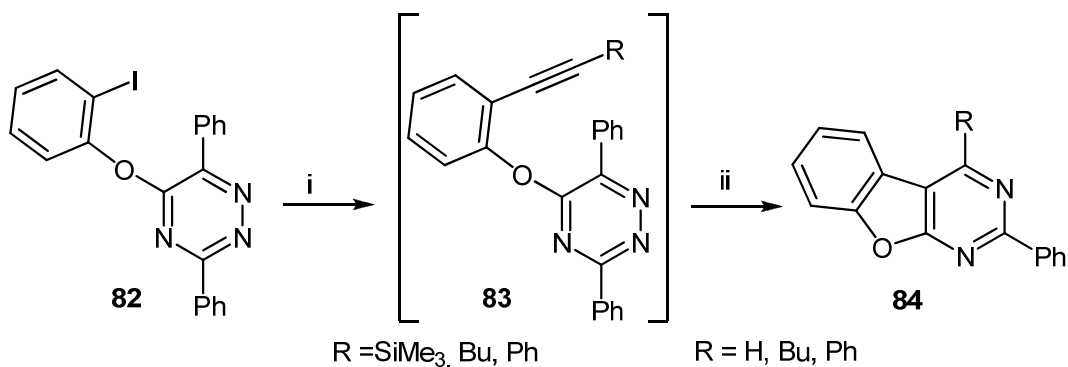
4-Chlor-5-jodpirimidinui **79** reaguojant su įvairiais fenoliais, esant cezio karbonatui, susidaro atitinkami ariloksi-5-jodpirimidinai **80**, kurie, esant paladžio katalizatoriams, ciklizuoja iki benzofuropirimidinų **81** [90].



R = 4-Me; 4-CO₂Me; 2-MeO-4-CO₂Me; 3-CO₂CH₃; 4-NMe₂; 4-OMe; 3-OMe; 4-OCH₂C₄H₉; 3-Cl; 2-Me; 3,4-(−CH₂)₄; 2,3-(−CH₂)₄.

23 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) Cs₂CO₃, ArOH, DMF, 90 °C.; (ii) Pd(OAc)₂(PPh₃)₂, NaOAc, DMF, 85 °C.

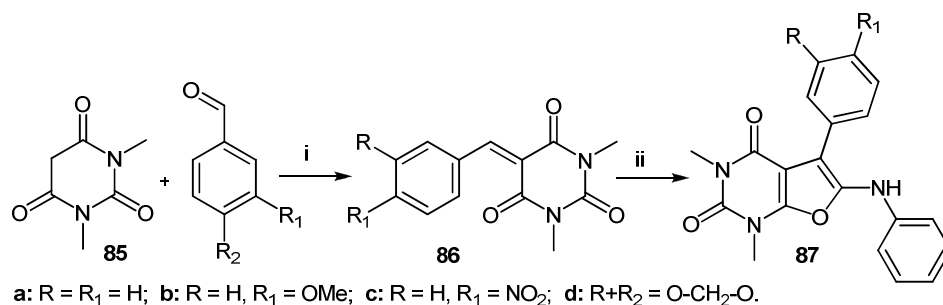
Kitas benzofuropirimidinų sintezės pavyzdys būtų iš 1,2,4-triazinų darinių. 3,6-Difenil-5-(2-jodfenoksi)-1,2,4-triazinui **82** reaguojant su terminaliniais alkiniais Sonogashiros reakcijos sąlygomis, susidaro tarpiniai junginiai – 5-(2-alkinilfenoksi)-3,6-difenil-1,2,4-triazinai **83**, kurie dalyvauja Dilso-Alderio reakcijoje susidarant junginiams **84** [91].



24 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) alkinas, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI; (ii) *p*-cimenas, Δ.

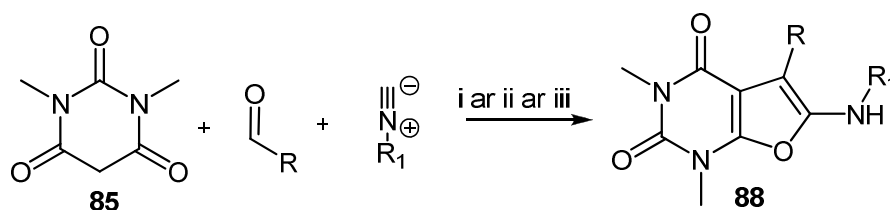
Literatūros šaltinyje [92] autoriai pateikia dvistadijinę 5-aril-6-fenilamino-1,3-dimetilfuro[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionų **87** sintezę iš 1,3-dimetilbarbitūro rūgšties **85**. Pirmą stadiją – aldolinę kondensaciją – susidarant

atitinkamiems 1,3-dimetilbarbitūrilbenzilidenams **86**, antra stadija – pastarojo reakcija su fenilizonitrilu – Michaelio-tipo prijungimas – ir ciklizacija.



25 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) EtOH-H₂O, Δ; (ii) C₆H₅CN, toluenas, Δ.

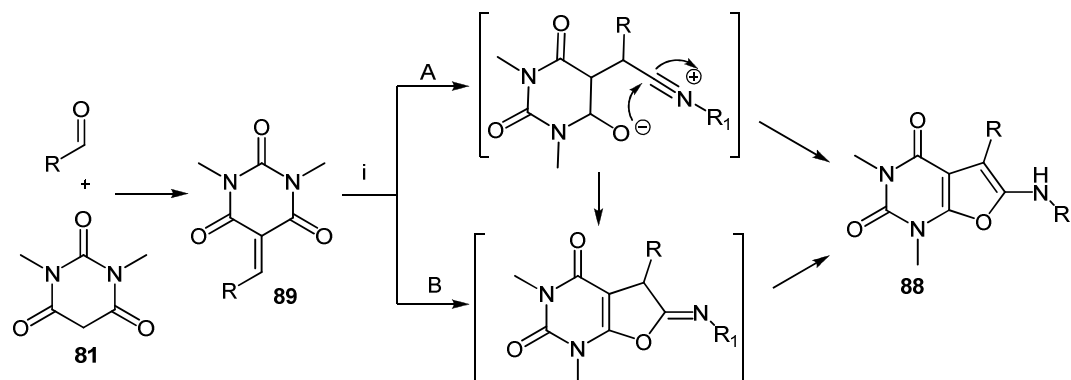
Po kelių metų ta pati reakcija jau sutinkama kaip „vieno puodo“ trijų komponentų (*N,N'*-dimetilbarbitūro rūgštis, aldehidai, alkil- ar arilizonianatas) kodensacijos reakcija. Reakcija atliekama įvairiuose tirpikliuose: vandenyje [93], joniniuose skysčiuose, [94] bei metileno chloride [95, 96].



R = 4-NO₂C₆H₄; CHO; 3-NO₂C₆H₄; 2-NO₂C₆H₄; 2-piridil; 3-piridil; 4-piridil.
R₁ = *t*-butil; cikloheksil; benzil; 2,6-dimetilfenil; 2-morfolinetilamin; CH₂CO₂Et.

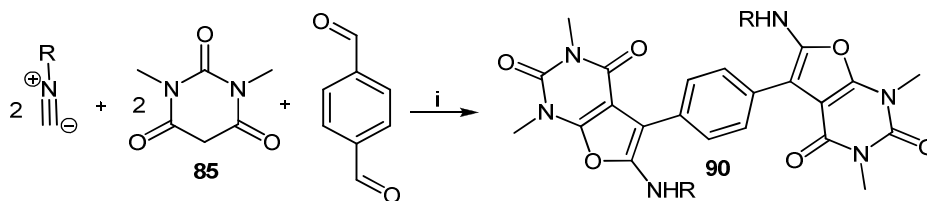
26 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) H₂O, 75 °C, 30 min; (ii) [bmim]Br, 10-20 min, k.t.; (iii) CH₂Cl₂, k.t.

Reakcijos mechanizmas analogiškas anksčiau minėtam: Knoevenagelio kondensacija – susidarant enonui **89**, [1+4] cikloprijungimas arba Michaelio-tipo prijungimas ir ciklizacija.



27 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) R₁NCN; A – Michaelio prijungimas; B – [1+4] prijungimas.

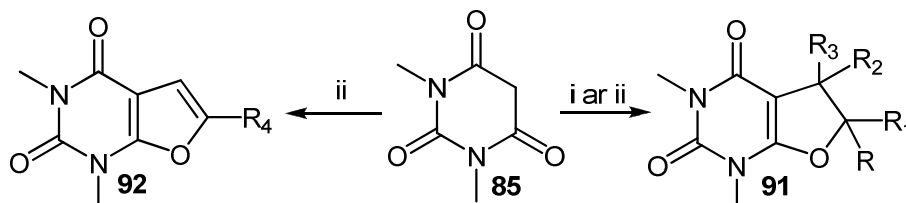
Reaguojant pirimidintrionui **85** ir izocianatams su tetraftalaldehidu geromis (67-91%) išeigomis susiformuoja junginiai **90** [97].



a: R = 1,1,3,3-tetrametilbutil - 82%; **b:** R = *t*-butil - 90%; **c:** R = cikloheksil - 74%; **d:** R = benzil - 71%; **e:** R = tozilmetil - 67%; **f:** R = 2,6-dimetilfenil - 91%; **g:** R = 2-chlorfenil - 76%.

28 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) DMF, 30 min, k.t.

Alkilinant 1,3-dimetilpiridin-2,4,6-trioną **85** 1,1-difeniletenu esant mangano (II) acetatui 70 °C temperatūroje autoriai vietoj alkilimo produkto išskyrė 6,6-difenil-1,3-dimetil-5,6-dihidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dioną **91c** [98]. Tuo tarpu kiti autoriai furo[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diono darinius sintetina esant cerio (IV) amonio nitratui. Pirimidinui reaguojant su alkenais susidaro 5,6-dihidrofuro[2,3-*d*]pirimidinai **91**, o su terminaliniais alkiniais – furo[2,3-*d*]pirimidinai **92** nedidelėmis (15 ir 27%) išeigomis [99].

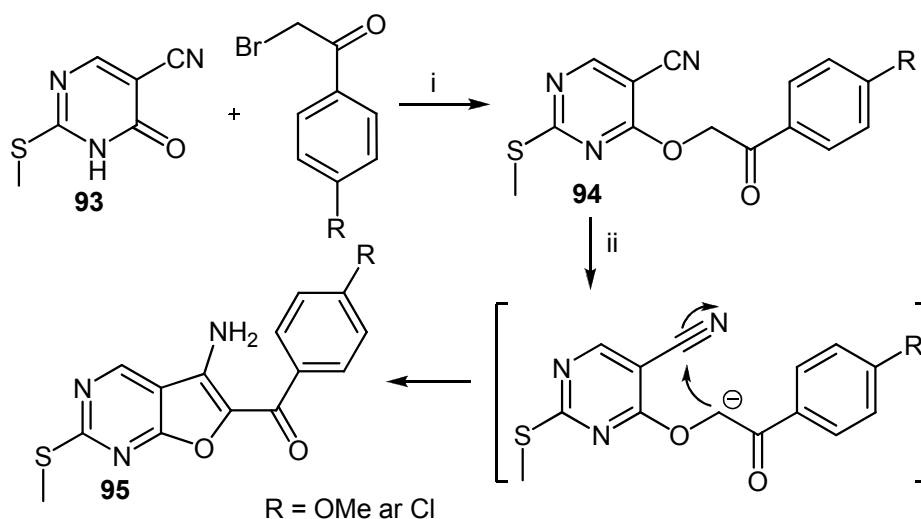


a: R = R₁ = Et, R₂ = R₃ = H;
b: R = Me, R₁ = Ph, R₂ = R₃ = H;
c: R = R₁ = Ph, R₂ = R₃ = H;
d: R = R₁ = R₂ = Me, R₃ = H;
e: R = R₁ = R₂ = R₃ = Me;
f: R = *n*-Bu, R₁ = R₂ = R₃ = H;

g: RR₂ = (CH₂)₄, R₁ = R₃ = H;
h: R = OMe, R₁ = Me, R₂ = R₃ = H;
i: R = CO₂Me, R₁ = Me, R₂ = R₃ = H;
j: R = CH₂OH, R₁ = Me, R₂ = R₃ = H;
k: R = CH₂Cl, R₁ = Me, R₂ = R₃ = Me.
R₄ = Ph arba *n*-Bu

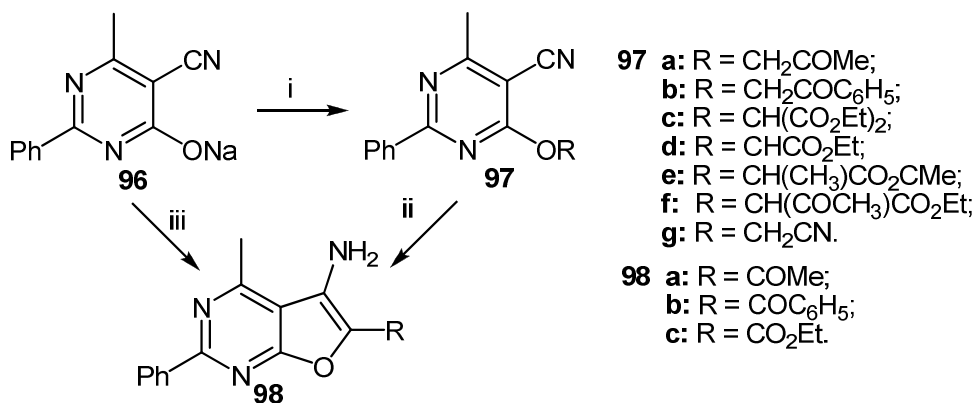
29 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) alkenai, Mn(OAc)₃, AcOH, 70 °C; (ii) alkinai, CAN, MeCN, 0 °C.

5-Cian-2-metilsulfonilpirimidin-4(3*H*)-onui **93** reaguojant su 4-pakeistais ω -bromacetofenonais susidaro ne tik *O*-alkilinti, bet taip pat ir *N*-alkilinti pirimidinai. *O*-alkilinti pirimidinai **94** Torpės-Zieglerio ciklizacijos reakcijos sąlygomis, esant natrio etoksidui etanolyje, suformuoja 6-pakeistus 5-aminofuro[2,3-*d*]pirimidinus **95** [100].



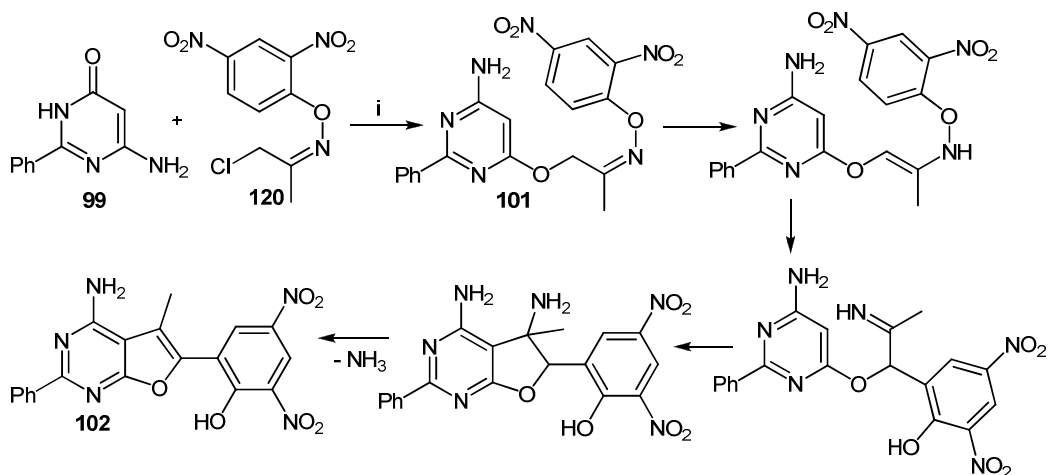
30 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) K_2CO_3 , KI, MeCN; (ii) EtONa, EtOH, Δ .

Kitas Torpès-Zieglerio ciklizacijos reakcijos pavyzdys: 2-fenil-4-hidroksi-6-metilpirimidin-5-karbonitrilo natrio druskos **96** reakcija su įvairiais α -halogenintais junginiais susidarant *O*-alkilintiems produktams **97**, kurie, esant bazei, ciklizuojasi į furopirimidinus **98**. Pastaruosius junginius galima gauti ir pirimidinui **66** tiesiogiai reaguojant su atitinkamais α -halogenintais junginiais acetone, esant bazei – bevandeniui kalio karbonatui [101].



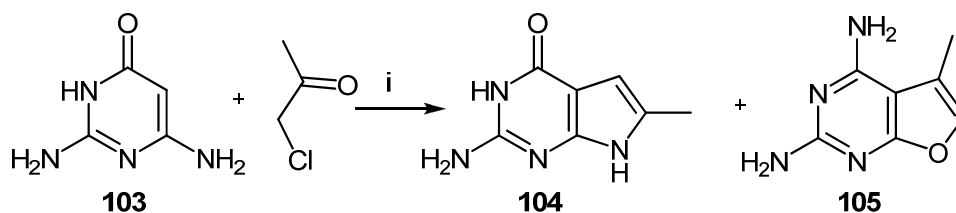
31 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) atitinkamas halogendarinys, acetonas, Δ ; (ii) NaOEt-EtOH, Δ ; (iii) atitinkamas halogendarinys, K_2CO_3 , acetonas, Δ .

6-Amino-2-fenilpirimidin-4(3*H*)-onas **99** reaguodamas su chloroksimu **100** sudaro furo[2,3-*d*]pirimidiną **102**, kurio susiformavimo mechanizmas gali būti paaiškinamas taip: susidaręs tarpinis produktas – *O*-alkilintas pirimidinas **101** tautomerizuoja, po to vyksta [3,3]-sigmatropinis persigrupavimas, intramolekulinė ciklizacija atakuojant nukleofilinę penktos padėties pirimidino anglį bei amoniako atskėlimas [102].



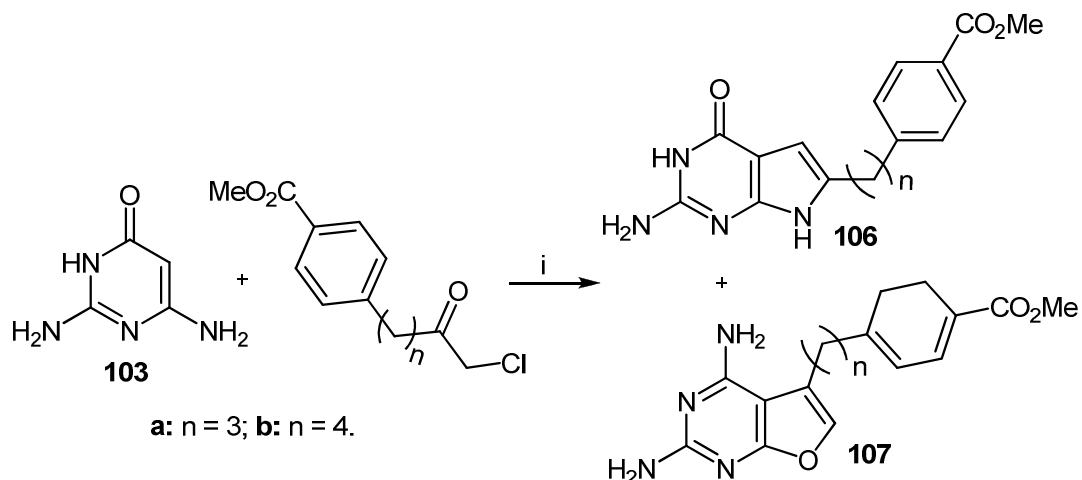
32 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) KI, MeOH, 120 °C.

Reaguojant 6-aminopirimidin-4(3H)-onams su dvicentriais elektrofilais neretai susidaro furo- bei pirolopirimidinų mišiniai. Literatūros šaltiniuose [3, 4, 15, 103] aprašyta pirimidinono **103** reakcija su chloracetonu susidarant pirolo bei furo[2,3-*d*]pirimidinų mišiniui.



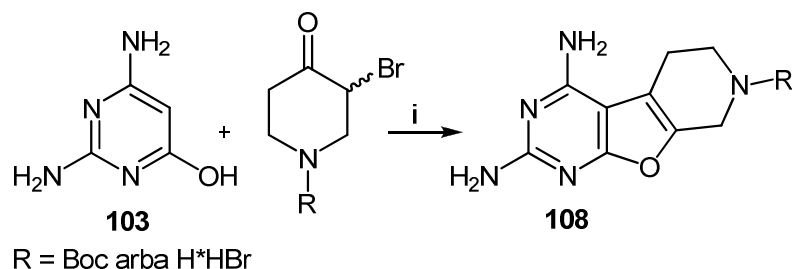
33 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) DMF, k.t.

Analogiški pirolo- bei furopirimidinų (**106**, **107**) mišiniai, sutinkami sintetinant antifoliatų, susidaro ir pirimidinonui **103** reaguojant su kitais α -halogenketonais [10, 11, 13].



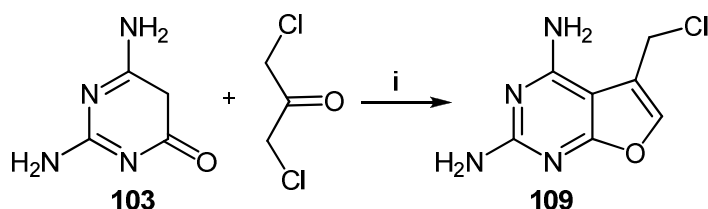
34 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) DMF, k.t.

A. Gangjee su kolegomis pasiūlė triciklinių furo[2,3-*d*]pirimidinų **108** sintezę iš 3-brom-4-piperidonohidrobromido ar *N*-Boc-3-brompiperidono ir 2,6-diamino-4-hidroksipirimidino **103** [5]. Šie furo[2,3-*d*]pirimidinai buvo prekursoriais sintetinant dihirofolatreduktazės inhibitorius.



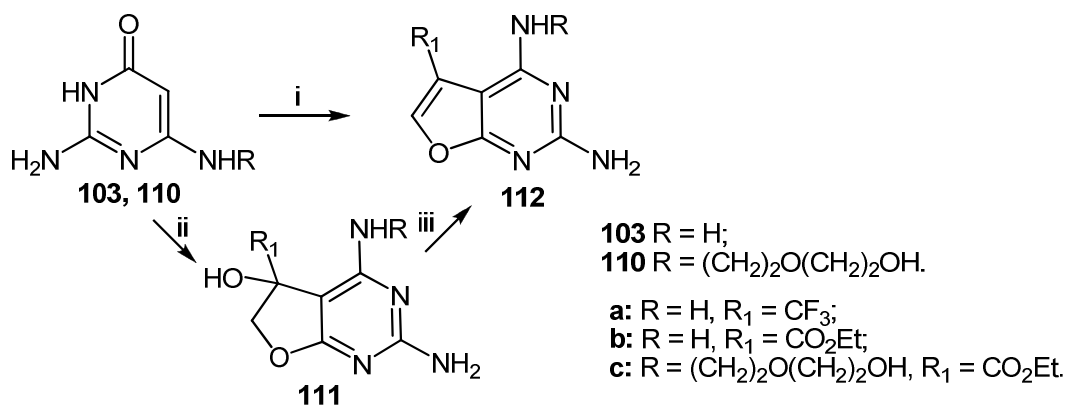
35 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) DMF, k.t.

6-Aminopiridin-4(3*H*)-onai reaguodami su dvicentriu elektrofilu išimtinai sudaro vieną produktą. Pirimidinonui **103** reaguojant su 1,3-dichloracetonu susidaro tik furopirimidinas **109**, naudojamas kaip prekursorius sintetinti antifoliatiniu, priešvėžiniu aktyvumu, bei RKT ir DHFR inhibicinėmis savybėmis pasižyminčius 2,4-diaminofuro[2,3-*d*]pirimidinus [1, 2, 7-9, 12, 14].



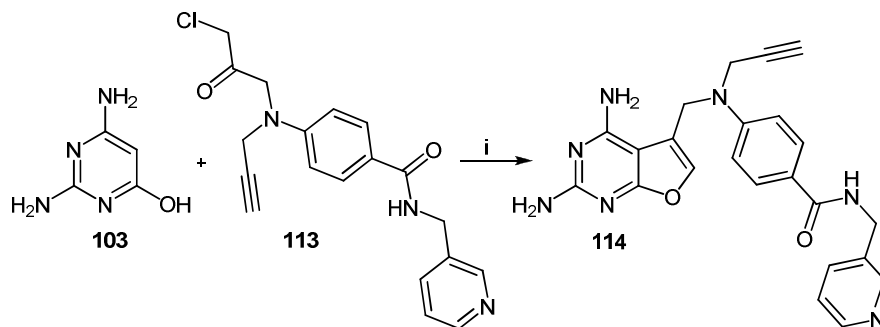
36 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) DMF, k.t.

Taip pat selektyviai vyksta ir pirimidinonų **103**, **110** reakcijos su etilbrompiruvatu, 3-brom-1,1,1-trifluorpropanu susidarant neblogomis išeigomis furo[2,3-*d*]pirimidino dariniams (**111**, **112**), taikytiems sintetinant potencialus antifoliatus [94-96].



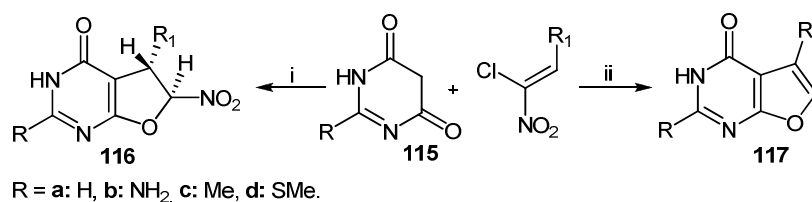
37 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) BrCH₂COCO₂Et, DMF, 60 °C; (ii) 3-brom-1,1,1-trifluorpropanas, DMF, 60 °C; (iii) H₂SO₄.

Pirimidinui **103** reaguojant su α -chlorketonu **113** susiformuoja furo[2,3-*d*]pirimidinas **114** [103].



38 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) DMF, 70 °C, po to 150 °C.

4,6-Dioksoksimiridinai **115** reaguodami su atitinkamais 2-chlor-2-nitroetenilbenzenais, esant ekranuotai bazei, sudaro atitinkamus 5,6-dihidro-5-fenil-6-nitrofuro[2,3-*d*]pirimidin-4-onus **116** ar 5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-onus **117**, dehidrofolatreduktazės inhibitorius ar prekursorius, sintetinant C-Met kinazės inhibitorius. Reakciją atliekant kambario temperatūroje, esant trietilaminui, susiformuoja gera (40-60%) išeiga 5,6-dihidro-6-nitrofuro[2,3-*d*]pirimidinai, tuo tarpu reakciją atliekant su DBU virinant atskyla nitritinė rūgštis, ir susidaro furopirimidinai **117** analogiškomis (40-78 %) išeigomis [107-109].



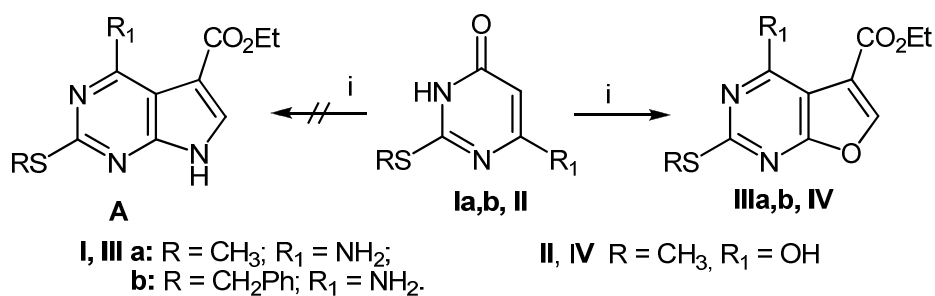
39 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) Et₃N, EtOH, k.t.; (ii) DBU, 3 val., Δ .

1.2. Pirimidin-4(3*H*)-onų reakcijos su bifunkciniais elektrofilais tyrimas

1.2.1. Pirimidin-4(3*H*)-onų reakcija su etilbrompiruvatu

Literatūros apžvalga parodė, kad furo[2,3-*d*]pirimidinai sėkmingai sintetunami tiek iš furano, tiek ir iš pirimidino darinių. Daugiau galimybių gauti įvairiai funkcionalizuotą pirimidino fragmentą furo[2,3-*d*]pirimidinuose yra pradiniais junginiais pasirenkant atitinkamus pirimidin-4(3*H*)-onus.

Alkilinant pirimidinus **Ia,b** etilbrompiruvatu susidarė 2,4-dipakeisti furo[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatai **IIIa,b**. Literatūros šaltiniuose [105, 106] pateikiama 2,4-diaminofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato sintezė atliekant 2,4-diaminopirimidin-6-onų ciklokondensacijos reakciją su bifunkciniais elektrofilais bazinėmis sąlygomis DMF. Ištyrus junginių **Ia,b** alkilinimą etilbrompiruvatu DMF, esant bazinėms sąlygoms (trietilaminui, kalio karbonatui), buvo pastebėta, kad šiomis sąlygomis nesusidaro furo[2,3-*d*]pirimidino dariniai.



A schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) BrCH₂COCO₂Et, DMF, k.t.

Tuo tarpu junginiams **Ia,b** reaguojant su ekvivalentiniu kiekiu etilbrompiruvato, esant rūgštiniam katalizatoriui, tiek ir be jo (reakcijos metu išsiskiriantis vandenilio bromidas katalizuoja furo[2,3-*d*]pirimidino susidarymą) geromis išeigomis gaunami furopirimidinai **IIIa,b**. Šios reakcijos metu nesusidarė pirolo[2,3-*d*]pirimidinai **A**. Susintetintų junginių **IIIa,b** struktūras patvirtina spektriniai duomenys. Etil-4-amino-2-metiltofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato (**IIIa**) ¹H BMR (CDCl₃) spektre stebimi etilgrupės protonų sigletas ties 1,42 m.d. (t, ³J = 7,2 Hz, 3H) ir 4,41 m.d. (k, ³J = 7,2 Hz, 2H), metilgrupės signalas ties 2,59 m.d., taip pat stebimi aminogrupės protonų

signalai ties 5,80 m.d. (s, 1H) ir 7,91 m.d. (s, 1H) bei furo[2,3-*d*]pirimidino furano fragmente esantis vandenilis ties 7,97 m.d. (s, 1H). Toks didelis skirtumas tarp aminogrupės protonų signalų gali būti aiškinamas intramolekuline sąveika tarp aminogrupės vandenilio ir penktos padėties esterinės grupės karbonilinio deguonies atomo. Siekiant tai įrodyti, buvo užrašytas junginio **IIIa** spektras DMSO-*d*₆. Dimetilsulfoksidą sudaro stiprą vandenilinį ryšį su intramolekulinėje sąveikoje nedalyvaujančiu vandeniliu ir jo signalas slenkasi į silpnesnius magnetinius laukus (iš 5,80 į 7,54 m.d.), bet intramolekulinės sąveikos nesuardo, – kitas amino grupės protono signalas stebimas 7,97 m.d. (s, 1H). ¹³C BMR spektre stebima 10 smailių. ¹³C BMR (CDCl₃) DEPT spektre stebimi tokie signalai: 14,3 m.d. (CH₃); 14,5 m.d. (CH₃); 62,0 m.d. (CH₂); 145,8 m.d. (ši smailė yra furano žiede esančios anglies, sujungtos su vandeniliu, signalas). IR spektre stebimos aminogrupės (3370, 3295 ir 3142 cm⁻¹) bei karbonilgrupės 1702 cm⁻¹ sugerties juostos.

Tuo tarpu etil-4-amino-2-benziltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato (**IIIb**) ¹H BMR (CDCl₃) spektre stebimi analogiškai junginiui **IIIa** poslinkiai, įskaitant ir tą pačią situaciją su amino grupės protonais, o vietoj metiltiogrupės signalo stebimi benziltiogrupės CH₂ protonų singletas bei aromatinio fragmento signalai. ¹³C BMR spektre stebima 14 smailių, tuo tarpu ¹³C BMR (CDCl₃) DEPT spektre – 7-nios: 14,5 m.d. (CH₃); 35,6 m.d. (CH₂); 62,0 m.d. (CH₂); 127,4; 28,7 ir 129,4 m.d. (benzeno žiedo anglis); 145,9 m.d. (ši smailė yra furano žiede esančios anglies, sujungtos su vandeniliu, signalas). IR spektre stebimos aminogrupės (3381, 3296 ir 3121 cm⁻¹) bei karbonilgrupės 1708 cm⁻¹ sugerties juostos.

Sekant reakcijos eigą chromatografiškai buvo pastebėta, kad reakcijos metu susidaro ir kiti produktai. Jų susidarymas galėtų priklausyti nuo etilbrompiruvato kiekio, todėl buvo nuspręsta patyrinėti šią reakciją esant bifunkcinio elektrofilo pertekliui.

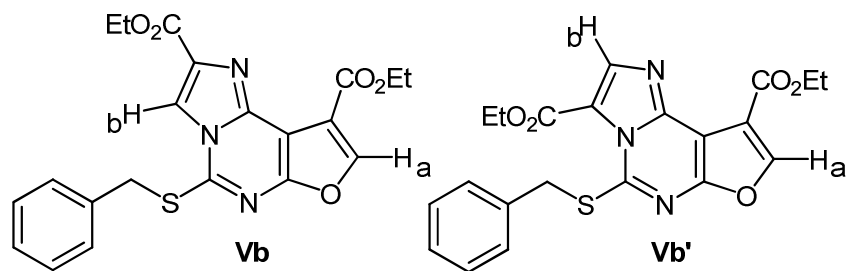
Veikiant pirimidinus **Ia,b** etilbrompiruvato pertekliumi DMF kambario temperatūroje susidarė ir pašaliniai produktai. Vienas iš pašalinių junginių buvo išskirtas chromatografiniu būdu. Spektriniai duomenys leidžia spėti, kad

susidarė dietil-5-benziltiofuro[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2,9-dikarboksilatas (**Vb**). Šio junginio ^1H BMR spektre stebimi dviejų etilo grupių signalai [1,48 m.d. (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H); 1,54 m.d. (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H); 4,42-4,56 m.d. (m, 4H)]. Benzilgrupės $-\text{CH}_2-$ protonų singletas stebimas silpnesniuose magnetiniuose laukuose 4,74 m.d. nei furo[2,3-*d*]pirimidino **IIIb** atveju (4,46 m.d.), stebimi benzeno žiedo protonų signalai bei imidazolo ir furano žiedų protonų smailės δ 8,24 m.d., 8,25 m.d. Dėl nedidelio poslinkių skirtumo pastarąsias smailes konkreitiems protonams priskirti neįmanoma. Tuo tarpu anglis, sujungtos su šiais vandeniliais, ^{13}C BMR spektre gana aiškiai atsiskiria. Užrašius DEPT 45° spektrą imidazolo žiedo anglis buvo stebima ties 115,3 m.d., o furano žiedo – 146,9 m.d. Taip pat, be jau minėtų signalų, DEPT spektre stebimi ir šie: esterinių grupių metilų anglies (14,4 ir 14,5 m.d), benzilinės anglies (36,4 m.d.), esterinių grupių OCH_2 (61,7 ir 61,8 m.d.) bei aromatinių anglių (128,5; 129,2 ir 129,6 m.d.). ^{13}C BMR spektre iš viso stebima 19 smailių. IR spektre stebimos dvi karbonilgrupės sugerties juostos ties 1739 ir 1713 cm^{-1} , tuo tarpu aminogrupės sugerties juostos nebestebimos. Elementinės analizės duomenys patvirtina šio junginio elementinę sudėtį.

Siekiant įsitikinti, kad gautas būtent junginys **Vb**, o ne jo izomeras **Vb'** buvo atlikti abiejų izomerų teorinio spektro skaičiavimai programa *Gaussian* [110] naudojant DFT B3LYP metodą su 6-31G(d,p) baziniu rinkiniu.

Galima įtarti, kad didžiausias cheminių poslinkių skirtumas tarp šių formų spektrinių duomenų turėtų būti tarp imidazolo žiedo anglies atomų sujungtų su vandenilio atomais. Todėl 1 lentelėje pateikiami tik šie spektriniai duomenys bei furano žiedo anglies atomų, sujungtų su protonais, cheminiai poslinkiai (tai patvirtina, kad skaičiavimai atlikti tiksliai ir gali būti naudojami interpretuojant spektrinius duomenis). Gauti duomenys patvirtino išankstinę prielaidą, kad skirtumas tarp šių anglies atomų, nesunkiai identifikuotų DEPT spektro pagalba, yra didžiausias (cheminis poslinkis tarp šių formų imidazolinių anglies atomų skaičiavimų duomenimis skiriasi 27,5 m.d.). Taigi, skaičiavimai patvirtino, kad gautas junginys yra dietil-5-benziltiofuro[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2,9-dikarboksilatas (**Vb**), o ne jo izomeras **Vb'**.

1 lentelė. Gauto junginio spektrinių duomenų palyginimas su junginių **Vb** bei **Vb'** spektriniais duomenimis gautais *Gaussian* programa*.



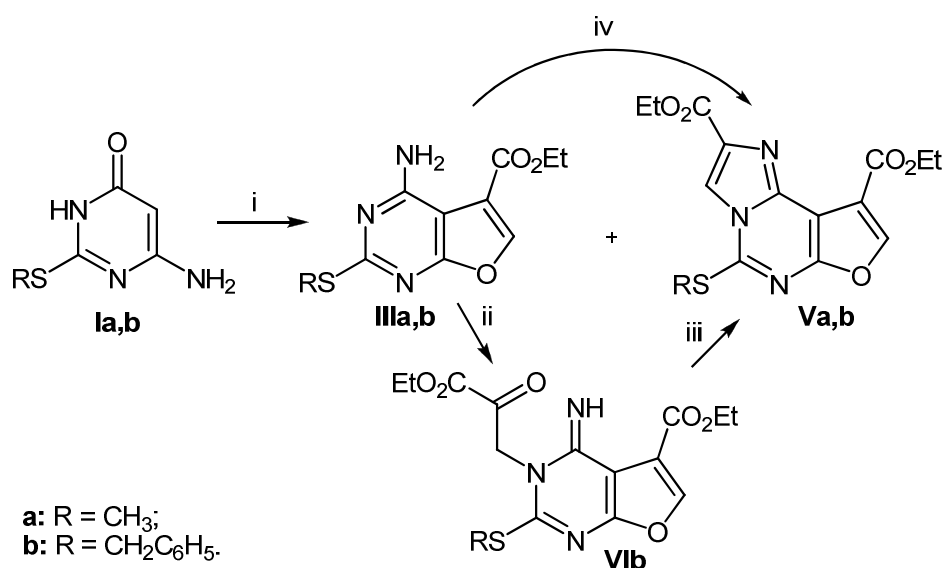
	Gauto junginio eksperimentiniai spektriniai duomenys	Apskaičiuoti junginio Vb spektriniai duomenys**	Apskaičiuoti junginio Vb' spektriniai duomenys**
¹ H BMR spektriniai duomenys			
H_a (furano ž.)	8,24 m.d.	8,21 m.d.	8,28 m.d.
H_b (imidazolo ž.)	8,25 m.d.	8,27 m.d.	8,26 m.d.
¹³ C BMR spektriniai duomenys			
CH_a (furano ž.)	146,9 m.d.	148,9 m.d.	150,5 m.d.
CH_b (imidazolo ž.)	115,3 m.d.	118,4 m.d.	145,9 m.d.

* Struktūros optimizavimui ir spektrų skaičiavimui naudotas DFT B3LYP metodas su 6-31G(d,p) baziniu rinkiniu.

** Cheminiai poslinkiai pateikti δ (TMS) skalėje, o apskaičiuoti tiriamų junginių ekranavimo konstantas atimant iš etaloninio junginio ekranavimo konstantų (benzenas). Benzeno ekranavimo konstantos skaičiuotos DFT B3LYP metodu su 6-31G (d,p) baziniu rinkiniu.

Gavus tokį įdomų rezultatą, buvo nuspręsta paieškoti reakcijos sąlygų šios *orto*-kondensuotos heterociklinės sistemos (furo[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pirimidino) sintezei. Buvo išbandytas junginio **IIIb** alkilimas etilbrompiruvatu bazinėse sąlygose (trietilaminas, kalio karbonatas) tačiau, taip pat kaip ir furo[2,3-*d*]pirimidino sintezės atveju, nepasiteisino. Reakcija buvo atlikta įvairiuose tirpikliuose (dimetilformamide, dichlormetane, 1,2-dichloretane, benzene, toluene ir *o*-ksilene). Dimetilformamide susidarė sudėtingas junginių mišinys, o atliekant reakciją dichlormetane (k.t.) buvo išskirtas tarpinis alkilimo produktas, kurio pilnai identifikuoti nepavyko, nes kristalinant iš 2-propanolio šis junginys ciklizavosi į junginį **Vb**. Iš spektrinių duomenų galima daryti prielaidą, kad tai furo[2,3-*d*]pirimidino **IIIb** alkilimo

produktas **VIb**. ^1H BMR spektre stebimas metilgrupių protonų multipletas ties 1,48 m.d. (6H); OCH_2 grupių protonų poslinkis – 4,38-4,57 m.d. (4H) srityje. Vieno iš metilengrupės (COCH_2N) protonų poslinkis stebimas ties 4,60 m.d. (d, $^3J = 12,9$ Hz, 1H), o kito – ties 5,20 m.d. (dd, $^3J = 12,9$ Hz, $^4J = 2$ Hz, 1H). Benzilpakaito metilentiogrupsės protonų singletas stebimas ties 4,77 m.d. (d, $^3J = 12,9$ Hz, 2H), aromatinių protonų - 7,36-7,42 (m, 3H) ir 7,44-7,5 (m, 2H) m.d. srityje. Furano žiedo protono poslinkis (s, 1H) stebimas ties 8,15, o NH smailė – ties 9,20 m.d. ^{13}C BMR spektre stebima 19 anglies atomų smailių.



B schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) $\text{BrCH}_2\text{COCO}_2\text{Et}$, DMF, k.t.; (ii) $\text{BrCH}_2\text{COCO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , k.t.; (iii) *i*-PrOH, Δ ; (iv) $\text{BrCH}_2\text{COCO}_2\text{Et}$, toluenas ar *o*-ksilenas, Δ .

Veikiant etilbrompiruvatu etil-4-amino-2-benziltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatą (**IIIb**) benzene, jo virimo temperatūroje, stebima tik 16% konversija po 9 val. Tuo tarpu virinant toluene per tą patį laiką buvo pasiekta 67% konversija (konversija nustatyta remiantis ^1H BMR spektriniais duomenimis). Mišinį virinant *o*-ksilene 100% konversija buvo stebima jau po 2 valandų. Junginys **Vb** išskirtas 45% išeiga. Reakcijos metu išsiskiriantis vanduo buvo surenkamas Dino-Starko atšaka. Furo[2,3-*d*]pirimidiną **IIIa** veikiant etilbrompiruvatu verdančiame *o*-ksilene, buvo išskirtas dietil-5-metiltiofuro[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2,9-dikarboksilatas (**Va**) 43% išeiga. Tai, kad susidarė analogiškas junginiui **Vb** heterociklas, patvirtina

spektriniai duomenys. ^1H BMR spektre stebimi dviejų etilgrupių protonų signalai, imidazolo ir furano žiedų protonų smailės stebimos ties 8,22 m.d. bei 8,28 m.d.. Kaip ir junginio **Vb** atveju, DEPT 45° spektre stebima imidazolo žiedo anglies (115,2 m.d.) bei furano žiedo anglies (146,8 m.d) poslinkiai.

Pastebėjus, kad alkilinant pirimidiną **Ia** DMF etilbrompiruvato pertekliumi, susidaro ne tik norimas etil-4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatas (**IIIa**), bet ir triciklis junginys – dietil-5-metiltiofuro[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2,9-dikarboksilatas (**Va**), buvo nuspręsta šioje reakcijoje naudoti mažesnę, nei ekvivalentinis, etilbrompiruvato kiekį. Tokiu būdu buvo išvengta pašalinio junginio **Va** susidarymo, o produkto išeiga padidinta nuo 57% iki 81 %. Šiuo būdu gaunamas produktas **IIIa** yra daug grynesnis ir galima atsisakyti daug produkto nuostolių atnešančio perkristalinimo iš benzeno (perkristalinimui puikiai tiko acetono ir vandens mišinys).

Tuo tarpu pirimidindioną **II** veikiant etilbrompiruvatu dimetilformamide kambario temperatūroje 24 val. susidarė dviejų produktų mišinys. Vienas junginys, tai tikslinis produktas etil-2-metiltio-4-okso-3,4-dihidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatas (**IV**), o kitas – jo hidrolizės produktas – 2-metiltio-4-okso-3,4-dihidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksirūgštis (**VII**). Rūgštis **VII** susidarymą skatina reakcijos metu išsiskiriantis vandenilio bromidas, o hidrolizė vykta dėl ciklizacijos metu atskilusios vandens molekulės.

Tai, kad esterio hidrolizė nevyko sintetinant junginius **IIIa,b** galima paaiškinti esterio karbonilinio anglies atomo mažesniu elektroniniu deficitu, kuris susidaro dėl 4-tos padėties amino grupės donorinio vandenilinio ryšio.

1.2.2. 2-Metiltiopirimidin-4,6(1*H*,5*H*)-diono reakcijos su mažiau reakingais bifunkciniais elektrofilais

Remiantis anksčiau atliktais tyrimais, galima daryti prielaidą, kad 6-pakeistiems 2-metiltiopirimidin-4(3*H*)-onams reaguojant su etilbrompiruvatu susidaro atitinkami furo[2,3-*d*]pirimidinai, tačiau, atliekant analogiškas reakcijas su mažiau reakingais bifunkciniais elektrofilais, tikslinius produktus

galima tikėtis gauti atliekant pakopinę sintezę: *O*-alkilinimą ir ciklizaciją griežtomis sąlygomis.

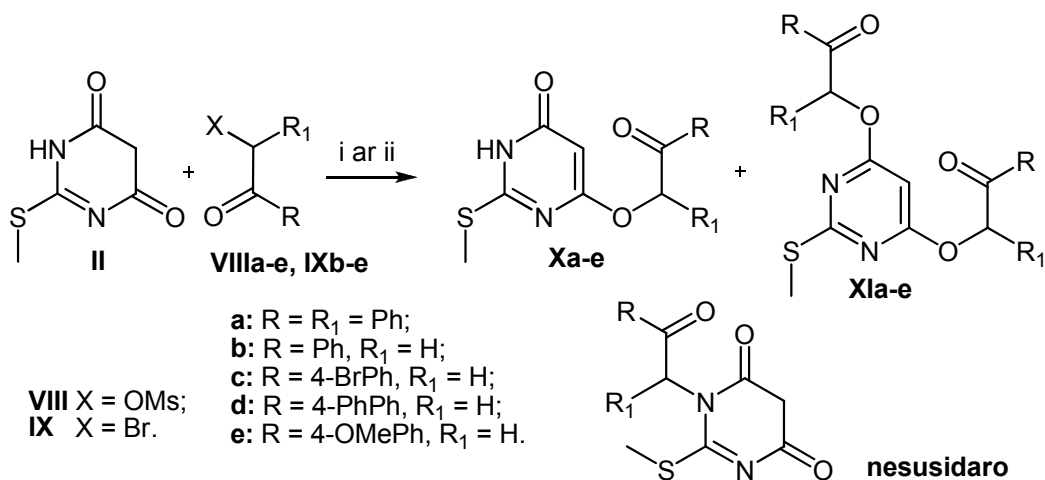
Mažiau reakingais bifunkciniais elektrofilais buvo pasirinkti įvairūs brominti acetofenono bei mezilinti hidroksiacetofenono dariniai, taip pat ir mezilintas benzoinas. 1,2-difenil-2-oksoetilmetansulfonatas (**VIIIa**) buvo sintetintas pagal modifikuotą, literatūroje [111] aprašytą, metodiką. Tuo tarpu mezilinti acetofenonų dariniai buvo sintetinami pagal metodiką, aprašytą literatūroje [112]. Acetofenonai buvo veikiami metansulfonrūgštimi, esant *meta*-chlorperbenzenkarboksirūgščiai bei katalitiniam jodbenzeno kiekiui. Šios reakcijos metu vidutine išeiga susidarė atitinkami 4-pakeisti 2-fenil-2-oksoetil metansulfonatai **VIIIb-e**. Analogiška metodika yra aprašyta [113], tik pastaruoju atveju naudojamas oksonas ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$).

4-Pakeisti 2-brom-1-feniletanonai **IXb-e** buvo sintetinami brominant atitinkamus acetofenono darinius acto rūgštyje arba metanolyje, arba dioksane pagal modifikuotą, literatūroje [114] aprašytą, metodiką.

Pradedant alkilinimo eksperimentus buvo bandoma alkilinimo reakciją atlikti su pačiu benzoinu, tikintis, kad rūgščioje terpėje atskilus vandeniui susidarys tinkamas elektrofilas. Tačiau 2-metiltiopirimidindioną (**II**) alkilinant benzoinu, esant katalitiniam kiekiui *para*-toluensulfonrūgšties (PTSR) toluene, furo[2,3-*d*]pirimidino darinio išskirti nepavyko. Šią reakciją atliekant DMF esant lašui konc. sieros rūgšties nei kambario temperatūroje, nei griežtesnėmis sąlygomis furo[2,3-*d*]pirimidino darinių išskirti nepavyko.

Tuo tarpu alkilinant 2-metiltiopirimidindioną (**II**) mezilintu benzoinu, esant kalio *tert*-butoksidui, DMF maža išeiga buvo išskirtas *O*-alkilintas pirimidinonas – 6-(1,2-difenil-2-oksoetoksi)-5,6-dihidro-2-metiltio-pirimidin-4(3*H*)-onas (**Xa**). Susidariusio junginio struktūra patvirtinta spektriniais duomenimis. ^1H BMR (DMSO-*d*₆) spektre stebimas penktos padėties protono singletas ties 5,59 m.d. bei išplitęs amidinio protono singletas ties 12,40 m.d. ^{13}C BMR (DMSO-*d*₆) spektre stebimi tik 13 anglies atomo signalai, tačiau užrašius **Xa** junginio ^{13}C BMR spektrą CDCl_3 (50 °C temperatūroje) buvo stebimi visų (15) anglies atomų poslinkiai. Šio junginio IR spektre stebimos

dvi karbonilgrupės sugerties juostos ties 1694 ir 1850 cm^{-1} . Junginio **Xa** struktūrą patvirtina ir masių spektras.



C schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) DMF, KF ar NaH, H₂O, 2-pakeisti ar 1,2-dipakeisti 2-oksoetilmetansulfonatas **VIIIa-e**, k.t.; (ii) DMF, KF ar NaH, H₂O, 4-pakeisti 2-brom-1-feniletanonai **IXa-e**, k.t.

Siekiant pilnos pradinio junginio **II** konversijos, papildomai buvo sulašinamas mezilinto benzoino perteklius DMF, tačiau chromatografiškai sekant reakciją didėjo ne tik norimo junginio **Xa** kiekis, bet daugiau susidarė ir pašalinio junginio. Literatūros šaltiniuose [115, 116] yra duomenų, kuriais remiantis galima teigti, jog alkilinant pirimidinonus susidaro ne tik *O*-alkilinti produktai, bet ir *N*-alkilinti junginiai. Tuo tarpu P.Dalakova su bendraautoriais teigia [117], kad alkilinant 2-metiltio- arba 2-aminopirimidin-4,6-dionus bis(2,4-dimetilpentan-3-il)(2-chloretoksi)metilfosfonatu DMF, esant bazinėmis sąlygomis, susidaro di-*O*-alkilinto bei *N,O*-dialkilinto produktų mišinys.

Siekiant pagerinti junginio **Xa** išeigą, pirmiausia buvo nuspręsta kalio *tret*-butoksidą pakeisti kita baze. Alkilinant pirimidinoną **II** 1,2-difenil-2-oksoetilmetansulfonatu (**VIIIa**), esant natrio metoksidui, verdančiame metanolyje, norimo produkto nepavyko išskirti. Tačiau alkilinant pirimidinoną **II** DMF, esant ekranuotoms bazėms (Et₃N, DIPEA, DBU), susidaręs *O*-alkilintas junginys **Xa** buvo išskirtas vidutinėmis išeigomis. Geriausi rezultatai (48%) gauti baze naudojant diizopropiletilaminą, tačiau ir šiuo atveju chromatografiškai buvo stebimas ir pašalinio junginio susidarymas.

Radus pakenčiamas *O*-alkilinimo sąlygas, buvo nuspręsta jas pritaikyti pirimidindiono **II** reakcijoms su kitais bifunkciniais elektrofilais. Pirimidinoną **II** alkilinant 4-pakeistais 2-brom-1-feniletanonais **IXb-e**, esant DIPEA, susidariusių *O*-alkilintų darinių **Xa-d** išeigos tesiekė tik 20%, taip pat chromatografiškai buvo stebimas ir to paties pašalinio produkto susidarymas.

Susidariusių *O*-alkilintų junginių **Xb-e** struktūras patvirtina spektriniai duomenys. ¹H BMR (DMSO-*d*₆) spektre visų *O*-alkilintų pirimidinonų penktos padėties protonų signalai stebimi ties 5,55-5,59 m.d., -OCH₂-metilengrupės protonų – 5,64-5,75 m.d., amidinių protonų signalai yra išplitę ir stebimi ties 12,38- 12,42 m.d., o *para* aromatinų protonų dubletai ar dubletų dubletai ties 7,79 ir 7,94 (**Xc**); 7,88 ir 8,09 m.d. (**Xd**); 7,08 ir 7,98 m.d. (**Xe**). Šių junginių ¹³C BMR (DMSO-*d*₆) spektruose stebimų anglies atomų smailių skaičius mažesnis nei turi būti (nestebimos pirimidinono anglių smailės dėl laktam-laktiminės prototropinės tautomerijos). Daugumos junginių trūkstamų anglies atomų signalų poslinkiai yra nustatyti iš HMBC spektrų, tačiau ne visų. Junginio **Xb** trūkstami pirimidino anglies atomo smailių poslinkiai stebimi ties 165,7 bei 166,8 m.d.; junginio **Xc** – stebima tik viena smailė ties 165,3 m.d. (HMBC), o kitos visiškai nesimato; junginio **Xd** stebima ties 165,3 ir 166,8 m.d. (HMBC); tuo tarpu junginio **Xe** ties 165,7 bei 167,0 m.d. Junginio **Xd** ¹³C BMR spektre trūko ne tik iš HMBC spektro nustatytų pirimidininių anglių, bet ir aromatinės anglies, kuri buvo identifikuota iš HSQC spektro (dvi anglies smailės vienoje vietoje stebimos ties 127,1 m.d. Šių *O*-alkilintų junginių IR spektre stebimos dvi karbonilinės grupės sugerties juostos ties 1698 ir 1650 cm⁻¹ (**Xb**); 1697 ir 1657 cm⁻¹ (**Xc**); 1704 ir 1646 cm⁻¹ (**Xd**); 1691 ir 1657 cm⁻¹ (**Xe**). Masių spektrai taip pat patvirtina susidariusių junginių struktūras.

Optimizuojant pirimidinono **II** mono-alkilinimo bromintais dariniais sąlygas, buvo išbandyta keletas metodikų. Alkilinant 2-metiltiopirimidin-4,6-dioną (**II**) 2-brom-1-feniletanonu (**IXb**), esant kalio šarmams bei dibenzo-18-kraun-6-eteriui dioksane, tikslinis produktas **Xb** buvo išskirtas maža išeiga (apie 15%). Tirpikliu naudojant heksametilfosfortriamidą (HMPA), esant DIPEA, susidariusio *O*-alkilinto junginio išeiga buvo maža.

Spėjant, kad pagrindinė priemaiša yra *N*-alkilintas produktas, buvo siekiama padidinti *O/N*-alkilimo reakcijų santykį. Tuo tikslu buvo susintetintas kietesnis elektrofilas – atitinkama bromdarinio druska. Pirimidiną **II** alkilinant *N,N,N*-triethyl-2-okso-2-feniletanaminio bromido druska tiek DMF (k.t.), tiek dioksane (virinant) tikslinis junginys **Xb** išvis nesusidarė.

Alkilinant pirimidiną **II** 2-brom-1-feniletanono **IXb** (1,5 ekv.) pertekliumi DMF, baze naudojant 60% natrio hidrido suspensiją mineralinėje alyvoje, *O*-alkilintas produktas **Xb** buvo išskirtas 25% išeiga. Taip pat chromatografiškai buvo išskirtas ir pašalinis junginys. Užrašius šio junginio ¹H bei ¹³C BMR spektrus nustatyta, kad be tikslinio mono-*O*-alkilinto darinio susiformuoja ir di-*O*-alkilintas junginys **XIb**.

Alkilinant pirimidiną **II** įvairiais bifunkciniais elektrofilais (**VIIIa-e** ir **XIXa-e**) DMF, esant bazei, pagrindiniai šalutiniai produktai yra atitinkami di-*O*-alkilinti pirimidinonai **XIb-e**. ¹H BMR (DMSO-*d*₆) spektre stebimos -OCH₂-metilengrupės protonų smailės ties 5,72-5,83 m.d., penktos padėties pirimidino protono smailės stebimos ties 6,23-6,30 m.d. ir šios smailės plotas yra keturis kartus mažesnis, nei -OCH₂-metilengrupės smailės plotas. Amidinio protono signalo silpnuose magnetiniuose laukuose visiškai nesimato. ¹³C BMR (DMSO-*d*₆) stebimos visos anglies atomo smailės, charakteringos konkrečiam di-*O*-alkilintam produktui. IR spektruose stebimos karbonilgrupės sugerties juostos ties 1673-1690 cm⁻¹. Masių spektrai taip pat patvirtina susidariusių junginių struktūras.

Alkilinant pirimidiną **II** tiek 4-pakeistais 2-brom-1-feniletanonais **IXb-e**, tiek 4-pakeistais 2-fenil- ar 1,2-difenil-2-oksoetilmetsulfonatais **VIIIa-e** DMF, esant bazinėms sąlygoms, susidaro mono- bei di-*O*-alkilintų produktų mišinys. Turint šiuos rezultatus, buvo nuspręsta ieškoti reakcijų sąlygų, tinkančių mono-*O*-alkilinto produkto suformavimui. Alkilinimui naudojant įvairias bazes (NaH, KF, Cs₂CO₃, *K-tret*-OBu) pastebėta, kad susidariusi pirimidinono druska yra netirpi, o tuo tarpu susidaręs *O*-alkilintas produktas yra gan tirpus ir greičiau reaguoja su alkilinančiu reagentu,

susidarymą di-*O*-alkildarinį. Siekiant sumažinti di-*O*-alkilinto produkto susiformavimą, buvo nuspręsta sumažinti alkilinančio reagento ekvivalentinį kiekį iki 0,9 ekv. bei pagerinti pradinio junginio druskos tirpumą, pridėdant nedidelį kiekį vandens į reakcijos tirpiklį. Taip pat buvo atlikti papildomi tyrimai, esant skirtingoms bazėms, kurie patvirtino, kad vandens pridėjimas į reakcijos mišinį sumažino di-*O*-alkilinto produkto susidarymą (rezultatai pateikti 2lentelėje).

2 lentelė. Junginių **Xb** bei **XIb** sintezės duomenys.

Eil. Nr.	Tirpiklis, bazė, junginys	Junginio Xb išeiga (%)	Junginio XIb išeiga (%)
1	DMF, DIPEA, IXb	22	40
2	DMF, DIPEA, H ₂ O, tada IXb	30	30
3	DMF, Cs ₂ CO ₃ , IXb	neiškirta	50
4	DMF, Cs ₂ CO ₃ , H ₂ O, tada IXb	neiškirta	25
5	DMF, KF, IXb	14	32
6	DMF, KF, H ₂ O, tada IXb	26	12
7	DMF, NaH, IXb	15	45
8	DMF, NaH, H ₂ O, tada IXb	25	15
9	DMF, KF, VIIIb	25	50
10	DMF, KF, H ₂ O, tada VIIIb	30	15
11	DMF, NaH, VIIIb	25	20
12	DMF, NaH, H ₂ O, tada VIIIb	35	7

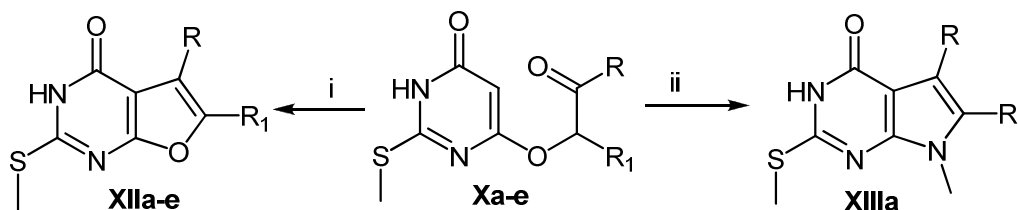
* Išeigos skaičiuotos pagal alkilinimo reagentą.

Taigi, atlikus šiuos tyrimus, buvo surastos sąlygos, kuriomis vidutinėmis išeigomis galima sintetinti mono *O*-alkilintus pirimidinus **Xa-d** (DMF, KF ar NaH, H₂O, bifunkcinis elektrofilas **VIIIa-e** ar **IXa-e**, k.t.).

Siekiant vieno iš tikslų – sukurti furo[2,3-*d*]pirimidinų dvipakopę sintezės schemą – buvo atlikti ciklizacijos reakcijos tyrimai. Pirmiausia junginio **Xa** ciklizaciją buvo bandoma atlikti verdančiame toluene, esant katalitiniam kiekiui konc. sieros rūgšties arba *p*-toleunsulfonrūgšties (PTSA), tačiau norimo produkto išskirti nepavyko. Taip pat ciklizacija buvo atlikta šiomis sąlygomis: virinant acetonitrile, esant borotrifluorido dietileterato;

virinant nitrobenzene arba *N*-metil-2-pirolidone, tačiau reakcijos arba nevykdavo, arba vykdavo susidarant neatskiriamiems produktų mišiniams.

Netikėtas rezultatas gautas 2-metiltio-6-(2-okso-1,2-bifeniletoksi)pirimidin-4-oną **Xa** kaitinant 170 °C (smėlio vonios) temperatūroje HMPT. ¹H BMR (DMSO-*d*₆) spektre stebimos dvi metilgrupės protonų smailės (SCH₃ – ties 2,61 m.d. ir NCH₃ ties – 3,57), taip pat išliko amidinis protono signalas ties 12,20, tačiau nebestebimas penktos pirimidinono padėties protono signalas ties 5,59 m.d. ¹³C BMR spektre stebima 16 anglies atomų smailių (13,5 ir 30,4 – metilgrupės anglis). Užrašius šio junginio masių spektrą gauta molekulinio jono masė lygi 348,1162 m/z, o molekulinė formulė apskaičiuota iš masės ir molekulinio jono izotopinio pasiskirstymo yra C₂₀H₁₇N₃OS. Šie spektriniai duomenys leidžia daryti prielaidą, kad ciklizacija įvyko, tačiau susidarė ne furo[2,3-*d*]pirimidinonas **XIIa**, o 7-metil-2-metiltio-5,6-difenil-3*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-onas (**XIIIa**).



a: R = R₁ = Ph; **b:** R = Ph, R₁ = H; **c:** R = Ph-4Br, R₁ = H; **d:** R = Ph-4Ph, R₁ = H;
e: R = Ph-4OMe, R₁ = H.

D schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) Silikagelis, 210-240 °C, Ar; (ii) HMPA, 170 °C, Ar.

Pirmieji ciklizacijos eksperimentai, kurių metu pavyko išskirti furo[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onus **XIIa-e**, buvo mono-*O*-alkilintų pirimidinonų **Xa-e** sulydymas, tačiau tikslinių produktų išeigos buvo ypač mažos (iki 10%). Taip pat buvo atlikta keletas eksperimentų, naudojant rūgštinius katalizatorius (ZnCl₂, PTSA, AlCl₃). Geriausi rezultatai gauti *O*-alkilintą darinį **Xa** virinant su cinko chloridu *p*-ksilene, tačiau ir šiuo atveju išeiga tesiekė 15%. Kaitinant mišinį, sudarytą iš junginio **Xa** bei šarminio ar neutralaus aliuminio oksido pertekliaus, 200-206 °C temperatūroje (vudo vonios), argono atmosferoje 1-2 valandas ciklizacijos produktas **XIIa** išskirtas vidutine išeiga (35%). Geriausi ciklizacijos rezultatai gauti kaitinant junginio **Xa** ir dešimt kartų didesnio

silikagelio kiekio mišinį 210-240 °C temperatūroje (vudo vonios) iki 1,5 val. argono atmosferoje (3 lentelė).

3 lentelė. Junginių **X** bei **XII** sintezės duomenys.

Eil. Nr.	R, R ₁	Junginio X išeiga (%)	Junginio XII išeiga* (%)
1	R = Ph, R ₁ = Ph	Xa (56)	XIIa (62)
2	R = Ph, R ₁ = H	Xb (50)	XIIb (61)
3	R = Ph-4Br, R ₁ = H	Xc (46)	XIIc (51)
4	R = Ph-4Ph, R ₁ = H	Xd (48)	XIId (54)
5	R = Ph-4MeO, R ₁ = H	Xe (53)	XIIe (48)

* Ciklizacija atlikta kaitinant junginių **Xa-e** ir silikagelio mišinį 210-240 °C temperatūroje.

Susidariusių 5-pakeistų bei 5,6-dipakeistų 2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onų **XIIa-e** struktūras patvirtina spektrinės analizės duomenys. ¹H BMR (DMSO-*d*₆) spektruose junginių **XIIb-e** 6-os padėties, tiksliau furano žiedo fragmento, protono smailės stebimos silpnėsiuose laukuose (ties 8,04-8,22 m.d.), visų furo[2,3-*d*]pirimidinų amidinės grupės protono singletas stebimas ties 12,88-12,98 m.d. ¹³C BMR spektruose stebimų smailių skaičius atitinka šių junginių anglies atomų skaičių. Visų ciklizuoatų junginių IR spektruose stebimos charakteringos karbonilinės grupės sugerties juostos ties 1672-1649 cm⁻¹. Masių spektrai taip pat patvirtina susidariusių junginių struktūras.

Apibendrinant galima teigti, kad pasiūlyta dvistadijinės furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės schema išplečia šio biciklinio heterociklo formavimo metodus, o dėl didelės lengvai prieinamų acetofenonų įvairovės tai yra ypač patogus būdas sintetinti 5-arilpakeistus furo[2,3-*d*]pirimidinus.

Furo[2,3-*d*]pirimidino heterociklas gali būti pritaikytas konstruojant oligoarilenines sistemas, kurios būtų perspektyvios OLED technologijose. Siekiant susintetinti *per*-arilfuro[2,3-*d*]pirimidinus, buvo nuspręsta pirmiausiai susintetinti šiuos 2-metilsulfonil-, 4-chlor- bei 2-metilsulfonil-4-chlorfuro[2,3-*d*]pirimidinus.

Oksiduojant 5,6-difenil-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-oną (**XIIa**) *m*-CPBR pertekliumi (3 ekv.) buvo išskirtas 2-metilsulfonyl-5,6-difenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas (**XIVa**). Protonų spektre stebimas metilsulfonylgrupės protonų signalas ties 3,47 m.d. bei išplitęs amidinio protono signalas ties 14,06 m.d. ¹³C BMR (DMSO-*d*₆) spektre stebima 15 smailių. IR spektre stebima charakteringa sulfonylgrupės sugerties juosta ties 1318 cm⁻¹, karbonilgrupės sugerties juosta – ties 1713 cm⁻¹ bei amino grupės – 3203, 3179 cm⁻¹. Masių spektrai patvirtina šio junginio struktūrą.

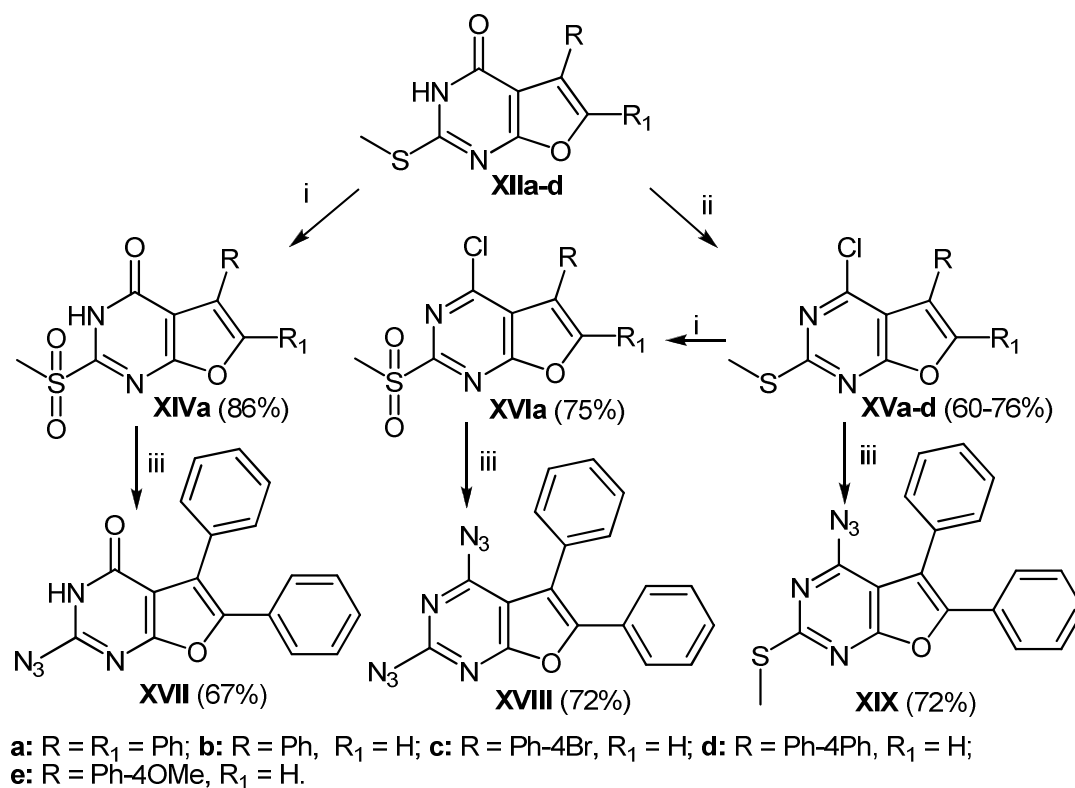
Oksiduojant junginius **XIIb** bei **XIIc** *m*-CPBR pertekliumi metilenchloride atitinkamų 2-metilsulfonylfuro[2,3-*d*]pirimidinonų išskirti nepavyko. Spėjame, kad šių junginių atveju furano žiede esantis vandenilis yra jautrus oksidacijai. Tai reikalauja papildomo tyrimo. Atliekant šią reakciją acto rūgštyje su vandenilio peroksidu maža išeiga buvo išskirtas sulfoksido bei sulfonylų mišinys, tačiau pilnos konversijos nepavyko pasiekti.

Funkcionalizuojant ketvirtą padėtį fosforilchloridu geromis išeigomis gauti 5-pakeisti ir 5,6-pakeisti 4-chlor-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidinai **XVa-d**. Susidariusių junginių struktūras patvirtina spektrinės analizės duomenys. ¹H BMR spektre nebestebimas amidinės grupės protono signalas silpnesniuose laukuose. ¹³C BMR spektruose stebimos visos anglies atomų smailės būdingos konkrečiam junginiui. Elementinės analizės rezultatai patvirtina junginio **XVa** struktūrą, likusių junginių **XVb-d** struktūras patvirtina masių spektrai.

Siekiant funkcionalizuoti antrą ir ketvirtą furo[2,3-*d*]pirimidino **XIIa** padėtis chlorinto furopirimidino **XVa** metiltiogrupė buvo suoksiduota iki sulfonylgrupės. Susidariusio 4-chlor-2-metilsulfonyl-5,6-difenilfuro[2,3-*d*]pirimidino (**XVIa**) ¹H BMR spektre metilsulfonylgrupės protonai stebimi silpnesniuose laukuose lyginant su SMe **XVa** junginyje ties 3,50 m.d., o ¹³C BMR spektre pastarosios grupės anglies atomo smailė persikloja su tirpiklio signalu, tą patvirtina HSQC spektras. IR spektre stebima sulfonylgrupei būdinga sugerties juosta ties 1315 cm⁻¹.

Junginius **XIVa**, **XVa** ir **XVIa** buvo veikiant natrio azido pertekliumi, gauti junginiai **XVII**, **XVIIIa** bei **XIX**. Remiantis literatūra ir mūsų

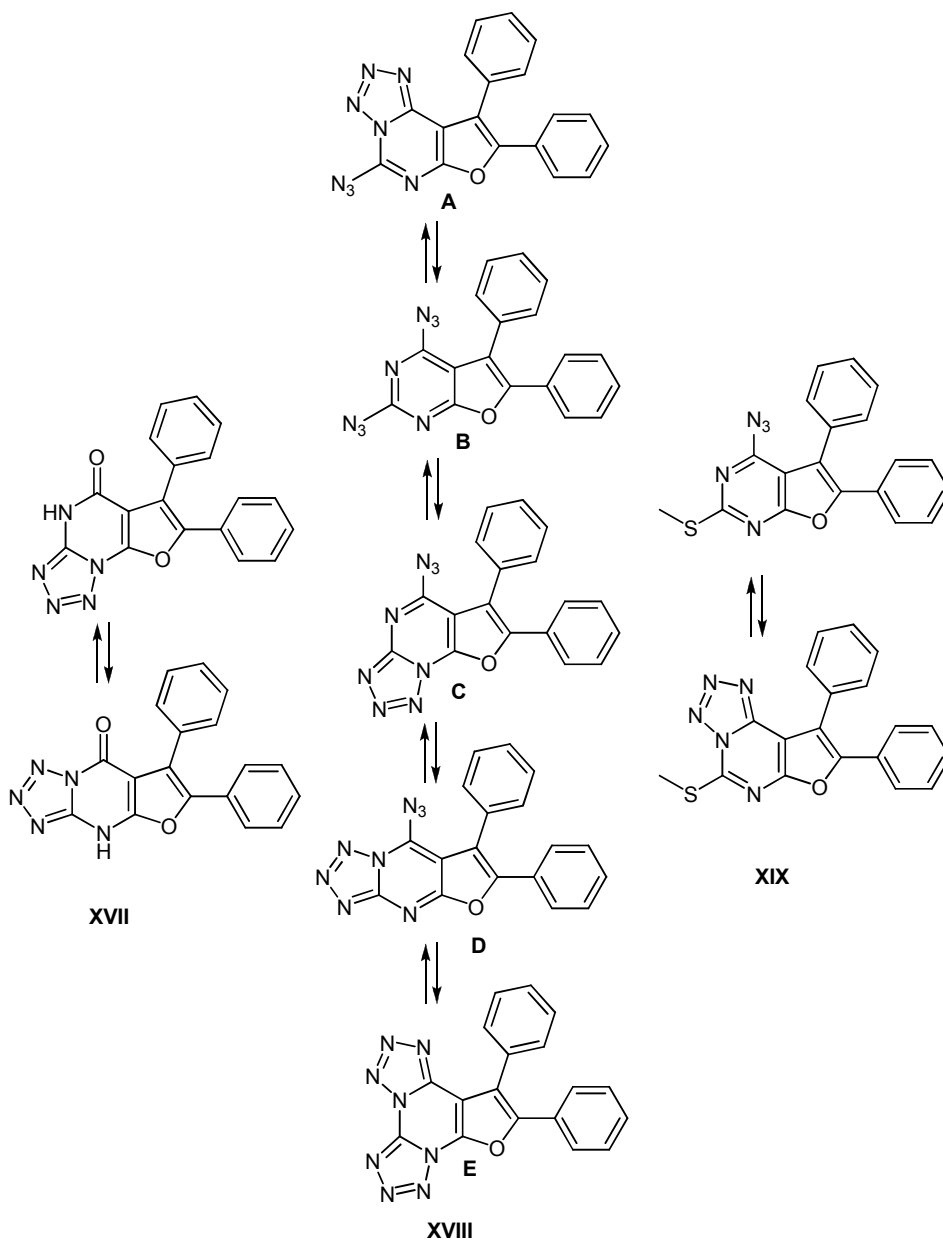
laboratorijoje anksčiau atliktais darbais [118], galima tikėtis, kad junginiai **XVII**, **XVIII** bei **XIX** tirpaluose gali egzistuoti tetrazolo-azidinėje pusiausvyroje.



E schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) *m*-CPBR, CH₂Cl₂, 0 °C, po to k.t.; (ii) POCl₃, Δ; (iii) NaN₃, DMSO, k.t.

Remiantis spektriniais duomenimis, junginys **XVII** egzistuoja tik tetrazolinėje formoje. Pagrindinis įrodymas yra IR spektre nestebima azidinei grupei būdinga sugerties juosta. Tai, kad IR spektre stebimos dvi karbonilinės grupės sugerties juostos ties 1686 bei 1679 cm⁻¹ galima paašškinti dviejų tetrazolinių formų: 6,7-difenilfuro[3,2-*c*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(4*H*)-ono (**XVII**) ir 6,7-difenilfuro[2,3-*d*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-8(4*H*)-ono (**XVIIa**) egzistavimą. ¹H BMR (DMSO-*d*₆) spektre stebimos aromatinių protonų smailės, o amidinio protono signalas yra labai išplitęs. Pastarasis faktas irgi suponuoja dviejų tetrazolinių formų egzistavimą. ¹³C BMR (DMSO-*d*₆) stebima 14 anglies smailių, panašu, kad abiejų formų anglies smailių poslinkiai sutampa. Užfiksuoti junginio **XVII** azidinės formos nepavyko, nes

nepoliniuose tirpikliuose (benzenas, chloroformas), kuriuose galėtume tikėtis azidinės formos, šis junginys nebuvo tirpus.



F schema. Galimos susidariusių junginių **XVIIa**, **XVIIIa**, **XIXa** tetrazolo-azidinės pusiausvyros formos.

5-Azido-6,7-difenilfuro[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidino (**XVIII**) ^1H BMR (CDCl_3) spektre stebimos tik fenilams būdingos protonų smailės, o ^{13}C BMR spektre – 14 anglies atomų smailių. Visgi, vertingiausia informacija apie struktūrą gaunama iš IR spektrinių duomenų. IR spektre tiek kietoje formoje, tiek ir benzeno bei chloroformo tirpaluose stebima tik viena azidinės grupės

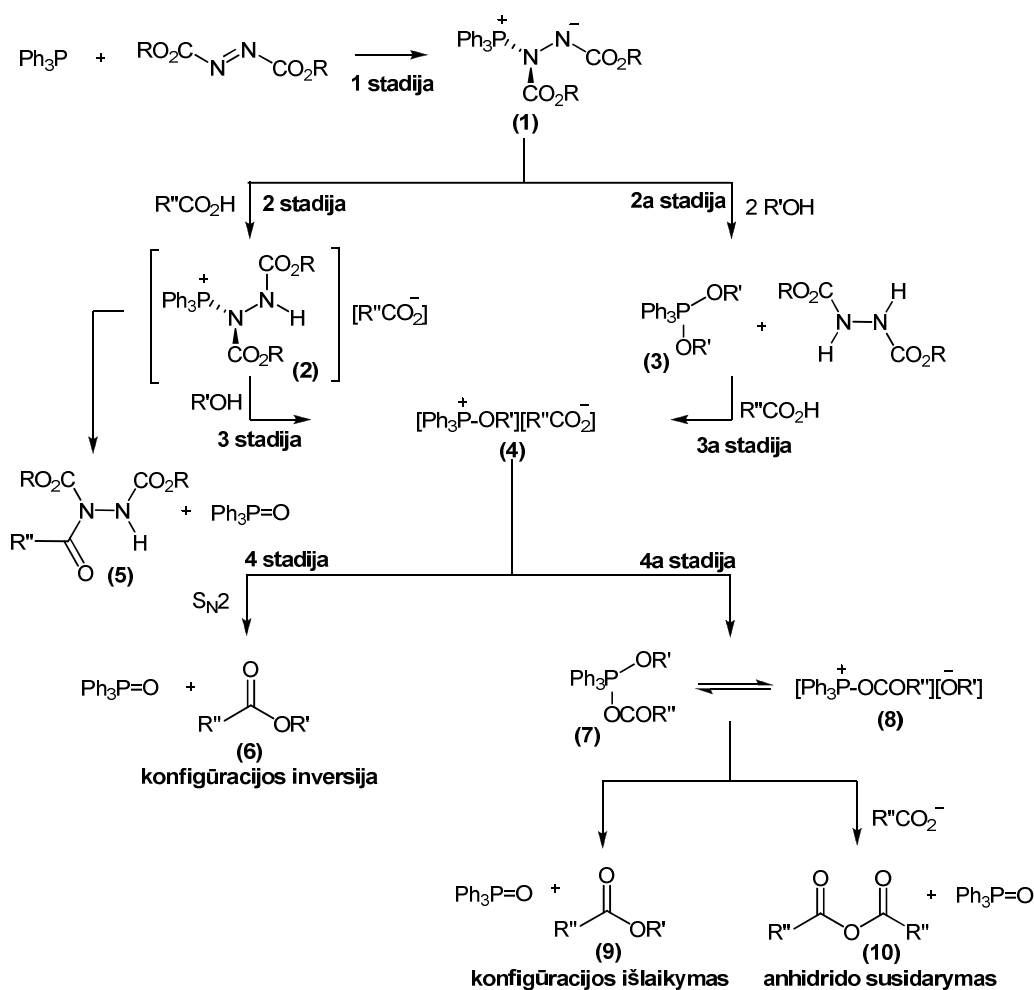
sugerties juosta ties 2133 cm^{-1} . Šie duomenys negali įrodyti, kuri struktūra egzistuoja **A**, **C** ar **D**, bet potencialios struktūros **B** ir **E** eliminuojasi. Detalesnei analizei reikėtų pasitelkti kvantomechaninius skaičiavimus, siekiant palyginti šių struktūrų energijas. Įdomu tai, kad ši tetrazolo-azidinė pusiausvyra gali būti ir nedinaminė. Štai literatūros šaltinyje [38] pateikiama 10,11-difenilfuro[2',3':4,5]pirimido[1,6-d:3,2-d]-1,2,3,4-bistetrazolo sintezė iš 2,4-dihidrazin-5,6-difenilfuro[2,3-d]pirimidino. Nors minėtame literatūros šaltinyje [38] nėra pateikiami junginio **E** ^1H ir ^{13}C BMR spektriniai duomenys, iš IR pateikto spektro matome, kad jų aprašytame junginyje nestebima azidinei grupei būdinga absorbcijos juosta. Labai skiriasi ir literatūroje aprašyto junginio, bei gauto produkto lydymosi temperatūros (**E** – $118\text{-}120\text{ }^\circ\text{C}$, mano susintetinto junginio **XVIII** – $154,5\text{-}157,5\text{ }^\circ\text{C}$).

Tuo tarpu junginio **XIX** protonų spektruose skirtinguose tirpikliuose ($\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 bei C_6D_6) stebimi dviejų junginių mišinio signalai. Remiantis SCH_3 grupės protonų signalais galime teigti, kad ^1H BMR ($\text{DMSO-}d_6$) spektre dominuoja tetrazolinė forma (88%) ties 2,89 (s, 3H, SCH_3) m.d., tačiau stebima ir azidinė forma (12%) ties 2,63 (s, 3H, SCH_3) m.d. Tuo tarpu ^1H BMR (CDCl_3) ir ^1H BMR (C_6H_6) spektruose vyrauja azidinė forma (60% ir 53% atitinkamai). Azidinei formai atitinkami SCH_3 grupės signalai stebimi ties 2,69 (CDCl_3) ir 2,33 (C_6D_6) m.d., o tetrazolo formai – ties 2,94 (CDCl_3) ir 2,12 (C_6D_6) m.d. IR spektruose tiek kietoje formoje, tiek chloroformo tirpale azidinės grupės sugerties juostos stebimos ties 2136 cm^{-1} (kieta forma); 2137 cm^{-1} (tirpale).

Siekiant susintetinti *per*-arilfuro[2,3-d]pirimidinus pasitelkus Huisgen-tipo cikloprijungimo (Click-chemija) reakcijas labai svarbu ištyrinėti junginių, dalyvaujančių šioje reakcijoje, tetrazolo-azidinę pusiausvyrą įvairiuose tirpikliuose. Pastaroji analizė leistų pasirinkti šioms reakcijoms tirpiklį, kuriame azidinės junginio formos yra daugiausiai, o tai pagreitintų reakciją su acetilenu bei kas dar svarbiau – leistų identifikuoti junginius, kurie egzistuoja tik tetrazolinėje formoje. Junginiai egzistuojantys tik tetrazolinėje formoje iš

karto gali būti atmesti, kaip nedalyvaujantys Huisgen-tipo cikloprisijungimo reakcijose.

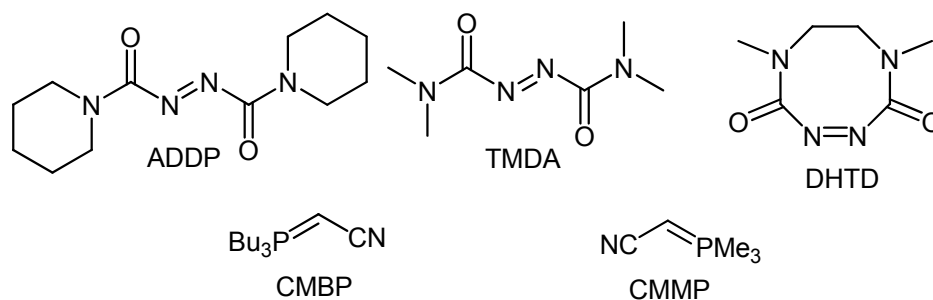
aspektus, vienas iš jų – produkto konfigūracijos išlaikymas arba inversija lyginant su pradiniu junginiu. Šis mechanizmas taip pat paaiškina ir kai kurių šalutinių produktų susidarymą. Pirma šios daugiapakopės reakcijos stadija yra betaino (1) susidarymas reaguojant TPP su DEAD arba jo analogu. Antra Mitsunobu reakcijos stadija priklauso nuo reagentų sudėjimo tvarkos. Jei į suformuoto betaino (1) tirpalą sudedamas rūgštinis komponentas – susiformuoja kompleksas (2), kuris reaguodamas su alkoholiu sudaro alkoksifosfonio druską (4). Komplexo (2) degradacija yra vieno iš pašalinių junginių (5) susidarymo priežastis. Tuo atveju, kai į betaino (1) tirpalą pirma sudedamas alkoholis – susidaro pentakoordinuotas fosforanas (3). Reakcijai vykstant keliu 2a, fosforanas (3) toliau reaguoja su Mitsunobu reakcijos rūgštiniu komponentu susidarant tai pačiai alkoksifosfonio druskai (4). Jei Mitsunobu reakcijoje dalyvauja optiškai grynas antrinis alkoholis, dažniausiai stebima gaunamo esterio chiralinio centro konfigūracijos inversija (6), šiuo atveju vyksta elementari alkoksifosfonio druskos (4) S_N2 reakcija. Konfigūracijos išlaikymo produkto išskyrimo metu, matyt, vyksta alkoksifosfonio druskos (4) persiformavimas į pentakoordinuotą fosforaną (7), o pastarasis gali būti pusiausvyroje su acilfosfonio druska (8). Alkoksido reakcijos su acilfosfonio jonu metu gaunamas produktas išlaiko pirminę chiralinio centro konfigūraciją (9). Acilfosfonio druskos (8) susiformavimas paaiškina ir anhidridų (10), kaip pašalinių produktų, susidarymą atliekant Mitsunobu reakciją.



2 paveikslas. Naujausia Mitsunobu reakcijos mechanizmo versija

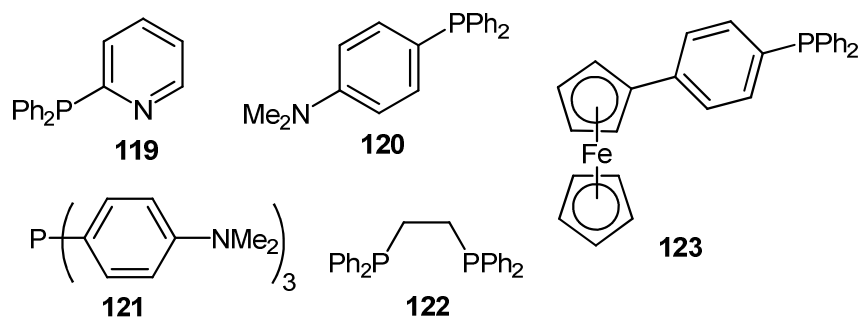
Išnagrinėjus Mitsunobu reakcijos mechanizmą, pasidaro aišku, kad šiai reakcijai įtaką gali turėti begalė veiksnių – nuo tirpiklio iki naudojamo azo-darinio elektrofiliškumo. Vienas iš esminių Mitsunobu reakcijos aspektų yra rūgštinio komponento pK_a reikšmė. Junginiai, kurių pK_a yra 11 arba mažesnė (karboksirūgštys, fenoliai, tioliai ir keletas kitų) dalyvauja Mitsunobu reakcijoje klasikinėmis sąlygomis. Betainas, inicijuojantis reakciją, šiuo atveju gaunamas reaguojant DEAD (arba DIAD) su trifenilfosfinu. Tais atvejais, kai rūgštinio komponento pK_a reikšmė didesnė nei 11, naudojamos kitos oksidacinės-redukcinės sistemos. Neblogai pasiteisino tributilfosfino ($n\text{-Bu}_3\text{P}$) kombinacija su azodikarboksamidais – 1,1'-(azodikarbonil)dipiperidinu (ADDP) [121] bei N,N,N',N' -tetrametilazodikarboksamidu (TMAD) [122, 123]. Tuo atveju, kai Mitsunobu reakcija vyksta lėtai, išskiriamas didelis kiekis oksadiazolo – intramolekulinės fosfino bei azo-darinio adukto reakcijos

produkto. Siekiant išvengti oksadiazolo susidarymo buvo sukurtas ciklinis DEAD analogas – 4,7-dimetil-3,5,7-heksahidro-1,2,4,7-tetrazocin-3,8-dionas (DHTD) [123]. Tuo tarpu C-C ryšio formavimui, dėl ypač didelio C-H rūgščių pKa, siūlomi cianmetiltrialkilfosforanai (CMBP bei CMMP), tačiau jų panaudojimas yra ribotas, nes išskiriama nemažai simetrinio dimero – atitinkamo eterio [123].



40 schema. Mitsunobu reakcijoje naudojami diazokarboksilatai.

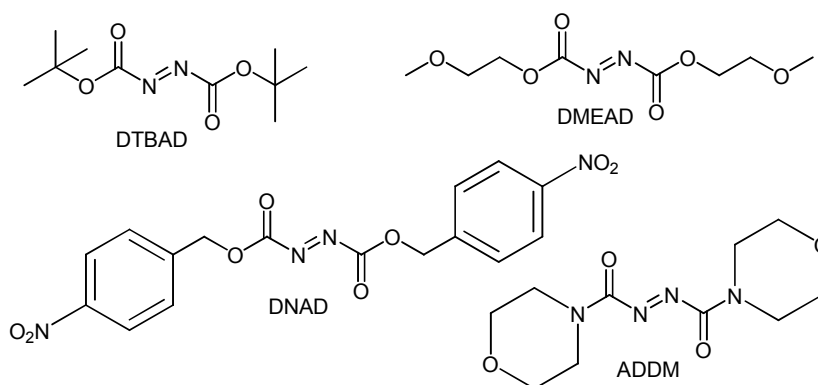
Vienas iš pagrindinių Mitsunobu reakcijos trūkumų – sintezės metu susidariusių šalutinių produktų (fosfino oksidų bei hidrazino darinių) pašalinimas. Kaip alternatyva dažniausiai naudojamiems TPP bei TBP, yra siūloma pasitelkti vandenyje ištirpinamus fosfinus [124-126] (difetil(2-piridil)fosfiną **119**, (4-dimetilaminofenil)difetilfosfiną **120** bei tris-(4-dimetilaminofenil)fosfiną **140**) arba naudoti 1,2-difetilfosfinitaną **141**, kurio oksidas yra ypač netirpus organiniuose tirpikliuose [127]. Literatūroje [128] yra aprašytas fosfinas **142**, kurio tirpumas įvairiuose tirpikliuose priklauso nuo geležies oksidacijos laipsnio, todėl susidarančio fosfino oksido pašalinimas yra daug paprastesnis.



41 schema. Mitsunobu reakcijoje naudojami fosfinai.

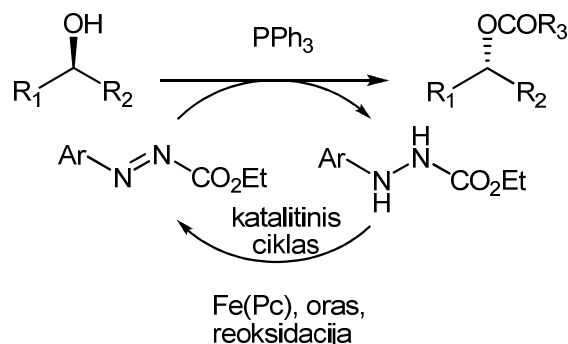
Dažniausiai Mitsunobu reakcijoje naudojamų diazodikarboksilatų DEAD bei DIAD redukcijos rezultato – hidrazinų darinių – pašalinimas taip

pat apriboja šios reakcijos pritaikymą organinėje chemijoje. Yra sukurta naujų azodarinių, kurių hidrazinai tirpsta vandenyje (DMEAD [129], ADDM [130]), rūgštinėse sąlygose suyra iki dujinių produktų DTBAD [126] ar pašalinami iš reakcijos mišinio filtruojant (DNAD) [131].



42 schema. Mitsunobu reakcijoje naudojami naujesni diazokarboksilatai.

Kita alternatyva – naudoti katalitinį (iki 10 mol%) kiekį DEAD, esant jodbenzeno acetatui kaip reoksidatoriui [132, 133] arba katalitinį kiekį etil-2-(3,4-dichlorfenil)hidrazinkarboksilato, esant katalitiniams kiekiui reoksidatoriaus - geležies ftalio cianino [134].



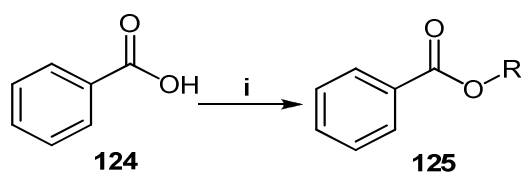
43 schema. Katalitinės Mitsunobu reakcijos schema.

Tirpikliu Mitsunobu reakcijoje ypač dažnai naudojamas tetrahidrofuranas (THF), tačiau literatūroje galima aptikti ir pavyzdžių, kai pasitelkiami kiti tirpikliai: toluenas, benzenas, dimetilformamidas, dietileteris, acetonitrilas, dichlormetanas bei 1,4-dioksanas.

Toliau pateikiama keliolika įvairių klasių junginių sintezės, pritaikant Mitsunobu reakciją, pavyzdžių.

2.1.1. C-O ryšio formavimas

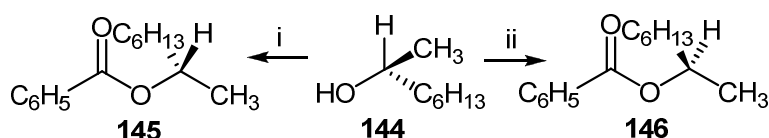
Pirminiai ir antriniai alkoholiai, reaguodami su įvairiomis karboksirūgštimis, esant diazodikarboksilato bei triaril- ar trialkilfosfino oksidacijos-redukcijos sistemai, sudaro įvairius esterius. 1967 metais naudojant TPP ir DEAD oksidacijos – redukcijos sistemą O. Mitsunobu ir M. Yamada susintetino esterius **125** iš atitinkamų alkoholių ir benzenkarboksirūgšties **124**. Tai buvo pirmasis, dabar jau atradėjo vardu vadinamos, reakcijos pavyzdys [119].



a) R = CH₂=CHCH₂; b) R = C₂H₅; c) R = *i*-C₃H₇.

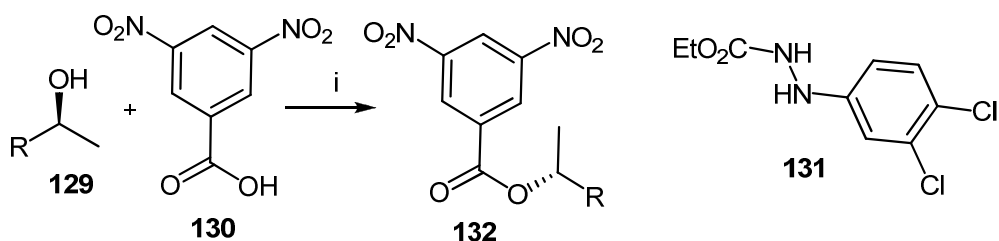
44 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DAED, ROH.

Mitsunobu reakciją galima taikyti sintetinant enantiomeriškai grynus esterius. (*S*)-2-oktanoliiui **126** reaguojant su benzoilchloridu, baze naudojant trietilaminą, susidaro (*S*)-oktan-2-il-benzoatas **127**, tuo tarpu, tam pačiam antriniam alkoholiui reaguojant su benzenkarboksirūgštimi Mitsunobu reakcijos sąlygomis, vyksta konfigūracijos inversija ir susidaro (*R*)-oktan-2-il-benzoatas **128** [135].



45 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) C₆H₅COCl, Et₃N; (ii) TPP, DEAD, C₆H₅COOH.

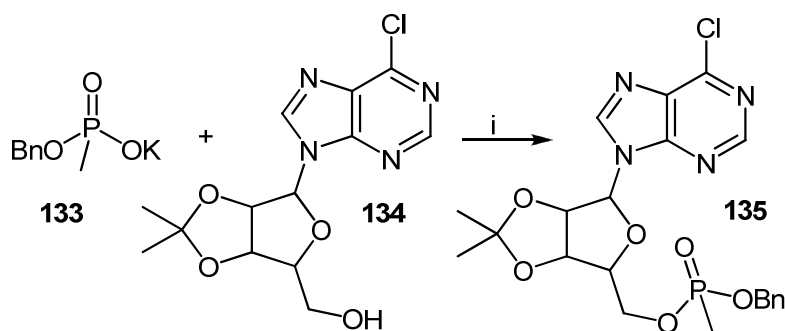
Paprastus bei enantomeriškai grynus esterius galima sintetinti pasitelkus ir katalitinę Mitsunobu reakciją [134]. Esterių sintezei autoriai pasirinko TPP ir etil-2-(3,4-dichlorfenil)hidrazinkarboksilato oksidacijos redukcijos sistemą, hidrazino darinio reoksidacijai buvo naudojamas katalitinis geležies ftalio cianino kiekis reoksiduojant oro deguonimi.



a: R = CO₂Et, b: R = C₆H₁₂.

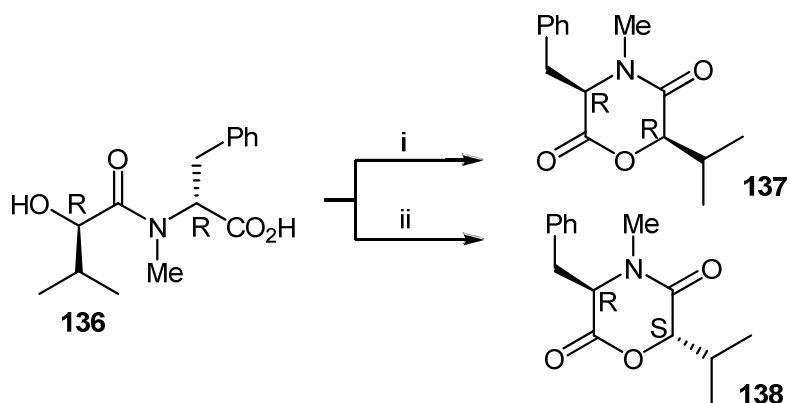
46 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) **131**, TTP, 5Å MS, THF, 65 °C.

Mitsunobu reakciją galima taikyti ir mineralinių deguoninių rūgščių esteriams sintetinti. M. Saady su kolegomis taiko Mitsunobu reakciją sintetinant nukleotidų darinius [136].



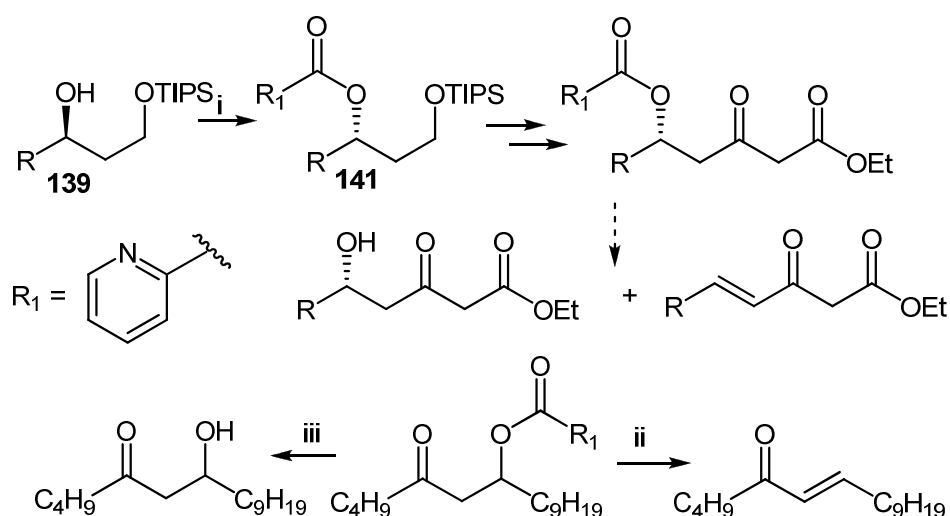
47 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, HBF₄, Py.

Sėkmingai atliekama ir intramolekulinė Mitsunobu esterifikacija. Andrew B. Hughes ir Marianne M. Sleebs pasiūlė Bassiatino (pasižymi antikoagulantiniu aktyvumu) bei jo stereoizomerų sintezės schemą, besiremiančią Mitsunobu reakcija. Šie autoriai pasiūlė metodiką leidžiančią kontroliuoti susidarančio produkto stereochemiją [137].



48 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD-THF sulašinti per 1-2 val.; (ii) TPP, DEAD-THF sulašinti per 10 min.

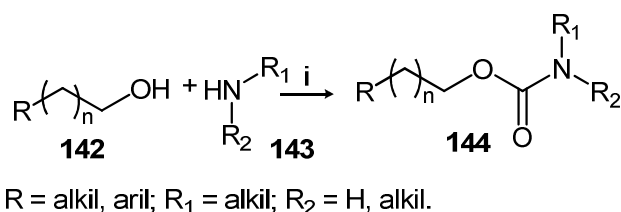
T. S. Sammakia ir J. S. Jacobs pasiūlė pikolino bei 6-metilpikolino rūgštis (**140**) naudoti siekiant pakeisti antrinių alkoholių chiralinio centro konfigūraciją. Pasitelkiant Mitsunobu reakciją gaunamas esteris dažniausiai turi priešingą pradiniam alkoholiui chiralinio centro konfigūraciją, todėl, atlikus šarminę hidrolizę, gaunamas chiralinio centro inversijos produktas. Tuo atveju, kai molekulėje yra bazėms jautrių funkcinė grupių, vietoj šarminės hidrolizės autoriai siūlo atlikti vario (II) acetato katalizuojamą gautų esterių metanolizę [138].



i = TPP, DEAD, pikolino rūgštis; ii = K_2CO_3 , MeOH; iii = $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, MeOH.

49 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, pikolino rūgštis (**140**); (ii) K_2CO_3 , MeOH; (iii) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, MeOH.

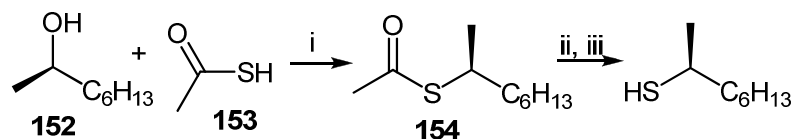
Mitsunobu reakcija taikoma ir sintetinant karbamatus **144**. Aminas bevandeniam sulfoksido veikiamas CO_2 , o susidariusi rūgštis yra geras Mitsunobu reakcijos substratas [139].



50 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, DMSO, CO_2 , 90-100 °C.

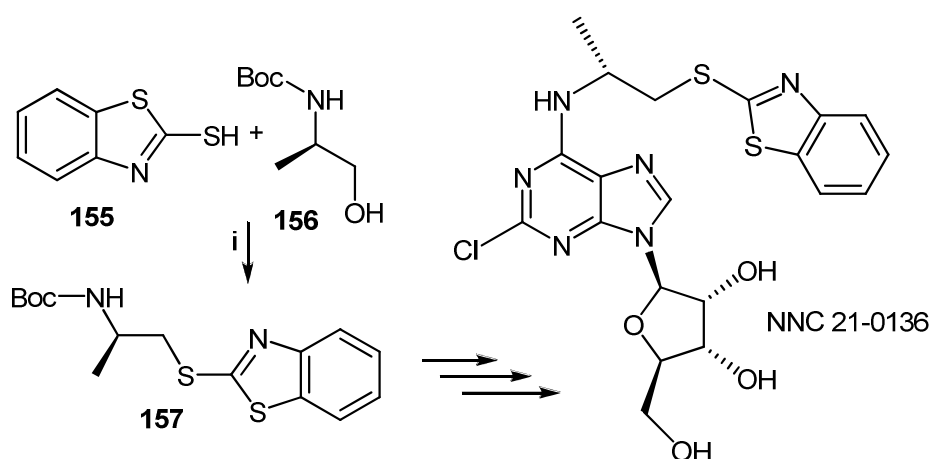
Mitsunobu reakcija yra vienas iš patogiausių būdų sintetinti fenileterius [140-142]. Tačiau S. D. Lepore ir Y. He pastebėjo, kad reakcijos su *ortho*-pakeistais fenoliais Mitsunobu sąlygomis vyksta daug lėčiau, o kai turime ypač

rūgštimi **153**, gautą *S*-esterį **154** redukuoti LiAlH₄, o susidariusį *O,S*-acetalį hidrolizuoti rūgščioje terpėje [145].



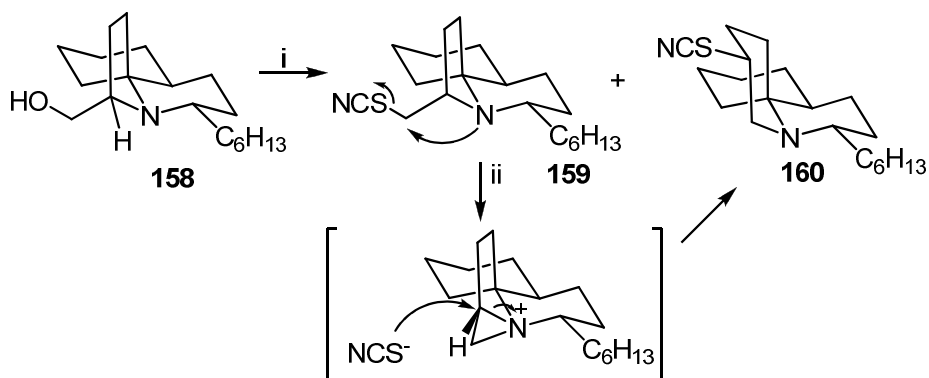
53 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DIAD, THF; (ii) LiAlH₄, N₂, eteris; (iii) HCl, H₂O.

Tioeterių sintezei dažniausiai pasitelkiamos įprastos Mitsunobu reakcijos sąlygos (DEAD su TPP). Adenozino A₁ receptoriaus agonisto NNC 21-0136, apsaugančio neuronus nuo apoptozės, vienoje iš pirmųjų sintezės stadijų pasitelkiama Mitsunobu reakcija. Rezultatai parodo, kad alkoholiniame komponente esantis Boc-amidas yra nereaktingas, kaip rūgštinis Mitsunobu reakcijos komponentas, todėl autoriai gera išveiga išskiria lauktą tioeterį **157**, o ne dviejų alkoholio molekulių kondensacijos produktą [146].



54 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, THF.

Mitsunobu reakcijos sąlygomis yra sintetinamas jūrinės kilmės alkaloidas (-)-fasikularinas (**160**). Šiuo atveju, hidroksigrupė keičiama rodanidu. Atliekant šią reakciją, susidaro du produktai – norimas alkaloidas **160** ir tarpinis junginys **159**, santykiu 1:1. Pastarasis acetonitrile po trijų parų kambario temperatūroje virsta reikiamu alkaloidu [147].

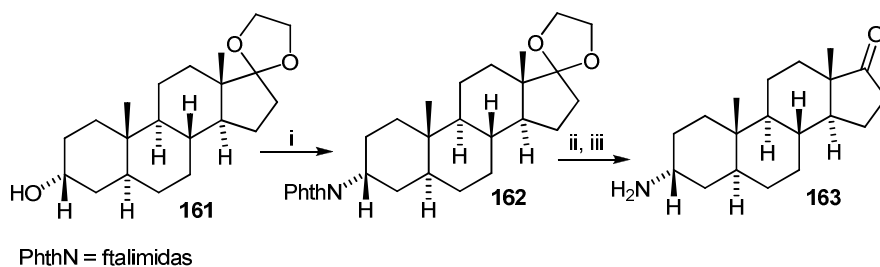


55 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, NH₄SCN, CH₂Cl₂; (ii) MeCN, k.t., 72 val.

2.1.3. C-N ryšio formavimas

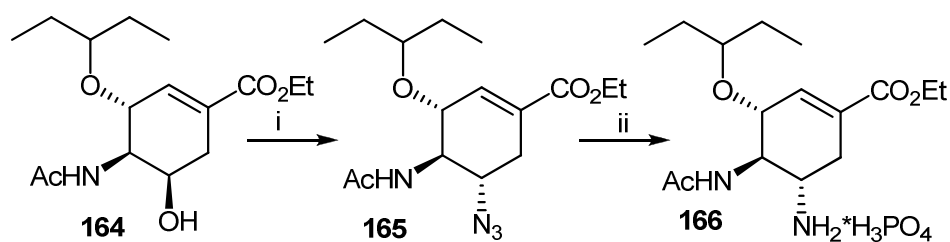
Aminai yra geri nukleofilai įprastose S_N reakcijose, tačiau Mitsunobu reakcijoje nukleofilas privalo pasižymėti ir rūgštinėmis savybėmis, o tai *N*-nukleofilams nėra būdinga.

Vienas iš populiariausių rūgštinių *N*-nukleofilų yra ftalimidas, jis yra sėkmingai pritaikytas pirminių aminų sintezėje. Atitinkamas halogenidas alkilinamas kalio ftalimidu, o gautas *N*-alkilftalimidas suardomas hidrazinu susidarant pirminiam aminui. Ftalimidų, kaip rūgštinių Mitsunobu reakcijos substratų, panaudojimas literatūroje dažnai sutinkamas sintetinant pirminius aminus [148, 149].



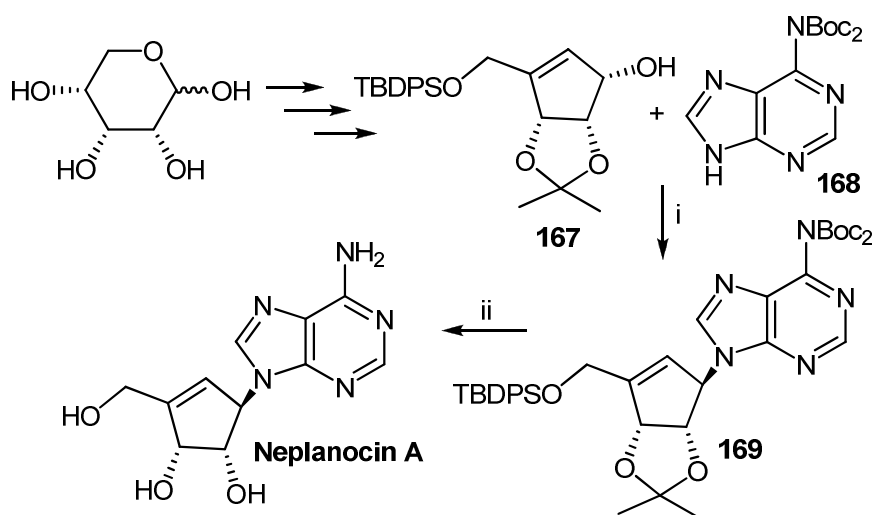
56 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, ftalimidas, THF; (ii) NH₂NH₂·H₂O, EtOH; (iii) 2N HCl, THF, acetonas.

Kitas rūgštinis *N*-nukleofilas yra azido rūgštis – šiuo atveju tinka įprastinės Mitsunobu reakcijos sąlygos [150]. Ypač sprogią azido rūgštį galima pakeisti trimetilsililazidu arba cinko azidu [151, 152].



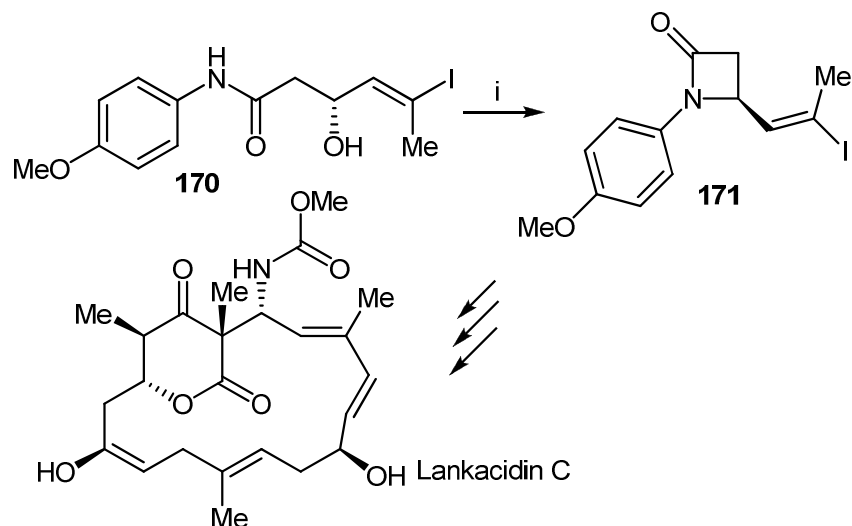
57 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, HN_3 ; (ii) H_2 , Lindlaro katalizatorius, H_3PO_4 , EtOH.

Literatūroje aptinkama pirolinio NH reakcija su alkoholiais. Dažniausiai ši reakcija naudojama įvairių nukleozidų sintezėje. Karbociklinio nukleozido Neplanocin A, pasižyminčio priešvirusiniu bei priešvėžiniu aktyvumu, viena iš paskutiniųjų sintezės stadijų atliekama pasitelkiant Mitsunobu reakciją. Bis-Boc-adeninas **168** reaguoja su karbocikliniu alkoholiu **167**, susiformuojant C-N ryšiui tarp šių fragmentų [153].



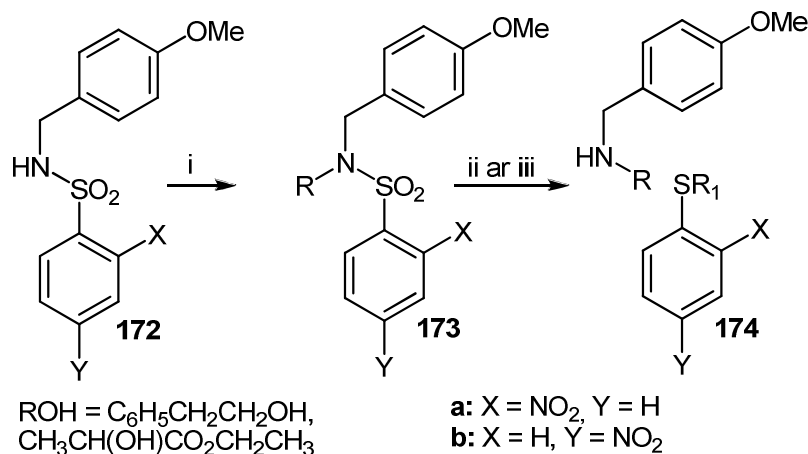
58 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DIAD, THF; (ii) TFA, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, MeOH.

Intramolekulinė Mitsunobu reakcija formuojant C-N ryšį sutinkama retai, vienas iš tokių pavyzdžių būtų keturnario laktamo **171** sintezė [154]. Šis laktamas yra tarpinis junginys sintetinant Lankacidin C, kuris pasižymi priešvėžinėmis savybėmis.



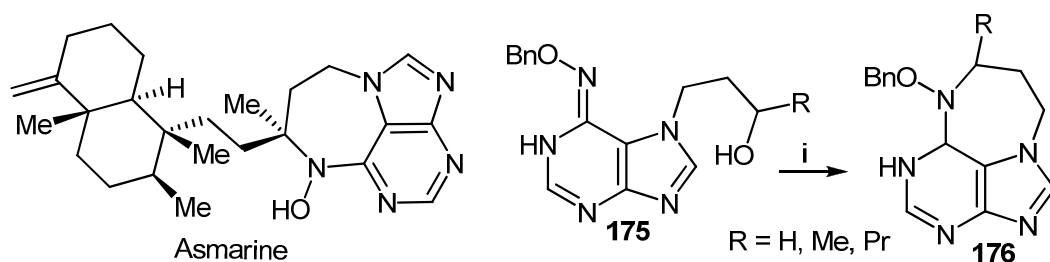
59 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD.

Siekiant padidinti amidų rūgštingumą galima pasitelkti sulfonrūgščių amidus. T. Fukuyama su kolegomis siūlo tokią antrinių aminių sintezės schemą – benzilaminų nozilatai Mitsunobu reakcijos sąlygomis reaguoja su alkoholiais, o gauto junginio nozilgrupė pašalinama veikiant tioliatais, deblokavimo reakcija, matyt, vyksta per Meisenheimerio kompleksą susidarymą [155].



60 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, ROH, CH₂Cl₂; (ii) PhS, K₂CO₃, DMF; (iii) HSCH₂CO₂H, LiOH, DMF.

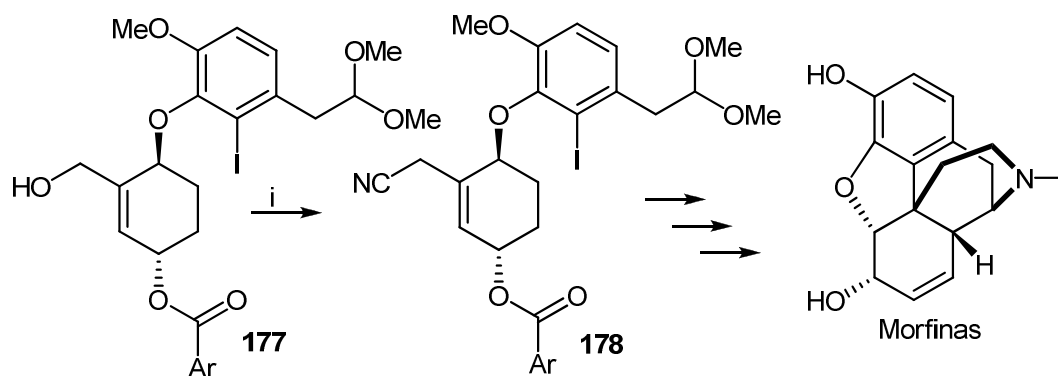
Literatūroje aptiktas įdomus *peri*-kondensuotos heterociklinės sistemos sintezės būdas taikant Mitsunobu reakciją. Jūrinės kilmės alkaloido Asmarine, pasižyminčio priešvėžiniu aktyvumu, heterociklinė sistema buvo suformuota atliekant intramolekulinę Mitsunobu reakciją, *N*-nukleofilu naudojant *O*-benziloksimą [156].



61 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DIAD, THF, 20-40 °C.

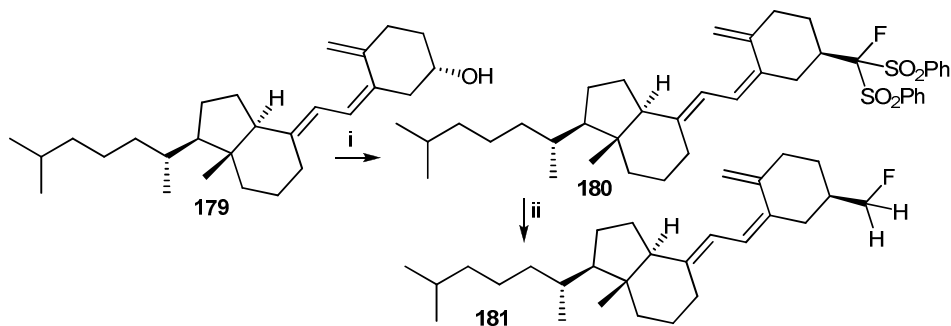
2.1.4. C-C ryšio formavimas

C-C ryšio formavimas Mitsunobu reakcijos sąlygomis yra daugiau išimtis, nei taisyklė. Iš principo vandenilio cianidas yra tinkamo pK_a rūgštinis nukleofilas, tačiau dėl suprantamų priežasčių paprastai naudojami acetono cianhidrinai. K. Uchida su kolegomis pateikia (\pm) morfino sintezę, kur Mitsunobu reakcijos sąlygomis hidroksigrupė keičiama karbonitrilu [157].



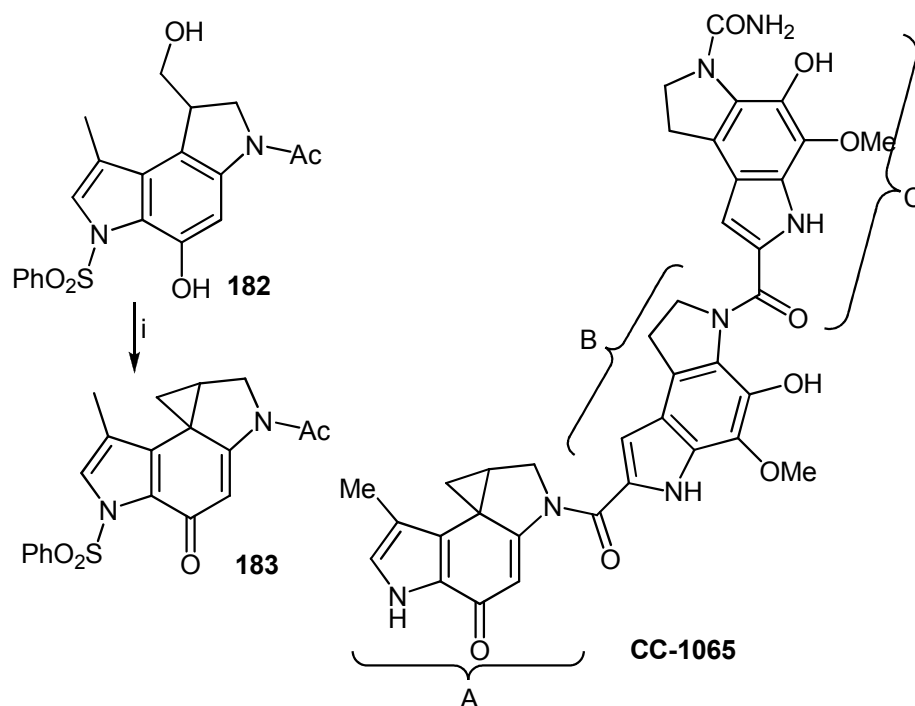
62 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, 2-hidroksi-2-metilpropanitrilas, toluenas.

Literatūros šaltinyje [158] pateikta monofluormetilinto Vitamino D₃ sintezė. C-C ryšys formuojamas pasitelkiant Mitsunobu reakciją, o rūgštinis komponentas šiuo atveju yra 1-fluor-bis-fenilsulfonilmetanas.



63 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DIAD, benzenas; (ii) Mg, MeOH, 0 °C.

Kaip ir C-N ryšio susidarymo atveju, intramolekulinės Mitsunobu reakcijos, esant palankiai junginio elektroninei sandarai, vyksta lengviau. P. Magnus ir T. Gallagher priešvėžinio agento CC-1065 fragmentą A sintetino pasitelkę intramolekulinę Mitsunobu reakciją [159]. Šiuo atveju, būtent fenolinis O-H įgalina C-C ryšio suformavimą.

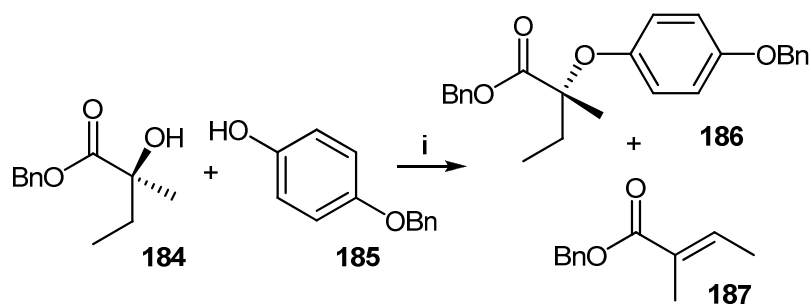


64 schema. *Sąlygos ir reagentai: (i) TPP, DEAD, THF.*

2.1.5. Tretiniai alkoholiai ir Mitsunobu reakcija

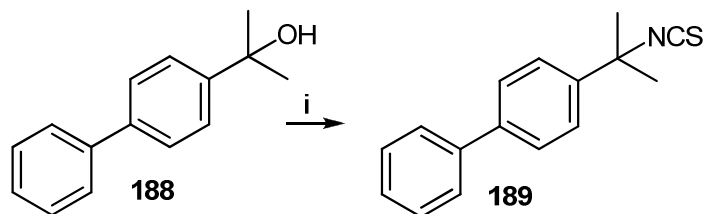
Mitsunobu reakcijoje substratais dažniausiai naudojami pirminiai bei antriniai alkoholiai, tačiau yra bent keli literatūriniai šaltiniai, kuriuose yra pateikta tretinių alkoholių Mitsunobu reakcijos su rūgštiniu komponentu pavyzdžių.

Y. J. Shi su kolegomis išskyrė fenileterius atlikdami Mitsunobu reakciją tarp chiralinių tretinių alkoholių **184** ir fenolio **185** neįprastai aukštoje temperatūroje. Deja, šios reakcijos metu buvo stebima ne tik Mitsunobu reakcija, bet ir eliminavimo produkto susidarymas **186** [160].



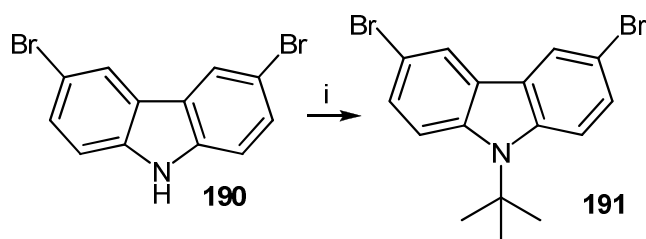
65 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DIAD, THF, 60-130 °C.

Literatūros šaltinyje [161] pateikta tretinio alkoholio reakcija su amonio rodanidu Mitsunobu sąlygomis, įdomu tai, kad reakcijos produktas – izotiocianatas, tuo tarpu reaguojant pirminiams bei antriniam alkoholiams išskiriamas tik tiocianatas **189**. Autoriai akcentuoja, jog reakcijose su amonio rodanidu labai svarbi reagentų sudėjimo tvarka.



66 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, NH₄SCN, MeCN.

Paskutinis literatūroje aptiktas tretinių alkoholių panaudojimo Mitsunobu reakcijoje pavyzdys - 9H-karbazolo **190** alkilinimas *tert*-butanoliu. Autoriai teigia, kad naudojant DEAD/TPP bei TMAD/TBP oksidacijos-redukcijos sistemas minėta reakcija visiškai nevyko. Alkilinimas pavyko tik pasitelkus CMMP [162].

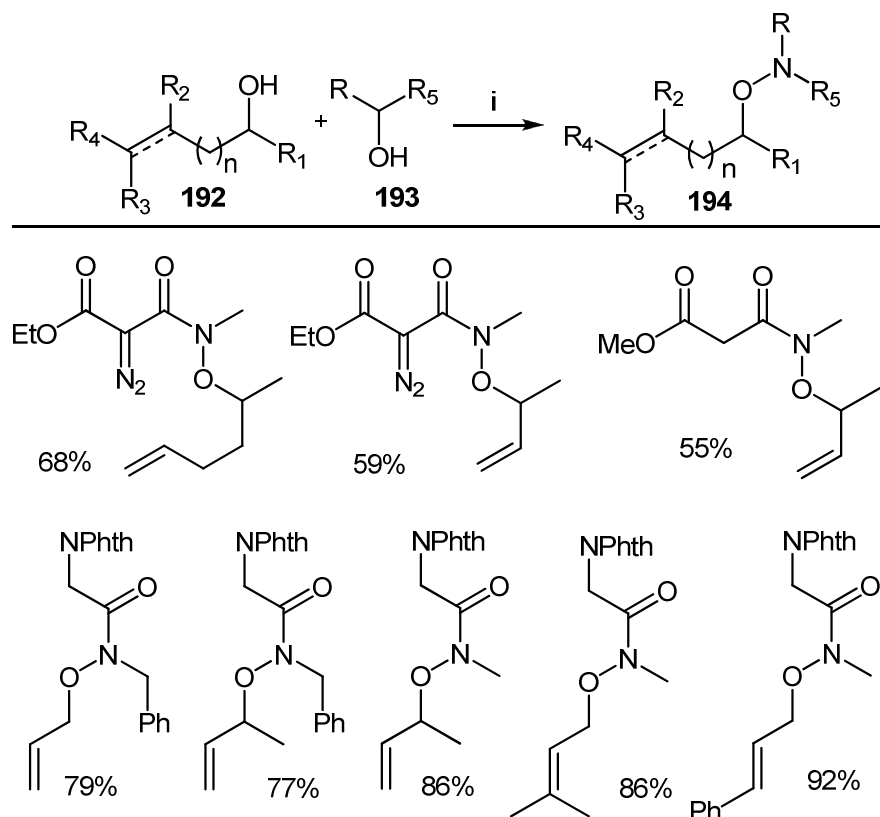


67 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) CMMP, *tert*-butanolis, toluenas, 110 °C.

2.1.6. Retesni Mitsunobu reakcijos pavyzdžiai

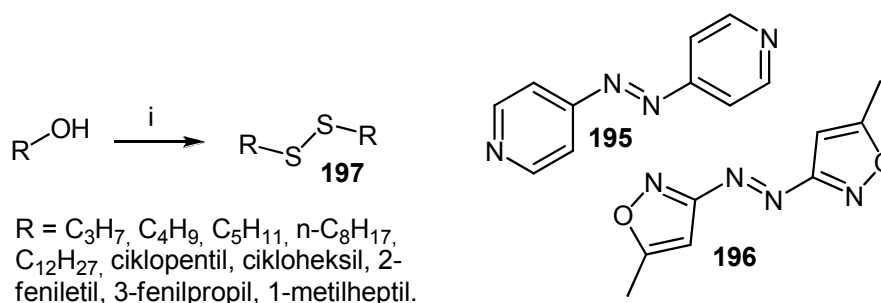
Literatūroje yra pavyzdžių, kada Mitsunobu reakcijos pagalba suformuojami junginiai, turintys N-O ryšį [163, 134, 164]. Šiuo atveju

rūgštiniais Mitsunobu reakcijos komponentais naudojami įvairūs *N*-hidroksi-*N*-alkilamidai.



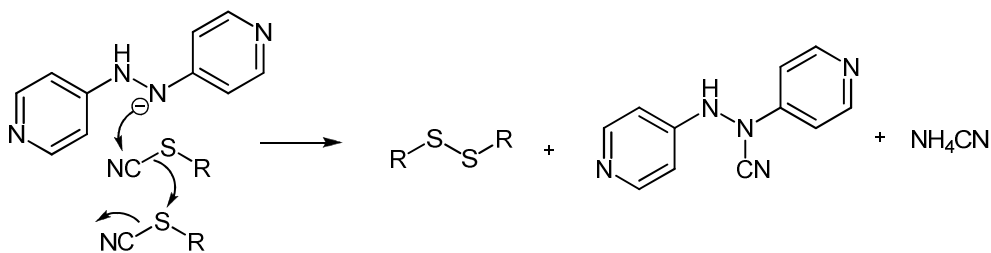
68 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) DTBAD, TPP, CH₂Cl₂, 0 °C, k.t., 16 val.

Kitas įdomus pavyzdys būtų simetrinių disulfidų **197** susidarymas Mitsunobu reakcijos sąlygomis [165]. Atliekant reakciją su amonio rodanidu, esant 4,4'-azopirimidinui **195** arba 5,5'-dimetil-3,3'-izooksazolui **196** susidaro simetriniai disulfidai.



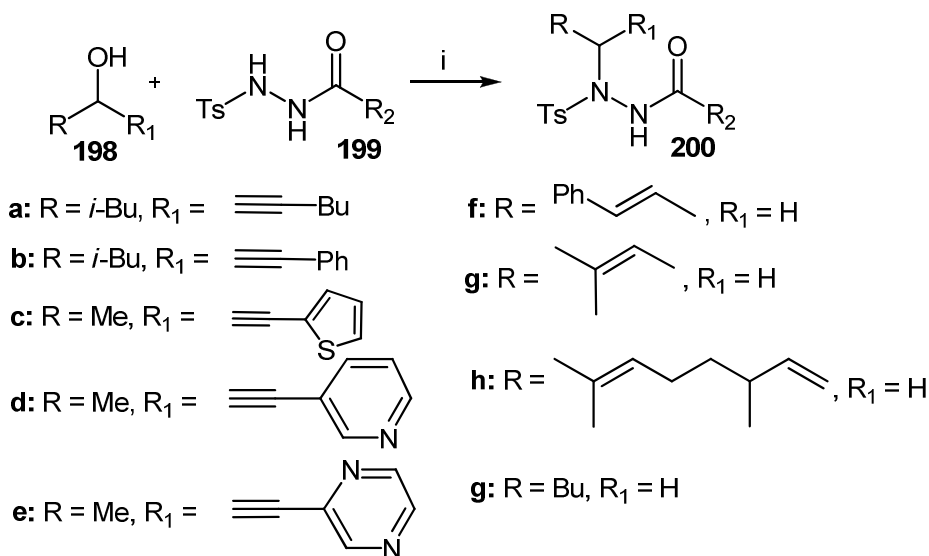
69 schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) karboksilatas, TPP, NH₄SCN, MeCN, 80 °C.

Mitsunobu reakcijos metu susidaręs rodanidas elgiasi kaip elektronų deficitinę sierą turintis substratas, o reakcijos metu susidaręs hidrazinas atakuoja susidariusio alkiltiocianato rodanidinę anglį taip paversdamas sieros atomą nukleofiliniu bei mielai atakuojančiu kitos molekulės rodanidinę sierą.



70 schema. Siūlomas reakcijos mechanizmas.

Mitsunobu reakcijos sąlygomis C-N ryšio formavimas yra gana plačiai paplitęs, tačiau šios reakcijos sąlygomis galima suformuoti ir C-N-N fragmentą. D. G. Dunfordas su kolegomis alkilino metil- bei *t*-butil-2-tozilhidrazinkarboksilatus ir *N'*-acetiltozilhidraziną Mitsunobu reakcijos sąlygomis, susidarę hidrazino aduktai gauti geromis (64-91 %) išeigomis [166].

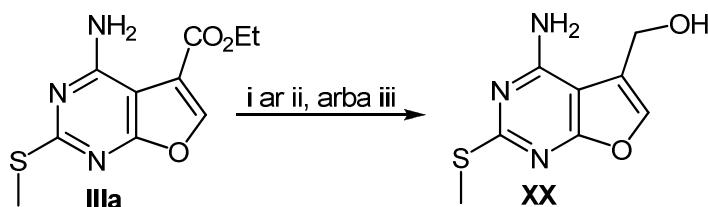


71 schema. Sąlygos ir reagentai: (i) TPP, DIAD, THF.

Taigi, Mitsunobu reakciją galima pasitelkti sintetinant įvairius esterius, ciklinius bei neciklinius fenileterius, aminos, azidus, cianidus, tiocianatus, tioesterius, tioeterius, laktamus, laktonus. Šiuo metu ši reakcija taikoma sintetinant įvairius heterociklinius junginius, optiškai aktyvias medžiagas, steroidus, alkaloidus, karbohidratus, nukleozidus, simetrinius disulfidus, *N-O* darinius, įvairias fiziologiškai aktyvias medžiagas.

2.2. 5-Arilaminometilfuro[2,3-*d*]pirimidinų sintezė

Mitsunobu reakcijos alkoholinis komponentas buvo sintetintas hidrinant etil-4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato (**IIIa**) esterinę grupę LiAlH₄ tetrahidrofurane. Pilna pradinio junginio konversija chromatografiškai buvo stebima jau po 20-30 min., tačiau buvo susidurta su (4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metanolio (**XX**) išskyrimo iš reakcijos mišinio problema. Alkoholis **XX** iš reakcijos mišinio buvo išskirtas atliekant nepertraukiamą ekstrakciją Soksleto aparatu, tačiau tai užtruko apie savaitę ir išeiga buvo tik vidutinė – 42%. Todėl pasirodė tikslinga tobulinti sintezės sąlygas ir ieškoti kitų išskyrimo iš reakcijos mišinio būdų.



G schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) LiAlH₄, THF, k.t., nepetraukiama ekstrakcija CH₂Cl₂; (ii) LiAlH₄, THF, - 10 °C, sotus NH₄Cl; (iii) LiAlH₄, THF, - 50 °C, sotus NH₄Cl.

Susidariusio alkoholio **XX** struktūrą patvirtina spektriniai duomenys. (4-Amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metanolio (**XX**) ¹H BMR (DMSO-*d*₆) spektre stebimas metilengrupės protonų dubletas ties 4,59 m.d. (d, *J* = 4,2 Hz, 2H) bei hidroksigrupės tripletas ties 5,93 m.d. (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), taip pat stebimi ir kiti signalai būdingi šiam junginiui. ¹³C BMR spektre stebimos 8 smailės. IR spektre stebimi amino bei hidroksigrupių 3340-3178 cm⁻¹ sugerties juostos, tuo tarpu esterinės grupės sugerties juosta nebestebima.

Optimizuojant produkto išskyrimo iš reakcijos mišinio sąlygas buvo išbandyta keletas metodų, taikomų atliekant reakcijas su LiAlH₄. Neutralizuojant reakcijos mišinį vandeniu iškrenta produkto bei neorganinių druskų nuosėdos – tolimesnis gryninimas vykdant nepertraukiamą ekstrakciją yra neracionalus laiko atžvilgiu, tuo tarpu naudojant druskos rūgštį – protonizuojasi produkto aminogrupė ir išeigos tesiekia keliolika procentų. Rūgštimi naudojant amonio chloridą, buvo susidurta su tomis pačiomis

problemomis, kaip ir neutralizuojant vandeniu. Apibendrinus literatūroje aprašytus metodus, buvo sukurtas puikus išskyrimo metodas. Neutralizavimui naudojant sotų amonio chlorido tirpalą tetrahidrofuranas išsūdomas iš vandens, džiovinamas, nugarinamas, o susidaręs produktas perkristalinamas. Reakcijas atliekant iš kiekių neviršijančių 0,5 g pradinio junginio, produkto išeigos siekė apie 50%, o laiko sąnaudos išskyrimui buvo sumažintos iki keliasdešimt minučių. Šis alkoholis yra vienas iš pradinių junginių, todėl buvo siekiama sukurti sintezės metodiką, tinkančią bent 10 g pradinio junginio. Atliekant sintezę pagal aukščiau aprašytą metodiką iš didesnių kiekių (1-8 g), visada būdavo gaunamas pradinio junginio ir produkto mišinys. Tada buvo nuspręsta reakciją atlikti žymiai žemesnėje temperatūroje. Geriausi rezultatai (virš 65% išeiga) gauti redukciją atliekant tetrahidofurane, LiAlH_4 perteklių (1,5 ekv.) sudedant į $-50\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūros reakcijos mišinį ir palaipsniui atšildant iki k.t.

Rūgštiniai Mitsunobu reakcijos komponentai – įvairūs sulfonamidai – buvo sintetinti pagal bendrą metodiką, analogišką aprašytai literatūroje [167]. Anilinai, baze naudojant piridiną, reagavo su atitinkamu sulfonilchloridu dichlormetane sudarydami sulfonamidus **XXIa-j**, **XXIIa-j**, bei **XXXIIIa**.

Gautų mezilanilinų ir nozilanilinų išeigos siekė 48-93%, išskyrus *N*-(2-nitrofenil)metansulfonamidą (**XXIg**) bei *N*-(2,6-diizopropilfenil)metansulfonamidą (**XXII**) – šių junginių išeigos buvo tik 11 ir 25% atitinkamai. *N*-mezil-2-nitroanilino (**XXIg**) išeigą pagerinti galima iki 51% baze naudojant 4-*N,N*-dimetilaminopiridiną [42]. Reikia pastebėti, kad ypač elektronų deficitinių bei steriškai ekranuotų anilinų **XXIe,g,j**, **XXIIe,j** mezilinimas bei nozilinimas vyko ilgiau – dvi paras. Kai kurie sintetinti metan- bei 4-nitrofenilsulfonamidai yra literatūroje minimi junginiai, išskyrus *N*-(bifenil-4-il)metansulfonamidą (**XXII**), *N*-(2,6-diizopropilfenil)metansulfonamidą (**XXIIj**), *N*-(2,5-dimetoksifenil)-4-nitrobenzensulfonamidą (**XXb**), *N*-(2,5-dichlorfenil)-4-nitrobenzensulfonamidą (**XXIIe**) bei *N*-(2,6-diizopropilfenil)-4-nitrobenzensulfonamidą (**XXIIj**). Mezildarinių **XXII** bei **XXIj** struktūras patvirtina spektriniai duomenys. Junginių ^1H BMR (CDCl_3) spektruose stebimi mezilgrupės protonų signalai

ties 3,10 m.d. (**XXIi**) ir 3,12 m.d. (**XXIj**) atitinkamai bei NH protono signalai ties 6,78 m.d. (**XXIi**) ir 6,09 m.d. (**XXIj**) srityje. Šių junginių IR spektre stebimos NH sugerties juostos ties 3254 cm^{-1} (**XXIi**) ir 3262 cm^{-1} (**XXIj**) bei sulfonamidinės grupės sugerties juostos ties 1322 cm^{-1} (**XXIi**) ir 1318 cm^{-1} (**XXIj**). Nozildarinių **XXIIb,e,j** struktūras patvirtina šie spektriniai duomenys: ^1H BMR (CDCl_3) spektre stebimi *para* aromatinių protonų dubletai ties 9,97 ir 8,28 m.d. (**XXIIb**); 8,00 ir 8,35 m.d. (**XXIIe**); 7,99 ir 8,36 m.d. (**XXIIj**). Šių junginių IR spektruose stebimi NO_2 grupės asimetriniai valentiniai svyravimai 1536-1532, bei simetriniai – $1348\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$ srityje. Visų šių naujai susintetintų junginių susidarymą patvirtina ir elementinės analizės duomenys. *N*-(2,5-dimetoksifenil)metansulfonamidas (**XXIb**) literatūroje žinomas kaip tarpinis junginys sintetinant PTPazės inhibicija pasižyminčio Dephostatin'o analogus, tačiau literatūroje [168] neaprašomi nei šio junginio spektriniai duomenys, nei fizikinės konstantos, todėl eksperimentinėje dalyje pateikiami šio junginio spektriniai duomenys.

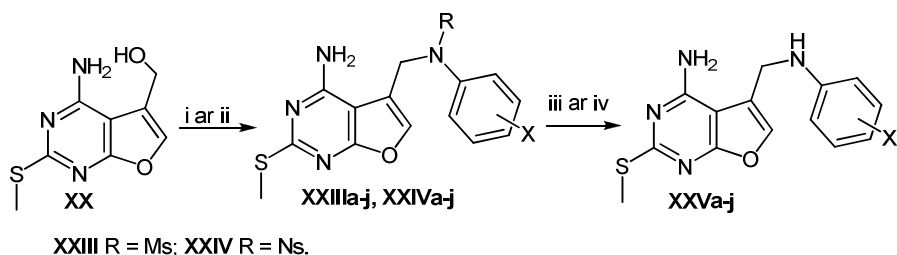
4 lentelė. Sulfanilidų išėigos.

Eil. Nr	X	Junginys XXI , išėiga (%)	Junginys XXII , išėiga (%)
1	H	XXIa (73)	XXIIa (93)
2	2,5-(MeO)	XXIb (59)	XXIIb (65)
3	4-Ac	XXIc (74)	XXIIc (84)
4	4-Cl	XXId (73)	XXIId (70)
5	2,5-Cl ₂	XXIe (61)*	XXIIe (61)*
6	3,4,5-(MeO) ₃	XXIf (82)	XXIIIf (92)
7	2-NO ₂	XXIg (11)*	XXIIg (41)**
8	2,3-(-CH=CH-) ₂	XXIh (61)	XXIIh (73)
9	4-Ph	XXIi (78)	XXIIi (76)
10	2,6-(<i>i</i> -Pr) ₂	XXIj (25)*	XXIIj (49)*

* Reakcijos trukmė 48 val.; ** Reakcijos sąlygos: Py, DMAP, 60 °C.

Darbo metu buvo ištirtos bei optimizuotos Mitsunobu reakcijos tarp įvairių sulfonilidų ir (4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metanolio

(XX). Alkoholui reaguojant su *N*-mezil- bei *N*-nozilarilaminais Mitsunobu reakcijos sąlygomis susidaro atitinkami 5-amilaminometilfuro[2,3-*d*]pirimidinai **XXIIIa-j**, **XXIVa-j**.



H schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, *N*-mezilanilinai **XXIa-j**, THF, 0 °C, po to k.t.; (ii) TPP, DEAD, *N*-nozilanilinai **XXIIa-j**, THF, 0 °C, po to k.t.; (iii) HBr, AcOH, PhOH, k.t., 10 d. (metodas A); (iv) HSCH₂COOH, LiOH·H₂O, DMF, k.t., (metodas B).

Tiriant šias reakcijas buvo nustatyta, kad reakcijų eigą lemia reagentų sudėjimo tvarka ir koncentracija. Pavyzdžiui, jei reakcijos metu alkoholį (0,1 g) naudosome ištirpintą 8 mL THF, o ne suspensiją THF (4 mL), reakcijos trukmė prailgėja 2-3 kartus, ir pilna konversija sunkiai pasiekama.

Pilna alkoholio konversija pasiekama, kai reagentai sudedami tokia tvarka: į atšaldytą (0 °C) trifenilfosfino tirpalą THF, sulašinamas DEAD, o po 10 minučių sulašinamas atitinkamas sulfonilido tirpalas THF, o dar po 10 minučių sulašinama alkoholio suspensija THF. Taip pat buvo nustatyta, kad THF prieš reakciją turi būti nudistiliuotas nuo LiAlH₄, priešingu atveju mažėja susidariusio produkto išeiga arba reakcija visiškai nevyksta.

Kita problema, su kuria paprastai susiduriama atliekant Mitsunobu reakciją, susidariusių trifenilfosfino oksido bei redukuoto DEAD pašalinimas. Šią problemą, dėl mažo susidarančių tikslinių produktų tirpumo, pavyko išspręsti gana lengvai. Išsodinant produktą iš reakcijos mišinio nedideliu kiekiu vandens, didžioji dalis trifenilfosfino oksido lieka tirpale. Nuosėdos papildomai praplaunamos dietileteriu. Kai kuriais atvejais ¹H BMR spektre vis dar stebimi DEAD-H₂ pėdsakai, tačiau perkristalinius medžiagą jų nebelieka.

Mitsunobu reakcijos metu susidariusių mezil- bei nozildarinių išeigos pateiktos 5 lentelėje. Susidariusių nozildarinių **XXIV** išeigos yra didesnės, nei atitinkamų mezildarinių **XXIII**. Taip pat pastebėta, kad nei Mitsunobu reakcijos greitis, nei šių reakcijų išeigos nepriklauso nuo pakaitų, esančių

anilino fragmente, elektroninių efektų, tačiau labai priklauso nuo sterinio ekranavimo. Pavyzdžiui, 2,6-diizopropildarinių **XXIIIj**, **XXIVj** išeigos siekia 29%, 53%. Tai pat mažesnės išeigos gautos ir junginių, turinčių *orto*-padėtyje didelius pakaitus (**XXIIIe**, **XXIIIh**).

5 lentelė. *N*-mezil-, *N*-nozildarinių bei 4-amino-5-(arilaminometil)-2-(metiltio)furo[2,3-*d*]pirimidinų išeigos.

Eil. Nr.	X	Junginio XXIII išeiga (%)	Junginio XXIV išeiga (%)	Junginio XXV išeiga ^a (%)
1	H	XXIIIa (73)	XXIVa (82)	XXVa (75)
2	2,5-(MeO)	XXIIIb (60)	XXIVb (83)	XXVb (77)
3	4-Ac	XXIIIc (78)	XXIVc (78)	XXVc (78)
4	4-Cl	XXIII d (58)	XXIVd (74)	XXVd (60)
5	2,5-Cl ₂	XXIIIe (44)	XXIVe (73)	XXVe (58)
6	3,4,5-(MeO) ₃	XXIII f (79)	XXIVf (84)	XXVf (70)
7	2-NO ₂	XXIIIg (72)	XXIVg (61)	XXVg (63)
8	2,3-(-CH=CH-) ₂	XXIIIh (46)	XXIVh (79)	XXVh (63)
9	4-Ph	XXIIIi (62)	XXIVi (77)	XXVi (61)
10	2,6-(<i>i</i> -Pr) ₂	XXIIIj (29)	XXIVj (53)	XXVj (34)

^a sulfongrupės deblokavimas atliktas pagal metodą B.

Susidariusių mezil- bei nozilfuro[2,3-*d*]darinių struktūras patvirtina spektrinės bei elementinės analizės duomenys. ¹H BMR (DMSO-*d*₆) spektre daugumos Mitsunobu reakcijos mezildarinių (**XXIIIa-d,f,g,i**) SO₂CH₃ grupės protonų signalai stebimi ties 3,19-3,24 m.d., tuo tarpu likusių junginių (**XXIIIe,h,j**) SO₂CH₃ grupės protonų signalai stebimi greta tirpiklyje esančio vandens signalo (ties 3,33-3,34 m.d). Nozildarinių ¹H BMR (DMSO-*d*₆) spektre stebimi *para*-aromatinio fragmento protonų signalai 7,90-8,52 m.d. srityje. Daugumos Mitsunobu reakcijos produktų metilengrupės protonų smailės stebimos ties 4,76-5,06 m.d. (s, 2H), o junginių **XXIIIe,h**, **XXIVe,g,h** metilengrupės protonai nėra ekvivalentiški – ¹H BMR spektruose stebima AB sistema – tai apsunkinto sukimosi, apie C-C ryšį dėl sterinių faktorių, rezultatas. Susidariusių junginių ¹H BMR spektruose stebimi ir kiti šioms struktūroms būdingi signalai (amino grupės signalas yra labai išplitęs ir beveik

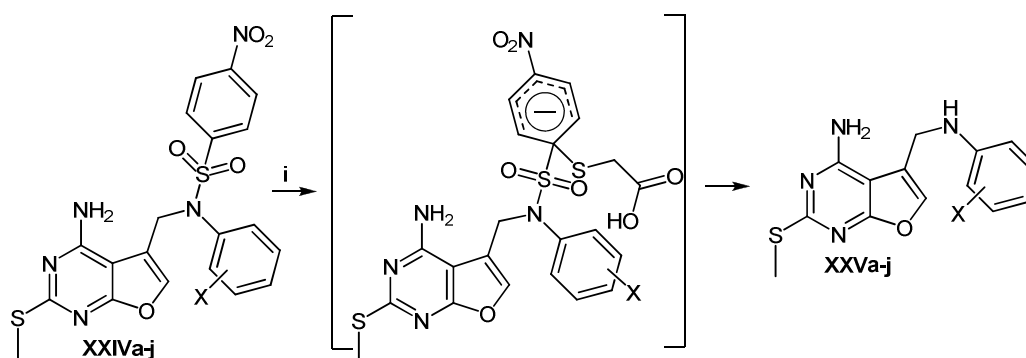
visais atvejais persiklojęs su aromatinio fragmento protonų signalais, tuo tarpu junginio **XXIIIj** ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) signalas yra persiklojęs su DMSO signalais). Šių junginių ^{13}C BMR spektruose ties 37-39,3 m.d. stebimos mezilgrupės anglies smailės. Junginyje **XXIIIj** mezilgrupės anglies atomo smailė persikloja su DMSO signalais, tai buvo įrodyta užrašius junginio **XXIIIj** COSY (C-H) spektrą. Iš pastarojo paaiškėjo, kad junginio **XXIIIj** izopropilgrupių metilai yra neekvivalentiški – skiriasi tiek protonų, tiek anglies atomų cheminiai poslinkiai. ^{13}C BMR spektruose stebimų smailių skaičius atitinka šių junginių anglies atomų skaičiui. Visų Mitsunobu reakcijos produktų IR spektruose stebimos charakteringos sulfonamidinės grupės sugerties juostos ties 1332-1352 cm^{-1} .

Siekiant vieno iš tikslų – sukurti efektyvią 4-amino-5-(arilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės schemą – buvo atlikti sulfonilgrupių pašalinimo reakcijų tyrimai. Mezilgrupę buvo bandoma pašalinti HBr acto rūgštyje arba RedAl™. HBr acto rūgštyje galima taikyti norint pašalinti mezilgrupę, tačiau tik tuo atveju, jei junginiai neturi rūgštims jautrių funkcinių grupių (**XXVa** išeiga – 76%; **XXVi** išeiga – 61%). Šis metodas nepasiteisino junginiams, turintiems metoksigrupes (**XXIIIb** bei **XXIIIc**) – tarp išskirtų junginių buvo fenolines OH grupes turinčių produktų. Šis metodas laiko atžvilgiu yra nelabai priimtinas (reakcija užtrunka iki 2-jų savaičių).

Literatūroje [169] buvo aprašytas apsauginės metansulfongrupės pašalinimas naudojant Red-Al™, todėl buvo nuspręsta išbandyti šį metodą ir 5-(arilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezėje. Deblokuojant junginio **XXIIIa** mezilgrupę Red-Al™ tetrahidrofurane jau po valandos stebima pilna pradinio junginio konversija, tačiau išskiriant produktą iš reakcijos mišinio buvo susidurta su problemomis. Išskirto junginio ^1H BMR spektras buvo panašus į **XXVa** junginio spektrą, tačiau gautų smailių plotis buvo labai didelis, o spektre nebestebima ne tik mezilgrupės protonų smailė, bet ir NH protono signalas. Šio junginio tirpumas įvairiuose tirpikliuose buvo žymiai blogesnis, nei junginio **XXVa**. Manoma, kad susiformuoja sunkiai suardomas (nepavyko

suardyti nei su EDTA, nei su metilendiaminu) intramolekulinis aliuminio kompleksas tarp dviejų amino grupių.

Susidūrus su mezilgrupės deblokavimo apribojimais buvo išbandytos kitų, literatūroje dažniau minimų, apsauginių grupių pašalinimo sąlygos. Nozilgrupė buvo sėkmingai pašalinta švelniomis sąlygomis (DMF, tioglikolio rūgštis, LiOH, k.t.) 58-78% išeigomis, išskyrus junginį **XXVj** išeiga tik 34%. Nozilgrupės pašalinimas vyksta per Meisenheimerio kompleksą [155].

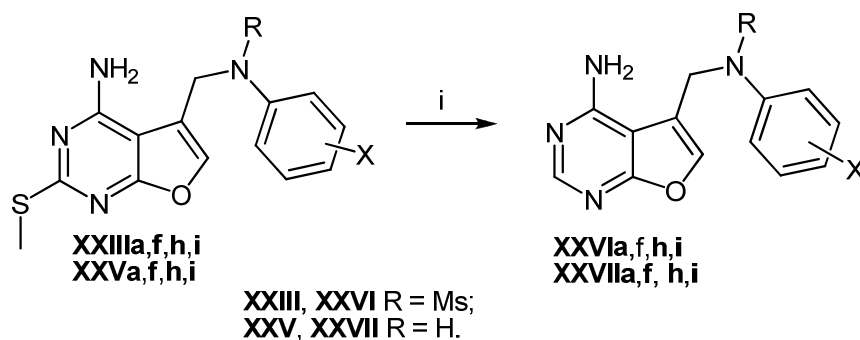


I schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) HSCH₂COOH, LiOH·H₂O, DMF, k.t.

Susidariusių 4-amino-5-(arilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidinų **XXVa-j**, struktūras patvirtina ¹H BMR (DMSO-*d*₆) spektre stebimi NH grupės signalai (5,72-7,03 m.d. srityje). Junginių **XXVa-d** bei **XXVh-j** metilengrupės signalų dubletai stebimi 3,96-4,51 m.d. srityje, o likusių junginių **XXVe-g** metilengrupės platūs singletai stebimi 4,27-4,72 m.d. srityje. Šių junginių ¹³C BMR spektre metilengrupės anglies signalas pasislenka į stipresnius magnetinius laukus lyginant su pradiniais junginiais. IR spektruose aiškiai stebimos NH grupės sugerties juostos.

2,4-Diaminopirimidino fragmentas dažniausiai sutinkamas DHFR inhibitorių struktūrose, tačiau kiti folio rūgšties ciklo inhibitoriai nebūtinai privalo turėti aminogrupę 2-padėtyje. Atsiradus galimybei ištirti kai kurių junginių priešvėžinį aktyvumą, buvo nuspręsta įvertinti gautų 5-arilaminometiltiofuro[2,3-*d*]pirimidino darinių priešvėžinį aktyvumą prieš kai kurias vėžines ląsteles. Siekiant išplėsti tiriamų junginių skaičių ir įvertinti pakaito 2-oje padėtyje įtaką aktyvumui, buvo susintetinti junginiai ir **XXVIa,f,h,i** bei **XXVIIa,f,h,i**. Susidariusių junginių struktūras patvirtina spektriniai duomenys: ¹H BMR spektruose nebestebimas metilgrupės signalas

ties 2,41-2,48 m.d., tačiau silpnesniuose laukuose 8,15-8,20 m.d. srityje stebimas 2-os padėties protono signalas. ^{13}C BMR spektre taip pat nebelieka metiltiogrupės anglies atomo signalo ir spektre stebimos visos konkrečiam junginiui būdingos anglies atomų smailės. Masės spektrai patvirtina susidariusių junginių struktūras.

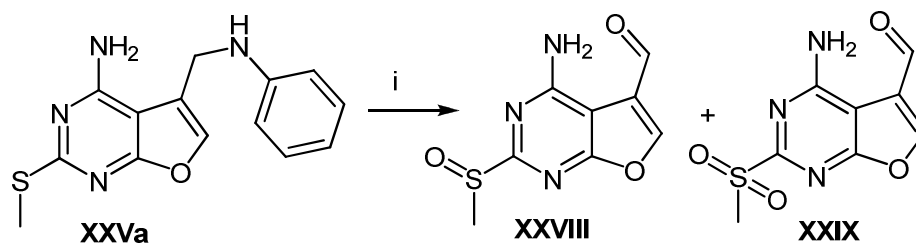


J schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) Renėjus nikelis, MeOH, Δ .

Priešvėžinis aktyvumas buvo tirtas La Lagunos universitete, Ispanijoje, vadovaujant dr. José m. Padrónui, doc. dr. Ingos Čikotienės dėka. Deja, tirtų 5-amilaminometilfuro[2,3-*d*]pirimidinų dariniai (**XXIIIa,f,h,i**; **XXVa,f,h,i**; **XXVIa,f,h,i**; **XXVIIa,f,h,i**) aktyvumu prieš vėžinių ląstelių grupes: A2780 (kiaušidžių), HBL-100 (krūties), HeLa (gimdos kaklelio), SW1573 (plaučių), T-47D (krūties) ir WiDr (gaubtinės žarnos) nepasižymėjo. Vertinant retrospektyviai, būtų buvę tikslingiau tyrimus atlikti su konkrečiais folio rūgšties ciklo fermentais, o ne su tirtomis vėžinėmis ląstelėmis. Pastaruoju atveju didelį vaidmenį vaidina ir junginio gebėjimas iš terpės įsiskverbti į ląstelę.

Ieškant galimybių funkcionalizuoti antrą padėtį įvairiais nukleofilais, pirmiausiai buvo atliekama metilgrupės oksidacija *m*-CPBR iki sulfonų. Oksiduojant 2-metiltio-((5-fenilamino)metil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminą **XXVa** *m*-CPBR pertekliumi (> 3 ekv.) buvo išskirtas 4-amino-2-(metilsulfinil) ir 4-amino-2-(metilsulfonil)furo[2,3-*d*]pirimidin-5-karboaldehydų mišinys. Produktų mišinys buvo identifikuotas iš ^1H BMR ir IR spektrų. Protonų spektre stebimi šie signalai: SOCH_3 ties 2,85 m.d., SO_2CH_3 – 3,35 m.d. ir du aldehydinės grupės protonų signalai ties 9,97 bei 9,99 m.d. IR spektre stebimos aminogrupės ($3385\text{-}3136\text{ cm}^{-1}$) ir dvi karbonilinės grupės 1674 ir 1641 cm^{-1}

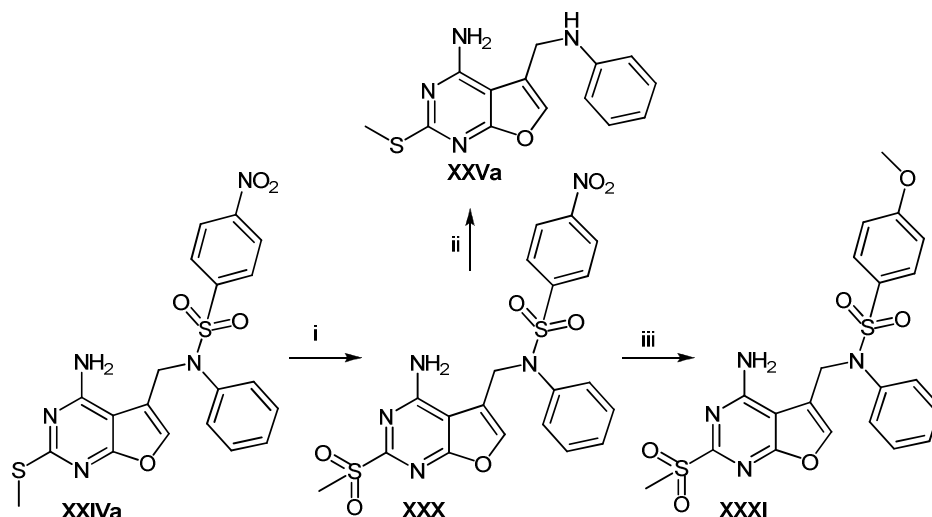
sugerties juostos. Atlikus literatūros apžvalgą, tokios reakcijos analogų nepavyko surasti. Tęsiant tyrimus šia linkme – tokia reakcija galėtų tapti patogi įrankiu organinėje sintezėje maskuojant aldehidinę grupę pasitelkus redukcinį amininimą.



J schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) *m*-CPBR, CH₂Cl₂, k.t.

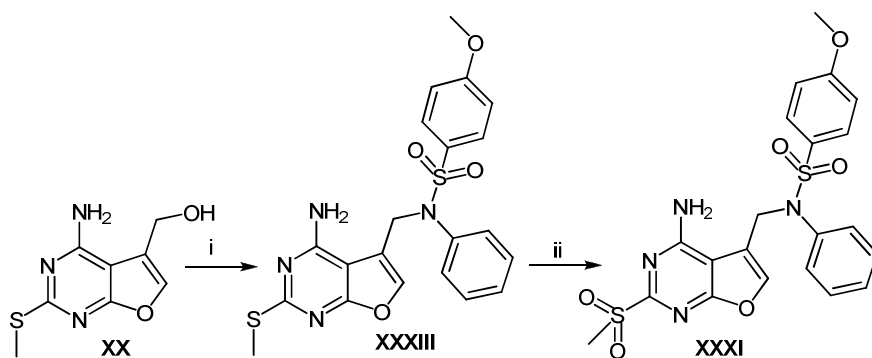
Nepavykus suoksiduoti furopirimidin-4-amino **XXVa** metiltiogrupės iki sulfono, buvo viliamasi, kad pavyks suoksiduoti *N*-sulfonildarinį **XXXa**, nes elektronų deficitinis anilino fragmento azoto atomas turėtų būti atsparesnis oksidacijai. Oksiduojant *N*-({4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il}metil)-*N*-fenil-4-nitrobenzensulfonamidą **XXIVa** *m*-CPBR metiltiogrupė buvo suoksiduota iki metilsulfondarinio **XXX** gera išeiga (89%). Tiek spektriniai duomenys (¹H BMR spektre SO₂CH₃ signalas stebimas silpnesniuose magnetiniuose laukose nei SCH₃), tiek elementinės analizės rezultatai patvirtina susidariusio junginio struktūrą.

Atliekant junginio **XXX** nozilgrupės deblokavimą pagal metodiką B (aprašytą 67, 107 puslapiuose), taikytą furopirimidinaminams **XXV** gauti, buvo išskirtas jau anksčiau susintetintas junginys **XXVa**. Toks rezultatas nebuvo visiškai netikėtas, nes tioglikolio rūgštis gali redukuoti sulfinil- bei sulfonilgrupes. Užrašytas gauto junginio protonų spektras buvo analogiškas anksčiau susintetintam junginiui **XXVa**.



K schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) *m*-CPBR, CH₂Cl₂, k.t.; (ii) HSCH₂COOH, LiOH·H₂O, DMF, k.t.; (iii) NaOMe, HMPA, k.t.

Pastangos atlikti 2-metilsulfonylgrupės nukleofilinį pakeitimą prieš nozilgrupės deblokavimą davė netikėtą rezultatą. Junginį **XXX** veikiant įvairiais nukleofilais (amoniakui, *n*-butilaminu, natrio ftalimidu, urotropinu bei natrio metoksidu) metanolyje bei tetrahidrofurane reakcija nevyko – buvo išskirtas pradinis junginys **XXX**. Tuo tarpu *N*-({4-amino-2-(metilsulfonyl)furo[2,3-*d*]pirimidin-5-il}metil)-*N*-fenil-4-nitrobenzensulfonamidui (**XXX**) reaguojant su natrio metoksido pertekliumi (3 ekv.) HMPA kambario temperatūroje buvo išskirtas ne 2-metoksipakeistas furo[2,3-*d*]pirimidinas, o junginys, kuriame ¹H BMR spektro duomenimis išlieka metilsulfonylgrupė (3,32 m.d.) bei atsiranda metoksigrupės signalas ties 3,90 m.d. Pirma aiškesnė nuoroda iš spektrinių duomenų apie tai, kas atsitiko, buvo *para*-aromatinių protonų dubletų poslinkis į stipresnius magnetinius laukus (pradinio junginio 7,98 (d, ³*J* = 8,7 Hz, 2H, ArH) ir 8,50 (d, ³*J* = 8,7 Hz, 2H, ArH) m.d.; produkto – 7,20 (d, ³*J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H) ir 7,63 (d, ³*J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H) m.d. Prielaida, kad nitrogrupę pakeitė metoksigrupė, buvo patvirtinta atlikus junginio **XXXI** alternatyvią sintezę.



L schema. *Sąlygos ir reagentai:* (i) TPP, DEAD, *N*-fenil-4-metoksibenzensulfonamidas (**XXXIIa**) THF, 0 °C, 0 °C, po to k.t.; (ii) *m*-CPBR, CH₂Cl₂, k.t.

Apibendrinant galima teigti, kad pasiūlyta 5-(arilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidinų sintezės schema išplečia Mitsunobu reakcijos taikymą ir iš principo, turėtų būti nesunkiai pasitelkiama ne tik alkoholių funkcionalizavimui arilamino struktūriniu fragmentu, bet ir antrinių aminių sintezėje apskritai.

EKSPERIMENTINĖ DALIS

Reakcijų eiga buvo sekama plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant TLC Silica gel 60 F254 (Merck) plokšteles.

^1H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti spektrometrais Varian Inova 300 (300 MHz ir 75 MHz atitinkamai) arba Bruker 400 (400 MHz ir 100 MHz atitinkamai) CDCl_3 arba $\text{DMSO}-d_6$ tirpaluose. Signalų cheminiai poslinkiai pateikti δ (TMS) skalėje (m.d.).

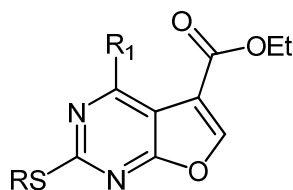
IR spektrai užrašyti spektrofotometru FT-IR Spektrum BX II (Perkin Elmer) kalio bromide.

Lydymosi temperatūros nustatytos Thermo Scientific 9100 aparatu, atviruose kapiliaruose.

Junginių elementinės analizės atliktos Thermo Scientific Flash 2000 aparatu.

Masių spektrai buvo užrašyti didelės skiriamosios gebos masės spektrometru Agilent 6230 TOF (ESI).

Bendra etil-4-pakeistų furo[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatų sintezės metodika



3,4 mmol atitinkamo pirimidin-4-ono suberiama į 4 mL dimetilformamido ir supilama 3,4 mmol 90 % etilbrompiruvato. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Produktas išsodinamas vandeniui, filtruojamas, plaunamas dietileteriu ir kristalinamas.

Etil-4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatas (IIIa)

Reakcija atlikta iš 57,7 mmol 6-amino-2-metiltiopirimidin-4(3*H*)-ono (**Ia**)

Išeiga: 11,8 g (81%); lyd.t 167-168,5 °C (acetonas + H_2O).

IR (KBr): 3370, 3295, 3142 cm^{-1} (NH); 1702 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,42 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); 2,60 (s, 3H, SCH_3); 4,41 (k, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2); 5,80 (s, 1H, NH); 7,91 (s, 1H, NH); 7,97 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,4; 14,5; 61,9; 95,1; 114,2; 145,8; 158,2; 164,1; 168,3; 169,6.

DEPT (45°) (75 MHz, CDCl_3): 14,3; 14,5; 62,0; 145,8.

Elementinė analizė $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (253,28). Apsk.: C, 47,42; H, 4,38; N, 16,59.

Rasta: C, 47,61; H, 4,46; N, 16,79.

Etil-4-amino-2-benziltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatas (IIIb)

Išėiga: 0,65 g (58%); lyd.t. 184–185 °C (benzenas).

IR (KBr): 3381, 3297 cm^{-1} (NH_2); 1708 cm^{-1} (C=O).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,34 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); 4,42 (k, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2); 4,46 (s, 2H, SCH_2); 5,60 (s, 1H, NH); 7,25–7,38 (m, 3H, Ar-H); 7,46–7,52 (m, 2H, Ar-H); 7,92 (s, 1H, NH); 7,98 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,5; 35,6; 62,0; 95,5; 114,3; 127,4; 128,7; 129,4; 137,9; 145,8; 158,4; 164,0; 168,3; 168,7.

DEPT (45°) (75 MHz, CDCl_3): 14,5; 35,6; 62,0; 127,4; 128,7; 129,4; 145,9.

Elementinė analizė $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (329,37). Apsk.: C, 58,34; H, 4,59; N, 12,76.

Rasta: C, 58,74; H, 4,73; N, 12,45.

Etil-2-metiltio-4-okso-3,4-dihidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatas (IV)

Išėiga: 0,45 g (49%); lyd.t. 235-238 °C (*i*-PrOH)

IR (KBr): 1714, 1680 cm^{-1} (C=O).

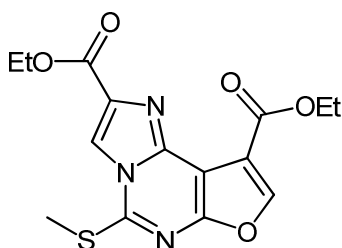
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,30 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); 2,55 (s, 3H, SCH_3); 4,27 (k, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2); 8,37 (s, 1H, CH); 12,93 (pl.s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 13,7; 14,8; 61,2; 100,8; 116,4; 146,7; 158,0; 161,6; 161,7; 166,3.

Elementinė analizė $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (254,04). Apsk.: C, 47,24; H, 3,96. Rasta: C, 47,51; H, 3,90.

Dietil-5-metiltiofuro[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2,9-dikarboksilatas

(Va)



0,25 g (0,99 mmol) etil-4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato (**IIIa**) suberiama į 50 mL *o*-ksileno. Tada sulašinama 0,149 mL (0,23 g, 1,20 mmol) etilbrompiruvato. Mišinys su Dino-Starko atšaka virinamas 9 val.. Po to *o*-ksilenas pašalinamas rotaciniu garintuvu, likutis kristalinamas.

Išėiga: 0,15 g (43%); lyd.t. 215–216,5°C (benzenas).

IR (KBr): 1712, 1703 cm^{-1} (C=O).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,49 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,54 (t, $^3J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3); 2,89 (s, 3H, SCH_3); 4,46–4,55 (m, 4H, 2CH_2); 8,22 (s, 1H, CH); 8,28 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 14,19; 14,26; 14,29; 61,4; 61,5; 100,6; 115,0; 115,9; 138,0; 141,5; 146,5; 149,5; 157,1; 161,6; 162,7.

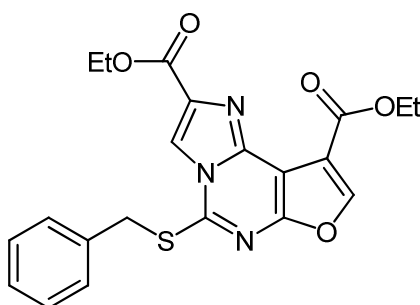
DEPT (45°) (75 MHz, CDCl_3): 14,4; 14,5; 61,7; 61,8; 115,2; 146,8.

Elementinė analizė $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (349,36). Apsk.: C, 51,57; H, 4,33; N, 12,03.

Rasta: C, 51,43; H, 4,24; N, 11,85.

Dietil-5-benziltiofuro[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pirimidin-2,9-dikarboksilatas

(Vb)



0,2 g (0,61 mmol) etil-4-amino-2-benziltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato (**IIIb**) suberiama į 50 mL *o*-ksileno. Tada sulašinama 0,093 mL (0,144 g, 0,66 mmol) 90 % etilbrompiruvato. Mišinys su Dino-Starko atšaka virinamas 2 val. Tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu, likutis tirpinamas metanolyje, susidariusios nuosėdos filtruojamos ir kristalinamos.

Išga: 0,12 g (45%); lyd.t. 154–155 °C (metanolis).

IR (KBr): 1739, 1713 cm⁻¹ (C=O).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,48 (t, ³*J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃); 1,54 (t, ³*J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃); 4,42–4,56 (m, 4H, 2CH₂); 4,74 (s, 2H, CH₂S); 7,35–7,42 (m, 3H, Ar-H); 7,50–7,56 (m, 2H, Ar-H); 8,24 (s, 1H, CH); 8,25 (s, 1H, CH).

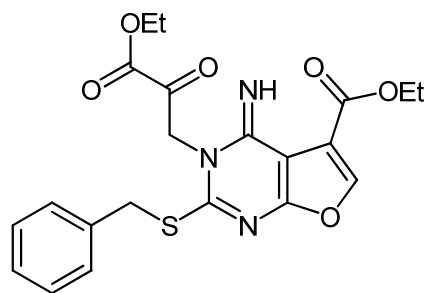
¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,4; 14,5; 36,4; 61,7; 61,8; 101,2; 115,3; 116,1; 128,5; 129,2; 129,6; 135,1; 138,2; 141,8; 146,9; 148,7; 157,2; 161,8; 162,9.

DEPT (45°) (75 MHz, CDCl₃): 14,4; 14,5; 36,4; 61,7; 61,8; 115,2; 128,5; 129,2; 129,6; 146,9.

Elementinė analizė C₂₁H₁₉N₃O₅S (425,46). Apsk.: C, 59,98; H, 4,50; N, 9,88.

Rasta: C, 60,05; H, 4,43; N, 9,82.

Etil-2-benziltio-3-(3-etoksi-2,3-dioksopropil)-4-imino-3,4-dihidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatas (VIb)



0,2 g (0,61 mmol) etil-4-amino-2-benziltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato (**IIIb**) tirpinama 5 mL dichlormetano, po to supilama 0,40 mL (0,62 g, 2,84 mmol) 90% etilbrompiruvato. Mišinys maišomas 3 d. k.t. Organinis tirpiklis nugarinamas, likutis chromatografuojamas (eliuentas – chloroformas:eteris – 10:1). Etil-4-amino-2-benziltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato (**IIIb**) R_f = 0,80; dietil-5-benziltiofuro[3,2-*e*]imidazo[1,2-

c]pirimidin-2,9-dikarboksilato (**Vb**) $R_f = 0,71$; etil 2-benziltio-3-(3-etoksi-2,3-dioksopropil)-4-imino-3,4-dihidrofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato (**VIb**) $R_f = 0,14$.

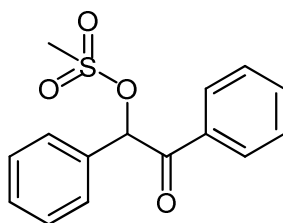
Išėiga: 20 mg (7 %); lydėtis pradeda ties 119 °C, po to sukietėja ir galiausiai išsilydo ties 154–155 °C.

IR (KBr): 1736, 1704 cm^{-1} (C=O).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,48–1,36 (m, 6H, 2 CH_3); 4,38–4,57 (m, 4H, 2 CH_2); 4,60 (d, $^3J = 12,9$ Hz, 1H, COCH_2N); 4,75 (s, 1H, CH_2S); 4,79 (s, 1H, CH_2S); 5,20 (dd, $^3J = 12,9$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 1H, COCH_2N); 7,36–7,42 (m, 3H, Ar-H); 7,44–7,50 (m, 2H, Ar-H); 8,15 (s, 1H, CH); 9,20 (s, 1H, NH).

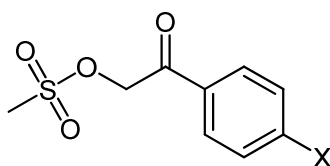
^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,3; 14,5; 37,2; 57,2; 63,2; 64,1; 90,0; 95,1; 115,3; 128,8; 129,3; 129,7; 133,7; 148,1; 153,3; 160,5; 161,9; 166,2; 166,3.

1,2-Difenil-2-okso-metansulfonatas (**VIIIa**)



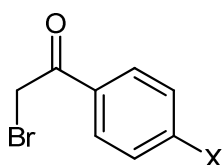
Į atšaldytą 0 °C temperatūroje 4,24 g (20 mmol) benzoino tirpalą 50 mL dichlormetano supilama 4,21 mL (30 mmol) trietilamino, po to sulašinama 2,3 mL (30 mmol) metansulfonilchlorido argono atmosferoje. Mišinys maišomas 0 °C 1 val., po to kambario temperatūroje 2 val. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio hidrokarbonato tirpalu (3×100 mL) ir sūrymu (3×100 mL). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis kristalinamas iš *i*-PrOH.

Bendra 2-fenil-2-okso-etilmetansulfonatų sintezės metodika (**VIIIb-e**)



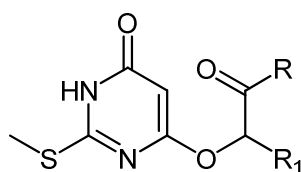
Į 1 mmol atitinkamo acetofenono tirpalą 5 ml MeCN supilama 0,022 mL (0,2 mmol) jodbenzeno ir 0,078 mL (1,2 mmol) metansulfonrūgšties bei suberiama 0,25 g (1,1 mmol) 77% *m*-CPBR. Mišinys maišomas 5 val. 50 °C temperatūroje argono atmosferoje. Po to į mišinį pilama 15 mL sotaus natrio hidrokarbonato tirpalo ir ekstrahuojama dichlormetanu (3×15 mL). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis kristalinamas iš *i*-PrOH.

Bendra 2-brom-1-feniletanonų sintezės metodika (IXb-e)



Į 1 mmol atitinkamo acetofenono tirpalą 5 ml acto rūgšties (metanolio ar dioksano) pamažu sulašinamas 1,1 mmol Br₂ tirpalas 5 mL atitinkamo tirpiklyje. Mišinys maišomas kambario temperatūroje kol tirpalas spalva išblunka. Tirpalas išpilamas ant ledu, susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu, džiovinamos ir kristalinamos.

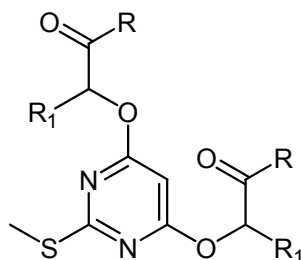
Bendra 6-(2-pakeistų bei 1,2-dipakeistų (2-okso-1-etoksi)-2-metiltiopirimidin-4(3*H*)-onų (Xa-e) sintezės metodika



4,5 mL DMF ištirpinamas 2-metiltiopirimidin-4,6(3*H*, 5*H*)-dionas (II) (0,17 g, 1,1 mmol), po to suberiamas 60% natrio hidridas (48 mg, 2,0 mmol) arba kalio fluoridas (77 mg, 1,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 1,5 val. kambario temperatūroje. Į susidariusią druską sulašinama iki 2,7 mL vandens (kol ištirpsta druska), po 15 min. per 2 val. sulašinamas 3 mL DMF ištirpintas atitinkamas 2-fenil- ar 1,2-difenil-2-oksoetilmetansulfonatas arba 2-brom-1-feniletanonas (1,0 mmol). Maišoma 48 val. kambario temperatūroje.

Pasibaigus reakcijai produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas, plaunamas vandeniu, džiovinamas ir kristalinamas.

Bendra 2-metiltio-4,6-bis(2-fenil ar 1,2-difenil-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3H)-onų (XI) sintezės metodika



Po junginių **Xa-e** kristalinimo likęs filtratas nugarinamas. Junginys buvo išskirtas chromatografijos metodu (eliuentas – chloroformas). Organinis tirpiklis nugarinamas, medžiaga kristalinama.

2-Metiltio-6-(1,2-bifenil-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3H)-onas (Xa)

Reakcija atlikta iš 0.61 g 2-metiltiopirimidin-4,6(3H, 5H)-diono (**II**).

Išėiga: 0,68 g (56%); lyd.t. 237,5-240,5 °C (benzenas).

IR (KBr): 1694, 1650 cm^{-1} (CO).

^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 2,00 (s, 3H, SCH_3); 5,59 (s, 1H $\text{C}_{(5)}\text{H}$); 7,30-7,70 (m, 9H, Ar-H + CH); 8,13 (s, 1H, Ar-H); 8,15 (s, 1H, Ar-H); 12,40 (pl.s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 13,0; 78,7; 86,9; 128,8; 129,1; 129,4; 129,5; 129,7; 134,2; 134,38; 134,42; 168,3; 194,7.

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 12,7; 80,2; 89,0; 128,4; 128,6; 128,8; 129,0; 129,2; 133,4; 133,8; 134,7; 163,3; 166,8; 168,2; 194,2.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$): MH^+ 353,0954. Rasta: 353,0957 m/z.

2-Metiltio-4,6-bis(1,2-bifenil-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3H)-onas (XIa)

IR (KBr): 1698, 1650 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H BMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1,97 (s, 3H, SCH_3); 6,16 (s, 1H, $\text{C}_{(5)}\text{H}$); 7,11 (s, 2H, $2\times\text{CH}$); 7,36-7,48 (m, 11H, Ar-H); 7,52-7,62 (m, 5H, Ar-H); 8,03 (dd, $^3J = 8,1$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 4H, Ar-H).

$^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 13,7; 79,5; 87,4; 128,6; 128,9; 129,0; 129,3; 129,5; 133,6; 134,1; 135,2; 169,5; 170,8; 194,7.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$): MH^+ 547,1686. Rasta: 547,1688 m/z.

2-Metiltio-6-(2-fenil-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3H)-onas (Xb)

Reakcija atlikta iš 1.07 g 2-metiltiopirimidin-4,6(3H, 5H)-diono (**II**).

Išėiga: 0,88 g (52%); lyd.t. 228,5-231,5 °C (1,2-dichloretanas).

IR (KBr): 1698, 1650 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H BMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,16 (s, 3H, SCH_3); 5,57 (s, 1H, CH); 5,72 (s, 2H, CH_2); 7,50-7,60 (m, 2H, Ar-H); 7,68-7,72 (m, 1H, Ar-H); 8,00 (dd, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 2H, Ar-H), 12,39 (pl.s, 1H, NH).

$^{13}\text{C BMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13,1; 68,9; 86,8; 128,2; 129,4; 134,3; 134,6; 165,7; 166,8; 168,7; 194,4.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$): MH^+ 277,0641. Rasta: 277,0645 m/z.

2-Metiltio-4,6-bis(2-fenil-2-oksoetoksi)pirimidin-4(3H)-onas (XIb)

Išėiga: 0,30 g (25%); lyd.t. 130,5-132 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 1699 cm^{-1} (CO).

$^1\text{H BMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2,04 (s, 3H, SCH_3); 5,79 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 6,27 (s, 1H, CH); 7,56-7,61 (m, 4H, Ar-H); 7,68-7,72 (m, 2H, Ar-H); 8,00 (dd, $^3J = 7,8$ Hz; $^4J = 1,8$ Hz, 4H, Ar-H).

$^{13}\text{C BMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 13,6; 68,9; 86,4; 128,2; 129,4; 134,4; 134,6; 169,4; 170,2; 194,1.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$): MH^+ 395,1060. Rasta: 395,1067 m/z.

2-Metiltio-6-(2-(4-bromfenil)-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3H)-onas (Xc)

Išėiga: 0,16 g (46%); lyd.t. 234,5-236 °C (1,2-dichloretanas).

IR (KBr): 3200, 3087 cm^{-1} (NH); 1697, 1657 (CO).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,17 (s, 3H, CH₃); 5,57 (s, 1H, CH); 5,67 (s, 2H, CH₂); 7,79 (dd, $^3J = 6,8$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,94 (dd, $^3J = 6,8$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 2H, Ar-H); 12,41 (pl.s, 1H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 13,2; 68,8; 86,8; 128,4; 130,2; 132,5; 133,6 165,3 (HMBC); 168,6; 193,8; likusio trūkstamo signalo iš HMBC spektro nustatyti nepavyko.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₁₃H₁₁BrN₂O₃S): MH⁺ 354,9747. Rasta: 354,9751 m/z.

2-Metiltio-4,6-bis-(2-(4-bromfenil)-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3H)-onas (XIc)

Išėiga: 0,08 g (29%); lyd.t. 221-222,5 °C (benzenas).

IR (KBr): 1703 cm^{-1} (CO).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,08 (s, 3H, SCH₃); 5,75 (s, 4H, 2×CH₂); 6,24 (s, 1H, CH); 7,80 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 4H, Ar-H); 7,94 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 4H, Ar-H).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 13,6; 68,9; 86,4; 128,8; 130,2; 132,5; 133,6; 169,9; 170,2; 193,5.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₂₁H₁₆Br₂N₂O₄S): MH⁺ 552,9251 (100%); 550,927 (50%); 554,9233 (55 %). Rasta: 552,9251(100%); 550,9272 (50%); 554,9241 (55%) m/z.

2-Metiltio-6-(2-(bifenil-4-il)-2-oksoetoksi)pirimidin-4(3H)-onas (Xd)

Reakcija atlikta iš 0,70 g 2-metiltiopirimidin-4,6(3H, 5H)-diono (II).

Išėiga: 0,67 g (48%); lyd.t. 232-233,5 °C (1,2-dichloretanas).

IR (KBr): 1704, 1646 cm^{-1} (CO).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,20 (s, 3H, SCH₃); 5,59 (s, 1H, CH); 5,75 (s, 2H, CH₂); 7,44-7,54 (m, 3H, Ar-H); 7,78 (d, $^3J = 7,6$ Hz, 2H, Ar-H); 7,88 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar-H); 8,09 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar-H); 12,41 (pl.s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 13,2; 68,9; 86,9; 127,5 (2); 128,9; 129,6; 133,4; 139,2; 145,6; 165,3; 166,8; 168,8, 194,0.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$): MH^+ 353,0954; rasta: 353,0959 m/z.

2-Metiltio-4,6-bis(2-(bifenil-4-il)-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3H)-onas (XIId)

Išėiga: 0,30 g (29%); lyd.t. 203-204 °C (benzenas).

IR (KBr): 1698 cm^{-1} (CO).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,09 (s, 3H, SCH₃); 5,83 (s, 4H, 2×CH₂); 6,30 (s, 1H, CH); 7,42-7,55 (m, 6H, Ar-H); 7,77-7,80 (m, 4H, Ar-H); 7,89 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 4H, Ar-H); 8,10 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 4H, Ar-H).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 13,7; 69,0; 86,4; 127,5; 127,6; 128,96; 129,02; 129,6; 133,3; 139,2; 145,6; 167,0; 170,2; 193,6.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$): MH^+ 547,1686; rasta: 547,1695 m/z.

2-Metiltio-6-(2-(4-metoksifenil)-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3H)-onas (XIe)

Išėiga: 0,32 g (52%); lyd.t. 227,5-230,5 °C (1,2-dichloretanas).

IR (KBr): 1691, 1643 cm^{-1} (CO).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,17 (s, 3H, SCH₃); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 5,55 (s, 1H, CH); 5,64 (s, 2H, CH₂); 7,08 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,98 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H, Ar-H); 12,38 (pl.s, 1H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 13,1; 56,0; 68,6; 86,7; 114,6; 127,5; 130,5; 164,0; 165,7; 167,0; 168,8; 192,7.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$): MH^+ 307,0747; rasta: 307,0751 m/z.

2-Metiltio-4,6-bis(2-(4-metoksifenil)-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3H)-onas (XIe)

Išėiga: 0,12 g (26%); lyd.t. 151,5-154,5 °C (*i*-PrOH).

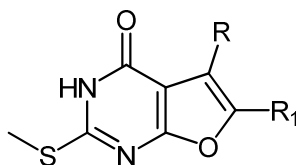
IR (KBr): 1690 cm⁻¹ (CO).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,05 (s, 3H, SCH₃); 3,86 (s, 6H, OCH₃); 5,72 (s, 4H, 2×CH₂); 6,23 (s, 1H, CH); 7,09 (dd, ³*J* = 6,6 Hz, ⁴*J* = 2,0 Hz, 4H, Ar-H); 7,98 (dd, ³*J* = 6,6 Hz, ⁴*J* = 2,0 Hz, 4H, Ar-H).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 13,6; 56,1; 68,6; 86,4; 114,6; 127,4; 130,5; 164,0; 170,0; 170,1; 192,3.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₂₃H₂₂N₂O₆S): MH⁺ 455,1271; rasta: 455,1279 m/z.

Bendra 5-pakeistų bei 5,6-dipakeistų 2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onų (XII) sintezės metodika



Į atitinkamo 6-pakeisto 2-metiltiopirimidin-4(3*H*)-ono (**Xa-e**) (1,1 mmol) suspensiją 25 mL dichlormetano suberiamas 10 kartų didesnis kiekis silikagelio, nei buvo atitinkamo 6-pakeisto 2-metiltiopirimidin-4(3*H*)-ono (gramais). Mišinys maišomas 1,5-2 val. kambario temperatūroje. Organinis tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu, likęs tirpiklio kiekis nugarinamas vandens vakuumu. Reakcijos mišinys maišomas argono atmosferoje 210-240 °C temperatūroje (vudo lydinio vonios) 0,5-1,5 val. Junginys gryninamas “sausu” chromatografijos metodu (etilacetatas-chloroformas, 1:9). Tirpikliai nugarinami rotaciniu garintuvu, likutis kristalinamas.

2-Metiltio-5,6-difenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas (XIIa)

Išeiga: 0,24 g (62%); lyd.t. 270,5-273 °C (MeCN).

IR (KBr): 1672 cm⁻¹ (CO).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,59 (s, 3H, SCH₃); 7,30-7,50 (m, 10 H, Ar-H); 12,88 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 13,8; 104,7; 119,3; 126,8; 128,7; 129,0; 129,1; 129,4; 129,9; 130,8; 131,6; 145,4; 159,2; 160,4; 164,4.

Elementinė analizė C₁₉H₁₄N₂O₂S (334,39). Apsk.: C, 68,24; H, 4,22; N, 8,38.

Rasta: C, 68,12; H, 4,19; N, 8,36.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₁₉H₁₄N₂O₂S): MH⁺ 335,0849; rasta: 335,0852 m/z.

2-Metiltio-5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas (XIIb)

Išėiga: 0,17 g (61%); lyd.t. 248-250,5 °C (benzenas).

IR (KBr): 1649 cm⁻¹ (CO).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,56 (s, 3H, SCH₃); 7,30-7,45 (m, 3H, Ar-H); 7,90-8,00 (m, 2H, Ar-H); 8,13 (s, 1H, CH); 12,92 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 13,4; 101,5; 124,0; 128,0; 128,4; 128,8; 130,7; 137,6; 159,6; 160,0; 166,2.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₁₃H₁₀N₂O₂S): MH⁺ 259,0536, rasta: 259,0539 m/z.

5-(4-Bromfenil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas (XIIc)

Išėiga: 0,19 g (51%); lyd.t. 290°C (skyla) (*n*-BuOH).

IR (KBr): 1651 cm⁻¹ (CO).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,56 (s, 3H, CH₃); 7,70 (d, ³*J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,97 (d, ³*J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-H); 8,21 (s, 1H, CH); 12,98 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 13,7; 101,6; 121,6; 123,2; 130,2; 130,6; 132,0; 138,3; 159,8; 160,5; 166,5.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₁₃H₉BrN₂O₂S): MH⁺ 336,9641, rasta: 336,9648 m/z.

5-(4-Bifenil-4-il)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas (XII d)

Išėiga: 0,20 g (54%); lyd.t. 270 °C (skyla), (dioksanas).

IR (KBr): 1655 cm⁻¹ (CO).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,57 (s, 3H, SCH₃); 7,30-7,60 (m, 3 H, Ar-H); 7,73 (d, ³*J* = 8,1 Hz, 4H, Ar-H); 8,10 (d, ³*J* = 8,1 Hz, 2H, Ar-H); 8,22 (s, 1H, CH); 12,97 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 13,7; 101,8; 123,9; 127,3 (2); 128,2; 129,1; 129,7; 130,1; 138,0; 139,9; 140,4; 159,9; 160,3; 166,5.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$): MH^+ 335,0849 rasta: 335,0851 m/z.

2-Metiltio-5-(4-metoksifenil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas (XIIe)

Išėiga: 0,12 g (48%); lyd.t.252-254,5 °C (MeCN).

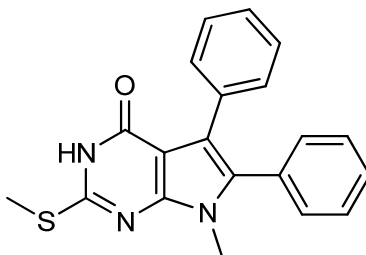
IR (KBr): 1670 cm^{-1} (CO).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,56 (s, 3H, SCH_3); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 6,98 (dd, $^3J = 6,8$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,92 (dd, $^3J = 6,8$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 2H, Ar-H); 8,04 (s, 1H, CH); 12,89 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 13,4; 55,6; 101,6; 114,2; 123,0; 123,7; 129,7; 136,6; 159,3; 159,7; 159,8; 166,0.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$): MH^+ 335,0849 rasta: 335,0851 m/z.

5,6-Difenil-7-metil-2-metiltio-3*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-4(7*H*)-onas (XIV)



Į 2 mL HMPA suberiama 0,1 g (0,28 mmol) 2-metiltio-6-(1,2-bifenil-2-okso-1-etoksi)pirimidin-4(3*H*)-ono (XIa). Reakcijos mišinys iš pradžių maišomas 1 val. kambario temperatūroje, po to 170 °C (smėlio vonia). Pasibaigus reakcijai produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas, plaunamas, vandeniu, džiovinamas ir kristalinamas.

Išėiga: 40 mg (41%).

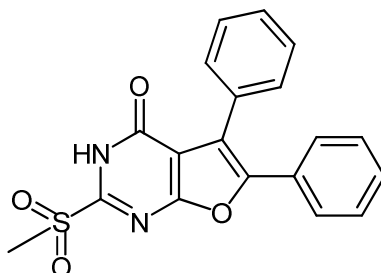
IR (KBr): 3440, 3053, 2931 cm^{-1} (NH). 1657 cm^{-1} (CO).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,61 (s, 3H, SCH_3); 3,57 (s, 3H, NCH_3); 7,12-7,41 (m, 10H, Ar-H); 12,20 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75MHz, DMSO- d_6): 13,5; 30,4; 102,3; 117,5; 126,5; 127,9; 128,9; 129,0; 129,2; 131,3; 131,7; 132,4; 134,1; 148,7; 155,7; 159,2.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₂₀H₁₇N₃OS): MH⁺ 348,1165 rasta: 348,1163 m/z.

5,6-Difenil-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas (XIVa)



Į atšaldytą 0 °C temperatūroje 0,40 g (1,2 mmol) 2-metiltio-5,6-difenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ono (XIIIa) suspensiją 25 mL dichlormetano suberiama 0,62 g (3,6 mmol) 77% *m*-CPBR. Mišinys maišomas 2 val. 0 °C temperatūroje, po to 12 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis tirpinamas karštame acetonitrile ir supilamas sotas natrio hidrokarbonato tirpalas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir perkristalinamos.

Išėiga: 0,38 g (86%), lyd.t. 265,5-268,5°C (*i*-PrOH).

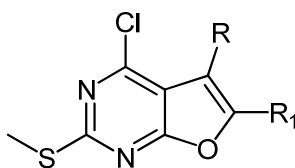
IR (KBr): 1713 cm⁻¹ (CO); 1318 cm⁻¹ (SO₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3,47 (s, 3H, CH₃); 7,35-7,54 (m, 10H, Ar-H); 14,06 (pl.s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 40,4; 108,9; 117,7; 127,4; 129,1; 129,2; 129,3; 129,6; 130,3; 130,8; 131,1; 150,2; 158,4; 164,0; 164,9.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₁₉H₁₄N₂O₄S): MH⁺ 367,0747; rasta: 367,0750 m/z.

Bendra 5-pakeistų bei 5,6-dipakeistų 4-chlor-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidinų (XVa-e) sintezės metodika



Į kolbutę, kurioje yra 0,3 mmol atitinkamo 2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ono (XIIIa-d) atšaldyto 0 °C temperatūroje (ledo vonia)

sulašinama 3 mL fosforilchlorido, maišoma šaldant 1 val., po to mišinys virinamas 2-3 val. Pasibaigus reakcijai, mišinys išpilamas ant susmulkinto ledo. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu iki neutralios terpės, džiovinamos ir kristalinamos.

4-Chlor-5,6-difenil-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidinas (XVa)

Reakcija atlikta iš 0,5 g 2-metiltio-5,6-difenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ono (XIIa)

Išeiga: 0,38 g (72%); lyd.t. 162-164 °C (*i*-PrOH)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,61 (s, 3H, SCH₃); 7,35-7,55 (m, 10H, Ar-H).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 14,5; 114,9; 115,5;; 127,0; 128,5; 129,3; 129,3 (2); 130,2; 130,4; 130,9; 149,7; 152,0; 166,2; 167,2.

Elementinė analizė C₁₉H₁₃ClN₂OS (352,84). Apsk.: C, 64,68; H, 3,71; N, 7,94. Rasta: C, 64,53; H, 3,66; N, 8,06.

4-Chlor-5-fenil-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidinas (XVb)

Reakcija atlikta iš 0,27 g 2-metiltio-5-fenilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ono (XIIb)

Išeiga: 0,18 g (62%); lyd.t. 128-131 °C (*i*-PrOH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,61 (s, 3H, SCH₃); 7,40-7,60 (m, 5H, Ar-H); 8,30 (s, 1H, CH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,4; 112,0; 120,9; 128,8; 128,9; 129,2; 130,2; 142,9; 152,7; 167,3; 167,9.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₁₃H₉ClN₂OS): MH⁺ 277,0197; rasta: 277,0194 m/z

5-(4-Bromfenil)-4-chlor-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidinas (XVc)

Reakcija atlikta iš 0,37 g 5-(4-bromfenil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ono (XIIc).

Išeiga: 0,28 g (76%); lyd.t. 174,5-177 °C (*i*-PrOH)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,61 (s, 3H, SCH₃); 7,54 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H); 7,71 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H); 8,34 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,4; 111,9; 119,9; 122,4; 128,6; 131,8; 132,3; 143,1; 152,6; 167,5; 167,9.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrN}_2\text{OS}$): MH^+ 335,0849; rasta: 335,0851 m/z

5-(4-Bifenil)-4-chlor-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidinas (XVd)

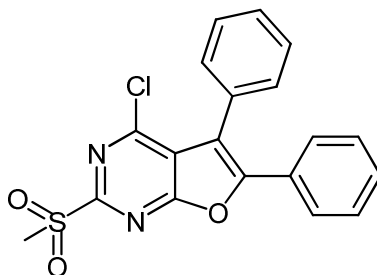
Išeiga: 0,06 g (60%); lyd.t. 192-194°C (*i*-PrOH)

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 2,51 (s, 3H, CH_3); 7,34-7,54 (m, 3H, Ar-H); 7,67 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,75 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,80 (d, $^3J = 8,0$ Hz, 2H, Ar-H); 8,35 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,4; 112,0; 120,6; 127,0; 127,1; 128,2; 128,3; 129,5; 130,8; 139,9; 140,6; 143,0; 152,7; 167,4; 167,9.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{OS}$): MH^+ 353,0510 rasta: 353,0513 m/z.

4-Chlor-5,6-difenil-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]fuopirimidinas (XVI)



Į atšaldytą 0 °C temperatūroje 0,15 g (0,43 mmol) 4-chlor-5,6-difenil-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidino (XVa) tirpalą 25 mL dichlormetane suberiama 0,29 g (1,3 mmol) 77% *m*-CPBR. Mišinys maišomas 2 val. 0 °C, po to 12 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis tirpinamas karštame acetonitrile ir supilamas sotus natrio hidrokarbonato tirpalas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir perkristalinamos.

Išeiga: 0,12 g (75%); lyd.t. 203-205°C (*i*-PrOH).

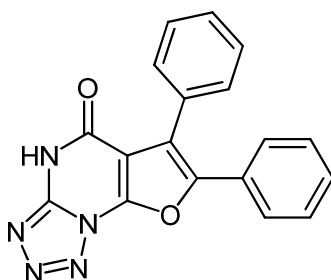
IR (KBr): 1315 cm^{-1} (SO_2).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3,50 (s, 3H, SCH₃); 7,43-7,60 (m, 10H, Ar-H).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 40,0; 115,9; 127,6; 127,6; 127,9; 129,5; 129,58; 129,65; 129,7; 131,0; 131,2; 152,8; 154,4; 159,3; 165,2.

Elementinė analizė C₁₉H₁₃ClN₂O₃S (384,84). Apsk.: C, 59,30; H, 3,40; N, 7,28. Rasta: C, 59,12; H, 3,39; N, 7,14.

6,7-Difenilfuro[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(4*H*)-onas (XVII)



Į 3 mL DMF suberiama 0,14 g (2,2 mmol) natrio azido. Po 15 min suberiama 0,20 g (0,55 mmol) junginio (XIVa) ir reakcijos mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

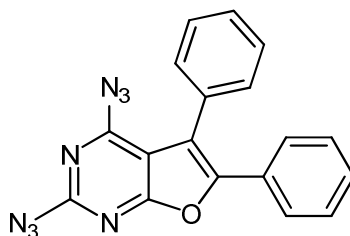
Išiga: 0,12 (67%); lyd.t. ~240 °C (*i*-PrOH).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7,20-7,34 (m, 3H, Ar-H); 7,38-7,44 (m, 5H, Ar-H); 7,48-7,54 (m, 2H, Ar-H).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6): 96,4; 119,2; 126,1; 127,96; 128,05; 128,7 129,0; 130,61; 130,64; 132,6; 142,9; 152,0; 156,5; 167,3 .

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₁₈H₁₁N₅O₂): MH⁺ 330,0986; rasta: 330,0980 m/z.

2,4-Diazido-5,6-difenilfuro[2,3-*d*]pirimidinas (XVIII)



Į 3 mL DMF suberiama 0,14 g (2,2 mmol) natrio azido. Po 15 min suberiama 0,20 g (0,55 mmol) junginio (**XIVa**) ir reakcijos mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

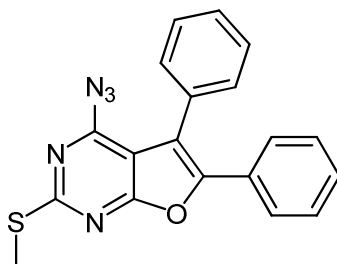
Išeiiga: 0,14 g (72%); lyd.t. 155-157,5 °C (EtOH); Lit.³⁸ lyd.t. 118-120 °C.

IR (KBr): 2133 cm⁻¹ (N₃).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,28-7,36 (m, 2H, Ar-H); 7,44-7,60 (m, 8H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 106,7; 115,5; 127,3; 128,8 (2); 129,0 (2); 129,6; 130,6; 130,9; 150,3; 156,7; 157,2; 168,3.

8,9-Difenil-5-metiltiofuro[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*c*]pirimidinas (**XIX**)



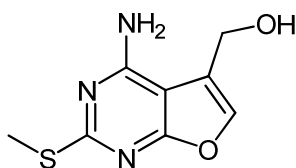
Į 2 mL DMF suberiama 69 mg (1,1 mmol) natrio azido, po 10 min. Suberiama 0,094 g (0,27 mmol) 4-chlor-5,6-difenil-2-metiltio-furo[2,3-*d*]pirimidino (**XVa**) ir reakcijos mišinys maišomas 4 val. kambario temperatūroje. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu, džiovinamos ir kristalinamos.

Išeiiga: 0,07g (72%); lyd.t. 171,5-174,5 °C; (EtOAc).

IR (KBr): 2136 cm⁻¹ (N₃).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): azidinės formos (16%) - 2,63 (s, 3H, SCH₃); tetrazolinės formos (88%) - 2,89 (s, 3H, SCH₃); 7,45-7,70 (m, 10H, Ar-OH).

4-Amino-5-(hidroksimetil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidinas (**XX**)



Į 40 mL prieš reakciją nudistiliuoto nuo LiAlH_4 tetrahidrofurao suberiami 4,0 g (15,8 mmol) etil-4-amino-2-metilfuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilato (**IIIa**). Mišinys šaldomas iki $-50\text{ }^\circ\text{C}$, maišant suberiama 0,9 g (23,7 mmol) LiAlH_4 . Reakcijos mišinys palaipsniui per 3 val. atšildomas iki kambario temperatūros ir neutralizuojamas sočiu amonio chlorido tirpalu (apie 40 mL). Organinis sluoksnis atskiriamas, vandeninis sluoksnis plaunamas 2×20 mL dichlormetanu. Organiniai tirpalai sujungiami, džiovinami bevandeniu natrio sulfatu. THF nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis kristalinamas.

Išėiga: 2,40 g (72%); lyd.t. $209,5\text{-}212\text{ }^\circ\text{C}$ (*n*-BuOH).

IR (KBr): 3340, 3310, 3270, 3178 cm^{-1} (NH_2 , OH).

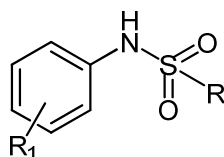
^1H BMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 2,48 (s, 3H, CH_3S); 4,59 (d, $^3J = 4,2$ Hz, 2H, CH_2OH); 5,93 (t, $^3J = 4,2$ Hz, 1H, CH_2OH); 7,26 (s, 2H, NH_2); 7,60 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 14,1; 55,0; 98,0; 120,9; 136,5; 159,1; 167,0; 168,2.

Elementinė analizė $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (211,24). Apsk.: C, 45,49; H, 4,29; N, 19,89.

Rasta: C, 45,63; H, 4,39; N, 19,59.

Bendra *N*-arilsulfonamidų sintezės metodika (XXIa-j, XXIIa-j, XXXIIa)



Į 20 mmol atitinkamo anilino tirpalą 50-yje ml dichlormetano supilama 1,77 ml (1,74 g, 22 mmol) piridino. Mišinys atšaldomas iki $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūros, po to iš lėto sulašinama (suberiama) 22 mmol atitinkamo sulfonilchlorido (svarbu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau $10\text{ }^\circ\text{C}$). Reakcijos mišinys maišomas 1 parą kambario temperatūroje, argono atmosferoje. Po to į reakcijos mišinį pilama 10 mL 6 M NaOH tirpalo ir maišoma. Susidariusi druska tirpinama vandenyje, vandeninis sluoksnis praplaunamas dichlormetanu du kartus po 10 mL. Druskos tirpalas atšaldomas

iki 0 °C ir rūgštinamas 18 % HCl iki pH 2,0. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu, džiovinamos ir kristalinamos.

***N*-(2,5-dimetoksifenil)metansulfonamidas (XXIb)**

Išga: 2,73 g (59%); lyd.t. 56,5-58 °C (toluenas).

IR (KBr): 3295 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,98 (s, 3H, SO₂CH₃); 3,71 (s, 3H, OCH₃); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 6,76 (dd, ³*J* = 9,0 Hz, ⁴*J* = 3,0 Hz, 1H, Ar-H); 6,89 (d, ⁴*J* = 3,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,01 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 1H, Ar-H); 8,90 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 40,7; 56,1; 57,0; 111,0; 111,9; 113,4; 127,5; 146,9; 153,8.

***N*-(4-chlorfenil)metansulfonamidas (XXId)**

Išga: 3,0 g (73%); lyd.t. 151-152 °C (benzenas); lit.¹⁷⁰ lyd.t. 148 °C.

IR (KBr): 3289 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3,02 (s, 3H, SO₂CH₃); 7,23 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,41 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H); 9,93 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 40,0; 121,9; 128,5; 129,9; 138,1.

***N*-(2,5-dichlorfenil)metansulfonamidas (XXIe)**

Išga: 2,93 g (61%); lyd.t. 178-179 °C (*i*-PrOH); lit.¹⁷⁰ lyd.t. 174 °C.

IR (KBr): 3251 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3,12 (s, 3H, SO₂CH₃); 7,36 (dd, ³*J* = 9,0 Hz; ⁴*J* = 2,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,52 (d, ⁴*J* = 2,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,58 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 1H, Ar-H); 9,71 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 41,8; 127,0; 127,9; 127,8; 132,0; 132,6; 136,2.

***N*-(naftalen-1-il)metansulfonamidas (XXIh)**

Išga: 2,70 g (61%); lyd.t. 127,5-129 °C (*i*-PrOH); lit.¹⁷⁰ lyd.t. 125,5 °C.

IR (KBr): 3252 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 3,06 (s, 3H, SO₂CH₃); 6,96 (s, 1H, NH); 7,48-7,74 (m, 4H, Ar-H); 7,69 (d, ³J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,84 (d, ³J = 8,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,94 (dd, ³J = 7,5 Hz; ⁴J = 1,5 Hz, 1H, Ar-H); 8,10 (dd, ³J = 9,0 Hz; ⁴J = 1,5 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 40,0; 121,5; 123,0; 126,0; 126,8; 127,4; 127,8; 128,9; 129,0; 131,6; 134,7.

***N*-(bifenil-4-il)metansulfonamidas (XXIi)**

Išėiga: 3,86 g (78%); lyd.t. 180,5-181,5 °C (benzenas).

IR (KBr): 3254 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 3,10 (s, 3H, SO₂CH₃); 6,78 (s, 1H, NH); 7,30-7,42 (m, 3H, Ar-H); 7,44-7,52 (m, 2H, Ar-H); 7,58-7,64 (m, 4H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 39,7; 121,4; 127,2; 127,7; 128,6; 129,1; 136,1; 138,8; 140,3.

Elementinė analizė C₁₃H₁₃NO₂S (247,31). Apsk.: C, 63,13; H, 5,30. Rasta: C, 63,38; H, 5,35..

***N*-(2,6-diizopropilfenil)metansulfonamidas (XXIj)**

Išėiga: 1,28 g (25%); lyd.t. 99-99,5 °C (*i*-PrOH – H₂O).

IR (KBr): 3262 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,28 (d, ³J = 6,9 Hz, 12H, 2×CH(CH₃)₂); 3,12 (s, 3H, SO₂CH₃); 3,53 (sept, ³J = 6,9 Hz, 2H, 2×CH(CH₃)₂); 6,09 (s, 1H, NH); 7,20-7,41 (m, 3H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 24,3; 28,8; 41,5; 124,4; 129,3; 129,6; 148,4.

Elementinė analizė C₁₃H₂₁NO₂S (255,38). Apsk.: C, 61,14; H, 8,28; N, 5,48. Rasta: C, 61,05; H, 8,05; N, 5,11.

***N*-(2,5-dimetoksifenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIIb)**

Išėiga: 4,40 g (65%); lyd.t. 161,5-163 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 3314 cm⁻¹ (NH); 1536, 1348 cm⁻¹ (NO₂).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 3,62 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 6,64 (dd, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J = 2,7$ Hz, 1H, Ar-H); 6,70 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 1H, Ar-H); 7,13 (s, 1H, NH); 7,20 (d, $^4J = 2,7$ Hz, 1H, Ar-H); 7,97 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H); 8,28 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 56,1; 56,3; 108,4; 110,9; 111,7; 124,3; 125,5; 128,8; 144,1; 145,0; 150,4; 154,1.

Elementinè analizè $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (338,34). Apsk.: C, 49,70; H, 4,17. Rasta: C, 49,95; H, 4,34.

***N*-(4-chlorfenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIId)**

Išėiga: 4,38 g (70%); lyd.t. 182,5-184 °C (*i*-PrOH); Lit.¹⁷¹ lyd.t. 189-190 °C.

^{13}C BMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 123,0; 125,5; 129,0; 129,7; 130,1; 136,6; 154,2; 150,6.

***N*-(2,5-dichlorfenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIIE)**

Išėiga: 4,24 g (61%); lyd.t. 170,0-171,5 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 3270 cm^{-1} (NH); 1530, 1348 cm^{-1} (NO_2).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 7,11 (pl.s, 1H, NH); 7,15 (dd, $^3J = 8,7$ Hz, $^4J = 2,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,25 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 1H, Ar-H); 7,75 (d, $^4J = 2,4$ Hz, 1H, Ar-H); 8,00 (d, $^3J = 7,5$ Hz, Ar-H); 8,35 (d, $^3J = 7,5$ Hz, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 123,6; 124,2; 124,7; 127,4; 128,8; 130,7; 133,6; 134,3; 144,4; 150,8.

Elementinè analizè $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (347,17). Apsk.: C, 41,51; H, 2,32. Rasta: C, 41,45; H, 2,25.

***N*-(3,4,5-trimetoksifenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIIf)**

Išėiga: 6,78 g (92%); lyd.t. 146,5-148 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 3165 cm^{-1} (NH); 1531, 1353 cm^{-1} (NO_2).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 56,5; 61,2; 100,6; 124,6; 128,8; 131,3; 136,8; 144,8; 150,5; 154,0.

4-nitro-*N*-(2-nitrofenil)benzensulfonamidas (XXIIg)

Į 0,69 g 2-nitroanilino tirpalą 11 mL piridino suberiama 0,67 g (5,5 mmol) DMAP ir 1,22 g (5 mmol) nozilchlorido. Reakcijos mišinys šildomas smėlio vonioje 60 °C temperatūroje 6 val. Po to atšaldomas ir rūgštinamas 18 % HCl iki pH 2,0. Esktrahuojama 50 mL dichlormetanu, organinis sluoksnis plaunamas 5% HCl, tada pilama 3 mL 6 M NaOH ir vandens kol druska ištirpsta. Vandeninis sluoksnis plaunamas 2×10 mL dichlormetanu. Druskos tirpalas atšaldomas iki 0 °C ir rūgštinamas 18 % HCl iki pH 2,0. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniui, džiovinamos ir kristalinamos.

Išėiga: 0,66 g (41%); lyd.t. 156-157,5 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 3244 cm⁻¹ (NH); 1539, 1353cm⁻¹ (NO₂).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 7,28 (ddd, ³*J* = 8,7 Hz, ³*J* = 7,8 Hz, ⁴*J* = 1,2 Hz, 1H); 7,69 (ddd, ³*J* = 8,7 Hz, ³*J* = 7,8 Hz, ⁴*J* = 1,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,89 (dd, ³*J* = 8,7 Hz, ⁴*J* = 1,4 Hz, 1H Ar-H); 8,08 (d, ³*J* = 6,9 Hz, 2H, Ar-H); 8,17 (dd, ³*J* = 8,7 Hz, ⁴*J* = 1,5 Hz, 1H, Ar-H); 8,35 (d, ³*J* = 6,9 Hz, 2H, Ar-H); 9,97 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 121,6; 124,9; 125,2; 126,7; 128,8; 133,0; 136,5; 137,7; 144,5; 150,8.

Elementinė analizė C₁₂H₉N₃O₆S (323,28). Apsk.: C, 44,58; H, 2,81. Rasta: C, 44,43; H, 2,72.

***N*-(naftalen-1-il)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIIh)**

Išėiga: 4,79 g (73%); lyd.t. 204-206,5 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 3269 cm⁻¹ (NH); 1527, 1348 cm⁻¹ (NO₂).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 123,6; 124,7; 125,3; 126,3; 127,0; 127,1; 128,1; 128,8; 129,1; 130,5; 132,3; 134,6; 146,2; 150,4.

Elementinė analizė C₁₆H₁₂N₂O₄S (328,24). Apsk.: C, 58,53; H, 3,68. Rasta: C, 58,23; H, 3,77.

***N*-(bifenil-4-il)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIIIi)**

Išėiga: 5,37 g (76%); lyd.t. 186,5-188 °C (*i*-PrOH); lit.¹⁷² lyd.t 191-192 °C.

IR (KBr): 3298 cm⁻¹ (NH); 1527, 1349 cm⁻¹ (NO₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7,22 (d, ³*J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 7,28-7,37 (m, 1H, Ar-H); 7,38-7,48 (m, 2H, Ar-H); 7,60 (d, ³*J* = 8,7 Hz, 4H, Ar-H); 8,06 (d, ³*J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 8,41 (d, ³*J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 10,78 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 121,6; 125,5; 127,0; 128,1; 128,3; 129,0; 129,6; 137,0; 137,1; 139,8; 145,6; 150,6.

***N*-(2,6-diizopropilfenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIIj)**

Reakcija atliekama pagal bendrą *N*-arilsulfonamidų metodiką, tačiau skiriasi išskyrimas. Reakcijos mišinys plaunamas 5 mL 5% HCl, po to 2×10 mL sočiu natrio bikarbonato tirpalu. Dichlormetanas nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis kristalinamas.

Išeiga: 3,54 g (49%); lyd.t. 117,5-119 °C (heksanas).

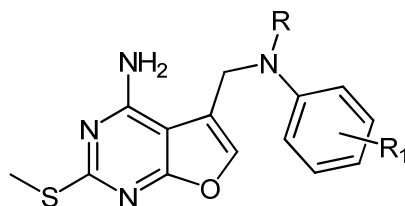
IR (KBr): 3247 cm⁻¹ (NH); 1532, 1350 cm⁻¹ (NO₂).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,05 (d, ³*J* = 6,9 Hz, 12H, 2×CH(CH₃)₂); 3,07 (sept, ³*J* = 6,9 Hz, 2H, 2×CH(CH₃)₂); 6,27 (s, 1H, NH); 7,17 (d, ³*J* = 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,34 (dd, ³*J* = 7,5 Hz, ³*J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,99 (d, ³*J* = 6,9 Hz, 2H, Ar-H); 8,36 (d, ³*J* = 6,9 Hz, 2H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24,1; 28,9; 124,4; 124,5; 128,4; 129,0; 129,7; 146,1; 148,5; 150,3.

Elementinė analizė C₁₈H₂₂N₂O₄S (362,44). Apsk.: C, 59,65; H, 6,12. Rasta: C, 59,74; H, 6,07.

Bendra *N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-arilsulfonamidų (XXIIIa-j, XXIVa-j, XXXIII) metodika



Į atšaldytą ledo vonioje 0,6 M trifenilfosfino (0,25 g; 0,95 mmol) THF tirpalą sulašinamas 0,134 mL (0,15 g; 0,85 mmol) DEAD. Mišinys maišomas

10 min 0 °C temperatūroje, po to sulašinamas atitinkamas sulfonamidas ištirpintas 1 mL THF. Dar po 10 min. per 3 – 5 min sulašinama alkoholio **XX** (0,1 g; 0,47 mmol) suspensija 4 mL THF. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje iki pilnos alkoholio konversijos (TLC). Pasibaigus reakcijai produktas išsodinamas vandeniui, filtruojamas, plaunamas dietileteriu ir kristalinamas.

***N*-[(4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil]-*N*-fenilmetansulfonamidas (XXIII)**

Išga: 125 mg (73%); lyd.t. 258-260 °C (MeCN).

IR (KBr): 3421, 3313, 3139 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,44 (s, 3H, SCH₃); 3,19 (s, 3H, SO₂CH₃); 4,97 (s, 2H, CH₂); 7,25-7,42 (m, 7H, Ar-H + NH₂); 7,44 (s, 1H, CH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 37,0; 45,2; 96,8; 115,2; 128,8; 129,1; 129,7; 138,7; 139,7; 158,7; 167,3; 168,3.

Elementinė analizė C₁₅H₁₆N₄O₃S₂ (364,44). Apsk.: C, 49,43; H, 4,43; N, 15,37.

Rasta: C, 49,12; H, 4,33; N, 15,14.

***N*-[(4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil]-*N*-(2,5-dimetoksifenil)metansulfonamidas (XXIIIb)**

Išga: 120 mg (60%); lyd.t. 259,5-262 °C (MeCN).

IR (KBr): 3408, 3311, 3158 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,44 (s, 3H, SCH₃); 3,19 (s, 3H, SO₂CH₃); 3,58 (s, 3H, OCH₃); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 4,84 (s, 2H, CH₂); 6,56-6,65 (m, 1H, Ar-H); 6,80-7,02 (m, 2H, Ar-H); 7,18 (pl.s, 2H, NH₂); 7,43 (s, 1H, CH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 39,3; 44,1; 56,1; 56,6; 97,0; 113,7; 115,0; 115,3; 118,9; 126,5; 139,7; 151,4; 153,2; 158,8; 167,1; 168,2.

Elementinė analizė C₁₇H₂₀N₄O₅S₂ (424,49). Apsk.: C, 48,10; H, 4,75; N, 13,20.

Rasta: C, 47,83; H, 4,68; N, 13,12.

***N*-(4-acetilfenil)-*N*-[(4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil]-metansulfonamidas(XXIIIc)**

Išėiga: 150 mg (78%); lyd.t 262-264 °C (MeCN + H₂O).

IR (KBr): 3432, 3374, 3328 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,44 (s, 3H, CH₃); 2,56 (s, 3H, OCH₃); 3,22 (s, 3H, SO₂CH₃); 5,06 (s, 2H, CH₂); 7,23 (pl.s, 2H, NH₂); 7,50 (s, 1H, CH); 7,52 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,93 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 27,5; 37,3; 44,8; 96,7; 115,0; 128,8; 129,7; 136,6; 139,7; 142,8; 158,7; 167,3; 168,3; 197,8.

Elementinė analizė C₁₇H₁₈N₄O₄S₂ (406,48). Apsk.: C, 50,23; H, 4,46. Rasta: C, 50,49; H, 4,2.

***N*-[(4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil]-*N*-(4-chlorfenil)-metansulfonamidas (XXIIIId)**

Išėiga: 110 mg (58%); lyd.t. 225-227 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 3480, 3420, 3330 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,43 (s, 3H, SCH₃); 3,19 (s, 3H, SO₂CH₃); 4,96 (s, 2H, CH₂), 6,90-7,60 (pl.s, 2H, NH₂); 7,36 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,42 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,42 (s, 1H, CH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 37,1; 45,1; 96,7; 115,0; 129,9; 130,9; 133,3; 137,5; 139,8; 158,7; 167,3; 168,3.

Elementinė analizė C₁₅H₁₅ClN₄O₃S₂ (398,89). Apsk.: C, 45,17; H, 3,79, N, 14,05. rasta: C, 44,94; H, 3,71, N, 13,89.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(2,5-dichlorfenil)metansulfonamidas (XXIIIe)**

Išėiga: 90 mg (44%); lyd.t. 244-247 °C (MeCN).

IR (KBr): 3401, 3155 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,45 (s, 3H, SCH₃); 3,33 (s, 3H, SO₂CH₃); 4,83 (d, ²*J* = 11,4 Hz, 1H, CH_aH_b); 5,06 (d, ²*J* = 11,4 Hz, 1H, CH_aH_b), 7,19 (pl.s, 2H, NH₂); 7,38-7,56 (m, 3H, Ar-H); 7,92 (d, ⁴*J* = 2,1 Hz, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 38,9; 45,4; 97,2; 114,2; 130,8; 130,94; 132,1; 132,9; 135,0; 137,5; 140,2; 158,8; 167,1; 168,2.

Elementinė analizė $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ (433,33). Apsk.: C, 41,58; H, 3,26; N, 12,93. Rasta: C, 41,51; H, 3,23; N, 12,86.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(3,4,5-trime-toksifenil)metansulfonamidas (XXIII f)**

Išėiga: 170 mg (79%); lyd.t. 226,5-228,5 °C (MeCN).

IR (KBr): 3426, 3120 cm^{-1} (NH).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,44 (s, 3H, SCH₃); 3,20 (s, 3H, SO₂CH₃); 3,64 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 6H, 2×OCH₃); 4,97 (s, 2H, CH₂); 6,66 (s, 2H, Ar-H); 7,18 (pl.s, 2H, NH₂); 7,56 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 37,0; 45,2; 56,8; 60,7; 96,9; 106,9; 115,3; 134,4; 137,8; 139,7; 153,4; 158,7; 167,1; 168,2.

Elementinė analizė $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ (454,52). Apsk.: C, 47,56; H, 4,88. Rasta: C, 47,94; H, 4,95.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(2-nitrofenil)metansulfonamidas (XXIII g)**

Išėiga: 140 mg (72%); lyd.t. 233-235 °C (*n*-BuOH).

IR (KBr): 3411, 3159 cm^{-1} (NH); 1531, 1340 cm^{-1} (NO₂).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,45 (s, 3H, CH₃); 3,24 (s, 3H, SO₂CH₃); 5,05 (pl.s, 2H, CH₂); 7,10 (pl.s, 2H, NH₂); 7,44 (s, 1H, CH); 7,56-7,65 (m, 1H, Ar-H); 7,76-7,85 (m, 2H, Ar-H); 7,96 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 37,8; 44,8; 97,4; 114,1; 126,0; 130,0; 130,3; 131,4; 134,5; 140,3; 149,7; 159,0; 167,0; 168,1.

Elementinė analizė $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (409,44). Apsk.: C, 44,00; H, 3,69; N, 17,10. Rasta: C, 44,11; H, 3,67; N, 17,11.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(naftalen-1-il)metansulfonamidas (XXIIIh)**

Išėiga: 90 mg (46%); lyd.t. 200,5-201,5 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 3453, 3362 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3,34 (s, 3H, SO₂CH₃); 4,90 (d, ²*J* = 15,3 Hz, 1H, CH_aH_b); 5,73 (d, ²*J* = 15,3 Hz, 1H, CH_aH_b); 7,19-7,70 (pl.s, 2H, NH₂); 7,22 (s, 1H, CH); 7,28-7,36 (m, 1H, Ar-H); 7,41-7,48 (m, 1H, Ar-H); 7,56-7,64 (m, 1H, Ar-H); 7,85-7,97 (m, 3H, Ar-H); 8,01-8,06 (m, 1H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 37,1; 46,7; 97,1; 114,5; 124,1; 125,9; 126,4; 126,9; 127,1; 128,4; 129,6; 133,7; 134,5; 135,9; 139,8; 158,6; 167,1; 168,0.

Elementinė analizė C₁₉H₁₈N₄O₃S₂ (414,5). Apsk.: C, 55,05; H, 4,38; N, 13,52.

Rasta: C, 54,97; H, 4,28; N, 13,30.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(bifenil-4-il)metansulfonamidas (XXIIIi)**

Išėiga: 130 mg (62%); lyd.t. 258,5-260,5 °C (MeCN).

IR (KBr): 3462, 3416, 3364 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,44 (s, 3H, CH₃); 3,22 (s, 3H, SO₂CH₃); 5,02 (s, 2H, CH₂); 7,23 (pl.s, 2H, NH₂); 7,34-7,49 (m, 5H, Ar-H); 7,50 (s, 1H, CH); 7,62-7,69 (m, 4H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 37,0; 45,1; 96,8; 115,3; 127,4; 128,0; 128,5; 129,4; 129,7; 137,9; 139,66; 139,68; 140,4; 158,7; 167,3; 168,3.

Elementinė analizė C₂₁H₂₀N₄O₃S₂ (440,10). Apsk.: C, 57,25; H, 4,58; N, 12,72.

Found: C, 57,34; H, 4,5; N, 12,72.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(2,6-diizopropilfenil)metansulfonamidas (XXIIIj)**

Išėiga: 60 mg (29%); lyd.t. 219,5-221 °C (*n*-BuOH).

IR (KBr): 3456, 3392, 3350 cm⁻¹ (NH).

$^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 0,77 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 6H, CH(CH $_3$) $_2$); 1,23 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 6H, CH(CH $_3$) $_2$); 2,45 (s, 3H, SCH $_3$); 2,95-3,07 (m, 2H, 2 \times CH(CH $_3$) $_2$); 3,34 (s, 3H, SO $_2$ CH $_3$); 4,76 (s, 2H, CH $_2$); 7,09 (s, 1H, CH); 7,16-7,35 (m, 3H, Ar-H); 7,36 (pl.s, 2H, NH $_2$).

$^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 24,5; 25,2; 28,7; 40,6; 45,0; 97,4; 113,5; 125,3; 130,0; 132,0; 141,1; 149,9; 158,7; 167,1; 168,2.

Elementinè analizè C $_{21}$ H $_{28}$ N $_4$ O $_3$ S $_2$ (448,60). Apsk.: C, 56,22; H, 6,29. Rasta: C, 56,09; H, 6,34.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-fenil-4-nitrobenzonsulfonamidas (XXIVa)**

Išeiga: 0,182 mg (82%); lyd.t. 274,5-276 °C (DMF + H $_2$ O).

IR (KBr): 3444, 3370, 3346 cm $^{-1}$ (NH); 1530, 1350 cm $^{-1}$ (NO $_2$).

$^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 2,44 (s, 3H, SCH $_3$); 4,96 (s, 2H, CH $_2$); 7,00-7,09 (m, 2H, Ar-H); 7,25-7,35 (m, 3H, Ar-H); 7,39 (s, 1H, CH); 7,60 (pl.s, 2H, NH $_2$); 7,97 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 8,49 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 45,6; 96,7; 114,6; 125,5; 129,0; 129,3; 129,9; 130,1; 137,6; 139,9; 142,3; 151,0; 158,7; 167,3; 168,2.

Elementinè analizè C $_{20}$ H $_{17}$ N $_5$ O $_5$ S $_2$ (471,07). Apsk.: C, 50,95; H, 3,63; N, 14,85. Rasta: C, 50,84; H, 3,51; N, 14,6.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(2,5-dimetoksi-fenil)-4-nitrobenzonsulfonamidas (XXIVb)**

Išeiga: 0,210 mg (83%); lyd.t. 248,5-250 °C (toluenas).

IR (KBr): 3446, 3370, 3306 cm $^{-1}$ (NH); 1530, 1350 cm $^{-1}$ (NO $_2$).

$^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 2,45 (s, 3H, SCH $_3$); 3,26 (s, 3H, OCH $_3$); 3,59 (s, 3H, OCH $_3$); 4,89 (pl.s, 2H, CH $_2$); 6,55-6,57 (m, 1H, Ar-H); 6,87-6,90 (m, 2H, Ar-H); 7,19 (pl.s, 2H, NH $_2$); 7,40 (s, 1H, CH); 8,04 (d, $^3J = 8,9$ Hz, 2H, Ar-H); 8,46 (d, $^3J = 8,9$ Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 44,8; 55,9; 56,1; 97,0; 113,6; 114,7; 115,6; 118,4; 125,1; 125,5; 129,9; 140,0; 144,4; 150,7; 151,2; 153,1; 158,9; 167,2; 168,2.

Elementinė analizė $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ (531,09). Apsk.: C, 49,71; H, 3,98. Rasta: C, 50,00; H, 3,94.

***N*-(4-acetilfenil)-*N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIVc)**

Išėiga: 187 mg (78%); lyd.t. 289-290,5 °C (MeCN).

IR (KBr): 3480, 3446, 3384 cm^{-1} (NH); 1528, 1352 cm^{-1} (NO_2).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,43 (s, 3H, SCH_3); 2,55 (s, 3H, COCH_3); 5,01 (s, 2H, CH_2); 7,00-7,60 (pl.s, 2H, NH_2); 7,27 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 7,42 (s, 1H, CH); 7,89 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 8,00 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H); 8,50 (d, $^3J = 9,0$ Hz 2H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 27,5; 45,2; 96,6; 114,3; 125,6; 129,0; 129,8; 130,1; 136,9; 140,1; 141,6; 142,0; 151,1; 158,6; 167,4; 168,2; 197,8.

Elementinė analizė $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ (513,55). Apsk.: C, 51,45; H, 3,73. Rasta: C, 51,88; H, 4,14.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(4-chlorfenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIVd)**

Išėiga: 177 mg (74%); lyd.t. 273 °C (skyla.) (MeCN).

IR (KBr): 3434, 3384 cm^{-1} (NH_2); 1526, 1349 cm^{-1} (NO_2).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,44 (s, 3H, SCH_3); 4,95 (s, 2H, CH_2); 7,10 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,22 (pl.s, 2H, NH_2); 7,40 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,41 (s, 1H, CH); 7,98 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H); 8,49 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 45,4; 96,7; 114,4; 125,6; 129,9; 130,2; 130,8; 133,8; 136,5; 140,1; 142,0; 151,1; 158,7; 167,4; 168,3.

Elementinė analizė $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (505,95). Apsk.: C, 47,48; H, 3,19. Rasta: C, 47,48; H, 3,31.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(2,5-dichlorfenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIVe)**

Išėiga: 185 mg (73%); lyd.t. 255,5-257,5 °C (MeCN).

IR (KBr): 3479, 3433, 3377 cm⁻¹ (NH₂), 1531, 1350 cm⁻¹ (NO₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,45 (s, 3H, CH₃); 4,68 (d, ²*J* = 14,7 Hz, 1H, CH_aH_b); 5,23 (d, ²*J* = 14,7 Hz, 1H, CH_aH_b); 7,21 (pl.s, 2H, NH₂); 7,27 (d, ⁴*J* = 2,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,44-7,55 (m, 2H, Ar-H); 8,12 (d, ³*J* = 8,7 Hz, 1H, Ar-H); 8,53 (d, ³*J* = 8,7 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 45,7; 97,1; 113,6; 125,6; 130,4; 130,8; 131,4; 132,3; 132,7; 134,8; 136,4; 140,5; 142,7; 151,2; 158,8; 167,3; 168,2.

Elementinė analizė C₂₀H₁₅Cl₂N₅O₅S₂ (538,99). Apsk.: C, 44,45; H, 2,80. Rasta: C, 44,35; H, 2,93.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(3,4,5-trimetoksi-fenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIVf)**

Išėiga: 222 mg (84%); lyd.t. 269 °C (skyla.) (MeCN).

IR (KBr): 3474, 3425, 3374 cm⁻¹ (NH₂); 1529, 1352 cm⁻¹ (NO₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,45 (s, 3H, SCH₃); 3,60 (s, 6H, 2×OCH₃); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 4,93 (pl.s, 2H, CH₂); 6,36 (s, 2H, Ar-H); 7,16 (pl.s, 2H, NH₂); 7,53 (s, 1H, CH); 8,03 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H); 8,49 (d, ³*J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 45,8; 56,7; 60,7; 96,9; 106,9; 114,8; 125,3; 130,4; 133,5; 138,1; 139,9; 142,4; 151,0; 153,3; 158,7; 167,2; 168,2.

Elementinė analizė C₂₃H₂₃N₅O₈S₂ (561,59). Apsk.: C, 49,19; H, 4,13. Rasta: C, 49,46; H, 4,09.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-4-nitro-*N*-(2-nitro-fenil)benzensulfonamidas (XXIVg)**

Išėiga: 149 mg (61%); lyd.t. 263-265,5 °C (MeCN).

IR (KBr): 3476, 3432, 3378 cm⁻¹ (NH₂); 1570, 1532, 1351 cm⁻¹ (NO₂).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,45 (s, 3H, SCH₃); 4,67 (d, $^2J = 13,5$ Hz, 1H, CH_aH_b); 5,36 (d, $^2J = 13,5$ Hz, 1H, CH_aH_b); 7,18 (pl.s, 2H, NH₂); 7,20-7,39 (m, 2H, CH + Ar-H); 7,49-7,76 (m, 2H, Ar-H); 7,15-7,82 (m, 3H, Ar-H); 8,48 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 45,1; 97,4; 113,4; 125,7; 126,4; 129,7; 130,3; 130,4; 130,8; 134,4; 140,6; 141,8; 149,6; 151,2; 159,0; 167,1; 168,1.

Elementinè analizè C₂₀H₁₆N₆O₇S₂ (516,51). Apsk.: C, 46,51; H, 3,12. Rasta: C, 46,68; H, 2,89.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(naftalen-1-il)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIVh)**

Išėiga: 193 mg (79%); lyd.t. 273 °C (skyla) (MeCN).

IR (KBr): 3474, 3425, 3378 cm⁻¹ (NH₂); 1529, 1350 cm⁻¹ (NO₂).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,41 (s, 3H, SCH₃); 4,63 (d, $^2J = 14,4$ Hz, 1H, CH_aH_b); 5,53 (d, $^2J = 14,4$ Hz, 1H, CH_aH_b); 7,06 (d, $^3J = 7,2$ Hz, 1H, Ar-H); 7,14 (s, 1H, CH); 7,30-7,52 (m, 5H, NH₂ + Ar-H), 7,84-7,97 (m, 2H, Ar-H); 8,00-8,12 (m, 3H, Ar-H); 8,52 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 47,0; 97,0; 113,9; 123,7; 125,6; 126,05; 126,09; 127,1; 127,2; 128,6; 130,0; 130,5; 133,5; 134,5; 134,7; 140,2; 142,1; 151,1; 158,6; 167,2; 168,0.

Elementinè analizè C₂₄H₁₉N₅O₅S₂ (521,57). Apsk.: C, 55,27; H, 3,67. Rasta: C, 55,43; H, 3,61.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-metil)-*N*-(bifenil-4-il)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIVi)**

Išėiga: 197 mg (77%); lyd.t. 281,5-284,5 °C (MeCN).

IR (KBr): 3479, 3441, 3377 cm⁻¹ (NH₂); 1530, 1349 cm⁻¹ (NO₂).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,44 (s, 3H, SCH₃); 5,00 (s, 2H, CH₂); 7,18 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 7,30-7,50 (m, 7H, NH₂ + Ar-H); 7,59-7,76 (m, 3H, Ar-H + CH); 8,01 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H); 8,50 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,1; 45,5; 96,8; 114,7; 125,5; 127,4; 127,9; 128,6; 129,4; 129,7; 130,2; 136,9; 139,4; 139,9; 140,4; 142,3; 151,0; 158,7; 167,4; 168,3.

Elementinė analizė $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (547,61). Apsk.: C, 57,03; H, 3,87. Rasta: C, 57,44; H, 3,69.

***N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(2,6-diizopropilfenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXIVj)**

Išskyrimas: reakcijos mišinys nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis plaunamas dietileteriu, susidarę kristalai filtruojami, džiovinami ir kristalinami.

Išėiga: 139 mg (53%); lyd. t. 243-245 °C (MeCN).

IR (KBr): 3461, 3419, 3364 cm^{-1} (NH_2); 1533, 1533 cm^{-1} (NO_2).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 0,62 (d, $^3J = 6,0$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,89 (d, $^3J = 6,0$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,47 (s, 3H, SCH_3); 4,99 (s, 2H, CH_2); 7,03 (s, 1H, CH); 7,14 (d, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,33 (dd, $2 \times ^3J = 7,8$ Hz, 1H, CH); 7,48 (pl.s, 2H, NH_2), 8,33 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 8,50 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H); $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ signalas persidengia su DMSO signalu.

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 24,8; 25,0; 29,0; 45,8; 97,3; 113,1; 125,61; 125,64; 130,0; 130,4; 130,6; 141,1; 145,6; 150,0; 150,8; 158,6; 167,3; 168,3.

Elementinė analizė $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (555,67). Apsk.: C, 56,20; H, 5,26. Rasta: C, 56,44; H, 5,13.

***N*-(4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il-metil)-*N*-(4-metoksifenil)-4-nitrobenzensulfonamidas (XXXIII)**

Išėiga: 150 mg (75%); lyd.t. 219,5-222,5 °C (toluenas).

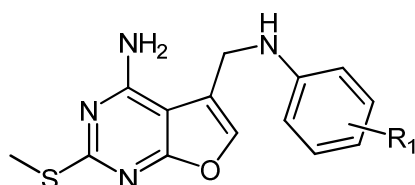
IR (KBr): 3416, 3318 cm^{-1} (NH_2); 1341 cm^{-1} (NSO_2).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,52 (s, 3H, SCH_3); 3,95 (s, 3H, OCH_3); 4,82 (s, 2H, CH_2); 6,97-7,02 (m, 2H, Ar-H); 7,22-7,40 (m, 3H, NH_2 + Ar-H); 7,38 (s, 1H, CH); 4,48 (d, $^3J = 8,4$ Hz, Ar-H); 7,57 (d, $^3J = 8,4$ Hz, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 44,9; 56,6; 96,9; 114,9; 115,4; 128,1; 128,8; 129,6; 130,8; 138,2; 139,9; 158,7; 163,9; 167,3; 168,2.

HRMS (ESI) apskaičiuota (C₂₁H₂₀N₄O₄S₂): MH⁺ 457,0999; rasta: 457,1004 m/z.

Bendros 2-metiltio-5-(arilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminų XXVa-j sintezės metodikos



Metodas A: Į vandenilio bromido tirpalą, paruoštą iš 5 mL acetilbromido ir vandens esant 0 °C temperatūrai, suberiama 64,0 mg (0,68 mmol) fenolio ir atitinkamo *N*-mezilinto darinio **XXIVa-j** (0,27 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 10 parų kambario temperatūroje, po to išpilamas ant ledu. Rūgštys šarminamas 6 M natrio šarmo tirpalu iki pH 14. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu, džiovinamos ir kristalinamos.

Metodas B: 0,545 mmol atitinkamo *N*-nozildarinio **XXIVa-j** ištirpinama 3 mL DMF ir sulašinama 76 μL (0,1 g, 1,09 mmol) tioglikolio rūgšties. Po to suberiama 0,18 g (4,37 mmol) ličio hidroksido monohidrato Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje apie 1 val. argono atmosferoje. Produktas išsodinamas vandeniu, susidariusios nuosėdos filtruojamos, tirpinamos 50 mL dichlormetano. Organinis sluoksnis plaunamas (2 x 50 mL) sočiu natrio karbonato tirpalu, po to (2 x 50 mL) vandeniu, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Organinis sluoksnis nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis kristalinamas.

2-metiltio-5-(fenilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVa)

Išeiga: 59 mg (76%, metodas A), 117 mg (75%, metodas B); lyd.t. 292,5-294 °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 3410, 3281 cm^{-1} (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,47 (s, 3H, CH₃); 4,29 (d, ³*J* = 5,1 Hz, 2H, CH₂); 6,18 (t, ³*J* = 5,1 Hz, 1H, NH); 6,66 (t, ³*J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H); 6,76 (d, ³*J* = 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,13 (dd, ³*J* = 7,2 Hz, ³*J* = 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,25 (pl.s, 2H, NH₂); 7,71 (s, 1H, CH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,1; 39,0; 97,8; 114,1; 118,1; 118,9; 129,6; 137,9; 149,0; 159,1; 166,9; 168,3.

Elementinė analizė C₁₄H₁₄N₄OS (268,35). Apsk.: C, 58,72; H, 4,93; N, 19,57.

Rasta: C, 58,13; H, 4,47; N, 19,73.

5-((2,5-dimetoksifenilamino)metil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVb)

Išėiga: 145 mg (77%, metodus B); lyd.t. 204-245,5 °C (benzenas).

IR (KBr): 3358, 3300, 3126, 3110 cm⁻¹ (NH + NH₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,45 (s, 3H, SCH₃); 3,52 (s, 3H, OCH₃); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 4,33 (d, ³*J* = 4,8 Hz, 2H, CH₂); 5,72 (t, ³*J* = 4,8 Hz, 1H, NH); 6,14 (dd, ³*J* = 9,0 Hz, ⁴*J* = 2,7 Hz, 1H, Ar-H); 6,31 (d, ⁴*J* = 2,7 Hz, 1H, Ar-H); 6,72 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,31 (pl.s, 2H, NH₂); 7,74 (s, 1H, CH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 38,5; 55,7; 56,7; 97,5; 99,4; 100,1; 111,4; 119,0; 138,3; 139,2; 142,3; 154,8; 158,9; 166,8; 168,4.

Elementinė analizė C₁₆H₁₈N₄O₃S (346,40). Apsk.: C, 55,48; H, 5,24; N, 16,17.

Rasta: C, 55,64; H, 5,16; N, 16,15.

1-(4-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metilamino)fenil)etanas (XXVc)

Išėiga: 140 mg (78%, metodus B); lyd.t. 268-270,5 °C (acetonas + H₂O).

IR (KBr): 3456, 3432, 3370, 3344, 3322 cm⁻¹ (NH + NH₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,42 (s, 3H, SCH₃); 2,47 (s, 3H, COCH₃); 4,44 (d, ³*J* = 3,9 Hz, 2H, CH₂); 6,74 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,03 (t, ³*J* = 3,9 Hz, 1H, NH); 7,15 (pl.s, 2H, NH₂); 7,67 (s, 1H, CH); 7,76 (d, ³*J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,1; 26,7; 38,2; 97,4; 112,4; 117,9; 126,5; 131,0; 138,2; 153,0; 158,9; 166,9; 168,4; 196,0.

Elementinė analizė $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (328,39). Apsk.: C, 58,52; H, 4,91; N, 17,6. Rasta: C, 58,66; H, 4,89; N, 17,28.

**5-((4-chlorfenilamino)metil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas
(XXVd)**

Išėiga: 130 mg (60%, metodus B); lyd.t. 221-222,5 °C (MeCN).

IR (KBr): 3443, 3278, 3204 cm^{-1} (NH).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,47 (s, 3H, SCH_3); 4,30 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 2H, CH_2); 6,35 (pl.s, 1H, NH); 6,75 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,15 (d, $^3J = 9,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,17 (pl.s, 2H, NH_2); 7,68 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,1; 39,0; 97,6; 115,3; 118,5; 121,2; 129,3; 138,0; 147,9; 159,0; 166,9; 168,3.

Elementinė analizė $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{OS}$ (320,80). Apsk.: C, 52,42; H, 4,08. Rasta: C, 52,34; H, 4,01.

**5-((2,5-dichlorfenilamino)metil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas
(XXVe)**

Išėiga: 112 mg (58 %, metodus B); lyd.t. 218,5-220,5 °C (toluenas).

IR (KBr): 3356, 3292, 3247 cm^{-1} (NH + NH_2).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,45 (s, 3H, SCH_3); 4,48 (pl.s, 2H, CH_2); 6,38 (pl.s, 1H, NH); 6,65 (d, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H); 6,86 (s, 1H, Ar-H); 7,27 (pl.s, 2H, NH_2); 7,28 (d, $^3J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H); 7,75 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,0; 38,0; 97,1; 112,0; 117,3; 117,6; 117,8; 130,8; 133,1; 138,7; 145,4; 158,7; 166,9; 168,4.

Elementinė analizė $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ (355,24). Apsk.: C, 47,33; H, 3,40. Rasta: C, 47,59; H, 3,24.

2-metiltio-5-((3,4,5-trimetoksifenilamino)-metil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVf)

Išėiga: 144 mg (70%, metodas B); lyd.t. 217,5-219 °C (EtOAc).

IR (KBr): 3406, 3295, 3224 cm⁻¹ (NH + NH₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,47 (s, 3H, SCH₃); 3,55 (s, 3H, OCH₃); 3,71 (s, 6H, 2×OCH₃); 4,27 (pl.s, 2H, CH₂); 5,98 (pl.s, 1H, NH); 6,09 (s, 2H, Ar-H); 7,25 (pl.s, 2H, NH₂); 7,74 (s, 1H, CH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,1; 39,4; 56,3; 60,8; 92,0; 97,9; 118,9; 130,4; 137,9; 145,7; 154,1; 159,1; 166,9; 168,3.

Elementinė analizė C₁₇H₂₀N₄O₄S (376,43). Apsk.: C, 54,24; H, 5,36. Rasta: C, 54,30; H, 5,36.

2-metiltio-5-((2-nitrofenilamino)metil)furo-[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVg)

Išėiga: 114 mg (63%, metodas B); lyd.t. 227,5-229 °C (MeCN).

IR (KBr): 3495, 3370 cm⁻¹ (NH + NH₂), 1570, 1530 cm⁻¹ (NO₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,44 (s, 3H, SCH₃); 4,72 (pl.s, 2H, CH₂); 6,70 (pl.s, 1H, NH), 7,14 (d, ³*J* = 8,1 Hz, Ar-H); 7,35 (pl.s, 2H, NH₂); 7,50 (s, 1H, Ar-H); 7,78 (s, 1H, NH); 8,06 (d, ³*J* = 6,0 Hz, Ar-H); 8,65 (pl.s, 1H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 37,6; 96,8; 115,7; 116,4; 117,0; 126,9; 132,4; 136,9; 139,1; 145,1; 158,7; 167,0; 168,5.

Elementinė analizė C₁₄H₁₃N₅O₃S (331,35). Apsk.: C, 50,75; H, 3,95. Rasta: C, 50,85; H, 4,03.

2-metiltio-5-((naftalen-1-ilamino)metil)-furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVh)

Išėiga: 115 mg (63 %, metodas B); lyd.t 251-253,5 °C (MeCN).

IR (KBr): 3392, 3229, 3119 cm⁻¹ (NH + NH₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2 46 (s, 3H, SCH₃); 4,51 (d, ³*J* = 3,3 Hz, 2H, CH₂); 6,75 (pl.s, 1H, NH); 6,77 (s, 1H, CH); 7,18-7,56 (m, 6H, NH₂ + Ar-H); 7,72-7,86 (m, 2H, CH + Ar-H); 8,19 (d, ³*J* = 6,9 Hz, 1H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,1; 38,9; 97,8; 105,7; 117,9; 118,6; 122,2; 124,5; 125,2; 126,5; 127,3; 128,8; 134,6; 138,4; 143,9; 159,0; 166,8; 168,4.

Elementinė analizė $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ (336,41). Apsk.: C, 64,26; H, 4,79. Rasta: C, 64,47; H, 4,97.

5-((bifenil-4-ilamino)metil)-2-metiltiofuro-[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas

(XXVi)

Išėiga: 67 mg (68%, metodas A); 121 mg (61%, metodas B); lyd.t. 222-223,5 °C (dioksanas + H_2O).

IR (KBr): 3441, 3313, 3290 cm^{-1} (NH + NH_2).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,48 (s, 3H, SCH_3); 4,35 (d, $^3J = 4,2$ Hz, 2H, CH_2), 6,36 (pl.s, 1H, NH); 6,85 (d, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,25 (dd, $2 \times ^3J = 6,9$ Hz, 2H, Ar-H); 7,42 (pl.s, 2H, NH_2); 7,40 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1H, Ar-H); 7,47 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, Ar-H); 7,54 (d, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,73 (s, 1H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,1; 39,0; 97,7; 114,4; 118,8; 126,3; 126,7; 128,0; 129,5; 129,8; 138,0; 141,2; 148,5; 159,1; 166,9; 168,3.

Elementinė analizė $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ (362,45). Apsk.: C, 66,28; H, 5,01. Rasta: C, 66,56; H, 5,09.

5-((2,6-diizopropilfenilamino)metil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVj)

Išėiga: 69 mg (34%, metodas B); lyd.t. 154,5-156 °C (MeCN).

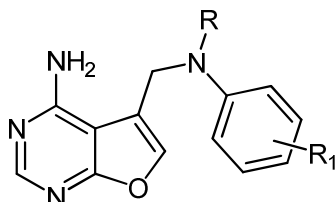
IR (KBr): 3437, 3307, 3154 cm^{-1} (NH + NH_2).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1,15 (d, $^3J = 5,7$ Hz, 12 H, $2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,49 (s, 3H, CH_3); 3,32-3,35 (m, 2H, $2 \times (\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$); 3,96 (d, $^3J = 5,7$ Hz, 2H, CH_2), 4,45 (pl.s, 1H, NH); 7,12 (s, 3H, Ar-H); 7,63 (s, 1H, CH); 7,79 (s, 2H, NH_2).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,4; 24,6; 28,4; 47,0; 98,1; 117,4; 124,4; 125,7; 136,8; 141,4; 142,8; 158,6; 168,4; 168,5.

Elementinė analizė $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$ (370,51). Apsk.: C, 64,83; H, 7,07. Rasta: C, 65,05; H, 7,11.

Bendra *N*-((4-amino[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-arilmetansulfonamidų (XXVIa,f,h,i) bei 5-(arilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminų (XXVIIa,f,h,i) sintezės metodika



Į 11 mL vandens suberiama 0,35 g susmulkinto nikelio-aliuminio lydinio ir pamažu suberiama 2,35 g KOH tokiu greičiu, kad per stipriai neputotų. Pasibaigus reakcijai, masė paliekama 10-15 min, po to 30 min. laikoma 70 °C temperatūros vandens vonioje. Vanduo nupilamas, milteliai plaunami dist. vandeniu, po to 2-3 kartus absoliučiu metanoliu. Likutis užpilamas 5 mL bevandenio metanolio suberiamas 0,1 g atitinkamo *N*-((4-amino2-metiltio[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-arilmetansulfonamido **XXIIIa,f,h,j** ar 5-(arilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amino **XXVa,f,h,j** ir virinamas 2-4 val. Karštas tirpalas filtruojamas, filtratas atšaldomas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu bei kristalinamos.

***N*-((4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-fenilmetansulfonamidas (XXVIa)**

Išėiga: 15 mg (43 %); lyd.t. °C (*i*-PrOH).

IR (KBr): 3436, 3321, 3107 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3,19 (s, 3H, SO₂CH₃); 5,01 (s, 2H, CH₂), 6,90-7,40 (m, 7H, Ar-H + NH₂); 7,56 (s, 1H, C₍₆₎H); 8,16 (s, 1H, C₍₂₎H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 36,9; 45,2; 99,9; 115,1; 128,8; 129,0; 129,9; 138,8; 140,8; 154,8; 159,4; 167,8.

***N*-((4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(3,4,5-trimetoksifenil)metansulfonamidas (XXVI f)**

Išėiga: 62 mg (34%); lyd.t. °C (metanolis).

IR (KBr): 3317, 3306 cm^{-1} (NH).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3,22 (s, 3H, SO_2CH_3); 3,63 (s, 3H, OCH_3); 3,71 (s, 6H, $2\times\text{OCH}_3$); 5,00 (s, 2H, CH_2); 6,65 (s, 1H, Ar-H); 7,12 (pl.s, 2H, NH_2); 7,70 (s, 1H, C_6H); 8,18 (s, 1H, C_2H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 37,1; 45,3; 56,8; 60,7; 100,1; 106,9; 115,2; 134,4; 138,0; 140,8; 153,4; 154,7; 159,4; 167,7.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$): MH^+ 409,1176; rasta: 109,1183 m/z.

***N*-((4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(α -naftil)metansulfonamidas (XXVIh)**

Išeiga: 30 mg (34%); lyd.t. $\sim 260^\circ\text{C}$ skyla (*n*-BuOH).

IR (KBr): 3409, 3333 cm^{-1} (NH).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3,36 (s, 3H, SO_2CH_3); 4,93 (d, $^2J = 14,4$ Hz, 1H, CH_aH_b); 5,29 (d, $^2J = 14,4$ Hz, 1H, CH_aH_b); 7,20-7,50 (m, 5H, $\text{NH}_2 + \text{C}_6\text{H} + \text{Ar-H}$); 7,50-7,65 (m, 1H, Ar-H); 7,84-7,96 (m, 3H, Ar,-H); 8,04 (d, $^3J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 8,15 (s, 1H, C_2H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 37,1; 46,8; 100,3; 114,4; 124,0; 125,9; 126,4; 126,8; 127,0; 128,4; 129,6; 133,7; 134,5; 135,9; 140,9; 154,7; 159,3; 167,5.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$): MH^+ 369,1016; rasta: 369,1020 m/z.

***N*-((4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(bifenil-4-il)metansulfonamidas (XXVIi)**

Išeiga: 40 mg (44%); lyd.t. $226-228,5^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3,23 (s, 3H, CH_3); 5,07 (s, 2H, CH_2); 7,17 (pl.s, 2H, NH_2); 7,30-7,80 (m, 10H, Ar-H + C_6H); 8,18 (s, 1H, C_2H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 37,0; 45,1; 100,0; 115,2; 127,4; 128,0; 128,5; 129,4; 129,7; 138,0; 139,7; 140,4; 140,8; 154,8; 159,4; 167,8.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$) MH^+ 395,1172; rasta: 395,1177 m/z.

5-((fenilamino)metil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVIIa)

Išėiga: 14 mg (43 %); lyd.t. °C (benzenas).

IR (KBr): 3382, 3295 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 4,32 (d, ³*J* = 5,1 Hz, 2H, CH₂); 6,19 (t, ³*J* = 5,1 Hz, 1H, NH); 6,66 (t, ³*J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H); 6,77 (d, ³*J* = 7,2 Hz, 2H, Ar-H); 7,05-7,20 (m, 4H, Ar-H + NH₂); 7,82 (s, 1H, C₍₆₎H); 8,19 (s, 1H, C₍₂₎H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 39,0; 101,0; 114,1; 118,1; 118,7; 129,6; 139,1; 149,0; 154,6; 159,8; 167,8.

5-((3,4,5-trimetoksifenilamino)metil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVIIIf)

Reakcija atlikta iš 34 mg 2-metiltio-5-((3,4,5-trimetoksifenilamino)metil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amino (XXVf).

Išėiga: 12 mg (40%); lyd.t. ~ 190°C skyla (benzenas).

IR (KBr): 3314, 3306 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3,55 (s, 3H, OCH₃); 3,71 (s, 6H, 2×OCH₃); 4,31 (d, ³*J* = 4,8 Hz, 2H, CH₂); 6,00 (pl.s, 1H, NH); 6,10 (s, 1H, Ar-H); 7,17 (pl.s, 2H, NH₂); 7,86 (s, 1H, C₍₆₎H); 8,19 (s, 1H, C₍₂₎H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 41,0; 56,3; 60,8; 92,0; 101,1; 118,7; 130,4; 139,1; 145,7; 154,1; 154,6; 159,8; 167,8.

5-((naftalen-1-ilamino)metil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVIIh)

Reakcija atlikta iš 73 mg 2-metiltio-5-((naftalen-1-ilamino)metil)-furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amino (XXVh).

Išėiga: 28 mg (44%); lyd.t. °C (toluenas).

IR (KBr): 3317, 3306, 3166 cm⁻¹ (NH).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 4,54 (d, ³*J* = 4,5 Hz, 2H, CH); 6,74-6,84 (m, 2H, Ar-H + NH); 7,18-7,34 (m, 4H, Ar-H + NH₂); 7,42-7,52 (m, 2H, Ar-H); 7,77-7,84 (m, 1H, Ar-H); 7,92 (s, 1H, C₍₆₎H); 8,17 (s, 1H, C₍₂₎H); 8,18-8,24 (m, 1H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 38,9; 101,0; 105,6; 117,9; 118,4; 122,2; 124,5; 125,2; 126,5; 127,2; 128,8; 134,6; 139,9; 143,9; 154,5; 159,7; 167,9.

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$): MH^+ 291,1240; rasta 291,1246 m/z.

5-((bifenil-4-ilamino)metil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-aminas (XXVIIi)

Reakcija atlikta iš 70 mg 5-((bifenil-4-ilamino)metil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4-amino (XXVh)

Išėiga: 22 mg (36%); lyd.t. °C (metanolis).

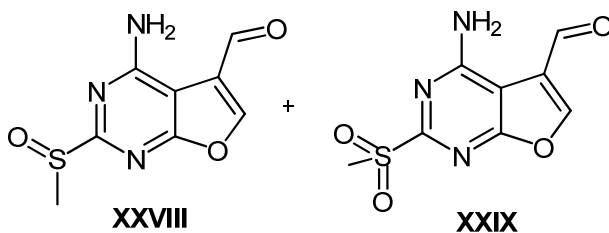
IR (KBr): 3295, 3269 cm^{-1} (NH).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 4,39 (d, $^3J = 4,8$ Hz, 2H, CH_2); 6,38 (pl.s. 1H, NH); 6,86 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 2H, Ar-H); 7,10-7,28 (m, 3H, Ar-H + NH_2); 7,32-7,52 (m, 4H, Ar-H); 7,57 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 2H, Ar-H); 7,40 (s, 1H, $\text{C}_{(6)}\text{H}$); 8,20 (s, 1H, $\text{C}_{(2)}\text{H}$).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 39,0; 101,0; 114,4; 118,6; 126,3; 126,7; 128,0; 129,5; 129,8; 139,2; 141,1; 148,6; 154,6; 159,8; 167,8

HRMS (ESI) apskaičiuota ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$): MH^+ 317,1397; rasta: 317,1403 m/z.

4-Amino-2-metilsulfinilfuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karbaldehidas (XXVIII) ir 4-amino-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karbaldehidas (XXIX)



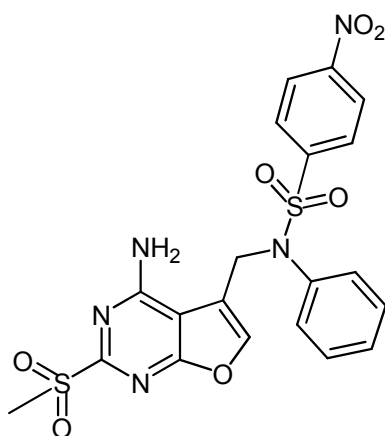
0,1 g (0,35 mmol) 2-metiltio-5-(fenilaminometil)furo[2,3-*d*]pirimidin-4-amino (XXVa) tirpinama 5 mL dichormetano ir atšaldoma iki 0 °C temperatūros (ledo vonia). Po to suberiama 0,26 g (1,95 mmol) 77% *m*-CPBR. Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 10 min, po to 2 val. kambario temperatūroje. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos dietileteriu (15 mL). Gauta 56 mg mišinio (1:1,4) (iš spektrinių duomenų).

IR (KBr): 3385, 3299, 3236, 3192 cm^{-1} (NH_2); 1674, 1641 cm^{-1} (CO).

XXVIII: $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 2,85 (s, 3H, SOCH₃); 7,65 (s, 1H, NH₂); 8,60 (s, 1H, NH₂); 8,98 (s, 1H, CH); 9,97 (s, 1H, CH).

XXIX: $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 3,35 (s, 3H, SO₂CH₃); 7,77 (s, 1H, NH₂); 8,82 (s, 1H, NH₂); 9,07 (s, 1H, CH); 9,99 (s, 1H, CH).

***N*-((4-amino-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)- *N*-fenil-4-nitrobenzensulfonamidas (XXX)**



Į atšaldytą 0 °C temperatūroje 1,0 g (2,12 mmol) *N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-4-nitro-*N*-fenilbenzensulfonamido (**XXIVa**) tirpalą 10 mL dichlormetano suberiama 1,57 g (7 mmol) 77% *m*-CPBR. Mišinys maišomas 2 val. 0 °C temperatūroje, po to 12 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis tirpinamas karštame acetonitrile ir supilamas sotus natrio hidrokarbonato tirpalas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir perkristalinamos. Išeiga: 0,95 g (89%); lyd.t. 279-281 °C (MeCN).

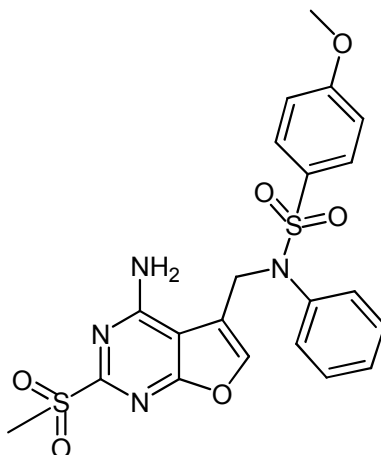
IR (KBr): 3461, 3358 cm⁻¹ (NH₂); 1351 cm⁻¹ (NO₂).

$^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 3,32 (s, 3H, CH₃); 5,07 (s, 2H, CH₂); 6,90 – 7,50 (pl.s, 2H, NH₂); 7,11 (s, 2H, Ar-H); 7,32 (pl.s, 3H, Ar-H); 7,78 (s, 1H, CH); 7,98 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 8,50 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): 39,8; 45,4; 101,9; 115,4; 125,5; 129,0; 129,4; 130,0; 130,1; 137,6; 142,3; 143,7; 151,0; 159,9; 161,7; 166,5.

Elementinė analizė C₂₀H₁₇N₅O₇S₂ (503,51). Apsk.: C, 47,71; H, 3,40. Rasta: C, 47,95; H, 3,42.

***N*-((4-amino-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-fenil-4-metoksibenzensulfonamidas (XXXI)**



Metodas A: Į 3 mL HMPA suberiama 0,2 g (0,4 mmol) *N*-((4-amino-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-fenil-4-nitrobenzensulfonamido (XXX) ir 0,075 g (1,39 mmol) natrio metoksido. Mišinys maišomas 3 val. kambario temperatūroje, pasibaigus reakcijai produktas išsodinamas sūrymu, filtruojamas, plaunamas, džiovinamas ir kristalinamas.

Metodas B: Į atšaldytą 0 °C temperatūroje 0,1 g (0,22 mmol) *N*-((4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil)-*N*-(4-metoksifenil)-4-nitrobenzensulfonamido (XXXIII) tirpalą 5 mL dichlormetano suberiama 0,16 g (0,72 mmol) 77% *m*-CPBR. Mišinys maišomas 2 val. 0 °C temperatūroje, po to 12 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu, likutis tirpinamas karštame acetonitrile ir supilamas sotus natrio hidrokarbonato tirpalas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir perkristalinamos.

Išgaiga: 100 mg (52%); lyd.t. 220-222 °C (MeOH).

IR (KBr): 3450, 3354 cm⁻¹ (NH₂).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 3,32 (s, 3H, SO₂CH₃); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 4,92 (pl.s, 2H, CH₂); 7,06 (pl.s, 2H, Ar-H); 7,20 (d, ³*J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,28 (s, 1H, Ar-H); 7,63 (d, ³*J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,75 (pl.s, 2H, NH₂).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 39,7; 44,7; 56,6; 102,1; 115,4; 115,5; 128,1; 128,8; 128,9; 129,7; 130,8; 138,2; 143,7; 159,9; 161,7; 163,4; 166,5.

Elementinè analizè $C_{21}H_{20}N_4O_6S_2$ (488,54). Apsk.: C, 51,63; H, 4,13. Rasta: C, 51,88; H, 4,18.

IŠVADOS IR REZULTATAI

1. Reaguojant 2-pakeistiems 6-aminopirimidin-4(3*H*)-onams su etilbrompiruvatu vyksta ne tik alkilavimo, bet ir ciklizacijos į kondensuotą su pirimidinu hetrociklą, reakcijos. Reakcijų metu susidaro atitinkami etil-4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatai, o ne pirolo[2,3-*d*]pirimidino dariniai.
2. Parodyta, kad 2-pakeisti etil-4-aminofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-karboksilatai, reaguodami su etilbrompiruvatu, suformuoja furo[3,2-*e*]imidazo[1,2-*c*]pirimidino heterociklinę sistemą.
3. Nustatyta, kad 4,6-diokso-2-metiltiopirimidinui reaguojant su mažiau išreikštą elektronų deficitą (lyginant su etilbrompiruvatu) turinčiais bifunkciniais elektrofilais bazinėmis sąlygomis gaunami mono- bei di-*O*-alkilinti dariniai. Reakcijos metu nesidaro nei *N,O*-dialkilinti, nei *N*-alkilinti produktai.
4. Sukurtas dvipakopis 5-pakeistų bei 5,6-difenil-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-4-onų sintezės metodas. Metodo esmė – selektyvus pirimidinonų *O*-alkilinimas 1-fenil- bei 1,2-difenil-2-oksoetilmetansulfonatais ar 2-brom-1-feniletanonais bazinėmis sąlygomis ir po to sekanti gautų junginių intramolekulinės ciklizacijos reakcija silikagelyje 210-240 °C temperatūroje.
5. Nustatyta, kad 5,6-difenil-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]pirimidin-4-ono, 5,6-difenil-4-chlor-2-metiltio- ir 5,6-difenil-4-chlor-2-metilsulfonilfuro[2,3-*d*]pirimidinų reakcijų su natrio azidu metu susidaro atitinkami furo[2,3-*d*]pirimidino dariniai, turintys azidogrupę ir/ar tetrazolo fragmentą. 6,7-Difenilfuro[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(4*H*)-onas arba kita jo forma 6,7-difenilfuro[2,3-*d*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidin-8(4*H*)-onas tiek tirpale, tiek kietoje būsenoje egzistuoja tik tetrazolo formoje. 5-Azido-6,7-difenilfuro[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*a*]pirimidino atveju tirpaluose taip pat nestebima dinaminė pusiausvyra su kitomis šio junginio formomis. Tuo tarpu 4-azido-5,6-difenil-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidinas tirpaluose yra dinaminėje pusiausvyroje su 5-metiltio-8,9-difenilfuro[3,2-*e*]tetrazolo[1,5-*c*]pirimidinu.

6. Parodyta, kad Mitsunobu reakciją galima taikyti antrinių aminų, turinčių furo[2,3-*d*]pirimidino fragmentą, sintezėje, atliekant reakciją tarp (4-amino-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metanolio bei įvairių *N*-sulfonamidų (Ms, Ns).
7. Ištirti 5-arilaminometilfuro[2,3-*d*]pirimidino dariniai **XXIIIa,f,h,i**; **XXVa,f,h,i**; **XXVIa,f,h,i** ir **XXVIIa,f,h,i** biologiniu aktyvumu prieš vėžinių ląstelių grupes – A2780 (kiaušidžių), HBL-100 (krūties), HeLa (gimdos kaklelio), SW1573 (plaučių), T-47D (krūties) ir WiDr (gaubtinės žarnos) – nepasižymėjo.
8. Nustatyta, kad oksiduoiant 4-amino-5-(fenilaminometil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidiną *meta*-chlorbenzenperoksikarboksirūgšties pertekliumi anilino fragmentas atskyla ir susidaro 4-amino-2-(metilsulfinil)- bei 4-amino-2-(metilsulfonyl)furo[2,3-*d*]pirimidin-5-karbaldehidų mišinys.
9. Pirmą kartą parodyta, kad nitrogrupė gali būti pakeičiama metoksigrupe ne tik heterocikluose, bet ir aromatiniuose karbocikluose, *para*-padėtyje turinčiuose elektronų akceptorinę grupę. Reaguojant *N*-{(4-amino-2-(metilsulfonyl)furo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)metil}-*N*-fenil-4-nitrobenzensulfonamidui su natrio metoksidu HMPA vyksta ne 2-metilsulfonyl-, bet nitrogrupės, esančios nozilfragmente, nukleofilinis pakeitimas metoksigrupe.

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Mokslinės informacijos instituto (ISI) duomenų bazėse referuojamuose leidiniuose:

1. Masevicius, V., **Petraityte, G.**, Tumkevicius, S. Synthesis of 4-amino-5-(arylaminomethyl)-2-methylthiofuro[2,3-*d*]pyrimidines *via* Mitsunobu reaction of 4-amino-5-(hydroxymethyl)-2-methylthiofuro[2,3-*d*]pyrimidine with *N*-mesyl- and *N*-nosylarylamines. *Synthesis* **2012**, 44, 1329-1338.
2. Masevicius V., **Petraityte G.**, Tumkevicius 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*]imidazo[1,2-*c*]pyrimidine carboxylates. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2009**, 45, 357-360.

Tarptautinių ir nacionalinių konferencijų pranešimų medžiagoje:

1. **Petraityte G.**, Masevicius V., Tumkevicius S. Study on the Reaction of Pyrimidin-4,6-diones with some Bifunctional Electrophiles. Two Step Synthesis Protocol to Furo[2,3-*d*]pyrimidines. *11th National Lithuanian Conference: Chemistry 2013*. Vilnius, **2013**, September 27, 92.
2. **Petraityte, G.**, Masevicius, V., Tumkevicius, S. Study on the reactions of 6-substituted-2-methylthiopyrimidin-4-ones with some bifunctional electrophiles. Synthesis of per-arylfuro[2,3-*d*]pyrimidines. International Conference on Organic Synthesis “*Balticum Organicum Syntheticum 2012*” Talinn, Estonia, July 1-4, **2012**, 158.
3. **Petraitytė, G.**, Prievelytė, G., Masevičius, V. 5-Formilfuro[2,3-*d*]pirimidinų susidarymas 4-amino-5-(fenilaminometil)-2-metiltiofuro[2,3-*d*]pirimidiną veikiant *m*-CPBR. *Mokslinė konferencija*

- “Organinė chemija”*. Kaunas, Lietuva, pranešimų medžiaga, balandžio 25 d., **2012**, 48.
- Petraitytė, G.**, Masevičius, V., Tumkevičius, S. 2,6-Dipakeistų pirimidin-4-onų reakcijų su dvicentriais elektrofilais tyrimas. Mokslinė konferencija *“Organinė chemija”*. Kaunas, Lietuva, pranešimų medžiaga, balandžio 27 d., **2011**, 38.
 - Petraityte, G.**, Masevicius, V., Tumkevičius, S. Sulfonanilides – acid components of Mitsunobu reaction in the synthesis of 5-(arylaminomethyl)furo[2,3-*d*]pyrimidines. Conference on Organic Synthesis *“Balticum Organicum Syntheticum 2010”*. Riga, Latvia, June 27-30, **2010**, 162.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju savo darbo vadovui doc. dr. Viktorui Masevičiui už neišmatuojamą indelį į šį darbą. Dėkoju už kantrybę, palaikymą, pagalbą planuojant eksperimentus, interpretuojant duomenis ir rašant disertaciją. Ačiū ir už galimybę dirbti mokslinėje grupėje.

Dėkoju visiems laboratorijos kolegoms už kantrybę, pagalbą, patarimus ir draugišką darbo atmosferą.

Dėkoju visiems chemijos fakulteto kolegoms už patarimus, pagalbą, palaikymą. Ačiū M. Krenevičienei ir A. Karosienei už BMR ir IR spektrinius matavimus.

Iš visos širdies dėkoju savo tėvams, broliams ir sesei už visapusišką paramą, pagalbą ir supratimą.

Šį darbą dalinai rėmė Lietuvos valstybinis mokslo ir studijų fondas bei Lietuvos mokslo akademija.

LITERATŪRA

1. Gangjee, A.; Devraj, R.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L.; Queener, S. F.; Barrows, L. R. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1169-1176.
2. Gangjee, A.; Devraj, R.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3798-3805.
3. Gangjee, A.; Devraj, R.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4495-4502.
4. Gangjee, A.; Mavandali, F.; Kisliuk, R. L.; McGuire, J. J.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4563-4568.
5. Gangjee, A.; Elzein, E.; Queener, S.F.; McGuire, J. J. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1409-1416.
6. Gangjee, A.; Guo, X.; Queener, S. F.; Cody, V.; Galitsky, N.; Luft, J. R.; Pangborn, W. *J. Med. Chem.* **1998**, 38, 4495-4502.
7. Gangjee, A.; Dubash, N. P.; Queener, S.F. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 935-942.
8. Gangjee, A.; Zeng. Y.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3125-3133.
9. Gangjee, A.; Zeng. Y.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1942-1948.
10. Gangjee, A.; Zeng. Y.; McGuire, J. J.; Mehraein, F.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6893-6901.
11. Gangjee, A.; Zeng. Y.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5329-5336.
12. Gangjee, A.; Zeng. Y.; Ihnat, M.; Warnke, L. A.; Green, D.W.; Kisliuk, R. L.; Lin, F.-T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5475-5491.
13. Gangjee, A.; Zeng. Y.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8590-8598.
14. Gangjee, A.; Li, W.; Lin, L.; Zeng, Y.; Ihnat, M.; Warnke, L. A.; Green, D. W.; Cody, V.; Pace, J.; Queener, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7324-7336.

15. Gangjee, A.; Jain, H. D.; Phan, J.; Guo, X.; Queener, S. F.; Kisliuk, R. *L. Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 953-961.
16. Maeda, Y.; Nakano, M.; Sato, H.; Miyazaki, Y.; Schweiker, S. L.; Smith, J. L.; Truesdale, A. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3907-3911.
17. Miyazaki, Y.; Meada, Y.; Sato, H.; Nakano, M.; Mellor, G. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1967-1971.
18. Miyazaki, Y.; Matsunaga, S.; Tang, J.; Maeda, Y.; Nakano, M.; Philippe, R. J.; Shibahara, M.; Liu, W.; Sato, H.; Wang, L.; Nolte, R. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2203-2207.
19. 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, N.; Patrick, D. R.; Ho, M. L.; Ozawa, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1773-1778.
20. McGuigan, C.; Barucki, H.; Blewett, S.; Carangio, A.; Erichsen, J. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4993-4997.
21. Blewett, S.; McGuigan, C.; Baruki, H.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, I. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acid* **2001**, 20, 1063-1066.
22. Balzarini, J.; McGuigan, C. *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, 50, 5-9.
23. De Clercq, E. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 253-274.
24. De Clercq, E. *Biochemical Pharmacology* **2013**, 55, 727-744.
25. Kim, S. Y.; Kim, D. J.; Yang, B. S.; Yoo, K. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, 28, 1114-1118.
26. Jiao, X. Y.; Kopecky, D. J.; Liu, J. S.; Liu, J. Q.; Jean, J. C.; Cardozo, M. G.; Sharma, R.; Walker, N.; Wesche, H.; Li, S.; Farrelly, E.; Xiao, S.-H.; Wang, Z.; Kayser, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6212-6217.
27. DiMauro, E. F.; Newcomb, J.; Nunes, J. J.; Bemis, J. E.; Boucher, C.; Buchanan, J. L.; Buchner, 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. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2305-2309.
28. Hwang, E. J.; Cheong, C. S.; Lee, H.; Lee, S. W.; Lee, S. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 986-988.
29. Pyo, J. I.; Hwang, E. J.; Cheong, C. S.; Lee, S. H.; Lee, S. W.; Kim, I. T.; Lee, S. H. *Synthetic Metals* **2005**, 155, 461-463.
30. Melik-Ogandzhanyan, R. G.; Khachatryan, V. E.; Gapoyan, A. S. *Russ. Chem. Rev.* **1985**, 41, 1263-1271.
31. Gewald, K. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1002-1007.
32. Hu, Y.-G.; Li, G.-H.; Ding, M.-W. *Arkivoc* **2008**, 151-158.
33. Hu, Y.-G.; Wang, Y.; Du, S.-M.; Chen, X.-B.; Ding, M.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6188-6190.
34. Krayushkin, M. M.; Ivanov, S. N.; Martynkin, A. Y.; Lichitsky, B. V.; Dudinov, A. A.; Uzhinov, B. M. *Russ. Chem. Bull., Int.Ed.* **2001**, 50, 2424-2427.
35. Bhuiyan, M. M. H.; Rahman, K. M. M.; Hossain, M. K.; Rahim, M. A.; Hossain, M. I. *Croat. Chem. Acta* **2005**, 78, 633-636.
36. Pyo, J. I.; Lee, S. H.; Cheong, C. S. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, 43, 1129-1133.
37. Foloppe, N.; Fisher, L. M.; Howes, R.; Kierstan, P.; Potter, A.; Robertson, A. G. S. ; Surgenor, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4332-4345.
38. Abdel-Hamid, M. A. M.; Elkazak, A. M.; Sead, M. H.; Mohamed, O. F. *Eur. J. Chem.* **2012**, 3, 273-278.
39. Hassan, N. A. *Molecules* **2000**, 5, 826-834.
40. Shaker, R.M. *Arkivoc* **2006**, 68-77.
41. Belen'kii, L. I.; Antonov, D. M.; Dudinov, A. A.; Lubuzh, E. D.; Krayushkin, M. M. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1993**, 29, 109-114.

42. Antonov, D. M.; Belen'kii, L. I.; Dudinov, A. A.; Krayushkin, M. M. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1994**, 30, 393-398.
43. Kidwai, M.; Mishra, A. D.; Saxena, S. *Indian J. Chem.* **2005**, 44B, 581-584.
44. Bhuiyan, M. M. H.; Rahman, K. M. M.; Hossain, M. I.; Naser, M. A.; Shumi, W. *J. App. Sci. Res.* **2005**, 1, 218-222.
45. Abdelrazek, F. M.; Michael, F. A.; El-Mahrouky, S. F. *Int. J. Phys. Sci.* **2007**, 2, 212-216.
46. Maruoka, H.; Yamagata, K.; Yamazaki, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 269-274.
47. Maruoka, H.; Okabe, F.; Yamagata, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, 45, 541-545.
48. Demirayak, Ş.; Mohsen, U. A. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 507-509.
49. Han, Y.; Ebinger, K.; Vandevier, L.E.; Maloney, J. W.; Nirschl, D. S.; Weller, H. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 629-632.
50. Martin-Kohler, A.; Widmer, J.; Bold, G.; Meyer, T.; Séquin, U.; Traxler, P. *Helvetica Chimica Acta* **2004**, 87, 956.
51. Dang, Q.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6758-6760.
52. Tolstikov, G. A.; Mustafin, A. G.; Gataullin, R. R.; Spirikhin, L.V.; Sultanova, V. S.; Abdrakhmanov, I. B. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 563-566.
53. McGuigan, C.; Yarnold, C. J.; Jones, G.; Velázquez, S.; Barucki, H.; Brancale, A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4479-4484.
54. Brancale, A.; McGuigan, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1215-1217.
55. Carangio, A.; McGuigan, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Antiviral. Chem. Chemother.* **2001**, 12, 187-197.
56. Srinivasan, S.; McGuigan, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 391-393.

57. Loakes, D.; Brown, D. M.; Salisbury, S. A.; McDougall, M. G.; Neagu, C.; Nampalli, S.; Kumar, S. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 1193-1204.
58. Loakes, D.; Brown, D. M.; Salisbury, S. A.; McDougall, M. G.; Neagu, C.; Nampalli, S.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3387-3389.
59. Petricci, E.; Radi, M.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9181-9184.
60. McGuigan, C.; Pathirana, R. N.; Snoeck, R.; Andrei, G.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1874-1851.
61. Aucagne, V.; Amblard, F.; Agrofoglio, L. A. *Synlett* **2004**, 13, 2406-2408.
62. Kelleher, M. R.; McGuigan, C.; Bidet, O.; Carangio, A.; Weldon, H.; Andrei, G.; Snoeck, E.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acid* **2005**, 24, 643-645.
63. Amblard, F.; Aucagne, V.; Guenot, P.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1239-1248.
64. Janeba, Z.; Maklad, N.; Robins, M. J. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acid* **2005**, 24, 1729-1743.
65. Janeba, Z.; Balzarini, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Robins, M. J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4690-4696.
66. Robins, M. J.; Miranda, K.; Rajwanshi, V. K.; Peterson, M. A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 391-398.
67. Janeba, Z.; Balzarini, J.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Robins, M. J. *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 580-586.
68. Hudson, R.H.E.; Moszynski, J.M. *Synlett* **2006**, 18, 2997-3000.
69. Chitneni, S. K.; Deroose, C. M.; Balzarini, J.; Gijssbers, R.; Celen, S. J. L.; de Groot, T. J.; Debyser, Z.; Mortelmans, L.; Verbruggen, A. M.; Bormans, G. M. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1041-1049.

70. McGuigan, C.; Pathirana, R. N.; Migliore, M.; Adak, R.; Luonil, G.; Jones, A. T.; Díez-Torrubia, A.; Camarasa, M.-J.; Valázquez, S.; Henson, G.; Verbeken, E.; Sienaert, R.; Naesens, L.; Snoeck, E.; Andrei, G.; Balzarini, J. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, 60, 1316-1330.
71. Chitneni, S. K.; Deroose, C. M.; Froge, H.; Gijssbers, R.; Dyubankova, N.; Balzarini, J.; Debyser, Z.; Mortlemans, L.; Verbruggen, A. M.; Bormans, G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3458-3462.
72. Robins, M. J.; Nowak, I.; Rajwanshi, V. K.; Miranda, K.; Cannon, J. F.; Peterson, M. A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3897-3905.
73. Gazivoda, T.; Šokčević, M.; Kralj, M.; Šuman, L. Pavelić, K.; De Clercq, E.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Mintas, M.; Raić-Malić, S. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4105-4112.
74. Migliore, M. D.; Zonta, N.; McGuigan, C.; Henson, G.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6485-6492.
75. Chitneni, S. K.; Deroose, C. M.; Balzarini, J.; Gijssbers, R.; Celen, S.; Debyser, Z.; Mortlemans, L.; Verbruggen, A. M.; Bormans, G. M. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6627-6637.
76. Chitneni, S. K.; Balzarini, J.; Celen, S.; Dyubankova, N.; Verbruggen, A. M.; Bormans, G. M. *J. Label Compd. Radiopharm* **2008**, 51, 159-166.
77. Jin, X.; Ding, H.; Yang, R.; Xiao, Q.; Ju, Y. *Synthesis* **2008**, 6, 865-870.
78. Sniady, A.; Durham, A.; Morreale, M. S.; Marcinek, A.; Szafert, S.; Lis, T.; Brzezinska, K. R.; Iwasaki, T.; Ohshima, T.; Mashima, K.; Dembinski, R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5881-5889.
79. Saito, Y.; Shinohara, Y.; Bag, S. S.; Takeuchi, Y.; Matsumoto, K.; Saito, I. *Tetrahedron* **2009**, 65, 934-939.
80. Srivastav, N. C.; Rai, D.; Tse, C.; Agrawal, B.; Kunimoto, D.Y.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 6180-6187.

81. Kielkowski, P.; Pohl, R.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3457-3462.
82. Xue, W.; Li, L.; Li, Q.; Wu, A. *Talanta* **2012**, 88, 734-738.
83. Fresneau, N.; Hiebel, M.-A.; Agrofoglio, L. A.; Bertein-Raboin, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1760-1763.
84. Kraljević, T. G.; Bistrović, A.; Dedić, M.; Pavelić, S. K.; Sedić, M.; Raić-Malić, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5144-5147.
85. Bowers, S.; X., Y.-z.; Yaun, S.; Probst, G. D.; Hom, R. K.; Chan, W.; Konradi, A. W.; Sham, H. L.; Zhu, Y. L.; Beroza, P.; Pan, H.; brecht, E.; Yao, N.; Lougheed, J.; Tam, D.; Ren, Z.; Ruslim, L.; Bova, M. P.; Artis, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2181-2186.
86. Robins, M. J.; Barr, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 421-424.
87. Robins, M. J.; Barr, P. J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1854-1862.
88. Liu, Z.; Li, D.; Li, S.; Bai, D.; He, X.; Hu, T. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1931-1936.
89. Eger, K.; Jalalian, M.; Schmidt, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 211-218.
90. Zhang, Y.-M.; Razler, T.; Jackson, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8235-8239.
91. Sagi, M.; Wada, K.; Konno, S.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1990**, 30, 1009-1021.
92. Figueroa-Villar, J. D.; Carneiro, C. L.; Cruz, E. R. *Heterocycles* **1992**, 34, 891-894.
93. Shaabani, A.; Teimouri, M. B.; Bijanzadeh, H. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9151-9154.
94. Shaabani, A.; Soleimani, E.; Darvishi, M. *Monatshefte für Chemie* **2007**, 138, 43-46.
95. Bayat, M.; Shiraz, N. Z.; Hosseini, S. H. *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 2189-2193.
96. Maghsoodlou, M. T.; Marandi, G.; Hazeri, N.; Habibi-Khorassani, S. M.; Mirzaei, A. A. *Mol Divers* **2011**, 15, 227-231.

97. Teimouri, M. B.; Bazhrang, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3697-3701.
98. Qian, C.-Y. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4448-4451.
99. Kobayashi, K.; Tanaka, H.; Tanaka, K.; Yoneda, K.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 4277-4291.
100. Gefenas, V.; Stankevičiūtė, Ž.; Malinauskas, A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2010**, 46, 372-374.
101. Adbael Moneam, M. I.; Geies, A. A.; El-Naggar, G. M.; Mousa, S. M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 1357-1366.
102. Boyle, P. H.; Ali, H. D. P.; Mc Donald, T. J. *Arkivoc* **2003**, 67-79.
103. Lockman, J. W.; Murphy, B. R.; Zigar, D. F.; Judd, W. R.; Slattum, P. M.; Gao, Z.-H.; Ostanin, K.; Green, J.; McKinnon, R.; Terry-Lorenzo, R. T.; Fleischer, T. C.; Boniface, J. J.; Shenderovich, M.; Willardsen, J. A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8734-8746.
104. Gibson, L. C.; Paulini, K.; Suckling, C. J. *Chem. Commun.* **1997**, 371-372.
105. Gibson, L. C.; Ohta, K.; Paulini, K.; Suckling, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3025-3031.
106. Gibson, L. C.; Huggan, J. K.; Kennedy, A.; Kiefer, L.; Lee, H.J.; Suckling, C. J.; Clements, C.; Harvey, A. L.; Hunter, W. N.; Tulloch, L.B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1829-1842.
107. Dauzonne, D.; Adam-Launay, A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3069-3080.
108. Wahid, F.; Monneret, C.; Dauzonne, D. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 156-164.
109. Zhao, A.; Gao, X.; Wang, Y.; Ai, J.; Wang, Y.; Chen, Y.; Geng, M.; Zhang, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 3908-3918.
110. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, R. J.; Zakrewski, V. G.; Montgomery, J.A.Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J.C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.;

- Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Rega, N.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Malik, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R.L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Jahnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. **2002**, Gaussian 98, Revision A11.3. Gaussian Inc, Pittsburgh PA.
111. Cutulic, S. P. Y.; Findlay, N. J.; Zhou, S.-Z.; Chrystal, E. J. T.; Murphy, J. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8713-8718.
112. Yamamoto, Y.; Kawano, Y.; Toy, P. H.; Togo, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4680-4687.
113. Kikui, H.; Moriyama, K.; Togo, H. *Synthesis* **2013**, 45, 791-794.
114. Rival, Y.; Taudou, A.; Ecalte, R. *Farmaco* **1993**, 48, 857-869.
115. Gao, J.; Henry, R. F.; Pagano, T. G.; Duerst, R. W.; Souers, A.J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7395-7398.
116. Adcock, J.; Gibson, C. L.; Huggan, J.K.; Suckling, C. J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3226-3237.
117. Doláková, P.; Dračínský, M.; Masojídková, M.; Šolínová, V.; Kašička, V.; Holý, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2408-2424.
118. Masevičius, V. 4-pakeistų 5-amino-7H-pirololo[2,3-d]pirimidino darinių sintezė, savybės ir heterociklizacijos reakcijos. Daktaro disertacija: fiziniai mokslai, chemija (03P). Vilniaus universitetas. Vilnius, 2005.
119. Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380-2382.
120. But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 1340-1355.
121. Tsunoda, T.; Yamania, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1639-1642.
122. Tsunoda, T.; Uemoto, K.; Ohtani, T.; Kaku, H.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7359-7362.

123. Tsunoda, T.; Nagaku, M.; Nagino, C.; Kawamura, Y.; Ozaki, F.; Hioki, H.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2531-2534.
124. Camp, D.; Jenkins, I. D. *Aust. J. Chem.* **1988**, 41, 1835-1839.
125. Von Itzstein, M.; Mocerino, M. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2049-2057.
126. Kiankarimi, M.; Lowe, R.; McCarthy, J. R.; Whitten, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 40, 4497-4500.
127. O'Neil, I. A.; Thompson, S.; Murray, C. L.; Kalindjian, S.B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7787-7790.
128. Fleckenstein, C. A.; Pleinio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1058-1062.
129. Hagiya, K.; Muramoto, N.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6109-6114.
130. Lanning, M. E.; Fletcher, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4624-4628.
131. Yang, J.; Dai, L.; Wang, X.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1456-1462.
132. But, T. Y. S.; Toy, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9636-9637.
133. But, T. Y. S.; Lu, T.; Toy, P. H. *Synlett* **2010**, 1115-1117.
134. Hirose, D.; Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4613-4617.
135. Mitsunobu, O.; Eguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3427-3430.
136. Saady, M.; Lebeau, L.; Mioskowski, C. *Synlett* **1995**, 643-644.
137. Hughes, A. B.; Sleebs, M. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3079-3088.
138. Sammakia, T.; Jacobs, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2685-2688.
139. Chaturvedi, D.; Kumar, A.; Ray S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7637-7639.
140. Vaccaro, W. D.; Sher, R.; Davis, H. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 35-40.
141. Vaccaro, W.D.; Davis, H.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 313-318.
142. Satcharoen, V.; McLean, N. J.; Kemp, S. C.; Camp, N. P.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1867-1869.

143. Lepore, S. D.; He, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8261-8263.
144. Wallace, M. D.; McGuire, M. A.; Yu, M. S.; Goldfinger, L.; Liu, L.; Dai, W.; Shilcrat, S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 738-743.
145. Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3119-3122.
146. Knutsen, L. J. S.; Lau, J.; Petersen, H.; Thomsen, C.; Weis, J. U.; Shami, M.; Judge, M. E.; Hansen, A. J.; Sheardown, M. J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3463-3477.
147. Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1473-1480.
148. Martinez-Vituro, C. M.; Domingues, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1023-1026.
149. Hitchin, J. R.; Hamilton, N. M.; Jordan, A. M.; Lyons, S. J.; Ogilvie, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2868-2872.
150. Kim, H.-K.; Park, K.-J. *J. Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1561-1563.
151. He, L.; Wanunu, M.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6049-6055.
152. Bernsmann, H., Gruner, M., Metz, P., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7629- 7633.
153. Michel, B. Y.; Strazewski, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9836-9841.
154. Brain, C.T. ; Chen, A.; Nelson, A.; Tanikkul, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1247-1250.
155. Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373-6374.
156. Pappo, D.; Kashman, Y. *Tetrahedron* **2003**, 53, 6493-6508.
157. Uchida, K.; Yokoshima, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5311-5313.
158. Prakash, G. K. S.; Chacko, S.; Alconcel, S.; Stewart, T.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 4933-4936.
159. Magnus P., Gallagher T., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 389-390.

160. Shi, Y.-J.; Hughes, D. L.; McNamara, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3609-3611.
161. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Azadi, R. *Synthesis* **2004**, 92-96.
162. Bombrun, A.; Casi, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2187-2190.
163. Kim, H. K.; Park, K. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1668-1670.
164. Kalia, D.; Merey, G.; Guo, M.; Sintim, H. O. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6131-6142.
165. Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Khalili, D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6913-6915.
166. Dunford, D. G.; Chaudhry, F.; Kakiuki, B.; Knight, D. W.; Wheeler, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 7006-7009.
167. Lis, R.; Marisca, A. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4377-4379.
168. Watanabe, T.; Takeuchi, T.; Otsuka, M.; Tanaka, S.-I.; Umezawa, K. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1460-1466.
169. Ryu, J.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27, 631-634.
170. Marvel, C. S.; Helfrick, M. D.; Belsley, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 1272-1274.
171. Zheng, X.; Oda, H.; Takamatsu, K.; Sugimoto, Y.; Tai, A.; Akaho, E.; Ali, H. I.; Oshiki, T.; Kakuta, H.; Sasaki, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1014-1021.
172. Kettler, K.; Sakowski, J.; Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schitzer, M. *Pharmazie* **2005**, 60, 323-327.