

VILNIAUS UNIVERSITETAS
FTMC CHEMIJOS INSTITUTAS

ROBERTAS JUŠKĖNAS

TRICIKLIŲ HETEROSISTEMŲ, TURINČIŲ PIRAZOLO[3,4-*d*]PIRIMIDINO FRAGMENTŲ, SINTEZĖ. INTRAMOLEKULINĖS PIRIMIDINO AZOTO ATOMO REAKCIJOS SU *o,o*-ACETALIAIS TYRIMAS

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

Įvadas	4
<i>Orto-</i> ir <i>peri</i> -kondensuotųjų heterosistemų, turinčių pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidino fragmentą sintezė	8
Literatūros apžvalga	8
Rezultatų aptarimas	23
Intramolekulinės ciklizacijos, reaguojant <i>O,O</i> -acetaliui ir piridino tipo azoto atomui, tyrimas. Dihidroimidazo[1,2- <i>c</i>]pirimidino žiedo formavimas	28
Literatūros apžvalga	28
Rezultatų aptarimas	37
Eksperimentinė dalis	58
Išvados	110
Literatūros sąrašas.....	111
Disertacijos tema paskelbtų publikacijų sąrašas.....	118
Padėka	119

Įvadas

Nuo pat heterociklų chemijos pradžios, kai 1818 m. G. Brugnatelli išskyrė aloksaną (5-oksobarbitūro rūgštį), šios chemijos srities vystymasis ir plėtra turėjo didelę įtaką mokslo ir pramonės raidai. Heterocikliniai junginiai rado platų pritaikymą įvairiose srityse – farmacijoje, agrochemijoje, dažų pramonėje, fotografijoje bei fotofizikoje. Heterociklų chemijos žinios įgalino išaiškinti daugybę biologinių procesų, tarp jų ir vieną svarbiausių gyvybės mokslo klausimų – genetinės informacijos saugojimo ir perdavimo. Heterocikliniai junginiai taip pat yra svarbūs ir sprendžiant cheminės sintezės problemas – jie dažnai naudojami kaip ligandai pereinamųjų metalų katalizėje ar kaip organiniai katalizatoriai.

Pagrindinis heterociklų chemijos uždavinys – kurti naujus heterociklinių junginių sintezės metodus, leidžiančius paprasčiau ir efektyviau gauti norimos struktūros junginius. Tai apima ne tik heterociklų formavimo būdus, bet ir jų funkcionalizavimą, leidžiantį sukurti įvairiomis cheminėmis ir fizikinėmis savybėmis pasižyminčių junginių įvairovę. Naujų sintezės metodų sukūrimas pasitarnauja ne tik heterociklų chemijai, bet ir skatina kitų sričių vystymąsi. Pavyzdžiui, Huisgen cikloprisijungimo reakcija rado pritaikymą biochemijos, farmacijos, polimerų bei supramolekulių chemijos srityse. Heterociklų pagrindu sukūrus joninius skysčius buvo praplėstos šių skysčių fizikinių savybių ribos, o tuo pačiu išplėstos ir jų panaudojimo galimybės. Heterociklinių junginių chemijos vystymasis yra svarbus įvairių mokslo sričių raidai, o tuo pačiu ir pramonei.

Pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas, kaip 7-deaza-8-azapurino analogas, yra labai reikšmingas farmakologiniu požiūriu. Šio heterociklo dariniai gyvame organizme gali įsiterpti į biocheminius purino metabolizmo procesus bei sąveikauti su baltymais, atpažįstančiais purino fragmentą. Alopurinolis, nesudėtingas pirazolo[3,4-*d*]pirimidino darinys, yra ksantino oksidazės slopiklis ir jau daugiau nei 50 metų naudojamas gydyti ligoms, susijusioms su šlapimo rūgšties pertekliumi [1]. Vis tik kur kas didesnis šio heterociklo potencialas slypi

sąveikoje su kinazėmis. Šie ypatingai svarbūs ląstelės metabolizmui fermentai kaip substratą naudoja ATP ir dalyvauja reguliuojant baltymų veiklą. Todėl selektyvus kinazių veiklos reguliavimas gali padėti kovojant su daugybe ligų. Tirozino kinazių (Src, EGFR) [2-4] bei nuo ciklino priklausančių kinazių [5] slopikliai yra potencialūs priešvėžiniai preparatai. Glikogeno sintazės kinazės-3 veiklos reguliavimas gali būti naudojamas kovojant su antro tipo diabetu [6], o mitogeno aktyvuojamos baltymų kinazės p38 α slopinimas gali pasitarnauti gydant autoimunines ligas [7]. Šių kinazių slopiklių tarpe yra ir pirazolo[3,4-*d*]pirimidino darinių. Didelį susidomėjimą kelia ir policiklinės heterosistemos, turinčios pirazolo[3,4-*d*]pirimidino fragmentą. Šių junginių tarpe yra priešvėžiniu [8, 9], antibakteriniu [10], priešgrybeliniu [11, 12], priešvirusiniu [13] aktyvumais pasižyminčių medžiagų. Su triazolu kondensuoti pirazolo[3,4-*d*]pirimidinai yra selektyvūs adenosino receptorių antagonistai ir naudojami neurocheminių procesų tyrimams [14]. Šiuo metu komerciškai prieinami SCH 58261 ir SCH 442416 yra A_{2A}, o MRE 3008-F20 – A₃ receptorių antagonistai [15]. Neseniai sukurtas ir selektyvus A₁ receptoriaus antagonistas šio heterociklo pagrindu [16]. Su pirazolo[3,4-*d*]pirimidinu kondensuotos heterociklinės sistemos pasižymi ir biologiniais aktyvumais, nesusijusiais su purino darinių biocheminiais procesais. Tokios savybės yra fosfodiesterazės (PDE1) slopinimas [17] bei priešuždegiminis aktyvumas [18]. Taigi, naujų heterociklizacijos reakcijų paieška ir naujų funkcionalizavimo metodų kūrimas yra svarbus organinės chemijos uždavinys, o su pirazolo[3,4-*d*]pirimidinu kondensuoti heterociklai yra įdomus ir perspektyvus šios srities tyrimo objektas.

Šio darbo tikslai:

- naujų *orto-* ir *peri-*kondensuotųjų triciklių heterosistemų, turinčių pirazolo[3,4-*d*]pirimidino fragmentą, sintezės metodų kūrimas;
- 3-etoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino fragmentą turinčių junginių sintezės metodo sukūrimas ir šių junginių imidazolo žiedo modifikavimo galimybių įvertinimas.

Darbo uždaviniai:

1. Susintetinti naujas *orto-* ir *peri-*kondensuotąsias heterociklines sistemas, naudojant 3-amino-4-chlorpirazolo[3,4-*d*]pirimidino darinį.

2. Surasti tinkamas sąlygas 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidino ciklizacijai į 2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinus bei ištirti pirimidino žiede esančių pakaitų įtaką šios reakcijos eigai.

3. Ištirti 3-etoksi-3,7-dihidro-2*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino etoksigrupės pakeitimo nukleofilais galimybes bei sąveiką su oksidatoriais.

Darbo mokslinis naujumas:

Iš 3-amino-4-chlor-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidino susintetintos trys naujos *orto-* ir *peri-*kondensuotosios heterociklinės sistemos. Surastos tinkamos sąlygos 4-(2,2-dietoksietilmino)pirimidino ciklizacijai į 3-etoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinus ir ištirta pirimidino žiede esančių pakaitų įtaka šiai reakcijai. Parodyta, kad ši reakcija sklandžiai vyksta substrate esant tokioms funkcinėms grupėms kaip alkiltio-, cian-, amino-, formilgrupės. Surastas metodas 3-etoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino etoksigrupės pakeitimui benziltiogrupe. Parodyta, kad 3-etoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinus oksiduojant acetalių oksidacijos sąlygomis suyra arba atsiveria imidazolo žiedas.

Pagrindiniai ginamieji disertacijos teiginiai:

- 3-amino-4-chlor-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidiną veikiant nukleofilinį ir elektrofilinį centrus turinčiais junginiais galima suformuoti 1,2,3,5,6,9-heksaazabenz[*cd*]azuleno, 6-tia-1,2,3,5,9-pentaazabenz[*cd*]azuleno ir 1,2,3,5,6,7,9-heptazabenz[*cd*]azuleno heterosistemas.
- 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidino dariniai rūgštinėje terpėje ciklizuojasi į 2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino darinius.

- imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druskas, neturinčias judraus protono imidazolo žiede, veikiant vandeniniu natrio hidroksidu vyksta nukleofilinis pirimidino žiede esančių nukleofugų pakeitimas hidroksigrupėmis.
- 3-etoksi-7-metil-5-metiltio-2,7-dihidro-3*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas dalyvauja etoksigrupės pakeitimo benziltiogrupe reakcijoje.

***Orto-* ir *peri*-kondensuotųjų heterosistemų, turinčių pirazolo[3,4-*d*]pirimidino fragmentą sintezė**

Literatūros apžvalga

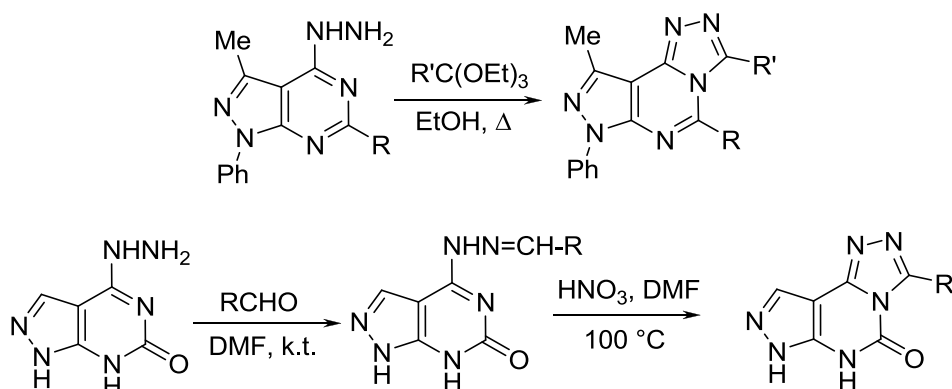
Oligociklinės kondensuotosios heterosistemos, turinčios pirazolo[3,4-*d*]pirimidino fragmentą, gali būti formuojamos trimis keliais:

- a) papildomo žiedo ar žiedų formavimas prie jau esančio pirazolo[3,4-*d*]pirimidino skeleto;
- b) sintetinant iš pirazolo darinių, suformuojant pirimidino žiedą;
- c) sintetinant iš kondensuotųjų pirimidino darinių, suformuojant pirazolo žiedą.

Dažniausiai literatūroje yra sutinkamas pirmasis būdas, o pavyzdžių, kai heterosistema formuojama trečiuoju keliu, tėra vos keletas.

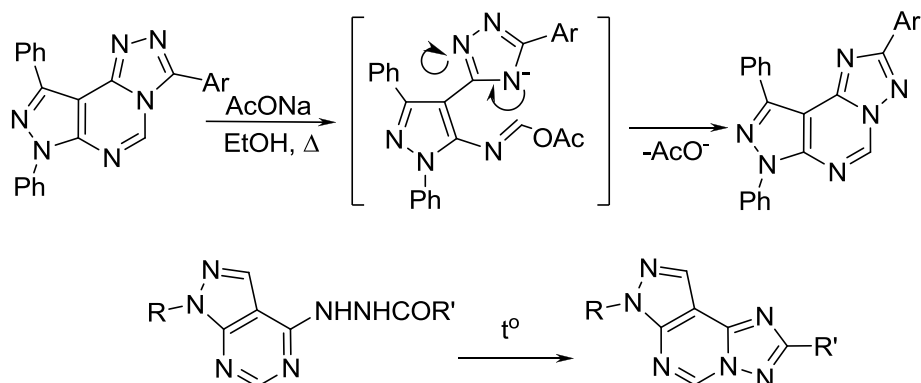
*Triciklių heterosistemų sintezė iš pirazolo[3,4-*d*]pirimidinų*

Pirazolo[3,4-*d*]pirimidinai, ketvirtoje, penktoje ar šeštoje padėtyse turintys reaktyvias funkcines grupes, yra puikūs substratai kondensacijos reakcijose, suformuojant dar vieną žiedą, kondensuotą su pirimidino [1,2], [2,3], [3,4] padėtimis. Ketvirtoje pirazolopirimidino padėtyje esant hidrazinogrupei, galima lengvai suformuoti triazolo žiedą, atliekant reakciją su C-elektrofilais, tokiais kaip organinių rūgščių *orto*-esteriai [19, 20] bei aldehydai [20]:

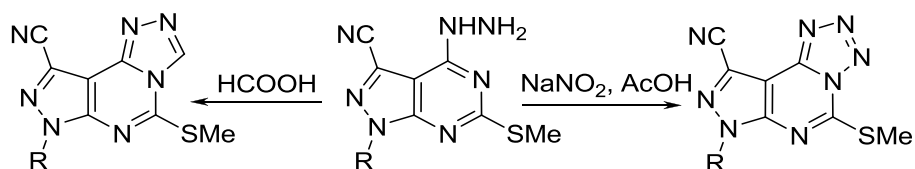


Susidariusius pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pirimidinus veikiant bazėmis galima paversti termodinamiškai stabilesniais pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidiniais. Persigrupavimas vyksta suyrant ir reciklizuojantis

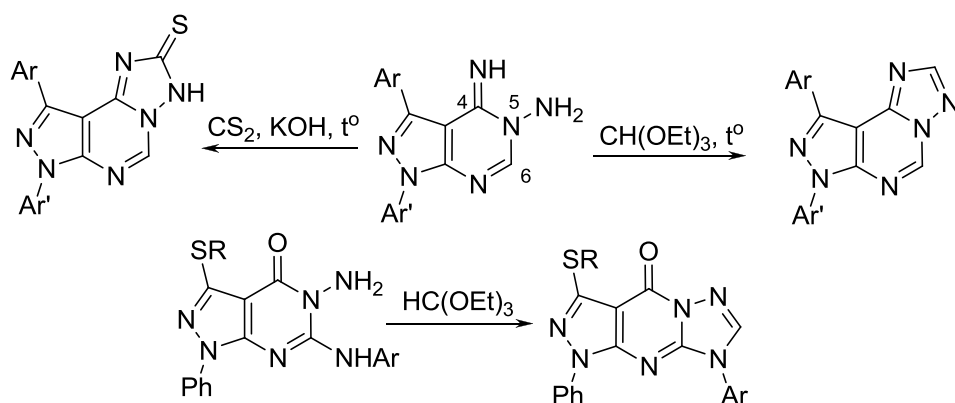
pirimidino žiedui [21]. Toks persigrupavimas vyksta ir aukštoje temperatūroje ciklizuojantis 4-(2-acilhidrazino)pirazolo[3,4-*d*]pirimidinams [22]:



Tokio tipo reakcijos galima pritaikyti ne tik *C*-elektrofilus. Literatūros šaltinyje [23] pateikiamas pavyzdys, kaip naudojant *N*-elektrofilą nitrito rūgštį suformuojamas pirazolo[4,3-*e*][1,2,4]tetrazolo[1,5-*c*]pirimidino heterociklas:

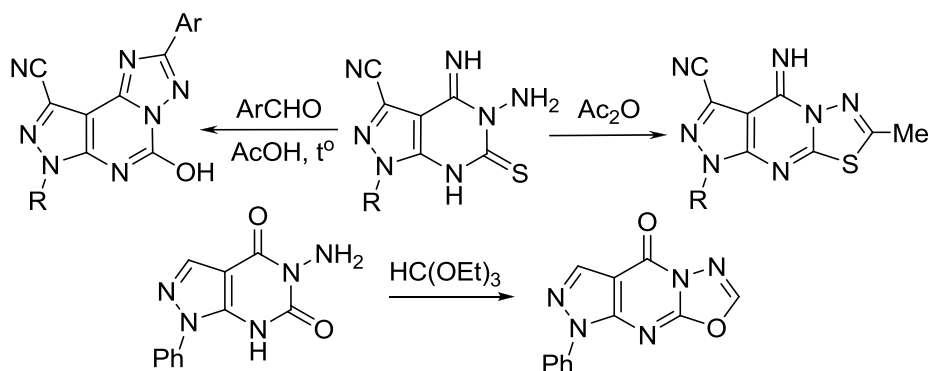


Su viencentrisiais elektrofilais, sudarydami tricikles kondensuotąsias sistemas, reaguoja ir 5-aminopirazolo[3,4-*d*]pirimidinai, turintys nukleofilinius pakaitus ketvirtoje ar šeštoje padėtyse. Šis metodas yra tinkamas [4,5]- bei [5,6]-kondensuotų pirazolopirimidinų sintezei. 4-Imino- ar 6-amilamino- 5-amino-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinai tokių kondensacijų metu suformuoja pirazolo-triazolo-pirimidino heterosistemas [24, 25]:

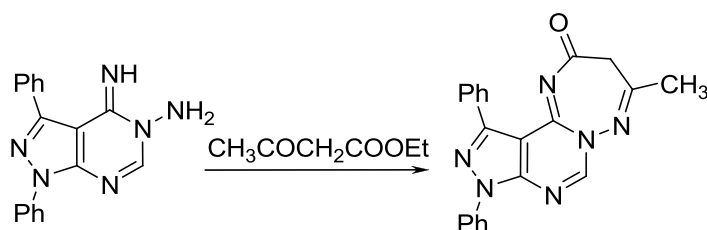


Esant nukleofiliniams pakaitams tiek ketvirtoje, tiek šeštoje padėtyse ciklizacijos metu galima gauti du produktus. Tinkamai parinkus reakcijos sąlygas galima kontroliuoti virsmo kryptį, gaunant [4,5]- arba [5,6]-

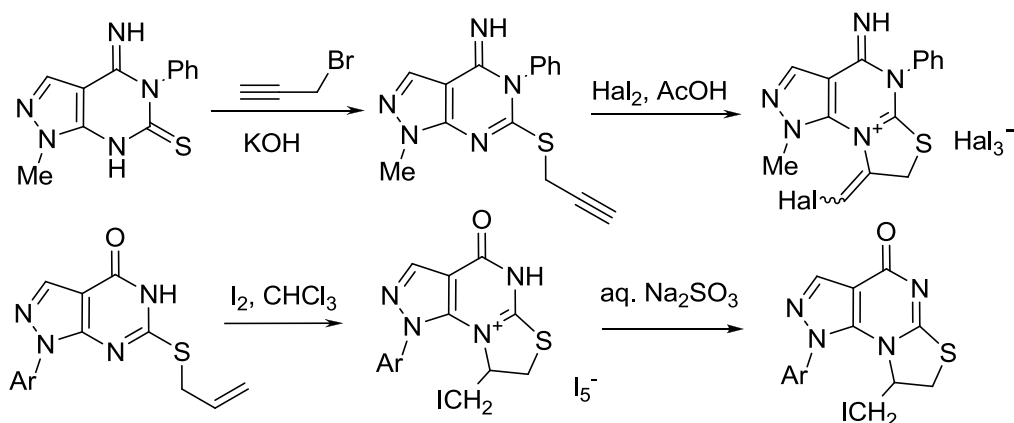
kondensuotuosius pirazolopirimidinus. 4-oje bei 6-oje padėtyse esant vienodiems pakaitams, reaktyvesnis nukleofilas yra šeštoje padėtyje, nors reakcijos kryptį gali nulemti ir susidarančio produkto termodinaminis stabilumas [23, 26]:



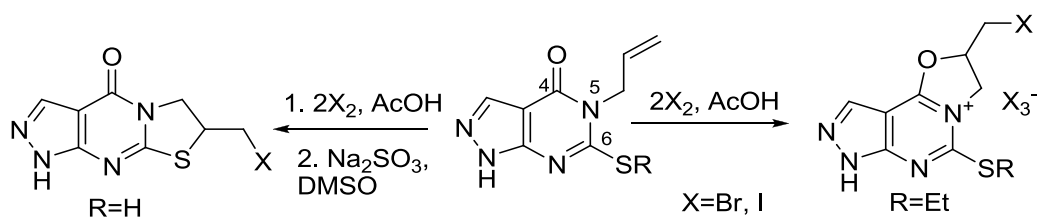
Septynianarių žiedų formavimui galima panaudoti reagentus, turinčius du elektrofilinius centrus. Pirazolo[3',4':4,5]pirimido[1,6-*b*][1,2,4]triazepino heterosistema susidaro kondensacijos su etilacetilacetatu metu [27]:



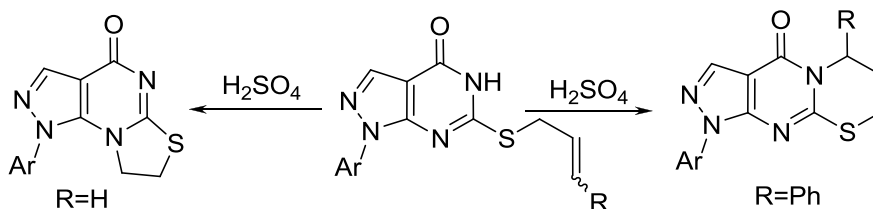
6-oje pirazolo[3,4-*d*]pirimidino padėtyje esanti merkaptogrūpė suteikia galimybių tiazolo žiedo suformavimui. Junginiai, gauti atlikus sieros atomo alkilimą propargil- ar alilbromidais, gali būti ciklizuojami veikiant halogenais. Šios reakcijos metu susidaro pirazolo[4,3-*e*][1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-9-io polihalogenidai. Druskos, turinčios penktoje padėtyje judrų vandenilio atomą, veikiamos vandeninėmis bazėmis virsta neutraliais junginiais [28, 29]:



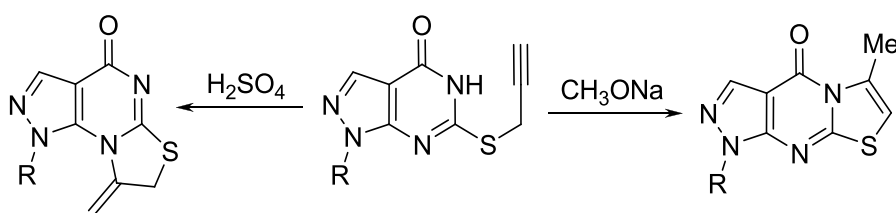
Analogiškai reaguoja ir 5-alil-4-okso-6-tiopirazolo[3,4-*d*]pirimidinai, tačiau, jei 6-oje padėtyje yra ne merkapto-, o alkiltiogrupė, ciklizacijoje dalyvauja oksogrupės deguonies atomas [30]:



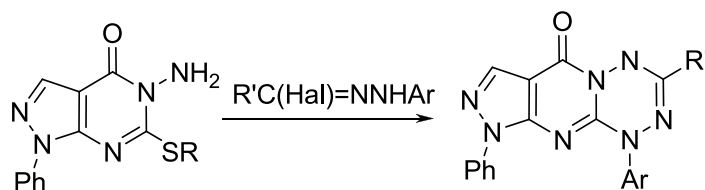
6-Aliltiopirazolopirimidinų ciklizacijai galima naudoti ir neorganines rūgštis. Tokiu būdu galima suformuoti ne tik tiazolo, bet ir tiazino žiedą. Reakcijos kryptis priklauso nuo tarpinio karbokacijono stabilumo, taigi pakaitai, esantys prie dvigubą ryšio, apsprendžia reakcijos produkto susidarymą [29]:



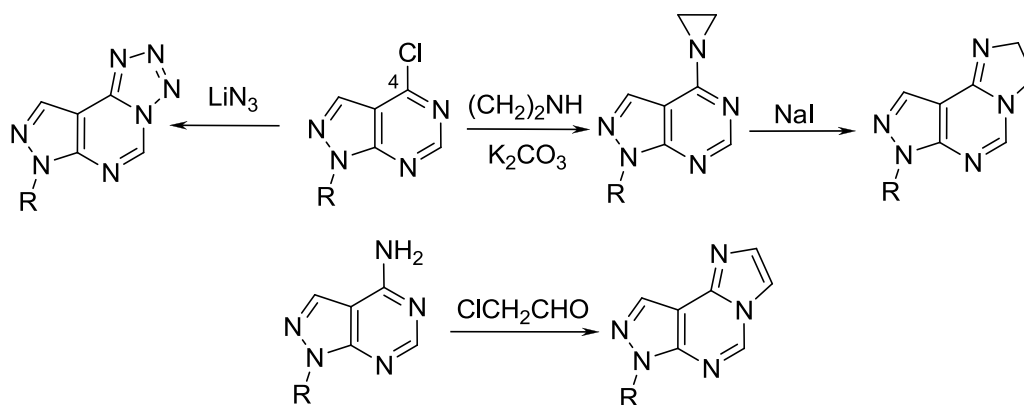
4-Okso-6-propargiltiopirazolo[3,4-*d*]pirimidinus galima ciklizuoti tiek rūgštinėse, tiek bazinėse sąlygose. Reakcijos mechanizmas ir kryptis priklauso nuo terpės, todėl šiose reakcijose gaunami skirtingi produktai. Rūgštinėse sąlygose susidaręs tiazolo žiedas yra kondensuotas su [6,7]-, o bazinėse – su [5,6]- pirazolopirimidino padėtimis [29]:



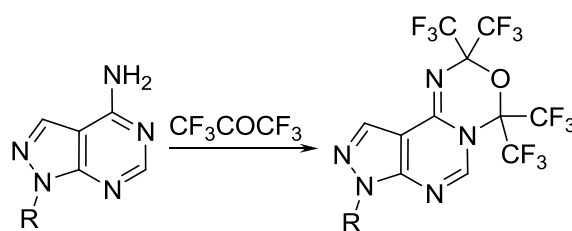
Šeštoje pirazolo[3,4-*d*]pirimidino padėtyje esanti alkiltiogrupė dalyvauja ir nukleofilinio pakeitimo reakcijose kaip nukleofugas. Tuo buvo pasinaudota sintetinant pirazolo[3,4-*d*]pirimido[1,2-*b*][1,2,4,5]tetrazino heterosistemą [31]:



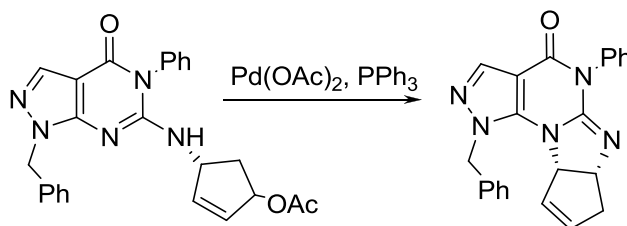
[4,5]-Kondensuotuosius pirazolopirimidinus patogiu sintetinti iš 4-chlorpirazolo[3,4-*d*]pirimidinų. Chloro atomą nesunku pakeisti nukleofilais, o didelis tokių reagentų pasirinkimas leidžia ciklizacijai pritaikyti įvairius metodus. Pavyzdžiui, keičiant chloro atomą azidogrupe, vienos reakcijos metu gaunama pirazolo[4,3-*e*]tetrazolo[1,5-*c*]pirimidino heterosistema, o įvedus aziridino fragmentą tolimesnė ciklizacija gali būti atlikta veikiant jodidais. Į ketvirtą pirazolo[3,4-*d*]pirimidino padėtį įvedus aminogrupę, toliau kondensacijai galima naudoti dvicentrius elektrofilinius reagentus [32]:



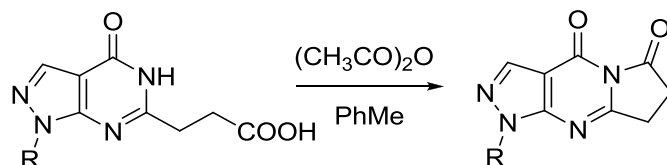
Neįprastoje pirazolo[3',4':4,5]pirimido[1,6-*c*][1,3,5]oksadiazino heterociklo sintezėje taip pat buvo panaudoti 4-aminopirazolo[3,4-*d*]pirimidinai [33]:



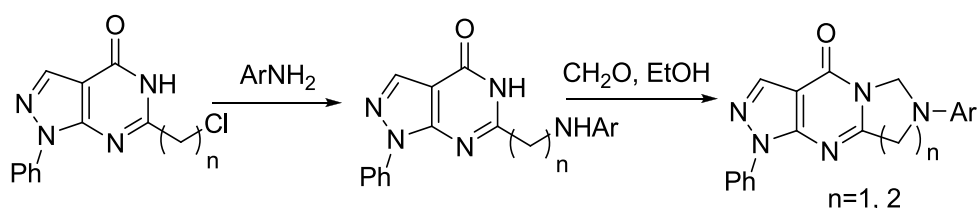
Potencialių fosfodiesterazių inhibitorių sintezei autoriai [17] naudojo 6-aminopirazolo[3,4-*d*]pirimidino darinį. Elektrofilinis centras, reagavęs su pirimidino žiedo azoto atomu, buvo generuotas reakciją katalizuojant paladžio acetatu:



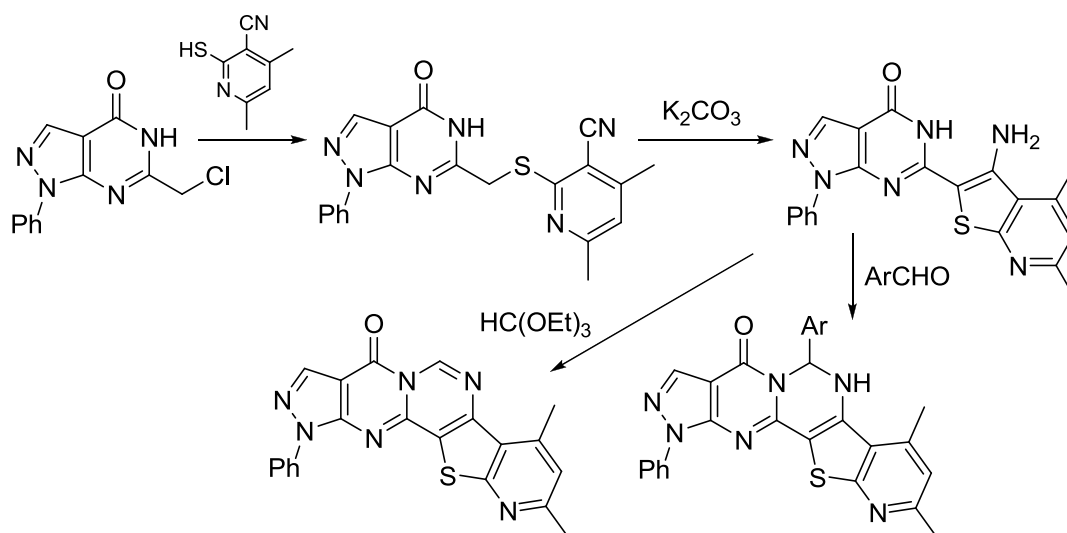
Pirazolo[3,4-*d*]pirimidinai, 6-oje padėtyje turintys alkilfragmentą su grandinėje esančia funkicine grupe, ciklizuojasi sudarydami [5,6]-kondensuotuosius pirazolopirimidinus. Pavyzdžiui, 6-oje padėtyje esant 2-karboksietilfragmentui, ciklizacija, suformuojant pirolų žiedą, galima atlikti amidų sintezės sąlygomis [34]:



Alkilgrupės fragmente esant reaktyvesnei funkicinei grupei, pavyzdžiui, chloro atomui, galimi įvairesni kondensuotųjų heterociklų suformavimo metodai. Chloro atomas gali būti lengvai pakeistas aminogrupėmis, o vėliau susidariusį junginių kondensuojant su formaldehidu suformuojamas sotusis diazolo ar diazino heterociklas [35]:

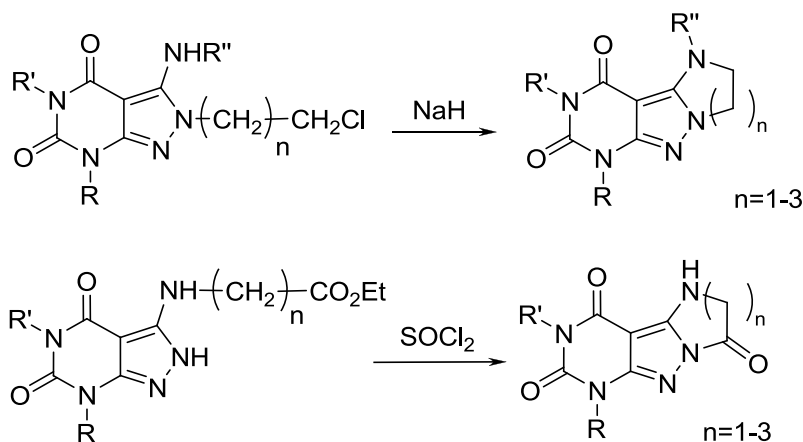


Tie patys autoriai penkiažiedės heterociklinės sistemos formavimui panaudojo 6-chlormetilpirazolo[3,4-*d*]pirimidiną [36]:

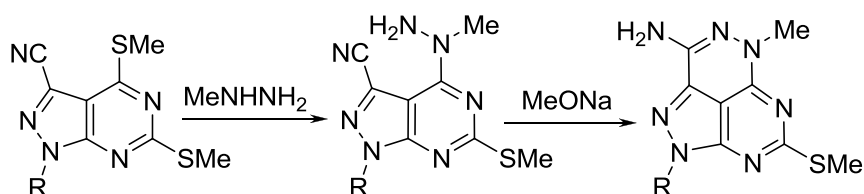


Triciklės orto-kondensuotosios heterosistemos, turinčios pirazolo žiedą centre, yra aptinkamos gan retai. Patentinėje literatūroje pateiktas pavyzdys, kai

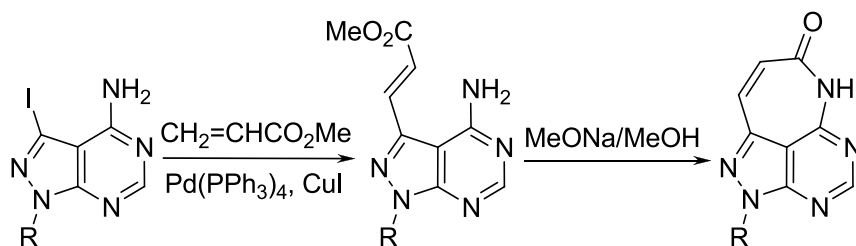
tokių junginių sintezei yra naudojami *N*-pakeisti 3-aminopirazolopirimidinai [37]:



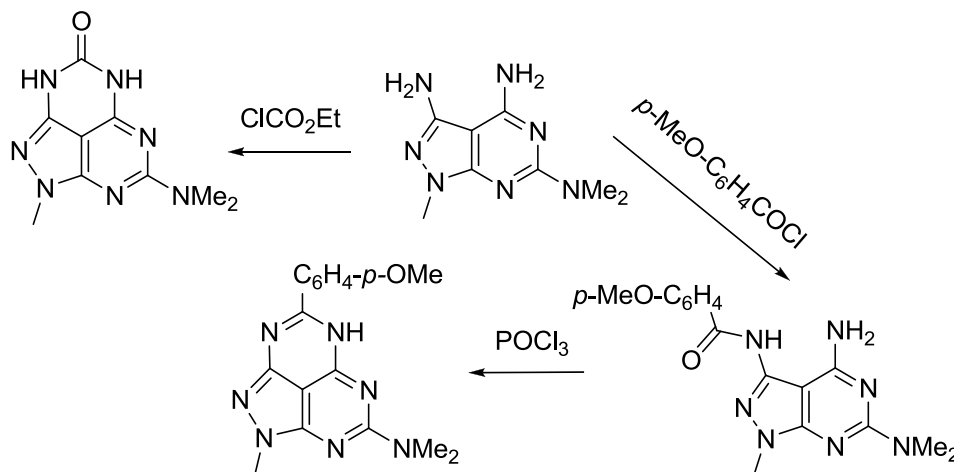
Orto- ir *peri*-kondensuotųjų pirazolo[3,4-*d*]pirimidinų sintezės pavyzdžių literatūroje nėra daug. Beveik visos šios heterosistemos yra kondensuotos su trečia ir ketvirta pirazolopirimidino padėtimis. Tad jų sintezei tinkamiausi ir yra 3,4-dipakeistipirazolo[3,4-*d*]pirimidinai. Į vieną šių padėčių įvedus pakaitą turintį elektrofilinį, o į kitą – nukleofilinį centrus, galima atlikti intramolekulinę ciklizacijos reakciją. Šiuo principu buvo pasinaudota sintetinant 1,2,3,5,6,7-heksaazaacenaftileno heterosistemą [38, 39]:



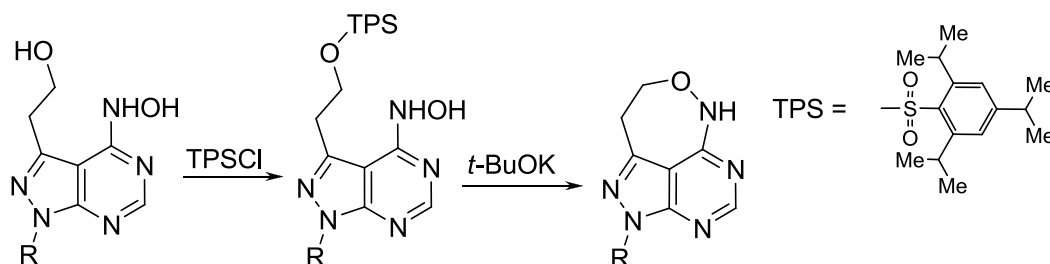
Ketvirtos pirazolo[3,4-*d*]pirimidino padėties funkcionalizavimui gerai tinka nukleofilinio pakeitimo reakcijos, tačiau norimo pakaito įvedimui į trečią padėtį tenka pasitelkti kitokio tipo reakcijas. Tam galima panaudoti kad ir paladžiu katalizuojamas reakcijas, pavyzdžiui, Heck kryžminio sujungimo reakciją [40]:



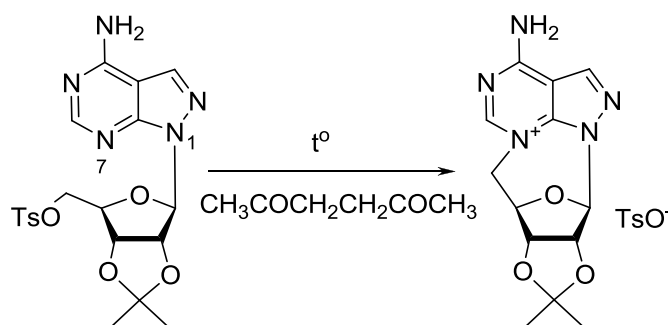
Trečioje ir ketvirtoje pirazolo[3,4-*d*]pirimidino padėtyse esant nukleofilinius centrus turintiems pakaitams, tokiems kaip aminogrupės, suformuoti *peri*-kondensuotą pirimidino žiedą galima atliekant kondensaciją su stipriais bidentatiniais viencentriais elektrofilais [41]:



Sočiojo žiedo *orto*- ir *peri*-kondensuotoje sistemoje sudarymui puikiai tinka intramolekulinis nukleofilinis pakeitimas [42]:



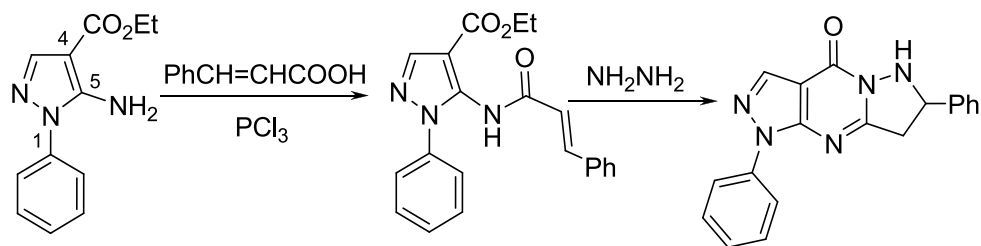
Per pirmą ir septintą pirazolo[3,4-*d*]pirimidino padėtis *orto*- ir *peri*-kondensuotųjų heterosistemų pavyzdžių literatūroje beveik nėra. Vis tik ciklizacijos reakcijos, kurių metu gaunami tokie heterociklai, gali būti panaudotos junginių struktūros įrodymui. Tokiu būdu buvo patvirtinta pirazolopirimidino nukleozido anomerinio anglies atomo konfigūracija [43]:



Triciklių heterosistemų sintezė iš pirazolo darinių. Pirimidino žiedo formavimas

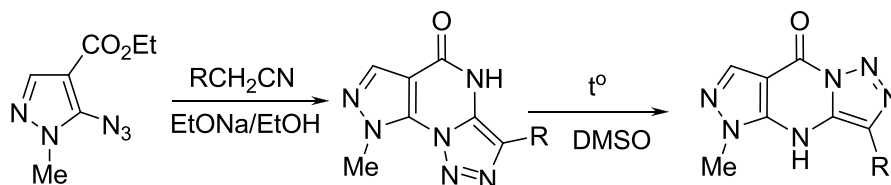
Šis sintezės kelias, lyginant su anksčiau nagrinėtais metodais, turi nemažai privalumų. Pirmia – pirazolo dariniai yra prieinami komerciškai, todėl išvengiama laiko ir reagentų sąnaudų, būtinų pradinių junginių sintezei. Antra – suformuoti triciklę heterosistemą užtenka vienos ar dviejų stadijų sintezės. Tuo tarpu suformavus pirazolo[3,4-*d*]pirimidino skeletą, dažnai tenka atlikti modifikacijas įvedant trečiojo žiedo formavimui reikalingus pakaitus ar funkcines grupes. Tačiau iš pirazolų gaunami tricikliai pirazolo[3,4-*d*]pirimidinai yra kondensuoti kone išimtinai tik su penkianariais heterociklais. Kitos heterosistemos gaunamos tik naudojant ciklinius reagentus arba sintetinant iš pirazolų, jau kondensuotų su norimu heterociklu.

Kondensuotosios pirazolo[3,4-*d*]pirimidino sistemos formavimui geriausiai tinka 1,4,5-funkcionalizuoti pirazolai. Pirmoje padėtyje esantis alkil- ar aril-pakaitas apsaugo nuo izomerų susidarymo dėl pirazolo tautomerijos ir nuo šalutinių reakcijų. Penktoje padėtyje būtina aminogrupė, kurios azoto atomas vėliau tampa pirimidino žiedo azoto atomu. Retais atvejais penktoje padėtyje gali būti ir kiti pakaitai, pavyzdžiui, azidogrupė. Ketvirtoje pirazolo padėtyje gali būti įvairūs pakaitai, tačiau ciangrupė naudingiausia. Ji gali elgtis kaip elektrofilinis *C* centras, ar kaip nukleofilinis *N* centras. Ketvirtoje padėtyje esant elektrofilinį centrą turinčiam pakaitui, triciklė heterosistema formuojama dviem stadijomis – iš pradžių veikiant elektrofiliniu ir po to nukleofiliniu reagentu [44]:

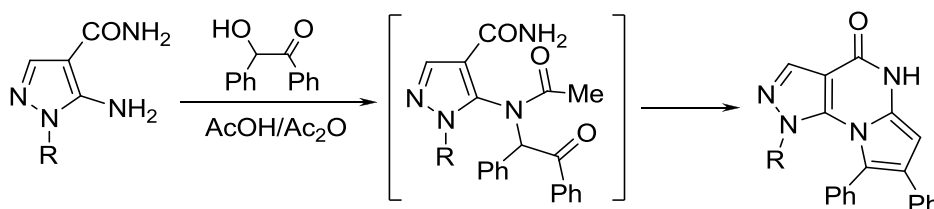


Penktoje padėtyje esant ne amino-, o azidogrupei, triciklės heterosistemos suformavimui užtenka vienos reakcijos. Šiuo atveju *in situ*

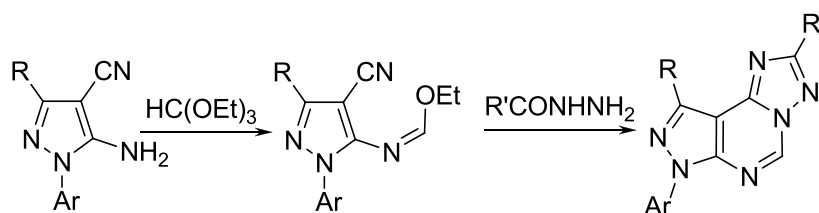
vyksta dviejų stadijų reakcija – 1,3-dipolinis cikloprisijungimas ir esterinės grupės intramolekulinis amidinimas. Gautas pirazolo[4,3-*e*][1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidinas kaitinant persigrupuoja į termodinamiškai stabilesnį pirazolo-triazolo-pirimidino heterociklą [45]:



Vienos reakcijos metu pirolo-pirazolo-pirimidino heterosistemą galima suformuoti kondensuojant 5-aminopirazolo-4-karboksamidus su benzoinu ir acetanhidridu. Amidinės grupės azoto atomas tampa pirimidino žiedo dalimi [46]:

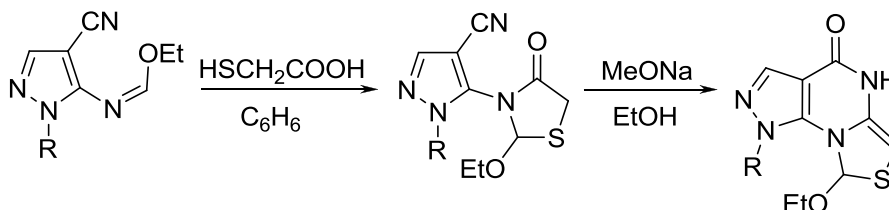


Tricikles heterosistemas sintetinant iš 5-amino-4-cianpirazolų tenka atlikti dvi reakcijas. Naudojami du keliai: funkcionalizuojant aminogrupę ir tada atliekant ciklizaciją dalyvaujant ciangrupei, arba pirma suformuojant nukleofilinį centrą turintį heterociklinį žiedą 4-oje pirazolo padėtyje, o po to atliekant kondensaciją su elektrofiliniais reagentais. Pirmasis kelias yra tinkamas kondensuotų su [4,5]-pirazolopirimidino padėtimis heterociklų sintezei, čia ciangrupės azoto atomas dalyvauja susidarant trečiajam žiedui, pavyzdžiui, triazolui [25, 47]:

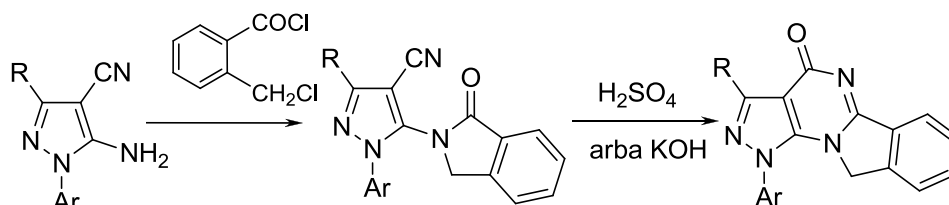


Reaktyvus *O*-etilformamido fragmentas gali dalyvauti ciklizacijoje su merkaptoetano rūgštimi, susidarant tiazolo žiedui. Tokius junginius galima

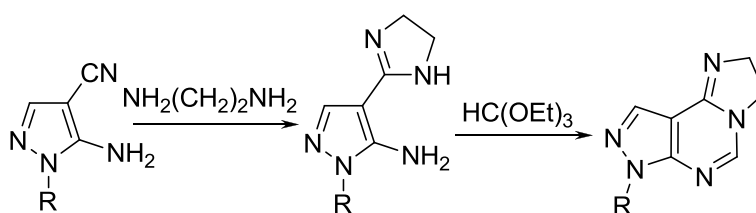
ciklizuoti bazinėse sąlygose, gaunant [6,7]-kondensuotus pirazolo[3,4-*d*]pirimidinus [46]:



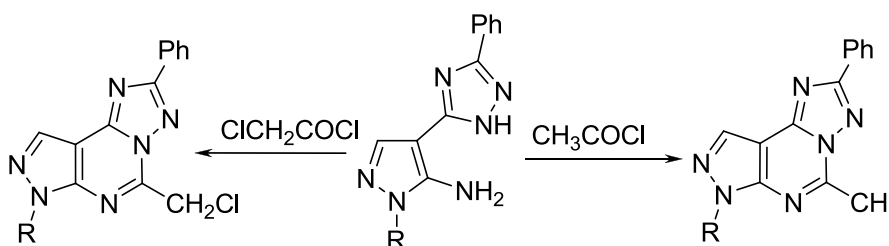
Žiedą, turintį amidinį fragmentą 5-oje pirazolo padėtyje, galima formuoti ir tiesiogiai iš 5-aminopirazolų. Vėliau pirimidino žiedas suformuojamas veikiant kalio hidroksidu arba sieros rūgštimi. Straipsnio [48] autoriai junginius, neturinčius pakaito trečioje pirazolo padėtyje, ciklizavo bazinėmis sąlygomis, tuo tarpu junginiai, šioje padėtyje turintys alkilgrupę, buvo ciklizuojami rūgštinėmis sąlygomis:



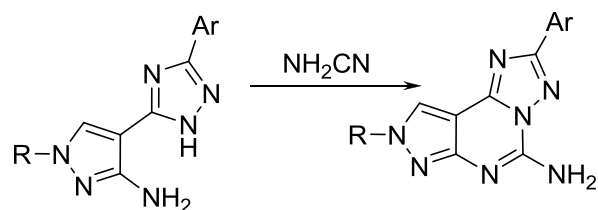
Sintetinant antruoju keliu pradžioje yra modifikuojama ciangrupė, suformuojant heterociklinį žiedą. Tai padaryti galima veikiant dvicentrais nukleofilais, pavyzdžiui, etilendiaminu. Pirimidino žiedo formavimas užbaigiamas veikiant trietoksietanu [49]:



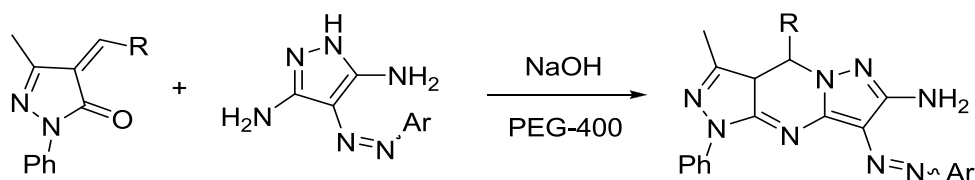
Analogiškai galima suformuoti ir pirazolo-triazolo-pirimidino heterosistemas [46]:



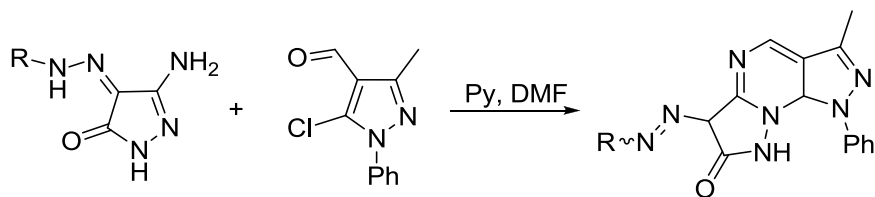
Šį metodą galima pritaikyti ir 3,4-dipakeistiems pirazolams. Elektrofiliu reagentu naudojant aminocianidą suformuojamas pirimidino žiedas, antroje padėtyje funkcionalizuotas aminogrupe [50, 51]:



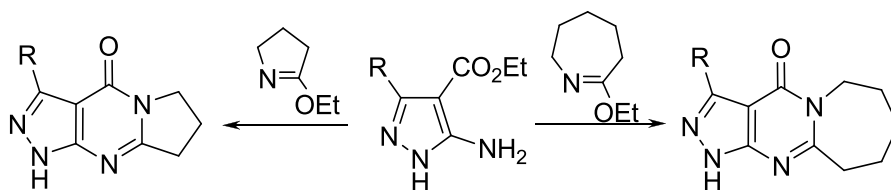
Kiek kitokį būdą pirimidino žiedo suformavimui panaudojo S. Chobe. Pirimidino žiedo trijų anglies atomų grandinė čia yra formuojama iš α,β -nesočiojo karbonilinio fragmento, o likusi dalis – iš 3-aminopirazolo fragmento. Taip gautas dipirazolopirimidinas [52]:



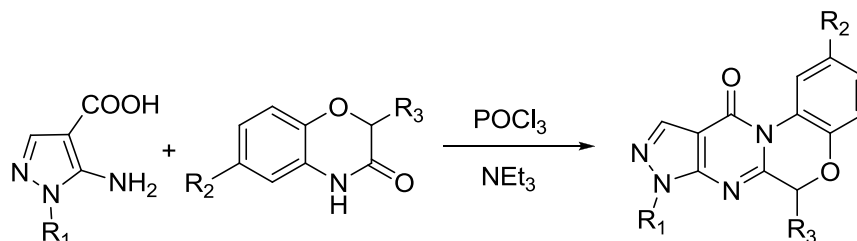
Labai panašus principas buvo panaudotas ir M. Metwally su kolegomis, sintetinant nelinijinį dipirazolopirimidiną. Vis tik straipsnyje pateikta struktūra galima suabejoti – gautas junginys yra dalinai hidrintas, nors reakcijoje nebuvo naudota hidrinančių reagentų. Spektrų duomenys irgi neatitinka struktūros, tačiau autoriai gauto junginio identifikavimo detaliau nenagrinėja [53]:



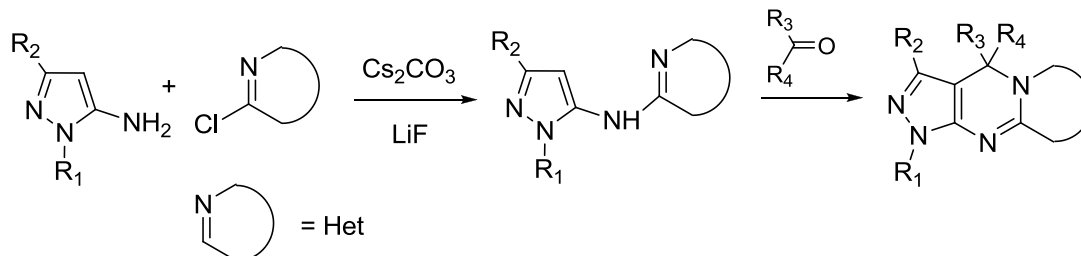
Kaip jau buvo minėta, siekiant iš pirazolo darinių gauti pirazolo[3,4-*d*]pirimidinus, kondensuotus ne su penkianariu žiedu, reikia naudoti reagentus jau turinčius norimą ciklinį fragmentą. Straipsnio [54] autoriai šiam tikslui pritaikė atitinkamus laktimeterius:



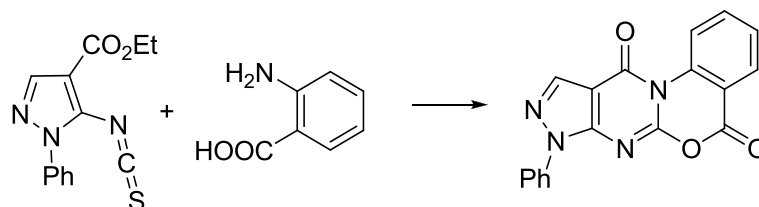
Panašias reaktyvias funkcines grupes – iminochlorido fragmentą turinčius junginius – P. Reddy pritaikė keturžiedžio heterociklo sintezei. Iminochlorido fragmentas suformuojamas *in situ* iš amidinės grupės, veikiant fosforilchloridu [55]:



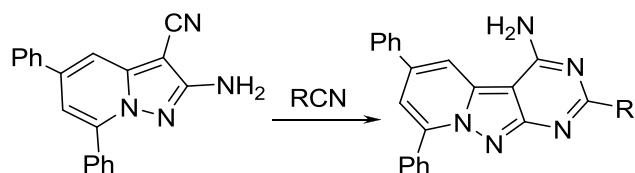
Metodą, leidžiantį susintetinti pirazolo[3,4-*d*]pirimidinus, kondensuotus su įvairiais aromatiniais heterociklais, aprašė S. Ryabukhin ir kiti. Šioje sintezėje naudojami 4-nepakeisti-5-aminopirazolai. Pirmosios reakcijos metu prijungiamas heterociklinis fragmentas, antrosios – suformuojamas pirimidino žiedas atliekant kondensaciją su aldehidais ar ketonais. Tokiu būdu autoriai susintetino pirazolopirimidinus, kondensuotus su piridinu, diazinais, chinolinu, benzimidazolu, benzotiazolu ir tetrazolu [56]:



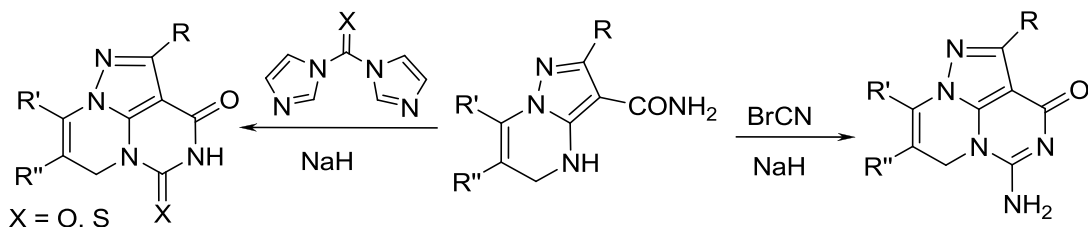
„Vienos kolbos“ sintezė, kai iš pirazolų suformuojamas su šešianariu žiedu kondensuotas pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas, taikoma labai retai, tačiau literatūroje galima aptikti ir tokių pavyzdžių [26]:



Kitas būdas gauti tokias heterosistemas – jas sintetinti iš pirazolų, jau kondensuotų su norimu šešianariu heterociklu [57]:

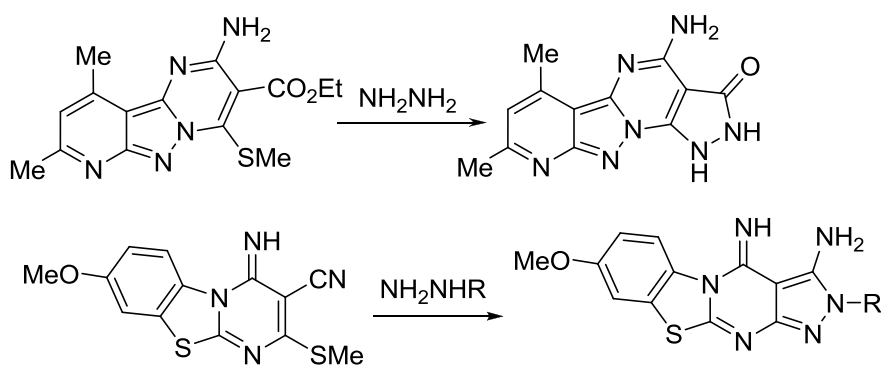


Tokie junginiai taipogi tinkami ir *peri*-kondensuotųjų heterosistemų sintezei. Šių sintezės pavyzdžių galima aptikti patentinėje literatūroje [58]:

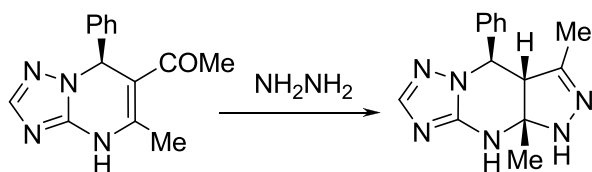


Sintezė iš kondensuotųjų pirimidino darinių suformuojant pirazolo žiedą

Šiuo keliu polikondensuotosios heterosistemos, turinčios pirazolo[3,4-*d*]pirimidino fragmentą, sintetamos labai retai. Literatūroje galima aptikti tik pavienius tokios sintezės atvejus. Pirazolo žiedo suformavimui galima pasitelkti įprastus šio heterociklo gavimo metodus, pavyzdžiui, *orto*-pakeistų pirimidinų kondensacijos su hidrazinu reakciją [59, 60]:

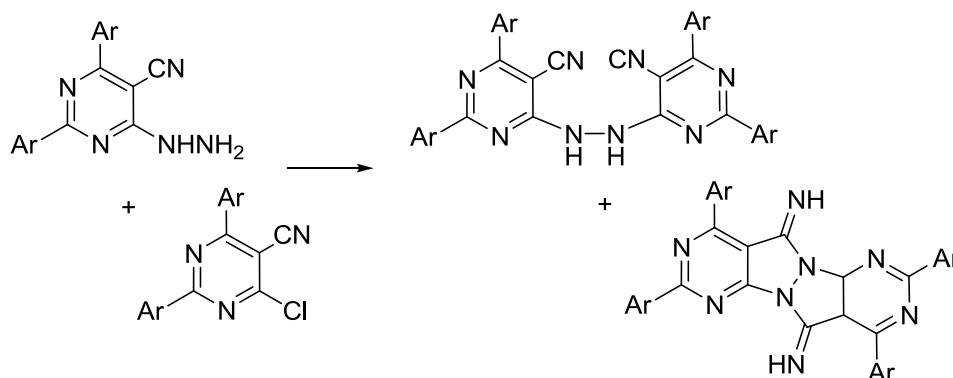


Dalinai hidrintų pirazolo[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidino darinių sintezei gali būti panaudota acetilpakeistų dihidropirimidinų ciklokondensacijos su hidrazinu reakcija [61]:



Pirimidinai, turintys hidrazinopakaitą šalia ciangrupės, yra pirazolopirimidino darinių pirmtakai. Hidrazinogrupė gali dalyvauti

ciklizacijoje du kartus, taip susidarant per pirazolo žiedo azoto atomus kondensuotą heterosistemą [62]:



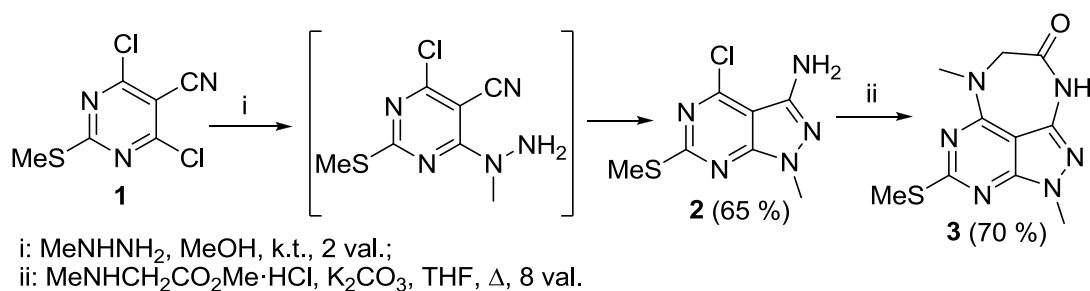
Apibendrinant galima pasakyti, kad oligociklinių heterosistemų sintezė iš pirazolo[3,4-*d*]pirimidinų yra universaliausias būdas, leidžiantis pritaikyti platų sintezės metodų spektrą įvairių heterociklų formavimui. Nors tokių junginių sintezė iš pirazolo darinių yra paprastesnė, tačiau šie metodai yra riboti struktūros įvairiapusiškumo atžvilgiu, be to, dažnai yra gaunamos dalinai hidrintos heterociklinės sistemos. *Orto*- ir *peri*-kondensuotųjų heterosistemų, turinčių pirazolo[3,4-*d*]pirimidino fragmentą, formavimo pavyzdžių yra nedaug, o šioms sintezėms taikomų metodų kiekis yra mažas.

Rezultatų aptarimas

Orto, ir *peri*-kondensuotųjų heterosistemų sintezei pradiniu junginiu buvo pasirinktas 3-amino-4-chlor-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (**2**). Literatūroje [63] aprašyta jo dviejų stadijų sintezė iš 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidino (**1**) atliekant chloro atomo pakeitimą metilhidrazinogrupe, o po to susidariusio junginio intramolekulinę ciklizaciją. Atliekant šią sintezę buvo pastebėta, kad ciklizacija vyksta jau nukleofilinio pakeitimo metu. Pailginus reakcijos laiką, lyginant su literatūroje aprašytu, tikslinis pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas **2** buvo gautas gera išeiga neišskiriant tarpinio nukleofilinio pakeitimo produkto.

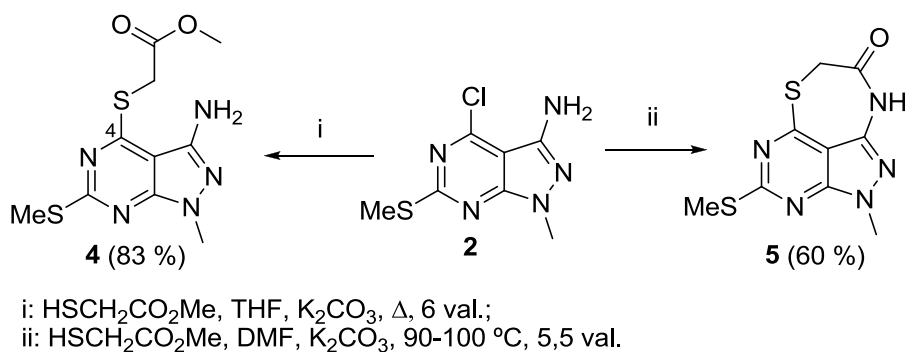
Pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas **2** yra puikus substratas *peri*-kondensuotųjų heterociklų sintezei – trečioje ir ketvirtoje padėtyse esančios funkcinės grupės leidžia lengvai modifikuoti šį junginį. Ketvirtą padėtį lengva funkcionalizuoti nukleofilinio pakeitimo reakcijomis, o trečioje padėtyje esanti aminogrupė gali reaguoti su elektrofiliniais centrus turinčiais junginiais. Todėl periciklinių heterosistemų suformavimui junginys **2** buvo veikiamas reagentais turinčiais tiek nukleofilinį, tiek elektrofilinį centrus.

Pirazolopirimidiną **2** veikiant metil-*N*-metilaminoetanoatu gera išeiga buvo susintetintas 1,2,3,6,7,9-heksaazabenz[*cd*]azuleninas **3**. Šio junginio spektrų duomenys patvirtina susidariusią struktūrą, tačiau IR spektre NH grupei būdingoje srityje yra dvi sugerties juostos ties 3344 ir 3165 cm⁻¹. Tolimesni tyrimai parodė, kad toks NH grupės signalų pobūdis IR spektruose yra būdingas visiems susintetintiems *orto*- ir *peri*-kondensuotiesiems heterociklams, turintiems pirazolo[3,4-*d*]pirimidino fragmentą.



1 schema.

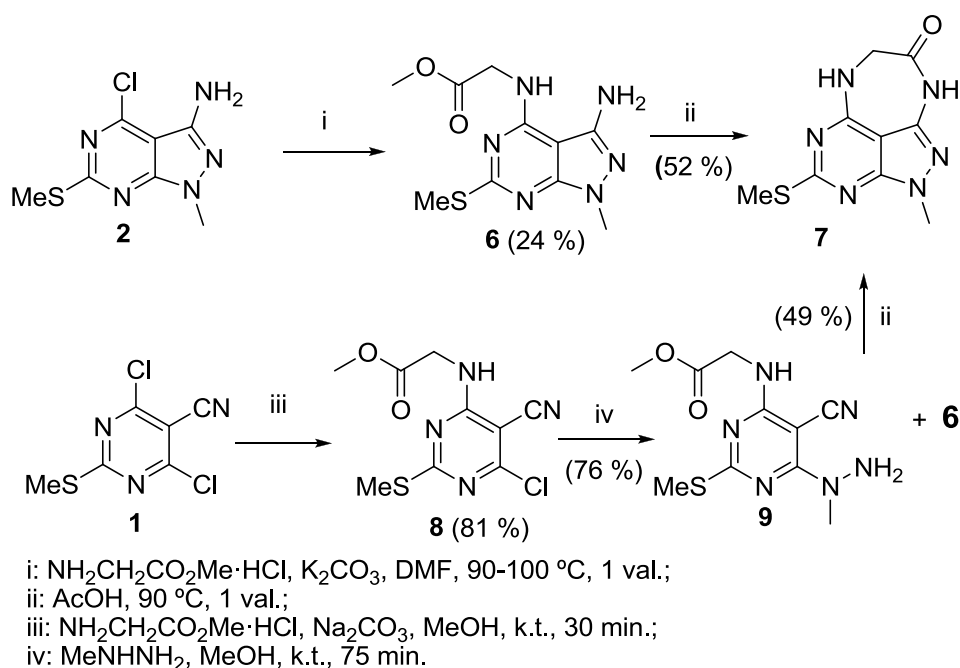
Pirazolo[3,4-*d*]pirimidiną **2** veikiant merkaptoetano rūgšties metilesteriu 1,2,3,6,7,9-heksaazabenz[*cd*]azuleno **3** sintezės sąlygomis buvo išskirtas tik chloro atomo pakeitimo produktas **4**. To, kad šiuo atveju nevyko ciklizacija, priežastimi gali būti mažesnis trečios padėties aminogrupės nukleofiliškumas dėl itin silpno ketvirtoje pirimidino žiedo padėtyje esančios alkiltiogrupės mezomerinio efekto į heterociklą. Junginio **4** ¹H BMR spektre, užrašytame CDCl₃, nestebimas aminogrupės vandenilio atomų signalas. Spektre, užrašytame DMSO-*d*₆, aminogrupės signalas stebimas ties 5,55 m.d., tačiau dėl persiklojimo su likutiniu tirpiklio signalu nefiksuojamas metiltiogrupės signalas. 6-Tia-1,2,3,5,9-pentaazabenz[*cd*]azulenas **5** buvo gautas reakciją atliekant griežtesnėmis sąlygomis – dimetilformamide kaitinant 100 °C temperatūroje.



2 schema.

Šis kelias *peri*-kondensuotosios heterosistemos sintezei nepasiteisino septynianario žiedo suformavimui naudojant aminoetano rūgšties metilesterį. Pirazolopirimidinas **2** nereagavo su šiuo reagentu verdančiame tetrahidrofurane, o reakciją atliekant dimetilformamide, 100 °C temperatūroje, maža išeiga (24 %) išskirtas chloro atomo pakeitimo produktas **6**. Šio junginio ciklizaciją į 1,2,3,6,7,9-heksaazabenz[*cd*]azuloną **7** pavyko atlikti rūgštinėmis sąlygomis – šildant acto rūgštyje (3 schema). Kadangi bendra šių dviejų stadijų išeiga siekia vos 12 %, buvo išbandytas alternatyvus junginio **7** sintezės kelias iš pirimidino **1**. Aminoetano rūgšties esterio fragmentas į pirimidiną **1** buvo įvestas atliekant chloro atomo nukleofilinį pakeitimą metanolyje, baze naudojant natrio karbonatą. Gautas produktas **8** toliau buvo veikiamas metilhidrazinu. Nors chromatografiškai buvo stebimas vieno junginio susidarymas, tačiau išskyrus reakcijos produktą ir užrašius ¹H BMR spektrą, paaiškėjo, kad tai dviejų junginių

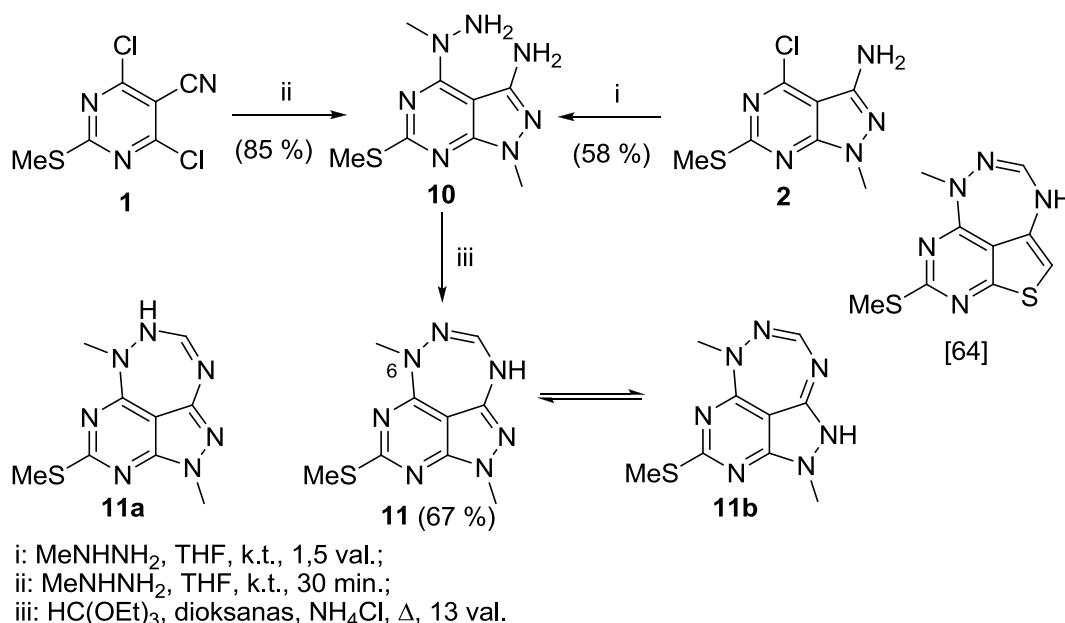
mišinys. Vieno iš produktų smailės sutapo su anksčiau susintetinto pirazolopirimidino **6** spektre stebimais signalais. Kito junginio signalus ^1H BMR spektre galima priskirti chloro pakeitimo produktui **9**. Šio junginio susidarymą patvirtina ir NCH_3 grupės signalo cheminis poslinkis. Ši smailė yra stebima stipresnių magnetinių laukų srityje nei pirazolopirimidino **6** NCH_3 grupės signalas. Remiantis ^1H BMR spektro duomenimis, nustatyta, kad junginių **6** ir **9** santykis mišinyje yra 1:1. Šildant acto rūgštyje, šis mišinys ciklizavosi į 1,2,3,6,7,9-heksaazabenz[*cd*]azuleną **7**.



3 schema.

Nukleofilinis ir elektrofilinis centrai, reaguojantys su pirazolo[3,4-*d*]pirimidinu **2**, nebūtinai turi būti vienoje molekulėje. Ketvirtą pirazolopirimidino **2** padėtį funkcionalizavus dvicentriu nukleofilu, trečio žiedo suformavimą galima atlikti veikiant viencentriu bidentatitiniu elektrofilu. Pirazolopirimidiną **2** veikiant metilhidrazinu buvo gautas chloro pakeitimo produktas **10**. Šio junginio ^1H BMR spektre stebimas naujas NH_2 grupės signalas, o ne du NH grupių signalai – tai vienareikšmiškai įrodo susidariusio junginio struktūrą. Junginį **10** taip pat pavyko susintetinti ir pirimidiną **1** veikiant metilhidrazino pertekliumi. Trečias žiedas buvo suformuotas junginį **10** veikiant trietoksimetanu dioksane, rūgštiniu katalizatoriumi naudojant amonio chloridą.

Šios reakcijos metu galėjo susidaryti tiek junginys **11**, tiek **11a** (4 schema). NOESY eksperimentas padėtų patvirtinti, kuri iš struktūrų susiformavo. Jei šiame eksperimente būtų stebima sąveika tarp NH ir N⁶CH₃ grupių, tai patvirtintų struktūros **11a** susidarymą. Tokios sąveikos nebuvimas rodytų junginio **11** susidarymą. Deja, šio eksperimento atlikti nepavyko dėl N⁶CH₃ grupės smailės dalinio persiklojimo su DMSO-*d*₆ esančiu vandens protonų signalu. Junginio tirpumas CDCl₃ buvo per menkas, kad pavyktų šis eksperimentas. Apie struktūros **11** susidarymą galima spręsti iš analogijos su mūsų katedroje atlikta 6,9-dihidro-2-tia-3,5,6,7,9-pentaazabenz[*cd*]azuleno sistemos sinteze [64], šiame darbe gauto junginio struktūra buvo patvirtinta monokristalo rentgeno spindulių difrakcinės analizės duomenimis.

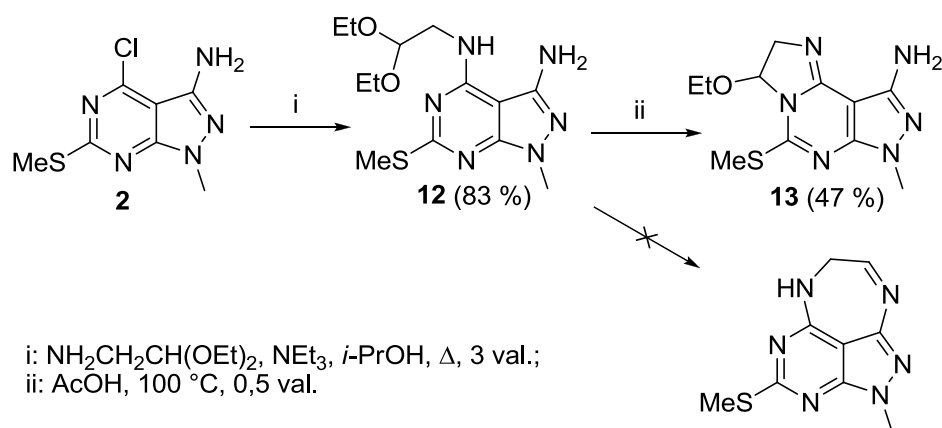


4 schema.

Užrašius junginio **11** ¹H BMR spektrą CDCl₃ pastebėta, jog 6,50 – 6,60 m.d. srityje yra ne du, o trys signalai, kurių bendras integralas atitinka vieną protoną (CH), o NH grupės signalas fiksuojamas ties 6,70 m.d. kaip platus singletas, kurio integralas atitinka 0,67 sąlyginio protono. Tokius duomenis galėtų paaiškinti nepoliniuose tirpikliuose egzistuojanti junginio **11** pusiausvyra su tautomeru **11b** (4 schema). 1,2,3,5,6,7,9-Heptaazabenz[*cd*]azuleniui esant formoje **11**, CH grupės vandenilio atomo signalas stebimas kaip dubletas, o esant formoje **11b** – kaip singletas. Tokia pusiausvyra turėtų egzistuoti ir kituose

mažai poliniuose tirpikliuose, tačiau to patikrinti nepavyko, nes junginys yra per mažai tirpus nepoliniuose tirpikliuose. Ši pusiausvyra yra įmanoma tik junginiui **11**, bet ne junginiui **11a**, o tai yra papildomas susidariusios struktūros įrodymas.

Suformuoti *orto*- ir *peri*-kondensuotąją heterociklinę sistemą atliekant intramolekulinę reakciją tarp acetalinio fragmento ir 3-os padėties pirazolo[3,4-*d*]pirimidino aminogrupės nepavyko. Acetalinė grupė į ketvirtą pirazolopirimidino **2** padėtį buvo įvesta pastarąjį veikiant 2,2-dietoksietilaminu – susidarė junginys **12**. Užmaskuotą formilgrupę buvo bandoma deblokuoti rūgštiniais katalizatoriais naudojant amonio chloridą, *p*-toluensulfonrūgštį bei geležies trichloridą ant silikagelio, tačiau reakcijos arba nevykdavo, arba susidarydavo neatskiriami produktų mišiniai. Ciklizacija įvyko junginį **12** šildant acto rūgštyje, tačiau susidarė ne *peri*-, bet *orto*-kondensacijos produktas **13** (5 schema). ¹H BMR spektre matomas išlikęs aminogrupės signalas ties 5,69 m.d., tačiau nefiksuojami NH bei vienos iš etoksigrupių signalai. NCH₂ grupės signalo multiplietiškumas būdingas ABX sistemoms (CH grupės vandenilio atomo su šiais protonais sąveikos konstantos yra skirtingos). Šie duomenys patvirtina imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **13** susidarymą.



5 schema.

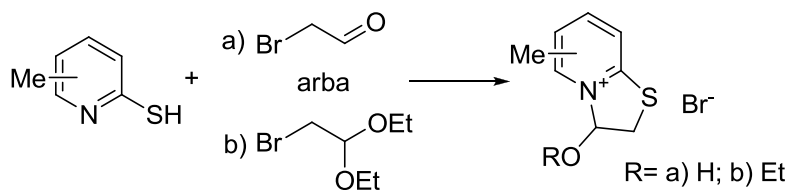
Detaliau pasidomėjus reakcijomis, kai piridino tipo azoto atomas atakuoja acetalinį fragmentą, paaiškėjo, kad tokio tipo reakcijos yra žinomos, tačiau mažai tyrinėtos. Literatūros apžvalga (pateikiama toliau šioje disertacijoje) parodė, kad ši reakcija turi potencialo būti pritaikoma funkcionalizuotų kondensuotųjų dihidroimidazolų sintezėje.

Intramolekulinės ciklizacijos, reaguojant *O,O*-acetalui ir piridino tipo azoto atomui, tyrimas. Dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino žiedo formavimas

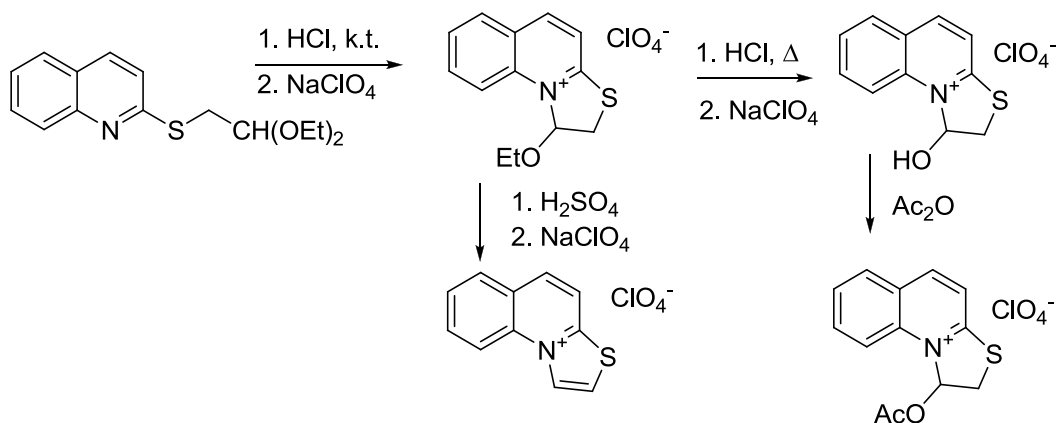
Literatūros apžvalga

Intramolekulinė ciklizacija, reaguojant piridino tipo azoto atomui ir acetalinei grupei, susiformuojant N,O-acetaliniam fragmentui.

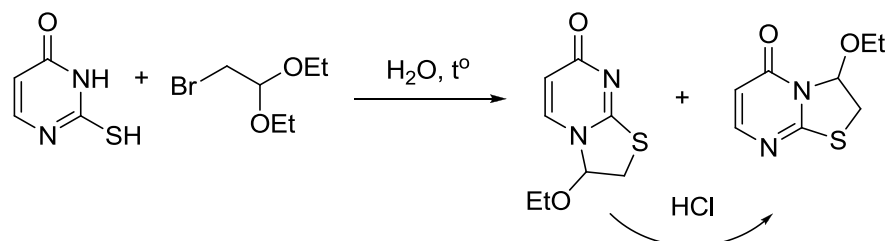
Acetalinis fragmentas intramolekulinėse ciklizacijos reakcijose dažniausiai naudojamas kaip aldehidinės grupės pirmtakas. Vykstant intramolekulinei peracetalinimo reakcijai susidaro tie patys C-C ir C-N ryšiai, kaip ir reakcijose su formilgrupe, tačiau gauti produktai struktūriškai labai skiriasi. Visų pirma, acetalinio fragmento atakos metu yra suformuojamas dalinai hidrintas heterociklas. Antra, neutralaus junginio susidarymui struktūroje turi būti judrus protonas. Nesant šio protono, ciklizacijos reakcijos rezultatas – druska. Tokiu būdu 1,2-dihidrotiazolo[3,2-*a*]piridinio druskas galima gauti tiek iš aldehidų, tiek iš acetalų [65]:



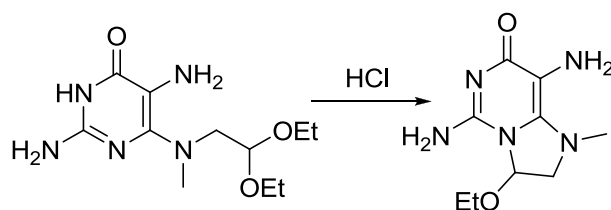
Analogiški rezultatai buvo gauti ciklizuojant chinolino darinius. Taip pat buvo parodyta, kad etoksigrupę galima pakeisti hidrokso grupe virinant vandeniniame rūgšties tirpale. Gauta hidrokso grupė gali būti acilinama. Ciklizacijos reakcijoje gautą druską veikiant koncentruota sieros rūgštimi atskyla etanolio molekulė ir susidaro aromatinė sistema [66]:



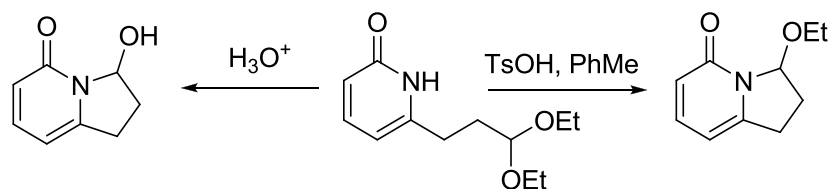
Heterociklinėje sistemoje esant judriam protonui, jis yra atskeliamas, tačiau gauti neutralūs junginiai gana lengvai sudaro druskas su neorganinėmis rūgštimis. Esant galimybei susidaryti dviems produktams, galima išskirti abu, bet, kadangi reakcija yra grįžtamoji, kinetinės kontrolės produktą galima paversti termodinamiškai stabilesniu junginiu [67]:



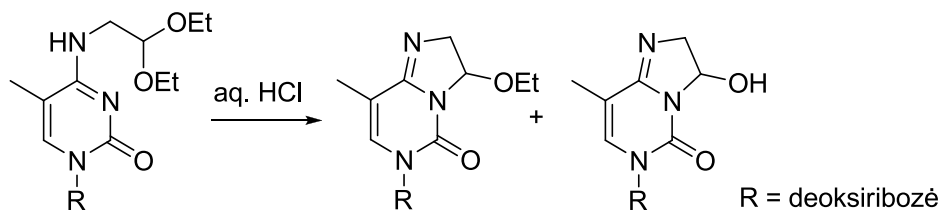
Yra duomenų, kad heterociklo *orto*-padėtyje acetalinės grupės atžvilgiu esant pakaitui, galinčiam reaguoti su acetaliais ar aldehidais, rūgštinėje terpėje ciklizacijoje vis tiek dalyvauja heterociklo azoto atomas [68]:



Vandeninėje terpėje galima acetalinės grupės hidrolizė. To išvengti galima reakciją atliekant bevandenėje terpėje, esant rūgštimis [69]:



Judrus vandenilio atomas nebūtinai turi būti azino fragmente. Jis gali būti ir šoninėje grandinėje, jam atskilus susidaro pirimidino žiedo atžvilgiu egzociklinis dvigubasis ryšys [70]:



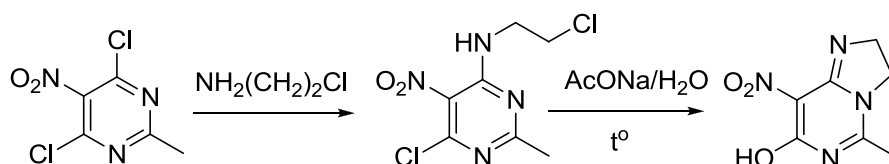
Šie reti pavyzdžiai parodo, kad intramolekulinė ciklizacija tarp heterociklo azoto atomo ir acetalinės grupės yra mažai tyrinėta, taip pat, kad ją

galima pritaikyti įvairių heterociklinių sistemų formavimui. Etoksigrupė gali būti hidrolizuota, o vėliau acilinta – tai suteikia galimybių tolesnei heterociklo funkcionalizacijai.

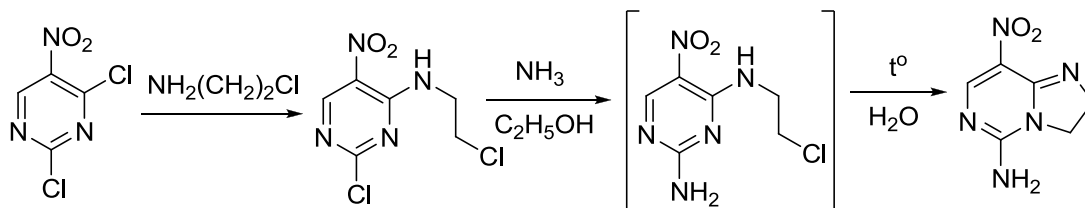
Dihidroimidazo[1,2-c]pirimidino žiedo formavimas

Dihidroimidazo[1,2-c]pirimidino fragmento suformavimas cheminiu požiūriu nėra sudėtingas uždavinys, tačiau šį skeletą turinčių junginių, kuriuos būtų galima modifikuoti imidazolo žiede, sintezė yra kur kas sudėtingesnė. Šį fragmentą turintys junginiai pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu, tam tikrais atvejais šis aktyvumas priklauso nuo pakaitų, prijungtų prie imidazolo žiedo. Čia bus apžvelgiami dihidroimidazo[1,2-c]pirimidino darinių sintezės metodai bei šių junginių pritaikymo galimybės.

Vienas paprasčiausių dihidroimidazolo žiedo suformavimo būdų – 4-chlorpirimidinų chloro atomą pakeičiant 2-chloretilaminogrupe, ir vėliau atliekant intramolekulinę ciklizaciją kaitinant bazinėse sąlygose. Šiomis ciklizacijos sąlygomis vyksta ir šeštoje padėtyje esančio chloro atomo nukleofilinis pakeitimas hidroksigrupe [71]:

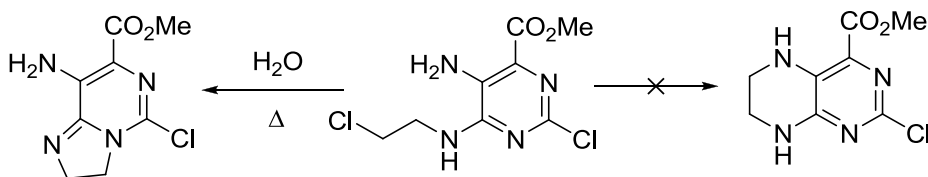


Pirimidino žiede esantį chloro atomą pakeisti į norimą funkcinę grupę galima prieš dihidroimidazolo žiedo suformavimą. Nors autoriai [72] atlikę pakeitimą ir išskyrę produktą gauto junginio neidentifikuoja, tačiau sprendžiant iš to, kad tolesnę ciklizaciją atlieka tiesiog virindami vandenyje ir gauna rūgštų tirpalą, alifatinio chloro atomo pakeitimas aminogrupe nevyksta:

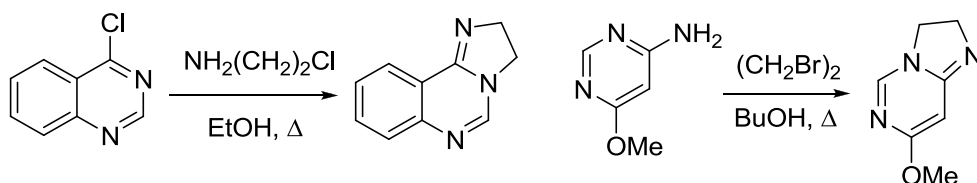


2-Chloretilaminogrupės atžvilgiu *orto*-padėtyje esant aminogrupei, galima ciklizacija tiek per pirimidino azoto atomą, tiek per aminogrupę.

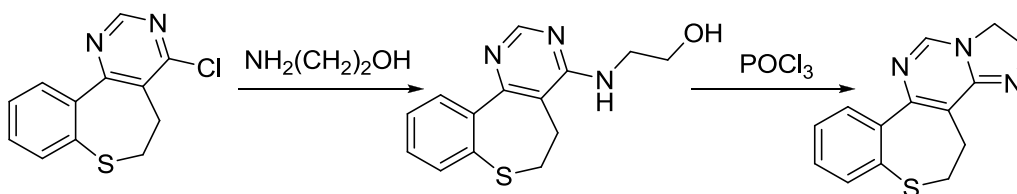
Literatūroje neaptikta pavyzdžių, kad ciklizacijoje dalyvautų aminogrupė, o dihidroimidazolo žiedo suformavimą galima atlikti kaitinant vandenyje [73]:



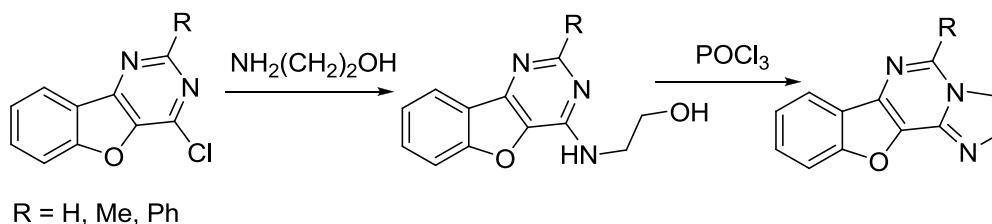
Imidazolo žiedo galima formuoti ir iš 4-chlorchinazolinų, chloro atomo pakeitimą atliekant verdančiame etanolyje, kartu vyksta ir intramolekulinė ciklizacija. Taip pat imidazo[1,2-*c*]pirimidinus galima sintetinti „vienos kolbos“ reakcija iš 4-aminopirimidinų. Šiuo atveju žiedas užveriamas su 1,2-dibrometanu, ir reakcijai reikia truputį griežtesnių sąlygų [74]:



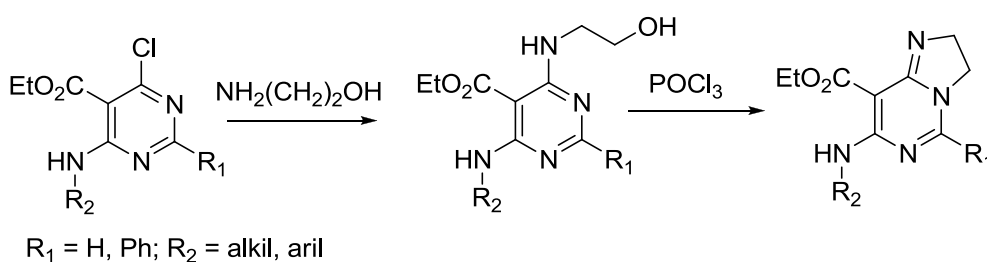
Daug dažniau pasitaikantis šių junginių sintezės būdas – dviejų stadijų sintezė, iš pradžių į ketvirtą pirimidino žiedo padėtį įvedant hidroksietilaminofragmentą, o po to atliekant ciklizaciją su chlorinančiu reagentu, tokiu kaip sulfinilchloridas ar fosforilchloridas. Tokiu būdu susintetinta keturžiedė heterosistema pasižymėjo trombocitų koaguliaciją slopinančiomis savybėmis [75]:



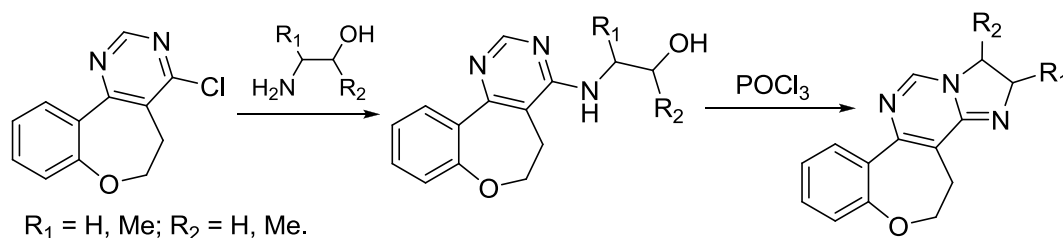
Ieškant potencialių antidepresantų buvo susintetinti su benzofuranu kondensuoti imidazo[1,2-*c*]pirimidino dariniai. Atliekant biologinio aktyvumo tyrimus paaiškėjo, kad aciklinį hidroksietilaminofragmentą turintys junginiai nepasižymėjo norimu aktyvumu, o visi dihidroimidazolo žiedą turintys junginiai pasižymėjo lauktomis savybėmis [76]:



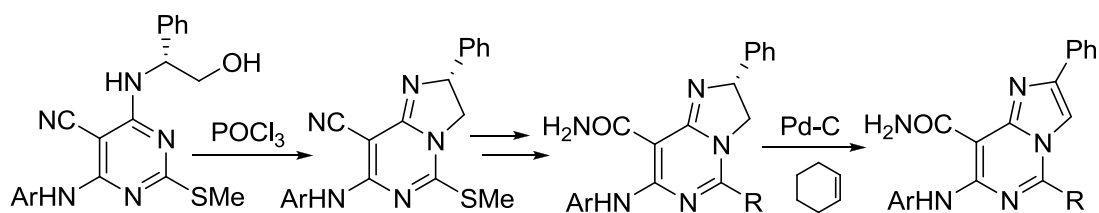
Dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino fragmentas buvo pasirinktas struktūriniu pagrindu ir ieškant antibakterinių preparatų. Autoriai [77] gilinosi į 6-os pirimidino padėties pakaito įtaką šiam aktyvumui. Kai kurie susintetinti junginiai pasižymėjo antibakteriniu aktyvumu, prieš *M. tuberculosis* bakterijas, palyginamu su gydymui taikomo amikacino:



Šis sintezės kelias yra patogus norint suformuoti dihidroimidazolo žiedą, turintį alkil- ar arilpakaitus. Tam naudojami šiuos pakaitus turintys 2-aminoetanolio dariniai [78]:

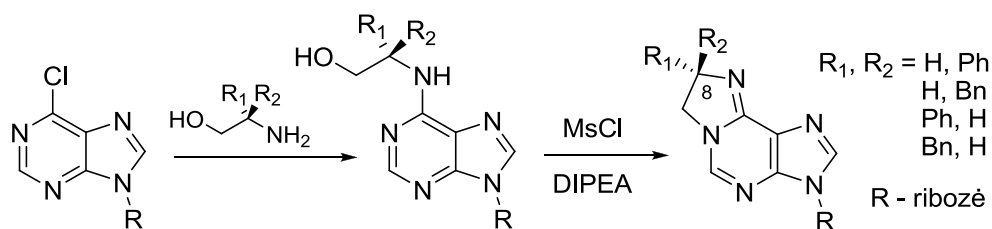


Ši sintezės metodą galima pritaikyti ir aromatinių imidazo[1,2-*c*]pirimidino darinių sintezei. Suformavus norimą pakaitą turintį dihidroimidazolo žiedą, aromatizaciją galima atlikti dehidrinant cikloheksenu, reakciją katalizuojant paladžiu ant anglies [79]:

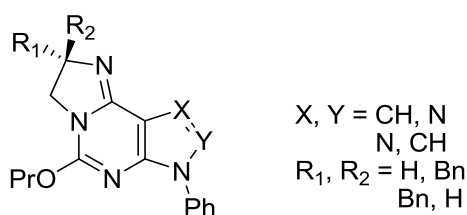


Dihidroimidazolo žiedo metilengrupės yra prochiraliniai centrai, todėl, įvedus bent vieną pakaitą į šį žiedą gaunami stereoizomerai. Chiralinių centrų

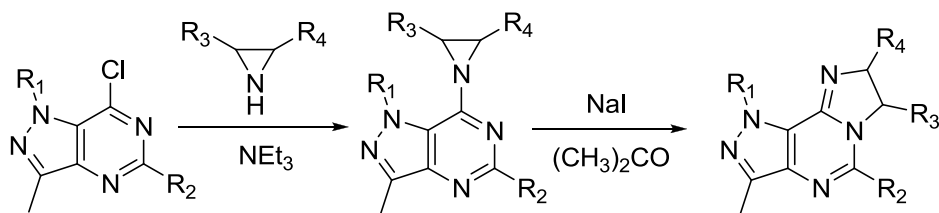
konfigūracija gali turėti didelės įtakos šių junginių biologiniam aktyvumui. Pavyzdžiui, 7,8-dihidro-3*H*-diimidazo[1,2-*c*:4',5'-*e*]pirimidino nukleozidai, 8-oje padėtyje turintys pakaitą, skiriasi savo selektyvumu adenozino receptoriams A₁ ir A_{2a}. Esant 8-o atomo *S* konfigūracijai stebima silpnesnė sąveika su A_{2a} receptoriais, taigi, padidėja selektyvumas A₁ receptoriams. Chiraliniai centrai buvo įvesti parinkus atitinkamus aminoalkoholius [80]:



Priešingus rezultatus gavo kita tyrėjų grupė. Jie nustatė, kad esant 8-os padėties *S* konfigūracijai, junginiai yra selektyvūs A₂ receptoriams, o esant *R* konfigūracijai – A₁ receptoriams [81].

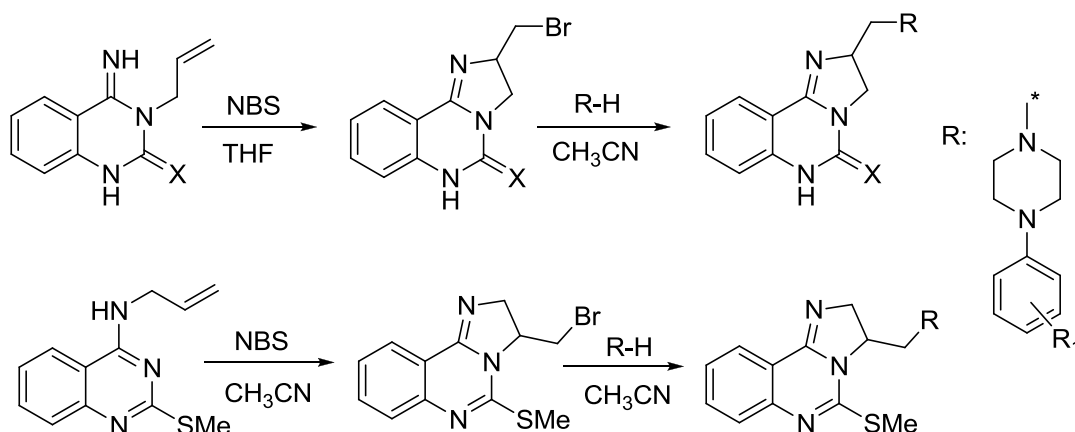


Jau minėtas (12 psl.) dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinų sintezės kelias iš 4-chlorpirimidinų – įvedant aziridino fragmentą ir ciklizacijai naudojant jodidus – buvo pritaikytas ieškant potencialių neuroleptikų. Naudojant pakeistus aziridinus buvo suformuotas alkil- ar arilpakaitais funkcionalizuotas dihidroimidazolo žiedas [82]:

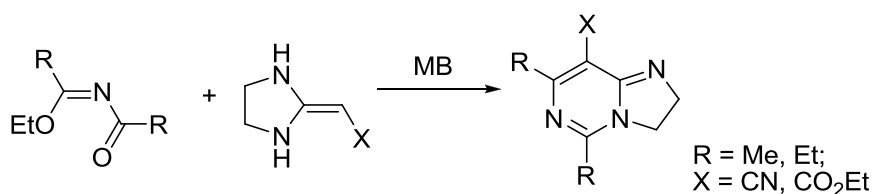


Chinazolinų, turinčių alilpakaitą, ciklizacija, veikiant halogenų elektrofilais, yra sintezės metodas, leidžiantis įvesti funkcinių grupių turinčius pakaitus į dihidroimidazolo žiedą. Suformuotas imidazolo žiedas yra funkcionalizuotas halogenalkilgrupe, kurios halogeno atomą galima pakeisti nukleofilais. Alilgrupės padėtis chinazolino žiede lemia pakaito,

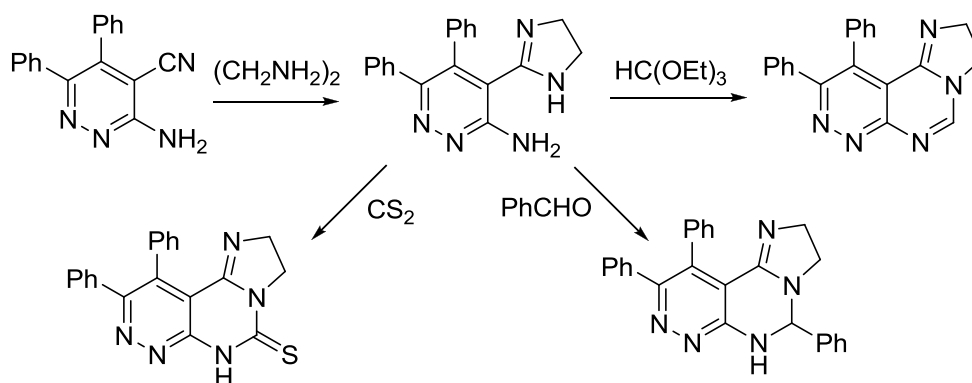
susiformuojančio po ciklizacijos, vietą dihidroimidazolo žiede. Naudojant šią sintezės kelią buvo susintetinti adrenoreceptorių α_1 antagonistai [83]:



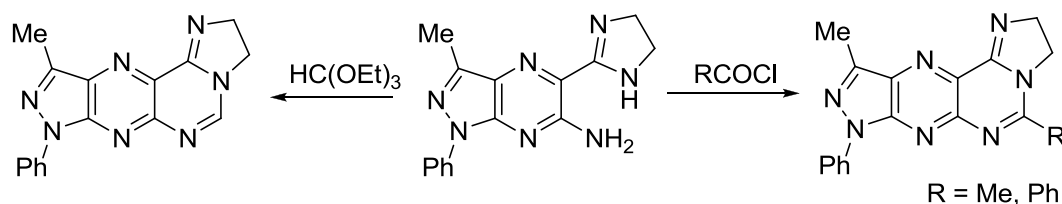
Kur kas rečiau literatūroje aptinkami dihidroimidazo[1,2-c]pirimidinų sintezės iš imidazolo darinių būdai. Šią heterosistemą galima gauti kondensuojant metilenimidazolidino darinius su *N*-acilimidatais [84]:



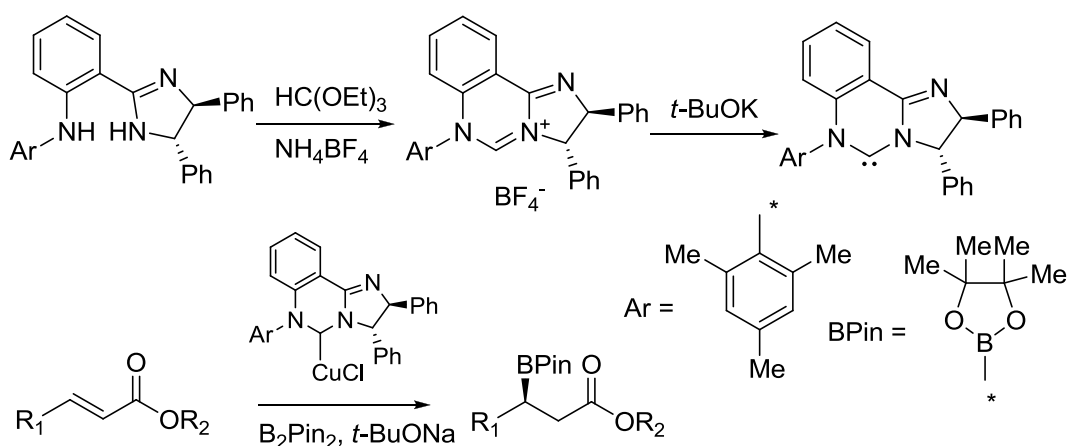
Sintetinant tricikles heterosistemas, turinčias šį fragmentą, naudojami heterociklai, turintys 2-dihidroimidazolil- ir aminopakaitus *orto*-padėtyse. Pirimidino žiedo uždarymui galima naudoti įvairius viencentrius elektrofilus. Pats imidazolo fragmentas gali būti suformuojamas ciangrupės kondensacijos su etandiaminu metu. Autoriai [85], aprašę šią sintezę, taip pat tyrė ir susintetintų junginių antibakterinį bei priešgrybelinį aktyvumą. Paaiškėjo, kad junginys, kuriame dihidroimidazolo žiedas yra kaip pakaitas, pasižymi šiais aktyvumais, o iš jo susintetinti tricikliai pirimidino žiedą turintys junginiai biologiniu aktyvumu nepasižymėjo:



Analogišku būdu susintetintos ir keturžiedės heterociklinės sistemos taip pat nepasižymėjo ryškesniu biologiniu aktyvumu, nors vienas junginių pasirodė esąs efektyvus prieš *T. Vaginalis* bei du *Leishmania* bakterijų štamus [86].

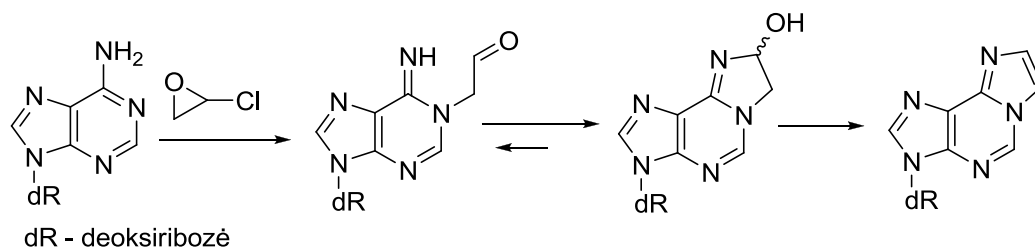


Iš dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinio darinių gali būti sintetinami *N*-heterocikliniai karbenai. Šių junginių kompleksai su metalų jonais gali veikti kaip organiniai chiraliniai katalizatoriai. Pavyzdžiui, kompleksas su vario (I) jonais katalizuoja asimetrinį boro darinių prijungimą prie α,β -nesočių karbonilinių junginių dvigubąjį ryšį [87]:

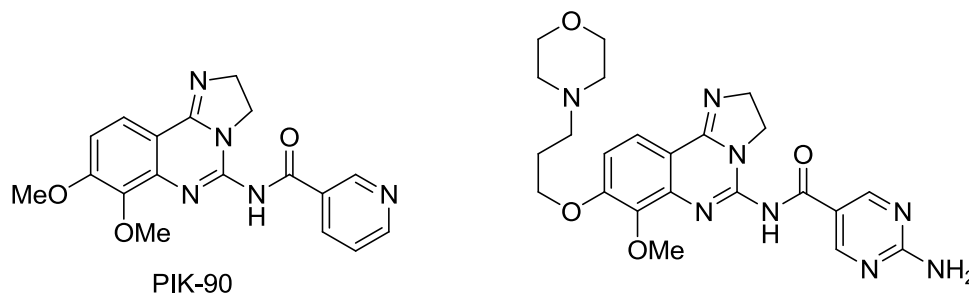


Literatūroje aptiktas tik vienas pavyzdys, kaip galima susintetinti dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino fragmentą, turintį funkcinę grupę dihidroimidazolo žiede. Šis rezultatas gautas tiriant, kaip chloroksiranas (kuris organizme gali susidaryti iš vinilchlorido) reaguoja su DNR. Chloroksiranui

reaguojant su deoksiadenozinu gaunamas *N*-(2-oksoetil)adeninas, kuris ciklizuoja, suformuojant hidroksigrupę turintį dihidroimidazolo žiedą. Šis junginys nėra stabilus ir greitai dehidratuoja [88] :



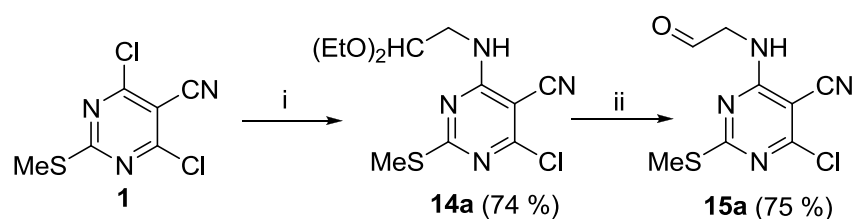
Patentinėje literatūroje aprašyti ir dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino dariniai pasižymintys priešvėžiniu aktyvumu. Šie junginiai blokuoja pirmos klasės fosfatidilinozitolio 3-kinazės (PI3Ks) [89, 90].



Ši literatūros apžvalga parodė, kad dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino fragmento suformavimo būdų nėra daug, be to, beveik visi jie apsiriboja galimybe sintetinti tik alkil- ar arilpakaitus imidazolo žiede turinčius junginius. Tuo tarpu dažnai šį fragmentą turintys junginiai yra biologiškai aktyvūs, o šį aktyvumą gali lemti prie imidazolo žiedo esančių pakaitų padėtis. Taigi, farmakocheminiu požiūriu šio heterociklo potencialas nėra išnaudotas, o cheminiai metodai, leidžiantys atlikti modifikacijas imidazolo žiede, gali suteikti akstino naujų farmacinių preparatų paieškoms.

Rezultatų aptarimas

Pirimidinas **1**, kaip lengvai modifikuojamas heterociklas, buvo pasirinktas dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino sistemos suformavimo, reaguojant acetaliniam fragmentui ir pirimidino azoto atomui, tyrimams. Ketvirtos padėties chloro atomą pakeitus 2,2-dietoksietilaminu buvo gautas junginys **14a**. Šį junginį šildant acto rūgštyje, chromatografiškai buvo stebimas kelių junginių susidarymas. Kambario temperatūroje reakcija vyko vienareikšmiškai, tačiau pasiekti 100 % konversijai prireikė aštuonių parų. Reakcijos produktas buvo išsodintas vandeniu ir ekstrahuotas chloroformu. Identifikavus reakcijos produktą paaiškėjo, kad vyko ne ciklizacija, o acetalinės grupės hidrolizė susiformuojant aldehidui **15a**.

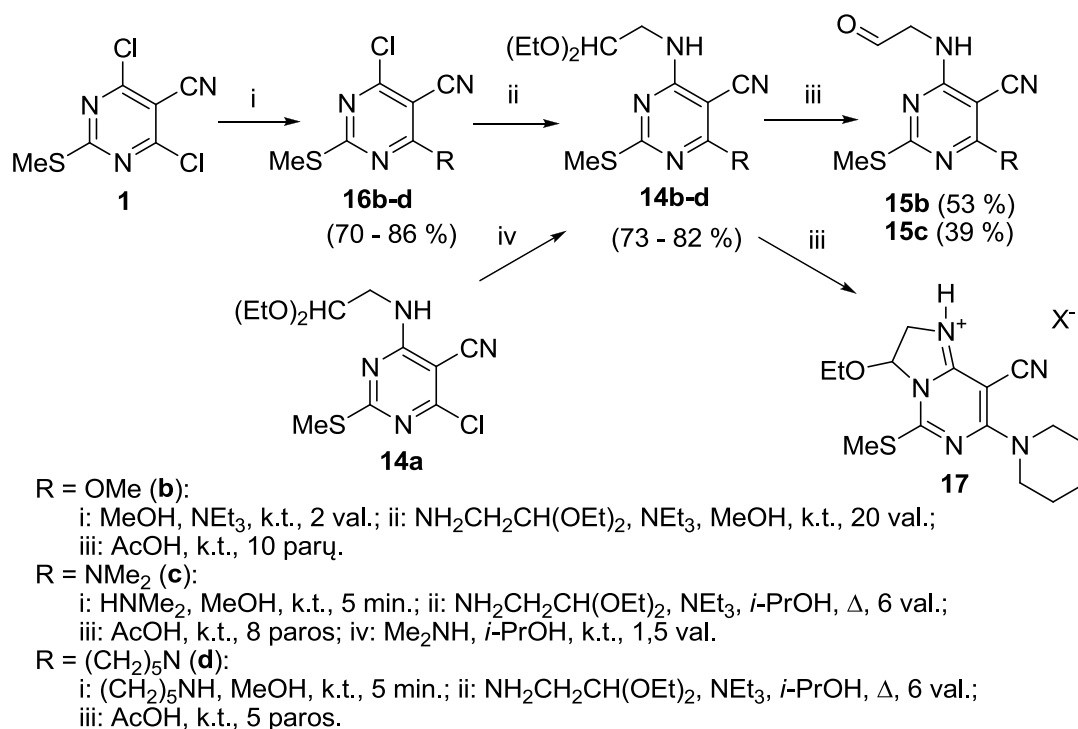


i: $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$, Na_2CO_3 , MeOH, k.t., 1 val.;
ii: AcOH, k.t., 8 paros.

6 schema.

Gavus tokį rezultatą buvo padaryta prielaida, kad ciklizacija nevyksta dėl per mažo šio pirimidino darinio azoto atomo nukleofiliškumo. Siekiant jį padidinti, į šeštą pirimidino padėtį buvo įvesti elektronų donoriniai pakaitai. Junginiai **16b-d**, turintys metoksi-, dimetilamino- bei piperidinilpakaitus šioje pirimidino žiedo padėtyje, buvo susintetinti pagal literatūroje aprašytas [63, 91, 92] metodikas. Juos veikiant 2,2-dietoksietilaminu sėkmingai gauti pirimidinai **14b-d**. Pirimidinas **14c**, šeštoje padėtyje turintis dimetilaminopakaitą, taip pat buvo susintetintas ir iš 6-chlorpirimidino **14a**. Veikiami acto rūgštimi, junginiai **14b,c** sudarė aldehidus **15b,c**. Piperidinilpakaitą turintis pirimidinas **14d** ciklizavosi į imidazo[1,2-*c*]pirimidino druską **17** (7 schema). Šios druskos ^1H BMR spektre stebimi piperidinil-, metiltiograpių ir tik vienos etoksigrupės signalai. Imidazolo žiedo bei etoksigrupės CH_2 fragmento vandenilio atomų signalų multiplietiškumas yra būdingas ABX sistemoms. Spektre taip pat yra

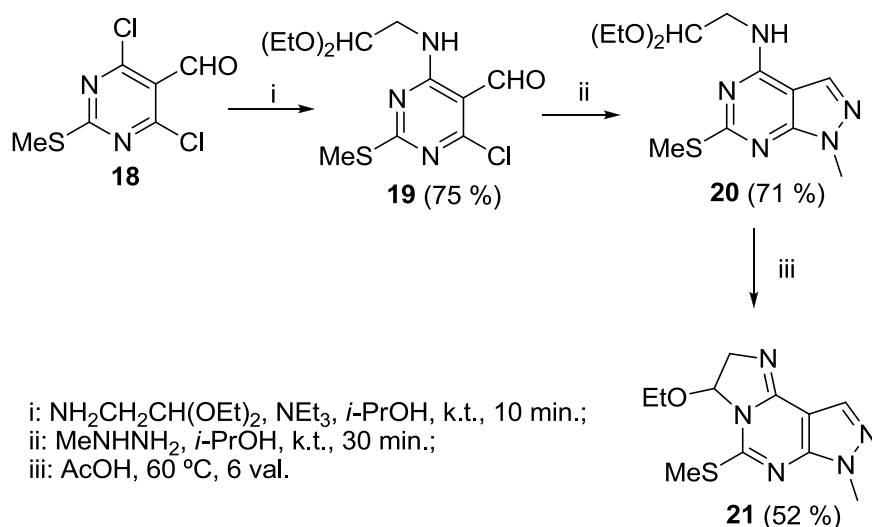
stebimas ir platus singletas ties 11,4 m.d., kuris buvo priskirtas NH grupės vandenilio atomui. ^{13}C BMR spektre stebima 13 signalų. IR spektre stebima ciangrupės sugerties juosta ties 2204 cm^{-1} bei sugerties juosta ties 3418 cm^{-1} , priskirtina NH grupei. Deja, šio junginio anijonas nebuvo identifikuotas – nei ^1H , nei ^{13}C BMR spektruose nėra signalų, kuriuos būtų galima priskirti acetato anijonui, todėl šio junginio pilna struktūra nebuvo nustatyta.



7 Schema.

Junginio **17** susidarymas parodė, kad 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidinai rūgštinėje terpėje gali ciklizuotis į 2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino heterosistemas. Tačiau šiomis reakcijos sąlygomis ciklizacija vyksta labai lėtai – visiškai konversijai pasiekti reikia daugiau nei savaitės. Aukštesnėje temperatūroje ($80\text{ }^\circ\text{C}$) pirimidinai **14b-d** sudarydavo neatskiriamus produktų mišinius. Tai paskatino ieškoti parankesnių reakcijos sąlygų šiam virsmui įvykdyti. Kadangi ciklizacija į dihidroimidazopirimidino sistemą, susidarant neutraliam dariniui, vyko tik su pirazolo[3,4-*d*]pirimidinu **12** (5 schema, psl. 27), ši heterosistema buvo pasirinkta reakcijos sąlygų optimizacijai. Siekiant išvengti galimų šalutinių reakcijų buvo susintetintas junginio **12** analogas, neturintis aminogrupės.

Literatūroje aprašytą pirimidiną **18** veikiant 2,2-dietoksietilaminu buvo gautas junginys **19**, o šis reaguodamas su metilhidrazino pertekliumi sudarė pirazolopirimidiną **20**. Kaip ir junginio **12** atveju, junginys **20** acto rūgštyje ciklizavosi į imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidiną **21**.



8 schema.

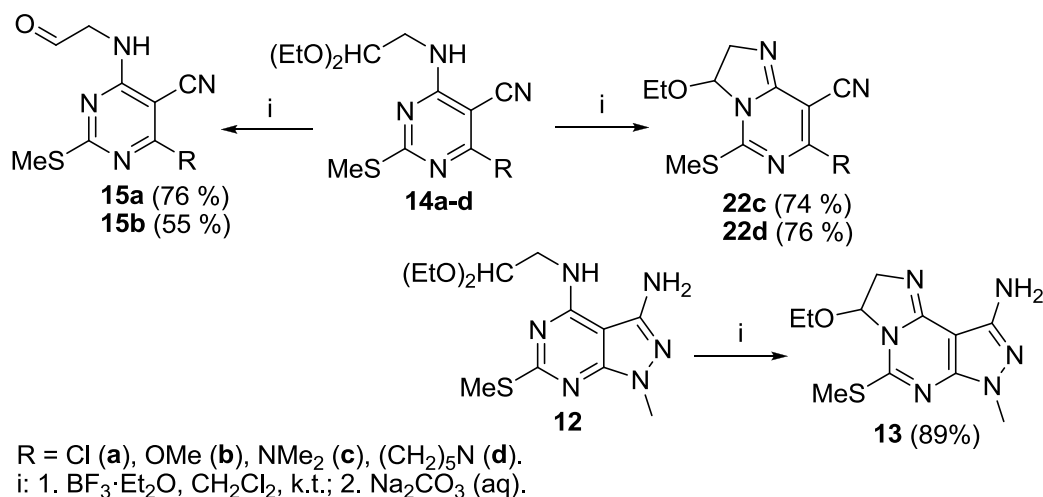
Optimizuojant reakcijos sąlygas buvo kreipiamas dėmesys į tirpiklio, temperatūros įtaką, rūgštinio katalizatoriaus prigimtį ir naudojamą jo kiekį. Reakcijose naudoti įvairaus poliškumo protoniniai ir aprotoniniai organiniai tirpikliai (1 lentelė), tačiau aiškiai išreikštos įtakos nuo jų prigimties nepastebėta. Naudojant net ir didelį perteklių silpnų protoninių rūgščių, reakcijos nevyko kambario temperatūroje, tačiau ir pakėlus temperatūrą nepavykdavo pasiekti visiškos konversijos. Reakcija lengviau vyko pasitelkus stiprias protonines rūgštis, tačiau ir jų ekvivalentinio kiekio nepakakdavo. Geriausi rezultatai buvo gauti naudojant stiprią Lewis rūgštį – boro trifluorido eteratą. 100 % konversijai pasiekti pakako 2,5 ekvivalento rūgšties.

Reakcijos produkto išskyrimo ir gryninimo procedūros – tirpiklio nugarinimas, tirpinimas dichlormetane, plovimas 5 % natrio karbonato tirpalu, organinio tirpiklio nugarinimas ir liekanos gryninimas sparčiosios chromatografijos būdu – ne visada leido gauti gryną junginį **21**. Kristalinimui tinkamo tirpiklio ar jų mišinio rasti nepavyko.

1 lentelė. Junginio **20** ciklizacijos į junginį **21** sąlygos ir rezultatai.

Nr.	Tirpiklis	Rūgštis (ekv.)	Temp.	Konversija	Rezultatas
1	HCOOH	HCOOH	Δ	visiška	21 (44 %)
2	CHCl ₃	AcOH (5)	Δ	dalinė	21 (26 %)
3	C ₂ H ₄ Cl ₂	AcOH (5)	Δ	visiška	produktų mišinys
4	CHCl ₃	H ₃ PO ₄ (2)	Δ	dalinė	produktų mišinys
5	CHCl ₃	H ₂ SO ₄ (5)	Δ	visiška	21 (14 %)
6	EtOH	HCl (3)	k.t.	visiška	21 (17 %)
7	EtOH	NH ₄ Cl (5)	Δ	dalinė	produktų mišinys
8	C ₆ H ₆	NH ₄ Cl (5)	Δ	r. nevyksta	-
9	CH ₃ CN	NH ₄ Cl (5)	Δ	r. nevyksta	-
10	CH ₂ Cl ₂	Me ₃ SiCl (2)	Δ	r. nevyksta	-
11	CH ₃ CN	ZnCl ₂ (2)	Δ	r. nevyksta	-
12	CH ₃ CN	BF ₃ ·Et ₂ O (2,5)	k. t.	visiška	21 (65 %)
13	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·Et ₂ O (2,5)	k. t.	visiška	21 (70 %)

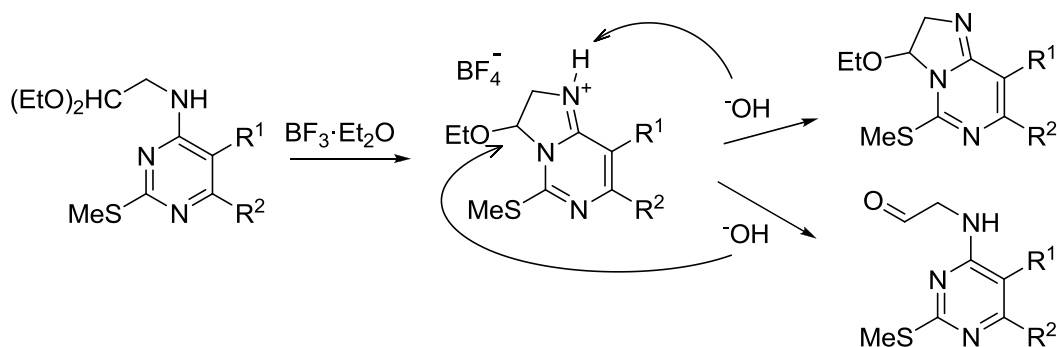
Reakcijos sąlygos, kuriomis buvo pasiekti geriausi rezultatai (CH₂Cl₂, BF₃·Et₂O), buvo pritaikytos 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidinų **14a-d** bei pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **12** ciklizacijai. Šių reakcijų metu pirimidinai **14a,b**, 6-oje padėtyje turintys chlor- ir metoksipakaitus, vėlgi suformavo aldehydus **15a,b**. Tuo tarpu junginiai **14c,d** ir **12** geromis išieigomis ciklizavosi į dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino darinius **22c,d** ir **13**.



9 schema.

Skirtingų produktų susidarymas šiose reakcijose gali būti lengvai paaiškinamas. Pirmos reakcijos stadijos metu vyksta boro trifluorido inicijuojama ciklizacija į imidazopirimidinio joną. Nesant nei bazės, nei nukleofilo, reakcija toliau nevyksta. Produkto išskyrimo metu, veikiant natrio

karbonato vandeniniu tirpalu, gali vykti nukleofilinė hidroksido jono ataka, atsiveriant imidazolo žiedui ir susidarant hemiacetaliui. Šis vandeninėje terpėje virsta aldehidu. Taip pat hidroksido jonas gali veikti kaip bazė ir atplėšti protoną nuo imidazopirimidinio jono, taip susidarant neutraliam dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino dariniui (10 schema). Tai, kuris iš šių kelių vyraus, apsprendžia tarpinio katijono stabilumas. Kuo mažesnis elektronų tankis pirimidino žiede, tuo didesnis katijono elektrofiliškumas ir tuo labiau tikėtina nukleofilinė ataka. Pirimidinai **14c,d**, turintys stiprius elektronų donorinius pakaitus, suformuoja stabilesnius tarpinius katijonus ir bazinio tirpalo poveikyje atiduoda protoną. Tai paaiškintų ir sąlyginai lengvą imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinų **13** bei **21** susidarymą acto rūgštyje – pirazolo žiedas yra elektronų perteklinis.

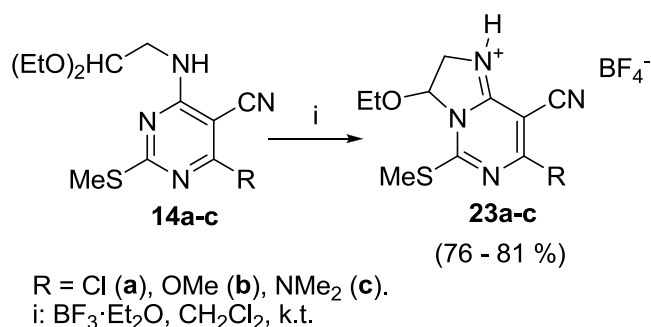


10 schema.

Tokį virsmų kelią gali patvirtinti tarpinių produktų – imidazopirimidinio katijonų išskyrimas bei identifikavimas. Šie produktai buvo išskiriami ciklizuojant pirimidinus **14a-c** boro trifluoridu, tada nugarinant lakius reakcijos komponentus sumažintame slėgyje, gautą alyvos konsistencijos likutį užpilant dietileteriu ir purtant, kol susiformuoja nuosėdos. Nufiltravus nuosėdas buvo gautos 2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinio druskos **23a-c** (11 schema). Šios druskos nėra stabilios dimetilsulfokside, todėl jų BMR spektrai buvo užrašyti deuteruotame acetonitrile. Palyginus neutralaus imidazopirimidino **22c** ir druskos **23c** ¹H BMR spektrus pastebėta, kad pastarajame junginyje tų pačių protonų signalai yra stebimi silpnėsiuose magnetiniuose laukuose. Ši tendencija buvo pastebėta ir kitų susintetintų junginių **22** ir **23** spektruose.

Junginių **23a-c** ¹H BMR spektruose nebuvo jokių signalų galinčių padėti identifikuoti anijoną. ¹⁹F BMR spektruose buvo stebimi du signalai ties -151,69

ir -151,75 m.d., jų santykinis intensyvumas 1:4. Šie signalai yra priskiriami tetrafluorborato anijonui. Izotopinis poslinkis per 0,06 m.d. atitinka anksčiau publikuotus duomenis [93, 94] apie tetrafluorborato spektrų ypatumus.



11 schema.

Dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinio druskas **23a-c** veikiant nenukleofilinėmis bazėmis turėtų susiformuoti neutralūs imidazopirimidinai **22a-c**. Ieškant tinkamų sąlygų šiam virsmui įvykti suradimui, junginys **23c** (11 schema) buvo veikiamas įvairiomis bazėmis skirtinguose tirpikliuose. Visais atvejais buvo naudotas šių bazių perteklius – du ekvivalentai. Apie druskos **23c** virsmą į imidazo[1,2-*c*]pirimidiną **22c** buvo sprendžiama sekant reakcijos eigą chromatografiškai. Baze naudojant natrio karbonatą buvo pasiekta tik nežymi konversija (2 lentelė). Toks rezultatas galėjo būti gautas dėl nedidelio natrio karbonato tirpumo organiniuose tirpikliuose. Vis tik taikant ir silpną organinę bazę – piridiną, buvo gauti tokie patys rezultatai – reakcija beveik nevyko. Kalio fluorida, kaip bazės, efektyvumas labai priklausė nuo tirpiklio. Tetrahydrofurane pavyko pasiekti visišką konversiją, o dichlormetane reakcija beveik nevyko. Acetone ir acetonitrile produkto susidaro žymiai daugiau, bet reakcija iki galo nevyksta. Deprotonacijai naudojant stiprias bazes – kalio fosfatą ir 1,8-diazabicikloundec-7-eną, beveik visais atvejais buvo pasiekta 100 % konversija. Šie rezultatai parodė, kad bevandenėse sąlygose druską **23c** neutralizuoti galima tiek organinėmis, tiek neorganinėmis stipriomis bazėmis.

Junginio **23c** deprotonacijos reakcijoje susidariusio produkto **22c** išskyrimas pasirodė esąs problematiškas. Nugarinant tirpiklį vykdavo produkto destrukcija – likdavo ruda derva, o chromatografiškai buvo stebimas daugybės medžiagų mišinys. Todėl buvo bandoma produktą išgryninti sparčiosios

chromatografijos būdu, nepašalinus reakcijos tirpiklio. Atlikus šią procedūrą (eliuentas – dichlormetano ir acetono mišinys) produktą pavykdavo išskirti nedidele išeiga (apie 40 %), tačiau ¹H BMR spektrai rodė jį nesant gryną. Nugarinant eliuentą produkto destrukcija nevyko. Plonasluoksniuje chromatogramoje priemaišos nebuvo stebimos nei apšviečiant UV šviesa, nei ryškinant kalio permanganato tirpalu ar jodu.

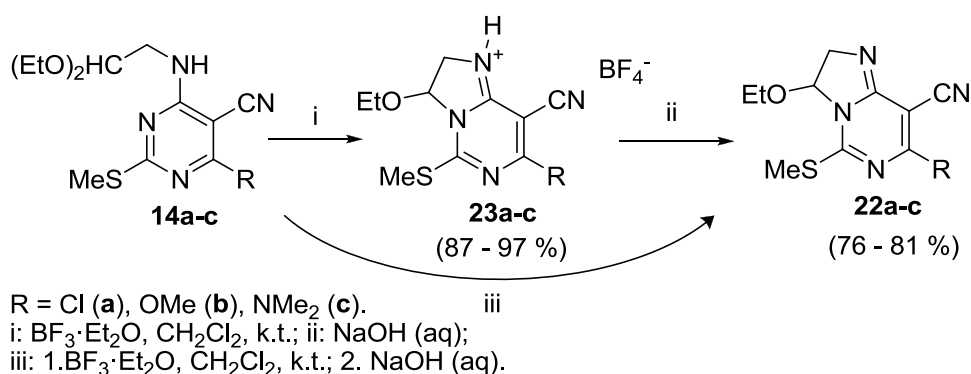
2 lentelė. Druskos **23c** deprotonizacijos tyrimų rezultatai

Tirpiklis	Bazė	Konversija		Tirpiklis	Bazė	Konversija
CH ₂ Cl ₂	Na ₂ CO ₃	nežymi		(CH ₃) ₂ CO	KF	žymi
THF	Na ₂ CO ₃	nežymi		CH ₃ CN	KF	žymi
(CH ₃) ₂ CO	Na ₂ CO ₃	nežymi		CH ₂ Cl ₂	K ₃ PO ₄	visiška
CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	nežymi		THF	K ₃ PO ₄	visiška
CH ₂ Cl ₂	piridinas	nežymi		(CH ₃) ₂ CO	K ₃ PO ₄	žymi
THF	piridinas	nežymi		CH ₃ CN	K ₃ PO ₄	visiška
(CH ₃) ₂ CO	piridinas	nežymi		CH ₂ Cl ₂	DBU	visiška
CH ₃ CN	piridinas	nežymi		THF	DBU	visiška
CH ₂ Cl ₂	KF	nežymi		(CH ₃) ₂ CO	DBU	visiška
THF	KF	visiška		CH ₃ CN	DBU	visiška

Po chromatografinio gryninimo labiau poliniu eliuentu – acetonu, nugarinus tirpiklį buvo gautas kietas likutis, kurio masė buvo didesnė, nei teoriškai galinčio susidaryti produkto. Šį likutį ištirpinus dichlormetane ir gautą tirpalą praplovus vandeniu 73 % išeiga buvo išskirtas grynas imidazo[1,2-*c*]pirimidinas **22c**. Šie eksperimentai parodė, kad praplovimas vandeniniu tirpalu ir chromatografinis gryninimas yra būtinos procedūros, siekiant gauti grynus dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino darinius **22**.

Praplovimas natrio karbonato tirpalu (po reakcijos su boro trifluoridu) pirimidinų **14a,b** atveju lėmė aldehydų **15a,b** susidarymą (9 schema, psl. 40). Siekiant išvengti šių aldehydų susidarymo, galima išskirti imidazopirimidinio druskas **23a,b** ir atlikti deprotonizaciją nenukleofilinėse sąlygose. Tačiau, kaip buvo parodyta anksčiau, grynų junginių **22** išskyrimui praplovimas vandeniu yra būtina procedūra. Įvertinus tai, kad nenukleofilinėse sąlygose visiškai druskos **23c** neutralizacijai reikėjo stiprių bazių, druskų **23a-c** deprotonizacijai po ciklizacijos boro trifluoridu buvo nuspręsta pasitelkti stipresnėmis bazinėmis

savybėmis pasižymintį natrio hidroksido tirpalą. Po šios procedūros, produktas, nenugarinus tirpiklio, grynintas sparčiosios chromatografijos būdu. Tai leido išskirti tikslinius dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinus **22a-c**. Šie junginiai taip pat sėkmingai buvo išskirti ir iš imidazopirimidinio druskų **23a-c** (12 schema), suspenduojant jas dichlormetane ir atliekant analogišką gryninimo procedūrą, tačiau gautų produktų **22a-c** išeigos buvo apie 10 % mažesnės. Šie eksperimentai parodė, kad mažesnę elektronų tankį pirimidino žiede turinčias imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druskas galima deprotonizuoti stipresnėmis bazinėmis savybėmis pasižyminčiais vandeniniais tirpalais, tokiais kaip natrio hidroksidas, išvengiant imidazolo žiedo atsivėrimo ir aldehydų susidarymo. Didesnę elektronų tankį pirimidino žiede turinčių imidazo[1,2-*c*]pirimidino druskų neutralizacijai užtenka ir mažiau bazinio natrio karbonato tirpalo.

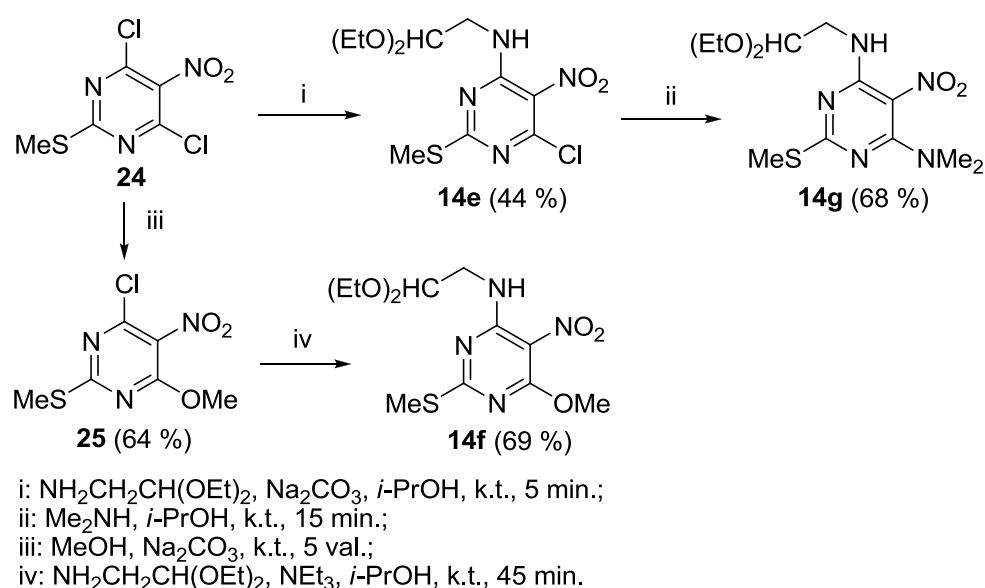


12 schema.

Suradus tinkamą 2,3-dihidro-3-etoksiimidazo[1,2-*c*]pirimidinų sintezės metodą, toliau buvo tiriamas šios reakcijos pritaikomumas. Visų pirma domino pakaitų, esančių pirimidino žiede, įtaka reakcijos eigai. Elektronų donoriniai pakaitai, padidindami pirimidino azoto atomo nukleofiliškumą, turėtų pagreitinti ciklizacijos reakciją, o taip pat stabilizuoti susidariusias druskas. Elektronų akceptoriniai pakaitai turėtų lėtinti ciklizacijos reakcijas, o susidariusios druskos turėtų būti jautresnės nukleofilų poveikiui. Pakaitų prigimtis taip pat gali turėti įtakos ir 3-etoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinų stabilumui bei reakingumui. Šios reakcijos metu yra suformuojamas *N,O*-acetalinis fragmentas, kuris gali būti stabilizuojamas elektronų akceptoriniais pakaitais [95].

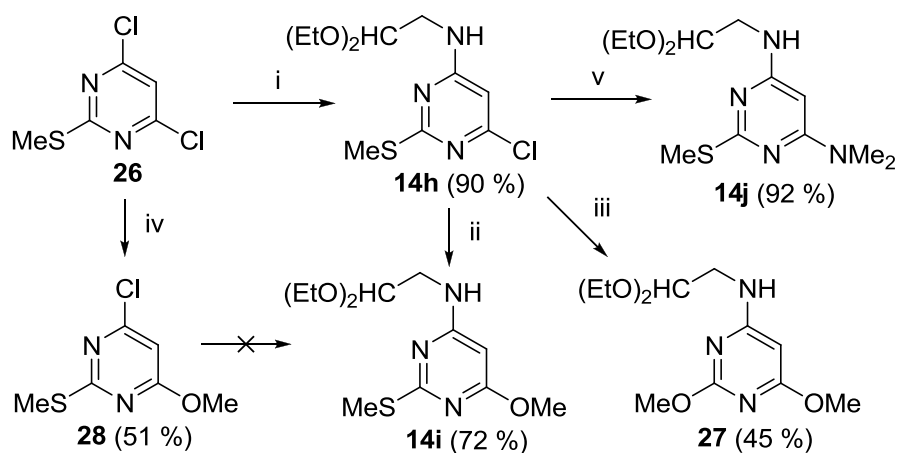
Siekiant ištirti pakaitų pirimidino žiede elektroninių efektų įtaką šiai reakcijai, buvo pritaikyti pirimidinų funkcionalizavimo principai. Šešta pirimidino žiedo padėtis gali būti nesunkiai funkcionalizuojama nukleofilinio pakeitimo reakcijomis, o į penktą padėtį funkcinės grupės gali būti įvestos elektrofilinio pakeitimo reakcijomis. Buvo nuspręsta susintetinti 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidinus, 6-oje padėtyje turinčius chlor-, metoksi-, dimetilaminogrupes, o 5-oje padėtyje – nitrogrupę ir vandenilio atomą.

4-(2,2-Dietoksietil)amino-5-nitropirimidinai **14e-g** buvo sintetinami iš 4,6-dichlor-2-metiltio-5-nitropirimidino (**24**). Chloro atomo pakeitimas 2,2-dietoksietilaminogrupe vyko greitai, tačiau susidarydavo daug šalutinių produktų, todėl šios reakcijos išeigos yra mažesnės nei vidutinės (~ 40 %). Junginio **14e** chloro atomą keičiant metoksigrupe metanolyje, esant bazės – kalio karbonato ar trietilamino, kambario temperatūroje reakcija nevyko, o virinant susidarydavo produktų mišiniai, ir tikslinio produkto išeiga buvo nedidelė. Todėl 4-(2,2-dietoksietilamino)-2-metiltio-6-metoksi-5-nitropirimidinui (**14f**) gauti buvo pasirinktas kitas sintezės kelias. Pirimidiną **24** veikiant metanoliu, esant natrio karbonato, sėkmingai gautas pakeitimo metoksigrupe produktas **25**, o šis, veikiamas 2,2-dietoksietilaminu, sudarė tikslinį junginį **14f**. Šeštoje padėtyje dimetilaminopakaitą turintis 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidinas **14g** buvo gautas junginį **14e** veikiant dimetilaminu.



13 schema.

5-Nepakeistų 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidinų **14h-j** sintezei pradiniu junginiu pasirinktas 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidinas (**26**). Šį junginį veikiant 2,2-dietoksietilaminu sėkmingai gautas junginys **14h**, tačiau įvedus elektronų donorinį pakaitą ir žiede nesant stiprių elektronų akceptorinių grupių 6-os padėties chloro atomo nukleofilinis pakeitimas vyko kur kas sunkiau. Pirimidinas **14h** nereagavo su metanoliu bazėmis naudojant kalio karbonatą ar trietilaminą, o jį virinant metanolyje su natrio metoksido pertekliumi buvo pasiekta tik nežymi konversija. Reakciją atliekant griežtesnėmis sąlygomis – veikiant natrio metoksidu *N*-metilpirolidone, 110 °C temperatūroje, susidarė chloro atomo ir metiltiogrupės pakeitimo produktas **27**. Tik chloro atomo pakeitimo produktą **14i** pavyko gauti pirimidiną **14h** kaitinant metanolyje uždarame slėginiame inde 100 °C temperatūroje esant 5-iems ekvivalentams natrio metoksido (14 schema, sąlygos ii). Tokiomis reakcijos sąlygomis nepavyksta pasiekti visiškos konversijos, tačiau išvengiama junginio **27** susidarymo, ir pasiekiamos geros tikslinio junginio išeigos.



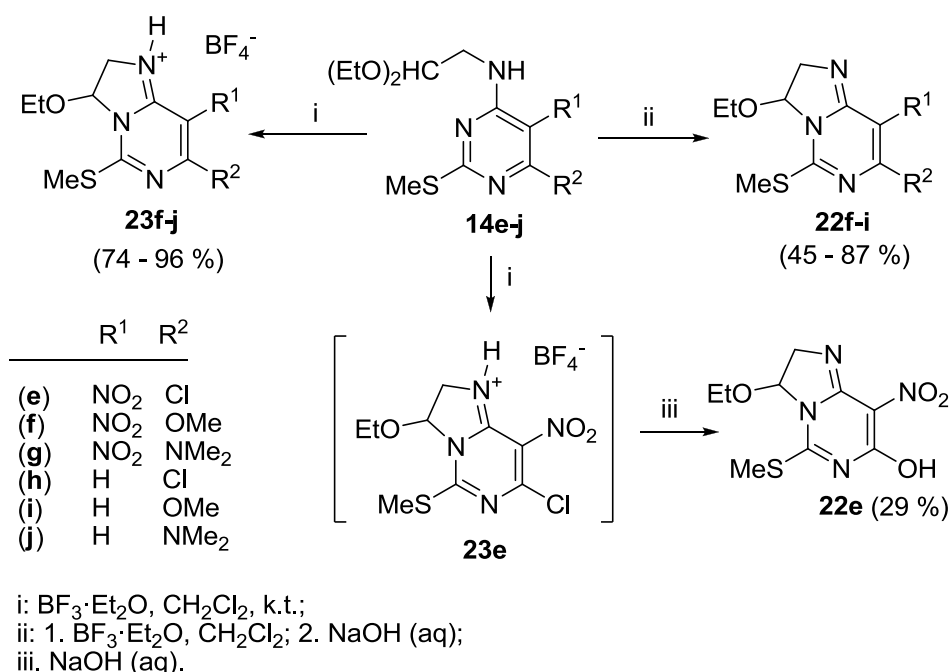
i: $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$, NEt_3 , *i*-PrOH, 65 °C, 3 val.;
 ii: NaOMe , MeOH, 100 °C, 16 val., slėginiame inde;
 iii: NaOMe , *N*-metilpirolidonas, 110 °C, 12 val.;
 iv: MeOH, NEt_3 , 120 °C, 5 val.;
 v: Me_2NH , dioksanas, 100 °C, 6 val.

14 schema.

Buvo išbandytas ir alternatyvus pirimidino **14i** sintezės kelias, iš pradžių įvedant metoksigrupę į pirimidino žiedą ir tik vėliau 2,2-dietoksietilamino fragmentą. Metoksigrupės pakeitimo produktas susidarė tik vidutine išeiga, o į gauto 6-metoksipirimidino **28** ketvirtą padėtį įvesti 2,2-dietoksietilamino

fragmentą nepavyko. Šeštos pirimidino žiedo padėties chloro atomo pakeitimas dimetilaminogrupe vyko lengviau ir tikslinis produktas **14j** buvo gautas puikia išeiga (14 schema).

Susintetinti 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidiniai **14e-i** buvo ciklizuojami boro trifluoridu į imidazopirimidinus **22**, taip pat išskiriant ir tarpines druskas **23** (15 schema). Visi šie junginiai sėkmingai ciklizavosi į imidazo[1,2-*c*]pirimidinio darinius **23f-j** išskyrus junginį **14e**. Nors pradinis junginys sureaguodavo visiškai, tačiau imidazopirimidinio druskos **23e** išskirti nepavyko. Šis junginys turi du elektronų akceptorinius pakaitus pirimidino žiede – nitro- ir chlorgrupes. Kaip ir buvo galima tikėtis, šios grupės įtaka destabilizuoja susidariusį katijoną. Ši druska tikriausiai suirdavo atliekant išskyrimo procedūras – ji yra labai higroskopiška, ir vandens, esančio atmosferoje, pakakdavo ją suardyti. Tai, kad ciklizacija į imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druską **23e** vis tik vyko, rodo ir reakcijos produktas **22e**, gautas neišskiriant pačios druskos.



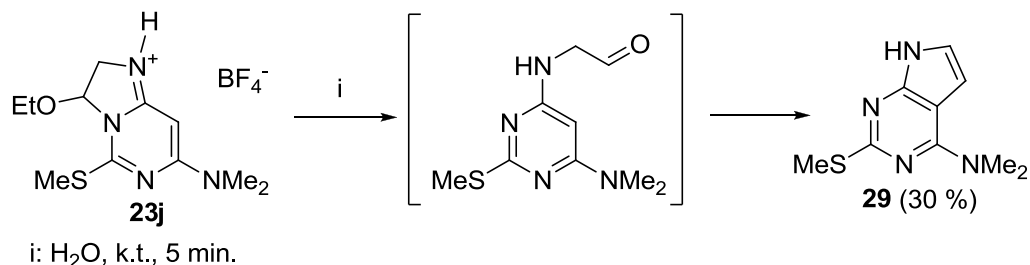
15 schema.

Imidazo[1,2-*c*]pirimidinio darinių **23c,g,j**, 6-oje padėtyje turinčių dimetilaminopakaitą, ¹H BMR spektruose šio pakaito metilgrupių signalai yra fiksuojami ne kaip vienas singletas, prilygstantis šešiams vandeniliams, bet kaip

du singletai, atitinkantys po tris vandenilio branduolius. Tai rodo, kad sukimasis apie C⁶-N ryšį yra sustabdytas dėl stiprios azoto atomų laisvos elektronų poros konjugacijos su pirimidino žiedu. Šie duomenys patvirtina didelę šeštos padėties pakaito įtaką imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druskų **23** stabilizacijai.

Tiksliniai imidazo[1,2-*c*]pirimidinai **22f-i** geromis išeigomis buvo gauti atliekant junginių **14f-i** ciklizacijos procedūrą neišskiriant tarpinės druskos (15 schema). Pirimidinas **14e** šiomis sąlygomis irgi sudarė imidazo[1,2-*c*]pirimidino heterosistemą, tačiau natrio hidroksido poveikyje vyko ne tik deprotonizacija, bet ir nukleofilinis chloro atomo pakeitimas susidarant junginiui **22e**.

3-Etoksi-7-dimetilamino-5-metiltioimidazo[1,2-*c*]pirimidinas nebuvo išskirtas nei atliekant jo sintezę iš junginio **14j**, nei deprotonuojant druską **23j** (16 schema). Atliekant chromatografinio gryninimo procedūrą medžiaga likdavo ant sorbento ir net tokie eliuantai kaip metanolis su amoniaku nepadėjo eliuoti reakcijos produkto. Išskirti tikslinį junginį nepavyko ir atliekant chromatografinio gryninimo procedūrą nejudria faze naudojant aliuminio oksidą ar C18 faze modifikuotą silikagelį. Žinant, kad druskos **23a-c** vandenyje yra nestabilios ir atsiveria į aciklinius darinius, buvo siekiama gauti tokį patį rezultatą su druska **23j**. Paaiškėjo, kad šią druską tirpinant vandenyje vyko imidazolo žiedo atsivėrimas ir ciklizacija per penktą pirimidino padėtį susidarant pirolo[2,3-*d*]pirimidinui **29**. Esant dideliame elektronų tankiui pirimidino žiede nukleofiliniu centru tampa ir penkta pirimidino padėtis, todėl druska **23j** vandeninėje terpėje reciklizuoja į pirolo[2,3-*d*]pirimidino darinį **29**.

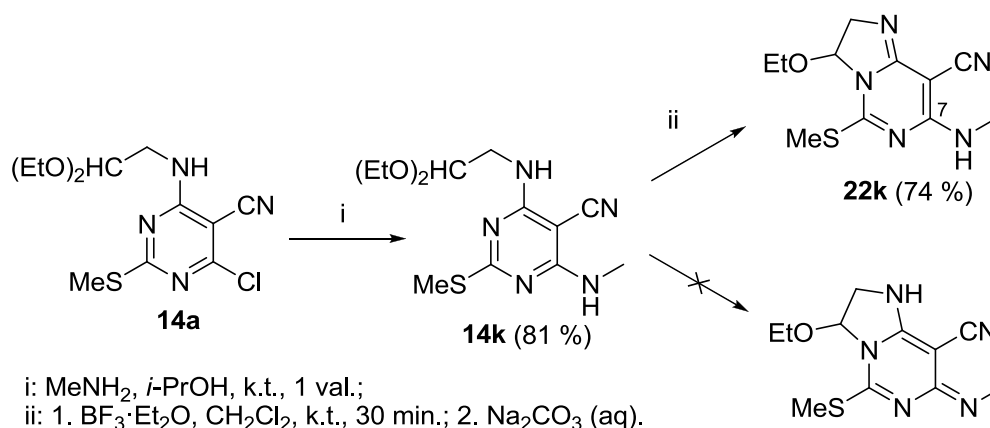


16 schema.

Pirimidinų **14a-j** ciklizacijos boro trifloridu tyrimo rezultatai leido įvertinti penktos bei šeštos pirimidino padėčių pakaitų įtaką šiai reakcijai. Šeštojo padėtyje esantis pakaitas turi didelę reikšmę reakcijos greičiui. Nors

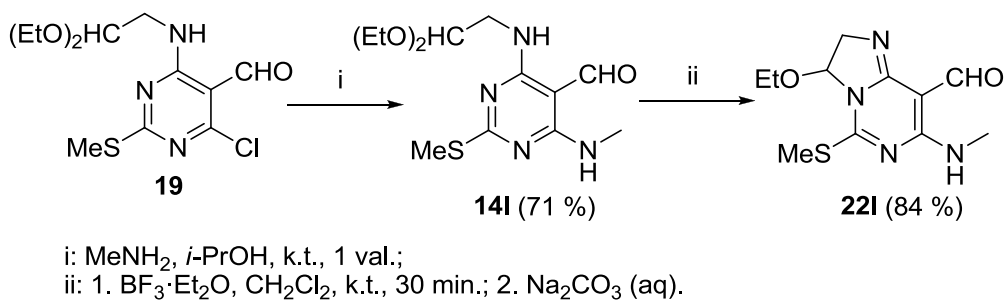
buvo tikėtasi, kad elektronų donoriniai pakaitai padidins pirimidino azoto atomo nukleofiliškumą bei reakcijos greitį, tačiau buvo gauti priešingi rezultatai. Junginiai, šeštoje padėtyje turintys chloro atomą reagavo greičiausiai – visiškai konversijai pasiekti užteko 5 – 10 minučių, tuo tarpu šioje padėtyje esant dimetilaminogrupei reakcijai prireikė 2 valandų. Tai galima paaiškinti tuo, kad padidėjus elektronų tankiui pirimidino žiede padidėja tikimybė, jog boro trifluoridas atakuos ne acetalinės grupės deguonies atomą, o pirimidino ar dimetilaminogrupės azoto atomą. Žymios penktos padėties pakaito įtakos reakcijos eigai nepastebėta, tačiau neturinčių pakaito šioje padėtyje imidazo[1,2-*c*]pirimidinų **22h,i** išeigos yra pastebimai mažesnės. Taip pat buvo pastebėta, kad pakaitai, esantys pirimidino žiede, turi įtakos junginių **22a-i** stabilumui. Nors visi susidarę imidazo[1,2-*c*]pirimidinai yra nestabilūs ir skyla kambario temperatūroje per kelias dienas, tačiau greičiau skyla tie junginiai **22**, kurie turi elektronų akceptorinių grupių. Tokia tendencija rodo, kad reakcijos metu susidaręs *N,O*-acetalinis fragmentas, šiuo atveju, nėra stabilizuojamas elektronų akceptoriniais pakaitais, kaip nurodoma literatūroje [95]. Tricikliai imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinai **13** ir **21** yra stabilūs kambario temperatūroje – skilimo požymių nepastebėta ir po kelių mėnesių.

Imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druskos **23** turi tik vieną rūgštinį vandenilio atomą, ir deprotonuojant šias druskas galima gauti tik vieną produktą. Pirimidino žiedo antroje ar šeštoje padėtyje esant pakaitui, turinčiam judrų vandenilio atomą, tarpinių ciklizacijos produktų **23** deprotonizacijos metu gali susidaryti du skirtingi produktai. Siekiant išsiaiškinti, kuris produktas dominuos, kai galima deprotonizacija tiek nuo ketvirtos, tiek nuo šeštos pirimidino padėties pakaito, buvo atlikta pirimidino **14k** sintezė bei ciklizacija. Metilaminogrupė į šeštą pirimidino padėtį buvo įvesta atliekant junginio **14a** chloro nukleofilinį pakeitimą. Pirimidino **14k** ciklizacija į imidazo[1,2-*c*]pirimidiną **22k** vyko vienareikšmiškai, ir deprotonizuotas buvo tik imidazolo fragmento azoto atomas (17 schema). Šį faktą įrodo ¹H BMR spektre stebimas septintos padėties NHCH₃ grupės signalo suskilimas į dubletą.



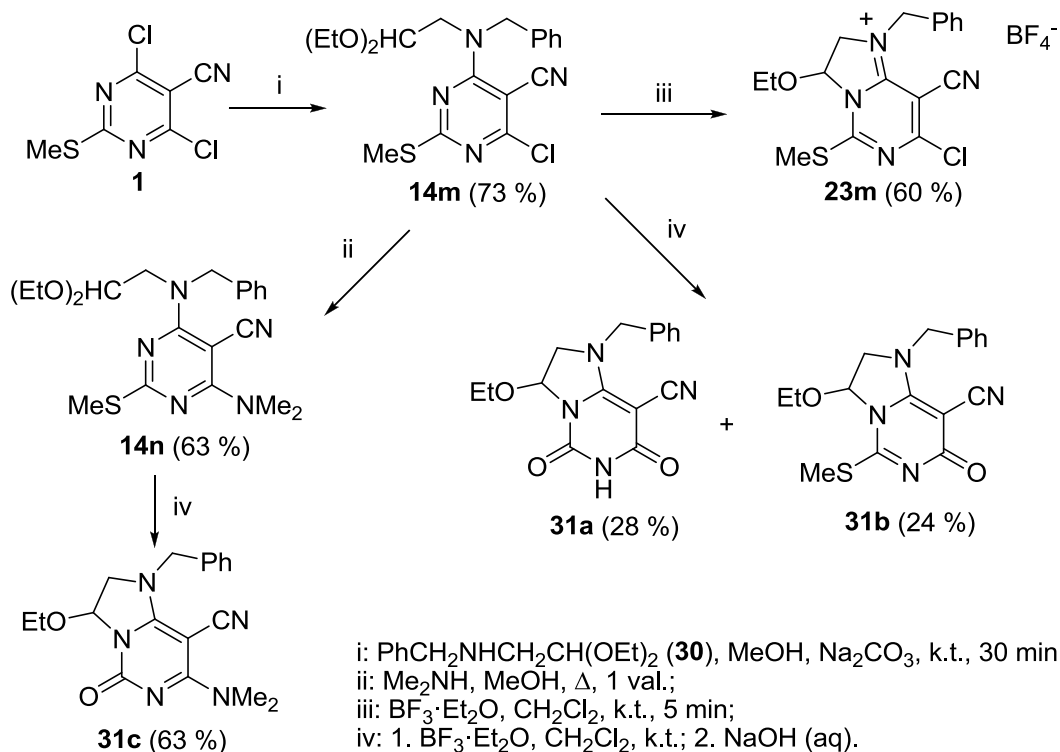
17 schema.

Iki šiol atlikti eksperimentai parodė, kad 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidinų ciklizacijai veikiant boro trifloridu netrukdo tokios funkcinės grupės, kaip amino-, metoksi-, cian-, nitro-, alkiltio-, tačiau dauguma šių grupių nėra jautrios boro triflorido ar šarmų poveikiui. Šioms sąlygoms jautri yra formilgrupė. Visų pirma, boro trifloridas kaip oksofilinis reagentas gali sudaryti koordinacinį ryšį su formilgrupės deguonies atomu, taip smarkiai padidindamas šios grupės jautrumą nukleofilams. Antra, aldehydai bazinėse sąlygose yra linkę dalyvauti Cannizzaro reakcijoje. Siekiant išsiaiškinti, ar galima pritaikyti šią reakciją substratams, turintiems formilgrupę, buvo atlikta junginio **14l** sintezė ir ciklizacija. Šis junginys susintetintas pirimidino **19** chloro atomą pakeičiant metilaminogrupe. Metilaminogrupė pasirinkta siekiant papildomai patvirtinti, kad deprotonuojasi imidazolo azoto atomas, o ne metilaminogrupė. Junginys **14l** lengvai ciklizavosi į imidazo[1,2-*c*]pirimidiną **22l** jį veikiant boro trifloridu. Gauta puiki tikslinio junginio **22l** išeiga rodo, kad ši reakcija sklandžiai vyksta ir substrate esant formilgrupei.



18 schema.

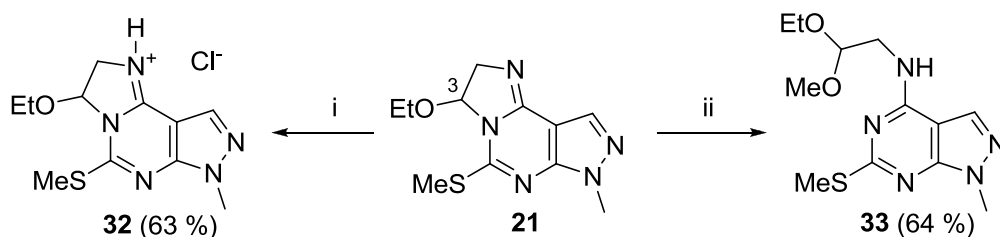
Neutralių imidazo[1,2-*c*]pirimidinų **22** susiformavimui būtinas judrus vandenilio atomas. Jei reakcijoje dalyvaujančios molekulės struktūroje nėra tokio atomo, vandeninių bazių poveikyje turėtų vykti kitos reakcijos, labiausiai tikėtina – imidazolo žiedo atsivėrimas, susidarant hemiacetaliui. Buvo siekiama parodyti, kad pirimidinai, ketvirtos padėties 2,2-dietoksietilaminofragmente neturintys judraus vandenilio atomo, yra netinkami 2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino darinių sintezei. Literatūroje aprašytu [96] metodu buvo susintetintas *N*-(2,2-dietoksietil)-*N*-benzilaminas **30**. Šiuo reagentu veikiant pirimidiną **1** buvo gautas chloro atomo pakeitimo produktas **14m**. Atliekant junginio **14m** ciklizaciją boro trifluoridu susidarė imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druska **23m**. Ši druska, neišskiriant iš reakcijos mišinio, buvo veikama 5 % natrio hidroksido tirpalu. Šios reakcijos metu susidarė dviejų junginių mišinys. Šie junginiai buvo identifikuoti kaip nukleofilinio pakeitimo pirimidino žiede produktai – oksoimidazo[1,2-*c*]pirimidinai **31a** ir **31b** (19 schema). Jų santykis mišinyje buvo 1:1. Tikintis gauti vieno iš produktų perteklių naudojant silpnesnes bazines, imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druska **23m** buvo veikama natrio karbonato tirpalu, tačiau reakcija nevyko. Imidazo[1,2-*c*]pirimidino druskos **23m** pirimidino žiede esant dviems lengvai nueinančioms grupėms, nukleofilas gali atakuoti tiek antrą, tiek šeštą pirimidino padėtis. Chloro atomas, kaip geresnis nukleofugas nei metiligrupė buvo pakeistas abiejuose junginiuose. Pirimidino žiede esant tik vienam nukleofugui reakcija turėtų vykti vienareikšmiškai. To patvirtinimui, junginio **14m** chloro atomas buvo pakeistas dimetilaminogrupe gaunant junginį **14n**. Šis junginys ciklizuojamas boro trifluoridu ir vėliau veikiamas vandeniniu natrio hidroksidu sudarė 5-oksoimidazo[1,2-*c*]pirimidiną **31c**. Šie rezultatai parodė, kad net ir neturintys struktūroje judraus vandenilio atomo 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidinai gali ciklizotis į neutralius imidazo[1,2-*c*]pirimidino darinius, jei jų struktūroje yra nukleofugų.



19 schema.

4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidinams ciklizuojantis į 3-etoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinus, susiformuoja *N,O*-acetalinis fragmentas bei dalinai hidratas imidazolo žiedas. Šiuos struktūros ypatumus galima išnaudoti tolimesnei gautų junginių modifikacijai. Pagrindinės kryptys, kuriomis galima modifikuoti imidazolo fragmentą gautuose junginiuose, yra etoksigrupės pakeitimas bei imidazolo žiedo aromatizacija. Etoksigrupė, kaip dalis *N,O*-acetalinio fragmento, gali būti jautri rūgštinėms sąlygoms, todėl buvo tikimasi, kad galima surasti tokias sąlygas, kuriomis būtų įmanomas šios grupės pakeitimas. Šiems eksperimentams buvo pasirinktas mažai funkcinių grupių turintis imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas **21**. Visų pirma, buvo siekiama išsiaiškinti, kuris šio junginio atomas yra bazingiausias. Junginys **21** buvo veikiamas druskos rūgštimi acetone – susidarė druska **32** (20 schema). Tai, kad protonizavosi imidazolo žiedo, o ne pirazolo žiedo azoto atomas, rodo COSY eksperimento duomenys. Šis eksperimentas parodė, kad egzistuoja sąveika tarp NCH_2 ir NH grupių vandenilio atomų. Rūgščių poveikyje protonizuojantis šiam azoto atomui, labiausiai tikėtina nukleofilo atakos vieta yra trečia imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **21** padėtis, atsiveriant imidazolo žiedui. Tuo buvo

įsitikinta pirimidiną **21** veikiant metanolio, esant druskos rūgštis. Šios reakcijos metu atsivėrė imidazolo žiedas ir susidarė mišrus acetalis **33**.



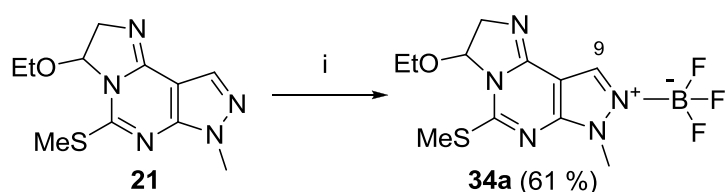
i: 10 % HCl, (CH₃)₂CO, k.t., 5 min;
 ii: 10 % HCl, MeOH, Δ, 30 min.

20 schema.

Šiomis sąlygomis, esant dideliame nukleofilinio reagento pertekliui, reakcijos pusiausvyra yra pasislinkusi į aciklinio darinio **33** susidarymo pusę. Nesant didelio nukleofilinio reagento pertekliaus, galima tikėtis žiedo reciklizacijos į imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino heterosistemą. Tokios etoksigrupės pakeitimo galimybės patikrinimui, junginys **21** buvo veikiamas benziltoliu, esant katalitiniam druskos rūgštis kiekiui. Šios reakcijos metu susidarė į individualius komponentus neišskirstomas produktų mišinys.

Nepavykus pakeisti etoksigrupės naudojant protoninę rūgšį, toliau buvo bandyta pritaikyti Lewis rūgštis. Junginys **21** buvo veikiamas benziltoliu, esant boro trifluorido eterato. Nors ir nepavyko pasiekti visiškos konversijos, tačiau reakcijos produktas buvo išskirtas. Paaiškėjo, kad tai ne etoksigrupės pakeitimo produktas, o imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **21** ir boro trifluorido sąveikos produktas **34a** (21 schema). Nors šio junginio spektriniai duomenys iš pirmo žvilgsnio yra labai artimi pradiniam junginiui **21**, tačiau ženkliai skyrėsi šių junginių chromatografiniai sulaikymo faktoriai ir lydymosi temperatūros. Detaliau nagrinėjant šių junginių BMR spektrus, buvo atkreiptas dėmesys į šiuos skirtumus – ¹H BMR spektruose C⁹-H vandenilio branduolio signalo poslinkių skirtumas yra 0,4 m.d. bei junginio **34a** ¹³C BMR spektre C⁹ branduolio signalas yra stebimas kaip kvartetas. Šio kvarteto smailių intensyvumai yra nevienodi – tai rodo, kad multiplietiškumas atsiranda dėl sąveikos (*J* = 7,1 Hz) su keliais branduoliais. Jos konstantos dydis yra tos pačios eilės kaip ¹⁹F sąveikos su branduoliais, nutolusiais per tris ryšius. ¹⁹F spektre stebimas vienas kvartetas ties

–148,72 m.d. Šio kvarteto smailių intensyvumas yra vienodas ir sąveikos konstanta yra lygi 14,8 Hz. Toks multiplietiškumas gali atsirasti tik dėl sąveikos su ^{11}B atomais. Fluoro atomų, susijungusių su ^{10}B atomu signalas, ^{19}F spektre yra išplitęs ir persiklojęs su aprašytu kvartetu. Junginį **34a** taip pat pavyko susintetinti imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidiną **21** veikiant boro trifluorido eterato pertekliumi. Junginys **34a** yra stabilus, jo nesuardo vandeniniai šarmų tirpalai, jį galima gryninti chromatografiniais metodais.

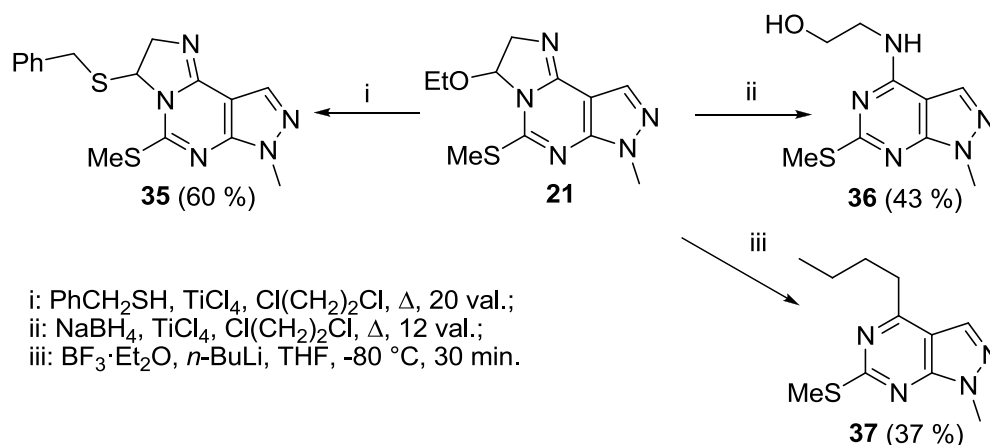


i: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , k.t., 1 val.

21 schema.

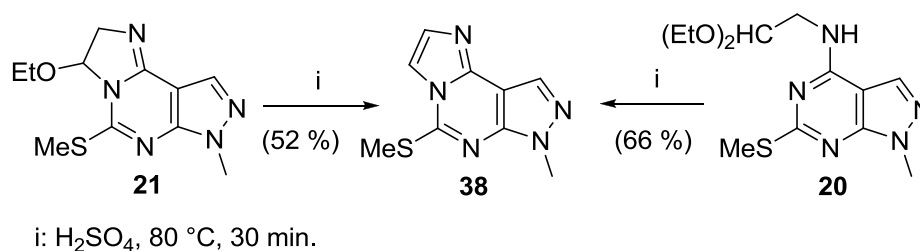
Nepavykus etoksigrupės aktyvacijai pritaikyti boro trifluorido, buvo bandoma tam tikslui panaudoti silicio darinius. Silicio dariniai su deguonimi sudaro stipresnius ryšius nei su azoto atomu, todėl buvo tikimasi, kad tai gali būti geras etoksigrupės aktyvacijos būdas. Vis tik nei trimetilsililchlorido, nei trimetilsililtriflato naudojimas nepasiteisino ir junginio **21** reakcija su benziltiolu nevyko. Imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas **21** taip pat nereagavo su trimetilsililcianidu, kuris gali veikti ir kaip aktyvatorius, ir kaip nukleofilo – cianido jono – donoras. Alkoksigrupės pakeitimas *N,O*-acetaliuose, naudojant šį reagentą, yra aprašytas literatūroje [97], tačiau bandymai šį metodą pritaikyti cianogrūpės įvedimui junginyje **21** buvo nesėkmingi. Etoksigrupę pakeisti benziltiogrupe pavyko rūgštiniu reagentu pasirinkus titano tetrachloridą (22 schema). Junginio **35** sintezei buvo naudojamas benziltolio perteklius ir pusė ekvivalentinio kiekio titano tetrachlorido. Analogiškos sąlygos nebuvo veiksmingos bandant etoksigrupę pakeisti benzilamino fragmentu – reakcija nevyko. Taip pat etoksigrupės pakeitimo reakcija nevyko nukleofilais naudojant kalio jodidą ar fenilmagnio bromidą esant titano tetrachlorido (junginys **21** nereagavo su Grignard'o reagentu ir nenaudojant titano tetrachlorido). Junginį **21** veikiant natrio borhidridu, esant titano tetrachlorido, vyko imidazolo žiedo atsivėrimas ir redukcija, susidarant pirazolo[3,4-*d*]pirimidinui **36**. Reakcijoje

nukleofilu naudojant butilitį, katalizuojant boro trifloridu pagal aprašytą metodiką [98], suiro imidazolo žiedas ir buvo išskirtas 4-butilpakeistas pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas **37** (22 schema). Šie rezultatai parodė, kad 3-ios padėties etoksigrupės imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidine **21** pakeitimo galimybės yra gana ribotos.



22 schema.

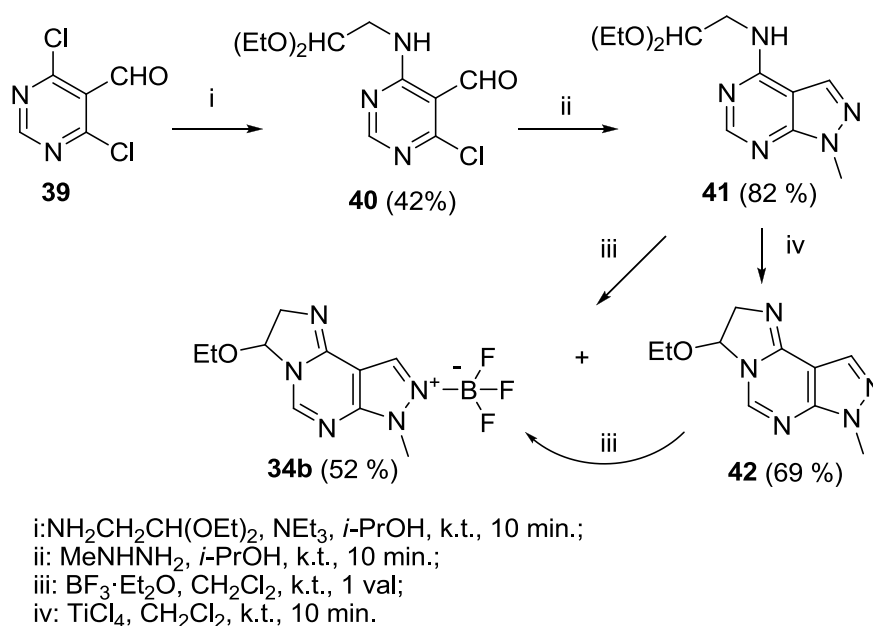
Kita 2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinų tikėtina cheminė savybė – galimybė sudaryti aromatinius imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino darinius. Tai gali būti pasiekta dviem būdais – pašalinant etanolio molekulę arba oksiduojant. Etanolio molekulė lengvai pašalinama junginį **21** šildant koncentruotoje sieros rūgštyje. Šioje reakcijoje susidarantis aromatinis produktas **38** taip pat buvo gautas ir sieros rūgštimi veikiant pirazolo[3,4-*d*]pirimidiną **20**.



23 schema.

Norint atlikti aromatizaciją, išsaugant funkcinę grupę imidazolo žiede, reikia pritaikyti oksidacines sąlygas. Tačiau imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **21** penktoje padėtyje esanti metiligrupė yra jautri oksidacijai. Tam, kad nevyktų šalutinės reakcijos atliekant oksidacinę aromatizaciją, buvo susintetintas junginio **21** analogas, neturintis metiligrupės.

Pirimidiną **39** veikiant 2,2-dietoksietilaminu gautas chloro nukleofilinio pakeitimo produktas **40**. Šį veikiant metilhidrazinu sususidarė pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas **41**. Atliekant junginio **41** ciklizaciją boro trifluoridu susidarė tikslinio imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*d*]pirimidino **42** ir šio junginio sąveikos su boro trifluoridu produkto **34b** mišinys. Junginys **34b** taip pat susidaro ir imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidiną **42** veikiant boro trifluoridu (24 schema). Susidarantys dideli šalutinio produkto kiekiai privertė ieškoti alternatyvos boro trifluoridui. Reakciją pavyko katalizuoti titano tetrachloridu, tačiau produkto išskyrimo procedūroje naudojant natrio hidroksidą junginys **42** buvo gaunamas nedidelėmis išeigomis (~ 30 %). Natrio hidroksidą pakeitus vandeniniu natrio karbonato tirpalu buvo gautos geros imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **42** išeigos.

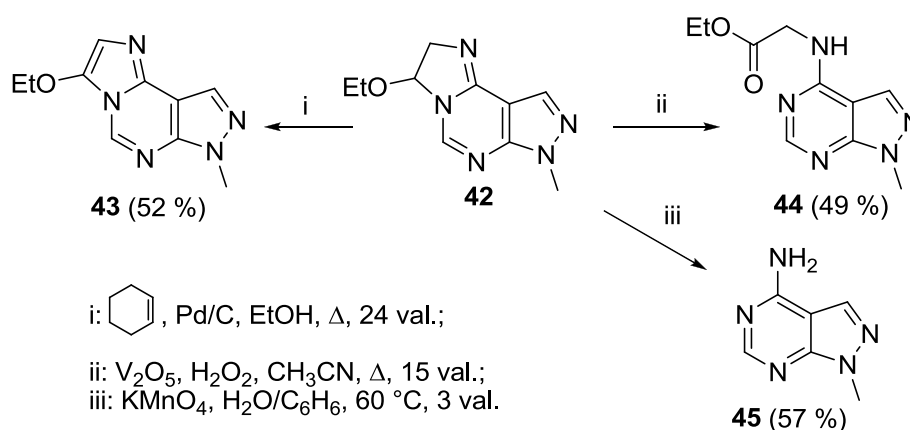


24 schema.

Junginio **42** aromatizacijai buvo bandoma pritaikyti įvairias oksidacines sąlygas. Oksidacija nitrobenzenu aukštoje temperatūroje buvo nesėkminga – reakcija nevyko. Taip pat nesėkmingas buvo bandymas oksidacijai pritaikyti dichlordicianbenzochinoną – susidarė neatskiriamas junginių mišinys. Aromatizuoti heterociklinę sistemą pavyko atliekant dehidrinimą cikloheksenu ir katalizuojant paladžiu ant anglies. Gauto junginio **43** išeiga yra tik vidutinė – 52 % (25 schema). Aromatizacijai taip pat buvo išbandyti ir rečiau tokioms

reakcijoms naudojami oksidatoriai. Trichlorizocianuro rūgštis nereagavo su junginiu **21**, o cerio amonio nitrato poveikyje susidarė neatskiriamas junginių mišinys. Cerio amonio nitratas gali veikti ne tik kaip oksidatorius, bet ir kaip Lewis rūgštis, todėl tikėtina, kad galėjo vykti šalutinės reakcijos atsiveriant imidazolo žiedui.

Imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinui **42** buvo pritaikytas eterių oksidacijos bromu metodas [99], tačiau jis nepasiteisino – junginys **42** nesioksidavo nei bromu, nei bromo vandeniui. Tuo tarpu oksiduojant vanadžio pentoksido ir peroksido mišiniu – acetalinių oksidacijos į esterius sąlygomis [100] – vyko acetalinės grupės oksidacija, atsiveriant imidazolo žiedui ir susidarant esteriu **44**. Pritaikius stipresnį oksidatorių, galintį oksiduoti acetalinius fragmentus – kalio permanganatą, suiro imidazolo žiedo ir susidarė 4-aminopirazolo[3,4-*d*]pirimidinas **45**.



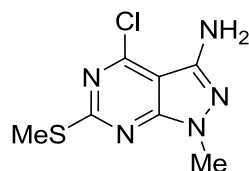
25 schema.

Apibendrinant galima teigti, kad pasiūlytas universalus 3-etoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinų sintezės būdas, tačiau šioje reakcijoje susidarančio *N,O*-acetalinio fragmento tolimesnis funkcionalizavimas yra gana kompliktuotas.

Ekspirimentinė dalis

Reakcijų eiga buvo sekama plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant TLC Silica gel 60 F254 (Merck) plokšteles. ^1H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti spektrometru Varian Inova 300 (300 MHz ir 75 MHz atitinkamai) arba Bruker Ascend 400 (400 MHz ir 100 MHz atitinkamai) vidiniu standartu naudojant likutinius tirpiklių signalus. Signalų cheminiai poslinkiai pateikti δ (TMS) skalėje (m.d.). IR spektrai užrašyti spektrofotometru FT-IR Spektrum BX II (Perkin Elmer) kalio bromide arba nujole, nebent nurodyta kitaip. Lydymosi temperatūros nustatytos Thermo Scientific 9100 aparatu, atviruose kapiliaruose. Junginių elementinės analizės atliktos Thermo Scientific Flash 2000 aparatu. Didelės skiriamosios gebos masių spektrai (HRMS) užrašyti Agilent 6230 TOF masių spektrometru (elektropurkštuvinė jonizacija – ESI). Sparčioji chromatografija buvo atlikta naudojant Merck 60 (0,040 – 0,063 mm) silikagelį.

3-Amino-4-chlor-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (2)

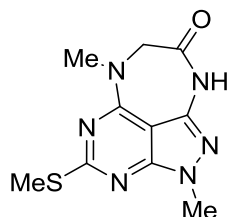


Į 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilo (1) [63] (2,00 g; 9,1 mmol) tirpalą metanolyje (70 ml) supilamas metilhidrazino (990 μl ; 18,6 mmol) tirpalas metanolyje (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 2 val., susidariusios nuosėdos filtruojamos ir kristalinamos.

Išėiga: 1,35 g (65 %); lyd.t. 189 – 190 °C (2-propanolis).

Lit. duomenys [63]: lyd.t. 190 – 192 °C (dioksanas).

**2,6-Dimetil-4-metiltio-2,6,7,9-tetrahidro-8H-1,2,3,5,6,9-
heksaazabenz[cd]azulen-8-onas (3)**



Į pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **2** (100 mg; 0,44 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (10 ml) suberiamas *N*-metilaminoetano rūgšties metilesterio vandenilio chloridas (0,09 g; 0,65 mmol) ir kalio karbonatas (180 mg; 1,31 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 8 val. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išgaiga: 80 mg (70 %); lyd.t. 264 °C (skyla) (benzenas).

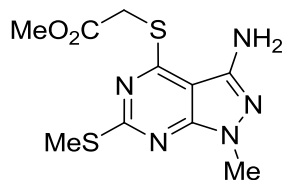
¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 2,54 (s, 3 H, SCH₃), 3,19 (s, 3 H, N⁶-CH₃), 3,79 (s, 3 H, N²-CH₃), 4,15 (s, 2 H, CH₂), 11,23 (pl.s, 1 H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,3; 33,7; 37,0; 60,0; 91,9; 141,0; 154,1; 159,1; 167,2; 170,4.

IR, cm⁻¹: 3344, 3165 (NH), 1670 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₂N₆OS): C, 45,44; H, 4,58. Rasta: C, 45,77; H, 4,99.

**(3-Amino-1-metil-6-metiltio-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)tioetano
rūgšties metilesteris (4)**



Į pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **2** (100 mg; 0,44 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (5 ml) supilamas tioglikolio rūgšties metilesteris (46 µl; 0,52 mmol) ir sudedamas kalio karbonatas (72 mg; 0,52 mmol). Mišinys virinamas 6 val., produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išgaiga: 108 mg (83 %); lyd.t. 168 – 169 °C (2-propanolis).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 3,65 (s, 3 H, NCH₃), 3,68 (s, 3 H, OCH₃), 4,21 (s, 2 H, CH₂), 5,55 (s, 2 H, NH₂), SCH₃ smailė patenka į DMSO signalų sritį.

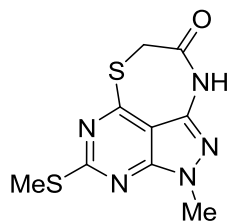
^1H BMR (300 MHz, CDCl₃): 2,59 (s, 3 H, SCH₃), 3,79 (s, 3 H, NCH₃), 3,80 (s, 3 H, OCH₃), 4,15 (s, 2 H, CH₂), NH₂ signalas dėl išplitimo nestebimas.

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,4; 31,2; 33,1; 35,2; 100,9; 146,8; 152,5; 161,5; 169,3; 169,5.

IR, cm⁻¹: 3287, 3165 (NH₂), 1740 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₃N₅O₂S₂): C, 40,12; H, 4,38. Rasta: C, 40,09; H, 4,36.

2-Metil-4-metiltio-2,9-dihidro-7H-6-tia-1,2,3,5,9-pentaazabenz[cd]azulen-8-onas (5)



Į pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **2** (200 mg; 0,87 mmol) tirpalą dimetilformamide (10 ml) supilamas tioglikolio rūgšties metilesteris (86 μl; 0,96 mmol) ir sudedamas kalio karbonatas (130 mg; 0,96 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas 5,5 val. 90 – 100 °C temperatūroje (smėlio vonia). Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išga: 140 mg (60 %); lyd.t. 275 °C (skyla) (acetonitrilas).

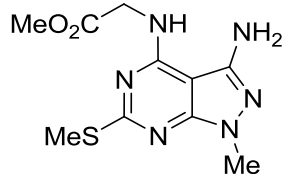
^1H BMR (300 MHz, CDCl₃): 2,58 (s, 3 H, SCH₃), 3,84 (s, 3 H, NCH₃), 4,01 (s, 2 H, CH₂), 11,24 (s, 1 H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,4; 33,8; 35,2; 103,6; 140,8; 152,5; 167,9; 168,2; 169,4.

IR, cm⁻¹: 3141, 3092 (NH), 1669 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₉H₉N₅OS₂): C, 40,44; H, 3,39. Rasta: C, 40,26; H, 3,60.

***N*-(3-amino-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)aminoetano rūgšties metilesteris (6)**



Į pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **2** (100 mg; 0,44 mmol) tirpalą dimetilformamide (5 ml) sudedamas aminoetano rūgšties metilesterio vandenilio chloridas (82 mg; 0,65 mmol) ir kalio karbonatas (100 mg; 1,18 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas 1 val. 90 – 100 °C temperatūroje (smėlio vonia). Po to reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, dichlormetanas nugarinamas sumažintame slėgyje, o likutis kristalinamas.

Išėiga: 30 mg (24 %); lyd.t. 200 °C (skyla) (benzenas).

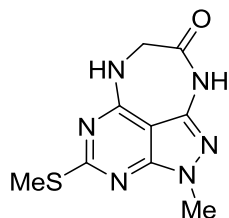
¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,42 (s, 3 H, SCH₃), 3,57 (s, 3 H, NCH₃), 3,66 (s, 3 H, OCH₃), 4,17 (d, *J* = 5,7 Hz, 2 H, CH₂), 5,69 (s, 2 H, NH₂), 7,94 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,0; 33,1; 42,8; 52,4; 88,4; 147,6; 154,3; 156,0; 168,4; 171,4.

IR, cm⁻¹: 3456, 3370 (NH₂), 3238 (NH), 1730 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₄N₆O₂S): C, 42,54; H, 5,00. Rasta: C, 42,85; H, 5,26.

**2-Metil-4-metiltio-2,6,7,9-tetrahidro-8*H*-1,2,3,5,6,9-
heksaazabenz[*cd*]azulen-8-onas (7)**



Pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **6** (200 mg; 0,87 mmol) tirpalas acto rūgštyje (10 ml) maišomas 1 val. 70 °C temperatūroje (smėlio vonia). Produktas išsodinamas vandeniui, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 90 mg (52 %); lyd.t. 320 °C (skyla) (dimetilformamidas, po kristalinimo praplaunama acetonitrilu).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2,50 (s, 3 H, SCH₃), 3,73 (s, 3 H, NCH₃), 3,99 (d, *J* = 3,3 Hz, 2 H, CH₂), 8,18 (pl.s, 1 H, NH), 11,16 (pl.s, 1 H, NH).

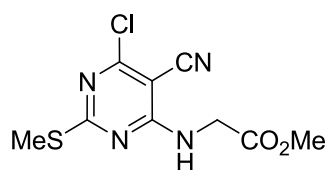
¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,2; 33,6; 51,6; 91,5; 141,3; 154,3; 160,2; 167,9; 170,7.

IR, cm⁻¹: 3187, 3152, 3107, (2×NH), 1682 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₉H₁₀N₆OS): C, 43,19; H, 4,03. Rasta: C, 43,20; H, 4,18.

***N*-(6-chlor-5-cian-2-metiltiopirimidin-4-il)aminoetano rūgšties metilesteris**

(8)



Į 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilo (**1**) (400 mg; 1,82 mmol) tirpalą metanolyje (15 ml) sudedamas aminoetano rūgšties metilesterio vandenilio chloridas (460 mg; 3,64 mmol) ir natrio karbonatas (600 mg; 5,64 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 30 min. Produktas išsodinamas vandeniui, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 400 mg (81 %); lyd.t. 173 – 174 °C (2-propanolis).

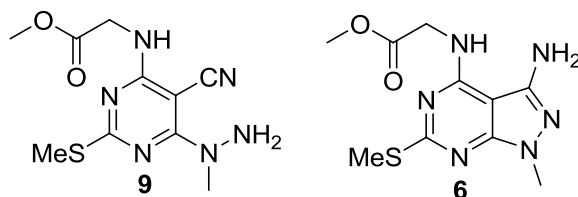
¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 2,53 (s, 3 H, SCH₃), 3,84 (s, 3 H, OCH₃), 4,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H, CH₂), 6,23 (pl.s, 1 H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,4; 43,6; 52,7; 85,6; 114,3; 161,2; 161,6; 170,2; 175,4.

IR, cm⁻¹: 3277 (NH), 2218 (CN), 1739 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₉H₉N₄ClO₂S): C, 39,64; H, 3,33. Rasta: C, 40,06; H, 3,34.

***N*-[5-cian-6-(1-metilhidrazino)-2-metiltiopirimidin-4-il]aminoetano rūgšties metilesterio (9) ir junginio 6 mišinio sintezė**



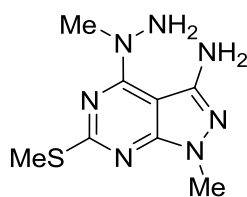
Į pirimidino **8** (200 mg, 0,73 mmol) tirpalą metanolyje (10 ml) sulašinamas metilhidrazino (130 μ l, 2,35 mmol) tirpalas metanolyje (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 1 val., tada eliuojamas pro 1 cm storio silikagelio sluoksnį (metanolis). Tirpiklį nugarinus sumažintame slėgyje, lieka produktų **6** ir **9** mišinys.

Išeiga: 160 mg (76 %).

Junginys **9**:

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,35 (s, 3 H, SCH₃), 3,26 (s, 3 H, NCH₃), 3,64 (s, 3 H, OCH₃), 4,08 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H, CH₂), 5,06 (pl. s., 2 H, NH₂), 6,23 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H, NH).

3-Amino-1-metil-4-(1-metilhidrazino)-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (10)



Metodas A: Į 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilo (**1**) (500 mg; 2,27 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (25 ml) supilamas metilhidrazinas (600 μ l; 11,3 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 1,5 val., po to į mišinį supilamas vanduo (25 ml). Tetrahidrofuranas nugarinamas sumažintame slėgyje, susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos eteriu ir džiovinamos vakuume tamsoje.

Išeiga: 460 mg (85 %); lyd.t. 250 – 251 °C (užlydytame kapiliare).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,47 (s, 3 H, SCH₃), 3,34 (s, 3 H, N⁴CH₃), 3,57 (s, 3 H, N¹CH₃), 5,48 (s, 2 H, NH₂), 6,32 (s, 2 H, NH₂).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,1; 33,1; 41,1; 87,8; 148,4; 155,0; 159,1; 167,0.

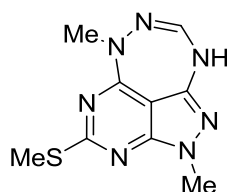
IR, cm⁻¹: 3407, 3250, 3147 (2×NH₂).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₈H₁₃N₇S): C, 40,15; H, 5,48. Rasta: C, 40,29; H, 5,58.

Metodas B: Į pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **2** (300 mg; 1,31 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (15 ml) supilamas metilhidrazinas (208 μl; 3,92 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 30 min. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas, plaunamas eteriu ir džiovinamas vakuume tamsoje.

Išėiga: 180 mg (58 %).

2,6-Dimetil-4-metiltio-6,9-dihidro-2H-1,2,3,5,6,7,9-heptaazabenz[*cd*]azulenai (11)



Į pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **10** (100 mg; 0,42 mmol) suspensiją dioksane (5 ml) supilamas trietoksimetanas (350 μl; 2,10 mmol) ir suberiamas amonio chloridas (110 mg; 2,10 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 13 val., produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir džiovinamas.

Išėiga: 70 mg (67 %); lyd.t. 264 – 266 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,50 (s, 3 H, SCH₃), 3,40 (s, 3 H, N⁶CH₃), 3,72 (s, 3 H, N²CH₃), 6,49 (d, $J = 4,2$ Hz, 2 H, CH), 9,91 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H, NH).

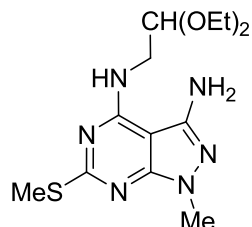
^1H BMR (300 MHz, CDCl₃): 2,65 (s, 3 H, SCH₃), 3,61 (s, 3 H, N⁶CH₃), 3,87 (s, 3 H, N²CH₃), 6,55 – 6,58 (m, 1 H, CH), 6,70 (pl.s, 0,67 H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,4; 33,6; 39,1; 84,8; 131,2; 142,1; 152,7; 153,7; 169,6.

IR, cm⁻¹: 3260, 3198 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₉H₁₁N₇S): C, 43,36; H, 4,45. Rasta: C, 43,44; H, 4,33.

3-Amino-4-(2,2-dietoksietil)amino-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (12)



Į pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **2** (600 mg; 2,61 mmol) suspensiją 2-propanolyje (15 ml) supilamas 2,2-dietoksietilaminas (492 µl; 3,39 mmol) ir trietilaminas (544 µl; 3,91 mmol). Mišinys virinamas 3 val., produktas išsodinamas vandeniui, filtruojamas ir kristalinamas.

Išga: 710 mg (83 %); lyd.t. 182 °C (skyla) (metanolis).

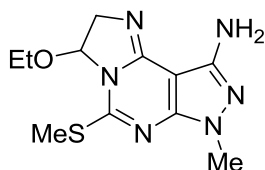
¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1,13 (t, *J* = 6,9 Hz, 6 H, 2×CH₂CH₃), 2,48 (s, 3 H, SCH₃), 3,48 – 3,56 (m, 4 H, NCH₂ ir 2×OCH_AH_B), 3,57 (s, 3 H, NCH₃), 3,68 (dk, ²*J* = 9,6 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 4,73 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H, CH), 5,69 (s, 2 H, NH₂), 7,46 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,3; 16,3; 33,2; 44,1; 62,8; 88,4; 101,0; 147,9; 154,5; 156,4; 168,8.

IR, cm⁻¹: 3382, 3300 (NH₂), 3208 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₃H₂₂N₆O₂S): C, 47,83; H, 6,79; N, 25,75. Rasta: C, 47,85; H, 6,79; N, 25,51.

9-Amino-3-etoksi-7-metil-5-metiltio-2,7-dihidro-3*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas (13)



Metodas A: Pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **12** (100 mg; 0,31 mmol) tirpalas acto rūgštyje (5 ml) maišomas 30 min. 100 °C temperatūroje (smėlio vonia). Reakcijos mišiniui atšalus acto rūgštis nugarinama sumažintame slėgyje, kietas likutis tirpinamas vandenyje. Produktas ekstrahuojamas benzenu, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu iki neutralios terpės ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Benzenas nugarinamas sumažintame slėgyje.

Išėiga: 40 mg (47 %); lyd.t. 104 – 106 °C.

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,23 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2,62 (s, 3 H, SCH₃), 3,39 (dk, ²*J* = 9,0 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,53 (dk, ²*J* = 9,0 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,72 (s, 3 H, NCH₃), 3,73 (dk, ²*J* = 15,9 Hz, ³*J* = 2,1 Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,89 (dd, ²*J* = 15,9 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,06 (s, 2 H, NH₂), 5,65 (dd, ³*J* = 6,9 Hz ³*J* = 2,1 Hz, 1 H, CH).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 13,7; 15,1; 33,2; 59,1; 60,0; 85,8; 86,0; 149,3; 149,5; 150,6; 158,0.

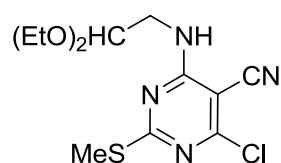
IR, cm⁻¹: 3402, 3308, 3302 (NH₂).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₁H₁₆N₆OS): C, 47,13; H, 5,75. Rasta: C, 47,28; H, 5,72.

Metodas B: Į pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **12** (98 mg; 0,30 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) supilamas boro trifluorido eteratas (95 µl; 0,75 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 2 val., tada plaunamas 5 % natrio karbonato tirpalu ir vandeniu. Organinis tirpalas džiovinamas (Na₂SO₄) ir nenugarius tirpiklio gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu. Priemaišos eliuojamos dichlormetanu, produktas – acetonu (acetonas, R_f = 0,1).

Išėiga: 75 mg (89 %).

4-(2,2-dietoksietil)amino-6-chlor-2-metiltipirimidin-5-karbonitrilas (14a)



Į 4,6-dichlor-2-metiltipirimidin-5-karbonitrilo (**1**) (500 mg; 2,27 mmol) tirpalą metanolyje (25 ml) supilamas 2,2-dietoksietilamino (395 µl; 2,73 mmol)

tirpalas metanolyje (5 ml) bei sudedamas natrio karbonatas (290 mg; 2,73 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 1 val. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 530 mg (74 %); lyd.t. 75 – 77 °C (2-propanolis ir vanduo 2:1).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,56 (s, 3 H, SCH_3), 3,60 (dk, $^2J = 9,6$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,70 – 3,84 (m, 4 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$ ir NCH_2), 4,64 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H, CH), 5,89 (t, $J = 4,5$ Hz, 1 H, NH).

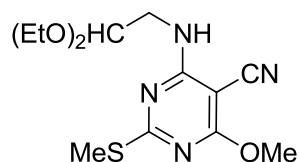
^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,7; 15,6; 43,9; 63,5; 86,1; 100,2; 113,8; 161,2; 161,5; 176,3.

IR, cm^{-1} : 3327 (NH), 2227 (CN).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{ClO}_2\text{S}$): C, 45,49; H, 5,41. Rasta: C, 45,62; H, 5,57.

4-(2,2-dietoksietil)amino-2-metiltio-6-metoksipirimidin-5-karbonitrilas

(14b)



Į pirimidino **16b** (500 mg; 2,32 mmol) tirpalą metanolyje (25 ml) supilamas 2,2-dietoksietilaminas (505 μl ; 3,48 mmol) ir trietilaminas (485 μl ; 3,48 mmol). Mišinys maišomas k.t. 20 val. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 620 mg (82 %); lyd.t. 83 – 85 °C (heksanas).

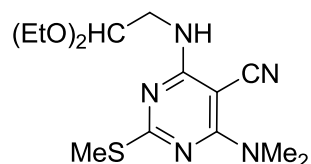
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,53 (s, 3 H, SCH_3), 3,58 (dk, $^2J = 9,6$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,69 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, NCH_2), 3,76 (dk, $^2J = 9,6$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 4,02 (s, 3 H, OCH_3), 4,61 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H, CH), 5,65 (pl.s, 1 H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,5; 15,6; 43,8; 54,9; 63,3; 70,6; 101,7; 114,7; 162,8; 169,7; 175,6.

IR, cm^{-1} : 3320 (NH), 2220 (CN).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₃H₂₀N₄O₃S): C, 49,98; H, 6,45. Rasta: C, 50,08; H, 6,59.

4-(2,2-dietoksietil)amino-6-dimetilamino-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilas (14c)



Metodas A: Į pirimidino **16c** (400 mg; 1,75 mmol) suspensiją 2-propanolyje (20 ml) supilamas 2,2-dietoksietilaminas (380 µl; 2,63 mmol) ir trietilaminas (365 µl; 2,63 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 6 val. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 450 mg (79 %); lyd.t. 87 – 88 °C (heksanas).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 6 H, 2×CH₂CH₃), 2,48 (s, 3 H, SCH₃), 3,31 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3,59 (dk, ²*J* = 9,6 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 3,66 (t, *J* = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂), 3,76 (dk, ²*J* = 9,6 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 4,60 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H, CH), 5,66 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,3; 15,6; 39,7; 43,8; 63,2; 65,5; 101,0; 119,1; 161,2; 163,9; 173,3.

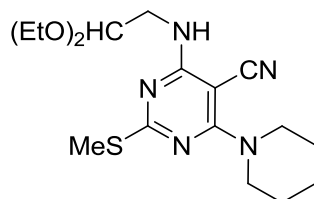
IR, cm⁻¹: 3300 (NH), 2204 (CN).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₄H₂₃N₅O₂S): C, 51,67; H, 7,12. Rasta: C, 52,09; H, 7,15.

Metodas B: Į pirimidino **14a** (760 mg; 2,4 mmol) suspensiją 2-propanolyje (40 ml) supilamas 40 % vandeninis dimetilamino tirpalas (748 µl; 6,0 mmol). Mišinys maišomas k.t. 1,5 val. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 570 mg (73 %).

4-(2,2-dietoksietil)amino-2-metiltio-6-(piperidin-1-il)pirimidin-5-karbonitrilas (14d)



Į pirimidino **16d** (520 mg; 1,94 mmol) suspensiją 2-propanolyje (20 ml) supilamas 2,2-dietoksietilaminas (422 μ l; 2,91 mmol) ir trietilaminas (404 μ l; 2,91 mmol). Mišinys virinamas 6 val., produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išga: 580 mg (82 %); lyd.t. 84 – 84,5 °C (heksanas).

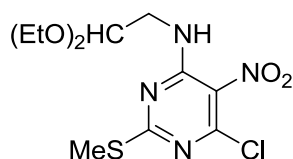
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,48 (s, 3 H, SCH_3), 2,60 – 2,78 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,54 – 3,70 (m, 4 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$ ir NHCH_2CH), 3,78 (dk, $^2J = 9,6$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,84 – 3,91 (m, 4 H, CH_2NCH_2), 4,61 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H, CH), 5,66 (pl.s, 1 H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,3; 15,6; 24,8; 26,2; 43,8; 48,0; 63,3; 66,0; 101,0; 118,8; 161,0; 164,0; 173,6.

IR, cm^{-1} : 3345 (NH), 2191 (CN).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$): C, 55,86; H, 7,45. Rasta: C, 55,67; H, 7,35.

6-Chlor-4-(2,2-dietoksietil)amino-2-metiltio-5-nitropirimidinas (14e)



Į 4,6-dichlor-2-metiltio-5-nitropirimidino (**25**) [101] (645 mg; 2,69 mmol) tirpalą 2-propanolyje (20 ml) supilamas 2,2-dietoksietilaminas (430 μ l; 2,95 mmol) ir suberiamas natrio karbonatas (285 mg; 2,69 mmol). Mišinys maišomas k.t. 5 min., tada supilamas vanduo (50 ml). Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama (Na_2SO_4),

tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (heksanas : benzenas 1:1, $R_f = 0,15$).

Išeiiga: 400 mg (44 %); lyd.t. 71,5 – 73,5 °C.

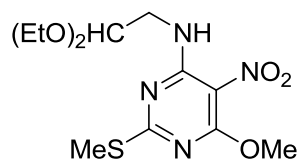
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,58 (s, 3 H, SCH_3), 3,61 (dk, $^2J = 9,3$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,73 – 3,85 (m, 4 H, NCH_2 ir $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 4,69 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H, OCH), 8,17 (pl. s, 1 H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 14,5; 15,7; 44,3; 62,3; 99,8; 124,6; 152,6; 154,6; 173,0.

IR, cm^{-1} : 3364 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{ClO}_4\text{S}$): C, 39,23; H, 5,09. Rasta: C, 39,21; H, 5,07.

4-(2,2-Dietoksietil)amino-2-metiltio-6-metoksi-5-nitropirimidinas (14f)



Į pirimidino **25** (630 mg; 2,67 mmol) suspensiją 2-propanolyje (30 ml) supilamas 2,2-dietoksietilaminas (470 μl ; 3,23 mmol). Mišinys maišomas k.t. kol ištirpsta junginys **25**, tada supilamas trietilaminas (560 μl ; 4,0 mmol). Mišinys maišomas dar 45 min. ir supilamas vanduo (50 ml). Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama (Na_2SO_4), tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas, $R_f = 0,42$).

Išeiiga: 610 mg (69 %); lyd.t. 65,5 – 67,5 °C.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,55 (s, 3 H, SCH_3), 3,60 (dk, $^2J = 9,3$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,72 – 3,83 (m, 4 H, NCH_2 ir $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 4,09 (s, 3 H, OCH_3), 4,68 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H, OCH), 8,84 (pl. s, 1 H, NH).

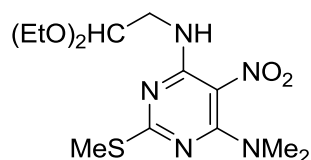
^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,8; 15,6; 44,3; 55,7; 63,2; 100,5; 113,5; 156,6; 163,8; 174,6.

IR, cm^{-1} : 3380 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₂H₂₀N₄O₅S): C, 43,36; H, 6,07. Rasta: C, 43,68; H, 6,11.

4-(2,2-Dietoksietil)amino-6-dimetilamino-2-metiltio-5-nitropirimidinas

(14g)



Į pirimidino **14e** (400 mg; 1,19 mmol) suspensiją 2-propanolyje (15 ml) supilamas 40 % vandeninis dimetilamino tirpalas (340 µl; 2,73 mmol). Mišinys maišomas k.t. kol ištirpsta junginys **14e** (~15 min.), tada supilamas vanduo (50 ml). Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas. Likutis kristalinamas iš heksano iššaldant -15 °C temperatūroje.

Išgaiga: 280 mg (68 %); lyd.t. 46 – 47 °C.

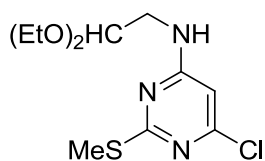
¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 6 H, 2×CH₂CH₃), 2,51 (s, 3 H, SCH₃), 3,10 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3,61 (dk, ²*J* = 9,3 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 3,71 – 3,82 (m, 4 H, NCH₂ ir 2×OCH_AH_B), 4,67 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H, OCH), 8,60 (pl. s, 1 H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,7; 15,6; 40,6; 44,1; 63,1; 100,8; 111,7; 156,5; 158,2; 172,5.

IR, cm⁻¹: 3368 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₃H₂₃N₅O₄S): C, 45,20; H, 6,71. Rasta: C, 45,30; H, 6,67.

6-Chlor-4-(2,2-dietoksietil)amino-2-metiltiopirimidinas (14h)



Į pirimidino **26** [102] (3,00 g; 15,4 mmol) suspensiją 2-propanolyje (50 ml) supilamas 2,2-dietoksietilaminas (3,35 ml; 23 mmol) ir trietilaminas (3,2 ml;

23 mmol). Mišinys šildomas 60 – 65 °C smėlio vonioje 3 val. Tirpalui ataušus produktas išsodinamas vandeniui, nufiltruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 4,05 g (90 %); lyd.t. 76 – 77 °C (2-propanolis ir vanduo 2:1).

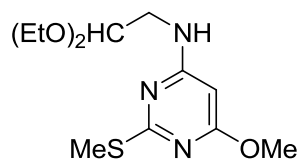
¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 6 H, 2×CH₂CH₃), 2,53 (s, 3 H, SCH₃), 3,45 – 3,64 (m, 4 H, NCH₂ ir 2×OCH_AH_B), 3,75 (dk, ²*J* = 9,6 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 4,62 (t, *J* = 5,1 Hz, 1 H, OCH), 5,21 (pl. s, 1 H, NH), 6,11 (s, 1 H, C⁵-H).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 14,1; 16,0; 43,5; 62,5; 99,9; 100,5; 157,3; 163,3; 171,9.

IR, cm⁻¹: 3324 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₁H₁₈N₃ClO₂S): C, 45,28; H, 6,22. Rasta: C, 45,48; H, 6,52.

4-(2,2-Dietoksietil)amino-2-metiltio-6-metoksipirimidinas (14i)



Pirimidino **14h** (400 mg; 1,37 mmol), natrio metoksido (370 mg; 6,85 mmol) ir metanolio (10 ml) mišinys šildomas 100 °C temperatūroje 11 ml tūrio uždaramame slėginiame inde 16 val. Atvėsinus iki kambario temperatūros reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (40 ml), produktas ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinė fazė plaunama vandeniui, džiovinama (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (petrolinio eterio : etilacetatas 9:1, R_f = 0,46).

Išėiga: 280 mg (72 %); rausva alyva.

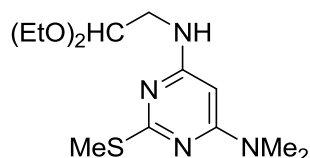
¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 6 H, 2×CH₂CH₃), 2,52 (s, 3 H, SCH₃), 3,42 (t, *J* = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂), 3,57 (dk, ²*J* = 9,6 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 2H, 2×OCH_AH_B), 3,73 (dk, ²*J* = 9,6 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 3,91 (s, 3 H, OCH₃), 4,62 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H, OCH), 5,08 (pl. s, 1 H, NH), 5,42 (s, 1 H, C⁵-H).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,2; 15,6; 44,2; 53,8; 63,0; 81,3; 100,9; 163,9; 170,1; 170,9.

IR, cm^{-1} (CH_2Cl_2 plėvelė): 3383 (NH).

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ apsk. ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$): 288,1376. Rasta: 288,1385.

4-(2,2-Dietoksietil)amino-6-dimetilamino-2-metiltiopirimidinas (14j)



Pirimidino **14h** (500 mg; 1,71 mmol), 40 % vandeninio dimetilamino tirpalo (3 ml; 24 mmol) ir dioksano (8 ml) mišinys šildomas 100 °C temperatūroje 11 ml tūrio uždaramame slėginiame inde 6 val. Atvėsinus iki kambario temperatūros reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (40 ml), susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir išdžiovinamos. Gaunamas analitiškai grynas junginys.

Išeiga: 470 mg (92 %); lyd.t. 94,5 – 96 °C.

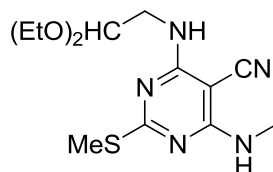
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,26 (t, $J = 6,9$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,51 (s, 3 H, SCH_3), 3,07 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,42 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H, NCH_2), 3,59 (dk, $^2J = 9,3$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,75 (dk, $^2J = 9,3$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 4,65 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H, OCH), 4,76 (pl. s, 1 H, NH), 5,12 (s, 1 H, $\text{C}^5\text{-H}$).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,1; 15,6; 33,3; 44,3; 63,8; 76,8; 101,2; 163,0 (C^4 ir C^6 iš HMBC duomenų), 169,9.

IR, cm^{-1} : 3271 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$): C, 51,97; H, 8,05. Rasta: C, 52,01; H, 8,05.

4-(2,2-Dietoksietilamino)-6-metilamino-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilas (14k)



Į pirimidino **14a** (400 mg; 1,26 mmol) suspensiją 2-propanolyje (15 ml) supilamas 40 % metilamino tirpalas vandenyje (270 μ l; 3,16 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 1 val. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 320 mg (81 %); lyd.t. 102 – 103,5 °C (oktanas).

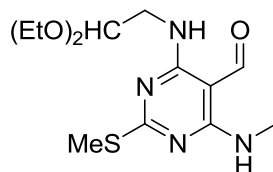
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,52 (s, 3 H, SCH_3), 3,08 (d, $J = 5,1$ Hz, 3 H, NCH_3), 3,59 (dk, $^2J = 9,3$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,67 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H, NCH_2), 3,77 (dk, $^2J = 9,3$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 4,60 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H, OCH), 5,21 (pl.k, 1 H, CH_2NH), 5,40 (pl.t, 1 H, CH_3NH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,4; 15,6; 28,3; 43,5; 63,3; 65,9; 101,0; 116,7; 161,9; 162,5; 175,1.

IR, cm^{-1} : 3422, 3341 ($2 \times \text{NH}$), 2199 (CN).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$): C, 50,14; H, 6,80. Rasta: C, 50,57; H, 6,57.

4-(2,2-Dietoksietilamino)-6-metilamino-2-metiltiopirimidin-5-karbaldehidas (14l)



Į pirimidino **19** (560 mg; 1,75 mmol) suspensiją 2-propanolyje (20 ml) supilamas 40 % metilamino tirpalas vandenyje (370 μ l; 4,28 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 4 val. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išauga: 390 mg (71 %); lyd.t. 79 – 81 °C (heksanas).

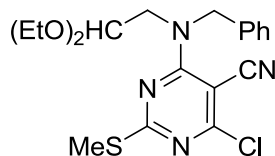
¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 6 H, 2×CH₂CH₃), 2,54 (s, 3 H, SCH₃), 3,09 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H, NCH₃), 3,60 (dk, ²*J* = 9,3 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 3,65 – 3,85 (m, 4 H, 2×OCH_AH_B ir NCH₂), 4,65 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H, OCH), 9,92 (s, 1 H, CHO), NH signalai dėl išplitimo nestebimi.

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,4; 15,6; 27,8; 43,5; 63,2; 93,0; 101,0; 161,9; 162,0; 176,9; 183,1.

IR, cm⁻¹: 3324, 3269 (2×NH), 1650 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₃H₂₂N₄O₃S): C, 49,66; H, 7,05. Rasta: C, 49,51; H, 7,04.

4-[*N*-benzil-*N*-(2,2-dietoksietil)amino]-6-chlor-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilas (14m)



Į 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilo (**1**) (800 mg; 3,64 mmol) tirpalą metanolyje (40 ml) supilamas *N*-(2,2-dietoksietil)-*N*-benzilamino (**30**) [96] (900 mg; 4,00 mmol) tirpalas metanolyje ir sudedamas natrio karbonatas (470 mg; 4,40 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 30 min., produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išauga: 1,08 g (73 %); lyd.t. 92 – 93 °C (2-propanolis ir vanduo 2:1).

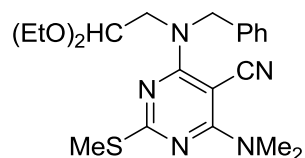
¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 6 H, 2×CH₂CH₃), 2,47 (s, 3 H, SCH₃), 3,61 (dk, ²*J* = 9,3 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 3,80 (dk, ²*J* = 9,3 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 3,89 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H, NCH₂CH), 4,88 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H, OCH), 5,24 (s, 2 H, PhCH₂), 7,15 – 7,42 (m, 5 H, Ar-H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,6; 15,7; 52,4; 54,2; 64,3; 84,5; 101,8; 116,2; 127,3; 128,0; 129,1; 136,3; 160,7; 164,9; 174,3.

IR, cm⁻¹: 2214 (CN).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₉H₂₃N₄ClO₂S): C, 56,08; H, 5,70. Rasta: C, 56,09; H, 5,76.

4-(N-benzil-N-(2,2-dietoksetil)amino)-6-dimetilamino-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilas (14n)



Į pirimidino **14m** (250 mg; 0,61 mmol) suspensiją metanolyje (10 ml) supilamas 40 % dimetilamino vandeninis tirpalas (192 μ l; 1,54 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 1 val., tada supilamas vanduo (25 ml). Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama (Na_2SO_4), tirpiklis nugarinamas. Likutis kristalinamas.

Išėiga: 160 mg (63 %); lyd.t. 73 – 75 °C (heksanas).

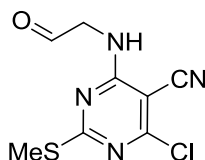
^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,45 (s, 3 H, SCH_3), 3,19 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,58 (dk, $^2J = 9,6$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,71 – 3,80 (m, 4 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$ ir NCH_2), 4,88 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H, OCH), 5,11 (s, 2 H, PhCH_2), 7,20 – 7,35 (m, 5 H, Ar-H).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 14,1; 15,4; 40,3; 52,2; 54,3; 63,6; 65,7; 101,9; 118,9; 127,2; 127,6; 128,4; 137,1; 164,6; 165,3; 172,3.

IR, cm^{-1} : 2196 (CN).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$): C, 60,70; H, 7,03. Rasta: C, 61,02; H, 6,91.

4-Chlor-2-metiltio-6-(2-oksoetil)aminopirimidin-5-karbonitrilas (15a)



Metodas A: Pirimidino **14a** (100 mg; 0,32 mmol) tirpalas acto rūgštyje (5 ml) maišomas k.t. 8 paras. Tada į reakcijos mišinį pilamas vanduo (15 ml) ir produktas ekstrahuojamas chloroformu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu iki neutralios terpės, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, likutis kristalinamas.

Išėiga: 58 mg (75 %); lyd.t. 140 °C (skykla) (oktanas).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 2,52 (s, 3 H, SCH₃), 4,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H, CH₂), 6,42 (pl. s, 1 H, NH), 9,74 (s, 1 H, CH).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,7; 51,7; 86,3; 113,7; 161,3; 161,4; 176,7; 195,5.

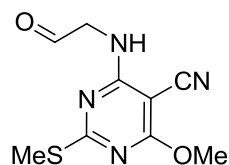
IR, cm⁻¹: 3330 (NH), 2846, 2728 (CHO), 2220 (CN), 1735, 1715 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₈H₇N₄ClOS): 39,59; H, 2,91. Rasta: C, 39,89; H, 3,03.

Metodas B: Į pirimidino **14a** (95 mg; 0,30 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) supilamas boro trifluorido eteratas (95 μl; 0,75 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 5 min., tada plaunamas vandeniniu 5 % natrio karbonato tirpalu, ir tada vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas, produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas, R_f = 0,1).

Išga: 55 mg (76 %).

2-Metiltio-4-metoksi-6-(2-oksoetil)aminopirimidin-5-karbonitrilas (**15b**)



Metodas A: Pirimidino **14b** (100 mg; 0,32 mmol) tirpalas acto rūgštyje (5 ml) maišomas k.t. 10 parų. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, tirpinamos chloroforme. Tirpalas plaunamas vandeniu iki neutralios terpės, organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), chloroformas nugarinamas sumažintame slėgyje.

Išga: 400 mg (53 %); lyd.t. 160 °C (skyla).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 2,49 (s, 3 H, SCH₃), 4,04 (s, 3 H, OCH₃), 4,37 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H, CH₂), 6,22 (pl. s, 1 H, NH), 9,71 (s, 1 H, CH).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,2; 51,4; 54,9; 70,7; 114,1; 162,5; 169,4; 175,8; 196,5.

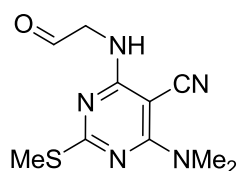
IR, cm⁻¹: 3332 (NH), 2848, 2741 (CHO), 2213 (CN), 1747, 1713 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₉H₁₀N₄O₂S): C, 45,37; H, 4,23. Rasta: C, 45,03; H, 4,22.

Metodas B: Į pirimidino **14b** (94 mg; 0,30 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) supilamas boro trifluorido eteratas (95 µl; 0,75 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 2 val., tada plaunamas vandeniniu 5 % natrio karbonato tirpalu, ir vandeniui. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas, produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas, R_f = 0,15).

Išėiga: 39 mg (55 %).

4-Dimetilamino-2-metiltio-6-(2-oksoetil)aminopirimidin-5-karbonitrilas (15c)



Pirimidino **14c** (100 mg; 0,31 mmol) tirpalas acto rūgštyje (5 ml) maišomas k.t. 8 paras. Reakcijai pasibaigus acto rūgštis nugarinama sumažintame slėgyje, kietas likutis tirpinamas vandenyje, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniui iki neutralios terpės. Organinis sluoksnis džiovinamas (Na₂SO₄), dichlormetanas nugarinamas sumažintame slėgyje.

Išėiga: 30 mg (39 %); lyd.t. 163 °C (skyla).

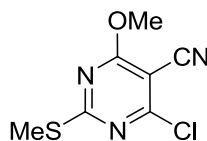
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 2,46 (s, 3 H, SCH₃), 3,35 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 4,36 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H, NCH₂), 6,03 (pl.s, 1 H, NH), 9,72 (s, 1 H, CH).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,3; 39,7; 51,8; 65,8; 118,7; 160,9; 163,8; 173,6 197,3.

IR, cm⁻¹: 3284 (NH), 2853; 2738 (CHO), 2222 (CN), 1731, 1713 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₃N₅OS): C, 47,79; H, 5,21. Rasta: C, 47,92; H, 5,05.

4-Chlor-2-metiltio-6-metoksipirimidin-5-karbonitrilas (16b)

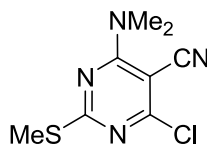


Į 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilo (**1**) (2,50 g; 11,35 mmol) suspensiją metanolyje (40 ml) supilamas trietilaminas (1,79 ml; 12,87 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 2 val. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 2,10 g (86 %); lyd.t. 123 – 124,5 °C (2-propanolis).

Lit. duomenys [91]: išėiga 91 %; lyd.t. 123 – 124,5 °C (metanolis).

4-Chlor-6-dimetilamino-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilas (16c)

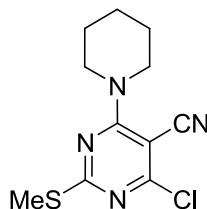


Į 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilo (**1**) (500 mg; 2,27 mmol) suspensiją metanolyje (20 ml) sulašinamas tirpalas paruoštas iš 40 % dimetilamino vandeninio tirpalo (688 µl; 5,54 mmol) ir 10 ml metanolio. Reakcijos mišinys maišomas k.t. 5 min. Produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 420 mg (81 %); lyd.t. 150 – 152 °C (2-propanolis ir vanduo 2:1).

Lit. duomenys [63]: išėiga 80 %; lyd.t. 150 – 152 °C (metanolis).

4-Chlor-2-metiltio-6-(piperidin-1-il)pirimidin-5-karbonitrilas (16d)

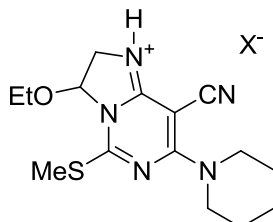


Į 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilo (**1**) (300 mg; 1,36 mmol) tirpalą metanolyje (15 ml) maišant sulašinamas piperidino (275 µl; 2,80 mmol) tirpalas metanolyje (5 ml). Po 5 min. produktas išsodinamas vandeniu, filtruojamas ir kristalinamas.

Išėiga: 260 mg (70 %); lyd.t. 106 – 107 °C (2-propanolis).

Lit. duomenys [92]: išėiga 59 %; lyd.t. 106 – 107 °C

8-Cian-3-etoksi-5-metiltio-7-(piperidin-1-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-1-io druska su nežinomu priešjoniu (17)



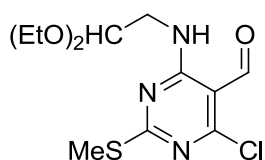
Pirimidino **14d** (100 mg; 0,27 mmol) tirpalas acto rūgštyje (5 ml) maišomas k.t. 5 paras. Tada į reakcijos mišinį pilamas vanduo (15 ml) ir produktas ekstrahuojamas chloroformu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu iki neutralios terpės, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, likutis kristalinamas.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1,68 – 1,84 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,62 (s, 3 H, SCH_3), 3,63 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,77 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,94 – 4,05 (m, 5 H, NCH_AH_B ir CH_2NCH_2), 4,48 (dd, 1 H, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, NCH_AH_B), 6,08 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, CH), 11,40 (pl. s., 1 H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,7; 15,2; 24,1; 26,4; 49,6; 62,8; 64,2; 62,1; 87,9; 113,9; 157,6; 158,1; 163,0.

IR, cm^{-1} : 2204 (CN), 3418 (NH).

6-Chlor-4-(2,2-dietoksietil)amino-2-metiltiopirimidin-5-karbaldehydas (19)



Į 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidin-5-karbonitrilo (**18**) [103] (5,00 g; 22,4 mmol) suspensiją 2-propanolyje (100 ml) supilamas 2,2-dietoksietilaminas (3,6 ml; 24,7 mmol). Mišinys maišomas k.t. kol ištirpsta junginys **18**, tada supilamas trietilaminas (3,4 ml 24,3 mmol). Mišinys maišomas k.t. dar 10 min., tada

tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas tirpinamas vandenyje, ekstrahuojamas dichlormetanu, tirpalas plaunamas vandeniu ir džiovinamas (Na_2SO_4), tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis kristalinamas iš heksano iššaldant $-15\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje.

Išėiga: 5,34 g (75 %); lyd.t. $104 - 106\text{ }^\circ\text{C}$.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,56 (s, 3 H, SCH_3), 3,61 (dk, $^2J = 9,3$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,72 – 3,84 (m, 4 H, NCH_2 ir $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 4,67 (t, $J = 5,4$ Hz, 1 H, OCH), 9,42 (pl. s, 1 H, NH), 10,27 (s, 1 H, CHO).

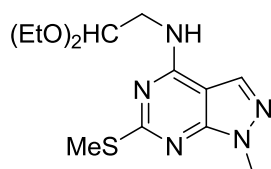
^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,7; 15,6; 43,6; 63,1; 100,5; 160,4; 164,6; 177,0; 190,5.

IR, cm^{-1} : 3268 (NH), 1654 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{ClO}_3\text{S}$): C, 45,07; H, 5,67. Rasta: C, 45,29; H, 5,67.

4-(2,2-Dietoksietil)amino-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas

(20)



Į pirimidino **19** (3,0 g; 9,38 mmol) tirpalą 2-propanolyje (100 ml) supilamas metilhidrazinas (1,25 ml; 23,6 mmol). Mišinys maišomas k.t. 30 min., tada tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, produktas ekstrahuojamas dichlormetanu. Tirpalas plaunamas vandeniu, džiovinamas (Na_2SO_4) ir praleidžiamas per 1 cm storio silikagelio sluoksnį eliuentu naudojant dichlormetaną. Tirpiklis nugarinamas, kietas likutis kristalinamas.

Išėiga: 2,07 g (71 %); lyd.t. $81 - 82,5\text{ }^\circ\text{C}$ (heksanas).

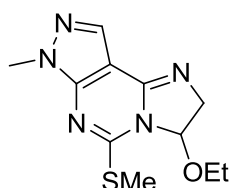
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,61 (s, 3 H, SCH_3), 3,62 (dk, $^2J = 9,3$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,72 – 3,84 (m, 4 H, NCH_2 ir $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,98 (s, 3 H, NCH_3), 4,72 (t, $J = 5,1$ Hz, 1 H, OCH), 5,60 (pl. s, 1 H, NH), 7,81 (s, 1 H, $\text{C}^3\text{-H}$).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,4; 15,6; 33,9; 43,4; 63,2; 98,7; 100,8; 130,5; 154,5; 156,1; 169,7.

IR, cm^{-1} : 3302 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$): C, 50,14; H, 6,80. Rasta: C, 50,37; H, 6,68.

3-Etoksi-7-metil-5-metiltio-2,7-dihidro-3H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidinas (21)



Metodas A: Pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **12** (100 mg; 0,31 mmol) tirpalas acto rūgštyje (5 ml) maišomas 6 val. 60 °C temperatūroje (smėlio vonia). Reakcijos mišiniui atšalus acto rūgštis nugarinama sumažintame slėgyje, kietas likutis tirpinamas vandenyje. Produktas ekstrahuojamas benzenu, organinis sluoksnis plaunamas vandeniu iki neutralios terpės ir džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu. Benzenas nugarinamas sumažintame slėgyje.

Išgaiga: 44 mg (52 %); lyd.t. 123 – 125 °C.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,65 (s, 3 H, SCH_3), 3,39 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3,54 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 3,90 – 3,99 (m, 4 H, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ir NCH_3), 4,04 (dd, $^2J = 16,2$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, $\text{NCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$), 5,72 (dd, $^3J = 6,9$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, CH), 7,87 (s, 1 H, $\text{C}^9\text{-H}$).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 13,9; 15,4; 34,3; 59,6; 60,4; 86,5; 98,5; 134,1; 150,0; 150,3; 158,3.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$): C, 49,79; H, 5,70. Rasta: C, 49,93; H, 5,68.

Metodas B: Į pirazolo[3,4-*d*]pirimidino **20** (4,4 g; 14,1 mmol) tirpalą dichlormetane (90 ml) supilamas boro trifluorido eteratas (5,4 ml; 42,6 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 2 val., tada plaunamas 5 % natrio hidroksido

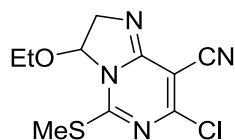
tirpalu ir vandeniū. Organinis tirpalas džiovinamas (Na₂SO₄) ir nenugarinus tirpiklio gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu. Priemaišos eliuojamos dichlormetanu, produktas – dichlormetano ir acetono mišiniu santykiu 2:1 (R_f = 0,15).

Išėiga: 3,07 g (82 %); lyd.t. 123,5 – 125 °C.

3-Etoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinai 22a-i,k,l. Bendra metodika

Į atitinkamą 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidino **14a-i,k,l** (0,30 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) supilamas boro trifluorido eteratas (95 μl; 0,75 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t., tada plaunamas 5 % natrio hidroksido tirpalu ir vandeniū. Organinis tirpalas džiovinamas (Na₂SO₄) ir nenugarinus tirpiklio gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu. Priemaišos eliuojamos dichlormetanu, produktas – dichlormetano ir acetono mišiniu (santykis kiekvienam junginiui nurodomas atskirai).

7-Chlor-3-etoksi-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-8-karbonitrilas (22a)



Reakcijos trukmė: 10 min. R_f = 0,4 (dichlormetanas : acetonas 9:1). Išėiga: 66 mg (81 %); gelsva alyva.

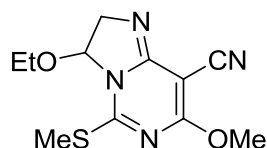
¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,26 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2,65 (s, 3 H, SCH₃), 3,47 (dk, ²*J* = 9,0 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,59 (dk, ²*J* = 9,0 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,95 (dd, ²*J* = 16,2 Hz, ³*J* = 3,3 Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,05 (dd, ²*J* = 16,2 Hz, ³*J* = 7,5 Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,70 (dd, ³*J* = 7,5 Hz, ³*J* = 3,3 Hz, 1 H, CH).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,4; 15,3; 59,9; 61,9; 88,0; 90,3; 112,9; 150,9; 159,8; 165,5.

IR, cm⁻¹: 2224 (CN).

HRMS: *m/z* [M + H]⁺ apsk. (C₁₀H₁₂N₄ClOS): 271,0415. Rasta: 271,0420.

3-Etoksi-5-metiltio-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-8-karbonitrilas (22b)



Reakcijos trukmė: 1,5 val. $R_f = 0,1$ (dichlormetanas : acetonas 9:1). Išėiga: 61 mg (76 %); lyd.t. 73 °C (skyla).

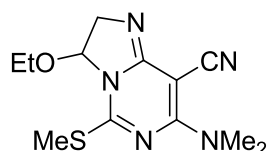
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,25 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,64 (s, 3 H, SCH_3), 3,42 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,57 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,93 (dd, $^2J = 16,2$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,98 – 4,08 (m, 4 H, NCH_AH_B ir OCH_3), 5,68 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,1; 15,3; 55,7; 59,7; 61,1; 69,3; 87,6; 113,9; 153,1; 165,5; 169,1.

IR, cm^{-1} : 2216 (CN).

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ apsk. ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$): 267,0910. Rasta: 267,0916.

3-Etoksi-7-dimetilamino-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-8-karbonitrilas (22c)



Reakcijos trukmė: 2 val. $R_f = 0,25$ (dichlormetanas : acetonas 1:1). Išėiga: 66 mg (79 %); lyd.t. 60 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,22 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,54 (s, 3 H, SCH_3), 3,35 – 3,44 (m, 7H, OCH_AH_B ir $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,54 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,86 (dd, $^2J = 15,9$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,03 (dd, $^2J = 15,9$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,64 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, CH).

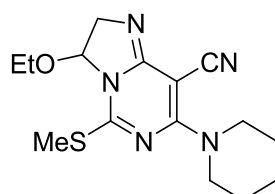
^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 13,9; 15,3; 40,6; 59,2; 60,6; 61,9; 87,4; 118,4; 155,5; 159,8; 160,7.

IR, cm^{-1} : 2199 (CN).

HRMS: m/z $[M + H]^+$ apsk. ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OS}$): 280,1227. Rasta: 280,1232.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$): C, 51,59; H, 6,13. Rasta: C, 51,37; H, 6,23.

3-Etoksi-5-metiltio-7-(piperidin-1-il)-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-8-karbonitrilas (22d)



Pastaba: neutralizavimui buvo naudotas 5 % natrio karbonato tirpalas.

Reakcijos trukmė: 2 val. $R_f = 0,5$ (acetonas). Išeiga: 73 mg (76 %); lyd.t. 55 °C (skyla).

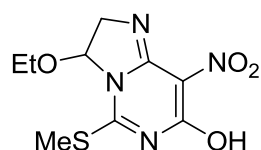
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,21 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1,60 – 1,80 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,52 (s, 3 H, SCH_3), 3,39 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,53 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,73 – 3,93 (m, 5 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ir NCH_AH_B), 4,03 (dd, $^2J = 15,9$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,62 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,0; 15,3; 24,6; 26,5; 48,8; 59,2; 60,8; 62,1; 87,4; 118,1; 155,6; 159,2; 160,8.

IR, cm^{-1} : 2195 (CN).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$): C, 56,40; H, 6,63. Rasta: C, 56,23; H, 6,27.

3-Etoksi-7-hidroksi-5-metiltio-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinas (22e)



Reakcijos trukmė: 5 min. $R_f = 0,1$ (dichlormetanas : acetonas 7:1). Išėiga: 24 mg (29 %); lyd.t. 160 °C (skyla).

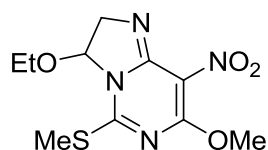
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,16 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,52 (s, 3 H, SCH_3), 3,57 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,65 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,81 (dd, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 1,8$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,98 (dd, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,91 (dd, $^3J = 6,9$ Hz, $^3J = 1,8$ Hz, 1 H, CH), 9,88 (s, 1 H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,0; 15,3; 50,6; 62,4; 86,4; 111,4; 154,0; 159,5; 159,8.

IR, cm^{-1} : 3259 (OH).

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ apsk. ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$): 273,0652. Rasta: 273,0657.

3-Etoksi-5-metiltio-7-metoksi-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinas (22f)



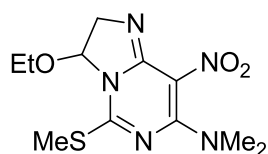
Reakcijos trukmė: 1 val. $R_f = 0,25$ (dichlormetanas : acetonas 3:1). Išėiga: 78 mg (87 %), geltona alyva.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,22 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,65 (s, 3 H, SCH_3), 3,43 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,57 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 4,03 (dd, $^2J = 16,5$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,08 – 4,15 (m, 4 H, NCH_AH_B ir OCH_3), 5,66 (dd, $^3J = 6,9$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,2; 15,1; 56,1; 60,3; 61,2; 87,3; 112,9; 148,6; 161,7; 164,8.

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ apsk. ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$): 287,0809. Rasta: 287,0815.

3-Etoksi-7-dimetilamino-5-metiltio-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidinas (22g)



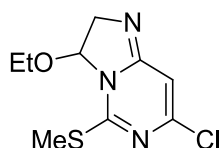
Reakcijos trukmė: 2 val. $R_f = 0,25$ (dichlormetanas : acetonas 1:1). Išėiga: 68 mg (78 %); lyd.t. 72 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,17 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,53 (s, 3 H, SCH_3), 3,15 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,38 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,51 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,98 (dd, $^2J = 16,5$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,06 (dd, $^2J = 16,5$ Hz, $^3J = 6,6$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,57 (dd, $^3J = 6,6$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,2; 15,3; 31,1; 41,3; 60,7; 61,1; 87,1; 108,7; 149,5; 157,2; 160,5.

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ apsk. ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$): 300,1125. Rasta: 300,1130.

7-Chlor-3-etoksi-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidinas (22h)



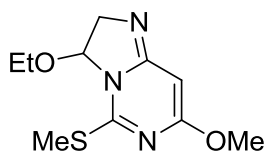
Reakcijos trukmė: 10 min. $R_f = 0,15$ (dichlormetanas : acetonas 9:1). Išėiga: 37 mg (50 %), gelsva alyva.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,59 (s, 3 H, SCH_3), 3,42 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,53 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,85 (dd, $^2J = 16,5$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,94 (dd, $^2J = 16,5$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,64 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, 1 H, CH), 6,14 (s, 1 H, $\text{C}^8\text{-H}$).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 13,9; 15,3; 59,3; 60,9; 86,9; 103,3; 153,1; 154,6; 161,0.

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ apsk. ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{ClOS}$): 246,0462. Rasta: 246,0472.

3-Etoksi-5-metiltio-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidinas (22i)



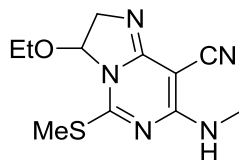
Reakcijos trukmė: 1 val. $R_f = 0,1$ (metanolis). Išėiga: 32 mg (45 %), gelsva alyva.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,22 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,56 (s, 3 H, SCH_3), 3,39 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,52 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,78 – 3,87 (m, 4 H, NCH_AH_B ir OCH_3), 3,92 (dd, $^2J = 16,2$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,31 (s, 1 H, $\text{C}^8\text{-H}$), 5,63 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 1 H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 13,5; 15,2; 55,0; 59,0; 60,1; 79,2; 86,5; 157,1; 160,2; 166,3.

HRMS: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ apsk. ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$): 242,0958. Rasta: 242,0967.

3-Etoksi-7-metilamino-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-8-karbonitrilas (22k)



Pastaba: neutralizavimui buvo naudotas 5 % natrio karbonato tirpalas.

Reakcijos trukmė: 2 val. $R_f = 0,1$ (dichlormetanas : acetonas 1:1). Išėiga: 71 mg (74 %); lyd.t. 140 °C (skyla).

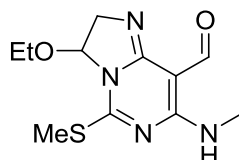
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,60 (s, 3 H, SCH_3), 3,10 (d, $J = 3,3$ Hz, 3 H, NCH_3), 3,38 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,55 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,88 (dd, $^2J = 15,9$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,96 (dd, $^2J = 15,9$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,63 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, OCH), 5,93 (pl.s, 1 H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,0; 15,3; 28,9; 59,1; 60,5; 61,4; 87,2; 116,8; 153,2; 161,7; 163,8.

IR cm^{-1} : 3207 (NH), 2208 (CN).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₁H₁₅N₅OS): C, 49,79; H, 5,70. Rasta: C, 50,18; H, 5,74.

3-Etoksi-7-metilamino-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-8-karbaldehidas (221)



Pastaba: neutralizavimui buvo naudotas 5 % natrio karbonato tirpalas.

Reakcijos trukmė: 2 val. R_f = 0,3 (dichlormetanas : acetonas 1:1). Išeiga: 80 mg (84 %); lyd.t. 124 °C (skyla).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2,61 (s, 3 H, SCH₃), 3,13 (d, *J* = 4,8 Hz, 3 H, NCH₃), 3,43 (dk, ²*J* = 9,0 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,55 (dk, ²*J* = 9,0 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,85 (dd, ²*J* = 15,6 Hz, ³*J* = 2,4 Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,96 (dd, ²*J* = 15,6 Hz, ³*J* = 6,9 Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,63 (dd, ³*J* = 6,9 Hz, ³*J* = 2,4 Hz, 1 H, OCH), 9,92 (s, 1 H, CHO), 10,1 (pl.s, 1 H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,0; 15,4; 28,1; 59,0; 60,8; 86,5; 90,5; 154,6; 159,9; 164,8; 185,8.

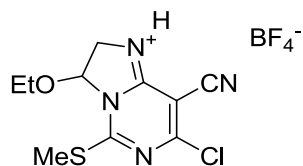
IR, cm⁻¹: 3327 (NH), 1650 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₁H₁₆N₄O₂S): C, 49,24; H, 6,01. Rasta: C, 49,46; H, 6,27.

3-Etoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidinio tetrafluorboratai 23a-c,f-j,m. Bendra metodika

Į atitinkamą 4-(2,2-dietoksietil)aminopirimidino **14a-c,f-j,m** (0,30 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) supilamas boro trifluorido eteratas (95 μl; 0,75 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t., tada tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis užpilamas dietileteriu ir purtomas kol susiformuoja nuosėdos. Produktas nufiltruojamas.

**7-Chlor-8-cian-3-etoksi-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-1-
io tetrafluorboratas (23a)**



Reakcijos trukmė: 10 min. Išeiga: 101 mg (94 %); lyd.t. 156 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, CD_3CN): 1,25 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,80 (s, 3 H, SCH_3), 3,70 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,84 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 4,10 (dd, $^2J = 13,8$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,23 (dd, $^2J = 13,8$ Hz, $^3J = 7,8$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 6,23 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, 1 H, CH), 9,21 (pl. s, 1 H, NH).

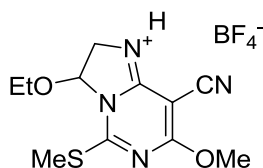
^{13}C BMR (75 MHz, CD_3CN): 14,2; 14,7; 50,0; 64,6; 87,2; 89,6; 109,9; 156,5; 164,7; 168,8.

^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3): -151,75 (s, 3,2 F), -151,69 (s, 0,8 F).

IR, cm^{-1} : 3168 (NH), 2233 (CN).

HRMS: m/z $[\text{M}]^+$ apsk. ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{ClOS}$): 271,0415. Rasta: 271,0424.

**8-Cian-3-etoksi-5-metiltio-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-
1-
io tetrafluorboratas (23b)**



Reakcijos trukmė: 90 min. Išeiga: 92 mg (87 %); lyd.t. 156 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, CD_3CN): 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,84 (s, 3 H, SCH_3), 3,69 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,83 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 4,03 (dd, $^2J = 12,9$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,16 (dd, $^2J = 12,9$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,29 (s, 3 H, OCH_3), 6,00 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, CH), 8,59 (pl. s, 1 H, NH).

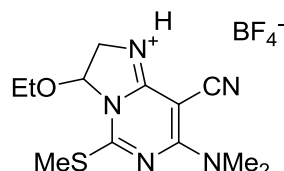
^{13}C BMR (75 MHz, CD_3CN): 14,4; 14,7; 50,0; 52,6; 58,2; 64,2; 88,9; 110,3; 158,2; 169,6; 170,2.

IR, cm^{-1} : 3276 (NH), 2233 (CN).

^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3): -151,75 (s, 3,2 F), -151,69 (s, 0,8 F).

HRMS: m/z $[\text{M}]^+$ apsk. ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$): 267,0910. Rasta: 267,0924.

8-Cian-3-etoksi-7-dimetilamino-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-1-io tetrafluorboratas (23c)



Reakcijos trukmė: 2 val. Išeiga: 107 mg (97 %); lyd.t. 170 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, CD_3CN): 1,26 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,71 (s, 3 H, SCH_3), 3,43 (s, 3 H, NCH_3), 3,56 (s, 3 H, NCH_3), 3,66 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,79 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,92 (dd, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,08 (dd, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 6,02 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 1 H, CH), 7,90 (pl. s, 1 H, NH).

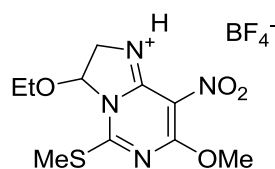
^{13}C BMR (75 MHz, CD_3CN): 14,1; 14,5; 40,7; 49,8; 62,5; 63,8; 88,0; 114,2; 157,8; 159,2; 162,7.

^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3): -151,75 (s, 3,2 F), -151,69 (s, 0,8 F).

IR, cm^{-1} : 3252 (NH), 2212 (CN).

HRMS: m/z $[\text{M}]^+$ apsk. ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{OS}$): 280,1227. Rasta: 280,1244.

3-Etoksi-5-metiltio-7-metoksi-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-1-io tetrafluorboratas (23f)



Reakcijos trukmė: 1 val. Išeiga: 111 mg (96 %); lyd.t. 170 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, CD_3CN): 1,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,87 (s, 3 H, SCH_3), 3,73 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,86 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 4,14 (dd, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, NCH_AH_B),

4,29 (dd, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 6,02 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,7$ Hz, 1 H, CH), 9,29 (pl. s, 1 H, NH).

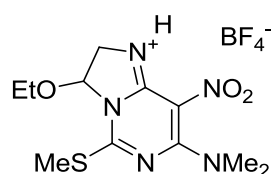
^{13}C BMR (75 MHz, CD₃CN): 14,4; 14,9; 50,9; 58,7; 64,3; 84,4; 88,9; 153,5; 163,5; 169,2.

^{19}F BMR (282 MHz, CDCl₃): -151,75 (s, 3,2 F), -151,69 (s, 0,8 F).

IR, cm⁻¹: 3327 (NH).

HRMS: m/z [M]⁺ apsk. (C₁₀H₁₅N₄O₄S): 287,0809. Rasta: 287,0817.

3-Etoksi-7-dimetilamino-5-metiltio-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-1-io tetrafluorboratas (23g)



Reakcijos trukmė: 2 val. Išeiga: 109 mg (96 %); lyd.t. 138 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, CD₃CN): 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2,75 (s, 3 H, SCH₃), 3,11 (s, 3 H, NCH₃), 3,53 (s, 3 H, NCH₃), 3,68 – 3,90 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4,05 (dd, $^2J = 13,2$ Hz, $^3J = 2,1$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,19 (dd, $^2J = 13,2$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 6,02 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,1$ Hz, 1 H, CH), 8,93 (pl. s, 1 H, NH).

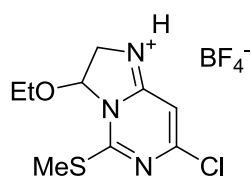
^{13}C BMR (75 MHz, CD₃CN): 14,47; 14,52; 40,6; 43,2; 51,2; 64,3; 87,8; 108,1; 153,5; 155,1; 161,7.

^{19}F BMR (282 MHz, CDCl₃): -151,75 (s, 3,2 F), -151,69 (s, 0,8 F).

IR, cm⁻¹: 3341, 3220 (NH).

HRMS: m/z [M]⁺ apsk. (C₁₁H₁₈N₅O₃S): 300,1125. Rasta: 300,1133.

7-Chlor-3-etoksi-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-1-io tetrafluorboratas (23h)



Reakcijos trukmė: 10 min. Išeiga: 96 mg (96 %); lyd.t. 130 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, CD_3CN): 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,75 (s, 3 H, SCH_3), 3,67 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,83 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 4,00 (dd, $^2J = 10,2$ Hz, $^3J = 1,5$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,12 (dd, $^2J = 10,2$ Hz, $^3J = 7,5$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 6,13 (dd, $^3J = 7,5$ Hz, $^3J = 1,5$ Hz, 1 H, CH), 6,89 (s, 1 H, $\text{C}^8\text{-H}$), 8,23 (pl. s, 1 H, NH).

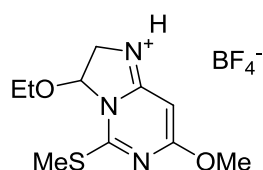
^{13}C BMR (75 MHz, CD_3CN): 14,2; 14,4; 49,8; 64,2; 88,7; 99,2; 157,9; 161,8; 166,8.

^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3): -151,75 (s, 3,2 F), -151,69 (s, 0,8 F).

IR, cm^{-1} : 3253 (NH).

HRMS: m/z $[\text{M}]^+$ apsk. ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{ClOS}$): 246,0462. Rasta: 246,0472.

3-Etoksi-5-metiltio-7-metoksi-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-1-io tetrafluorboratas (23i)



Reakcijos trukmė: 1 val. Išeiga: 73 mg (74 %); lyd.t. 120 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, CD_3CN): 1,26 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,76 (s, 3 H, SCH_3), 3,65 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,80 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 4,00 (dd, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,12 (dd, $^2J = 12,6$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,11 (s, 3 H, OCH_3), 6,01 (s, 1 H, $\text{C}^8\text{-H}$), 6,05 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,4$ Hz, 1 H, CH), 7,59 (pl. s, 1 H, NH).

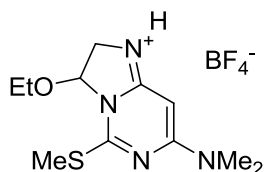
^{13}C BMR (75 MHz, CD_3CN): 14,0; 14,5; 49,5; 56,5; 63,7; 79,9; 87,8; 159,0; 164,8; 170,5.

^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3): -151,75 (s, 3,2 F), -151,69 (s, 0,8 F).

IR, cm^{-1} : 3359 (NH).

HRMS: m/z $[\text{M}]^+$ apsk. ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$): 242,0958. Rasta: 242,0967.

**3-Etoksi-7-dimetilamino-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-1-
io tetrafluorboratas (23j)**



Reakcijos trukmė: 2 val. Išeiga: 97 mg (95 %); lyd.t. 135 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1,17 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,66 (s, 3 H, SCH_3), 3,08 (s, 3 H, NCH_3), 3,29 (s, 3 H, NCH_3), 3,53 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,68 (dk, $^2J = 9,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,80 (dd, $^2J = 12,0$ Hz, $^3J = 1,8$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,91 (dd, $^2J = 12,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,55 (s, 1 H, $\text{C}^8\text{-H}$), 6,00 (dd, $^3J = 6,9$ Hz, $^3J = 1,8$ Hz, 1 H, CH), 9,06 (pl. s, 1 H, NH).

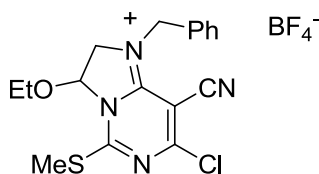
^{13}C BMR (75 MHz, CD_3CN): 14,2; 15,5; 38,4; 38,8; 49,1; 62,8; 73,0; 87,1; 156,4; 160,4; 160,8.

^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3): -151,75 (s, 3,2 F), -151,69 (s, 0,8 F).

IR, cm^{-1} : 3363 (NH).

HRMS: m/z $[\text{M}]^+$ apsk. ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OS}$): 255,1274. Rasta: 255,1286.

**1-Benzil-7-chlor-8-cian-3-etoksi-5-metiltio-2,3-dihidroimidazo[1,2-
c]pirimidin-1-ium tetrafluorboratas (23m)**

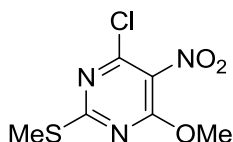


Reakcijos trukmė: 5 min. Išeiga: 67 mg (60 %); lyd.t. 152 °C (skyla).

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1,13 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,52 (s, 3 H, SCH_3), 3,45 – 3,65 (m, 2 H, OCH_AH_B), 3,73 (dd, $^2J = 12,0$ Hz, $^3J = 1,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,90 (dd, $^2J = 12,0$ Hz, $^3J = 6,9$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,90 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H, PhCH_AH_B), 5,02 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H, PhCH_AH_B), 5,82 (dd, $^3J = 6,9$ Hz, $^3J = 1,2$ Hz, 1 H, CH), 7,30 – 7,55 (m, 5 H, Ar-H).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6): 14,1; 15,5; 49,1; 54,8; 62,8; 67,1; 84,7; 116,7; 128,1; 128,7; 129,6; 135,4; 155,7; 162,5; 167,3.
 ^{19}F BMR (282 MHz, CDCl_3): -151,75 (s, 3,2 F), -151,69 (s, 0,8 F).
IR, cm^{-1} : 2237 (CN).

4-Chlor-6-metoksi-2-metiltio-5-nitropirimidinas (25)



Į 4,6-dichlor-2-metiltio-5-nitropirimidino (**25**) (1,00 g; 4,16 mmol) tirpalą metanolyje (30 ml) sudedamas natrio karbonatas (490 mg; 4,62 mmol). Mišinys maišomas k.t. 6 val. tada supilamas vanduo (150 ml). Susidariusios nuosėdos filtruojamos, džiovinamos ir kristalinamos.

Išga: 630 mg (64 %); lyd.t. 78 – 79 °C (heksanas).

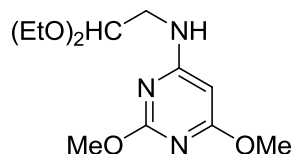
Lit. duomenys [104]: lyd.t. 77,5 – 79,5 °C (petrolio eteris).

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 2,60 (s, 3 H, SCH_3), 4,13 (s, 3 H, OCH_3).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,8; 56,2; 128,8; 151,4; 160,9; 173,8.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{ClO}_3\text{S}$): C, 30,58; H, 2,57. Rasta: C, 30,75; H, 2,54.

4-(2,2-Dietoksietil)amino-2,6-dimetoksipirimidinas (27)



Į pirimidino **14h** (200 mg; 0,69 mmol) tirpalą *N*-metilpirolidone (5 ml) sudedamas natrio metoksidas (370 mg; 6,86 mmol). Mišinys kaitinamas 110 °C (smėlio vonia) temperatūroje 12 val. Atvėsinus iki kambario temperatūros supilamas vanduo (15 ml), produktas ekstrahuojamas dietileteriu. Organinis ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas (Na_2SO_4), tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (chloroformas, $R_f = 0,1$).

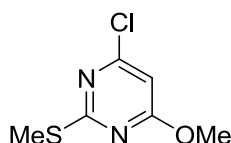
Išėiga: 84 mg (45 %); bespalvė alyva.

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,37 – 3,50 (m, 2 H, NCH_2), 3,56 (dk, $^2J = 9,2$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 2H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,73 (dk, $^2J = 9,2$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,89 (s, 3 H, OCH_3), 3,91 (s, 3 H, OCH_3), 4,61 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H, OCH), 4,99 (pl.s, 1 H, NH), 5,38 (s, 1 H, $\text{C}^5\text{-H}$).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 15,6; 44,0; 53,6; 54,2; 62,7; 79,3; 100,7; 165,1; 165,5; 172,0.

IR, cm^{-1} : 3321 (NH).

4-Chlor-6-metoksi-2-metiltiopirimidinas (28)



Į 4,6-dichlor-2-metiltiopirimidino (**26**) (500 mg; 2,56 mmol) tirpalą metanolyje (10 ml) supilamas trietilaminas (1,7 ml; 12,2 mmol). Mišinys kaitinamas uždaramame slėginiame inde 120 °C temperatūroje 5 val. Tada lakūs reakcijos komponentai nugarinami sumažintame slėgyje, kietas likutis ekstrahuojamas verdančiu heksanu. Nugarinus heksaną likutis gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (chloroformas, $R_f = 0,4$).

Išėiga: 250 mg (51 %); lyd.t. $42 - 43$ °C.

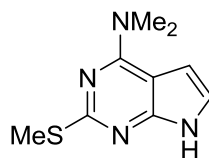
Lit. duomenys [105]: konstantos ir spektriniai duomenys šioje literatūroje nepateikiami.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 2,58 (s, 3 H, SCH_3), 4,01 (s, 3 H, OCH_3), 6,44 (s, 1 H, CH).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,5; 54,7; 102,6; 160,5; 170,1; 173,1.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{ClOS}$): C, 37,80; H, 3,70. Rasta: C, 38,02; H, 3,63.

4-Dimetilamino-2-metiltio-7H-piolo[2,3-d]pirimidinas (29)



Imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druska **23g** (97 mg; 0,27 mmol) maišoma vandenyje (5 ml) k.t. 5 min. Produktas ekstrahuojamas dichlormetanu, organinė fazė džiovinama (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (chloroformas : acetonas 1:1, R_f = 0,2).

Išėiga: 18 mg (30 %); lyd.t. 217 – 219 °C.

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 2,47 (s, 3 H, SCH₃), 3,23 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 6,55 (dd, *J* = 3,6 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1 H, Ar-H), 6,99 (dd, *J* = 3,6 Hz, *J* = 2,4 Hz, 1 H, Ar-H), 11,49 (pl.s, 1 H, NH).

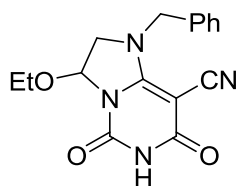
¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,1; 39,2; 100,1; 102,5; 120,1; 152,9; 157,1; 162,4.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₉H₁₂N₄S): C, 51,90; H, 5,81. Rasta: C, 51,63; H, 5,79.

5-Okso ir/arba 7-oksoimidazo[1,2-*c*]pirimidinai 31a-c. Bendra metodika.

Į atitinkamo pirimidino **14m** ar **14n** (0,25 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) supilamas boro trifluorido eteratas (63 μl; 0,50 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t., tada plaunamas 5 % natrio hidroksido tirpalu ir vandeniu. Organinė fazė džiovinama (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas. Likutis gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu.

1-Benzil-3-etoksi-5,7-diokso-1,2,3,5,6,7-heksahidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-8-karbonitrilas (31a)



Reakcijos trukmė: 5 min. $R_f = 0,6$ (etilacetatas). Išeiga: 22 mg (28 %); lyd.t. 183 – 185 °C.

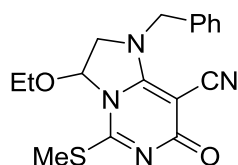
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 3,51 (dd, $^2J = 11,7$ Hz, $^3J = 1,5$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,78 (dk, $^2J = 9,6$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,85 – 4,03 (m, 2 H, NCH_AH_B ir OCH_AH_B), 5,04 (s, 2 H, PhCH_2), 5,81 (dd, $^3J = 6,6$ Hz, $^3J = 1,5$ Hz, 1 H, OCH), 7,30 – 7,50 (m, 5 H, Ar-H), 9,46 (pl.s, 1 H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 15,6; 50,5; 56,4; 63,1; 67,7; 83,1; 114,9; 128,3; 129,0; 129,5; 133,5; 147,7; 155,4; 163,4.

IR, cm^{-1} : 3205 (NH), 2213 (CN), 1679, 1668 ($2\times\text{CO}$).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$): C, 61,53; H, 5,16. Rasta: C, 61,15; H, 4,97.

1-Benzil-3-etoksi-5-metiltio-7-okso-1,2,3,7-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-8-karbonitrilas (31b)



Reakcijos trukmė: 5 min. $R_f = 0,1$ (etilacetatas). Išeiga: 20 mg (24 %); gelsva alyva.

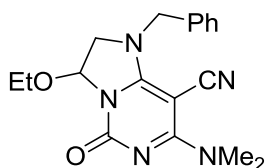
^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,64 (s, 3 H, SCH_3), 3,43 – 3,63 (m, 3 H, OCH_AH_B ir NCH_AH_B), 3,87 (dd, $^2J = 11,6$ Hz, $^3J = 6,8$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,94 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H, PhCH_AH_B), 5,10 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H, PhCH_AH_B), 5,65 (dd, $^3J = 6,8$ Hz, $^3J = 1,6$ Hz, 1 H, OCH), 7,30 – 7,45 (m, 5 H, Ar-H).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 13,7; 14,7; 47,9; 52,7; 67,8; 82,1; 84,6; 115,0; 128,1; 128,6; 129,2; 134,2; 153,8; 158,2; 178,8.

IR, cm^{-1} : 2206 (CN), 1682 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$): C, 59,63; H, 5,30. Rasta: C, 59,45; H, 5,27.

1-Benzil-3-etoksi-7-dimetilamino-5-okso-1,2,3,5-tetrahidroimidazo[1,2-c]pirimidin-8-karbonitrilas (31c)



Reakcijos trukmė: 1 val. $R_f = 0,6$ (dichlormetanas : acetonas 2:1). Išėiga: 53 mg (63 %); gelsva alyva.

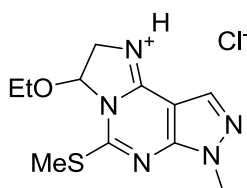
^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 3,29 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,45 (dd, $^2J = 11,6$ Hz, $^3J = 1,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 3,75 – 3,87 (m, 2 H, OCH_AH_B ir NCH_AH_B), 4,01 (dd, $^2J = 9,6$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 4,91 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H, PhCH_AH_B), 5,10 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H, PhCH_AH_B), 5,80 (dd, $^3J = 6,8$ Hz, $^3J = 1,2$ Hz, 1 H, OCH), 7,30 – 7,45 (m, 5 H, Ar-H).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 15,4; 40,7; 50,3; 56,1; 66,8; 68,2; 82,3; 117,1; 127,8; 128,6; 129,2; 133,9; 152,6; 158,3; 165,4.

IR, cm^{-1} : 2193 (CN), 1672 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$): C, 63,70; H, 6,24. Rasta: C, 63,54; H, 6,18.

3-Etoksi-7-metil-3,7-dihidro-2H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidin-1-io chloridas (32)



Į imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidino **21** (200 mg; 0,75 mmol) tirpalą acetone (5 ml) supilamas 10 % druskos rūgštis tirpalas vandenyje (290 μl ; 0,83 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 5 min., tada susidariusios nuosėdos filtruojamos ir džiovinamos. Gaunamas analitiškai grynas junginys.

Išėiga: 144 mg (63 %); lyd.t. 200 °C (skyla).

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 2,75 (s, 3 H, SCH_3), 3,57 (dk, $^2J = 8,8$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,75 (dk, $^2J = 8,8$ Hz,

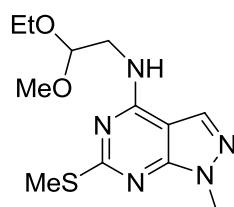
$^3J = 7,2$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,90 – 4,05 (m, 4 H, NCH₃ ir NCH_AH_B), 4,48 (dd, $^2J = 12,8$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,92 (dd, $^3J = 7,2$ Hz, $^3J = 2,0$ Hz, 1 H, OCH), 8,53 (s, 1 H, C⁹-H), 13,35 (s, 1 H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,3; 14,9; 34,5; 50,5; 63,6; 88,0; 94,0; 137,0; 150,8; 152,0; 158,9.

IR, cm⁻¹: 3416 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₁H₁₆N₅ClOS): C, 43,78; H, 5,34. Rasta: C, 43,69; H, 5,32.

4-(*N*-(2-etoksi-2-metoksietil)amino)-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (33)



Į imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **21** (100 mg, 0,38 mmol) tirpalą metanolyje (5 ml) supilamas 10 % druskos rūgšties tirpalas (66 μl; 0,19 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 30 min., tada į jį supilamas dichlormetanas (15 ml) ir gautas mišinys plaunamas 5 % natrio karbonato tirpalu ir tada vandeniui. Organinė fazė džiovinama (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas, R_f = 0,25).

Išėiga: 72 mg (64 %); lyd.t. 76 – 78 °C.

^1H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2,59 (s, 3 H, SCH₃), 3,43 (s, 3 H, OCH₃) 3,61 (dk, $^2J = 8,4$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,70 – 3,85 (m, 3 H, OCH_AH_B ir NCH₂), 3,96 (s, 3 H, NCH₃), 4,64 (t, $J = 5,2$ Hz, 1 H, CH₂CH), 5,69 (pl.s, 1 H, NH), 7,79 (s, 1 H, C³-H).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,2; 15,3; 33,7; 42,7; 54,3; 63,2; 98,5; 101,5; 130,3; 154,3; 155,7; 169,4.

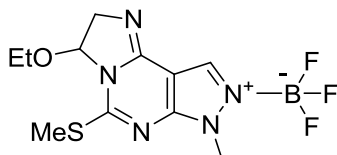
IR, cm⁻¹: 3284 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₂H₁₉N₅O₂S): C, 48,47; H, 6,44. Rasta: C, 48,52; H, 6,43.

Imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino trifluorboranai 34a,b. Bendra metodika

Į atitinkamo imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **21** arba **42** (0,91 mmol) tirpalą dichlormetane (5 ml) supilamas boro trifluorido eteratas (346 µl; 2,74 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 1 val., tada plaunamas 5 % natrio karbonato tirpalu ir vandeniu. Tirpalas džiovinamas (Na₂SO₄) ir nenugarinus tirpiklio gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas : acetonas 9:1, R_f = 0,25).

3-Etoksi-7-metil-5-metiltio-3,7-dihidro-2*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino trifluorboranas (34a)



R_f = 0,25 (dichlormetanas : acetonas 9:1). Išėiga: 185 mg (61 %); lyd.t. 154 – 156 °C.

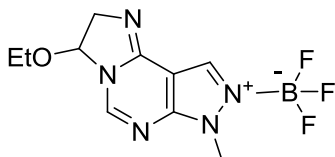
¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2,75 (s, 3 H, SCH₃), 3,49 (dk, ²*J* = 8,8 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,69 (dk, ²*J* = 8,8 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,99 (s, 3 H, NCH₃), 4,07 (dd, ²*J* = 14,8 Hz, ³*J* = 3,2 Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,12 (dd, ²*J* = 14,8 Hz, ³*J* = 6,8 Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,92 (dd, ³*J* = 6,8 Hz, ³*J* = 3,2 Hz, 1 H, OCH), 8,32 (s, 1 H, C⁹-H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,1; 14,9; 34,4; 53,0; 62,3; 86,2; 95,1; 137,7 (k, *J* = 7,1 Hz); 150,6; 152,0; 158,4.

¹⁹F BMR (376 MHz, CDCl₃): -148,72 (k, *J* = 13,9 Hz).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₁H₁₅N₅OSBF₃): C, 39,66; H, 4,54. Rasta: C, 39,90; H, 4,81.

3-Etoksi-7-metil-3,7-dihidro-2H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidino trifluorboranas (34b)



$R_f = 0,25$ (dichlormetanas : acetonas 9:1). Išeiga: 136 mg (52 %); lyd.t. 148 – 150 °C.

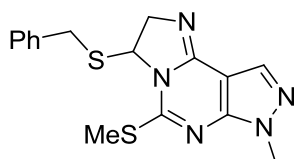
^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 3,57 (dk, $^2J = 8,8$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,75 (dk, $^2J = 8,8$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,95 – 4,07 (m, 4 H, NCH_AH_B ir NCH_3), 4,14 (dd, $^2J = 14,4$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,71 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, 1 H, OCH), 8,18 (s, 1 H, $\text{C}^5\text{-H}$), 8,23 (s, 1 H, $\text{C}^9\text{-H}$).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 15,0; 34,7; 53,6; 63,6; 87,3; 97,5; 137,3 (k, $J = 7,2$ Hz); 143,3; 150,3; 151,0.

^{19}F BMR (376 MHz, CDCl_3): -148,72 (k, $J = 13,9$ Hz).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OBF}_3$): C, 41,84; H, 4,57. Rasta: C, 42,07; H, 4,71.

3-Benziltio-7-metil-5-metiltio-3,7-dihidro-2H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidinas (35)



Į imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidino **21** (100 mg; 0,38 mmol) tirpalą 1,2-dichloretane (5 ml) supilamas titano tetrachloridas (20 μl ; 0,19 mmol) ir benziltiolis (66 μl ; 0,57 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 20 val. Tada plaunamas 5 % natrio karbonato tirpalu, džiovinamas (Na_2SO_4), tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas : acetonas 2:1, $R_f = 0,2$).

Išeiga: 78 mg (60 %); lyd.t. 145,5 – 146 °C.

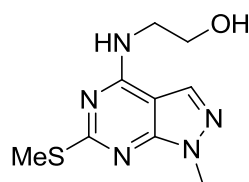
^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 2,60 (s, 3 H, SCH_3), 3,80 – 3,95 (m, 5 H, PhCH_2 ir NCH_3), 4,26 (dd, $^2J = 15,6$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, 1 H, NCH_AH_B), 4,52 (dd, $^2J = 15,6$ Hz, $^3J = 9,6$ Hz 1 H, NCH_AH_B), 5,22 (dd, $^3J = 9,6$ Hz, $^3J = 3,0$ Hz, 1 H, SCH), 7,00 – 7,30 (m, 5 H, Ar-H), 7,77 (s, 1 H, $\text{C}^9\text{-H}$).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,7; 33,2; 34,2; 61,8; 63,0; 98,0; 127,1; 128,4; 128,8; 133,8; 136,8; 149,6; 150,4; 157,4.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}_2$): C, 55,95; H, 4,99. Rasta: C, 55,82; H, 4,91.

4-(2-Hidroksietil)amino-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas

(36)



Į imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **21** (100 mg; 0,377 mmol) tirpalą 1,2-dichlorethane (5 ml) supilamas titano tetrachloridas (20 μl ; 0,19 mmol) ir sudedamas natrio borhidridas (21 mg; 0,57 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 12 val., tada plaunamas vandeniu, džiovinamas (Na_2SO_4), tirpiklis nugarinamas. Produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas : acetonas 5:1, $R_f = 0,2$).

Išėiga: 39 mg (43 %); lyd.t. 127 – 129 $^\circ\text{C}$.

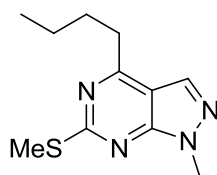
^1H BMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 2,51 (s, 3 H, SCH_3), 3,50 – 3,70 (m, 4 H, NCH_2CH_2), 3,84 (s, 3 H, NCH_3), 4,84 (pl.s, 1 H, OH), 8,04 (s, 1 H, $\text{C}^3\text{-H}$), 8,36 (pl.s, 1 H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 14,2; 34,0; 43,5; 60,2; 98,9; 132,4; 154,0; 156,2; 168,9.

IR, cm^{-1} : 3486 (OH), 3345 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$): C, 45,17; H, 5,48. Rasta: C, 45,23; H, 5,65.

4-Butil-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (37)



Imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **21** (100 mg; 0,38 mmol) tirpalas tetrahydrofurane atšaldomas iki -80 °C temperatūros, tada į jį supilamas boro trifluorido eteratas (143 μl; 1,13 mmol) ir 2 M butiličio tirpalas cikloheksane (760 μl; 1,52 mmol). Reakcijos mišinys atšildomas iki k.t., tada supilamas vanduo (15 ml) ir produktas ekstrahuojamas dichlormetanu. Organinė fazė džiovinama (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas, produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas, R_f = 0,25).

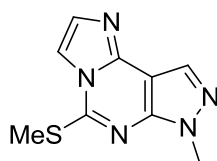
Išeiša: 33 mg (37 %); lyd.t. 61 – 63 °C.

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1,45 (sekst, *J* = 7,2 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 1,80 – 1,90 (m, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2,67 (s, 3 H, SCH₃), 2,97 – 3,04 (m, 2 H, C⁴-CH₂), 4,07 (s, 3 H, NCH₃), 8,02 (s, 1 H, C³-H).

¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): 14,1; 14,5; 22,9; 31,0; 33,9; 36,0; 111,1; 132,5; 165,2; 167,0; 169,9.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₁H₁₆N₄S): C, 55,90; H, 6,82. Rasta: C, 56,22; H, 6,98.

7-Metil-5-metiltio-7*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas (38)



Metodas A: Imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas **21** (100 mg; 0,38 mmol) suspenduojamas koncentruotoje sieros rūgštyje (2 ml). Reakcijos mišinys šildomas 80 °C temperatūroje (smėlio vonia) 30 min., tada atšaldomas ir išpilamas į ledo ir vandens mišinį (20 ml). Į gautą tirpalą lašinamas 25 % natrio hidroksido tirpalas, iki bazinės terpės (~ 10 ml). Susidariusios nuosėdos filtruojamos, gaunamas analitiškai grynas junginys.

Išeiša: 64 mg (52 %); lyd.t. 153 – 155 °C.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): 2,82 (s, 3 H, SCH_3), 4,10 (s, 3 H, NCH_3), 7,49 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, Ar-H), 7,52 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, Ar-H), 8,21 (s, 1 H, $\text{C}^9\text{-H}$).

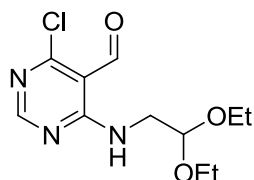
^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): 14,2; 34,6; 101,0; 110,4; 131,2; 132,6; 141,3; 145,7; 150,3.

Elementinė sudėtis %: apsk. ($\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$): C, 49,30; H, 4,14. Rasta: C, 48,97; H, 4,02.

Metodas B: Atliekama identiška metodui A procedūra pradinių junginių naudojant pirazolo[3,4-*d*]pirimidiną **20** (0,1 g; 0,32 mmol).

Išga: 47 mg (66 %).

4-Chlor-6-(2,2-dietoksietil)aminopirimidin-5-karbaldehidą (40)



Į 4,6-dichlorpirimidin-5-karbaldehido (**39**) [106] (6,84 g; 38,6 mmol) suspensiją 2-propanolyje (150 ml) sulašinamas 2,2-dietoksietilamino (5,89 ml; 40,6 mmol) ir trietilamino (5,60 ml; 40,2 mmol) tirpalas 2-propanolyje (30 ml). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 10 min., tada supilamas vanduo (300 ml) ir reakcijos produktas ekstrahuojamas benzeno. Organinė fazė plaunama vandeniui, džiovinama (Na_2SO_4), gautas tirpalas eliuojamas per 3 cm storio silikagelio sluoksnį (eliuentas – benzenas). Tirpiklis nugarinamas, gautas produktas kristalinamas iš heksano iššaldant -50 °C temperatūroje.

Išga: 4,49 g (42 %); lyd.t. 52 – 54 °C.

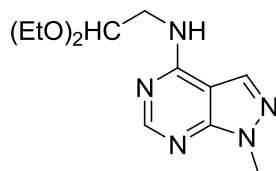
^1H BMR (400 MHz, CDCl_3): 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,59 (dk, $^2J = 9,2$ Hz, $^3J = 7,2$ Hz, 2 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$), 3,70 – 3,82 (m, 4 H, $2 \times \text{OCH}_A\text{H}_B$ ir NCH_2), 4,65 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H, OCH), 8,43 (s, 1 H, $\text{C}^2\text{-H}$), 9,35 (pl.s, 1 H, NH), 10,4 (s, 1 H, CHO).

^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3): 15,3; 43,4; 62,9; 100,2; 108,2; 160,8; 161,2; 165,3; 191,2.

IR, cm^{-1} : 3268 (NH), 1661 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₁H₁₆N₃ClO₃): C, 48,27; H, 5,89. Rasta: C, 48,01; H, 5,73.

4-(2,2-Dietoksietilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinas (41)



Į pirimidino **40** (1,92 g; 7,01 mmol) tirpalą 2-propanolyje (50 ml) supilamas metilhidrazinas (930 µl; 17,5 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t. 10 min., tada supilamas vanduo (150 ml). Produktas ekstrahuojamas chloroformu, ekstraktas plaunamas vandeniu, džiovinamas (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas. Kietas likutis kristalinamas.

Išėiga: 1,53 g (82 %); lyd.t. 78 – 79 °C (heksanas).

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 6 H, 2×CH₂CH₃), 3,59 (dk, ²*J* = 9,2 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 2 H, 2×OCH_AH_B), 3,70 – 3,82 (m, 4 H, 2×OCH_AH_B ir NCH₂), 4,02 (s, 3 H, NCH₃), 4,71 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H, OCH), 5,85 (pl.s, 1 H, NH), 7,89 (s, 1 H, C³-H), 8,39 (s, 1 H, C⁶-H).

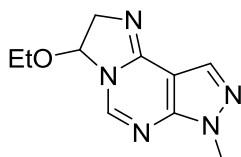
¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 15,3; 33,9; 43,3; 63,0; 100,5; 100,8; 130,0; 153,2; 155,7; 156,8.

IR, cm⁻¹: 3263 (NH).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₂H₁₉N₅O₂): C, 54,32; H, 7,22. Rasta: C, 54,45; H, 7,34.

3-Etoksi-7-metil-3,7-dihidro-2H-imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e]pirimidinas

(42)



Į pirazolo[3,4-d]pirimidino **41** (2,70 g; 10,2 mmol) tirpalą dichlormetane (80 ml) supilamas titano tetrachloridas (2,24 ml; 20,4 mmol). Reakcijos mišinys maišomas k.t., kol mišinio spalva tampa geltona (~ 10 min.). Tada reakcijos

mišinys plaunamas 5 % natrio karbonato tirpalu (80 ml), organinė fazė plaunama vandeniu ir džiovinama (Na₂SO₄). Tirpiklis nugarinamas, kietas likutis gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (acetonas, R_f = 0,2).

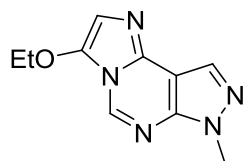
Išėiga: 1,53 g (69 %); lyd.t. 129,5 – 131 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 3,42 (dk, ²*J* = 8,8 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,61 (dk, ²*J* = 8,8 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 1 H, OCH_AH_B), 3,93 – 4,02 (m, 4 H, NCH_AH_B ir NCH₃), 4,05 (dd, ²*J* = 16,4 Hz, ³*J* = 7,2 Hz, 1 H, NCH_AH_B), 5,71 (dd, ³*J* = 7,2 Hz, ³*J* = 2,8 Hz, 1 H, OCH), 7,87 (s, 1 H, C⁹-H), 7,93 (s, 1 H, C⁵-H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 15,1; 34,4; 59,8; 61,0; 87,1; 100,9; 133,9; 144,3; 149,41; 149,45.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₃N₅O): C, 54,78; H, 5,98. Rasta: C, 54,74; H, 6,03.

3-Etoksi-7-metil-7*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas (43)



Į imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **42** (100 mg; 0,46 mmol) tirpalą etanolyje suberiamas 5 % paladis ant anglies (50 mg) ir supilamas cikloheksenas (139 μl; 1,37 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 24 val., tada nufiltruojamas. Filtratas nugarinamas sumažintame slėgyje, likutis gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas : acetonas 9:1, R_f = 0,3).

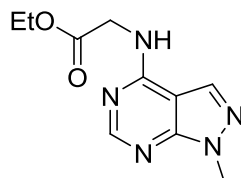
Išėiga: 51 mg (52 %); lyd.t. 134 – 135,5 °C.

¹H BMR (400 MHz, CDCl₃): 1,55 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 4,09 (s, 3 H, NCH₃), 4,36 (k, *J* = 7,2 Hz, 2 H, OCH₂), 7,38 (s, 1 H, C²-H), 8,12 (s, 1 H, C⁹-H), 8,47 (s, 1 H, C⁵-H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 15,1; 34,3; 73,7; 99,8; 118,4; 128,3; 130,8; 134,7; 145,2; 150,2.

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₁N₅O): C, 55,29; H, 5,10. Rasta: C, 55,41; H, 4,97.

Etil-2-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-ilamino)etanoatas (44)



30 % vandenilio peroksido tirpale (1,81 ml; 18,3 mmol) ištirpinamas vanadžio pentoksidas (21 mg; 0,12 mmol). Penktadalis šio tirpalo (362 μ l) supilamas į imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **42** (100 mg; 0,46 mmol) tirpalą acetonitrile (5 ml). Reakcijos mišinys virinamas 15 val., tada tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Produktas ekstrahuojamas etilacetatu, ekstraktas džiovinamas (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas. Likutis gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas : acetonas 10:1, R_f = 0,3).

Išga: 33 mg (49 %); lyd.t. 210 – 212 °C.

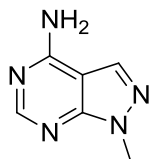
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,20 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 3,92 (s, 3 H, NCH₃), 4,12 (k, *J* = 6,8 Hz, 2 H, OCH₂), 4,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H, NCH₂), 8,15 (s, 1 H, C³-H), 8,27 (s, 1 H, C⁶-H), 8,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 14,6; 34,0; 42,2; 61,0; 100,8; 131,7; 153,1; 155,8; 156,8; 171,9.

IR, cm⁻¹: 3346 (NH), 1722 (CO).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₁₀H₁₃N₅O₂): C, 51,06; H, 5,57. Rasta: C, 50,78; H, 5,41.

4-Amino-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinas (45)



Į imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidino **42** (100 mg; 0,46 mmol) tirpalą benzene (5 ml) supilamas kalio permanganato (144 mg; 0,91 mmol)

tirpalas vandenyje (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas šildant 60 °C smėlio vonioje 3 val. Reakcijai pasibaigus atskiriamos fazės, vandeninė fazė ekstrahuojama etilacetatu šešis kartus. Ekstraktas džiovinamas (Na₂SO₄), tirpiklis nugarinamas, produktas gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu (dichlormetanas : acetonas 1:1, R_f = 0,15).

Išėja: 38 mg (57 %); lyd.t. 250 °C (skyla).

Lit. duomenys [107]: lyd.t. 266 – 268 °C (vanduo).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,89 (s, 3 H, NCH₃), 7,71 (pl.s, 2 H, NH₂), 8,07 (s, 1 H, C³-H), 8,18 (s, 1 H, C⁶-H).

¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃): 33,8; 100,4; 132,0; 153,4; 156,3; 158,5.

IR, cm⁻¹: 3328, 3278 (NH₂).

Elementinė sudėtis %: apsk. (C₆H₇N₅): C, 48,32; H, 4,73. Rasta: C, 48,13; H, 4,78.

Išvados

1. 3-Amino-4-chlor-1-metil-6-metiltio-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidinui reaguojant su nukleofilinį ir elektrofilinį centrus turinčiais junginiais, galima suformuoti 1,2,3,5,6,9-heksaazabenz[*cd*]azuleno, 6-tia-1,2,3,5,9-pentaazabenz[*cd*]azuleno ir 1,2,3,5,6,7,9-heptazabenz[*cd*]azuleno heterosistemas, turinčias pirazolo[3,4-*d*]pirimidino struktūrinį elementą. Intramolekulinei ciklizacijai elektrofilu naudojant pirazolo[3,4-*d*]pirimidine esančią *O,O*-acetalinę grupę, rūgštinėje terpėje susiformuoja *orto*-kondensuotasis imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinas, bet ne *peri*-kondensuotoji pirazolo[3,4-*d*]pirimidino heterosistema.
2. 4-(2,2-Dietoksietil)aminopirimidinai, veikiami boro trifluoridu, ciklizuojasi į 2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinio druskas. Šios druskos veikiamos vandeniniais bazių tirpalais gali suformuoti neutralius 2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinus arba 4-(2-oksoetil)aminopirimidinus.
3. 4-(2,2-Dietoksietil)aminopirimidinų ciklizacijos į 2,3-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidino darinius reakcija sklandžiai vyksta substrate esant amino-, metiltio-, cian-, formilgrupėms. Šią reakciją lėtina 6-oje pirimidino padėtyje esantys elektronų donoriniai (alkoksi, alkilamino) pakaitai.
4. Imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druskas, turinčias stiprių elektronų akceptorinių grupių pirimidino žiede arba neturinčių lengvai atskylančio protono imidazolo žiede, veikiant vandeniniu natrio hidroksidu vyksta pirimidino žiede esančių nukleofugų pakeitimas hidroksigrupėmis.
5. 3-Etoksi-2,7-dihidro-3*H*-imidazo[1,2-*c*]pirazolo[4,3-*e*]pirimidinų funkcionalizavimo galimybės yra ribotos. Etoksigrupės pakeitimas, rūgštiniu komponentu naudojant titano tetrachloridą, sėkmingai vyko nukleofilu naudojant tik benziltiolį. Atliekant dehidrinimą cikloheksenu, esant paladžiuui and anglies, vyksta imidazolo žiedo aromatizacija išliekant etoksigrupei.

Literatūros sarakšas

1. Pacher P., Nivorozhkin A., Szabo C., *Pharmacol. Rev.*, 2006, **58**, p. 87.
2. Kumar A., Ahmad I., Chhikara B. S., Tiwari R., Mandal D., Parang K., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, p. 1342.
3. Schenone S., Bruno O., Ranise A., Bondavalli F., Brullo C., Fossa P., Mosti L., Menozzi G., Carraro F., Naldini A., Bernini C., Manettic F., Botta M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, **14**, p. 2511.
4. Cavasotto C. N., Ortiz M. A., Abagyanc R. A., Piedrafita F. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, p. 1969.
5. Kim D. C., Lee Y. R., Yang B. S., Shin K. J., Kim D. J., Chung B. Y., Yoo K. H., *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, **38**, p. 525.
6. Peat A. J., Boucheron J. A., Dickerson S. H., Garrido D., Mills W., Peckham J., Preugschat F., Smalley T., Schweiker S. L., Wilson J. R., Wang T. Y., Zhou H. Q., Thomson S. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, **14**, p. 2121.
7. Das J., Moquin R. V., Pitt S., Zhang R., Shen D. R., McIntyre K. W., Gillooly K., Doweyko A. M., Sack J. S., Zhang H., Kiefer S. E., Kish K., McKinnon M., Barrish J. C., Dodd J. H., Schieven G. L., Leftheris K., *Bioorg. med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, p. 2652.
8. Kandeel M. M., Roshdy S. M., Abdelgawad M. A., Abdelall E. K. A., Lamieb P. F., *Der Pharma Chimica*, 2013, **5**, p. 109.
9. Metwally M. A., Solomon Y. A. M., Gouda M. A., Harmal A. N., Khalil A. M., *Int. J. Modern Org. Chem.*, 2012, **1**, p. 213.
10. Bhosale V. N., Vartale S. P., Deshmukh V. K., Kuberkar S. V., *J. Chem. Pharm. Res.*, 2010, **2**, p. 51.
11. Ghorab M. M., Ismail S. H., Abdel-Gawad S. M., Aziem A. A., *Heteroatom Chemistry*, 2004, **15**, p. 57.
12. Sayed H. H., Abbas H. S., Morsi E. M. H., Flefel E. M., *Der Pharma Chimica*, 2011, **3**, p. 31.

13. El-Bendary E. R., Badriab F. A., *Archiv der Pharmazie*, 2000, **333**, p. 99.
14. Baraldi P. G., Tabrizi M. A., Romagnoli R., El-Kashef H., Preti D., Bovero A., Fruttarolo F., Gordaliza M., Borea P. A., *Curr. Org. Chem.*, 2006, **10**, p. 259.
15. Jacobson K. A., Gao Z., *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, **5**, p. 247.
16. Harvey A. L., Young L. C., Kornisiuk E., Snitcofsky M., Colettis N., Blanco C., Jerusalinsky C., Jamieson A. G., Hartley R. C., Stone T. W., *Behavioural Brain Research*, 2012, **234**, p. 184.
17. Jiang M. X., Warshakoon N. C., Miller M. J., *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, p. 2824.
18. Niranjane K. D., Kale M. A., *Der Pharmacia Lettre*, 2011, **3**, p. 276.
19. Davoodnia A., Zhiani R., Tavakoli-Hoseini N., *Monatsh. Chem.*, 2008, **139**, p. 1405.
20. Nagamatsu T., Fujita T., *Chem. Commun.*, 1999, p. 1461.
21. Shawali A. S., Hassaneen H. M., Shurrab N. Kh., *Tetrahedron*, 2008, **64**, p. 10339.
22. Mezheritsky V. V., Minkin V. I., Minyaeva L. M., Tyurin R. G., Krasnikov V. V., Vorobyev E. V., Starikova Z. A., *Arcivoc*, 2005, p. 9.
23. Swelam S. A., Abd El-Salam O. I., Zaki M. E. A., *J. Serb. Chem. Soc.*, 1999, **64**, p. 655.
24. Wang H., Zhou W., Wang Y., Lin A., *J. Agric. Food Chem.*, 2008, **56**, p. 7321.
25. Abunada N. M., Hassaneen H. M., Kandile N. G., Miqdad O. A., *Molecules*, 2008, **13**, p. 1501.
26. Ghorab M. M., Ragab F. A., Alqasoumi S. I., Alafeefy A. M., Aboulmagd S. A., *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, p. 171.
27. Shawali A. S., Farghaly T. A., *Tetrahedron*, 2009, **65**, p. 644.
28. Onysko M. Yu., Svalyavin O. V., Turov A. V., Lendel V. G., *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2008, **44**, p. 872.

29. Bentya A. V., Vaskevich R. I., Bolbut A. V., Vovk M. V., Staninets V. I., Turov A. V., Rusanov E. B., *Russ. J. Organ. Chem.*, 2008, **44**, p. 1362.
30. Svaljavyn O. V., Onysko M. Yu., Turov A. V., Vlasenko G. Yu., Lendel V. G., *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2013, **49**, p. 491.
31. Mosselhi M. A. N., Shawali A. S., Hussein A. M., *J. Chin. Chem. Soc.*, 2006, **53**, p. 923.
32. Bhat G. A., Townsend L. B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, p. 2387.
33. Sviridov V.D., Chkanikov N.D., Korbukh I. A., Kolomiets A. F., Fokin A. V., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1989, p. 1656.
34. Harb A.-F. A., Abbas H. H., Mostafa F. H., *Chem. Pap.*, 2005, **59**, p. 187.
35. Elkhawaga A. M., Kamal El-Dean A. M., Radwan, Sg. M., Ahmed M. M., *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2009, **30**, p. 561.
36. Kamal El-Dean A. M., Elkhawaga A. M., Radwan Sh. M., Ahmed M. M., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2009, **184**, p. 2034.
37. Takehiko N., Taketoshi S., Hiroshi S., *Eu Pat.* EP0306185 (A1), 1989; *CA* **111**, 1989, 78024r.
38. Kawasaki A. M., Townsend L. B., *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, p. 3287.
39. Kawasaki A. M., Townsend L. B., *J. Heterocycl. Chem.*, 1991, **28**, p. 1.
40. Seela F., Zulauf M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, p. 3233.
41. Wang Z., Neidlein R., *Heterocycles*, 1999, **51**, p. 255.
42. Daniel B., David L., David W., Fergal H., Shiv K., Satyam N., Mark M., Alan H., Clifford S., Christopher S. A., Jonathan C. W., Patrick F., *US Pat.* US6600028, 2003; *CA* **129**, 1998, 276241.
43. Townsend L. B., Revankar G. R., *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, p. 2440.
44. Abdel-Gawad S. M., Ghorab M. M., El-Sharief A. M. Sh., El-Telbany F. A., Abdel-Alla M., *Heteroatom Chem.*, 2003, **14**, p. 530.
45. Lauria A., Abbate I., Patella C., Gambino N., Silvestri A., Barone G., Almerico A. M., *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, p. 5125.

46. Harb A.-F. A., Abbas H. H., Mostafa F. H., *J. Iran. Chem. Soc.*, 2005, **2**, p. 115.
47. Al-Afaleq E. I., Abubshait S. A., *Molecules*, 2001, **6**, p. 621.
48. Davoodnia A., Bakavoli M., Vahedinia A., Rahimizadeh M., Roshani M., *Heterocycles*, 2006, **68**, p. 801.
49. Farghaly A.-R., El-Kashef H., *Monatsh. Chem.*, 2006, **137**, p. 1195.
50. Baraldi P. G., Cacciari B., Romagnoli R., Spalluto G., Moro S., Klotz K. N., Leung E., Varani K., Gessi S., Merighi S., Borea P.A., *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, p. 4768.
51. Baraldi P. G., Cacciari B., Spalluto G., Pineda de las Infantas y Villatoro M. J., Zocchi C., Dionisotti S., Ongini E., *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, p. 1164.
52. Chobe S. S. , Dawane B. S., Tumbi K. M., Nandekar P. P., Sangamwar A. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, p. 7566.
53. Metwally M. A. Solomon Y. A. M., Gouda M. A., Harmal A. N., Khalil A. M., *Int. J. Modern Org. Chem.*, 2012, **1**, p. 213.
54. Wamhoff H., *Chem. Ber.*, 1969, **102**, p. 2739.
55. Reddy P. S. N., Reddy P., *Heterocycl. Comm.*, 2003, **9**, p. 503.
56. Ryabukhin S. V., Granat D. S., Plaskon A. S., Shivanyuk A. N., Tolmachev A. A., Volovenko Y. M., *ACS Comb. Sci.*, 2012, **14**, p. 465.
57. Arques A., Hernandez H., Molina P., Vilaplana M. J., *Synthesis*, 1981, p. 841.
58. William E. J., Ian L. J., Shyong T. S., *US Pat. US5013737*, 1991; *CA* **115**, 1991, 159175a.
59. Metwally M. A., Etman H. A., Gafer H. E., Khalil A. M., *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2008, **44**, p. 715.
60. Badne S. G., Kuberkar S. V., Puri K. N., Banewar V. W., Murhekar G. H., *J. Chem. Pharm. Res.*, 2010, **2**, p. 381.
61. Desenko S. M., Komykhov S. A., Orlov V. D., Meier H., *J. Heterocycl. Chem.*, 1998, **35**, p. 989.
62. Schmidt R. R., *Chem. Ber.*, 1965, **98**, p. 346.

63. Tumkevicius S., *Khim. Geterotsikl. Soed.*, 1996, **32**, p. 831.
64. Tumkevicius S., Agrofoglio L.A., Kaminskas A., Urbelis G., Zevaco T. A., Walter O., *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, p. 695.
65. Sych E. D., Bubnovskaya V. N., Gorb L. T., Kornilov M. Yu, *Chem. Heterocycl. Comp.*, 1973, **9**, p. 1138.
66. Cox O., Prieto J. A., Ramirez L., Rodriguez M., Martinez J. R., *J. Heterocycl. Chem.*, 1999, **36**, p. 937.
67. Bormann G., Troxler F., *Helvetica Chimica Acta*, 1971, **54**, p. 1687.
68. Zondler H., Pfleiderer W., *Chem. Ber.*, 1966, **99**, p. 2984.
69. Thomas E. W., *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, p. 2184.
70. Napoli L., Mayol L., Bartolucci S., Piccialli G., Rossi M., Santacroce C., *J. Heterocycl. Chem.*, 1988, **25**, p. 1039.
71. Clark J., Ramsden T., *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, p. 679.
72. Martin R. H., Mathieu J., *Tetrahedron*, 1957, **1**, p. 75.
73. Clark J., Ramage G. R., *J. Chem. Soc.*, 1958, p. 2821.
74. Vlasenko A. F., Mandrichenko B. E., Rogul'chenko G. K., Sinyak R. S., Mazur I. A., Kochergin P. M., *Chem. Heterocycl. Comp.*, 1976, **12**, p. 696.
75. Nagamatsu T., Kinoshita K., Sasaki K., Nakayama T., Hirota T., *J. Heterocycl. Chem.*, 1991, **28**, p. 513.
76. Hirota T., Sasaki K., Tashima Y., Nakayama T., *J. Heterocycl. Chem.*, 1991, **28**, p. 263.
77. Chhabria M. T., Jani M. H., *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, p. 3837.
78. Nagamatsu T., Tsurubayashi S., Sasaki K., Hirota T., *Synthesis*, 1991, p. 303.
79. Hirabayashi A., Mukaiyama H., Kobayashi H., Shiohara H., Nakayama S., Ozawa M., Tsuji E., Miyazawa K., Misawa K., Ohnota H., Isaji M., *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, p. 9247.
80. Camp D., Li Y., McCluskey A., Moni R. W., Quinn R. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, **8**, p. 695.

81. Peet N. P., Lentz N. L., Sunder S., Dudley M. W., Ogden A. M. L., *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, p. 3263.
82. DeWald H. A., Beeson N. W., Hershenson F. M., Wise L. D., Downs D. A., Heffner T. G., Coughenour L. L., Pugsley T. A., *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, p. 454.
83. Chern J. W., Tao P. L., Yen M. H., Lu G. Y., Shiau C. Y., Lai Y. J., Chien S. L., Chan C. H., *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, p. 2196.
84. Rahmouni M., Derdour A., Bazureau J. P., Hamelinc J., *Synth. Comm.*, 1996, **26**, p. 456.
85. Radwan Sh. M., El-Kashef H. S., *Il Farmaco*, 1998, **53**, p. 113.
86. El-Kashef H.S., El-Emary T. I., Gasquet M., Timon-David P., Maldonaldo J., Vanelle P., *Pharmazie*, 2000, **55**, p. 573.
87. Park J. K., Lackey H. H., Rexford M. D., Kovnir K., Shatruck M., McQuade D. T., *Org. Lett.*, 2010, **12**, p. 5008.
88. Nechev L. V., Harris C. M., Harris T. M., *Chem. Res. Toxicol.*, 2000, **13**, p. 421.
89. Knight Z. A., Apsel B., Shokat K. M., *US Pat.* US 2007/0293516 A1, 2007; *CA* **150**, 2009, 385303.
90. Peters J. G., Militzer H. C., Muller H., *Eu Pat.* EP 2508525 A1, 2012; *CA* **157**, 2012, 586549.
91. Masevičius V. 4-pakeistų 5-amino-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidino darinių sintezė, savybės ir heterociklizacijos reakcijos. Daktaro disertacija: fiziniai mokslai, chemija (03P). Vilniaus universitetas. Vilnius, 2005.
92. Tumkevičius S., *Chemija*, 1997, p. 58.
93. Kuhlmann K., Grant D. M., *J. Phys. Chem.*, 1964, **68**, p. 3208.
94. Fenton H., Tidmarsh I. S., Ward M. D., *Dalton Trans.*, 2009, **21**, p. 4199.
95. Kocienski P. J., *Protecting Groups, 3rd ed.* 2005, Thieme: Stuttgart. p. 96.
96. Henry R. A., Dehn W. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, p. 2272.
97. Harding K. E., Liu L. T., Farrar D. G., Coleman M. T., Tansey S. K., *Synth. Comm.*, 1991, **21**, p. 1409.

98. Muller P., Nury P., Bernardinelli G., *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, p. 4137.
99. Deno N. C., Potter N. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **89**, p. 3550.
100. Gopinath R., Paital A. R., Patel B. K., *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, p. 5123.
101. Brown D. J., Jacobsen N. W., *J. Chem. Soc.*, 1965, p. 3770.
102. Koppel H. C., Springer R. H., Robins R. K., Cheng C. C., *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, p. 792.
103. Santilli A. A., Kim D. H., Wanser S. V., *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, **8**, p. 445.
104. Narr B., Roch J., Muller E., Haarmann W., *US Pat.* US3975384, 1976; *CA* **84**, 1976, 135708.
105. Florjancic A. S., Han E. K., Johnson E. F., Lai C., Lasko L., Levenson J. D., Miyashiro J. M., Penning, T. D., Shi Y., Shoemaker A. R., Soni N., Tong Y., Woods K. W., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, p. 1940.
106. Klotzer W., Herberz M., *Monatsh. Chem.*, 1965, **96**, p. 1567.
107. Cheng C. C., Robins R. K., *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, p. 1240.

Disertacijos tema paskelbtų publikacijų sąrašas

Straipsniai ISI referuojamuose žurnaluose:

1. V. Masevicius, R. Juskenas, S. Tumkevicius. Synthesis of a novel heterocyclic system – pyrazolo[5,4,3-*de*]pyrimido[4,5-*e*][1,4]diazepine. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2007, **43**, p. 1593.
2. V. Masevicius, R. Juskenas, S. Tumkevicius. Synthesis of novel pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines *peri*-fused with 1,4-diazepine, 1,4-thiazepine, and 1,2,4-triazepine rings. *J. Heterocycl. Chem.*, 2012, **49**, p. 315.
3. R. Juskenas, V. Masevicius, S. Tumkevicius. Reactivity of the pyrimidine nitrogen atom toward an acetal moiety: formation of 3-ethoxy-2,3-dihydroimidazo[1,2-*c*]pyrimidines by intramolecular cyclization of *N*-(2,2-diethoxyethyl)pyrimidine-4-amines. *Synthesis*, 2013, **45**, p. 2438.

Tarptautinių ir nacionalinių konferencijų pranešimų medžiagoje:

1. R. Juskenas, V. Masevicius, S. Tumkevicius. Formation of cyclic *N,O*-acetals involving pyrimidine nitrogen. International Conference on Organic Synthesis “*Balticum Organicum Syntheticum 2010*”. Riga, Latvia, June 27-30, **2010**, p. 106.
2. R. Juškėnas, V. Masevičius, S. Tumkevičius. Formation of 3-ethoxyimidazo[1,2-*c*]pyrimidinium salts and their reactivity towards nucleophiles. International Conference on Organic Synthesis “*Balticum Organicum Syntheticum 2012*” Tallinn, Estonia, July 1-4, **2012**, p. 132.
3. E. Vaičiūnaitė, R. Juškėnas, V. Masevičius. *N,O*-Acetalinį fragmentą turinčių imidazo[1,2-*c*]pirimidinio druskų sintezė ir savybių tyrimas. *Mokslinė konferencija “Organinė chemija”*. Kaunas, Lietuva, pranešimų medžiaga, balandžio 24 d., **2013**, 43.

Padėka

Dėkoju doc. dr. Viktorui Masevičiui už vadovavimą šiam darbui, suteiktas žinias, kantrybę ir svarų indėlį ruošiant šią disertaciją. Taip pat esu dėkingas laboratorijos kolegoms, sukūrusiems draugišką ir linksmą darbo atmosferą. Ačiū M. Krenevičienei, A. Karosienei, G. Petraitytei už junginių BMR, IR spektrus bei elementines analizes. Dėkoju savo šeimai už palaikymą ir supratimą.