

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Кружилин Алексей Александрович

**СИНТЕЗ НОВЫХ ЛИНЕАРНО СВЯЗАННЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНСАМБЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ
АМИДИНОТИОМОЧЕВИНЫ**

(02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Шихалиев Х.С.

Воронеж – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1 Общая характеристика амидинотиомочевины	8
1.2 Методы синтеза производных амидинотиомочевины.....	9
1.3 Превращения амидинотиомочевин.....	16
1.4 Реакции окислительной гетероциклизации	32
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	34
2.1 Синтез моноциклических гетероциклических систем	34
2.1.1 Синтез тиазол-2-илгуанидинов.....	34
2.1.2 Синтез производных amino-1,3,5-триазинтиолов	41
2.1.3 Синтез производных пиримидин-2-илтиомочевины.....	46
2.2 Синтез линейно связанных гетероциклических ансамблей	53
2.2.1 Синтез производных N,N-(тиазол-2-ил)(пиримидин-2-ил)аминов.....	53
2.2.2 Синтез гетероциклических ансамблей на основе хиназолинпроизводных амидинотиомочевины	64
2.2.3 Синтез прочих линейно связанных гетероциклических ансамблей на основе производных амидинотиомочевины	75
2.3 Синтез конденсированных систем на основе моноциклических гетероциклов	86
2.4 Направления практического использования полученных линейно связанных и конденсированных систем	95
2.4.1 Исследование биологической активности полученных соединений.....	95
2.4.2 Исследование антикоррозионной способности полученных соединений	99
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	103
ВЫВОДЫ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	111
ПРИЛОЖЕНИЯ	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

В настоящее время большинство исследований в области органической химии связано с изучением новых подходов к молекулярному дизайну и последующей разработке стратегических и тактических методов построения новых линарно связанных и конденсированных гетероциклических систем. Данная тенденция обусловлена возрастающей потребностью различных отраслей промышленности и медицины в новых эффективных биологически активных и лекарственных препаратах, антиоксидантах, фунгицидах и инсектицидах, ингибиторах коррозии металлов и пр. При этом, наряду с поиском методов синтеза ранее не изученных гетероциклических соединений, не утрачивают актуальности проблемы, связанные с поиском легкодоступных, полифункциональных субстратов, позволяющих вести направленный синтез разнообразных гетероциклических структур. В этом плане перспективными соединениями является амидинотиомочевина, ее структурные аналоги и производные, способные выступать в качестве N,N- и N,S-бинуклеофилов и характеризующиеся высокой реакционной способностью. Известно, что на основе этих соединений разработаны методы синтеза различных гетероциклических систем (производные тиазолов, пиримидинов, триазинов и др.) с достаточно широкой физиологической активностью. Однако, несмотря на обширные, но разрозненные и несистематические исследования указанных соединений в реакциях гетероциклизации, многие перспективные направления синтеза новых гетероциклических соединений на основе амидинотиомочевины и ее производных до сих пор остаются малоизученными. В связи с этим поиск эффективных методов синтеза гетероциклических ансамблей на основе амидинотиомочевины и ее производных является актуальной задачей.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета при поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2017-2019 годы по проекту № 4.3633.2017/4.6.

Цель работы заключалась в разработке эффективных методов синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе амидинотиомочевины, ее производных и структурных аналогов, а также изучении свойств, строения, механизмов образования и направлений возможного практического применения получаемых соединений.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Разработка методов синтеза производных 1,3-тиазолов, 1,3,5-триазинов, пиримидинов на основе амидинотиомочевины и ее структурных аналогов.

2. Изучение реакций гетариламидинотиомочевин, а также 1,3-тиазол-2-илгуанидинов, пиримидин-2-илтиомочевин с моно- и полиэлектрофильными реагентами, приводящих к получению новых линейно связанных гетероциклических ансамблей.

3. Исследование особенностей синтеза конденсированных гетероциклических систем на основе амидинотиомочевины, 1,3-тиазол-2-илгуанидинов, пиримидин-2-илтиомочевин, N,N-(1,3-тиазол-2-ил)-(пиримидин-2-ил)аминов.

4. Установление структуры полученных гетероциклических ансамблей с применением комплекса физико-химических методов анализа.

5. Исследование направлений практического использования, в том числе ингибирующего действия в отношении протеинкиназ, антикоррозионного действия при кислотной коррозии стали полученных линейно связанных и конденсированных систем.

Научная новизна

Показано, что применение микроволнового инициирования реакций амидинотиомочевины и ее производных с α -галогенкарбонильными соединениями приводит к сокращению времени протекания процесса более, чем в 50 раз.

Разработаны и оптимизированы методы синтеза 1,3-тиазол-2-илгуанидинов, 4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолов, N,N-(1,3-тиазол-2-ил)(пиримидин-2-ил)аминов, N-(R-карбамотиоил)гетарил-1-карбоксимидамидов, 1-гетарил-1,3,5-

триазин-2(1H)-тионов, метиловых эфиров (E)-2(2-(5-(1,3,5-триазинан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)-овой кислоты, 2-тиоксопиримидо[1,2-a][1,3,5]триазинонов и ряда других классов гетероциклических соединений.

Методом рентгеноструктурного анализа доказано формирование пятичленного тиазольного цикла в реакциях амидинотиомочевины и ее производных с диметилацетилендикарбонатом.

Разработаны новые синтетические подходы к труднодоступным и ранее неизвестным линейно связанным гетероциклическим системам: 1-(R₁-арил)-3-N-(6-R₂-4-метилхиназолин-2-иламидинотиомочевины, 2-(R₁-арилимино)-N-(6-R₂-4-метил-хиназолин-2-ил)-4-R₃-тиазол-3-карбоксамидины, Метиловые эфиры [2-(фенилимино)-3-[N-хиназолин-2-ил)-карбамимидоил]-4-оксотиазолидин-5-илиден]-овой кислоты, 2-(4-метил-хиназолин-2-иламино)-1H-пиримидин-4-оны (на основе амидинотиомочевин, содержащих фрагмент хиназолина).

Найдено, что реакции 1-(R₁-арил)-3-N-(6-R₂-4-метилхиназолин-2-иламидинотиомочевин с дикарбонильными соединениями и их этоксиметиленпроизводными сопровождаются эллиминированием молекулы изотиоцианатов и приводят к образованию производных хиназолин-2-иламино-1H-пиримидин-4-онов.

Найдено, что циклизация (4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевин с ортоэфирами либо арилальдегидами приводит к получению соответствующих 2-тиоксо-1,2-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-онов.

Установлено, что трехкомпонентное взаимодействие амидинотиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов приводит к образованию этиловых эфиров 6-метил-4,8-диарил-2-тиоксо-1,3,4,9a-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-7-овых кислот вместо ожидаемых производных тетрагидропиримидин-2-илтиомочевин.

Впервые обнаружено ингибирующее действие этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты в отношении различных протеинкиназ. Выявлена высокая антикоррозионная активность 1-пропил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тиона, 1-(4-пропил)-4-(3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тиона, 6-октилмеркапто-1,3,5-триазин-4-амин в условиях кислотной коррозии стали.

Практическая значимость. Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения моно- и полигетерозамещенных амидинотиомочевин, линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на их основе. На основании первичного скрининга *in vitro* синтезированных соединений выявлены ингибиторы мутантных форм эпидермального фактора роста (EGFR[L858R], EGFR T790M/L858R). Выявлена антикоррозионная активность ряда полученных соединений в отношении кислотной коррозии стали.

Основные положения, выносимые на защиту.

- реакции гетероциклизации амидинотиомочевины и ее замещенных с диметилацетилендикарбоксилатом протекают с образованием производных 1,3-тиазола;
- эффективный метод построения пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов трехкомпонентной конденсацией амидинотиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов;
- в результате реакции 1,3-тиазол-2-илгуанидинов с малеиновым ангидридом образуются 2-(2-(1,3-тиазол-2-иламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил) уксусные кислоты;
- реакции 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевин с электрофильными одноатомными циклизующими агентами протекают региоселективно с образованием производных 2-тиоксо-1,2-дигидро-6H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов;
- проявление ингибирующей активности этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты в отношении тирозинкиназ EGFR[L858R], EGFR T790M/L858R

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: IV Всероссийская конференция по органической химии (22-27 нояб. 2015 г., Москва), Третий Междисциплинарный

Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике «МОБИ-ХимФарма» (2017 г., Севастополь), 8-ая Всероссийская конференция, с международным участием, посвященная 100-летию Воронежского государственного университета «ФАГРАН-2018» (2018 г., Воронеж), 1-й Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 150-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым «Современные векторы устойчивого развития общества: роль химической науки и образования» (2019 г., Астрахань), Марковниковский Конгресс по органической химии (2019 г., Казань).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 12 работ: 5 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, 2 патента на изобретение РФ, 5 тезисов докладов конференций различных уровней.

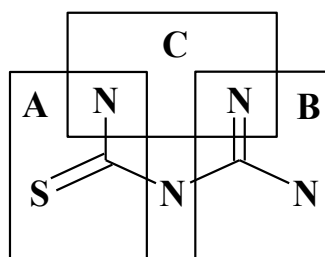
Личный вклад автора. Вклад автора состоит в определении цели исследования, теоретическом обосновании задач, планировании и личном участии в экспериментах, формулировке выводов и подготовке материалов к защите.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 135 наименований, состоит из 3 глав, содержит 21 рисунок и 50 таблиц.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика амидинотиомочевины

Амидинотиомочевина находит применение в синтезе различных азот- и серосодержащих гетероциклических веществ. Широкие синтетические возможности этого соединения обусловлены наличием в нем тиамидного (А), амидинового (В) и «бигуанидного» (С) бинуклеофильных центров.

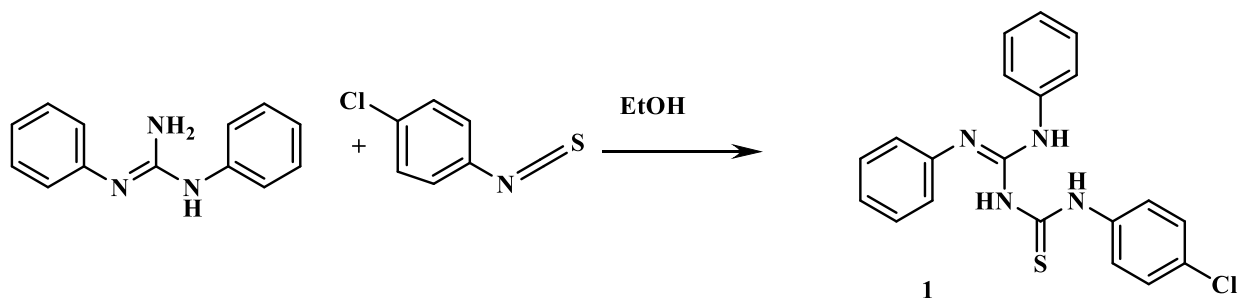


Наибольшую активность проявляет тиамидный фрагмент (А) амидинотиомочевины (большинство описанных в литературе реакций протекает именно по этому фрагменту); известны реакции, протекающие по амидиновому фрагменту (В); в некоторых случаях в реакцию вступает и «бигуанидный» (С), при этом происходит замыкание триазинового цикла. Амидинотиомочевина вступает в реакции гетероциклизации с различными циклизующими агентами.

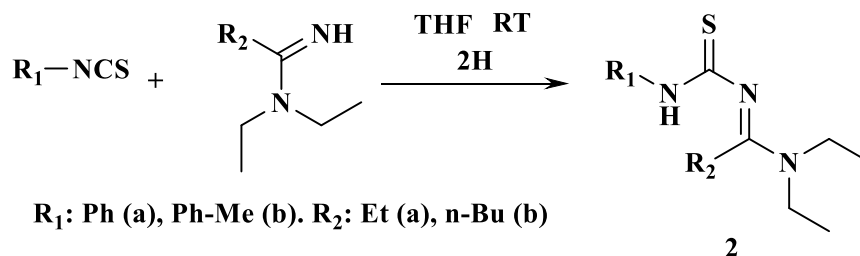
1.2 Методы синтеза производных амидинотиомочевины

Для синтеза веществ, содержащих структурный фрагмент амидинотиомочевины, реализуются несколько подходов.

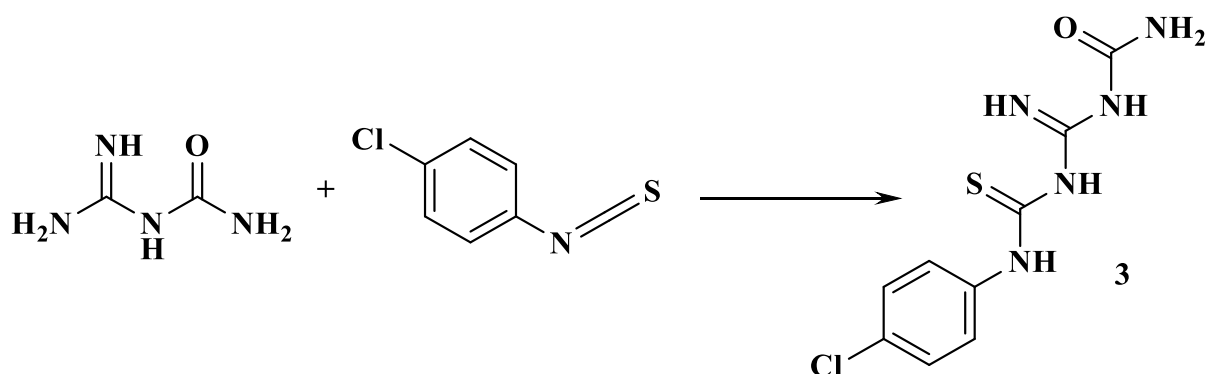
Первый основан на взаимодействии изотиоцианатов с различными производными гуанидина. Одним из примеров является взаимодействие дифенилгуанидина с арилизотиоцианатом [3]. Протекает реакция нуклеофильного присоединения наиболее активной незамещенной аминогруппы гуанидина к активированной двойной связи C=N изотиоцианата. Оптимальными условиями проведения процесса является кипячение реагентов в этиловом спирте, в результате образуется тризамещенная амидинотиомочевина **1**.



Еще один способ получения замещённых амидинотиомочевин изучен авторами работ [4]. Соединения **2** получают при взаимодействии различных изотиоцианатов с N,N-диэтиламидами в ТГФ при комнатной температуре.

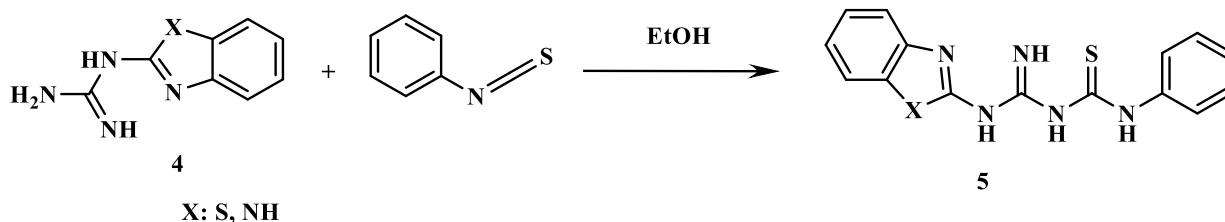


Еще одним примером синтеза соединения со структурным фрагментом амидинотиомочевины **3**, рассмотренным авторами работы [5-6], является взаимодействие амидинотиомочевины с арилизотиоцианатами.



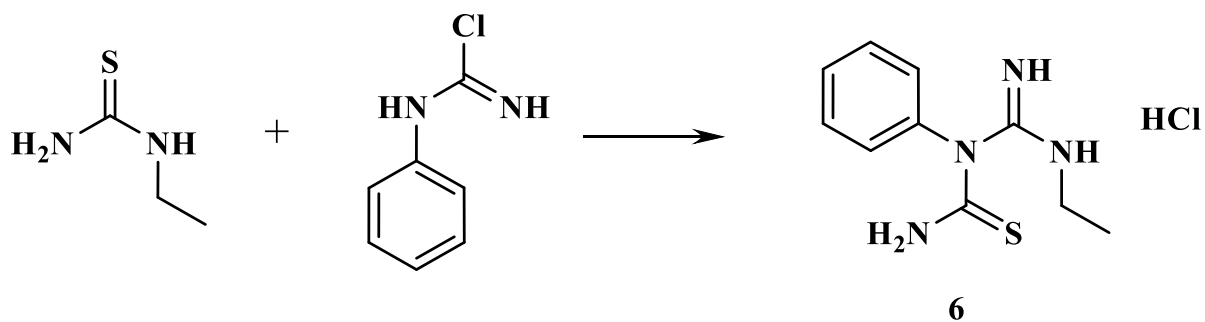
Установлено, что в реакцию нуклеофильного присоединения вступает наиболее активная концевая аминогруппа гуанидинового фрагмента.

Взаимодействие арилизоотионата и бензтиазолил (бензимидазолил)гуанидинов **4** было изучено в работах [7-9]. Авторами установлено, что эта реакция приводит к образованию замещенных бензимидазол(тиазол)иламидинотиомочевин **5**.

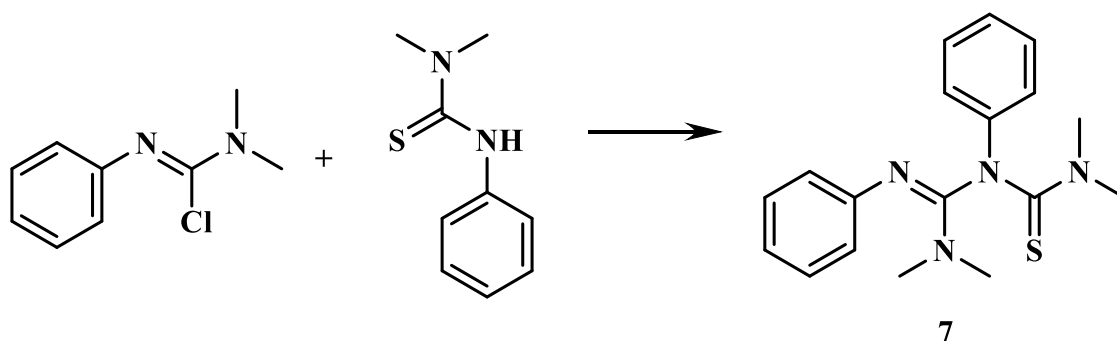


Второй подход для синтеза веществ со структурным фрагментом амидинотиомочевины основан на реакциях тиомочевины и ее производных с различными реагентами.

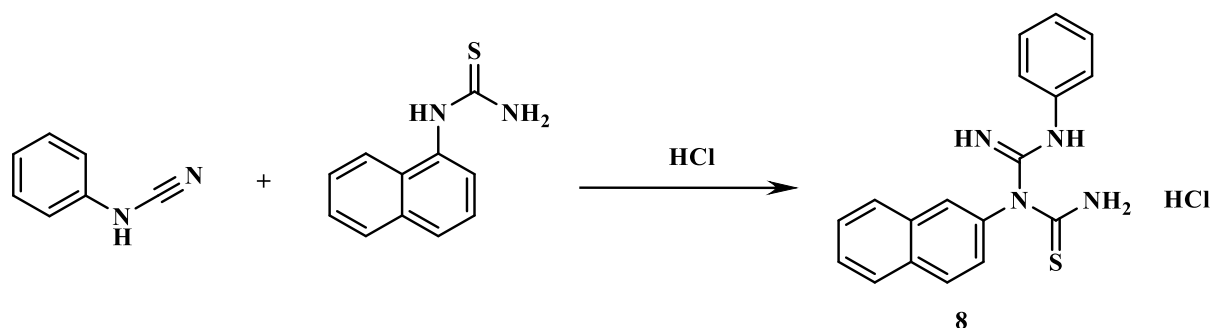
Авторы работ [10-11] рассмотрели взаимодействие N-алкилтиомочевины с галогенамидами. В результате образуется соединение **6**, представляющее собой гидрохлорид дизамещенной амидинотиомочевины.



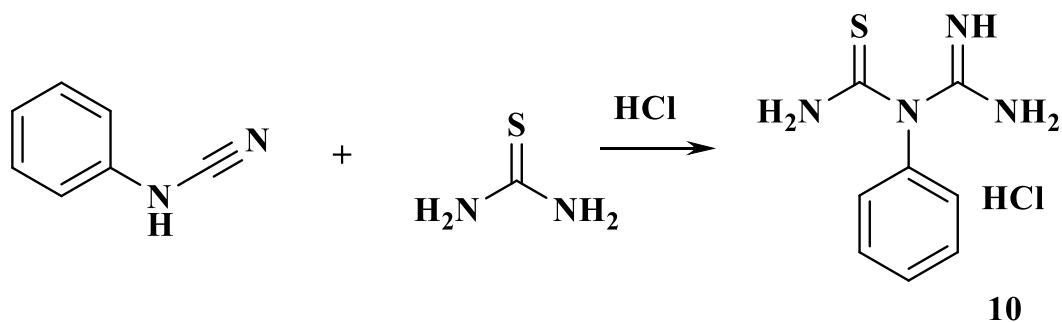
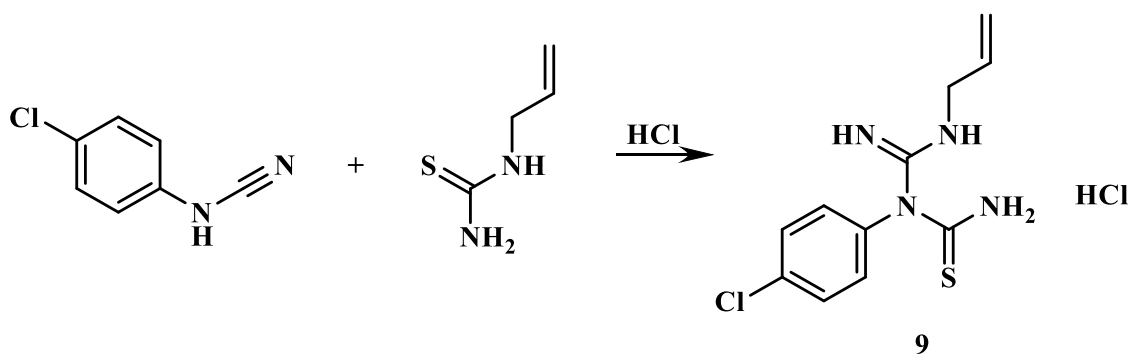
Аналогичная реакция с галогенамидами изучена авторами работы [12].
Продуктом реакции является соединение 7.



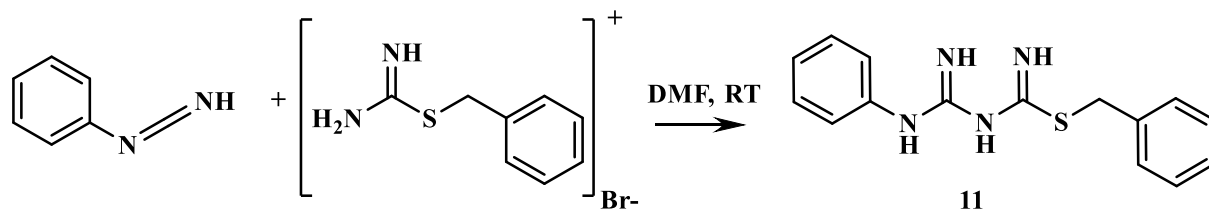
Из литературных данных [13] известно, что взаимодействие тиомочевины с фенилцианамидом приводит к образованию структуры 8, содержащей фрагмент амидинотиомочевины. В ходе реакции происходит нуклеофильное присоединение аминогруппы тиомочевины к нитрильной группе арилцианамида. Показано, что процессы катализируются соляной кислотой.



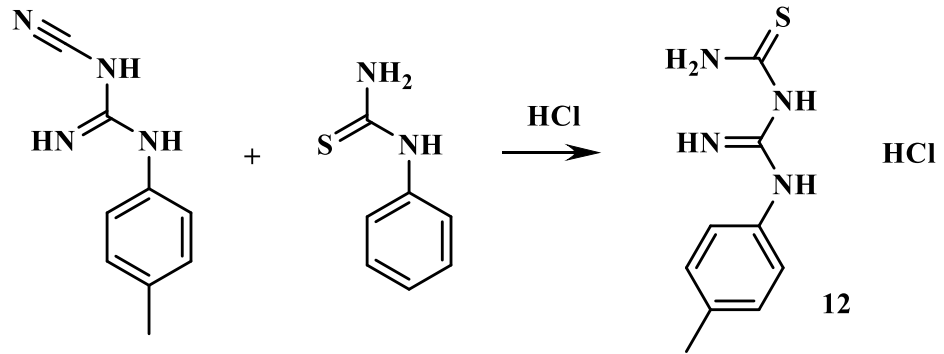
Независимо, авторами работы [14-15] были изучены аналогичные реакции арилцианамидов с незамещенной тиомочевинной или ее N-алкилпроизводными с образованием веществ 9-10.



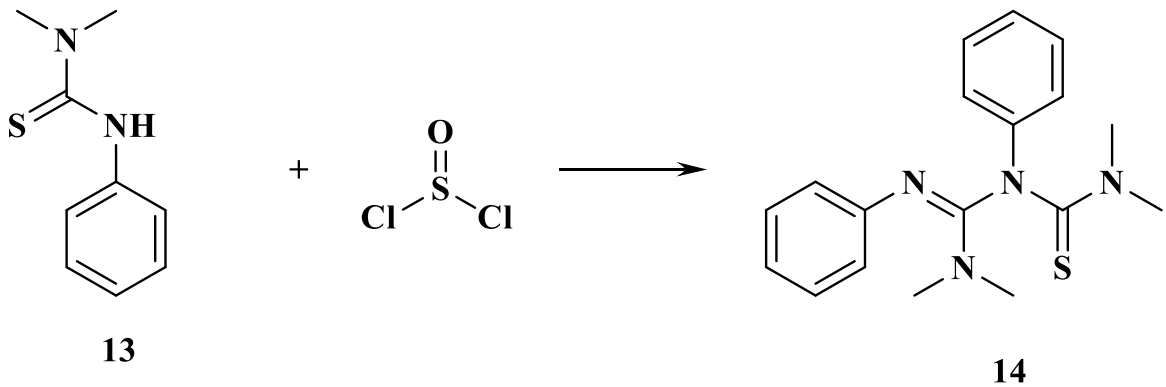
Авторами работы [16] исследовано взаимодействие тиуриновой соли с N-метил-N-фенилкарбодиимидами. При комнатной температуре в диметилформамиде происходит образование замещенных амидинотиомочевин **11**,



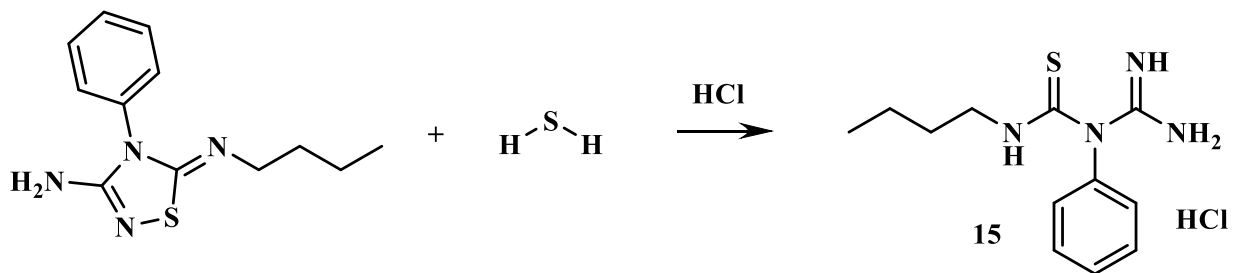
В работе [17] установлено, что использование дициандиамидов также приводит к амидинотиомочевине, т.е. в данном случае происходит замещение цианамидной группы на тиамидный фрагмент, сопровождающееся элиминированием молекулы фенилцианамида. В результате реакции образуется продукт **12**.

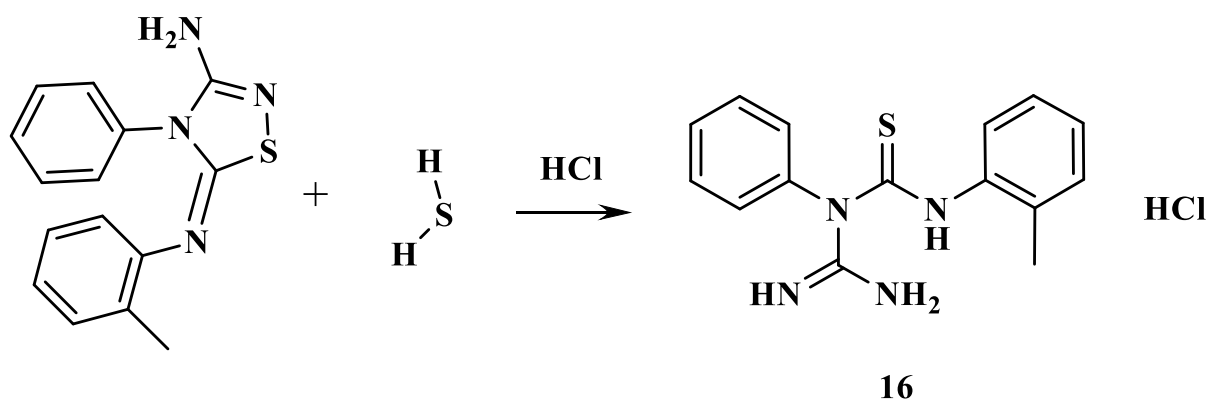


Из данных работ [18-19] следует, что под действием тионилхлорида тиомочевина **13** димеризуется с образованием соединения **14**.

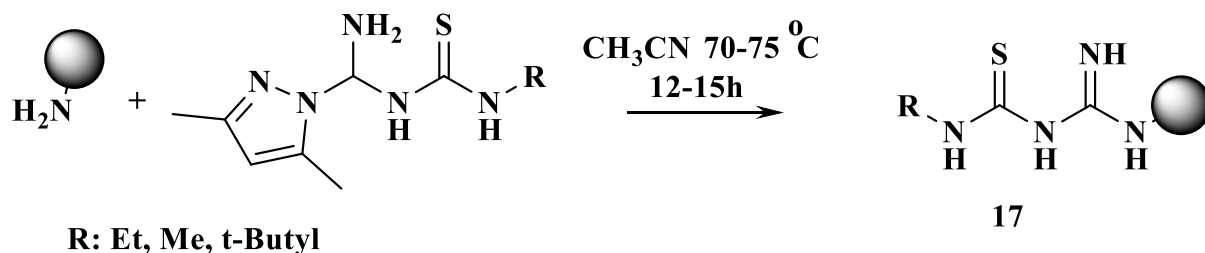


Еще один подход к получению фрагмента амидинотиомочевины основан на раскрытии тиadiaзольного цикла под действием соляной кислоты и сероводорода [20,21]. Продукты **15-16** содержат структурный фрагмент амидинотиомочевины.



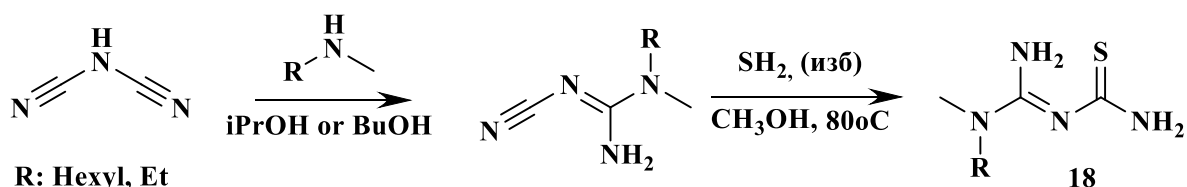


Другой подход для синтеза фрагмента амидинотиомочевины был исследован авторами работы [22]. Особенностью синтеза является проведение реакции на твердофазной полимерной подложке. При этом образуются замещённые амидинотиомочевины, закреплённые на полимерной подложке. Они используются в твёрдофазном синтезе для получения некоторых кетотиазолов.

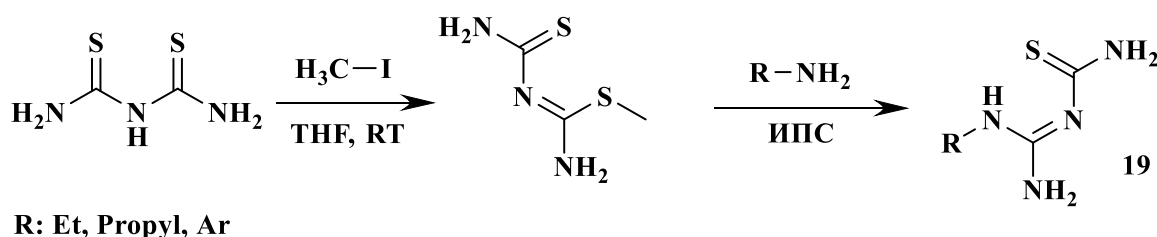


В реакции диметилпиразолиламидинотиомочевины с подложкой со свободной аминогруппой вытесняется диметилпиразол. Процесс протекает при нагревании в ацетонитриле.

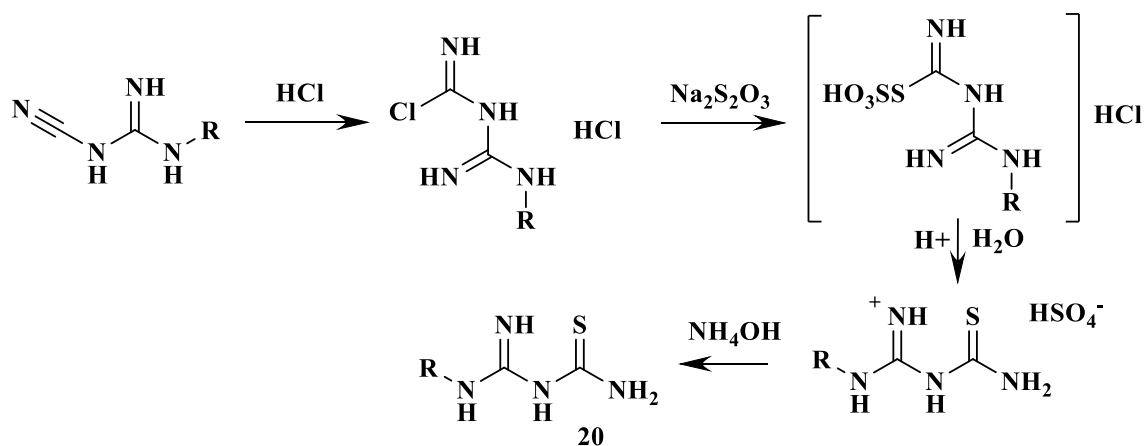
В [23] описан ряд многостадийных способов получения фрагмента амидинотиомочевины. Одним из них является модификация дицианамидом. На первой стадии субстрат взаимодействует с метилгексиламиноом, на второй стадии полученный цианогуанидин вводится в реакцию с сероводородом при кипячении в метаноле.



Другой способ основан на реакции замещения одного из атомов серы в молекуле дитиобимочевины. На первой стадии осуществляют алкилирование одного из атомов серы йодистым метаном, полученное моно S-алкилированное производное вводят в реакцию с алифатическим амином, в результате отщепляется молекула меркаптана, и образуются N-замещенные амидинотиомочевины.



Третий способ заключается в многостадийной обработке цианогванидинов неорганическими реагентами. Первоначально к дицианогванидинам добавляют 2 моль соляной кислоты, после этого обрабатывают полученный интермедиат раствором тиосульфата натрия, затем гидроксидом аммония. В результате получают N-замещенные амидинотиомочевины.

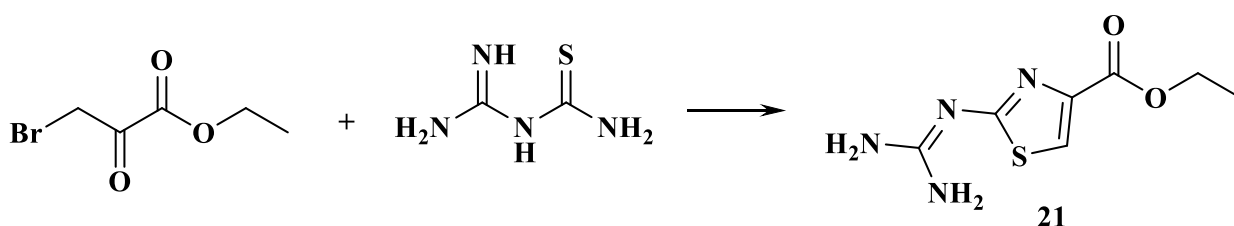


(a) R=H, (b) R=Me, (c) R=Et, (d) R=n-Pr, (e) R=i-Pr, (f) R=n-Bu

Таким образом, используя вышеописанные подходы, можно получать различные замещенные амидинотиомочевины.

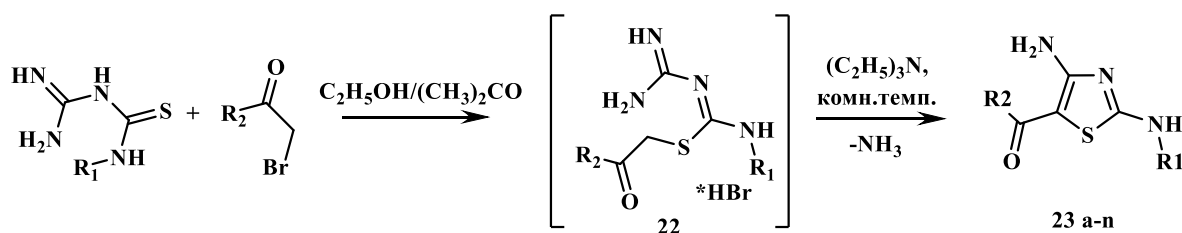
1.3 Превращения амидинотиомочевин

Одной из характерных для амидинотиомочевины является реакция с α -галогенкетонами. Одним из примеров таких реакций является синтез тиазола **21** из амидинотиомочевины по методу Ла-Маттина. Реакция протекает при кипячении реагентов в этаноле в течение трех часов [24-26]. При этом сложноэфирная группа, входящая в структуру субстрата во взаимодействии не участвует.



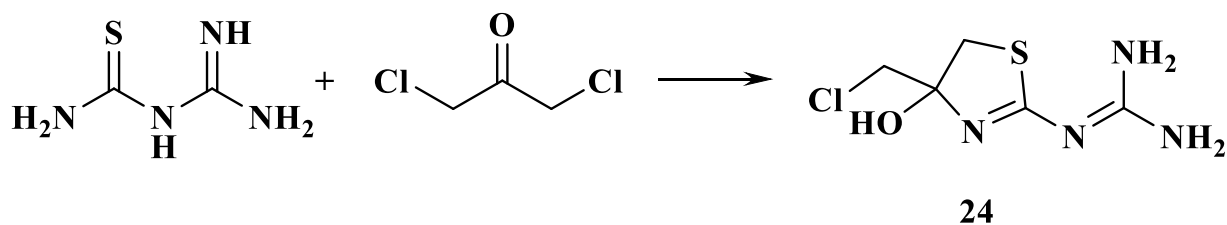
Авторами работ [27-31] было обнаружено, что введение заместителя в тиамидный фрагмент молекулы амидинотиомочевины меняет ход реакции. Реакция производных 1-амидино-3-арилтиомочевины с α -галогенкетонами проводилась в среде триэтиламина. Взаимодействие начинается с S-алкилирования с образованием интермедиата **22** и последующим замыканием цикла с участием вторичной аминогруппы и образованием тиазолов **23 a-n**.

В случае фенацилбромида с довольно хорошими выходами получают 4-амино-2-ариламино-5-бензоилтиазолы **23 a-d**. Другие α -галогенкетонны реагируют аналогично, и производные **23 e-h** на их основе получают также с хорошими выходами. Были сделаны попытки провести аналогичную реакцию с замещенной амидинотиомочевинной. В результате из производных 1-алкил-3-амидинотиомочевины были получены 2-алкиламино-4-аминотиазолы **23 i-n**. Триэтиламин в данном процессе играет роль акцептора бромоводорода.

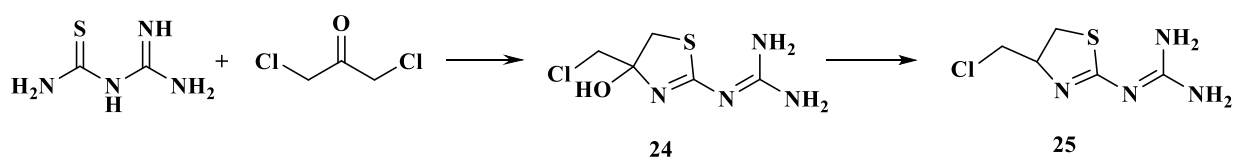


- (a) R1=Ph R2=Ph; (b) R1=(4-Me)-Ph R2=Ph; (c) R1=(3-Me)-Ph R2=Ph; (d) R1=(4-OMe)-Ph R2=Ph;
 (e) R1=(4-Me)-Ph R2=(4-Me)-Ph; (f) R1=(4-Cl)-Ph R2=(4-Cl)-Ph; (g) R1=(4-Me)-Ph R2=(4-Br)-Ph;
 (h) R1=Ph R2=Me; (i) R1=Me R2=Ph; (k) R1=Et R2=Ph; (l) R1=n-Pr R2=Ph; (m) R1=i-Pr R2=Ph; (n) R1=Et R2=Me

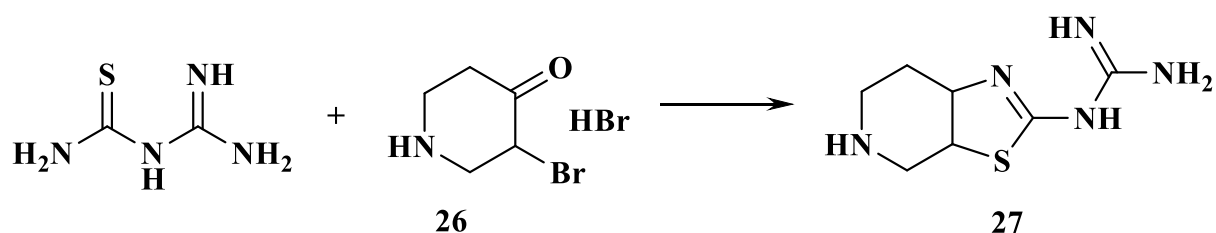
Авторами работы [32] была исследована реакция амидинотиомочевины с 1,3-дихлорацетоном. Атом серы, как наиболее нуклеофильный, первым вступает во взаимодействие с субстратом с образованием S-алкилпроизводного амидинотиомочевины. Образовавшийся таким образом интермедиат подвергается внутримолекулярной циклизации с замыканием дигидротиазольного цикла, дальнейшей дегидратации и образования тиазольного цикла не происходит. В результате получают N-(4-гидрокси-4-хлорметил-4,5-дигидротиазол-2-ил)-гуанидин **24**.



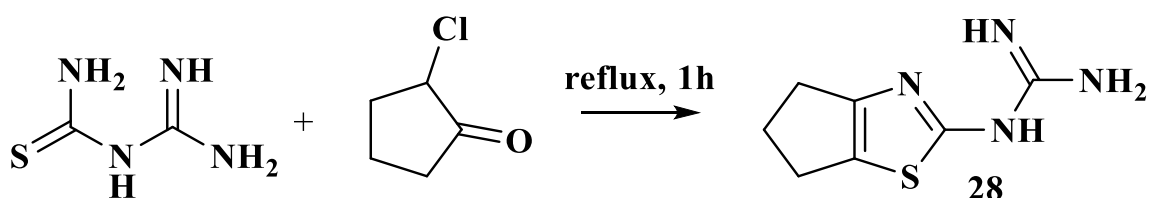
Авторами [33] сообщается, что при проведении данной реакции в жестких условиях в более высококипящих растворителях происходит дегидратация в молекуле соединения **24** и наблюдается формирование 4-хлорметилтиазол-2-илгуанидина **25**.



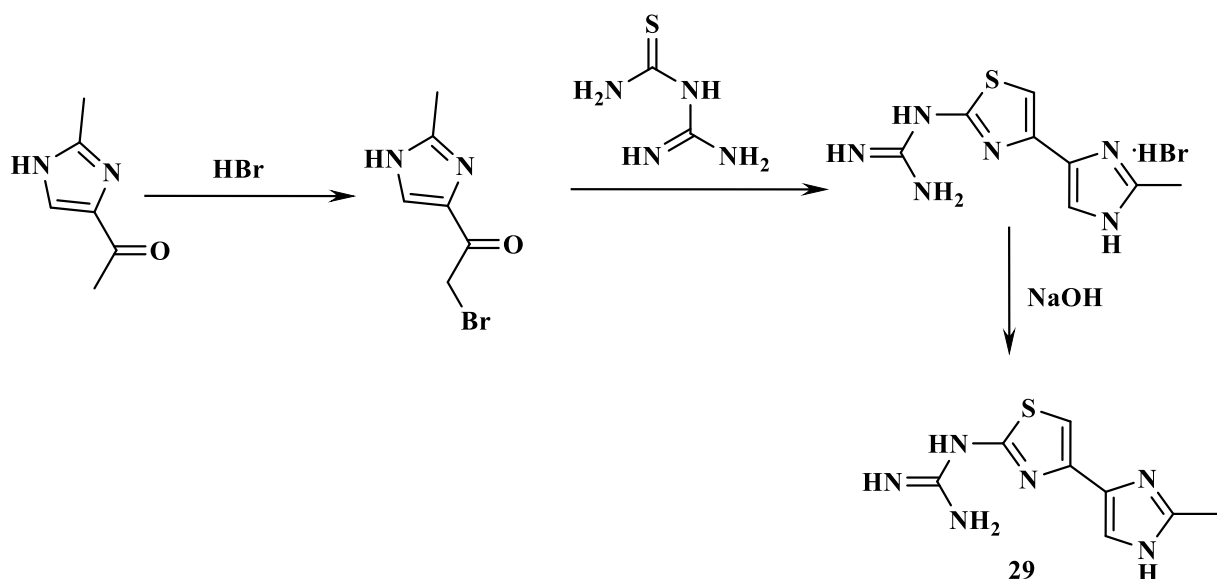
В работе [34] изучено взаимодействие амидинотиомочевины с циклическим α -галогенкетонем 3-бромпиперидин-4-оном **26**, реагирующего в виде гидробромида. По аналогии с предыдущим примером реакция протекает в две стадии: алкилирование и последующее нуклеофильное присоединение аминогруппы к атому углерода карбонильной группы. Продуктом реакции является N-(4,5,6,7-тетрагидро[1,3]тиазоло[5,4-с]пиперидин-2-ил)гуанидин **27**.



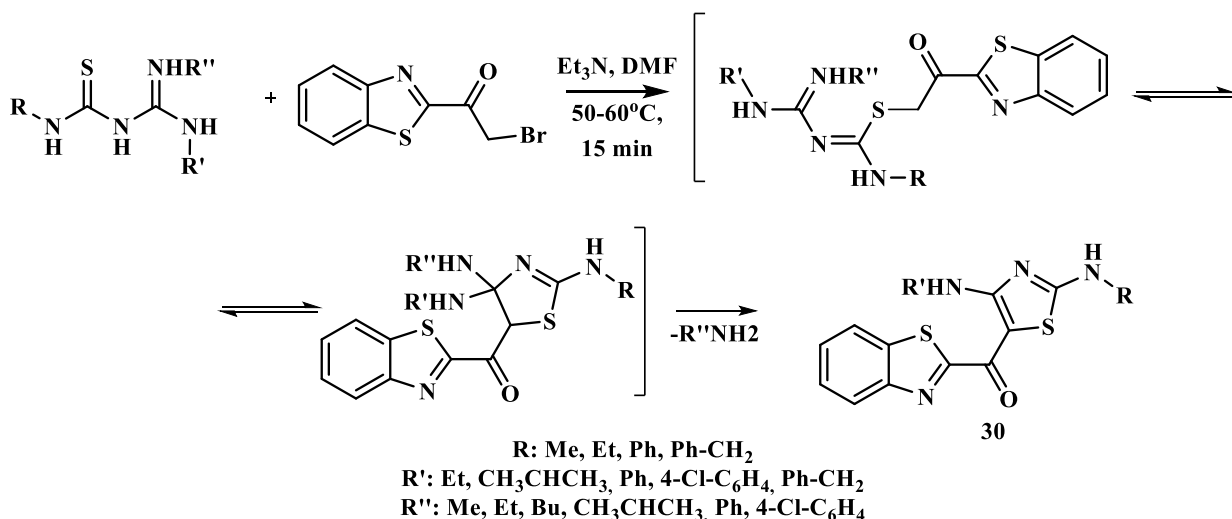
Подобное превращение описано авторами [35]. В качестве галогенкарбонила был использован хлорциклопентанон, использование которого также приводило к формированию тиазольного цикла, конденсированного с циклом циклопентана. Целевая структура **28** выделена в форме гидрохлорида.



В работах [36-38] были изучены методы получения 2-гуанидино-4-(2-метил-4-имидазолил)тиазола **29**. На первой стадии синтеза происходит бромирование 2-метил-4-ацетилимидазола, полученный 2-метил-4-(бромацетил)имидазол вводится в реакцию с амидинотиомочевинной. В результате получают гидробромид 2-гуанидино-4-(2-метил-4-имидазолил)тиазола, который при обработке водным раствором гидроксида натрия превращается в 2-гуанидино-4-(2-метил-4-имидазолил)тиазол **29**.

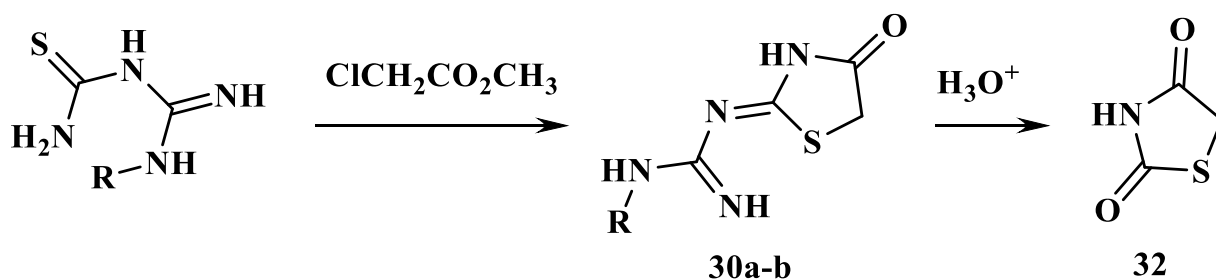


Однако, подобное взаимодействие, исследованное авторами [39], может протекать иначе в случае использования в качестве субстрата алкилзамещенных производных амидинотиомочевины в среде диметилформаида в присутствии триэтиламина. При взаимодействии с 2-(2-бromoацетил)бензотиазолом происходит элиминирование молекулы алкиламина с образованием соответствующих бензотиазол-2-илтиазол-5-илметанонов **30**.



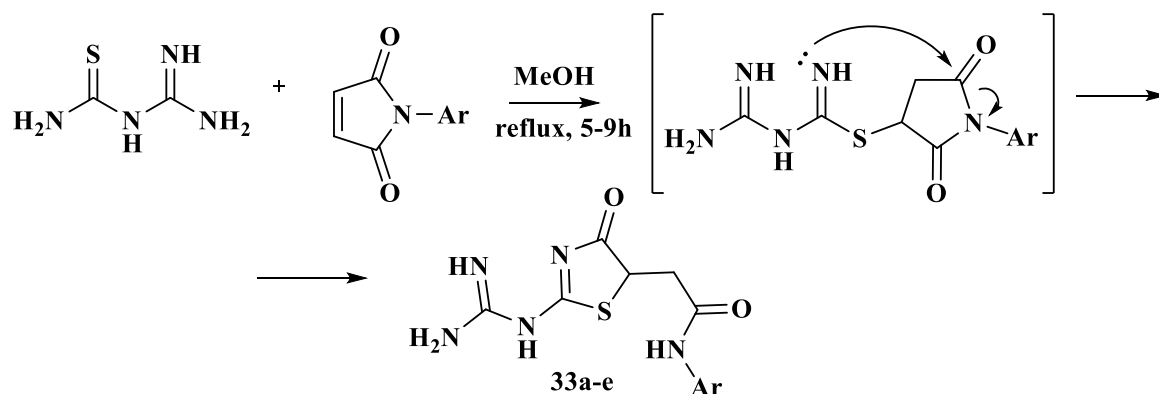
Из литературных данных [40] известно, что бигуаниды реагируют с этилхлорацетатом с образованием 2,4-диамино-6-хлорметил-1,3,5-триазинов. С другой стороны, тиомочевина и ее производные реагируют с хлоруксусной кислотой с образованием тиазолидонов. Поскольку в структуре

амидинотиомочевины присутствуют как амидиновый, так и тиаамидный фрагменты, реакция амидинотиомочевины и ее производных с этилхлорацетатом представляет особый интерес. Авторами исследования [41] было установлено, что при простом выдерживании смеси эквимольных количеств соответствующей замещенной амидинотиомочевины и метилхлорацетата при комнатной температуре в среде метанола в течение двух суток образуются тиазолы **31a-b**. При обработке веществ **31** водным раствором соляной кислоты происходит гидролиз эндоциклической имидной связи с отщеплением молекулы замещенного гуанидина и образованием 2,4-тиазолидиндиона **32**.



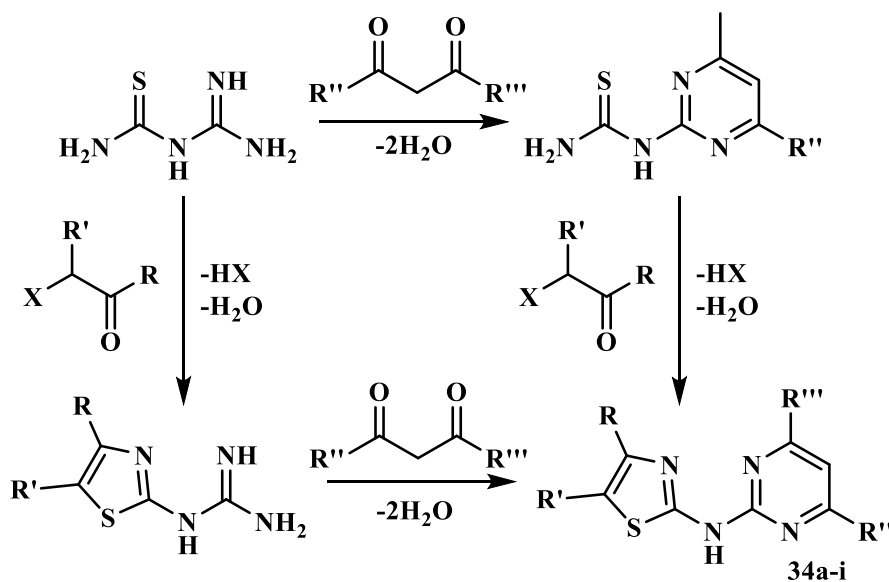
(a) R=H; (b) R=p-CH₃OC₆H₄

Авторами [42] изучено взаимодействие арилмалеимидов и амидинотиомочевины. Оно протекает при кипячении исходных реагентов в метаноле в течение 5–9 ч. Вероятно, на первой стадии протекает присоединение наиболее нуклеофильного атома серы к активированной двойной связи *N*-арилмалеимида, на второй – рециклизация сукцинимидного цикла под действием нуклеофильного атома азота иминогруппы с образованием тиазолинонов **33a-e**. Структура соединений доказана также методом спектроскопии ЯМР¹³C.



Ar: 3,4-Cl₂-C₆H₃, 4-F-C₆H₄, Ph, 4-CH₃-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄

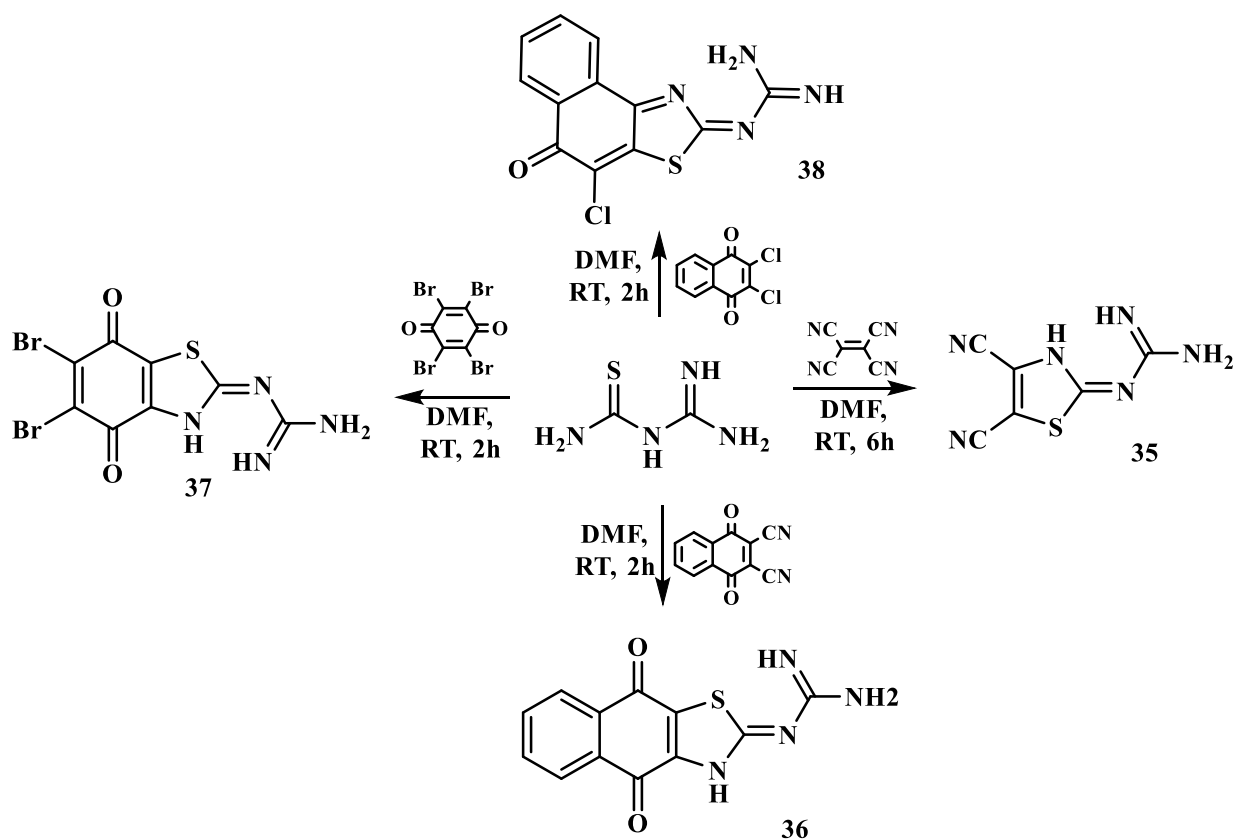
Коллективом немецких ученых проведено исследование [43] возможности построения гетероциклических ансамблей на основе молекулы амидинотиомочевины. Установлено, что последовательным взаимодействием амидинотиомочевины с дикарбонильными соединениями и галогетонами можно получать тиазол-2-илпиримидин-2-иламины **34a-i**. Сообщается, что изученные превращения селективны, образование целевых структур возможно по двум альтернативным маршрутам.



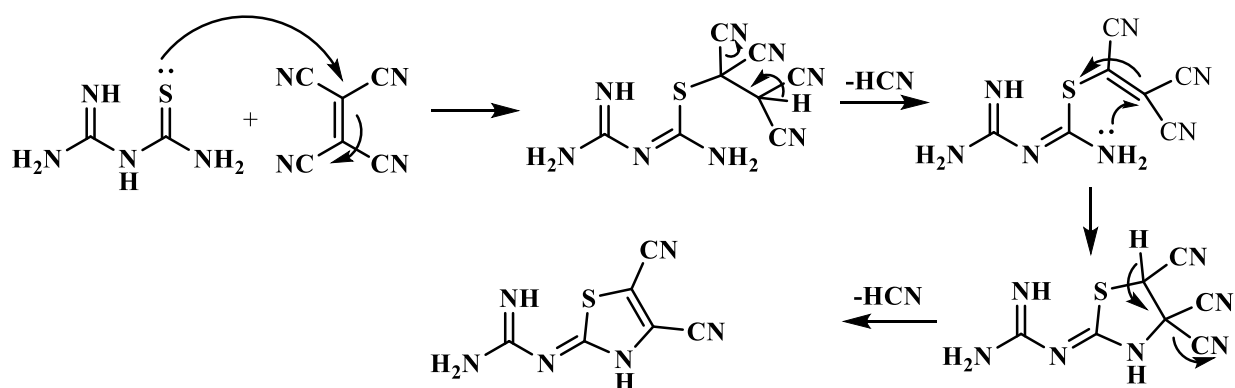
R: CH₃, H, Ph, 4-Cl-C₆H₄; R': H, CH₃, COOEt; R'': CH₃, OEt

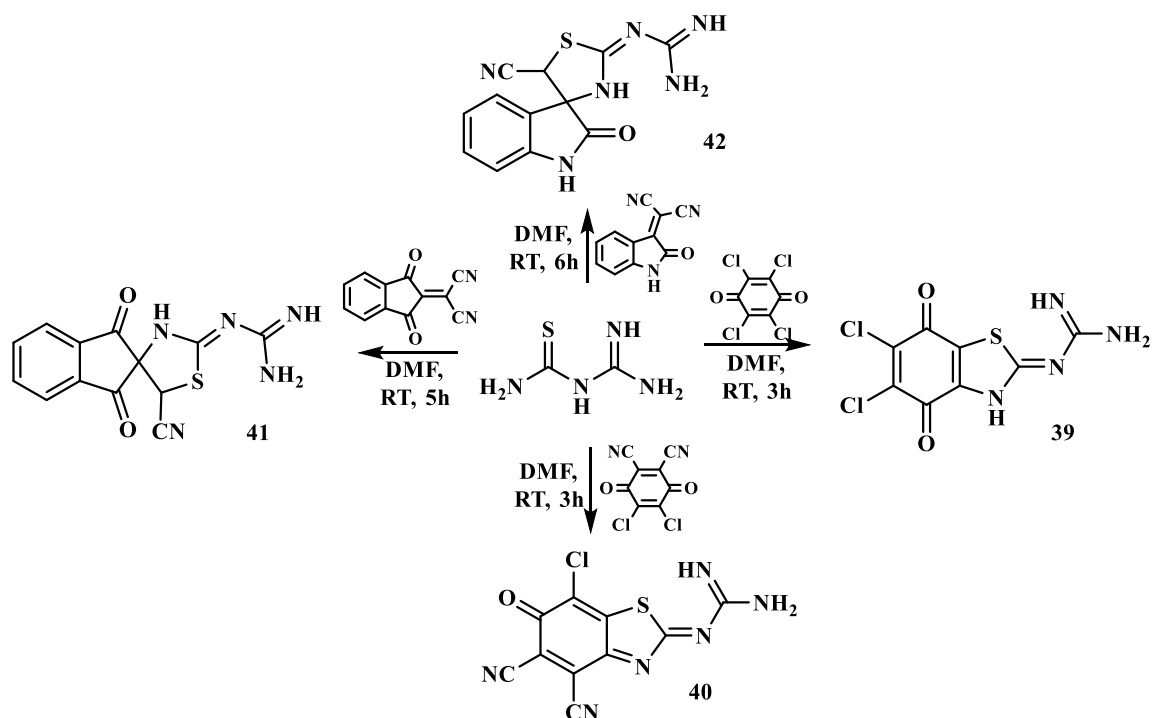
Авторами [44] сообщается ряд эффективных процедур для синтеза производных тиазола с помощью реакций N-амидинотиомочевины с π-акцепторами. В результате при взаимодействии с 1,1,2,2-тетрацианоэтиленом, 2,3-

дициано-1,4-нафтохиноном, 2,3,5,6-тетрабром-1,4-бензохиноном, 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном получена серия производных тиазола.

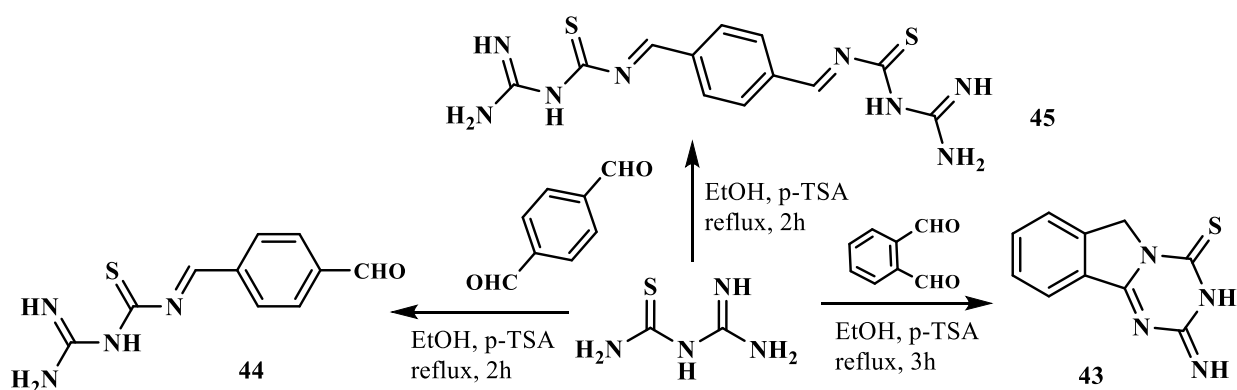


Установлено, что при взаимодействии амидинотиомочевины с 1,1,2,2-тетрацианоэтиленом в ДМФА при комнатной температуре образуется синий промежуточный комплекс, и начинает осаждаться красновато-коричневый осадок. После завершения реакции (контролируется ТСХ) продукт фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана с получением дицианпроизводного тиазол-2-илгуанидина **35**. Предположен вероятный механизм подобного взаимодействия.



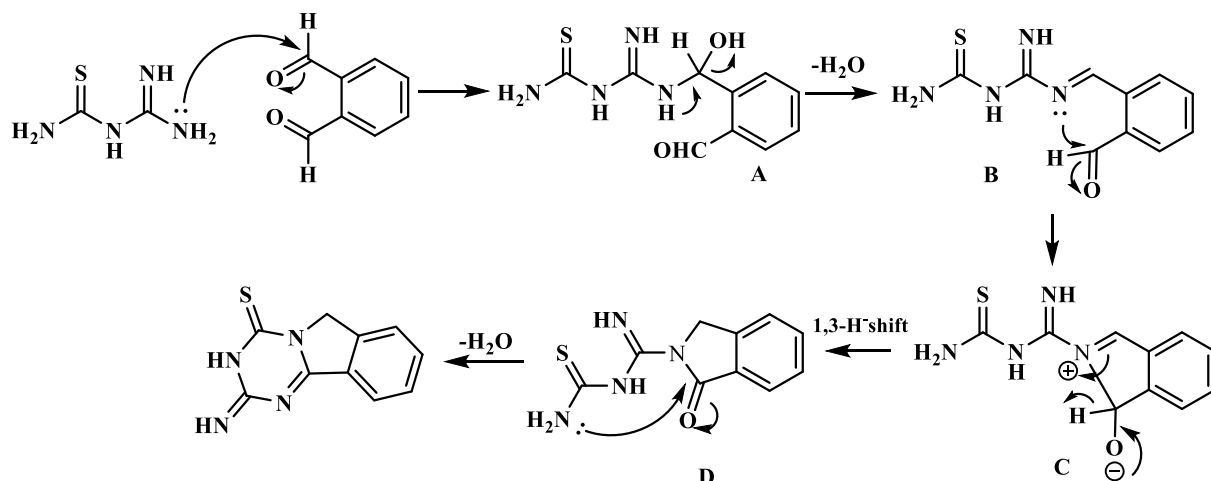


Наряду с исследованиями образования тизолов на основе амидинотиомочевины авторами изучено ее взаимодействие с о-фталальдегидом при кипячении в этаноле, которое приводило к образованию производного триазиноизоиндола **43**. Структура продукту присвоена на основе спектральных данных и элементного анализа.

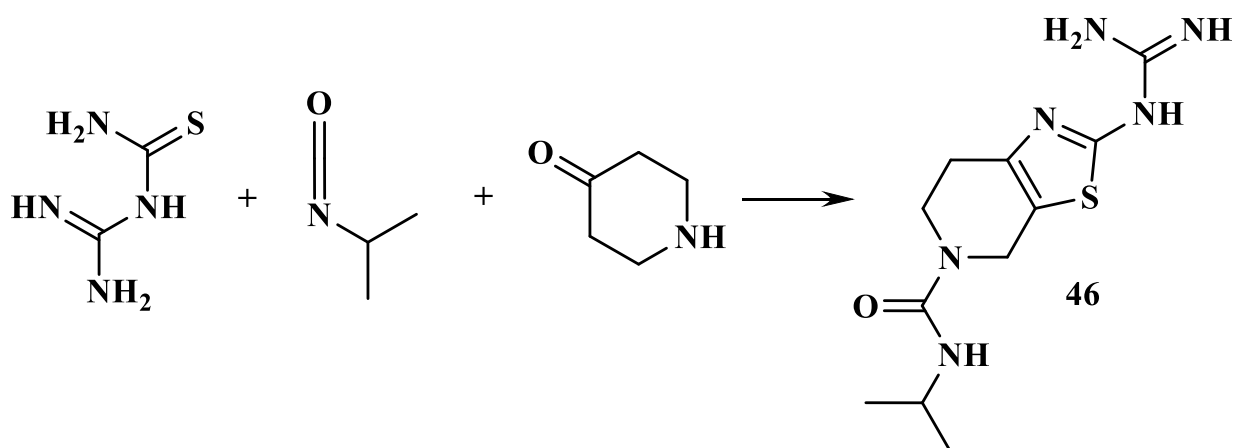


В этом случае предполагается, что на первой стадии реакции аминогруппа атакует один из формильных атомов углерода своей несвязанной электронной парой, что приводит к образованию промежуточного соединения **A**, которое дает азометин **B** после потери молекулы воды. Атом азота азометина атакует своей неподеленной парой электронов атом углерода второй формильной группы с

образованием циклоаддукта **C**, который претерпевает перегруппировку в результате 1,3-гидридного сдвига с образованием аддукта **D**, который пригоден для атаки второй аминогруппой с образованием конечного продукта **43** после эллиминирования другой молекулы воды.

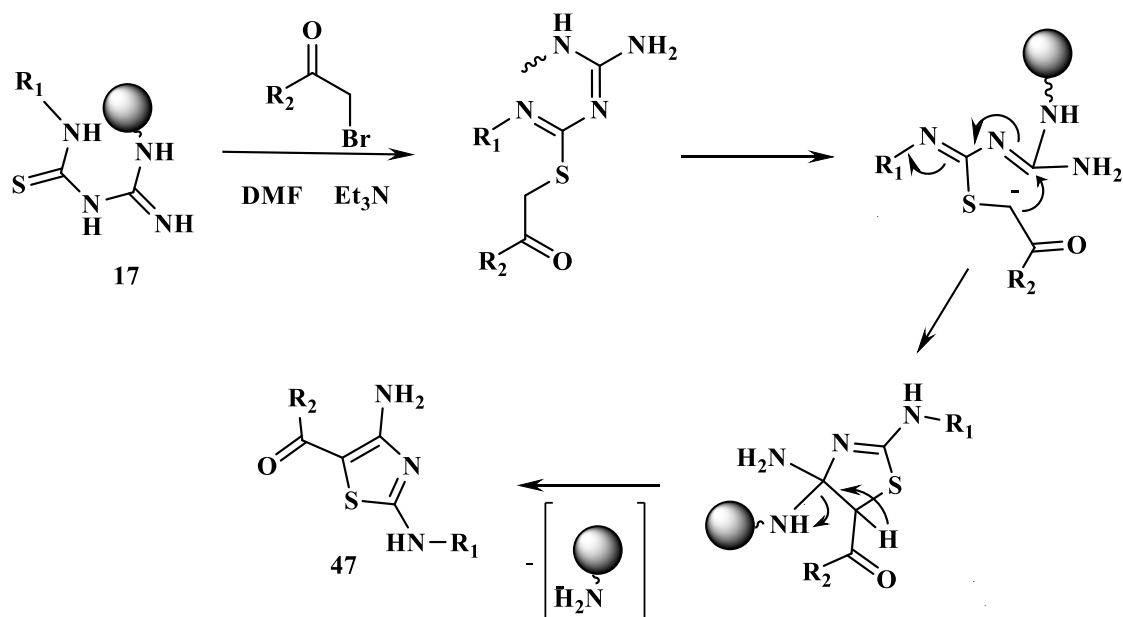


При взаимодействии амидинотиомочевины с изоцианатом и 3-хлорпиперидоном-4 происходит ацилирование атома азота изоцианатом в молекуле пиперидона, дальнейшая гетероциклизация с амидинотиомочевинной протекает по вышеописанной схеме.



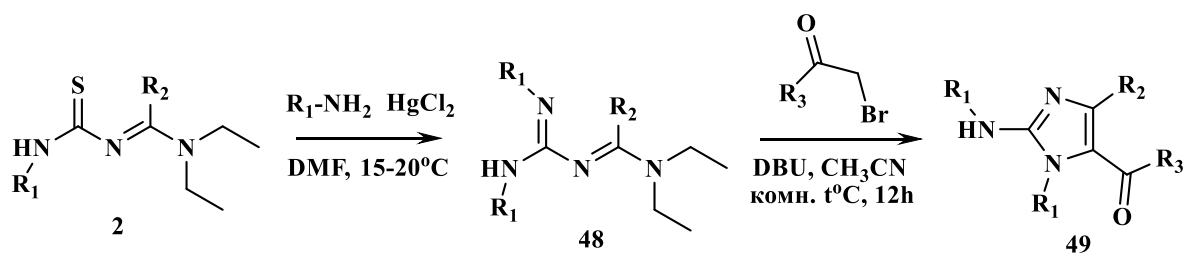
Авторами работы [21] был исследован способ твёрдофазного синтеза кетотиазолов. При этом первым этапом синтеза является получение амидинотиомочевины **17**, связанной с полимерной подложкой через атом азота

амидинового фрагмента. Амидинотиомочевина **17** вступает во взаимодействие с различными α -галогенкетонами. Данная реакция осуществлялась в среде диметилформаида (DMF), при этом на первой стадии происходит S-алкилирование тиомочевины, а затем происходит замыкание тиазольного цикла и удаление подложки.



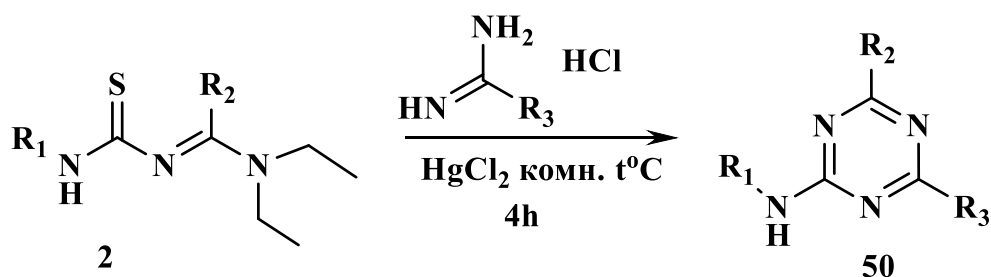
(a) R_1 =Ph, R_2 =Ph; (b) R_1 =4-Cl-Ph, R_2 =Ph; (c) R_1 =4-Me-Ph, R_2 =Ph; (d) R_1 =4-OMe-Ph, R_2 =Ph; (e) R_1 =Ph, R_2 =4-Cl-Ph; (f) R_1 =Ph, R_2 =2-C₁₀H₇; (g) R_1 =4-Cl-Ph, R_2 =Индол-3-ил; (h) 4-Cl-Ph, R_2 =Кумарин-3-ил

Группа учёных исследовала реакции получения арил-2-ариламино-4-алкил(фенил)имидазолов из амидинотиомочевины [45]. В основе данного синтеза лежит замещение атома серы в молекуле амидинотиомочевины **2** с образованием соединения **48** под действием монозамещенных аминов в присутствии хлорида ртути в диметилформаида. Затем при взаимодействии с α -галогенкетонами в ацетонитриле, диазабициклоундецене (DBU) при комнатной температуре происходит замыкание имидазольного цикла **49**.



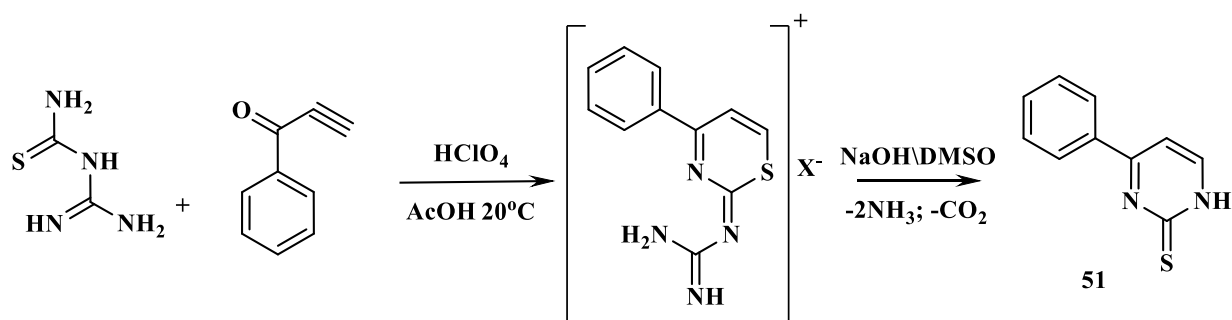
R_1 : Ph, Ph-Me; R_2 : Et, n-Bu; R_3 : Ph, Ph-OMe (π), Me

Авторы работы [22] исследовали процессы, основанные на взаимодействиях, замещённых амидинотиомочевин **2** с различными гуанидинами. При этом, как и в предыдущем случае, на первой стадии в присутствии хлорида ртути происходит замещение серы, затем замыкается триазиновый цикл **50**.

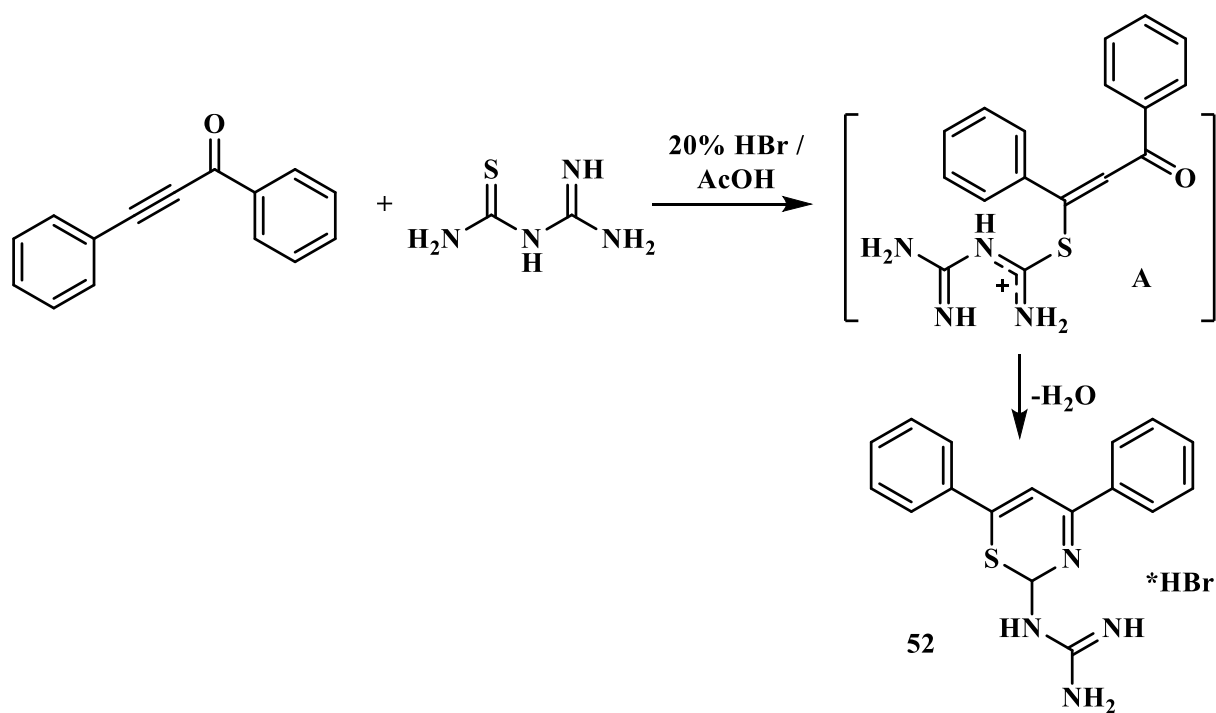


R_1 : Ph, Ph-Me; R_2 : Et, n-Bu; R_3 : Me, Et, Ph

Группой авторов в работе [46] описано взаимодействие амидинотиомочевины с бензоилацетиленом. Взаимодействие осуществляется в ледяной уксусной кислоте при 20°C с добавлением HClO_4 . При этом на первой стадии происходит циклизация по тиамидному фрагменту с образованием тиразинов. При обработке последних с NaOH в ДМСО протекает гидролиз гуанидина с перегруппировкой аминотиазина в пиримидинтион **51**.

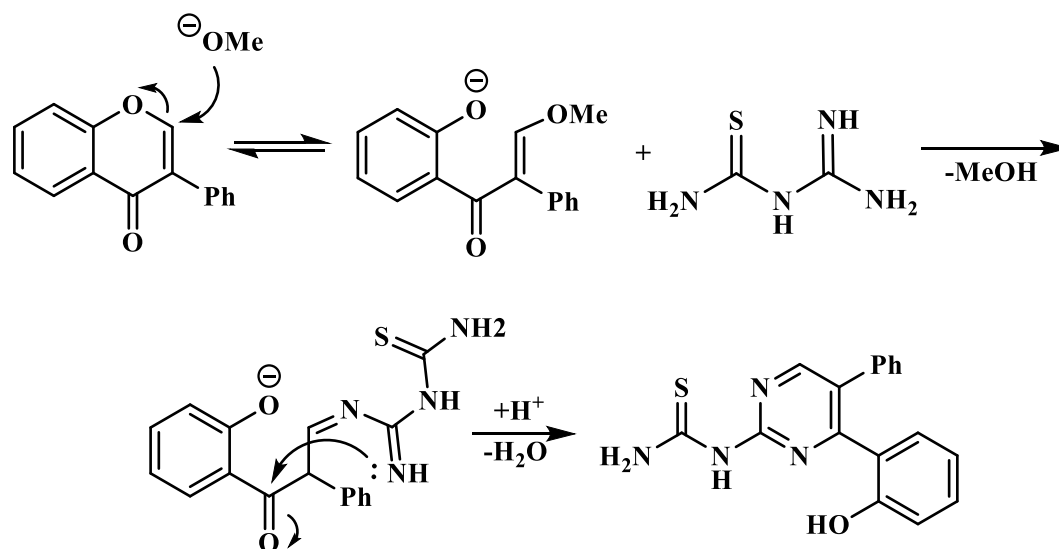


Авторами [47] исследовано взаимодействие 1-бензоил-2-фенилацетилена с амидинотиомочевинной. При 20°C в ледяной уксусной кислоте, насыщенной 20% HBr, с высокой хемоселективностью был получен (4,6-дифенил-2Н-1,3-тиазин-2-илиден)-гуанидин в форме гидробромида. Предположительно, реакция начинается с нуклеофильной атаки атома серы тиомочевинны на электронодефицитный β-атом углерода молекулы ацетилена. Последующая атака атома азота на карбонильный атом углерода в промежуточной изотиурониевой соли А сопровождается закрытием 1,3-тиазинового цикла и элиминированием молекулы воды.



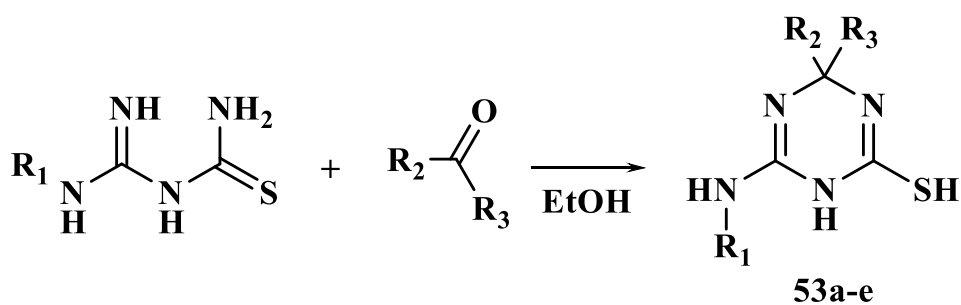
Авторами работы [48] исследована реакция циклоконденсации изофлавонов с амидинотиомочевинной. Было обнаружено, что процесс получения целевых пиримидин-2-илтиомочевин катализируется основаниями. Мониторинг условий проведения реакции показал, что использование 3 эквивалентов MeONa оказался наиболее эффективным для этой циклоконденсации. Из испытанных растворителей (MeOH, EtOH, THF, MeCN, BuOH и DMF) MeOH оказался наиболее подходящим. Найдено, что использование избытка амидинотиомочевинны также положительно сказывалось на выходах данного

превращения. В результате получена серия 1-(4,5-дифенилпиримидин-2-ил) тиомочевины.



Первой стадией данного взаимодействия является раскрытие кольца изофлавонов при кипячении в присутствии основания с образованием промежуточного α,β -ненасыщенного кетона [49]. Последующая атака первичной аминогруппы амидинотиомочевины β -атома углерода приводит замыканию цикла между вторичной аминогруппой и атомом углерода карбонильного фрагмента.

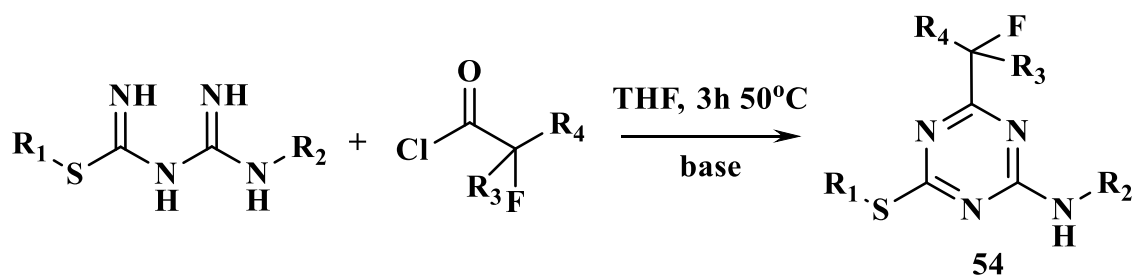
В работе [50] авторами было изучено взаимодействие производных амидинотиомочевины с некоторыми алифатическими альдегидами, а также с ацетоном, в результате чего были получены 6-амино-4-меркапто-2-замещенные 1,2-дигидро-1,3,5-триазины **53a-e**. В данном случае в реакции участвует N2,N4-бинуклеофильный центр молекулы амидинотиомочевины.



(a) $R_1=\text{Ph}$, $R_2=i\text{-Pr}$, $R_3=\text{H}$; (b) $R_1=4\text{-(MeO)Ph}$, $R_2=i\text{-Pr}$, $R_3=\text{H}$;
 (c) $R_1=\text{Ph}$, $R_2=R_3=\text{Me}$; (d) $R_1=4\text{-(MeO)Ph}$, $R_2=R_3=\text{Me}$; (e)
 $R_1=4\text{-ClPh}$, $R_2=R_3=\text{Me}$

Авторами работы найдено, что оптимальными условиями является кипячение эквимольных количеств N-замещенных амидинотиомочевин и соответствующего альдегида в этиловом спирте в течение трех часов, в результате чего удалось получить продукты **53a-e** с относительно хорошими выходами. Аналогично протекает реакция и с ацетоном.

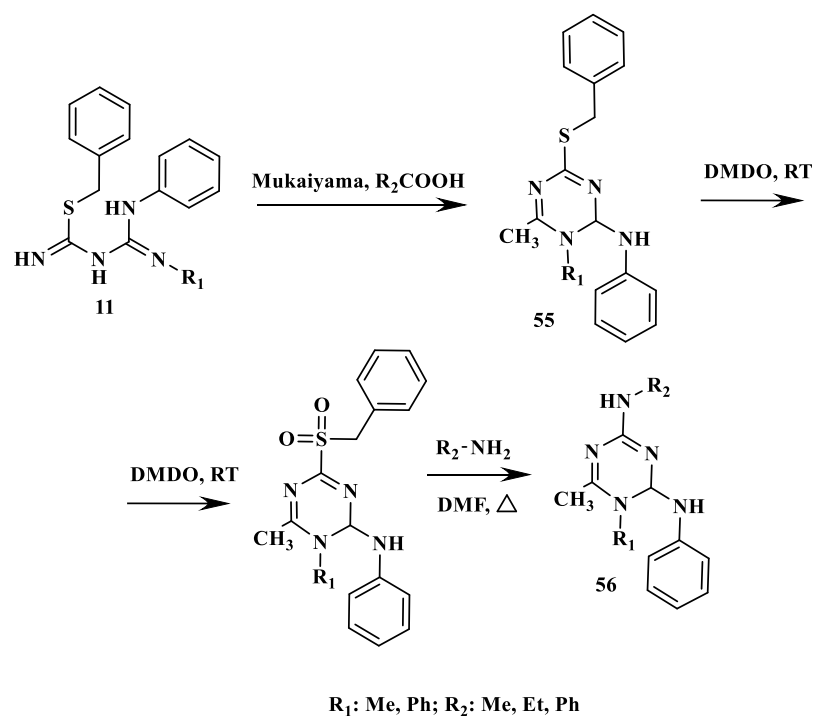
Авторы работы [51] исследовали взаимодействие дизамещенных амидинотиомочевин с хлорангидами галогенкарбоновых кислот. Взаимодействие протекало в тетрагидрофуране в присутствии органических или неорганических оснований. В результате получали соединения **54**, содержащие в своей структуре замещенный триазиновый цикл.



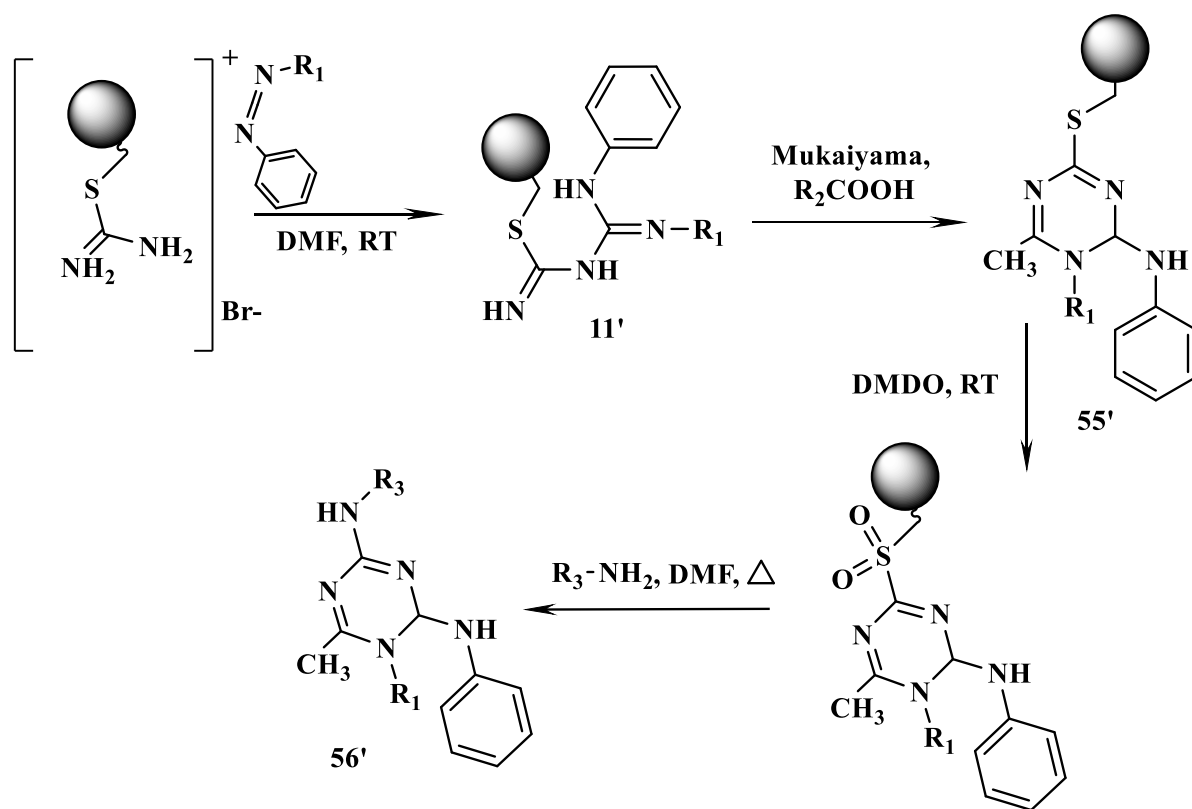
$R_1: \text{Ph}, (\text{CH}_3)_2\text{CH}, \text{Et}$; $R_2: \text{Me}, \text{Ph}, \text{Ph-Me (m)}$; $R_3: \text{Me}, \text{Et}, t\text{-Butyl}, \text{F}$; $R_4: \text{Et}, \text{Me}, \text{F}$

Замещенные амидинотиомочевины **11**, получаемые в рамках исследования, описанного авторами [16], подвергают дальнейшей циклизации карбоновыми кислотами в присутствии реактива Мукаямы без дополнительной очистки

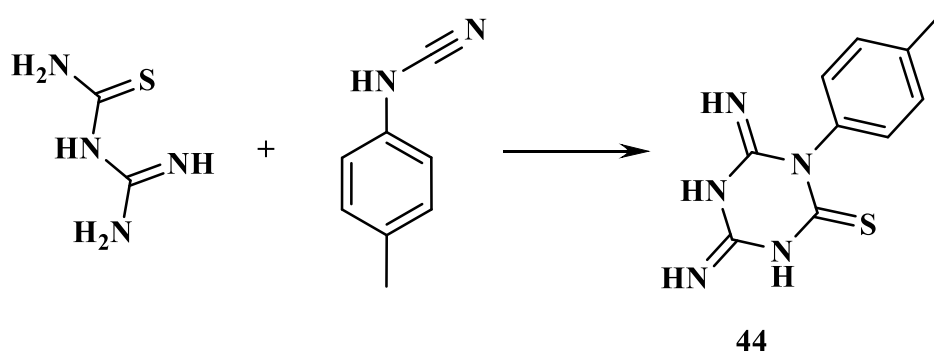
амидинотиомочевин. Полученный замещенный дигидротриазин вводят в реакцию окисления диметилдиоксираном при комнатной температуре, к образующемуся *in situ* сульфопроизводному добавляют алифатические амины. При кипячении смеси в диметилформамиде происходит замещение сульфогруппы на аминогруппу.



Помимо этого авторами исследован способ получения веществ группы **56** с применением твердофазного синтеза на полимерных подложках.



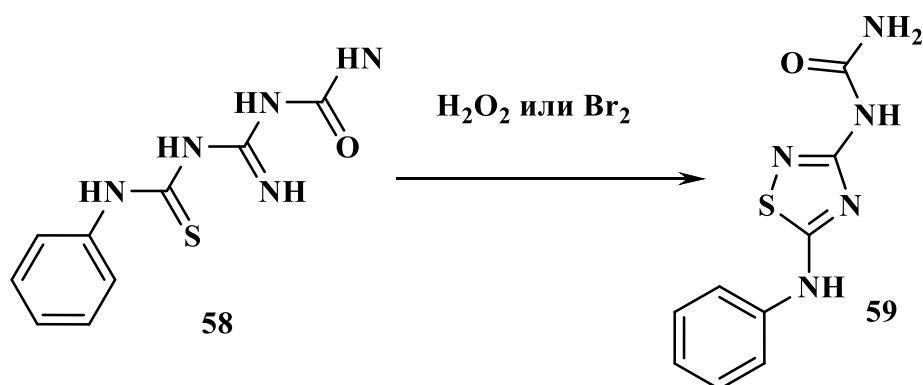
В работе [52] изучена реакция между амидинотиомочевинной и (4-метилфенил)цианамидом.



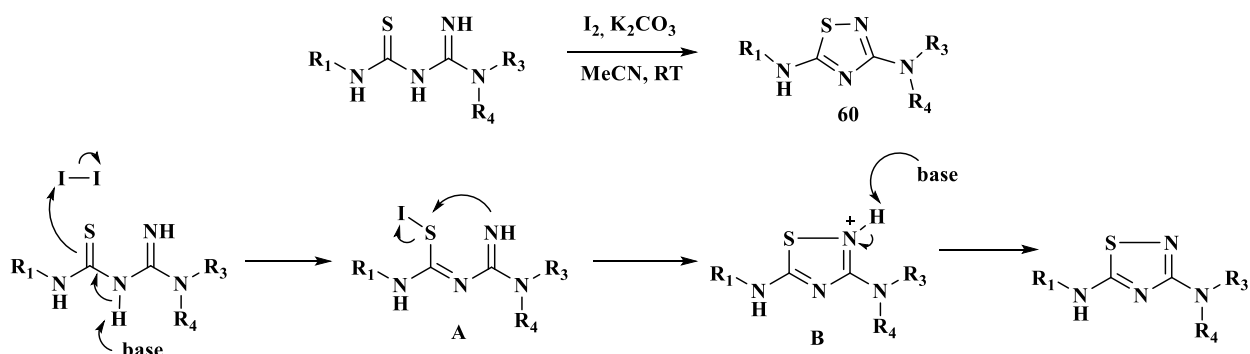
На первой стадии протекает присоединение концевой аминогруппы амидинотиомочевинной к нитрильной группе цианамидом, на второй стадии – гетероциклизация с отщеплением молекулы аммиака с образованием 4,6-диимино-1-(4-метилфенил)-1,3,5-триазин-2-тиона **57**.

1.4 Реакции окислительной гетероциклизации

Амидинотиомочевина и её производные вступают в реакции с окислителями с образованием тиадиазолов. Например, авторами [53-55] найдено, что замещенные амидинотиомочевины **58** под действием перекиси водорода или Br_2 подвергаются внутримолекулярной окислительной гетероциклизации с образованием производных тиадиазола **59**.

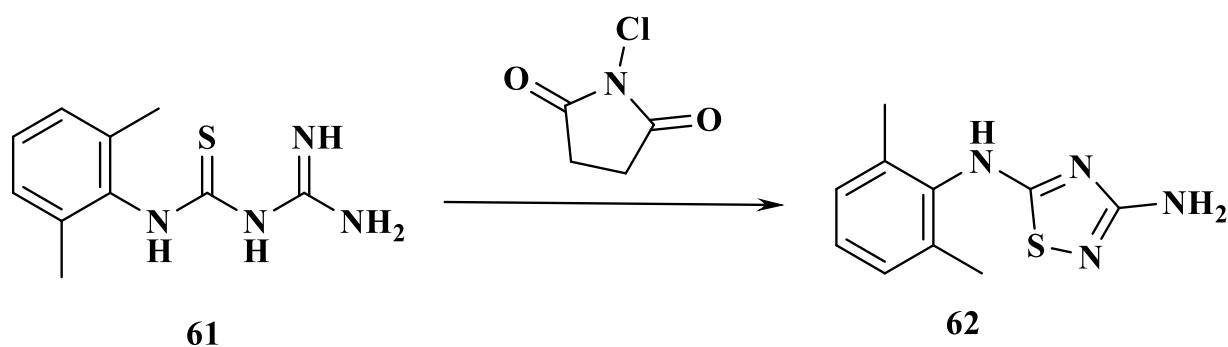


Подобная циклизация изучена авторами [56]. Предполагается, что образование тиадиазола **60** происходит по следующему механизму: на первой стадии протекает основнокатализируемое окислительное йодирование субстрата. Затем связь S-I в йоиде **A** разрывается, и образуется ион-аммония **B** посредством $\text{S}\text{N}_2'$ -циклизации и образования новой N-S-связи. Наконец, последующее депротонирование основанием дает 5-амино-1,2,4-тиадиазол **60**.

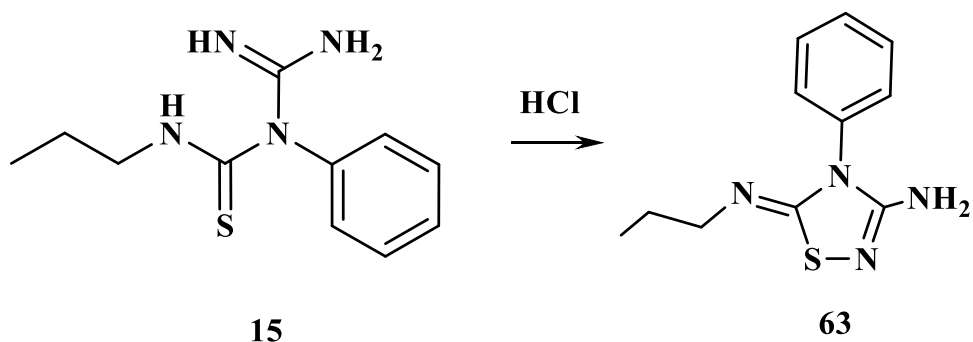


Авторами работы [57] были выявлены более совершенные методы получения целевых продуктов окисления амидинотиомочевины перекисью водорода с большими выходами. Установлено, что увеличение концентрации перекиси приводит к существенному загрязнению продукта, поэтому данный процесс целесообразнее осуществлять при аналитическом контроле за ходом синтеза, а также с использованием перекиси с концентрацией 26%.

Авторами работы [58] найдено, что замещённая амидинотиомочевина **61** под действием N-хлорсукцинимид также подвергается реакции окислительной гетероциклизации с образованием тиadiaзола **62**.



Из работы [19] следует, что реакции окислительной гетероциклизации производных амидинотиомочевины **15** протекают с образованием производных тиadiaзола. В данном случае реакция протекает при длительном кипячении в соляной кислоте.



Таким образом замещённые амидинотиомочевины обладают существенным синтетическим потенциалом и могут быть использованы для получения широкого спектра гетероциклических соединений.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Продолжающееся в настоящее время бурное развитие синтетической органической химии обусловлено, в основном, необходимостью поиска новых соединений с оригинальной структурой, обладающих комплексом прогнозируемых свойств. Особенно велика потребность в таких соединениях у фармацевтической промышленности.

Кроме этого, до настоящего времени актуальными остаются проблемы, связанные с разработкой новых методов и реакций, позволяющих осуществлять направленный синтез новых гетероциклических систем. При этом одной из ключевых проблем конструирования новых и труднодоступных гетероциклических систем является выбор доступных субстратов, обладающих большими препаративными возможностями. К таким субстратам относится амидинотиомочевина, содержащая в своей структуре множество нуклеофильных реакционных центров, что позволяет синтезировать на ее основе широкий спектр гетероциклических систем.

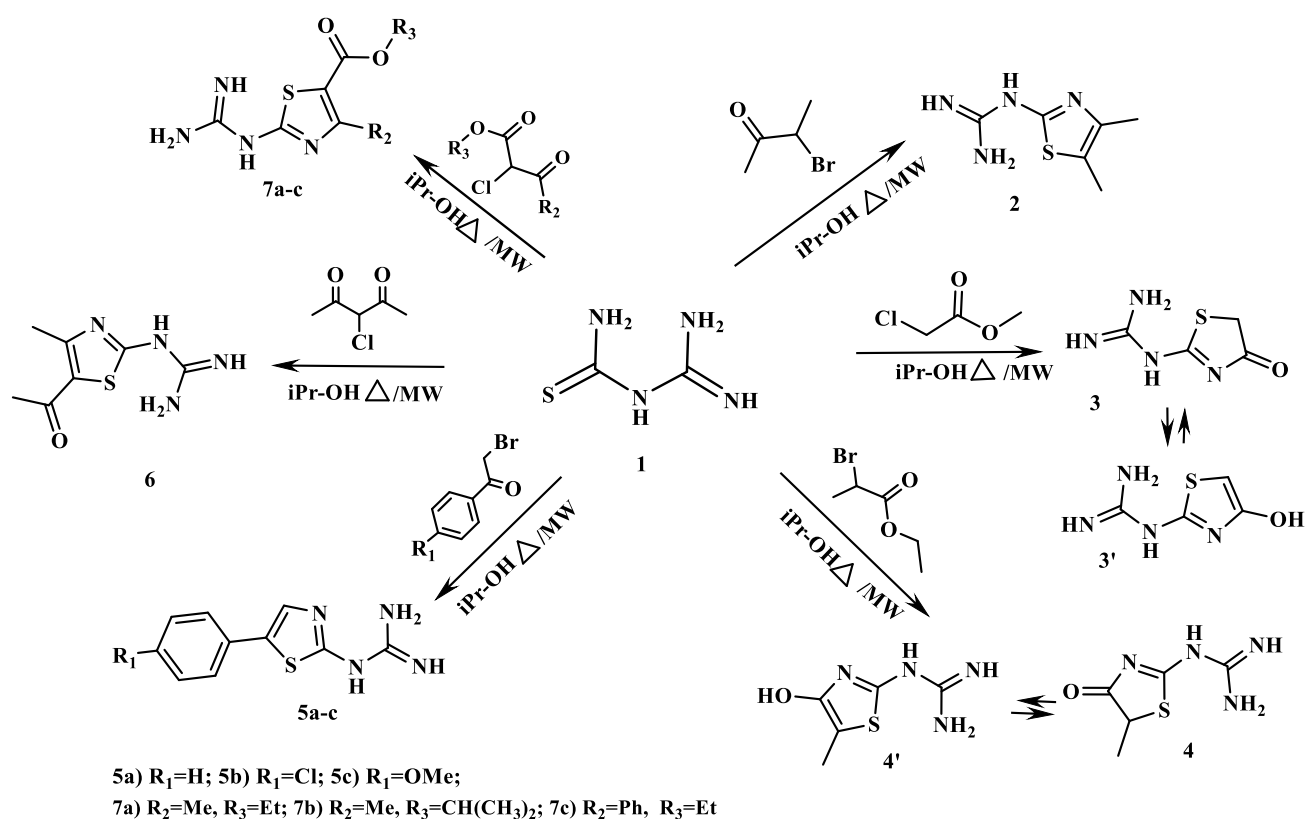
2.1 Синтез моноциклических гетероциклических систем

2.1.1 Синтез тиазол-2-илгуанидинов

Производные тиазола обладают широким спектром биологической активности, так некоторые бензотиазол-2-илгуанидинотиазол-4-карбоксамиды проявляют противоопухолевую активность [59]. Ряд 2-гуанидино-4-пиридинилтиазолов показали высокую антигистаминную активность и, соответственно, могут быть использованы в качестве противоязвенных препаратов, а также при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта [60].

Широко изучены реакции незамещенной амидинотиомочевины с α -галогенкарбонильными соединениями [43, 61]. Данное взаимодействие затрагивает концевой тиоамидный фрагмент молекулы амидинотиомочевины, при этом на первой стадии происходит *S*-алкилирование молекулы амидинотиомочевины согласно механизму, описанному впервые Ганчем [62]. На второй – нуклеофильное присоединение карбонильной группы к аминогруппе с замыканием тиазольных циклов.

Нами исследовано взаимодействие гуанилтиомочевины с некоторыми α -галогенкетонами и α -галогенкетоксидами. В результате получены тиазолилгуанидины **2-7**. В ходе исследований разработан высокоэффективный способ проведения данных реакций – микроволновая обработка смеси реагентов в изопропиловом спирте в течение 5 минут с последующим выделением целевых продуктов. Применение подобного современного синтетического подхода позволило значительно сократить время течения реакции и существенно повысить выходы целевых продуктов в сравнении с известными классическими синтетическими методами.



В случае использования в качестве циклизующих агентов производных ацетилаcetона и ацетоуксусного эфира вторая стадия превращения – стадия циклизации, может протекать по одной из двух имеющихся карбонильных групп. В случае 3-хлорацетилаcetона оба карбонильных фрагмента идентичны и однозначно приводят к формированию соединения **6**, в то время как при введении в реакцию 2-хлор-1,3-кетоксида стадия циклизации протекает хемоселективно и затрагивает кето-группу, об этом свидетельствует наличие сигналов протонов непрореагировавшей сложноэфирной группы в спектрах ЯМР¹H полученных соединений **7a-c**. Аналогично, применение микроволновых реакторов для

проведения данного взаимодействия позволило значительно повысить выходы продуктов и сократить время реакции.

Структура соединений подтверждена методом ЯМР¹H-спектроскопии. Наличие в спектрах ЯМР¹H двойного набора сигналов свидетельствует о том, что в растворе диметилсульфоксида соединения **3**, **4** представляют собой смесь двух таутомерных форм тиазолна и окситиазола в соотношении ~1:1. Так в спектре соединения **3** присутствуют синглет двух протонов СН₂-группы в области 3,90 м.д., синглет СН-протона в области 7,50 м.д., в спектрах ЯМР¹H 1-(5-фенилтиазол-2-ил)гуанидина **5a** (Рисунок 1, см. приложения) присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6,80-7,83 м.д. соответствующей мультиплетности. На спектрах ЯМР¹H тиазолов **6-7** присутствуют синглеты протонов метильных групп в области 2,51-2,55 м.д., синглет протонов метильной группы ацетильного фрагмента в области 2,70 м.д. (для соединения **6**). В спектрах ЯМР¹H тиазолов **7a-c** присутствуют триплет при 1,20-1,25 м.д. и квадруплет при 4.10-4.15 м.д., соответствующие карбэтоксильной группе. Спектры всех соединений **2-7** содержат уширенные синглеты аминогрупп гуанидинового фрагмента в области 6.90-8.00 м.д.

Соединения **2-7** – кристаллические вещества белого или светло-желтого цвета, ограниченно растворимые в хлороформе, ацетоне, спиртах, хорошо растворимые в диметилформамиде. Характеристики соединений представлены в таблице 1, данные ЯМР¹H спектроскопии – в таблице 2.

Таблица 1. Характеристики соединений **2**, **3**, **4a-c**, **5a-c**, **6**, **7a-c**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
2	C ₆ H ₁₀ N ₄ S	170	<u>42,33</u>	<u>5,92</u>	<u>32,91</u>	165- 167	45
			41,73	5,62	32,99		
3	C ₄ H ₆ N ₄ O ₂ S	158	<u>30,37</u>	<u>3,82</u>	<u>35,42</u>	152- 154	68
			29,77	3,52	35,00		
4	C ₅ H ₈ N ₄ O ₂ S	172	<u>34,87</u>	<u>4,68</u>	<u>32,53</u>	178- 180	40
			34,17	4,30	31,94		
5a	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S	218	<u>55,02</u>	<u>4,62</u>	<u>25,67</u>	225- 227	90
			54,32	4,32	25,17		
5b	C ₁₀ H ₉ ClN ₄ S	252	<u>47,52</u>	<u>3,59</u>	<u>22,17</u>	218- 220	85
			46,82	3,29	21,67		
5c	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ OS	248	<u>53,21</u>	<u>4,87</u>	<u>22,56</u>	208- 210	90
			52,51	4,47	22,06		

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
6	C ₇ H ₁₀ N ₄ OS	198	<u>42,41</u> 41,80	<u>5,08</u> 4,78	<u>28,26</u> 27,76	197- 199	43
7a	C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	228	<u>42,09</u> 41,28	<u>5,30</u> 4,91	<u>24,54</u> 24,14	271- 273	60
7b	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	242	<u>44,61</u> 43,81	<u>5,82</u> 5,47	<u>23,12</u> 22,62	259- 261	54
7c	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	290	<u>53,78</u> 52,97	<u>4,86</u> 5,06	<u>19,30</u> 19,80	230- 232	57

Таблица 2. Данные спектрального анализа соединений **2, 3, 4a-c, 5a,b, 6a-c**

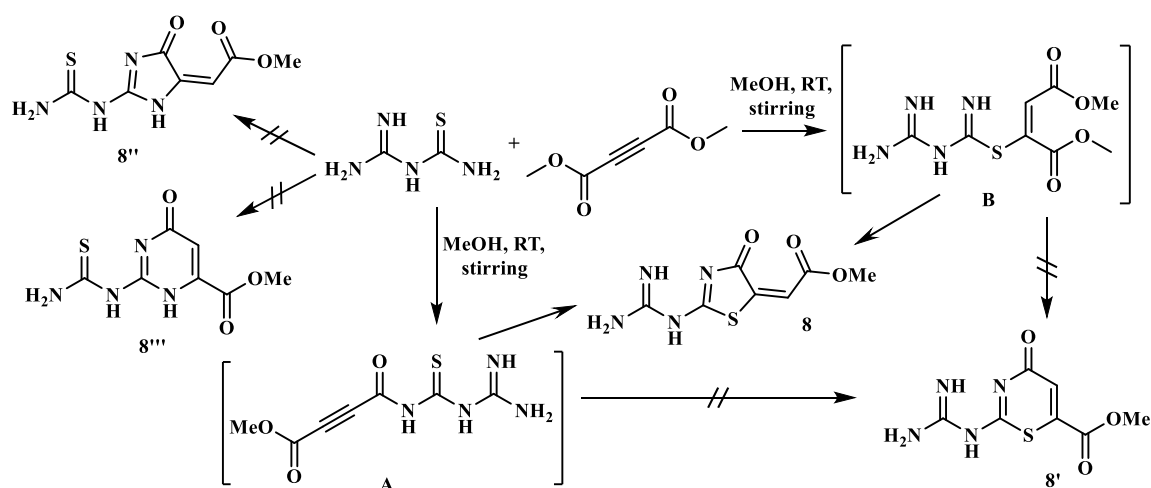
Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
2	2,51 (3H, с., CH ₃); 2,53(3H,с., CH ₃); 7,50-8,20 (4H, уш. с., 4NH)
3	Тиазолон: 3,90 (2H, с., CH ₂); Окситиазол: 7,50 (1H, с., CH); 8,20 (2H, уш. с., 2NH); 8,40 (3H, уш. с., 3NH); 9,05 (1H, уш. с., NH); 11,80 (1H, уш. с., OH)
4	Окситиазол: 2,49 (3H, с., CH ₃); Тиазолон: 2,52 (3H, м., CH ₃); 6,80 (1H, м., CH); 8,20(4H, уш. с., 4NH); 8,40 (4H, уш. с., 4NH); 12,00 (1H, уш. с., OH)
5a	6,90 (4H, уш. с., 4NH); 7,15 (1H, с., CH _{тиаз}); 7,27 (1H, т., J=7,3 CH _{аром}); 7,38 (2H, т., J=7,7 2CH _{аромат}); 7,83 (2H, д., J=7,2 2CH _{аром})
5b	6,80 (4H, уш. с., 4NH); 7,20 (1H, с., CH); 7,25- 7,80 (4H, м., 4CH _{аром})
5c	3,20 (3H, с., OCH ₃); 7,10 (4H, уш. с., 4NH); 6,80-6,85 (2H, м., 2CH _{аром}); 7,20 (1H, с., CH _{тиаз}); 7,40-7,49 (2H, м., CH _{аром})
6	2,51 (3H, с., CH ₃); 2,70 (3H, с., COCH ₃); 8,3-8,5 (4H, уш. с., 4NH)
7a	1,22 (3H, т., J=7,1 OCH ₂ CH ₃); 2,46 (3H, с., CH ₃); 4,17 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 7,20 (4H, уш. с., 4NH)
7b	1,23 (6H, м., 2CH ₃); 2,52 (3H, с., CH ₃); 4,99 (1H, м., CH); 7,30 (4H, уш. с., 4NH)
7c	1,20 (3H, т.,J=7,1 OCH ₂ CH ₃); 4,20 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 7,20 (4H, уш. с., 4NH); 7,30-7,90 (5H, м., 5CH _{аром.})

Авторами работ [63, 64] было установлено, что взаимодействие тиомочевины с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты может приводить к двум продуктам циклизации: возможно образование пятичленного цикла метилового эфира (4-оксо-2-фенилимино-3-пиридин-2-ил-тиазолидин-5-илиден)овой кислоты, также возможно образование соответствующего тиазинона. Данная реакция была распространена на амидинтиомочевину, имеющую в своем составе тиаамидный фрагмент, по которому проходит указанная циклизация.

Соединение **8** было получено в результате взаимодействия амидинтиомочевины с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД). Оптимальными условиями данного процесса является перемешивание исходных реагентов при комнатной температуре в метаноле в течение 2-3 ч. На первой стадии реакции может происходить нуклеофильное присоединение

аминогруппы амидинтиомочевины к карбонильной группе сложноэфирного фрагмента ДМАД и образование промежуточного амида **A**, на второй стадии нуклеофильное присоединение серы по активированной кратной связи. Также возможен обратный порядок стадий через образование интермедиата **B**. При этом возможно образование двух альтернативных продуктов: тиазолон **8** и тиазинона **8'**.

Также возможно протекание реакции по гуанидиновому фрагменту амидинтиомочевины с образованием пятичленного цикла пиразолон **8''** или шестичленного пиримидинона **8'''**. Образование структуры метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)овой кислоты **8** подтверждено методом рентгеноструктурного анализа, данными ВЭЖХ-МС анализа и ЯМР¹H-спектроскопии.



Соединение **8** представляет собой кристаллическое вещество бежевого цвета, растворимое в диметилформамиде при нагревании, ограничено растворимое в диоксане, нерастворимое в хлороформе и спиртах.

Для точного установления структуры был выращен монокристалл соединения **8** из диметилформамида (ДМФА) путем медленного испарения при комнатной температуре. Соединение существует в кристалле в виде мономера с сольватной молекулой ДМФА. (Рисунок, см. приложения)

Монокристаллы C₁₀H₁₅N₅O₄S являются призматическими. Рентгенодифракционные исследования соединений провели на дифрактометре Bruker APEX-II CCD с получением рентгеновского набора данных. (MoK-α-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Структура расшифрована прямым методом [65, 66] и уточнена минимизацией наименьших

квадратов (МНК) в анизотропном полноматричном приближении по F2hkl [66]. Атомы водорода, входящие в структуру соединения **8**, рассчитаны из геометрических соображений и уточнены в изотопном приближении. Основные кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в приложении – Таблица I28I.

Полученные результаты исследования подтверждают образование тиазолонна **8**, длины связей и величины углов отвечают формированию пятичленной структуры (ТаблицаI, III, см. приложения). Помимо этого в кристалле между звеньями цепочки происходит формирование водородных связей (Таблица, Рисунок , см. приложения).

Структура соединения **8** охарактеризована в том числе и данными ЯМР¹H-спектроскопии. В спектрах ЯМР¹H присутствуют синглеты протонов метильной группы около 3,73 м. д., синглет протона СН-группы при 6,60 м.д., а также синглеты протонов аминогрупп гуанидинового фрагмента в области 7,58-8,42 м.д. (Рисунок, см. приложения)

В литературных источниках [67, 68] сообщается, что взаимодействие тиосемикарбазона с ДМАД при перемешивании в ацетонитриле приводит к смеси изомерных продуктов. В статье [69] сказано, что взаимодействие тиомочевины с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты при кипячении в уксусной кислоте приводит к образованию семичленного продукта. Авторами работы [70] описан способ превращения пятичленных тиазолинонов в шестичленный тиазинон при кипячении с эквимольным количеством щелочи.

С целью получения новых продуктов взаимодействия ДМАД с амидинотиомочевинной данные условия были опробованы, однако, во всех экспериментах в качестве продукта был выделен гуанидин **8**, что подтверждено данными ВЭЖХ-МС анализа. Использование двухкратного избытка ДМАД также приводило лишь к образованию тиазолонна **8**. Характеристики соединения **8** приведены в Таблица , данные ЯМР¹H-спектроскопии – в Таблица .

Таблица 3. Характеристики соединений **8**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найденно, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
8	C ₇ H ₈ N ₄ O ₃ S	228	<u>53,93</u>	<u>4,27</u>	<u>20,96</u>	168-170	80
			53,99	4,30	20,86		

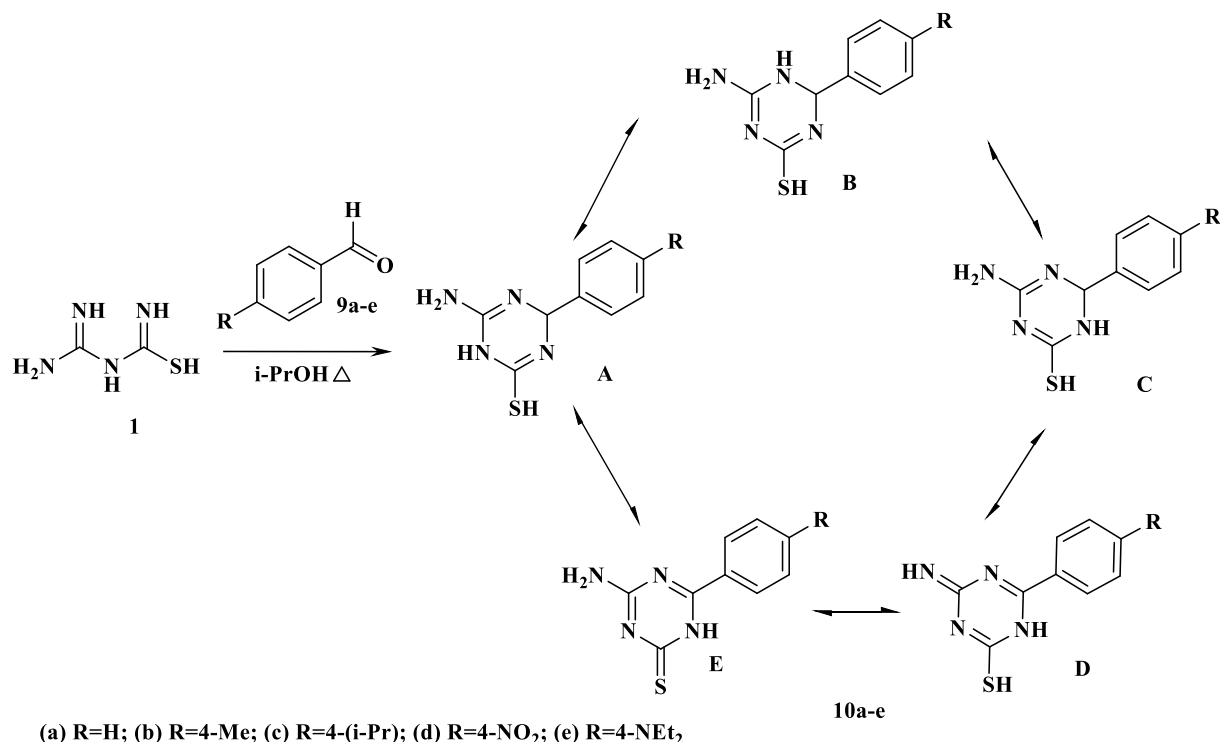
Таблица 4. Данные спектрального анализа соединений **8**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
8	3,73 (3H, с., CH ₃); 6,60 (1H, с., CH); 7,60 (2H, с., 2NH), 8,39 (2H, с., 2NH)

Доказано, что взаимодействие незамещенной амидинтиомочевины с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты идет по тиоамидному фрагменту с образованием метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты. Полученные 1,3-тиазол-2-илгуанидины **2-7**, а также метиловый эфир 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты **8** перспективны в качестве исходных соединений для синтеза как линейно связанных, так и конденсированных полигетероциклических структур. Результаты данных исследований будут рассмотрены в последующих главах.

2.1.2 Синтез производных amino-1,3,5-триазинтиолов

Взаимодействие гуанилтиомочевины с алифатическими карбонильными соединениями подробно изучено авторами [50]. Нами были исследованы реакции гуанилтиомочевины с ароматическими альдегидами, протекающие по следующей схеме:



Было установлено, что кипячение исходных реагентов в изопропанолe в течение 3-8 часов обеспечивает максимальные выходы продуктов. Найдено, что время протекания реакции зависит от заместителя в арилальдегиде. Введение электроноакцепторной нитрогруппы в альдегид позволяет провести реакцию за 3 часа, аналогичное влияние оказывает атом хлора, обладающий высоким отрицательным индуктивным эффектом. Введение в реакцию арилальдегидов, содержащих сильные электронодонорные заместители, например, метоксигруппу, приводит к существенному увеличению времени реакции, при этом в продукте, согласно данным тонкослойной хроматографии, присутствует до 20-30% исходной амидинотиомочевины, в связи с этим такие триазины в дальнейшие превращения не вводили. Однако для алкильных групп такого существенного влияния не обнаружено.

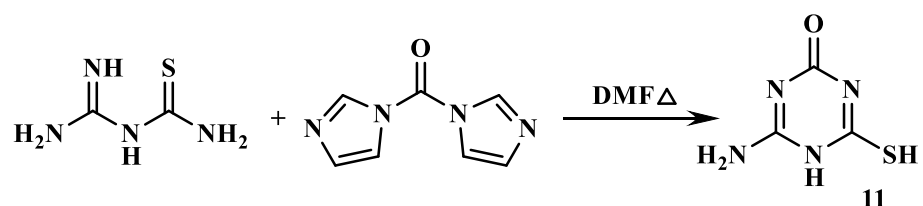
Для установления преобладающей таутомерной формы 2-меркаптотриазинов были проведены квантово-химические расчеты. Полуэмпирически и методом функционала плотности DFT рассчитывались

заряды и электронная плотность на граничных орбиталях реакционных центров. Расчеты по методу DFT проводились с использованием программного пакета Gaussian 03, Revision C.02, [M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.]¹, при этом геометрия оптимизировалась *ab initio* по Хартри-Фоку (HF) в базисе 3-21G*, после чего электронная структура рассчитывалась с учетом электронной корреляции по B3LYP/6-31G**. Визуализацию результатов расчета молекулярных орбиталей в Gaussian осуществляли с помощью пакета Molelel [71].

Квантовохимические расчеты показали, что минимальной относительной энергией обладают ортогидрированные таутомерные формы **B** и **C**. Максимальный отрицательный заряд сконцентрирован на атоме азота экзоциклической аминогруппы, по сравнению с эндоциклическими атомами азота. Структура высшей заполненной молекулярной орбитали (ВЗМО) также характеризуется большей электронной плотностью на аминогруппах. Это позволяет предположить большую реакционную способность экзоатомов азота, как в случае орбитального, так и зарядового контроля. Возможность существования триазинов в разных таутомерных формах позволяет рассматривать их как 1,3-N,N- и 1,3-N,S- бинуклеофилы.

¹ Автор выражает благодарность за проведение квантово-химических расчетов к.х.н., асс. кафедры физической химии Нечаеву Игорю Владимировичу.

В спектрах ЯМР¹H соединений **10a-e** присутствуют уширенные сигналы NH-протонов, синглет СН-протона в области 5,51-5,63 м.д., сигналы ароматических протонов в области 7,15-7,54 м.д. и сигналы заместителей соответствующей мультиплетности в заданных областях. В качестве одноатомных циклизующих агентов широко используются производные угольной кислоты. Введение в реакцию с гуанилтиомочевинной диметилкарбоната не приводит к замыканию триазинового цикла. Использование химического эквивалента диметилкарбоната – 1,1-карбонил-бис-1H-имидазола позволяет получить меркаптоаминотриазин **11**.



При использовании диоксана в качестве растворителя продукт удалось выделить лишь с незначительным выходом. Найдено, что при кипячении реагентов в диметилформамиде существенно сокращается время реакции и увеличивается выход триазина **11**. Его структура подтверждена методом ЯМР¹H-спектроскопии. В спектре присутствуют уширенные синглеты аминогрупп в области 7,28 м.д. и меркаптогруппы в области 11,78 м.д.

Полученные соединения представляют собой белые или светло-желтые вещества, хорошо растворимые в хлороформе, ацетоне, изопропиловом спирте, диметилформамиде. Характеристики соединений **10a-e** и **11** представлены в Таблица , данные ЯМР ¹H спектроскопии – в Таблица .

Таблица 5. Характеристики соединений **10a-e**, **11**

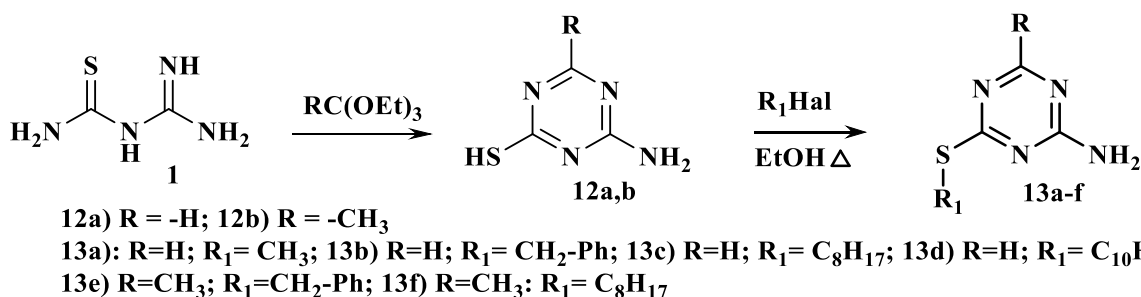
Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл.} , °C	η, %
			C	H	N		
10a	C ₉ H ₁₀ N ₄ S	206	52.41	4.89	27.16	192-194	68
			52.49	4.94	27.25		
10b	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ S	220	54.52	5.49	25.43	122-124	45
			54.59	5.54	25.53		
10c	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ S	248	58.03	6.49	22.56	208-210	57
			58.11	6.54	22.65		
10d	C ₉ H ₉ N ₅ O ₂ S	251	43.02	3.61	27.87	164-166	46
			43.11	3.66	27.96		
10e	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ S	277	56.29	6.90	25.25	166-168	48
			56.38	6.95	25.35		

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
11	C ₃ H ₄ N ₄ SO	144	25.00	2.80	38.87	>300	70
			25.08	2.85	38.96		

Таблица 6. Данные спектрального анализа соединений **10а-е**, **11**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
10а	5,56 (1H, с., CH); 5,64 (1H, уш. с. NH); 6,85 (1H, уш. с., NH); 7,22-7,45 (5H, м., CH-аром); 9,28 (1H, с., NH.); 9,32 (1H, с., SH)
10б	2,11 (3H, с., CH ₃); 5,53 (1H, с. CH); 5,62 (1H, уш. с., NH); 6,81 (1H, уш. с., NH); 7,24-7,39 (4H, м., CH-аром); 9,32 (1H, с., NH.); 9,58 (1H, с., SH)
10с	1,25-1,32 (3H, м., 2CH ₃); 5,61 (1H, с. CH); 5,68 (1H, уш. с., NH); 6,82 (1H, уш. с., NH); 7,18-7,36 (4H, м., CH-аром); 9,22 (1H, с., NH.); 9,55 (1H, с., SH)
10д	5,63 (1H, с., CH); 5,72 (1H, уш. с. NH); 6,91 (1H, уш. с., NH); 7,29-7,54 (4H, м., CH-аром); 9,31 (1H, с., NH.); 9,62 (1H, с., SH)
10е	1,38-1,43 (6H, с., 2CH ₃); 4,21-4,28 (4H, м., 2CH ₂); 5,52 (1H, с., CH); 5,65 (1H, уш. с. NH); 6,81 (1H, уш. с. NH); 7,18-7,37 (4H, м., CH-аром); 9,19 (1H, с., NH.); 9,57 (1H, с., SH)
11	7,28 (2H, уш. с. NH ₂); 11,78 (1H, уш. с. SH)

Другим подходом для построения производных триазина является использование ортоэфиров в качестве одноатомного циклизующего агента. В ходе работы реакцией амидинотиомочевины с ортоформиатом и ортоацетатом получены 6-алкилмеркаптоаминотриазины, реакционная способность которых изучена мало, а в связи с тем, что в их структуре есть реакционно-способные амино- и меркаптогруппы, была исследована их модификация, в частности алкилирование. Как и следовало ожидать, алкилированию подвергалась более нуклеофильная меркаптогруппа. Реакцию проводили при кипячении исходных реагентов в течение 8 часов в этиловом спирте.



Соединения **13а-ф** были проанализированы методом ВЭЖХ-МС анализа, хроматограммы подтверждают чистоту полученных соединений, а масс-спектры – структуру.

Структура S-алкилпроизводных была подтверждена также методом ИК-спектроскопии. Сравнивая ИК-спектр исходного аминотриазина **12а** (Рисунок 2, см. приложения) и ИК-спектр S-октилмеркаптотриазина **13с** (Рисунок 3, см.

приложения), можно сделать следующие выводы: в ИК-спектре исходного меркаптана видна слабая широкая полоса, отвечающая колебаниям S-H связи при 560 см^{-1} . В ИК-спектре алкилированного аналога этой полосы нет, но появляются интенсивные полосы поглощения алкильной группы при 2552 , 2921 и 2951 см^{-1} . При этом и на рисунке 8, и на рисунке 9 видны уширенные полосы валентных и деформационных колебаний аминогрупп при 3400 и 1680 см^{-1} , соответственно.

Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества молочного цвета. Характеристики меркаптоаминотриазинов **12a,b** и **13a-f** представлены в таблицах 7, 8.

Таблица 7 Характеристики соединений **12a,b**, **13a-f**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
12a	C ₃ H ₄ N ₄ S	128	28,12	3,15	43,72	288-290	73
			28,21	3,19	43,80		
12b	C ₄ H ₆ N ₄ S	142	33,79	4,25	39,40	262-264	68
			33,88	4,30	39,49		
13a	C ₄ H ₆ N ₄ S	142	33,79	4,25	39,40	185-187	46
			33,75	4,27	39,42		
13b	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ S	218	55,03	4,62	25,67	214-216	29
			55,06	4,64	25,62		
13c	C ₁₁ H ₂₀ N ₄ S	240	33,79	4,25	39,40	58-60	30
			33,77	4,24	39,43		
13d	C ₁₃ H ₂₄ N ₄ S	268	33,82	4,20	39,44	>300	18
			33,81	4,22	39,39		
13e	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ S	232	56,87	5,21	24,12	188-190	59
			56,89	5,18	24,16		
13f	C ₁₂ H ₂₂ N ₄ S	254	38,45	5,16	35,87	95-98	73
			38,47	5,15	35,85		

Таблица 8. Данные спектрального анализа соединений **12a** и **12b**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
12a	7,74 (2H, уш. с., NH ₂); 7,95 (1H, с., CH); 12,75 (1H, уш. с., SH)
12b	3,02 (3H, с., CH ₃); 7,76 (2H, уш. с., NH ₂); 12,69 (1H, уш. с., SH)

В результате проведенных исследований найдены эффективные методы синтеза ряда 4-амино-1,3,5-триазинтиолов. Наличие в структуре соединений **13a-f** алифатических заместителей, а также аминогрупп, связанных с гетероциклическим фрагментом сим-триазина, открывает возможность для их использования в качестве ингибиторов коррозии низколегированных сталей. Результаты испытаний по выявлению антикоррозионной активности будут рассмотрены в последующих разделах.

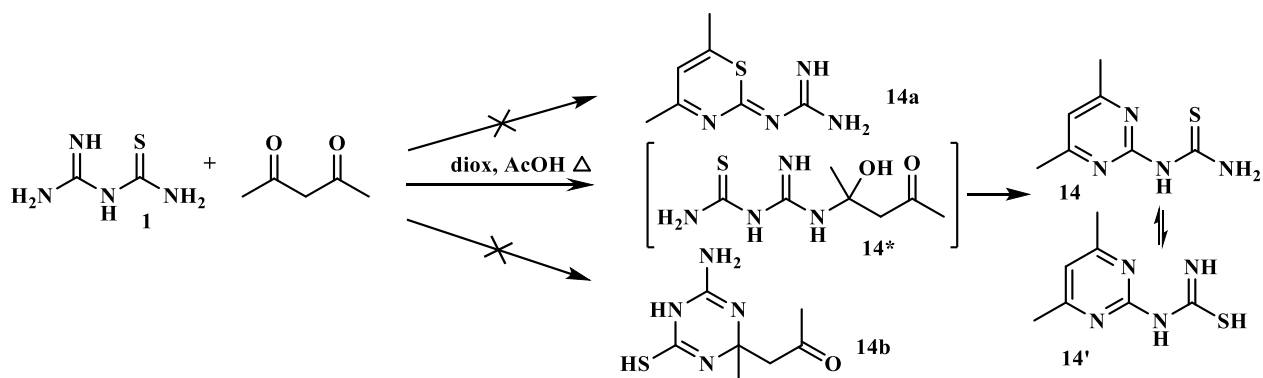
2.1.3 Синтез производных пиримидин-2-илтиомочевины

Одним из важнейших направлений синтеза новых органических структур на сегодняшний день является разработка средств для лечения онкологических заболеваний. Основные успехи в этой области в последние годы связаны с созданием таргетных ингибиторов киназ – препаратов направленного патогенетического действия. При этом наблюдается тенденция к использованию низкомолекулярных органических соединений в качестве ингибиторов киназ.

Так, в структуру применяемых на настоящий момент ингибиторов тирозинкиназы EGFR – эрлотиниба и gefитиниба – входит фрагмент аминопиримидина, в связи с этим представляет интерес поиск новых ингибиторов данной киназы среди производных этой гетероциклической системы. Одним из известных способов построения пиримидиновых систем рассмотрен авторами работ [72, 73] и заключался в реакции различных гуанидинов и амидинов с β -дикарбонильными соединениями. Так как молекула амидинотиомочевины также в своей структуре содержит в том числе N,N-бинуклеофильный фрагмент, была исследована реакция с ацетилацетоном.

Нами было предположено, что в ходе взаимодействия амидинотиомочевины с ацетилацетоном происходит образование пиримидинов **14**. Вероятно, на первой стадии данного взаимодействия происходит нуклеофильное присоединение аминогруппы амидинового фрагмента амидинотиомочевины к атому углерода одной из карбонильных групп молекулы ацетилацетона, на второй стадии происходит замыкание пиримидинового цикла с участием оставшейся карбонильной группы и второй аминогруппы субстрата.

Было установлено, что оптимальными условиями проведения взаимодействия амидинотиомочевины с ацетилацетом является кипячение исходных реагентов в течение 4 часов в диоксане с добавлением небольших количеств уксусной кислоты. Полученное соединение представляет собой белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в диметилформамиде и ограниченно растворимое в хлороформе и спиртах.



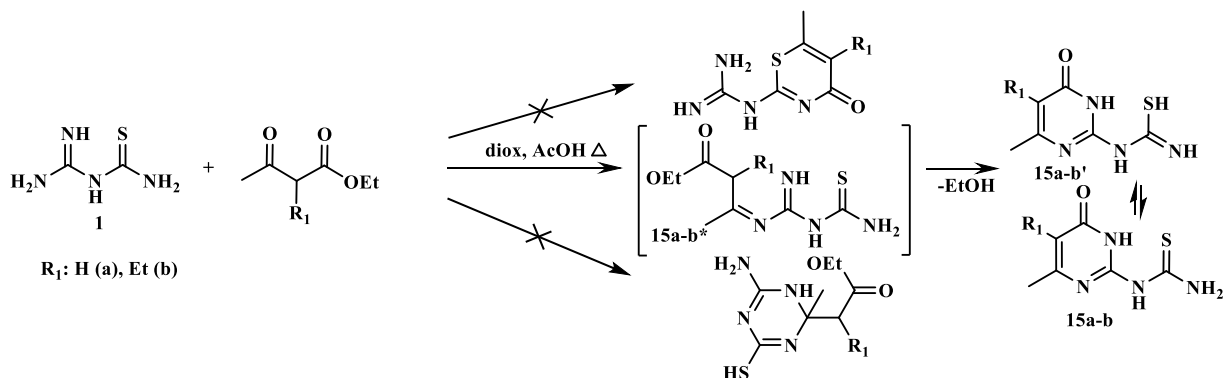
Попытка провести аналогичную реакцию амидинотиомочевины с бензоилацетоном не увенчалась успехом. Кипячение в изопропанолe, ацетоне, диоксане и диметилформамиде с добавлением уксусной кислоты не привело к образованию продуктов. Вероятно, это обусловлено смещением электронной плотности в молекуле бензоилацетона в результате электроноакцепторного влияния бензольного кольца, а как следствие снижением реакционной способности данного соединения.

Структура соединения **14** подтверждена данными ЯМР¹H-спектроскопии. В спектре ЯМР¹H соединения **14** присутствует синглет двух метильных групп в области 2,39 м.д. и синглет СН-протона пиримидинового цикла в области 6,95 м.д., уширенные синглеты NH- и SH-протонов в области 9.00-10.40 м.д., То, что метильные группы в ЯМР¹H спектре магнитно эквивалентны, служит ещё одним доказательством участия в реакции амидинового фрагмента.

Были исследованы реакции гетероциклизации амидинотиомочевины с β -кетозэфирами. Данное взаимодействие так же может протекать как по амидиновому, так и по тиамидному или «бигуанидному» N2,N4-фрагментам субстрата. Установлено, что процесс протекает с участием амидинового фрагмента по аналогии с β -дикарбонильными соединениями с образованием пиримидинон-2-илтиомочевин **15a-b**. Установлено, что оптимальными условиями проведения реакции является кипячение исходных реагентов в диоксане с добавлением уксусной кислоты в течение 7 часов.

Вероятно, реакция протекает в две стадии: сначала происходит нуклеофильное присоединение кетонной группы эфира с образованием интермедиата **15***, а затем протекает внутримолекулярное присоединение ещё

одной NH-группы к сложноэфирной группе с элиминированием молекулы этанола.



Структура соединений **15a-b** подтверждена данными ЯМР¹H-спектроскопии. Спектр ЯМР¹H соединения **15a** содержит синглет СН-протона пиримидинового цикла в области 5,91 м.д. На спектрах присутствуют уширенные синглеты протонов NH и NH₂ групп в области 9.3-10.2 м.д., сигнал NH-группы пиримидинового цикла при 9,35 м.д., а также синглет протонов метильной группы в области 2,21 м.д. На спектрах присутствуют в том числе и минорные сигналы, соответствующие нециклическому интермедиату **15***. Сигналы протонов карбэтоксильного фрагмента (4,21 м.д. CH₂ и 1,23 м.д. CH₃) доказывают, что на первой стадии протекает атака именно наиболее электрофильной карбонильной группы.

Полученные соединения представляет собой светло-серые кристаллические вещества, хорошо растворимые в диметилформамиде, диоксане и ограниченно растворимые в спиртах, ацетоне и хлороформе. Характеристики соединений **14**, **15a-b** представлены в таблице 9, данные ЯМР¹H спектроскопии – в таблице 10.

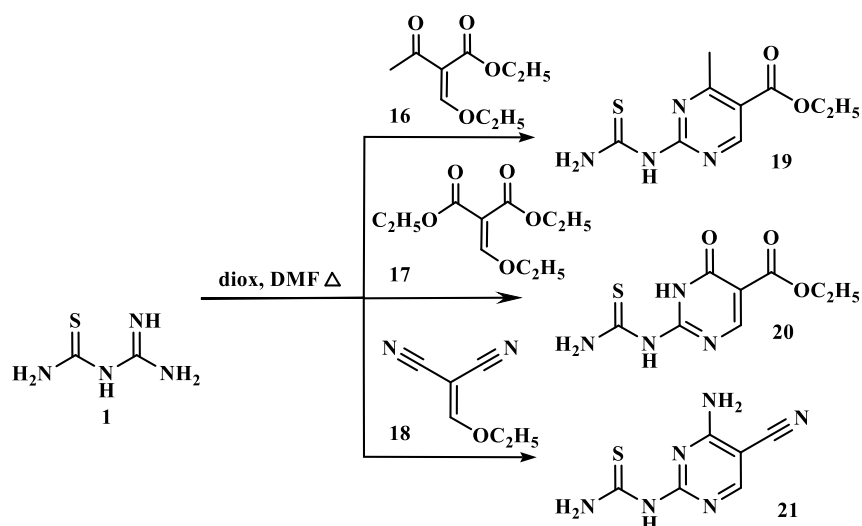
Среди всевозможных способов циклизации производных гуанидина для построения пиримидиновых циклов в отдельную группу стоит выделить реакции гуанидинов с метиленактивными производными дикарбонильных соединений. В большинстве случаев данные реакции протекают по одному принципиальному механизму: на первой стадии происходит присоединение атома азота аминогруппы гуанидина к метиленовому фрагменту исходного алкоксиметиленпроизводного с отщеплением молекулы соответствующего спирта. На второй стадии происходит циклизация с участием одной

из карбонильных групп и иминогруппы субстрата. В результате получают пиримидины, содержащие различные заместители в положениях 4,5,6 [74-77].

Для производных тиомочевины изучены аналогичные превращения с участием этоксиметиленпроизводных малоновой кислоты. Так авторами обзорной статьи [78] на примере тиомочевины и ее замещенных описаны различные реакции с метиленактивными соединениями, в том числе и этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты. В ходе подобных превращений образуются пиримидинтионы с различными заместителями в положениях 4, 5, 6 гетероцикла. При этом указывается, что атом серы не участвует в превращениях, реакция протекает по амидиновому фрагменту.

В рамках настоящего исследования изучено взаимодействие амидинотиомочевины **1** с этоксиметиленпроизводными ацетоуксусного эфира **16**, диэтилмалоната **17**, малондинитрила **18** с целью построения пиримидинсодержащих производных тиомочевины.

Ожидаемо, взаимодействие протекало с участием амидинового фрагмента молекулы амидинотиомочевины. Вероятно, также реализуется двухстадийный процесс, где первая стадия – присоединение по активной кратной связи с отщеплением молекулы этанола, вторая – внутримолекулярное нуклеофильное присоединение аминогруппы к электрофильному атому углерода интермедиата. При этом во взаимодействии участвует амидиновый фрагмент субстрата аналогично подобным превращениям с участием некоторых гуанидинов [79]. Данный факт подтверждается результатами спектрометрических исследований полученных продуктов взаимодействия: в спектрах ^{13}C (Рисунок 10.4, см. приложения) присутствуют сигналы атомов углерода пиримидинового цикла в характерной области ~116-163 м.д. ИК-спектры соединений **19-21** содержат пики, соответствующие колебаниям функциональной группы NCSN в области 1100-1280 cm^{-1} и 550-650 cm^{-1} .



Стоит заметить, что при циклизации исходных соединений с этоксиметиленациетоуксусным эфиром **16** нуклеофильное присоединение на второй стадии может протекать с участием атома углерода как кетонного, так и сложноэфирного фрагментов. Однако, вероятно, вследствие большей электрофильности атома углерода кетогруппы в реакции участвует именно он, что подтверждается наличием в ЯМР¹H-спектрах полученных соединения **19** сигналов протонов этоксильной группы, это же подтверждается наличием соответствующих сигналов сложноэфирного фрагмента в спектрах ИК- и ¹³C, а также литературными данными [79].

Структура всех полученных на данном этапе исследований соединений подтверждена методом ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-, ИК- и масс-спектроскопии. На спектре ЯМР¹H (Рисунок, см. приложения) присутствуют мультиплеты СН₃-, СН₂-групп в составе этокси-групп в области 1,25-1,33 м.д., 4,20-4,32 м.д. В области 8,95-9,50 м.д. присутствует синглет, соответствующий СН-протону пиримидинового цикла. В области 9,30-10,90 м.д. имеются сигналы трех протонов тиамидного фрагмента. В спектрах соединения **19** имеется синглет при 2,69 м.д., соответствующий метильной группе в положении 4 пиримидинового цикла, в спектре соединения **21** – дополнительный уширенный синглет протонов NH₂-группы в области 12,85 м.д.

Соединения представляют собой кристаллические вещества белого или светло-жёлтого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде и ограниченно растворимые в ацетоне, спиртах и хлороформе. Физико-химические

характеристики соединений представлены в таблице 9, спектральные характеристики – в таблице 10.

Таблица 9. Характеристики соединений **14-21**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
14	C ₇ H ₁₀ N ₄ S	182,2	46,13	5,53	30,74	>300	77
			46,21	5,54	30,68		
15a	C ₆ H ₈ N ₄ OS	184,7	39,12	4,38	30,41	248-250	82
			39,24	4,35	30,47		
15b	C ₈ H ₁₂ N ₄ OS	212,7	45,27	5,70	26,39	234-236	69
			45,17	5,71	26,50		
19	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	240,3	44,99	5,03	23,32	232-234	74
			44,95	5,05	23,41		
20	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₃ S	242,7	39,66	4,16	23,13	254-256	64
			39,70	4,18	23,15		
21	C ₆ H ₆ N ₆ S	194,3	37,11	3,11	43,27	290-292	58
			37,12	3,15	43,19		

Таблица 3. Данные спектрального анализа соединений **14-21**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
14	2,39 (6H, с, 2CH ₃); 6,95 (1H, с., CH пирим); 9,08 (1H, уш. с., NH); 10,19 (1H, уш. с., NH); 10,35 (1H, с., SH)
15a	2,21 (3H, с., CH ₃); 5,91 (1H, с., CH пирим); 9,35 (1H, уш. с., NH пирим); 10,12 (2H уш. с. NH ₂), 11,20 (1H уш. с. NH)
15b	1,13 (3H, т, J=7,2 CH ₃); 2,25 (3H, с, CH ₃); 2,41 (2H, кв. J=7,2 CH ₂); 9,31 (1H, уш. с, NH); 10,20 (2H, уш. с, NH ₂), 11,25 (1H, уш. с, NH ₂)
19	Спектр ЯМР ¹ H δ, м.д.: 1.33 т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J 7.1Гц); 2.69 с (3H, CH ₃); 4.30 кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J 7.1 Гц); 8.95 с (1H, CH); уш. с 9.32 (1H, NH); 10.23 уш. с (1H, NH); 10.88 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³ C δ, м.д.: 13.93 (OCH ₂ CH ₃); 24.02 (CH ₃); 60.95 (OCH ₂ CH ₃); 116.99 (C(5) _{пиримид}); 157.66 (C(6) _{пиримид}); 159.97 (C(2) _{пиримид}); 163.82 (C(4) _{пиримид}); 169.79 (COOCH ₂ CH ₃); 180.82 (NH ₂ CS). ИК-спектр, ν/см ⁻¹ : 1716 (C=O); 1568 (пиримид.), 1519 (NH ₂), 1280 (NCSN), 1228 (COEt), 1012 (пиримид.), 798 (пиримид.), 576 (NCSN).
20	Спектр ЯМР ¹ H δ, м.д.: 1.25 т (3H, OCH ₂ CH ₃ , J 7.1 Гц); 4.20 кв (2H, OCH ₂ CH ₃ , J 7.1 Гц); 8.45 с (1H, CH); 9.55 уш. с (1H, NH); 9.90 уш. с (1H, NH); 11.80 уш.с (1H, NH); 12.80 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³ C δ, м.д.: 14.05 (OCH ₂ CH ₃); 60.07 (OCH ₂ CH ₃); 109.54 (C(5) _{пиримид}); 152.93 (C(4) _{пиримид}); 155.36 (C(6) _{пиримид}); 158.77 (C(2) _{пиримид}); 162.94 (COOCH ₂ CH ₃); 180.09 (NH ₂ CS). ИК-спектр, ν/см ⁻¹ : 1699 (C=O); 1633 (пиримид.), 1498 (пиримид.), 1244 (COEt), 1186 (NHCSNH), 1037 (пиримид.), 808 (пиримид.).

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
21	Спектр ЯМР ^1H δ , м.д.: 7.95 уш. с (2H, NH ₂); 8.49 с (1H, CH); 9.25 уш. с (1H, NH); 10.20 уш. с (1H, NH); 12.85 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 115.50 (CN); 155.40 (C(5) _{пиримид}); 157.74 (C(6) _{пиримид}); 161.98 (C(4) _{пиримид}); 162.50 (C(2) _{пиримид}); 180.70 (NH ₂ CS). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2229 (CN), 1573 (пиримид.), 1521 (NH ₂); 1280 (NHCSN.), 1014 (пиримид.), 792 (пиримид.), 605 (NHCSNH).

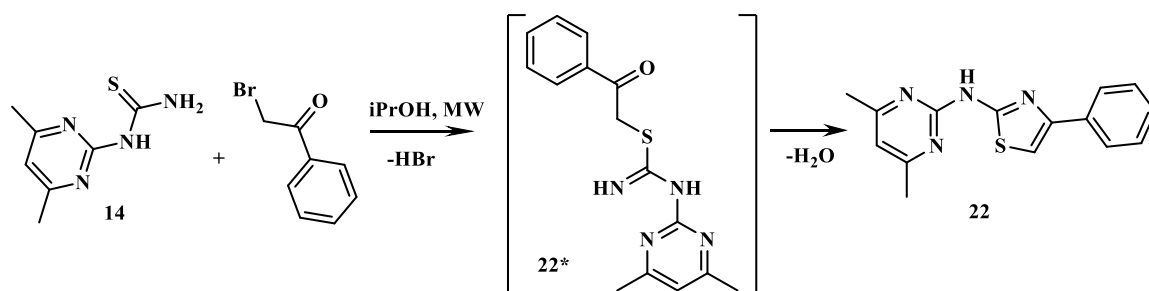
Таким образом, взаимодействие амидинотиомочевины с β -дикетонами, β -кетозэфирами и этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира протекает с участием амидинового фрагмента субстрата с образованием различных пиримидин-2-илтиомочевин. Результаты исследования возможных направлений трансформации полученных производных в новые разнообразно построенные азаетероциклические системы, а также перспективы их практического применения будут рассмотрены в последующих разделах.

2.2. Синтез линейно связанных гетероциклических ансамблей

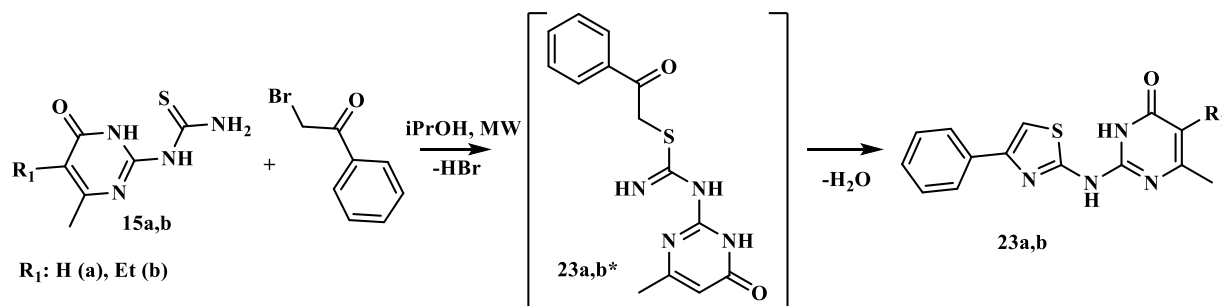
2.2.1 Синтез производных N,N-(тиазол-2-ил)(пиримидин-2-ил)аминов

С целью изучения синтетических возможностей пиримидин-2-илтиомочевин **14**, **15a,b**, а также получения новых линейно связанных гетероциклических систем, перспективных в качестве потенциально биологически активных соединений, исследовали их взаимодействие с α -галогенкарбонильными соединениями на примере реакции с фенацилбромидом. При этом происходит циклизация субстрата с участием тиамидного фрагмента, в ходе реакции образуется гетероциклическая система, содержащая дизамещенный пиримидиновый цикл, линейно связанный с 4-замещенным тиазольным кольцом.

Вероятно, на первой стадии данного взаимодействия протекает алкилирование более нуклеофильного атома серы диметилпиримидин-2-илтиомочевины **14** с образованием нециклического интермедиата **22***. Затем происходит внутримолекулярная циклизация в результате взаимодействия имино- и карбонильной групп.

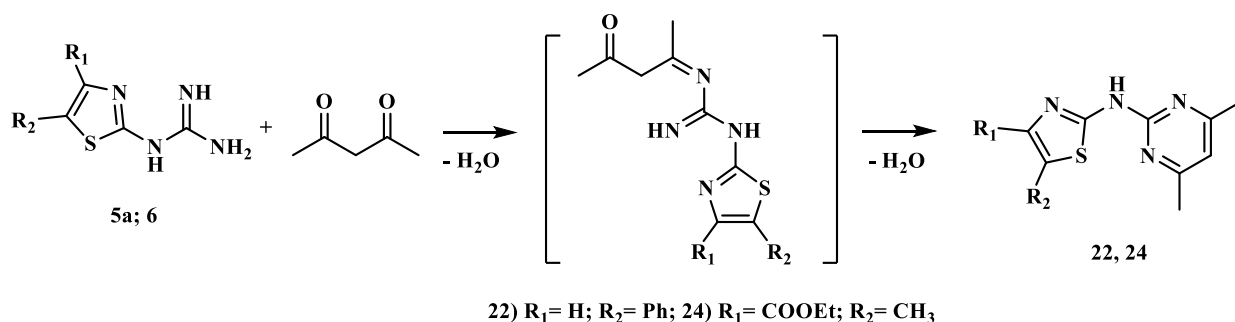


По аналогичной схеме протекает взаимодействие пиримидин-2-илтиомочевины **15a,b** с фенацилбромидом, приводящее к образованию соединения **17a**.



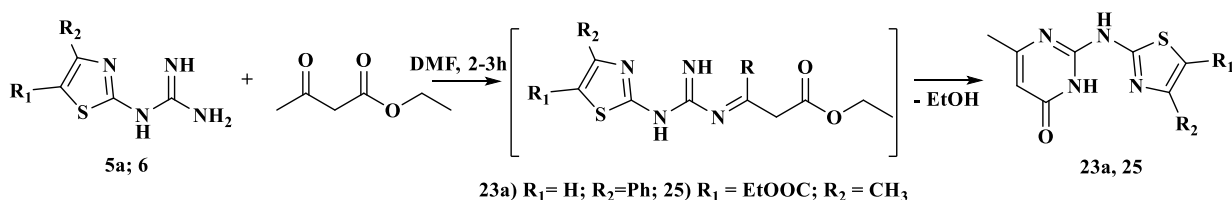
Применение микроволновой активации позволило добиться высоких выходов целевых продуктов при времени реакции в 5-10 минут в сравнении с классическими синтетическими методами.

Подобные гетероциклические системы, были получены в результате встречного взаимодействия N-(4-фенилтиазол-2-ил)-гуанидина **5a** и (4-метил-5-карбэтокситиазол-2)-илгуанидина **6** с ацетилацетоном и ацетоуксусными эфирами. На первой стадии процесса, в результате реакции нуклеофильного присоединения аминогруппы к карбонильной образуется имин, на второй стадии происходит его внутримолекулярная циклизация с отщеплением молекулы воды и образованием соединений **22, 24**.

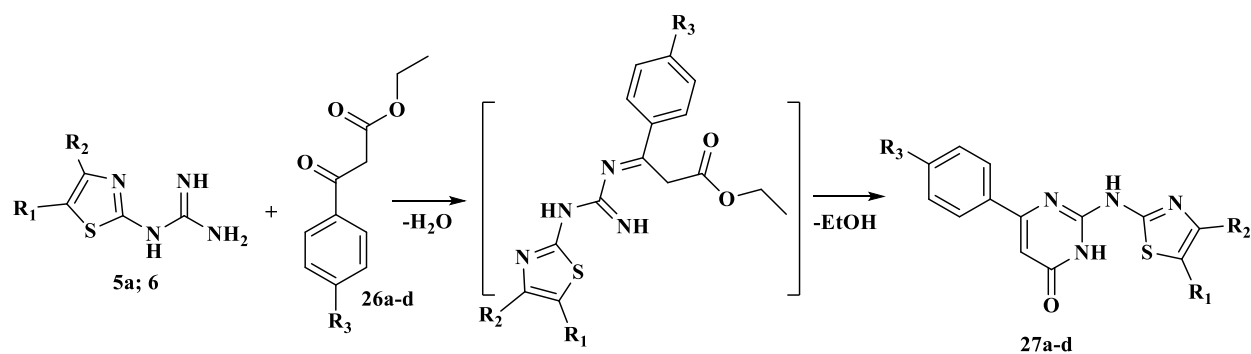


Установлено, что менее реакционноспособный бензоилацетон в опробованных условиях: кипячение в N,N-ДМФА; кипячение в ксилоле; кипячение в диоксане; кипячение в уксусной кислоте – в реакцию с гуанидинами **5a** и **6** не вступает.

Аналогично в результате взаимодействия 1,3-тиазол-2-илгуанидинов **5a, 6** с ацетоуксусным эфиром происходит образование (тиазол-2-иламино)-3H-пиримидин-4-онов **23a, 25**. Реакция протекает гладко при кипячении исходных соединений в течение 2-3 часов в ДМФА. Вероятно, на первой стадии данной реакции происходит присоединение аминогруппы исходного тиазолилгуанидина к карбонильной группы кетоэфира, на второй стадии происходит циклизация с участием иминогруппы тиазолилгуанидина и сложноэфирной группы кетоэфира с отщеплением молекулы спирта.



Показано, что взаимодействие N-(4-фенилтиазол-2-ил)-гуанидина **5a** и 4-метил-5-карбэтокситиазол-2-илгуанидина **6** с производными бензоилуксусного эфира протекает при кипячении в течение 6-8 часов в ксилоле, в результате происходит образование пиримидинонов **27a-d**.



- a) $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{Ph}$; $\text{R}_3 = \text{CH}_3$; b) $\text{R}_1 = \text{COOEt}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{R}_3 = \text{CH}_3$; c) $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{Ph}$; $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$;
 d) $\text{R}_1 = \text{COOEt}$; $\text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$;

Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества белого или светло-жёлтого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде и ограниченно растворимые в ацетоне, спиртах и хлороформе.

Структура соединений **22-27** подтверждена методом ЯМР¹H-спектроскопии. В спектрах присутствуют характерные сигналы: синглет СН-протона пиримидинового цикла в области 6,53-6,62 м.д., уширенный синглет двух NH- протонов при 11,20-11,75 м.д., сигналы ароматических протонов, а также сигналы заместителей в тиазольном цикле соответствующие мультиплетности в заданных областях. Подробные данные спектрального анализа приведены в таблице 12.

Таблица 4. Характеристики соединений **22-27**.

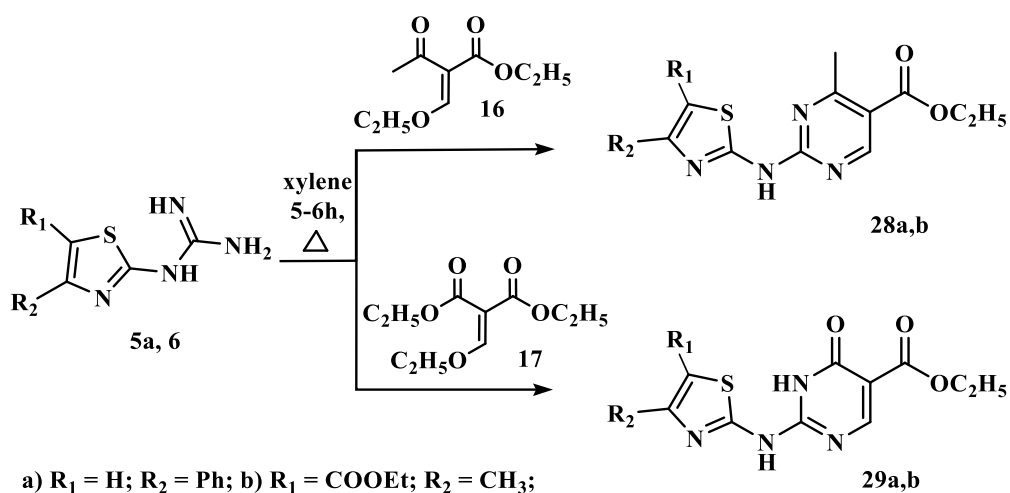
Соед.	Брутто-формула	M_r	Вычислено/найдено, %			$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	$\eta, \%$
			C	H	N		
22	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$	282	63,81	5,00	19,84	198-200	68
			63,94	5,04	19,72		
23a	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$	284	59,14	4,25	19,70	>300	72
			59,23	4,21	19,62		
23b	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$	312	61,52	5,16	17,94	>300	61
			61,49	5,02	17,97		
24	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	292	<u>53.14</u>	<u>5.52</u>	<u>19.16</u>	175-176	70
			53.77	5.79	18.66		
25	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	294	<u>48.97</u>	<u>4.79</u>	<u>19.04</u>	>300	50
			49.57	4.56	19.51		
27a	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$	360	<u>66.65</u>	<u>4.47</u>	<u>15.54</u>	>300	40
			66.08	4.67	15.07		
27b	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	370	<u>58.36</u>	<u>4.90</u>	<u>15.12</u>	>300	35
			57.53	4.67	15.52		
27c	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	376	<u>63.18</u>	<u>4.28</u>	<u>14.88</u>	>300	50
			62.38	4.51	14.46		

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
27d	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	386	58.36	4.90	15.12	>300	45
			59.07	5.12	15.45		

Таблица 12. Данные спектрального анализа соединений **22-27**.

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
22	2,40 (6H, с, 2CH ₃); 6,81 (1H, с, CH); 7,30 (2H, т, J=7,3 аром); 7,42 (2H, т, J=7,7 аром.); 7,49 (1H, с, CH тиаз); 7,90 (2H, д, J=7,6, аром); 11,56 (1H, уш. с, NH)
23a	2,20 (3H, с, CH ₃); 6,01 (1H, с, CH); 7,31 (2H, т, J=7,3 аром); 7,45 (2H, т, J=7,4 аром.); 7,47 (1H, с, CH); 7,88 (2H, д, J=7,63, аром); 11,62 (1H, уш. с, NH); 12,16 (1H, с, NH)
23b	1,13 (3H, т, J=7,2 CH ₃); 2,20 (3H, с, CH ₃); 2,41 (2H, кв. J=7,2 CH ₂); 6,01 (1H, с, CH); 7,31 (2H, т, J=7,3 аром); 7,45 (2H, т, J=7,4 аром.); 7,47 (1H, с, CH); 7,88 (2H, д, J=7,63, аром); 11,62 (1H, уш. с, NH); 12,16 (1H, с, NH)
24	1,25 (3H, т., J= 7,0 OCH ₂ CH ₃); 2,40 (6H, с., 2 CH ₃ пириimid); 2,52 (3H, с., CH ₃); 4,25 (2H, м., CH ₂); 6,89 (1H, с., CH пириimid) 11,90 (1H, с., NH)
25	1,25 (3H, т., J=7,0 OCH ₂ CH ₃); 2,10 (3H, с., CH ₃ пириimid); 2,53 (3H, с., CH ₃ тиаз); 4,27 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 6,62 (1H, с., CH пириimid); 11,30 (2H, с., 2NH)
27a	2,30(3H, с., CH ₃); 6,60 (1H, с., CH пириimid); 7,05 (2H, д., J=7,0 2CH _{аром}); 7,10 (1H, т., J=7,2 CH _{аром}); 7,42 (2H, т., J=7,5 2CH _{аром}) 7,45 (1H, с., CH тиаз); 7,85 (2H, д., J=7,5 2CH _{аром}); 8,05 (2H, д., J=7,6 2CH _{аром}); 11,80 (2H., 2с., 2NH)
27b	1,31 (3H, м., OCH ₂ CH ₃); 2,35 (3H, с., CH ₃); 2,52 (3H, с., CH ₃ тиаз); 4,27 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 6,5 (1H, с., CH пириimid); 7,32 (2H, д., J= 7,0 2CH _{аром}); 8,03 (2H, д., J=7,6 2CH _{аром}); 11,70 (2H, уш.с., 2NH)
27c	3,80 (3H, с., OCH ₃); 6,40 (1H, с., CH пириimid); 7,0- 8,1 (10H, м., 9CH _{аром} +CH тиаз); 11,75 (2H, уш. с., 2NH)
27d	1,30 (3H, м., OCH ₂ CH ₃); 2,52 (3H, с., CH ₃ тиаз); 3,83 (3H, с., OCH ₃); 4,25 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 6,40 (1H, с., CH пириimid); 7,00 (2H, м., 2CH _{аром}); 8,05 (2H, м., 2CH _{аром}); 11,50 (2H, уш. с., 2NH)

В продолжение исследований способов формирования пиридиновых циклов реакцией с метиленактивными соединениями, которые упоминались в предыдущих разделах, были изучено взаимодействие 1,3-тиазол-2-илгуанидинов **5a, 6** с этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира. В результате установлено, что при кипячении реагентов в о-ксилоле в течение 5-6 часов происходит циклизация амидиновой компоненты исходных тиазолов аналогично реакции с амидинотиомочевинной. В результате образуются различные (тиазол-2-ил)(пиридин-2-ил)амины, содержащие карбэтоксильные фрагменты в 5 положении пиридинового цикла.



Стоит заметить, что при циклизации исходных соединений с этоксиметиленацитоуксусным эфиром **16** нуклеофильное присоединение на второй стадии может протекать с участием атома углерода как кетонного, так и сложноэфирного фрагментов. Однако, вероятно, вследствие большей электрофильности атома углерода кетогруппы в реакции участвует именно он, что подтверждается наличием в ЯМР¹H-спектрах полученных соединений **28-29** сигналов протонов этоксильной группы, а также литературными данными [79].

Этиловый эфир 4-метил-2-(4-фенилтиазол-2-иламино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **28a** и этиловый эфир 6-оксо-2-(4-фенилтиазол-2-иламино)-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты **29a** были получены в том числе встречным синтезом реакцией тиомочевин **19, 20** с фенацетилбромидом. Реакцию проводили при кипячении исходных соединений в диоксане в течение 5-6 часов. Спектры ЯМР¹H полученных соединений содержат наборы сигналов, соответствующих ранее полученным соединениям **28a** и **29a**, что дополнительно подтверждает участие именно амидинового фрагмента молекулы амидинотиомочевины в реакциях с этоксиметиленпроизводными **16, 17**.

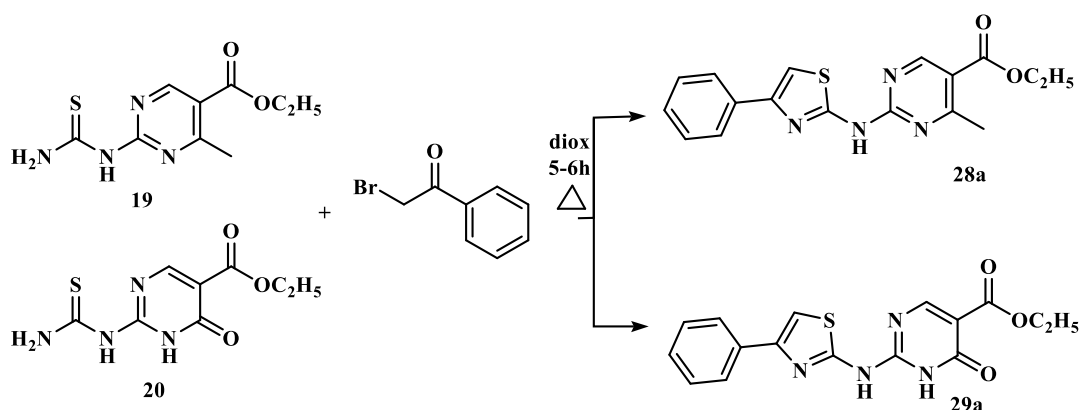


Таблица 5. Характеристики соединений **28, 29**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
28a	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	340,1	59,98 59,90	4,74 4,67	16,46 16,50	>300	55
28b	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	350,1	51,42 51,46	5,18 5,30	15,99 15,60	276-278	68
29a	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	342,1	56,13 56,09	4,12 4,06	16,36 16,45	282-284	61
29b	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	352,1	47,72 47,68	4,58 4,56	15,90 15,76	264-266	63

Таблица 64. Данные спектрального анализа соединений **28, 29**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
28a	Спектр ЯМР ¹ H δ, м.д.: 1.34 (3H, т., J 6.9 Гц, OCH ₂ CH ₃); 2.75 (3H, с., CH ₃); 4.32 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 7.32 (1H, т., J 7.1 Гц, CH _{аром}); 7.43 (2H, т., J 7.5 Гц, 2CH _{аром}); 7.60 (1H, с., CH _{тиаз}); 7.93 (2H, д., J 7.6 Гц, 2CH _{аром}); 8.97 (1H, с., CH _{пиримид}); 12.20 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ¹³ C δ, м.д.: 14.55 (OCH ₂ CH ₃); 24.21 (CH ₃); 61.18 (OCH ₂ CH ₃); 108.61 (C(5) _{пиримид}); 116.23 (C(5) _{тиазол}); 126.36 (C(2), C(6) _{аром}); 128.10 (C(4) _{аром}); 129.05 (C(3), C(5) _{аром}); 135.26 (C(1) _{аром}); 150.07 (C(4) _{тиазол}); 158.17 (C(4) _{пиримид}); 159.53 (C(6) _{пиримид}); 160.65 (C(2) _{пиримид}); 164.91 (C(2) _{тиазол}); 170.05 (COOCH ₂ CH ₃). ИК-спектр, ν/см ⁻¹ : 1716 (C=O); 1591 (аром.), 1568 (пиримид.), 1519 (NH ₂), 1440 (аром.), 1280 (NCSN), 1228 (COEt), 1012 (пиримид.), 798 (пиримид.), 576 (NCSN)
28b	Спектр ЯМР ¹ H δ, м.д.: 1.27-1.36 (6H, м., 2OCH ₂ CH ₃); 2.52 (3H, с., CH ₃ _{тиазол}); 2.73 (3H, с., CH ₃ _{пирим}); 4.23-4.35 (4H, м., 2OCH ₂ CH ₃); 9.00 (1H, с., CH _{пирим}); 12.40 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³ C δ, м.д.: 14.50 (OCH ₂ CH ₃); 14.73 (OCH ₂ CH ₃); 17.48 (CH ₃); 60.73 (OCH ₂ CH ₃); 61.33 (OCH ₂ CH ₃); 115.12 (C(5) _{тиазол}); 116.94 (C(5) _{пиримид}); 156.88 (C(2) _{тиазол}); 157.73 (C(4) _{пиримид}); 160.55 (C(4) _{тиазол}); 161.39 (C(6) _{пиримид}); 162.80 (C(2) _{пиримид}); 164.74 (COOCH ₂ CH ₃); 170.18 (COOCH ₂ CH ₃). ИК-спектр, ν/см ⁻¹ : 1704 (C=O); 1568 (пиримид.), 1519 (NH ₂), 1440 (аром.), 1280 (NCSN), 1228 (COEt), 1012 (пиримид.), 798 (пиримид.), 576 (NCSN)
29a	Спектр ЯМР ¹ H δ, м.д.: 1.27 (3H, т., OCH ₂ CH ₃ , J 7.1 Гц); 4.22 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 7.36 (1H, т., 1CH _{аром} , J 7.4 Гц); 7.45 (2H, т., 2CH _{аром} , J 7.7 Гц); 7.61 (1H, с., CH _{тиаз}); 7.89 (2H, д., 2CH _{аром} , J 7.7 Гц); 8.50 (1H, с., CH _{пиримид}); 12.00 (2H, уш. с., 2NH). ИК-спектр, ν/см ⁻¹ : 1689 (C=O); 1654 (COOR), 1633 (пиримид.), 1566 (аром.), 1517 (пиримид.), 1423 (аром.), 1280 (COOEt), 1186 (NHCSNH), 1012 (пиримид.), 719 (пиримид.)
29b	Спектр ЯМР ¹ H δ, м.д.: 1.20-1.30 (6H, м., 2OCH ₂ CH ₃); 2.51 (3H, с., CH ₃ _{тиазол}); 4.16-4.29 (4H, м., OCH ₂ CH ₃); 8.52 (1H, с., CH _{пиримид}); 12.20 (2H, уш.с., 2NH). ИК-спектр, ν/см ⁻¹ : 1703 (C=O); ИК-спектр, ν/см ⁻¹ : 1666 (COOEt), 1523 (пиримид.), 1365 (COOEt), 1263 (COOEt), 1095 (пиримид.), 605 (пиримид.)

Наряду с тиазол-2-илгуанидинами высоким синтетическим потенциалом для построения новых линерно связанных гетероциклических систем обладают и пиримидин-2-илтиомочевины, полученные на ранних этапах исследований. Так гетарилтиомочевины **14,15** и **19,20** вводили в реакцию с диметилловым эфиром

ацетилендикарбоновой кислоты при перемешивании в течение 5-6 ч. в среде метанола с образованием линейно связанных примидинилтиазолиламинов **30a,b**, **31a,b**.

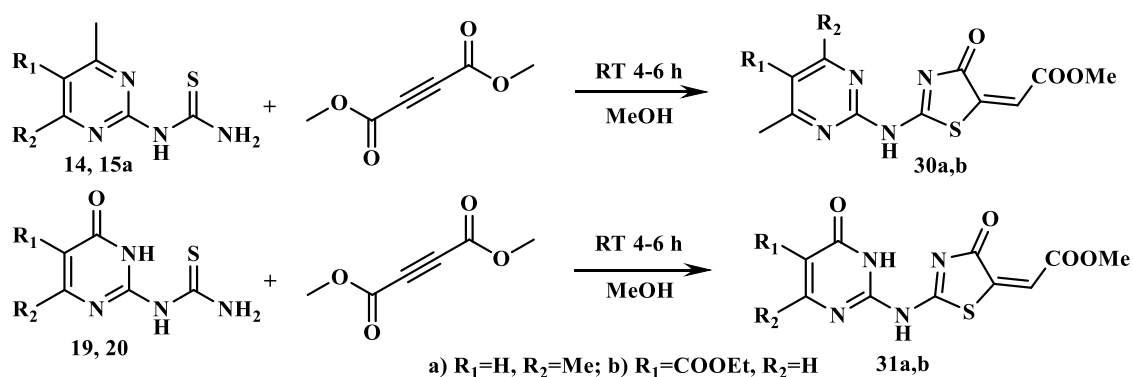
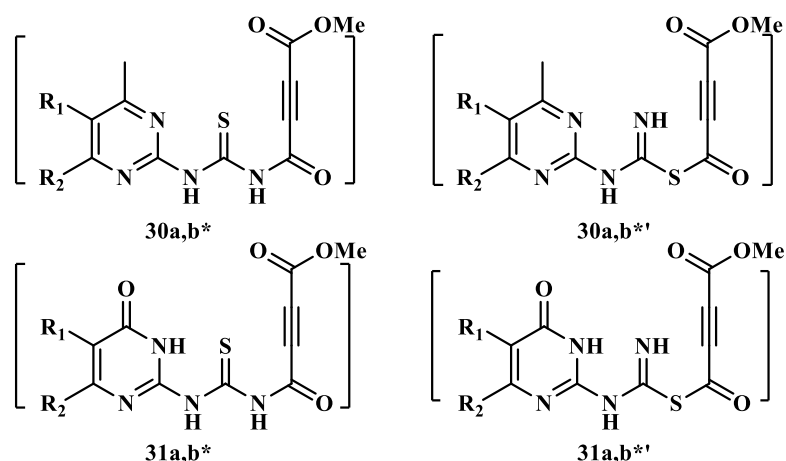


Схема образования данных соединений аналогична образованию гуанидина **8** и включает две стадии через образование интермедиатов **30-31***, в дальнейшем претерпевающих внутримолекулярную нуклеофильную атаку атома серы по кратной связи с замыканием тиазольных циклов.



Соединения **30-31** представляют собой порошки белого или бежевого цвета, растворимые при нагревании в диметилформамиде, нерастворимые в спиртах, диоксане. Их структура подтверждена методами ЯМР¹H-спектроскопии, данными ВЭЖХ-МС анализа.

В спектр ЯМР¹H присутствует синглет протонов метильной группы сложноэфирного фрагмента в области 3,79 м.д., синглет протона СН-группы тиазолинового цикла при 6,70 м.д., синглет протона пиримидинового цикла в области 7,09 м.д., уширенные синглеты протонов аминогрупп в области 12,10-12,80 м.д. Подробные характеристики соединений **30-31** представлены в таблице 15, данные ЯМР¹H-спектроскопии – в таблице 16.

Таблица 75. Характеристики соединений **30a,b, 31a,b**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл.} , °C	η, %
			C	H	N		
30a	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	292	49.31	4.14	19.17	255-257	74
			49.58	4.25	19.32		
30b	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ S	294	44.90	3.43	19.04	237-239	56
			44.52	3.51	19.03		
31c	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	352	47.72	4.58	15.90	220-222	71
			47.91	4.27	14.67		
31b	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₆ S	352	44.32	3.43	15.90	231-233	49
			44.78	3.37	15.74		

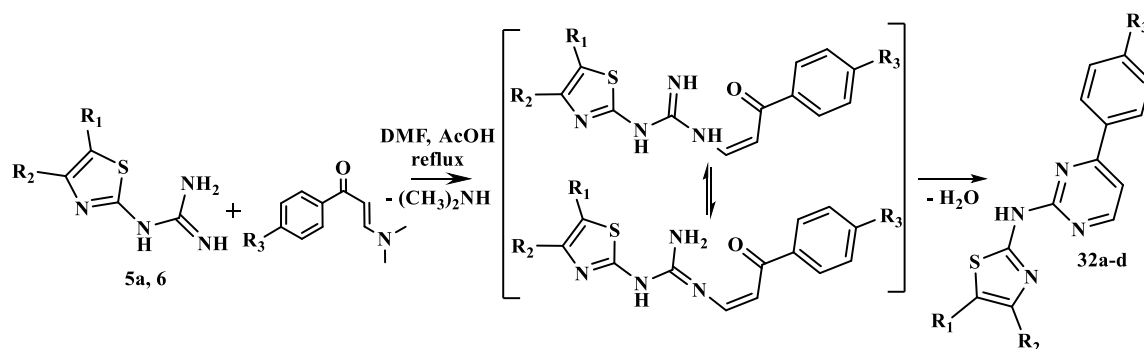
Таблица 8. Данные спектрального анализа соединения **30a,b, 31a,b**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
30a	2,44 (6H, с., 2CH ₃), 3,79 (3H, с., CH ₃), 6,70 (1H, с., CH), 7,09 (1H, с., CH), 12,80 (1H, с., NH)
30b	1,30 (3H, т., OCH ₂ CH ₃ , J 6.2 Гц), 2,47 (3H, с., CH ₃), 3,80 (3H, с., OCH ₃), 4,29 (2H, к., OCH ₂ CH ₃ , J 7.2 Гц), 6,48 (1H, с., CH), 7,98 (1H, с., CH), 12,50 (1H, с., NH)
31a	3,65 (3H, с., CH ₃), 3,78 (3H, с., CH ₃), 4,19-4,21 (2H, д., CH ₂), 6,64 (1H, с., CH), 8,53 (1H, с., CH), 12,15 (1H, с., NH)
31b	1,26 (3H, т., OCH ₂ CH ₃ , J 6.2 Гц), 3,71 (3H, с., OCH ₃), 4,19 (2H, к., OCH ₂ CH ₃ , J 7.2 Гц), 6,38 (1H, с., CH), 7,84 (1H, уш. с., NH), 8,98 (1H, с., CH), 11,24 (1H, уш. с., NH)

Известны примеры [80-88] построения гетероциклических систем на основе гуанидинов и гидразидов с использованием различных енаминов. Последние представляют собой весьма перспективные реагенты в органическом синтезе, прежде всего, благодаря наличию в их структуре как электрофильного, так и нуклеофильного реакционных центров [89-90].

Ранее были изучены реакции бензтиазол-2-илгуанидинов с ариленаминами, приводящие, по мнению авторов [91] к 2-[бензтиазол-2-иламино]-4-арилпиримидинам. В связи с этим было целесообразно подробнее изучить циклизации реакции 4-фенилтиазол-2-илгуанидина **5a** и 4-карбэтокси-5-метилтиазол-2-илгуанидина **6** с производными 3,3-диметиламино-1-фенилпропена. Исходные соединения кипятили в течение 1-3 часов в ДМФА с добавлением уксусной кислоты. Вероятно, реакция начинается с отщепления диметиламина, в результате присоединения аминогруппы тиазолилгуанидина к активированной двойной связи ариленамина, и образованием промежуточного

соединения, которое претерпевает внутримолекулярную конденсацию с отщеплением молекулы воды и образованием продуктов **32a-d**.



Данное предположение дополнительно подтверждается результатами хромато-масс-спектрометрического анализа маршрута реакции, а также подобными превращениями с участием 2-аминотиазола, 2-аминопиридина, 3-аминопиридина, 2-аминопиримидина и 3-диметиламино-1-фенилпропена [92].

В результате с выходами 50-67% получены соединения **32a-d**, которые представляют собой кристаллические вещества белого или светло-жёлтого цвета, практически не растворимые в диметилформамиде, хлороформе, ацетоне и спиртах.

Структура соединений **32a-d** подтверждена методом ЯМР¹H-спектроскопии. В спектрах присутствуют дублеты двух СН-протонов пиримидинового цикла в области 7,65-7,75 м.д. и 8,67-8,79 м.д., сигналы ароматических протонов в соответствующих областях, сигналы протонов в ароматическом ядре и тиазольном цикле, а также уширенный синглет протонов вторичной аминогруппы в области 11,92-12,25 м.д. Результаты масс-спектрометрического анализа дополнительно подтверждают структуру полученных соединений.

Таблица 17. Характеристики соединений **32a-d**

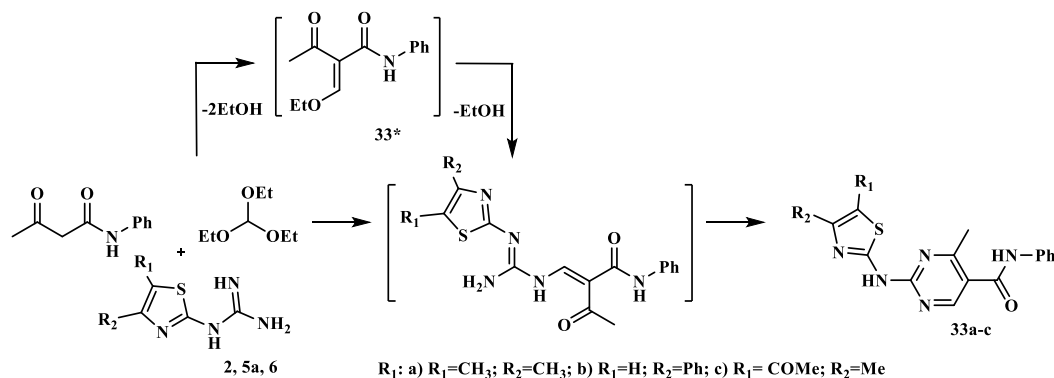
Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
32a	C ₁₉ H ₁₃ BrN ₄ S	409	<u>55,76</u>	<u>3,20</u>	<u>13,69</u>	286-287	70
			54,95	3,42	14,23		
32b	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₂ S	417	<u>66,33</u>	<u>4,84</u>	<u>13,45</u>	>300	50
			67,03	4,55	13,02		
32c	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S	375	<u>57,47</u>	<u>4,03</u>	<u>14,95</u>	>300	55
			56,67	4,26	14,45		
32d	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ S	344	<u>69,74</u>	<u>4,68</u>	<u>16,27</u>	258-260	50
			70,34	4,47	16,76		

Таблица 18. Данные спектрального анализа соединений **32a-d**

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
32a	7,33 (1H, т., J=7,4 1CH _{Ph}); 7,44 (2H, т., J=7,7 2CH _{Ph}); 7,59 (1H, с., CH _{тиаз}); 7,65 (1H, д., J=5,2 CH _{пиримид}); 7,82 (2H, д., J=8,5 2CH _{Ar}); 7,95 (2H, д., J=7,2 2CH _{Ph}); 8,22 (2CH, д., J=8,5 2CH _{Ar}); 8,73 (1H, д., J=5,2 CH _{пиримид}); 11,92 (1H, уш. с., NH)
32b	1,33 (3H, т., J=7,1 OCH ₂ CH ₃); 2,57 (3H, с., CH ₃); 4,27 (2H, м, OCH ₂ CH ₃); 7,4 (1H, т., J=7,4 1CH _{Ph}); 7,52 (2H, т., J=7,6 2CH _{Ph}); 7,75 (1H, д., J=5,3 CH _{пиримид}); 7,79 (2H, д., J=7,5 2CH _{Ph}); 7,89 (2H, д., J=8,4 2CH _{Ar}); 8,39 (2H, д., J=8,4 2CH _{Ar}); 8,78 (1H, д., J=5,3 CH _{пиримид}); 12,22 (1H, уш.с., NH)
32c	1,32 (3H, т., J=7,1 OCH ₂ CH ₃); 2,58 (3H, с., CH ₃); 4,28 (2H, м, OCH ₂ CH ₃); 7,66 (1H, д., J=5,2 CH _{пиримид}); 7,88 (2H, д., J=8,7 2CH _{аром}); 8,30 (2H, д., J=8,6 2CH _{аром}); 8,79 (1H, д., J=5,2 CH _{пиримид}); 12,25 (1H, уш.с., NH)
32d	2,41 (3H, с., CH ₃); 7,25-7,59 (6H, м., 5CH _{Ph} + 1CH _{тиаз}); 7,66 (1H, д., J=5,2 CH _{пиримид}); 8,07 (2H, д., J=8,1 2CH _{Ar}); 8,23 (2H, д., J=8,1 2CH _{Ar}); 8,67 (1H, д., J=5,2 CH _{пиримид}); 12,23 (1H, уш.с., NH)

Еще одним способом построения 1,3-тиазол-2-илпиримидин-2-иламинов является трехкомпонентная конденсация гуанидинов с ортоэфирами и метиленактивными соединениями. Подобные превращения описаны для некоторых производных гуанидина [79], использование ортоэфиров позволяет вводить одноатомный фрагмент в циклизуемую молекулу или для межмолекулярной сшивки аминной функции и метиленактивного атома углерода.

Установлено, что при кипячении 1,3-тиазол-2-илгуанидинов **2**, **5a**, **6** с ацетоацетанилидом в избытке ортоэфира образуются линейносвязанные системы **33a-c**. Вероятно, в реакционной массе реализуются несколько последовательных попарных взаимодействий между компонентами. На первом этапе формируется этоксиметиленпроизводное ацетоацетанилида **33***, которое в дальнейшем вступает в реакцию с гуанидинами с отщеплением молекулы спирта и замыканием пиримидинового цикла по схеме, аналогичной образованию соединений **28-29**.



Структура полученных соединений подтверждена методом ЯМР¹H-спектроскопии и ВЭЖХ/МС-спектрометрии. В спектрах соединений **33a-c** присутствуют наборы сигналов бензольного кольца в области 6,85-7,85 м.д., синглет СН-протоноа пиримидинового цикла при 8,10-8,50 м.д., а также два уширенных синглета аминогруппы и амидного фрагмента на 12,10-12,45 и 10,00-10,40 м.д.

Таблица 19. Характеристики соединений **33a-c**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл.} , °C	η, %
			C	H	N		
33a	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ OS	339	<u>60,16</u>	<u>5,05</u>	<u>20,63</u>	226-224	66
			60,25	5,02	20,66		
33b	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	367	<u>58,84</u>	<u>4,66</u>	<u>19,06</u>	>300	62
			58,83	4,55	19,02		
33c	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ OS	387	<u>65,10</u>	<u>4,42</u>	<u>18,08</u>	290-292	55
			65,07	4,43	18,05		

Таблица 9. Данные спектрального анализа соединений **33a-c**

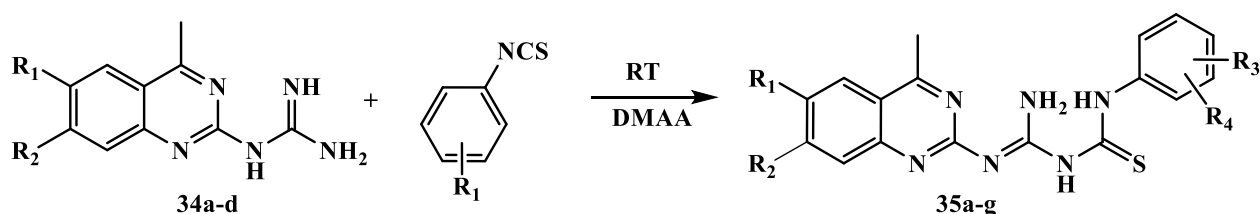
Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
33a	2,22 (3H, с., CH ₃); 2,30 (3H, с., CH ₃); 2,47 (3H, с., CH ₃ (пиримид)); 7,07 (1H, т., J=6,6 Гц CH _{аром}); 7,32 (2H, т., J=7.2=Гц 2CH _{аром}); 7,70 (2H, д., 2CH _{аром} , J=7.2 Гц); 8,12 (1H, с., CH _{пиримид}); (1H, д., J=5,2 CH _{пиримид}); 10,32 (1H, уш. с., NH); 12,22 (1H, уш. с., NH)
33b	2,45 (3H, с., CH ₃ (пиримид)); 7,07 (1H, т., CH _{аром} , J 6,6 Гц); 7,22-7,49 (5H, м., аром); 7,60-7,92 (4H, м., аром); 7,68 (1H, с., CH _{тиаз}); 8,40 (1H, с., CH _{пиримид}); 10,30 (1H, уш. с., NH); 12,10 (1H, уш. с., NH)
33c	2,40 (6H, с., 2CH ₃); 2,51 (3H, с., CH ₃ (пиримид)); 7,11 (1H, т., J=6,6 Гц CH _{аром}); 7,22 (2H, т., J=7.2 Гц 2CH _{аром}); 7,60 (2H, д., J=7.2 Гц 2CH _{аром}); 8,50 (1H, с., CH _{пиримид}); (1H, д., J=5,2 CH _{пиримид}); 10,22 (1H, уш. с., NH); 12,12 (1H, уш. с., NH)

Таким образом, разработаны способы построения гетероциклических ансамблей, содержащих в своей структуре 1,3-тиазольный и пиримидиновый циклы, в результате реакций гетероциклизации пиримидин-2-илтиомочевин либо 1,3-тиазол-2-илгуанидинов.

2.2.2 Синтез гетероциклических ансамблей на основе хиназолинпроизводных амидинотиомочевины

Среди гетероциклических фрагментов, встречающихся как в известных лекарственных препаратах, так и в природных веществах, немаловажную роль играют азотсодержащие гетероциклические системы: хинолины, пиридины, пиримидины, хиназолины, имидазолы и др. [93-96]. Фрагмент хиназолина входит в состав многих природных алкалоидов [96], известно проявление производными хиназолина антибактериального и противовирусного действия [97]. N-Фенил-N-(хиназолил-6)-тиомочевины проявляют туберкулостатическую активность [98]. В связи с чем синтез новых гетероциклических систем, содержащих хиназолиновый фрагмент, является перспективным направлением поиска новых биологически активных соединений.

В рамках исследования осуществлен молекулярный дизайн азатетрагетероциклов на основе хиназол-2-илгуанидинов **34**, содержащих высокореакционноспособную бинуклеофильную трехатомную амидиновую группировку. Замещенные амидинотиомочевины **35a-g** получали взаимодействием хиназолиновых гуанидинов с арилизоцианатами. Исходные реагенты перемешивались при комнатной температуре в среде диметилацетамида в течение 6-8 часов.



- a) $R_1=OMe$; $R_2=H$; $R_3: Cl$ (-*n*), $R_4=H$; b) $R_1=OMe$; $R_2=H$; $R_3: CH_3$ (-*n*), $R_4=H$;
 c) $R_1=H$; $R_2=H$; $R_3: CH_3$ (-*m*), $R_4=H$; d) $R_1=Me$, $R_2=Me$, $R_3=OMe$, $R_4=H$;
 e) $R_1=Me$, $R_2=H$; $R_3=Me$; $R_4=Me$; f) $R_1=OMe$, $R_2=H$, $R_3=OMe$, $R_4=H$;
 g) $R_1=H$, $R_2=Me$, $R_3=OMe$, $R_4=H$

Структура соединений **35a-g** подтверждена методом ЯМР¹H-спектроскопии и данными ВЭЖХ-МС анализа. На спектрах ЯМР¹H (Рисунок , см. приложения) присутствуют сигналы ароматических протонов арильного фрагмента и протонов хиназолинового цикла в области 6,80-8,20 м.д. Уширенные синглеты NH-протонов присутствуют в областях 9,70-9,90 м.д. и 10,10-12,10 м.д.

Соединения **35a-g** – кристаллические вещества белого или светло-желтого цвета, хорошо растворимые в хлороформе, диоксане, диметилформамиде, ограниченно растворимые в ацетоне, изопропанол

В связи с тем, что полученные соединения являются полинуклеофильными соединениями, для определения вероятных маршрутов последующих превращений были проведены квантово-химические расчеты молекулы (4-метилхиразол-2-ил)-фениламидинотиомочевинны. Полуэмпирически и методом функционала плотности DFT рассчитывались заряды и электронная плотность на граничных орбиталях реакционных центров. Расчеты по методу DFT проводились с использованием программного пакета Gaussian 03, Revision C.02, [M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.]² при этом геометрия оптимизировалась *ab initio* по Хартри-Фоку (HF) в базисе 3-21G*, после чего электронная структура рассчитывалась с учетом электронной корреляции по B3LYP/6-31G**. Визуализацию результатов расчета молекулярных орбиталей в Gaussian осуществляли с помощью пакета Molekel.

Результаты расчета натуральных зарядов (Рисунок, см. приложения) показали, что наибольший отрицательный заряд сконцентрирован на атоме азота вторичной аминогруппы в сравнении с аминогруппами, содержащими арильный и хиразолиновый заместители. Следовательно, в реакциях с электрофильными реагентами будет участвовать именно вторичная аминогруппа, несвязанная с ароматическими заместителями. Доля ВЗМО на атомах азота исследуемой

² Автор выражает благодарность за проведение квантово-химических расчетов к.х.н., асс. кафедры физической химии Нечаеву Игорю Владимировичу.

молекулы довольно мала. В связи с чем, делать выводы о реакционной способности различных аминогрупп замещенных амидинотиомочевин на основании оценки ВЗМО невозможно.

Характеристики полученных соединений **35a-g** приведены в таблице 21. Данные ЯМР¹H-спектроскопии – в таблице 22.

Таблица 21. Характеристики соединений **35a-g**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найденно, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
35a	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₆ OS	400,9	53,93	4,27	20,96	168-170	80
			53,99	4,30	20,86		
35b	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ OS	380,4	59,98	5,30	22,09	170-172	82
			60,05	5,32	22,15		
35c	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ S	350,5	61,69	5,18	23,98	162-164	76
			61,56	5,20	24,10		
35d	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS	394,5	60,89	5,62	21,30	167-169	76
			60,77	5,43	21,39		
35e	C ₂₀ H ₂₂ NS	378	63,47	5,86	22,20	165-166	77
			63,23	5,92	22,14		
35f	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ S	396	57,56	5,08	21,20	176-177	73
			57,37	5,19	21,44		
35g	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ OS	380	59,98	5,30	22,09	178-179	80
			59,74	5,42	22,01		

Таблица 22. Данные спектрального анализа соединений **35a-g**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
35a	2,90 (3H, с., CH ₃ хираз); 3,81 (3H, с., OCH ₃); 7,25 (2H, д, J=8,4, CH-3,5 аром); 7,47 (2H, д, J=8,4, CH-2,6 аром); 7,77 (1H, с, CH-5 хираз); 7,90 (1H, м, CH-7 хираз); 8,19 (1H, д, J=8,0, CH-8 хираз); 9,71 (1H, уш. с, NH); 9,80 (1H, уш.с, NH); 10,12 (1H, уш. с, NH); 12,00 (1H, уш.с, NH)
35b	2,31 (3H, с., CH ₃ , аром); 2,91 (3H, с., CH ₃ хираз); 3,79 (3H, с., OCH ₃); 7,10 (2H, д, J=8,4, CH-3,5 аром); 7,44 (1H, д, J=8,4, CH-2 аром); 7,80 (1H, с, CH-5 хираз); 7,89 (1H, м, CH-7 хираз); 8,20 (1H, д, J=8,1, CH-8 хираз); 9,85 (1H, уш. с, NH); 9,90 (1H, уш. с, NH); 10,20 (1H, уш.с, NH); 12,00 (1H, уш.с, NH)
35c	2,30 (3H, с., CH ₃ , аром); 2,92 (3H, с., CH ₃ хираз); 6,84 (1H, д, J=7,0, CH-6 аром); 7,15 (1H, т, J=7,7, CH-5 аром); 7,50 (1H, с, CH-2 аром); 7,57-7,69 (2H, м, CH-4 аром + CH-6 хираз); 7,92-7,96 (2H, м, CH-5 хираз + CH-7 хираз); 8,23 (1H, д, J=8,0, CH-8 хираз); 9,80 (1H, уш. с, NH); 9,90 (1H, уш. с, NH); 10,20 (1H, уш.с, NH); 12,01 (1H, уш.с, NH)
35d	2,29 (3H, с., CH ₃ хираз); 2,47 (3H, с., CH ₃ хираз); 2,94 (3H, с., CH ₃ хираз); 3,81 (3H, с., OCH ₃); 6,63 (2H, уш. с., NH ₂); 6,90 (2H, д, J=8,4, CH-3,5 аром); 7,44 (2H, д, J=8,4, CH-2,6 аром); 7,84 (2H, с, CH-5,7 хираз); 9,1 (1H, уш. с, NH); 12,00 (1H, уш.с, NH)
35e	2,31 (3H, с., CH ₃ , аром); 2,91 (3H, с., CH ₃ хираз); 3,79 (3H, с., CH ₃); 7,10 (2H, д, J=8,4, CH-3,5 аром); 7,44 (1H, д, J=8,4, CH-2 аром); 7,80 (1H, с, CH-5 хираз); 7,89 (1H, м, CH-7 хираз); 8,20 (1H, д, J=8,1, CH-8 хираз); 9,85 (1H, уш. с, NH); 9,90 (1H, уш. с, NH); 10,20 (1H, уш.с, NH); 12,00 (1H, уш.с, NH)

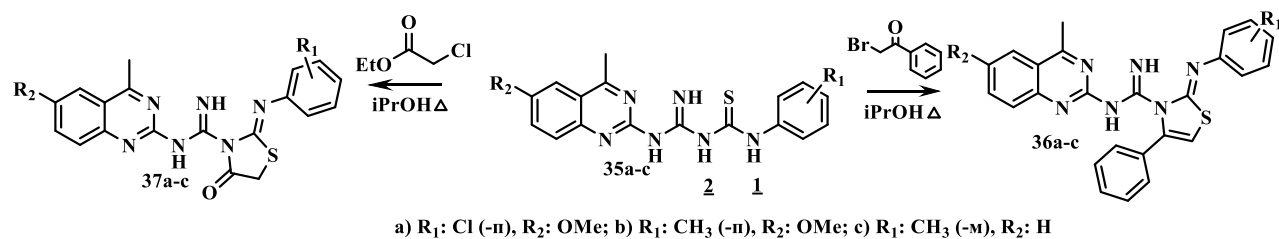
Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
35f	2,94 (3H, с., CH ₃ хиназ); 3,79 (3H, с., OCH ₃); 3,88 (3H, с., OCH ₃); 6,63 (2H, уш. с., NH ₂); 6,90 (2H, д, J=8,4, CH-3,5 аром); 7,44 (2H, д, J=8,4, CH-2,6 аром); 7,62 (2H, с, CH-5,7 хиназ); 7,80 (1H, с, CH-5 хиназ); 8,13 (1H, д, J=8,1, CH-8 хиназ); 9,10 (1H, уш. с, NH); 12,50 (1H, уш.с, NH)
35g	2,44 (3H, с., CH ₃ хиназ); 3,81 (3H, с., OCH ₃); 6,90 (2H, д, J=8,4, CH-3,5 аром); 7,03 (2H, уш. с., NH ₂); 7,44 (2H, д, J=8,4, CH-2,6 аром); 7,62 (2H, с, CH-5,7 хиназ); 7,60-7,91 (3H, м, CH-5,7,8 хиназ); 9,65 (1H, уш. с, NH); 11,20 (1H, уш.с, NH)

Для изучения влияния заместителей в структуре амидинотиомочевины на ее реакционную способность исследовали взаимодействие замещенных амидинотиомочевин **35a-c** с α -галогенкарбонильными соединениями.

Исходные амидинотиомочевины **35a-c** вводили в реакцию с фенацилбромидом. Первой стадией процесса является реакция S-алкилирования, да второй стадии протекает замыкание тиазольного цикла с участием аминогруппы образовавшегося интермедиата **36*a-c**. Данная циклизация может протекать с участием аминогруппы **1** либо **2**. Нуклеофильность атома азота **1**, связанного с ароматической системой, снижена за счет смещения электронной плотности на бензольное кольцо заместителя, поэтому в циклизации участвует аминогруппа **2** гуанидинового фрагмента. Данный вывод подтверждают исследования реакций ряда *N,N*-дизамещенных тиомочевин с α -галокетонами [99-100], где авторами показано, что в стадии гетероциклизации участвует более нуклеофильный атом азота, не связанный с арильным заместителем, а также коррелирует с результатами квантово-химических расчетов исходных соединений.

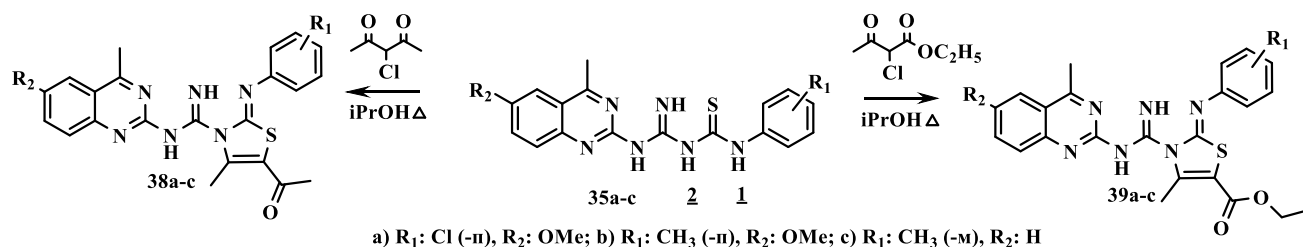
При введении замещенных амидинотиомочевин в реакцию с этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты на второй стадии происходит элиминирование молекулы этанола в результате внутримолекулярной циклизации S-алкилированного интермедиата с участием сложноэфирной и аминогрупп.

В спектрах продуктов **36** (рисунок 14) присутствует синглет СН-протона тиазольного цикла в области 7,45-7,60 м.д., мультиплеты ароматических протонов в области 7,30-8,30 м.д., а также два уширенных синглета NH-протонов в области 11,10-11,90 м.д., а также сигналы заместителей в бензольном кольце и хиназолиновом цикле соответствующей мультиплетности в заданных областях, в спектре соединения **37c** появляется мультиплет CH₂-протонов тиазолидинового цикла в области 3,60-3,80 м.д.



Взаимодействие замещенных амидинотиомочевин

с галогендикарбонильными соединениями на примере 3-хлорацетилацетона и 2-хлорацетоуксусного эфира протекает по механизму, аналогичному вышеописанному. В случае введения в реакцию 3-хлорацетилацетона циклизация протекает однозначно – в качестве электрофильного фрагмента выступает одна из равнозначных кетогрупп. При этом образуются соединения **38a-c**, содержащие в своей структуре 5-ацетил-4-метилтиазолиновый цикл. При проведении реакции замещенных амидинотиомочевин с 2-хлорацетоуксусным эфиром, вторая стадия протекает хемоселективно с участием кетогруппы молекулы галогенацетоуксусного эфира как более электрофильной в сравнении со сложноэфирной, что подтверждается наличием в спектрах ЯМР¹H продуктов присутствуют сигналы карбэтоксильного фрагмента: 2 протона СН₂-группы в области 4,10-4,20 м.д., 3 протона метильной группы в области 1,20-1,30 м.д.



Оптимальными условиями проведения вышеуказанных реакций является кипячение эквимольных количеств исходных реагентов в изопропиловом спирте в течение 3-6 часов с последующей обработкой раствором щелочи. Соединения **36a-c**, **37a-c**, **38a-c**, **39a-c** – кристаллические вещества от белого до светло-розового цвета хорошо растворимы в диметилформамиде, ограниченно растворимы в диоксане, ацетоне, спиртах и хлороформе. Характеристики полученных соединений приведены в таблице 23. Данные ЯМР¹H-спектроскопии – в таблице 24.

Таблица 10. Характеристики соединений **36а-с**, **37а-с**, **38а-с**, **39а-с**

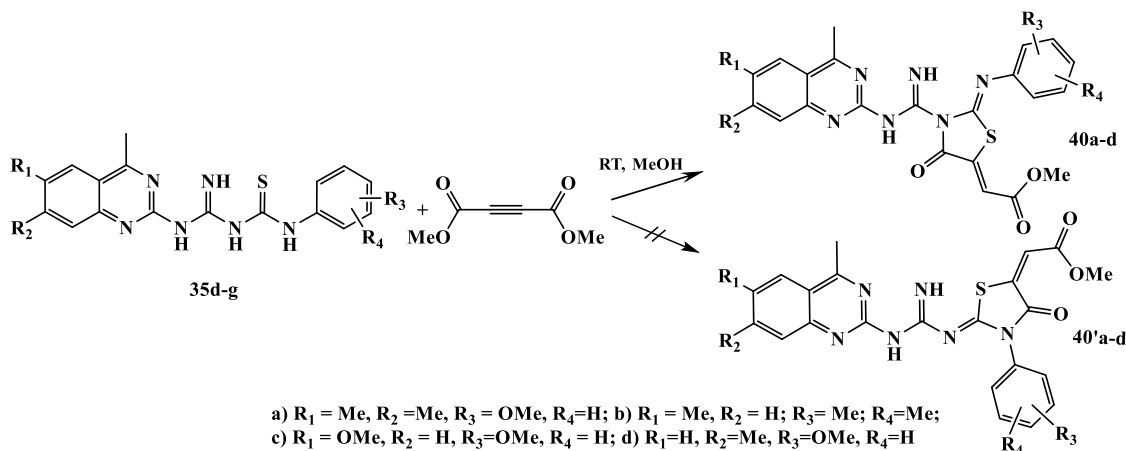
Соед	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
36а	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₆ OS	501,0	62,33 62,31	4,22 4,19	16,77 16,80	>300°C	66
36б	C ₂₇ H ₂₄ N ₆ OS	480,6	67,48 67,50	5,03 5,01	17,49 17,47	>300°C	73
36с	C ₂₆ H ₂₂ N ₆ S	450,6	69,31 69,30	4,92 4,93	18,65 18,65	>300°C	71
37а	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₆ O ₂ S	440,9	54,48 54,43	3,89 3,87	19,06 19,07	>300°C	75
37б	C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O ₂ S	420,5	59,98 59,93	4,79 4,80	19,99 19,97	>300°C	80
37с	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ OS	390,5	61,52 61,53	4,65 4,60	21,52 21,55	>300°C	82
38а	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₆ O ₂ S	481,0	57,44 57,50	4,40 4,42	17,47 17,42	>300°C	64
38б	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	460,6	62,59 62,45	5,25 5,22	18,25 18,20	>300°C	62
38с	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ OS	430,5	64,17 64,31	5,15 5,12	19,52 19,42	>300°C	67
39а	C ₂₄ H ₂₃ ClN ₆ O ₃ S	511,0	56,41 56,32	4,54 4,51	16,45 16,52	>300°C	59
39б	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₃ S	490,6	61,21 61,35	5,34 5,31	17,13 17,22	>300°C	67
39с	C ₂₄ H ₂₄ N ₆ O ₂ S	460,6	62,59 62,41	5,25 5,29	18,25 18,34	>300°C	69

Таблица 11. Данные спектрального анализа соединений **36а-с**, **37а-с**, **38а-с**, **39а-с**

Соед	Химический сдвиг, δ, м.д.
36а	2,91 (3H, с, CH ₃); 3,82 (3H, с, OCH ₃); 7,42-8,22 (13H, м, 9H аром + 1 CH тиазол + 3CH хинаяз); 11,20 (1H, уш.с, NH); 11,81 (1H, уш.с, NH)
36б	2,30 (3H, с, CH ₃); 2,91 (3H, с, CH ₃); 3,92 (3H, с, OCH ₃); 7,40-8,19 (13H, м, 9H аром + 1 CH тиазол + 3CH хинаяз); 11,15 (1H, уш.с, NH); 11,85 (1H, уш.с, NH)
36с	2,31 (3H, с, CH ₃); 2,90 (3H, с, CH ₃); 7,45-8,25 (14H, м, 9H аром + 1 CH тиазол + 4CH хинаяз); 11,21 (1H, уш.с, NH); 11,90 (1H, уш.с, NH)
37а	2,98 (3H, с, CH ₃); 3,75 (3H, с, OCH ₃); 3,79 (2H, м, CH ₂); 7,40-8,22 (7H, м, 4H аром + 3CH хинаяз); 11,60 (1H, уш.с, NH); 12,55 (1H, уш.с, NH)
37б	2,30 (3H, с, CH ₃); 2,95 (3H, с, CH ₃); 3,79 (3H, с, OCH ₃); 3,81 (2H, м, CH ₂); 7,42-8,35 (7H, м, 4H аром + 3CH хинаяз); 11,55 (1H, уш.с, NH); 12,60 (1H, уш.с, NH)
37с	2,31 (3H, с, CH ₃); 3,00 (3H, с, CH ₃); 3,77 (2H, м, CH ₂); 6,96 (1H, д, J=7,5, CH-6 аром); 7,31 (1H, т, J=7,7, CH-5 аром); 7,44 (1H, д, J=8,4, CH-6 хинаяз); 7,48 (1H, с, CH-2 аром); 7,68 (1H, т, J=7,7, CH-4 аром); 8,06 (1H, т, J=7,6, CH-7 хинаяз); 8,12 (1H, д, J=8,2, CH-5 хинаяз); 8,33 (1H, д, J=8,2, CH-8 хинаяз); 11,65 (1H, уш.с, NH); 12,55 (1H, уш.с, NH)
38а	2,53 (3H, с, CH ₃ тиазол), 2,70 (3H, с, CH ₃ ацет), 2,99 (3H, с, CH ₃ хинаяз); 3,82 (3H, с, OCH ₃); 7,05-8,22 (7H, м, 4CH аром + 3CH хинаяз); 10,12 (1H, уш.с, NH); 11,60 (1H, уш.с, NH)

Соед	Химический сдвиг, δ , м.д.
38b	2,30 (3H, с, CH ₃ аром); 2,52 (3H, с, CH ₃ тиазол), 2,71 (3H, с, CH ₃ ацет), 2,92 (3H, с, CH ₃ хираз); 3,82 (3H, с, OCH ₃); 7,25-8,23 (7H, м, 4CH аром + 3CH хираз); 10,25 (1H, уш.с, NH); 11,52 (1H, уш.с, NH)
38с	2,28 (3H, с, CH ₃ аром); 2,51 (3H, с, CH ₃ тиазол), 2,70 (3H, с, CH ₃ ацет), 2,87 (3H, с, CH ₃ хираз); 6,74 (1H, д, J=7,4, CH-6 аром); 7,15-7,85 (6H, м, 3CH аром + 3CH хираз); 8,13 (1H, д, J=8,2, CH-8 хираз); 10,30 (1H, уш.с, NH); 11,50 (1H, уш.с, NH)
39a	1,22 (3H, т, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 2,53 (3H, с, CH ₃ тиазол), 2,99 (3H, с, CH ₃ хираз); 3,82 (3H, с, OCH ₃); 4,12 (2H, м, OCH ₂ CH ₃); 7,05-8,22 (7H, м, 4CH аром + 3CH хираз); 10,12 (1H, уш.с, NH); 11,60 (1H, уш.с, NH)
39b	1,23 (3H, т, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 2,30 (3H, с, CH ₃ аром); 2,52 (3H, с, CH ₃ тиазол), 2,92 (3H, с, CH ₃ хираз); 3,82 (3H, с, OCH ₃); 4,10 (2H, м, OCH ₂ CH ₃); 7,25-8,23 (7H, м, 4CH аром + 3CH хираз); 10,25 (1H, уш.с, NH); 11,52 (1H, уш.с, NH)
39с	1,22 (3H, т, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 2,28 (3H, с, CH ₃ аром); 2,51 (3H, с, CH ₃ тиазол), 2,87 (3H, с, CH ₃ хираз); 4,12 (2H, м, OCH ₂ CH ₃); 6,74 (1H, д, J=7,4, CH-6 аром); 7,15-7,85 (6H, м, 3CH аром + 3CH хираз); 8,13 (1H, д, J=8,2, CH-8 хираз); 10,30 (1H, уш.с, NH); 11,50 (1H, уш.с, NH)

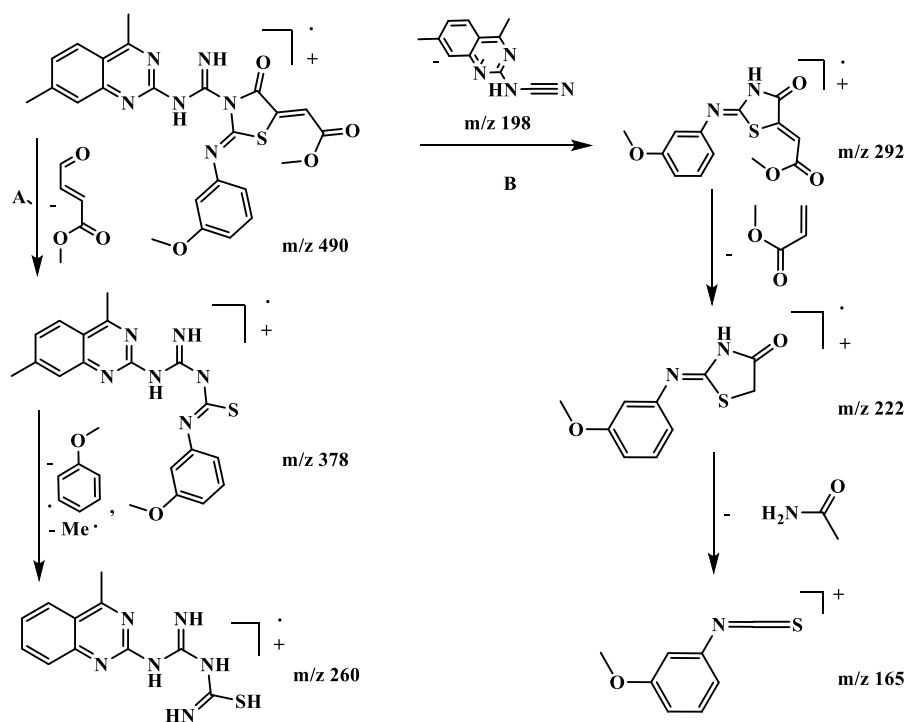
Исследовано взаимодействие серии амидинтиомочевин, имеющих хиразолиновый заместитель, с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Оптимальными условиями проведения процесса являются взаимодействие эквимольных количеств исходных веществ при перемешивании в среде метанола. При этом возможно образование соединений **40** или соединений **40'**. Образование структуры **40'** затруднено из-за электроакцепторного влияния бензольного кольца, дезактивирующего соседний с ним атом азота. В результате происходит образование соединений **40a-d**. Схема реакции образования соединений **40a-d** аналогична схеме образования соединения **8, 30, 31**.



Структура соединений **40a-d** подтверждена методом ВЭЖХ-МС, ЯМР¹H- и масс-спектрометрии. Масс-спектр метилового эфира [3-[N-(4,7-диметилхиразолин-2-ил)-карбамимидоил]-2-(3-метокси-фенилимино)-4-оксо-тиазолидин-5-илиден]-овой кислоты **40d** (Рисунок 5, см. приложения) показывает

фрагментацию молекулярного иона **40d**, которая может реализовываться в следующих направлениях:

- Направление **A**: первоначально происходит отщепление сложноэфирной группы и карбонильного фрагмента (m/z 112) с образованием стабильного ион-радикала (m/z 378), затем происходит дальнейшее разложение частицы с образованием гетариламидинотиомочевины (m/z 260).
- Направление **B**: начинается с отщепления гетариламидинового фрагмента в виде цианамиды (m/z 198) и образования устойчивого ион-радикала (m/z 292), затем происходит стадийное разложение с образованием арилизотиоцианата (m/z 165).



Полученный масс-спектр подтверждает образование соединения **40d**, так как фрагментация молекулы отвечает именно этой структуре.

Соединения **40a-d** представляют собой порошки желтого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде и диоксане при нагревании, нерастворимые в спиртах и хлороформе. Характеристики соединений **40a-d** представлены в таблицах 25, 26.

Таблица 12. Характеристики соединений **40a-d**

Соед.	Брутто-Формула	M_r	Вычислено/найдено, %			$T_{пл}, ^\circ C$	$\eta, \%$
			C	H	N		
40a	$C_{25}H_{24}N_6O_4S$	504	59.51	4.79	16.66	217-219	78
			59.85	4.23	16.35		

Соед.	Брутто-Формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
40b	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	488	61.46	4.95	17.20	192-194	62
			61.57	4.56	17.51		
40c	C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₅ S	506	59.91	4.38	16.59	133-135	75
			59.98	4.67	16.27		
40d	C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	488	61.46	4.95	17.20	133-135	77
			61.92	4.51	17.70		

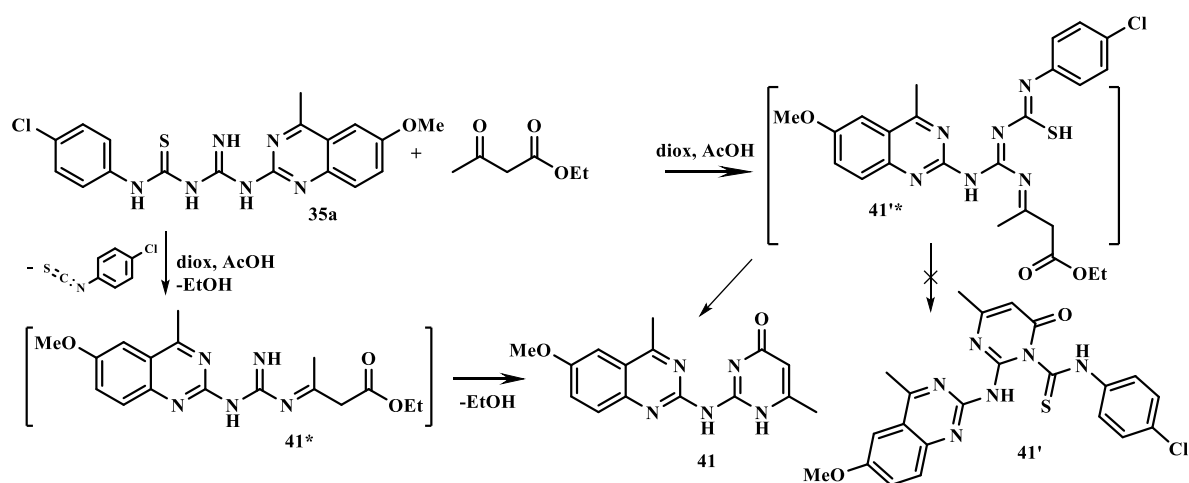
Таблица 13. Данные спектрального анализа соединения **40a-d**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
40a	2,25 (3H, с, CH ₃); 2,47 (3H, с, CH ₃); 3,01 (3H, с, CH ₃); 3,81 (3H, с, OCH ₃); 3,87 (3H, с, OCH ₃); 6,82 (1H, с, =CH-); 7,04 (2H, д, J=8,4, CH-3,5 аром); 7,82 (2H, д, J=8,4, CH-2,6 аром); 7,84 (2H, с, CH-5,8 хинаяз); 8,02 (1H, уш. с, =NH); 9,22 (1H, уш. с, NH)
40b	2,23 (6H, с, 2CH ₃); 2,46 (3H, с, CH ₃); 2,94 (3H, с, CH ₃); 3,80 (3H, с, OCH ₃); 6,73 (1H, с, =CH-); 7,07 (2H, м, CH-2,6 аром); 7,14 (1H, д, J=8,4, CH-5 аром); 7,70-7,90 (2H, м, CH-5,7,8 хинаяз); 8,00 (1H, уш. с, =NH); 9,12 (1H, уш. с, NH)
40c	2,90 (3H, с, CH ₃); 3,80 (9H, с, 3OCH ₃); 6,82 (1H, с, =CH-); 7,04 (2H, м, CH-3,5 аром); 7,45 (2H, м, CH-5,7 хинаяз); 7,82 (2H, д, J=8,4, CH-2,6 аром); 8,00 (1H, уш. с, =NH); 8,13 (1H, с., CH-8 хинаяз); 9,22 (1H, уш. с, NH)
40d	2,44 (3H, с, 2CH ₃); 2,88 (3H, с, CH ₃); 3,71 (6H, с, OCH ₃); 6,83 (1H, с, =CH-); 7,04 (2H, д, J=8,4, CH-3,5 аром); 7,84 (2H, д, J=8,4, CH-2,6 аром); 7,37-7,90 (3H, м, CH-5,7,8 хинаяз); 8,11 (1H, уш. с, =NH); 9,61 (1H, уш. с, NH)

Дальнейший интерес представляло исследование возможности использования амидинотиомочевин **35** в качестве N,N-бинуклеофильных реагентов. Изучено взаимодействие соединения **35a** с ацетоуксусным эфиром. Предполагалось, что маршрут данной реакции аналогичен подобным превращениям с участием ацетоуксусного эфира и амидинотиомочевины или 1,3-тиазол-2-илгуанидинов, где на первой стадии протекает нуклеофильное присоединение аминогруппы к кетогруппе субстрата, а на второй стадии протекает внутримолекулярная циклизация с замыканием пиримидинового цикла. Найдено, что процесс протекает при кипячении в диоксане с добавлением нескольких капель уксусной кислоты в течение 5-6 часов. Анализ спектров ЯМР¹H, показал отсутствие в продукте протонов арильного заместителя, при этом в области 8,20-8,50 м.д. спектре присутствует сигнал NH- протонов дигидропиримидинового цикла, появляются дополнительные сигналы 3 протонов метильной группы в области 2,19 м.д., а также сохраняются сигналы ароматических протонов хинаязолиновой системы.

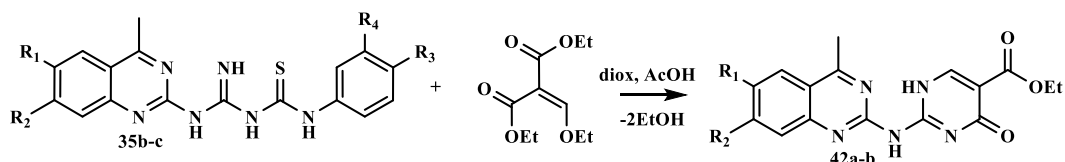
Было предположено, что использование каталитических количеств уксусной кислоты приводит к параллельному гидролизу исходной

амидиотиомочевины с образованием хиназолинового гуанидина и арилизоотиоцианата, в то время как в отсутствие катализатора реакция не протекает вовсе [101]. При этом проведение ВЭЖХ/МС-мониторинга реакционной массы показало, что в первые 10-15 минут нагрева в реакционном сосуде образуются значительное количество полупродуктов, в числе которых как интермедиат **41***, так и **41'***. В дальнейшем с продолжением нагрева в течение длительного времени (~7-8 часов) содержание данных соединений снижается, а мажорным продуктом реакции, действительно, является N,N-(пиримидин-2-ил)(хиназолин-2-ил)амин **41**. Такие результаты мониторинга указывают на низкую селективность исследуемого превращения. Предположительный маршрут данной реакции можно описать следующей схемой.



Циклизация 1-(4-хлорфенил)-4-(4-метил-6-метоксихиназолин-2-ил)амидиотиомочевины с этоксиметилендиэтилмалонатом протекает подобным образом по амидиновому фрагменту с элиминированием молекулы изотиоцианата. В результате образуются соединения, содержащие в своей структуре 5-карбэтокси-4-оксо-дигидропиримидиновый цикл. Реакцию проводили при кипячении в диоксане с добавлением уксусной кислоты в течение 7-8 часов.

В ЯМР¹H-спектрах продукта также отсутствуют синглеты протонов ароматического кольца, что свидетельствует об элиминировании молекулы арилизоотиоцианата от исходных субстратов. В области 8,50-8,60 м.д. и 10,00-10,30 м.д. присутствуют сигналы соответственно СН- и NH-протонов дигидропиримидинового цикла. В областях 1,20-1,30 м.д. и 4,10-4,30 м.д. – 3 протонов CH_3 - и 2 протонов CH_2 - карбэтоксильного фрагмента.



b) $R_1=OMe$; $R_2=H$; $R_3: CH_3$ (-п), $R_4=H$; c) $R_1=H$; $R_2=H$; $R_3: CH_3$ (-м), $R_4: H$;

Соединения **41**, **42a-b**, – кристаллические вещества от белого до светло-желтого цвета, хорошо растворимые в диметилформамиде, ограниченно растворимые в хлороформе, диоксане и ацетоне. Характеристики полученных соединений приведены в таблице 27. Данные ЯМР¹H-спектроскопии – в таблице 28.

Таблица 14. Данные спектрального анализа соединений **41**, **42a-b**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
41	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O	267,3	62,91 62,80	4,90 4,91	26,20 26,12	260-261	64
42a	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₄	355,4	57,46 57,39	4,82 4,79	19,71 19,62	272-274	58
42b	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₃	325,3	59,07 59,00	4,65 4,63	21,53 21,42	264-266	71

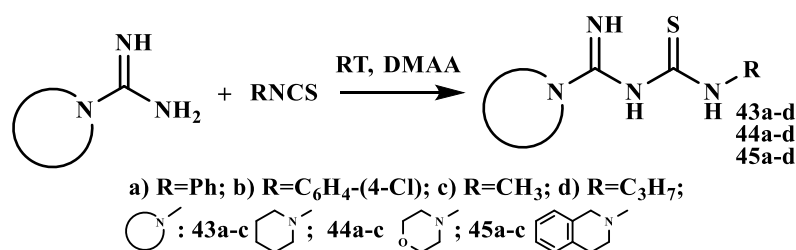
Таблица 15. Данные спектрального анализа соединений **41**, **42a-b**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
41	2,19 (3H, с, CH ₃ пирим); 2,90 (3H, с, CH ₃ хираз); 3,98 (3H, с, OCH ₃); 5,80 (1H, с, CH пирим); 7,49 (1H, д, J=2,8, CH-5 хираз); 7,60 (1H, д,д, J=2,8, J=9,1, CH-7 хираз); 7,71 (1H, д, J=9,1, CH-8 хираз) 11,20 (1H., уш. с, NH); 13,30 (1H, уш. с, NH)
42a	1,31 (3H, м, OCH ₂ CH ₃); 2,89 (3H, с, CH ₃ хираз); 3,96 (3H, с, OCH ₃); 4,20 (3H, м, OCH ₂ CH ₃); 7,4-8,3 (4H, м, 4CH хираз); 8,53 (1H, с, CH пирим) 11,52 (1H., уш. с, NH); 13,35 (1H, уш. с, NH)
42b	1,30 (3H, м, OCH ₂ CH ₃); 2,90 (3H, с, CH ₃ хираз); 4,22 (3H, м, OCH ₂ CH ₃); 7,4-8,2 (4H, м, 4CH хираз); 8,51 (1H, с, CH пирим) 11,50 (1H., уш. с, NH); 13,30 (1H, уш. с, NH)

Таким образом разработаны новые синтетические подходы к труднодоступным и ранее неизвестным линейно связанным гетероциклическим системам на основе амидинотиомочевин, содержащих фрагмент хиразолина. Найдено, что реакции 1-(R₁-арил)-3-N-(6-R₂-4-метилхиразолин)-2-иламидинотиомочевин с дикарбонильными соединениями и их этоксиметиленпроизводными сопровождаются элиминированием молекулы изотиоцианатов и приводят к образованию производных хиразолин-2-иламино-1Н-пиримидин-4-онов.

2.2.3 Синтез прочих линейно связанных гетероциклических ансамблей на основе производных амидинотиомочевины

Наряду с исследованиями реакционной способности незамещенной амидинотиомочевины, производных на ее основе, а также хиназолин-2-иламидинотиомочевин интерес для построения новых гетероциклических систем представляют в том числе N1,N1-диалкил-N4-ариламидинотиомочевины. Для их получения вводили в реакцию с различными изотиоцианатами N,N-диалкилгуанидины: пиперидин-1-илкарбоксамидин, морфолин-4-илкарбоксамидин и 3,4-дигидроизохинолин-2-илкарбоксамидин. Взаимодействие проводили при перемешивании исходных реагентов в диметилацетамиде при комнатной температуре в течение 6-8 часов. В результате реакции были получены амидинотиомочевины **43-45a-d**.



Полученные соединения представляют собой кристаллические вещества белого цвета, хорошо растворимые в диоксане, ограниченно растворимые в изопропиловом спирте.

Структура амидинотиомочевин **43a-d** подтверждена данными ЯМР¹H-спектроскопии. В спектре пиперидиниламидинотиомочевины **43a** присутствуют 3 мультиплета СН₂-групп пиперидинового цикла в области 1,47-1,53; 1,57-1,63 и 3,45-3,50 м.д. В спектре морфолиниламидинотиомочевины **44a** видны 2 триплета 4-х СН₂-групп морфолинового цикла в области 3,50 и 3,60 м.д. В спектре 3,4-дигидроизохинолин-2-цилтиомочевины **45a** (Рисунок , см. приложения) видны 2 триплета 2-х СН₂-групп изохинолинового цикла в области 2,86 и 3,71 м.д. и синглета СН₂-группы изохинолинового цикла при 4,58 м.д., также появляется дополнительный набор 4-ароматических протонов. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют 2 синглета 3- NH-протонов в области 8,60-9,60 м.д., сигналы ароматических протонов в области 6,90-7,60 м.д. соответствующей мультиплетности либо соответствующие сигналы алифатических протонов, подробные спектральные данные приведены в Таблица 17 .

Характеристики замещенных амидинотиомочевин **43a-d**, **44a-d**, **45a-d** представлены в таблицах 29, 30.

Таблица 16. Характеристики соединений **43a-c**

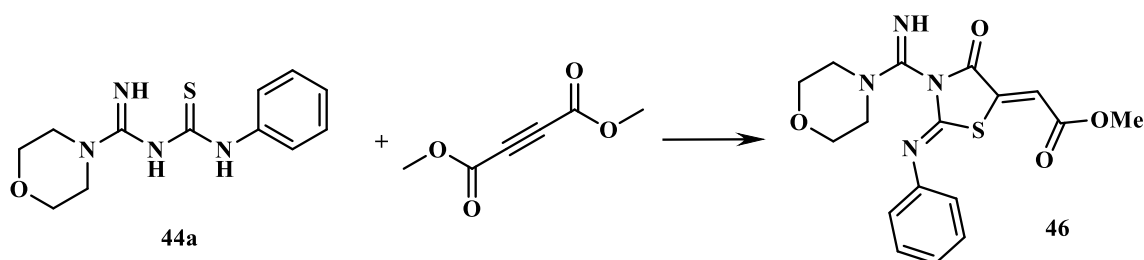
Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
43a	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ S	262,37	59,51 59,47	6,91 6,89	21,35 21,39	165-167	70
43b	C ₁₃ H ₁₇ ClN ₄ S	296,82	52,61 52,57	5,77 5,79	18,88 18,89	178-180	64
43c	C ₈ H ₁₆ N ₄ S	200,30	47,97 47,87	8,05 8,09	27,97 27,95	114-115	72
43d	C ₁₀ H ₂₀ N ₄ S	228,14	52,60 52,50	8,83 8,79	24,54 24,46	124-125	81
44a	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ OS	264,35	54,52 54,50	6,10 6,15	21,19 21,23	168-170	68
44b	C ₁₂ H ₁₅ ClN ₄ OS	298,79	48,24 48,19	5,06 5,09	11,86 11,92	162-164	57
44c	C ₇ H ₁₄ N ₄ OS	202,28	41,57 41,62	6,98 6,86	27,70 27,63	108-109	62
44d	C ₉ H ₁₈ N ₄ OS	230,12	46,93 46,88	7,88 7,76	24,33 24,36	116-118	87
45a	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ S	310,42	65,78 65,75	5,84 5,86	18,05 18,08	179-181	75
45b	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ S	344,86	59,21 59,12	4,97 4,88	16,35 16,18	148-149	65
45c	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ S	248,35	58,04 58,09	6,49 6,55	22,56 22,61	144-145	76
45d	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ S	276,40	60,84 60,79	7,29 7,36	20,27 20,35	161-163	82

Таблица 17. Данные спектрального анализа соединений **43a-c**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
43a	1,47-1,53(4H, м., 2CH ₂ пипер); 1,57-1,63 (2H, м., CH ₂ пипер); 3,48 (4H, т, J=5,3, 2CH ₂ N пипер); 6,95 (1H, т., J=7,3, CH аром); 7,21 (2H, т., J=7,8, CH аром); 7,49 (2H, д., J=8,0, 2CH аром); 8,57 (2H, уш. с., 2NH); 9,40 (1H, с., NH)
43b	1,45-1,53 (4H, м., 2CH ₂ пипер); 1,55-1,73 (2H, м., CH ₂ пипер); 3,49 (4H, т, J=5,3, 2CH ₂ N пипер); 7,22 (2H, д., J=7,8, CH аром); 7,44 (2H, д., J=8,0, 2CH аром); 8,60 (2H, уш. с., 2NH); 9,70 (1H, с., NH)
43c	1,47-1,53 (4H, м., 2CH ₂ пипер); 1,57-1,63 (2H, м., CH ₂ пипер); 2,81 (3H, с., CH ₃); 3,48 (4H, т, J=5,3, 2CH ₂ N пипер); 7,31 (1H, уш. с., NH); 7,87 (1H, уш. с., =NH); 9,10 (1H, уш. с., NH)
43d	0,87 (3H, т., J=5.8, CH ₃); 1,47 (2H, м., CH ₂); 1,54-1,57 (6H, м., 3CH ₂ пипер); 3,17 (4H, т, J=5,3, 2CH ₂ N пипер); 3,67 (2H, кв., J=7.2, CH ₂); 7,20 (1H, уш. с., NH); 7,85 (1H, уш. с., =NH); 9,10 (1H, уш. с., NH)
44a	3,50 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ N мор); 3,60 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ O мор); 6,97 (1H, т., J=7,3, CH аром); 7,22 (2H, т., J=7,8, 2CH аром); 7,47 (2H, д., J=7,9, 2CH аром); 8,89 (2H, уш. с., 2NH); 9,55 (1H, с, NH)

Соед.	Химический сдвиг, δ , м.д.
44b	3,45 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ N мор); 3,60 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ O мор); 7,32 (2H, т., J=7,8, 2CH аром); 7,57 (2H, д., J=7,9, 2CH аром); 8,80 (2H, уш. с., 2NH); 9,60 (1H, с, NH)
44c	2,81 (3H, с., CH ₃); 3,15 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ N мор); 3,65 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ O мор); 7,32 (2H, т., J=7,8, 2CH аром); 7,52 (2H, д., J=7,93, 2CH аром); 8,80 (2H, уш. с., 2NH); 9,60 (1H, с, NH)
44d	0,87 (3H, т., J=5,8, CH ₃); 1,52 (2H, м., CH ₂); 3,15 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ N мор); 3,65 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ O мор); 3,72 (2H, кв., J=7,2, CH ₂); 7,32 (2H, т., J=7,8, 2CH аром); 7,52 (2H, д., J=7,93, 2CH аром); 8,80 (2H, уш. с., 2NH); 9,60 (1H, с, NH)
45a	2,86 (2H, т., J=5,9, CH ₂); 3,71 (2H, т., J=5,9, CH ₂); 4,69 (2H, с., CH ₂ N); 6,99-7,28 (9H, м., 9CH аром); 8,90 (2H, уш. с., 2NH), 9,50 (1H, с., NH)
45b	2,76 (2H, т., J=5,9, CH ₂); 3,71 (2H, т., J=5,9, CH ₂); 4,01 (2H, т., J=6,2, CH ₂); 4,69 (2H, с., CH ₂ N); 6,78-7,38 (8H, м., 8CH аром); 8,92 (2H, уш. с., 2NH), 9,50 (1H, с., NH)
45c	2,80 (3H, с., CH ₃); 3,10 (2H, т., J=4,7, CH ₂ хинол); 4,09 (2H, т., J=6,2, CH ₂); 4,62 (2H, с., CH ₂ N хинол); 7,12-7,45 (4H, м., 4CH аром); 7,31 (1H, уш. с., NH); 7,85 (1H, уш.с., =NH); 9,20 (1H, с, NH)
45d	0,87 (3H, т., J=5,8, CH ₃); 1,52 (2H, м., CH ₂); 3,10 (2H, т., J=4,7, CH ₂ хинол); 3,64 (2H, кв., J=7,2, CH ₂); 4,01 (2H, т., J=6,2, CH ₂); 4,62 (2H, с., CH ₂ N хинол); 7,10-7,36 (4H, м., 4CH аром); 7,35 (1H, уш. с., NH); 7,90 (1H, уш.с., =NH); 9,05 (1H, с, NH)

В дальнейшем было изучено взаимодействие гетариламидинтиомочевины, имеющей морфолиновый заместитель, с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты, которое происходит аналогично реакции для амидинотиомочевин **35d-g**, имеющей хиназолиновый заместитель. Реакция приводит к образованию продукта **46**.



Структура соединения **46** подтверждена методом ЯМР ¹H-спектроскопии (Рисунок , см. приложения). В ЯМР-спектрах присутствуют характеристические сигналы: видны 2 триплета 4-х CH₂-групп морфолинового цикла в области 3,35 и 3,50 м.д. синглет метоксильной группы при 3,81 м.д., сигналы пяти ароматических протонов в области 7,44-7,50 м.д.

Соединение **46** представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, хорошо растворимое в диметилформамиде и диоксане при нагревании, ограниченно растворимое в спиртах и хлороформе. Характеристики соединения **46** представлены в таблице 31, данные ЯМР¹H- спектроскопии – в таблице 32.

Таблица 31. Характеристики соединений **46**

Соед.	Брутто-Формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
46	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	374	54.53	4.85	14.96	170-172	43,6
			54.55	4.67	14.52		

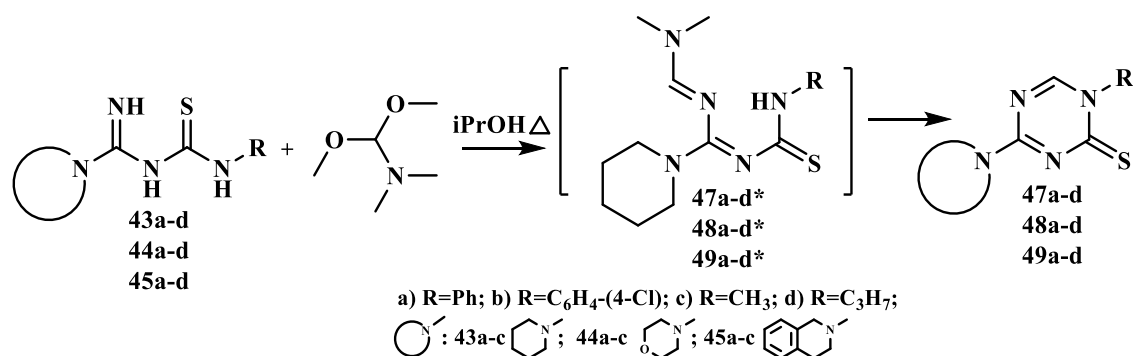
Таблица 32. Данные спектрального анализа соединения **46**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
46	3,39 (4H, т., 2CH ₂); 3,46 (4H, т., 2CH ₂); 3,81(3H, с., 3H), 7,45 (1H, с., CH); 7.44-7,50 (5H, м., CH)

Еще одним довольно очевидным путем циклизации амидинотиомочевин **43-45** является циклизация по N₂,N₄-реакционному центру, возможная благодаря использованию одноатомных циклизующих агентов, замыкающих сим-триазиновое кольцо. Гетероциклические системы на основе производных триазина, находят широкое применение во многих отраслях и проявляют широкий спектр биологической активности. Так триазины применяют в агрохимии в качестве гербицидов и инсектицидов, в фармакологии (противоопухолевые, противомаларийные, противотуберкулезные препараты), в резиновой и анилиноокрасочной промышленности и.т.д. [102-113].

Так были исследованы реакции амидинотиомочевин **43-45** с ортоэфирами. Однако, данное взаимодействие приводило к сильному осмолению реакционной массы и параллельному образованию большого количества трудноразделимых соединений. Успешное проведение синтеза стало возможным после замены ортоэфира его синтетическим эквивалентом – диметилацеталем диметилформамида, используемым в подобных реакциях [114].

Вероятно, данное взаимодействие протекает через образование диметиламинометилпроизводных **47a-d***, которые в дальнейшем циклизуются с отщеплением молекулы диметиламина. В результате удалось получить серию производных сим-триазина **47-49**. Мониторинг условий протекания данного процесса показал, что приемлемые выходы достигаются при кипячении исходных соединений в 3-4-кратном избытке ДМА ДМФ с добавлением изопропилового спирта в течение 2-3 часов.



Структура полученных соединений подтверждена с применением методов ВЭЖХ/МС- и ЯМР¹H-спектроскопии. В спектрах (Рисунок , см. приложения) всех полученных производных присутствует сигнал СН-протона триазинового цикла в области 8,30-8,50 м.д., характерные наборы сигналов протонов ароматических либо алифатических заместителей в соответствующих областях. Уширенные синглеты, соответствующие NH и NH₂ протонам, в области слабого поля отсутствуют, что свидетельствует о протекании реакции по N₂,N₄-реакционному центру.

Триазины **47-49** представляют собой кристаллические вещества от белого до желтого цветов, растворимые в диоксане, диметилформамиде и частично растворимые в ацетоне. Их подробные характеристики представлены в таблицах 33 и 34.

Таблица 18. Характеристики соединений **47-49**

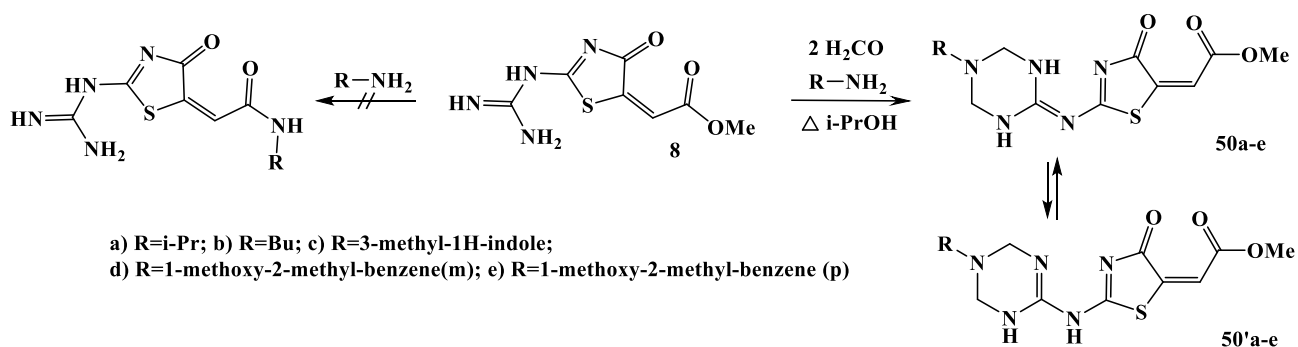
Соед.	Брутто-Формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
47a	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ S	272,39	<u>61.74</u>	<u>5.92</u>	<u>20.57</u>	142-144	67
			61.65	5.90	20.52		
47b	C ₁₄ H ₁₅ N ₄ ClS	306,81	<u>54.81</u>	<u>4.93</u>	<u>18.26</u>	144-146	72
			54.76	4.86	18.19		
47c	C ₉ H ₁₄ N ₄ S	210.30	<u>51.40</u>	<u>6.71</u>	<u>26.64</u>	140-142	69
			51.36	6.68	26.70		
47d	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ S	238.35	<u>55.43</u>	<u>7.61</u>	<u>23.51</u>	124-126	58
			55.46	7.66	23.60		
48a	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ OS	274.34	<u>56.92</u>	<u>5.14</u>	<u>20.42</u>	206-208	65
			56.90	5.20	20.45		
48b	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₄ OS	308,78	<u>50,57</u>	<u>4,24</u>	<u>18,14</u>	198-199	62
			50,49	4,19	18,26		
48c	C ₈ H ₁₂ N ₄ OS	212.27	<u>45.27</u>	<u>5.70</u>	<u>26.39</u>	178-180	76
			45.19	5.46	26.46		
48d	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ OS	240.33	<u>49.98</u>	<u>6.71</u>	<u>23.31</u>	154-156	49
			49.86	6.82	23.26		
49a	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ S	320,41	<u>67,47</u>	<u>5,03</u>	<u>17,49</u>	190-192	67
			67,52	5,06	17,53		

49b	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ S	354.86	<u>60.93</u> <u>60.96</u>	<u>4.26</u> <u>4.27</u>	<u>15.79</u> <u>15.85</u>	130-135	82
49c	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S	258.34	<u>60.44</u> <u>60.42</u>	<u>5.46</u> <u>5.50</u>	<u>21.69</u> <u>21.72</u>	262-275	80
49d	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ S	286.40	<u>62.91</u> <u>62.95</u>	<u>6.34</u> <u>6.35</u>	<u>19.56</u> <u>19.56</u>	186-188	62

Таблица 19. Данные спектрального анализа соединения **47-49**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
47a	1,47-1,53(6H, м., 3CH ₂ пипер); 3,17 (4H, т, J=5,3, 2CH ₂ N пипер); 7,32 (2H, д., J=7,3, 2CH аром); 7,54 (2H, т., J=7,8, 2CH аром); 7,60 (1H, т., J=8,0, CH аром); 8,50 (1H, с., CH триаз)
47b	1,45-1,53 (4H, м., 2CH ₂ пипер); 1,55-1,73 (2H, м., CH ₂ пипер); 3,49 (4H, т, J=5,3, 2CH ₂ N пипер); 7,22 (2H, д., J=7,8, CH аром); 7,44 (2H, д., J=8,0, 2CH аром); 8,25 (1H, с., CH триаз)
47c	1,47-1,53 (4H, м., 2CH ₂ пипер); 1,57-1,63 (2H, м., CH ₂ пипер); 2,81 (3H, с., CH ₃); 3,48 (4H, т, J=5,3, 2CH ₂ N пипер); 7,68 (1H, с., CH триаз)
47d	0,87 (3H, т., J=5,8, CH ₃); 1,47 (2H, м., CH ₂); 1,54-1,57 (6H, м., 3CH ₂ пипер); 3,17 (4H, т, J=5,3, 2CH ₂ N пипер); 3,67 (2H, кв., J=7,2, CH ₂); 7,89 (1H, с., CH триаз)
48a	3,50 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ N мор); 3,60 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ O мор); 6,97 (1H, т., J=7,3, CH аром); 7,22 (2H, т., J=7,8, 2CH аром); 7,47 (2H, д., J=7,9, 2CH аром); 8,20 (1H, с., CH триаз)
48b	3,45 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ N мор); 3,60 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ O мор); 7,32 (2H, т., J=7,8, 2CH аром); 7,57 (2H, д., J=7,9, 2CH аром); 8,12 (1H, с., CH триаз)
48c	2,81 (3H, с., CH ₃); 3,15 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ N мор); 3,65 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ O мор); 7,32 (2H, т., J=7,8, 2CH аром); 7,52 (2H, д., J=7,93, 2CH аром), 7,63 (1H, с., CH триаз)
48d	0,87 (3H, т., J=5,8, CH ₃); 1,52 (2H, м., CH ₂); 3,15 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ N мор); 3,65 (4H, т., J=4,7, 2CH ₂ O мор); 3,72 (2H, кв., J=7,2, CH ₂); 7,32 (2H, т., J=7,8, 2CH аром); 7,52 (2H, д., J=7,93, 2CH аром); 8,50 (1H, с., CH триаз)
49a	2,86 (2H, т., J=5,9, CH ₂); 3,71 (2H, т., J=5,9, CH ₂); 4,69 (2H, с., CH ₂ N); 6,99-7,28 (9H, м., 9CH аром); 7,50 (1H, с., CH триаз)
49b	2,76 (2H, т., J=5,9, CH ₂); 3,71 (2H, т., J=5,9, CH ₂); 4,01 (2H, т., J=6,2, CH ₂); 4,69 (2H, с., CH ₂ N); 6,78-7,38 (8H, м., 8CH аром); 8,30 (1H, с., CH триаз)
49c	2,80 (3H, с., CH ₃); 3,10 (2H, т., J=4,7, CH ₂ хинол); 4,09 (2H, т., J=6,2, CH ₂); 4,62 (2H, с., CH ₂ N хинол); 7,12-7,45 (4H, м., 4CH аром); 7,70 (1H, с., CH триаз)
49d	0,87 (3H, т., J=5,8, CH ₃); 1,52 (2H, м., CH ₂); 3,10 (2H, т., J=4,7, CH ₂ хинол); 3,64 (2H, кв., J=7,2, CH ₂); 4,01 (2H, т., J=6,2, CH ₂); 4,62 (2H, с., CH ₂ N хинол); 7,10-7,36 (4H, м., 4CH аром); 8,40 (1H, с., CH триаз)

Другим известным методом построения триазинового цикла является трехкомпонентная конденсация гуанидинов с формальдегидом и аминами. Нами изучено подобное превращение на примере конденсации метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты **8** с формальдегидом и алифатическими аминами. Было установлено, что оптимальными условиями для данного процесса являются нагревание в изопропиловом спирте эквивалентных количеств первичного амина, гуанидина **8** и 2 эквимоль формальдегида в течение 1-3 ч. Целевые триазины **50a-e** образуются с выходами 53-71 %.



Необходимо отметить, что в данном случае возможно протекание альтернативной реакции с участием амина и сложноэфирной группы гуанидина **8** с образованием соответствующего амида. Однако образования амидов в ходе реакции не наблюдалось, более того проведение реакции в двухкомпонентном варианте для метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты **8** с аминами в различных условиях:

- кипячение в среде изопропилового спирта;
 - кипячение в среде метилового спирта;
 - кипячение в среде диоксана при добавлении диметилформаида
- также не приводит к образованию амидов.

Соединения **50a-e** представляют собой порошки бежевого или коричневого цвета, хорошо растворимые в диметилформаиде, нерастворимые в спиртах и хлороформе.

Структура соединений **50a-e** подтверждена методами ЯМР¹H-спектроскопии, ИК спектроскопии, данными ВЭЖХ-МС анализа. В спектрах ЯМР¹H (Рисунок 19, см. приложения) присутствуют дублет протонов метильных групп и мультиплет СН-протона изопропилового заместителя в области 1,08-1,10 м.д. и 2,89 м.д. соответственно. Синглет протонов метильной группы сложноэфирного фрагмента находится в области 3,81 м.д., дублет четырех протонов метиновых групп триазинового цикла – в области 4,40-4,42 м.д., синглет метиленового протона – при 6,59 м.д., а также синглеты двух NH-протонов шестичленного цикла при 9,06-9,68 м.д., что свидетельствует о существовании полученных соединений в растворе ДМФА в таутомерной форме с экзоциклической иминогруппой.

Структура соединения **50a** также охарактеризована методом ИК спектроскопии. В спектре присутствуют интенсивные полосы поглощения при $\nu_{\max}=1365 \text{ см}^{-1}$, 1390 см^{-1} , соответствующие колебаниям тризамещенного

углеродного атома изопротильной группы, обнаружены полосы поглощения метильных групп при $\nu_{\max}=1445 \text{ см}^{-1}$, 2870 см^{-1} и 2975 см^{-1} . В ИК-спектре соединения **50d** присутствуют интенсивные полосы поглощения при $\nu_{\max}=770 \text{ см}^{-1}$, 1585 см^{-1} и 3000 см^{-1} , соответствующие колебаниям бензольного кольца. Обнаружены характеристические полосы поглощения NH группы при $\nu_{\max}=3090 \text{ см}^{-1}$, 3195 см^{-1} , в спектре также видны полосы поглощения при $\nu_{\max}=1680 \text{ см}^{-1}$, 1703 см^{-1} , соответствующие колебаниям карбонильной группы и 1199 см^{-1} , 1200 см^{-1} , соответствующие колебаниям с участием связи C-O сложноэфирного фрагмента.

Попытка распространить данное взаимодействие на ариламины к успеху не привела, что, вероятно, связано со снижением реакционной способности аминогруппы из-за акцепторного влияния бензольного кольца. Проведение подобных реакций аминотетилирования с ранее синтезированными замещенными гетаригуанидинами **40a-d** в опробованных условиях также приводило лишь к образованию сложноразделимых смесей продуктов.

Характеристики соединений **50a-e** представлены в таблице 35, данные ИК- и ЯМР ^1H - спектроскопии – в таблице 36.

Таблица 20. Характеристики соединений **50a-e**

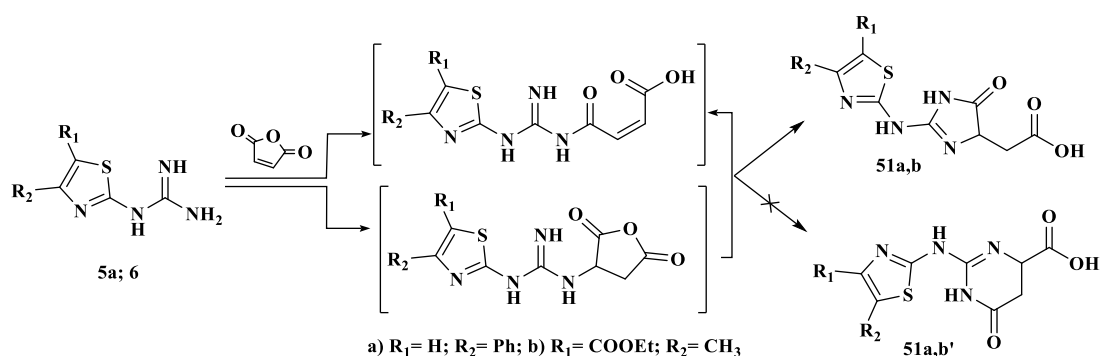
Соед.	Брутто-Формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл.} , °C	η, %
			C	H	N		
50a	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	311	46.29	5.50	22.49	210-212	54
			46.38	5.52	22.15		
50b	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	325	47.99	5.85	21.52	220-222	58
			47.67	5.54	21.83		
50c	C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₅ S	412	55.33	4.89	20.37	187-189	71
			55.21	4.75	20.49		
50d	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	389	52.43	4.92	17.98	218-220	65
			52.71	4.77	17.43		
50e	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	389	52.47	4.92	17.98	225-227	53
			52.44	4.69	17.75		

Таблица 21. Данные спектрального анализа соединений **50a, 50d**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
50a	Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆), δ, м.д.: 1,08-1,10 (6CH, д., 2CH ₃), 2,89 (1H, т., CH), 3,81 (3CH, с., CH ₃), 4,40-4,42 (4H, д., 2CH ₂), 6,59 (1H, с, CH), 9,06 (2H,с., 2NH); ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 1199, 1200 (C-O); 1365, 1390 (C(CH ₃) ₂), 1445, 2870, 2975 (CH ₃), 1678, 1700 (C=O); 3090, 3195 (NH),
50d	ИК спектр, ν , см ⁻¹ : 770, 1585, 3000 (C ₆ H ₆), 1189, 1203 (C-O); 1680, 1703 (C=O); 3090, 3195 (NH)

Ранее [115-118] были изучены реакции бензтиазол-2-илгуанидинов с малеиновым ангидридом, приводящие, по мнению авторов к образованию производных имидазола.

Было исследовано взаимодействие тиазолилгуанидинов **5a** и **6** с малеиновым ангидридом. Продукты **51a,b** были получены при кипячении исходных соединений в диоксане в течение 6-8 ч. Взаимодействие может протекать по двум альтернативным направлениям приводящим к одному и тому же продукту. В первом случае реакция начинается с ацилирования концевой аминогруппы гуанидина малеиновым ангидридом, соответственно дальнейшая циклизация протекает за счет присоединения иминогруппы интермедиата к активированной двойной связи. Во втором случае изменяется последовательность стадий. Образовавшийся, за счет присоединения аминогруппы гуанидина к двойной связи малеинового ангидрида, замещенный ангидрид янтарной кислоты претерпевает внутримолекулярную рециклизацию с образованием имидазолонов **51a,b** или пиримидинонов **51'a,b**.

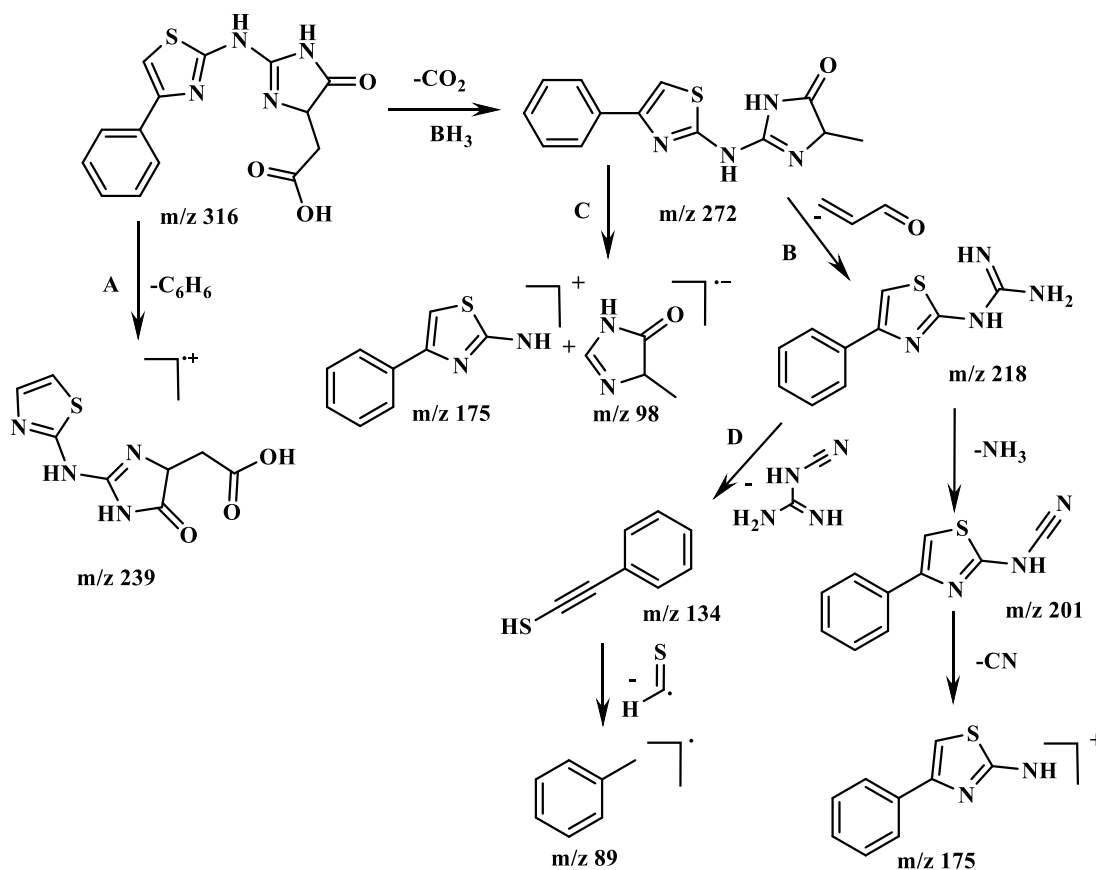


Определение структуры полученных соединений основано на интерпретации данных ЯМР¹H-спектроскопии, а также литературных данных. Так в работе [119] было показано, что для имидазолонов характеристическим является триплет СН-протонов, находящиеся в области 4,70-4,90 м.д., в то время как для шестичленного цикла пиримидинона сигнал данного протона смещается в область более слабого поля 5,00-5,30 м.д.

На спектрах ЯМР¹H соединений **51a,b** сигнал СН-протона расположен при 4,60-4,65 м.д., что свидетельствует об образовании пятичленного имидазолонового цикла. В спектрах так же присутствуют сигналы протонов СН₂ группы в области 2,95-3,00 м.д., уширенные синглеты двух NH-групп и протонов

карбонильной группы, а так же сигналы протонов заместителей тиазольного цикла соответствующие мультиплетности в заданных областях.

Соединения **51a,b** – кристаллические вещества белого или светло-желтого цвета, растворимые в диметилформамиде. Их структура подтверждена в том числе данными масс-спектрометрии, подтверждающими замыкание имидазольных циклов.



Реализуется четыре направления фрагментации:

- Направление **A**: первоначально происходит отщепление частицы C_6H_5 и образование устойчивого ион-радикала (m/z 239);
- Направление **B** начинается с декарбоксилирования карбоксильной группы, затем происходит поэтапное разложение имидазольного цикла с образованием катиона 2-амино-4-фенилтиазола (m/z 175).
- Направление **C** так же начинается с декарбоксилирования карбоксильной группы, в последующем происходит расщепление с образованием устойчивых соединений 2-амино-4-фенилтиазола (m/z 175) и 5-метил-3,5-дигидроимидазол-4-она (m/z 98).
- Направление **D** начинается с декарбоксилирования, затем расщеплению подвергается имидазольный цикл с образованием исходного гуанидина (m/z 218).

В дальнейшем происходит постадийное расщепление тиазольного цикла с образованием радикала толуола (m/z 89).

Характеристики соединений **51a,b** представлены в таблице 37, данные ЯМР¹H-спектроскопии – в таблице 38.

Таблица 22. Характеристики соединений **51a,b**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл.} , °C	η, %
			C	H	N		
51a	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	316	53,16	3,82	17,71	237-238	40
			52,34	3,64	17,20		
51b	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₅ S	326	44,17	4,32	17,17	242-243	30
			44,80	4,55	17,59		

Таблица 23. Данные спектрального анализа соединений **51a,b**

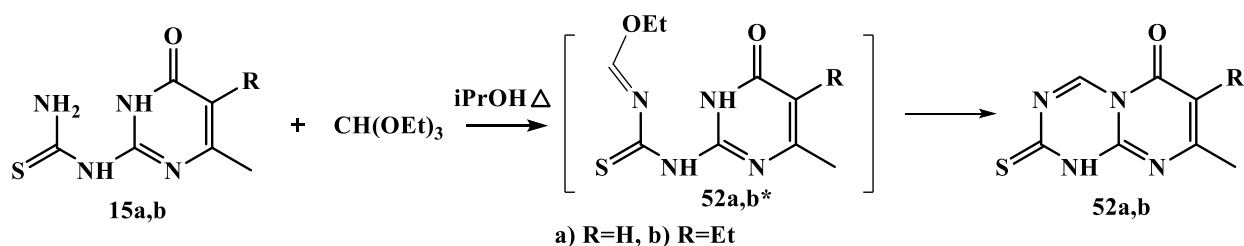
Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
51a	2,95 (2H, м., CH ₂); 4,60 (1H, м., CH); 7,36 (1H, т., J=7,4 1CH _{аром}); 7,45 (2H, т., J=7,6 CH _{аром}); 7,79 (1H, с., CH _{тиаз}); 7,95 (2H, д., J=7,6 2CH _{аром}); 8,70 (1H, уш. с., NH); 11,00 (1H, уш. с., NH); 12,50 (1H, уш. с., OH)
51b	1,33 (3H, т., J=7,1 OCH ₂ CH ₃); 2,55 (3H, с., CH ₃); 3,00 (2H, м., CH ₂); 4,25 (2H, м., OCH ₂ CH ₃); 4,65 (1H, м., CH); 8,95 (1H, уш.с., NH); 11,10 (1H, уш. с., NH); 12,65 (1H, уш. с., OH)

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что в результате реакции 1,3-тиазол-2-илгуанидинов с малеиновым ангидридом происходит замыкание пятичленных циклов, и образуются 2-(2-(1,3-тиазол-2-иламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил) уксусные кислоты. Разработаны методы синтеза N1,N1-диалкиламидинотиомочевины, метиловых эфиров (E)-2(2-(5-(1,3,5-триазинан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)-овых кислот, а также 1-R-4-гетарил-1,3,5-триазин-2(1H)-тионов, результаты исследования перспектив практического использования которых будут рассмотрены в дальнейшем.

2.3 Синтез конденсированных систем на основе моноциклических гетероциклов

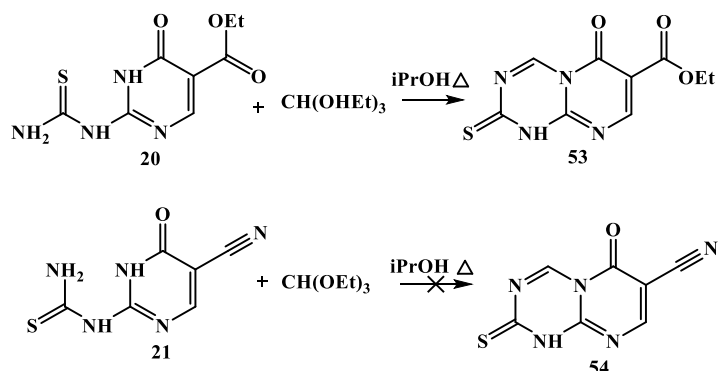
Наряду с линейными гетероциклическими системами внимание химиков привлекает получение все более сложно построенных конденсированных гетероциклов, содержащих как один, так и несколько одинаковых или различных гетероатомов. Все большее количество как заново синтезированных, так и модифицированных природных соединений данного типа находит применение в качестве биологически активных и лекарственных препаратов, антиоксидантов, фунгицидов и инсектицидов, разнообразных добавок в процессах, связанных с обработкой металлов и пр. В связи с этим следующий раздел будет посвящен исследованиям методов получения конденсированных гетероциклических систем на основе амидинотиомочевины и ее производных.

Ранее в нашей работе использовался способ формирования сим-триазинового кольца реакцией диметилацеталя диметилформаида с соответствующими бинуклеофильными соединениями. В продолжение данных исследований изучили подобное превращение с пиримидин-2-илтиомочевинами **15a,b**, **20**, **21**. Однако, данная реакция не протекала. Использование же триэтилортоформиата в реакции с 4-метил-6-оксопиримидин-2-илтиомочевин **15a,b** позволило со средними выходами получить пиримидо 2-тиоксо-1,2-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-оны **52a,b**. Вероятно, процесс протекает через образование интермедиата **52***.



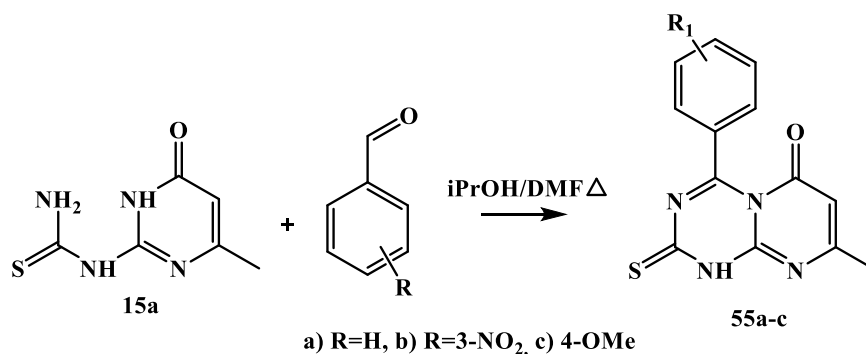
Использование в качестве субстрата 6-оксопиримидин-2-илтиомочевин **20**, **21**, содержащих акцепторные заместители в пятом положении пиримидинового цикла, затрудняло течение данного превращения. В случае соединения **53** продукт взаимодействия содержал значительное количество примесей, требующие длительной очистки, в результате выход составил около 32%. Выделить 7-цианопиримидотриазин **54** в результате циклизации тиомочевины **21** и вовсе не удалось.

Установлено, что оптимальными условиями синтеза пиримидотриазинов **52a,b** является кипячение исходных тиомочевин и 3-4-кратного избытка ортоэфира **15a,b** в изопропиловом спирте в течение 10-12 ч. В результате получены кристаллические вещества светло-серого цвета, нерастворимые в большинстве органических растворителей, за исключением высокополярных ДМФА, ДМСО.



Структура полученных веществ доказана с применением метода ЯМР¹H спектроскопии. В спектрах соединений **52a,b** присутствуют сигналы СН-протонов сим-триазинового цикла в области 8,00-8,10 м.д. Наблюдается уширенный синглет NH-протона при 10,90-11,10 м.д. В спектре соединения **53** найдены соответствующие сигналы протонов карбэтоксильного фрагмента при 1,00-1,15 м.д. и 2,05-2,10 м.д. Характеристики соединений **52a,b**, **53** представлены в таблице 39, данные ЯМР¹H спектроскопии – в таблице 40.

В продолжение начатых экспериментов был исследован синтез 4-арилпиримидотриазинов. Для этого исходные 6-оксопиримидин-2-илтиомочевины вводили в реакцию с арилальдегидами. Установлено, что оптимальными условиями протекания данной реакции является кипячение исходных веществ в системе изопропанол:диметилформамид в течение 12-16 ч, при этом применялся 10-15%-ый избыток арилальдегида, благодаря чему с высокими выходами были выделены 4-арил-8-метилпиримидотриазины **55a-c**.



Подобное взаимодействие с 5-карбэтокси-, а также 5-циано-6-оксопиримидин-2-илтиомочевинами **20**, **21** не привело к аналогичному превращению. Вероятно, нуклеофильность эндоциклического атома азота пиримидинового цикла снижается при наличии в пятом положении цикла акцепторных заместителей. В результате даже после длительного кипячения более 40 ч из смеси были выделены лишь исходные соединения.

Соединения **55a-c** охарактеризованы с применением ВЭЖХ/МС- и ЯМР¹H-спектроскопии. В спектрах соединений (Рисунок 20) данной группы присутствуют сигналы СН-протонов триазинового цикла в области 6,50-6,80 м.д. Подробные спектральные характеристики приведены в таблице 40.

Таблица 24. Характеристики соединений **52a,b**, **53**, **55a-c**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл} , °C	η, %
			C	H	N		
52a	C ₇ H ₆ N ₄ OS	194,03	43,29	3,11	28,85	163-165	61
			43,33	3,15	28,83		
52b	C ₉ H ₁₀ N ₄ OS	222,06	48,63	4,53	25,21	210-212	65
			48,66	4,57	25,21		
53	C ₉ H ₈ N ₄ O ₃ S	252,03	42,85	3,20	22,21	170-182	32
			42,87	3,24	22,18		
55a	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ OS	272,07	57,34	4,44	20,57	240-242	79
			57,31	4,39	20,53		
55b	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	317,06	49,21	3,49	22,07	231-233	82
			49,24	3,45	22,11		
55c	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	302,08	55,61	4,67	18,53	171-173	62
			55,64	4,63	18,50		

Таблица 40. Данные спектрального анализа соединений **52a,b**, **53**, **55a-c**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
52a	2,45 (3H, т., CH ₃); 6,03 (1H, с., СН триаз.); 10,47(1H, уш. с., NH)
52b	1,04 (3H, т., CH ₃); 2,08 (2H, кв., CH ₂); 2,54 (3H, с., CH ₃); 8,06 (1H, с., СН триаз.); 11,04 (1H уш. с., NH)
53	1,25 (3H, т., CH ₃); 4,21 (2H, кв., CH ₂); 8,01 (1H, с., СН триазин.); 8,45 (1H, с., СН пиримид.); 10,86 (1H, уш. с., NH)
55a	2,15 (3H, с., CH ₃); 6,04 (1H, с., СН пирим); 7,24 (2H, д, аром.); 7,41 (2H, т., аром.); 7,43 (1H, т, аром.); 10,59 (1H, уш. с., NH)
55b	2,15 (3H, с., CH ₃); 6,06 (1H, с., СН пирим); 7,64 (1H, д, аром); 7,74 (1H, т, аром); 8,14 (1H, с, аром); 8,23 (1H, д, аром); 10,66 (1H, уш. с., NH)
55c	2,13 (3H, с., CH ₃); 3,71 (3H, с., OCH ₃); 6,00 (1H, с., СН пирим); 6,94 (2H, д., аром); 7,16 (2H, д, аром); 10,52 (1H, уш. с., NH)

На сегодняшний день одним из основных способов получения тетрагидропиримидин-2-тионов является трёхкомпонентная конденсация Биджинелли. В качестве исходных реагентов используют β-дикарбонильное

соединение, альдегид и мочевины (или тиомочевину). Более века данная реакция была мало изучена, но в связи с обнаружением полезных свойств производных 1,2,3,4-тетрагидропиримидина [120-121] появилось большое количество работ по данной теме. При этом подобное превращение с участием амидинотиомочевины по-прежнему не было изучено, в связи с чем наш интерес привлекло данное взаимодействие.

Классический способ проведения реакции Биджинелли заключается в кипячении дикарбонильного соединения, ароматического альдегида и тиомочевины/мочевины в этаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. При этом продукт получается с низким выходом. К сожалению, не существует универсального метода проведения конденсации Биджинелли. Авторы [122] собрали исчерпывающий обзор по реакции Биджинелли и уделили особое внимание критике реакций, проводимых в отсутствие катализатора и растворителя. В связи с этим, в литературе постоянно появляются новые условия проведения синтеза: новые катализаторы, различные растворители, применение микроволнового излучения и пр. В нашем случае найдено, что оптимальными условиями данного процесса является кипячение эквимольных количеств амидинотиомочевины, альдегида и дикарбонильного соединения (в нашем случае использовались различные бензальдегиды и ацетоуксусный эфир) в ацетонитриле с добавлением каталитических количеств йода. Найдено, что без использования катализатора данное взаимодействие не протекает – образуются смеси большого количества побочных соединений с исходными.

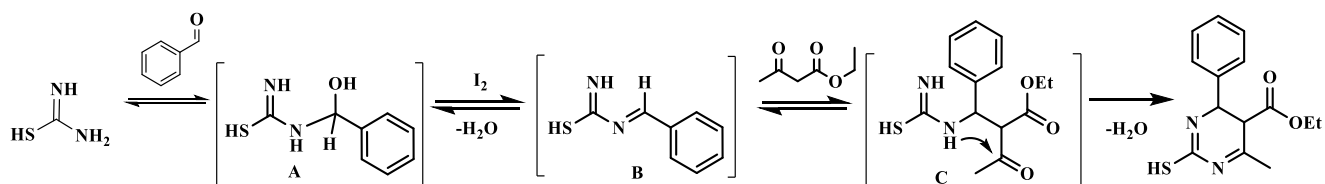
Говоря о возможном механизме течения данного процесса, стоит отметить, что на сегодняшний день до сих пор нет единого мнения по этому поводу [123]. В зависимости от исходных реагентов и условий, предполагается три возможных пути протекания.

Первый механизм заключается в конденсации амидинотиомочевины и кетозфира с образованием енаминового интермедиата, который далее реагирует с альдегидом, что приводит к целевым тетрагидропиримидин-2-илтиомочевинам.

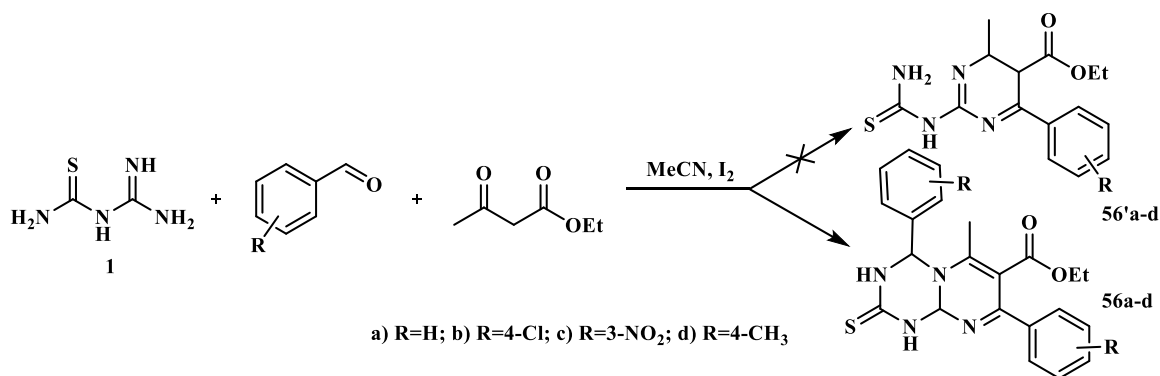
Второй, но крайне маловероятный путь данного взаимодействия начинается с конденсации Кнёвенагеля. Взаимодействие карбениевого иона и амидинотиомочевины дает тетрагидропиримидин. В работе [124] с помощью квантово-химических расчетов на уровне B3LYP/6-31+G(d) было показано на

примере реакции с участием тиомочевины, что данный путь менее предпочтителен по сравнению с иминиевым и енаминовым (будет описан далее). Самый высокий энергетический барьер оказался для интермедиата в случае механизма Кнёвенагеля.

Наиболее вероятным представляется вариант, изученный авторами [125], заключающийся в нуклеофильном присоединении аминогруппы тиомочевины к альдегиду с образованием N1-бензилиденамидинотиомочевины **B**. В дальнейшем происходит реакция с ацетоуксусным эфиром. Образующийся при этом интермедиат **C** циклизуется с образованием этилового эфира 2-меркапто-6-метил-4-фенил-4,5-дигидропиримидин-5-овой кислоты. Молекулярный йод, по видимому, катализирует дегидратацию после замыкания тетрагидропиримидинового цикла, а также йодирует небольшую часть ацетоуксусного эфира с выделением йодистого водорода, который дополнительно катализирует реакцию.



Однако, анализ данных ВЭЖХ/МС- и ЯМР¹H-спектроскопии показал, что дигидропиримидин-2-илтиомочевины **56a-d'** в реакционной массе присутствуют лишь в следовых количествах. В спектрах ЯМР¹H (Рисунок 6) содержались сигналы протонов двух ароматических систем, а также двух СН-протонов триазинового цикла и два уширенных синглета NH-протонов. В связи с этим нами предположено, что в системе протекает параллельное взаимодействие исходной амидинотиомочевины, а также интермедиатов **A-C** с арилальдегидом по N2,N4-реакционному бинуклеофильному центру. Выделить и охарактеризовать продукты такого взаимодействия не представлялось возможным в виду одновременного протекания большого числа данных реакций. Однако, мониторинг ВЭЖХ/МС показал, что спустя 6-7 часов реакции большая часть интермедиатов в системе расходуется с образованием в качестве мажорного продукта реакции веществ, которым в последствии были присвоены структуры **56a-d**.



Полученные пириимидотриазины **56a-d** представляют из себя кристаллические вещества от белого до светло-желтого цвета. Их характеристики представлены в таблицах 41, 42.

Таблица 41. Характеристика соединений **56a-d**

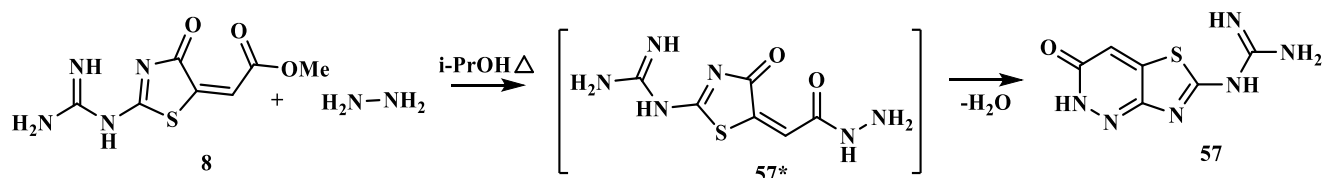
Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл.} , °C	η, %
			C	H	N		
56a	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	406,50	65,00	5,46	13,78	164-166	34
			65,06	5,37	13,72		
56b	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₄ O ₂ S	475,39	55,58	4,24	11,79	192-194	37
			55,49	4,30	11,78		
56c	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₆ S	496,50	53,22	4,06	16,93	221-223	41
			53,30	4,11	16,90		
56d	C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	434,56	66,33	6,03	12,89	186-188	39
			66,28	6,11	12,84		

Таблица 25. Данные спектрального анализа соединений **58a-d**

Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
56a	1,26 (3H, т., J=7.1, OCH ₂ CH ₃); 2,26 (3H, с., CH ₃); 4,19 (2H, кв., J=9.2, OCH ₂ CH ₃); 5,04 (1H, с., CH триазин); 5,40 (1H, с., CH пиримид); 7,20-7,98 (10H, м., 10CH аром), 9,73 (1H, уш. с., NH); 10,59 (1H, уш. с., NH)
56b	1,22 (3H, т., J=7.1, OCH ₂ CH ₃); 2,36 (3H, с., CH ₃); 4,29 (2H, кв., J=9.2, OCH ₂ CH ₃); 5,14 (1H, с., CH триазин); 5,35 (1H, с., CH пиримид); 7,33-7,38 (4H, м., 4CH аром), 7,51 (2H, д., 2CH аром), 7,75 (2H, д., 2CH аром), 9,83 (1H, уш. с., NH); 10,62 (1H, уш. с., NH)
56c	1,09 (3H, т., J=7.1, OCH ₂ CH ₃); 2,26 (3H, с., CH ₃); 4,09 (2H, кв., J=9.2, OCH ₂ CH ₃); 5,00 (1H, с., CH триазин); 5,10 (1H, с., CH пиримид); 7,69 (2H, с., 2CH аром), 7,82 (1H, д., CH аром), 7,90-8,52 (5H, м., 5CH аром), 9,90 (1H, уш. с., NH); 10,52 (1H, уш. с., NH)
56d	1,19 (3H, т., J=7.1, OCH ₂ CH ₃); 2,16 (3H, с., CH ₃); 2,26 (3H, с., CH ₃); 2,41 (3H, с., CH ₃); 4,20 (2H, кв., J=9.2, OCH ₂ CH ₃); 5,10 (1H, с., CH триазин); 5,40 (1H, с., CH пиримид); 7,09 (2H, д., 2CH аром), 7,23 (4H, м., 4CH аром), 7,76 (2H, д., 2CH аром), 9,73 (1H, уш. с., NH); 10,59 (1H, уш. с., NH)

С целью поиска эффективных методов построения конденсированных азагетероциклических ансамблей исследована реакция взаимодействия метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты **8** с гидразин гидратом. Оптимальными условиями данного процесса являются

кипячение в среде изопропилового спирта. Вероятно, реакция начинается с отщепления метанола в результате присоединения аминогруппы гидразин гидрата к карбонильной группе сложноэфирного фрагмента, и образования промежуточного гидразида, который претерпевает внутримолекулярную конденсацию с отщеплением молекулы воды и образованием N-(3-оксо-2,3-дигидро-тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-гуанидина **57**.



Соединение **57** представляет собой порошок коричневого цвета, практически нерастворимый в диметилформамиде, диметилсульфоксиде (ДМСО), диоксане, спиртах.

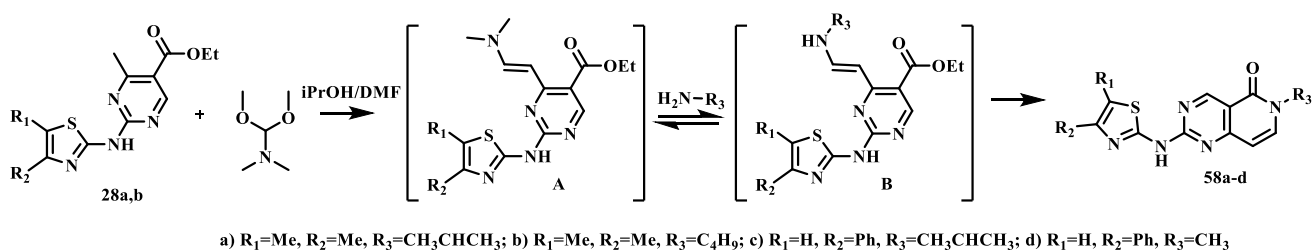
Полученная структура продукта **57** подтверждена методом ВЭЖХ-МС анализа, данными ИК-спектроскопии. При сравнении ИК-спектра продукта со спектром исходного гуанидина видно, что полоса поглощения карбонильной группы при $\nu_{\max} = 1680 \text{ см}^{-1}$ гуанидина **8** отсутствует в ИК-спектре гуанидина **57**, как и полоса поглощения сложноэфирной группы при $\nu_{\max} \approx 1720 \text{ см}^{-1}$. Однако в спектре соединения **57** обнаружены характеристические полосы поглощения амидной группы при $\nu_{\max} = 3400 \text{ см}^{-1}$, 1670 см^{-1} (полоса амид I), 1560 см^{-1} (полоса амид II).

Изучена возможность протекания подобной реакции соединения **8** с прочими гидразинами (метилгидразин, фенилгидразин), а аналогичных условиях данная реакция не протекает. Отсутствие превращения метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4Н)-илиден)-овой кислоты **8** в реакциях с указанными гидразинами можно связать с невысокой активностью сложноэфирного фрагмента молекулы гуанидина **8**.

Построение конденсированных гетероциклических систем возможно в том числе на основе полигетероциклических соединений, содержащих реакционноспособные функциональные группы в своей структуре. Так ранее полученные N,N-(пиримидин-2-ил)(тиазол-2-ил)амины **28**, содержащие экзоциклические метильную и карбэтоксильную группы в 4 и 5 положении пиримидинового цикла, перспективны для получения конденсированных систем

путем каскадного превращения с участием диметилацетата диметилформаида и последующей циклизацией с алифатическими аминами.

Так на первой стадии происходит формирование *in situ* енаминопроизводного **A**, протекающие по экзоциклической метильной группе исходных аминов. По достижении полной конверсии вводили в реакционную массу эквимольное количество алифатического амина, который вступал в реакцию присоединения по метиленовой группе с отщеплением молекулы диметиламина и последующей циклизацией пиридинового цикла по карбэтоксильному фрагменту интермедиата **B**. Оптимальными условиями проведения данной реакции является кипячение компонентов реакции в смеси изопропилового спирта с диметилформамидом в соотношении 5:1.



Структура данных соединений подтверждена методами ВЭЖХ/МС и ЯМР¹Н-спектроскопии. В спектрах ЯМР¹Н присутствуют характеристические дублеты двух СН-протонов пиридинового цикла при 5,80-6,00 м.д. При этом в области 8,30-8,50 м.д. присутствует синглет, соответствующий СН-протону пиримидинового цикла. Наборы сигналов протонов алифатических заместителей присутствуют в соответствующих областях. Отсутствие сигналов протонов карбэтоксильного фрагмента дополнительно свидетельствуют о циклизации пиридиновых циклов с отщеплением молекулы этанола.

Полученные 6-алкил-2-(1,3-триазол-2-иламино)пиридо[4,3-d]пиримидин-5(6Н)-оны представляют из себя светло-желтые порошки, растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, ограниченно растворимые в диоксане. Характеристики полученных пиридопиримидинов **58a-d** представлены в таблицах 43,44.

Таблица 26. Характеристика соединений **58a-d**

Соед.	Брутто-формула	M _r	Вычислено/найдено, %			T _{пл.} , °C	η, %
			C	H	N		
57	C ₆ H ₆ N ₆ OS	209	<u>34,28</u> 34,99	<u>2,27</u> 2,30	<u>39,98</u> 39,86	218-220	70
58a	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ OS	315,40	57,12 57,10	5,43 5,46	22,21 22,18	196-198	66
58b	C ₁₆ H ₁₉ N ₅ OS	329,42	58,34 58,30	5,81 5,76	21,26 21,19	240-242	70
58c	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ OS	363,44	62,79 62,75	4,71 4,76	19,27 19,33	210-212	57
58d	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ OS	335,39	60,88 60,78	3,91 3,86	20,88 20,90	220-222	70

Таблица 27. Данные спектрального анализа соединений **58a-d**

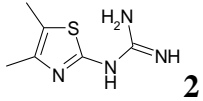
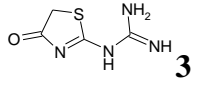
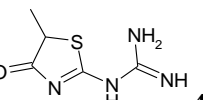
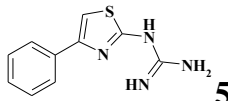
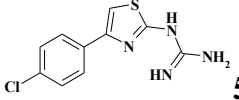
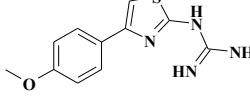
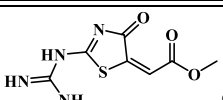
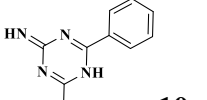
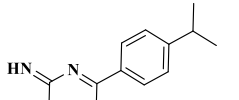
Соед.	Химический сдвиг, δ, м.д.
57	ИК спектр, ν, см ⁻¹ : 3400, 1670 (амид I), 1560 (амид II)
58a	1,47 (6H, д., 2CH ₃); 2,22 (3H, с., CH ₃); 2,30 (3H, с., CH ₃); 4,41 (1H, м., CH); 5,91 (1H, д., CH пирид.); 7,26 (1H, д., CH пирид.); 8,55 (1H, с., CH пиримид); 12,10 (1H, уш.с., NH)
58b	0,92 (3H, т., J=7,2, CH ₃); 1,27 (2H, м., CH ₂); 1,47 (2H, м., CH ₂); 2,25 (3H, с., CH ₃); 2,33 (3H, с., CH ₃); 3,41 (1H, т., J=8,2, CH); 5,90 (1H, д., CH пирид.); 7,06 (1H, д., CH пирид.); 8,20 (1H, с., CH пиримид); 11,85 (1H, уш.с., NH)
58c	1,50 (6H, д., 2CH ₃); 4,30 (1H, м., CH); 5,81 (1H, д., CH пирид.); 7,20 (1H, д., CH пирид.); 7,39 (2H, т., J=9,2, 2CH аром); 7,50 (1H, т., CH аром); 7,83 (2H, д., J=9,2, 2CH аром); 8,60 (1H, с., CH пиримид); 12,00 (1H, уш.с., NH)
58d	3,67 (3H, с., CH ₃); 5,95 (1H, д., CH пирид.); 7,07 (1H, д., CH пирид.); 7,35 (2H, т., J=9,2, 2CH аром); 7,52 (1H, т., CH аром); 7,80 (2H, д., J=9,2, 2CH аром); 8,55 (1H, с., CH пиримид); 11,78 (1H, уш.с., NH)

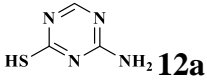
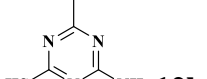
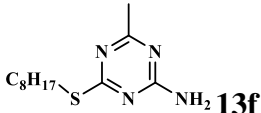
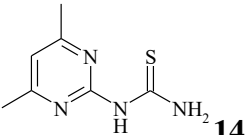
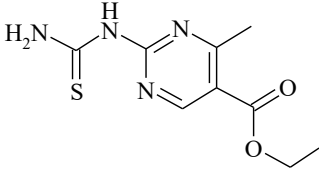
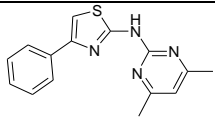
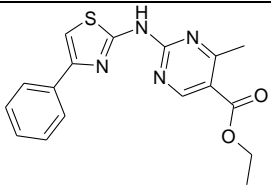
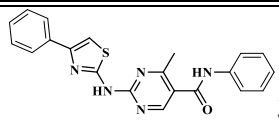
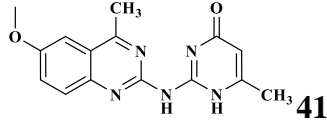
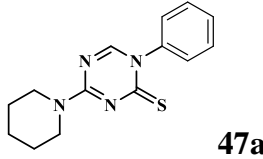
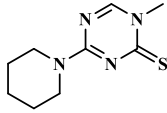
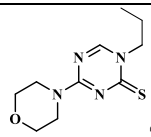
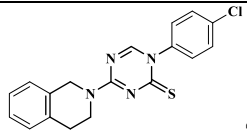
Таким образом, установлено, что трехкомпонентное взаимодействие амидинотиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов приводит к образованию этиловых эфиров 6-метил-4,8-диарил-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овых кислот вместо ожидаемых производных 4,5-дигидропиримидин-2-илтиомочевин. Доказано, что реакции 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевин с электрофильными одноатомными циклизующими агентами протекает с образованием 2-тиоксо-1,2-дигидро-6H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов.

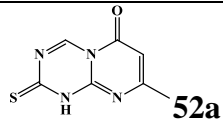
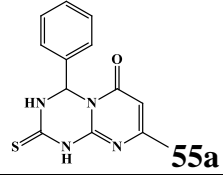
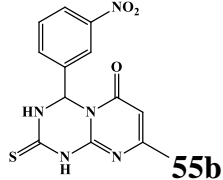
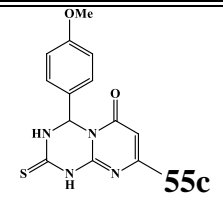
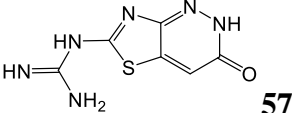
2.4 Направления практического использования полученных линейносвязанных и конденсированных систем

2.4.1 Исследование биологической активности полученных соединений

В целях поиска возможностей практического использования полученных соединений осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS, разработанной в ИБМХ РАМН (г. Москва, <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>). Компьютерное прогнозирование было осуществлено для всех полученных соединений. Виды биологической активности, предсказанные с вероятностью, превышающей 75%, приведены в таблице

Соединение	Вид биологической активности	Значение
 2	Лечение легочной гипертензии	0,965
	Ингибитор высвобождения медиаторов	0,791
 3	Антагонист рецептора фибриногена	0,841
	Кардиопротектор	0,797
	Противовирусная (грипп)	0,765
	Лечение опиоидной зависимости	0,754
 4	Противовирусная (грипп)	0,843
	Агонист фолликулостимулирующего гормона	0,780
	Противовирусная (пикорнавирус)	0,750
 5a	Ингибитор адгезии клеток	0,844
	Лечение воспалительных заболеваний кишечника	0,808
 5b	Ингибитор адгезии клеток	0,844
	Лечение воспалительных заболеваний кишечника	0,783
 5c	Ингибитор адгезии клеток	0,837
	Лечение воспалительных заболеваний кишечника	0,782
 8	Ингибитор CDP-глицерол-глицерофосфотрансферазы	0,824
 10a	Ингибитор монооксигеназы Альбендазола	0,773
	Ингибитор АДФ-тимидинкиназы	0,777
	Ингибитор хлоридной пероксидазы	0,762
	Противоопухолевый	0,762
 10c	Ингибитор хлоридной пероксидазы	0,773

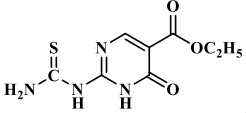
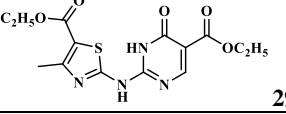
 12a	NADPH peroxidase inhibitor	0,811
 12b	NADPH peroxidase inhibitor	0,811
 13f	Skin irritation, inactive	0,900
 14	Ингибитор лакказы	0,792
 19	Ингибитор лакказы	0,787
 22	Передаточный протектор	0,749
 28a	Ингибитор транскрипции	0,800
 33b	Transcription factor STAT inhibitor	0,786
	Transcription factor inhibitor	0,783
 41	Ингибитор микотиол-S-сопряженных амидаз	0,798
 47a	Антиишемическое средство для головного мозга	0,751
 47c	Антиишемическое средство для головного мозга	0,780
	Ингибитор проницаемости мембран	0,765
 48d	Антиишемическое средство для головного мозга	0,767
 49b	Антиневротическое	0,740

	Ингибитор пероксидазы хлора	0,792
	Антибластомное средство	0,837
	Антибластомное средство	0,762
	Антибластомное средство	0,767
	Ингибитор CDP-глицерол-глицерофосфотрансферазы	0,816

В структуру применяемых на настоящий момент ингибиторов тирозинкиназы EGFR – эрлотиниба и gefитиниба – входит фрагмент аминопиримидина [126-130], в связи с этим тиомочевины **19**, **20** и синтезированные на их основе аминотиазолильные производные **28b**, **29b** были исследованы на ингибирование киназ анапластической лимфомы (ALK, NPM1-ALK), мутантных форм эпидермального фактора роста (EGFR [L858R], EGFR T790M/L858R), сигнальных трансдюсеров и активаторов белков транскрипции (Янус-киназы JAK2, JAK3). Выбор данной панели тирозиновых протеинкиназ был обусловлен наличием в структуре многих их ингибиторов аминопиримидинового фрагмента. Иммуноферментный анализ (ELISA) проводился в два этапа: предварительный скрининг в одном повторе и перепроверка его результатов в двух повторах (если ингибирование в предварительном скрининге составляло более 50%) с определением концентрации полуингибирования IC₅₀ в двух повторах.

В отношении выбранной панели протеинкиназ ингибирующая активность соединения **29b** отсутствовала или оказалась незначительной. Наибольшее ингибирующее действие было отмечено для тиомочевины **19** против тирозинкиназы EGFR [L858R] (IC₅₀ 1.52 мкМ). Степень ингибирующей активности в отношении исследованных протеинкиназ всех исследованных

соединений приведены в приложении (таблица V, см. приложения), показатели пиримидин-2-илтиомочевин **19**, **20**, **29b** – в таблице ниже.

Структура	Тирозиновая протеинкиназа, степень ингибирования, %			
	NPM1-ALK	ALK	EGFR [L858R] [T790]	EGFR [L858R]
 21	35%	70%	62%	89%
 22	36%	70%	76%	86%
 29b	-	-	11%	10%

Для соединения **19** рассчитан показатель IC_{50} в мкМ по восьми концентрационным точкам (в трехкратном разведении) в двух повторах. Данные анализировались с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (v.3.1). Для киназы EGFR[L858R] значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) соединением **19** составило 1.52 мкМ, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности данной структуры в сравнении с другими производными пиримидина [131]. μM

Таким образом, впервые обнаружено ингибирующее действие соединений ряда 4,5-R,R'-пиримидин-2-илтиомочевин в отношении различных протеинкиназ. В дальнейшем планируется оптимизация структур полученных производных пиримидина для расширения числа веществ, перспективных для использования в качестве ингибиторов протеинкиназ, а также для синтеза гибридных молекул с различной физиологической активностью.

2.4.2 Исследование антикоррозионной способности полученных соединений

В настоящее время методы ингибирования коррозии металлов интенсивно развиваются, причем основным направлением является применение ингибиторов коррозии на основе органических соединений, содержащих атомы азота, серы, фосфора, которые способны к образованию ультратонких (наноразмерных) защитных слоев на поверхности металла. К их числу, в частности, относится бензотриазол, широко применяемый для антикоррозионной защиты меди и ее сплавов. Однако, учитывая, основные критерии выбора ингибитора коррозии - стоимость, эффективность и токсичность, бензотриазол обладает определенными недостатками.

Среди гетероциклов, используемых для защиты стали в кислых средах, наиболее важными являются азагетероциклы. Раньше, для защиты сталей в кислых растворах достаточно успешно применяли ингибиторы группы катапинов, приготовленные с использованием различных производных пиридина. Главным недостатком таких ингибиторов является их высокая токсичность, что делает неприемлемым их применение в условиях современного производства. Более перспективны в качестве основы для создания ингибиторов кислотной коррозии металлов производные триазинов, содержащие в гетероцикле два дополнительных атома азота. Такая особенность строения триазинов способствует лучшей их адсорбции на металлах. [132]. В связи с чем поиск новых более эффективных ингибиторов коррозии как цветных, так и черных металлов и их сплавов по-прежнему остается актуальной и важной задачей.

Ранее сообщалось [133-134], что ряд *N*-гетарил производных 5-амино-1*H*-1,2,4-триазола обладает значительной способностью к пассивации процессов коррозии. Это подтверждалось электрохимическими, квантово-химическими, а также натурными исследованиями ряда гетероциклических соединений данного класса.

В рамках исследований для оценки защитной способности полученных веществ, использовался натуральный гравиметрический метод анализа. Сущность метода заключалась в определении потери массы металлических образцов за время их пребывания в среде с ингибитором и без него, и последующей оценкой

защитной способности ингибитора по изменению скорости коррозии. Формула расчета степени защиты:

$$Z = \frac{V_{ko} - V_{ki}}{V_{ko}} \cdot 100, \text{ где}$$

V_{ko} – скорость коррозии образцов в неингибированной среде, $\text{г} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{ч}^{-1}$;

V_{ki} – скорость коррозии образцов в ингибированной среде, $\text{г} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{ч}^{-1}$;

Скорость коррозии (V_k) вычисляли по формуле:

$$V_k = \frac{m_1 - m_2}{S \cdot t}, \text{ где}$$

m_1 – масса образца до испытания, г;

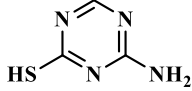
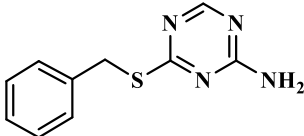
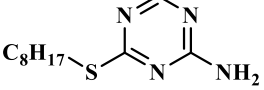
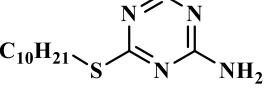
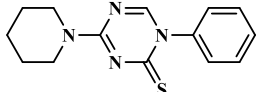
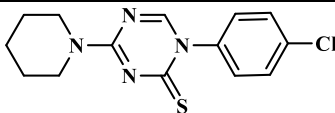
m_2 – масса образца после испытания, г;

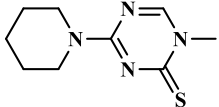
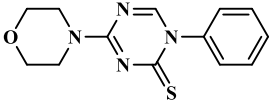
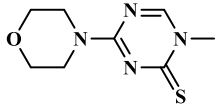
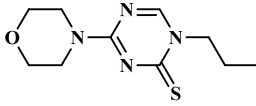
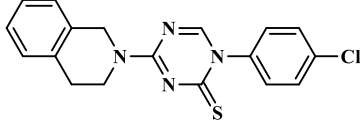
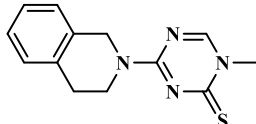
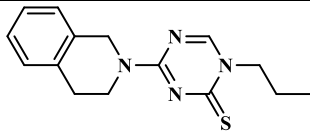
S – площадь поверхности образца, м^2 ;

t – время испытания, ч.

Результаты эксперимента представлены в таблице 45.

Таблица 45. Антикоррозионное действие

Соединение	С, М	Степень защиты, %
 4-амино-6-меркапто-1,3,5-триазин 12a	0,001	26,0
	0,005	24,8
	0,010	30,7
 4-амино-6-бензил-меркапто-2-Н-1,3,5-триазин 13b	0,001	15,6
	0,005	46,0
	0,010	57,6
 4-амино-6-октил-меркапто-2-Н-1,3,5-триазин 13c	0,001	47,0
	0,005	66,7
	0,010	71,6
 4-амино-6-децил-меркапто-2-Н-1,3,5-триазин 13d	0,001	51,8
	0,005	54,4
	0,010	66,3
 1-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1Н)-тион 47a	0,001	27,9
	0,005	55,6
	0,010	63,7
 1-(4-хлорофенил)-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1Н)-тион 47b	0,001	19,9
	0,005	52,6
	0,010	65,7

Соединение	С, М	Степень защиты, %
 1-метил-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 47c	0,001	36,5
	0,005	61,3
	0,010	73,2
 1-фенил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 48a	0,001	27,9
	0,005	55,6
	0,010	63,7
 1-метил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 48c	0,001	42,6
	0,005	50,0
	0,010	69,1
 1-пропил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион 48d	0,001	69,3
	0,005	75,8
	0,010	92,6
 1-(4-хлорофенил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)- 1,3,5-триазин-2(1H)-тион 49b	0,001	24,2
	0,005	44,5
	0,010	69,4
 1-(4-метил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1,3,5- триазин-2(1H)-тион 49c	0,001	49,6
	0,005	66,2
	0,010	76,4
 1-(4-пропил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1,3,5- триазин-2(1H)-тион 49d	0,001	80,6
	0,005	85,6
	0,010	90,1

Из данных таблицы видно, что при увеличении концентрации практически всех ингибиторов степень защиты стали в кислой среде растет. При этом прослеживается закономерность: с ростом длины и объемов заместителей при триазиновом цикле возрастает и степень защиты. При этом природа гетероциклического радикала не является ключевым фактором, влияющим на пассивирующую способность. Также стоит отметить, что в случае производных дигидроизохинолина, достаточно высокие значения ингибирующей активности достигаются даже при невысокой концентрации ингибитора, это дает возможность предполагать, что соединения **49a-d** являются наиболее перспективными для использования в качестве ингибиторов коррозии стали. В

целом подобные закономерности прослеживаются и у прочих ингибиторов, относящихся к другим классам азаетероциклических соединений. Так, к примеру, аналогичное влияние длины алифатического заместителя боковой цепи, а также концентрации ингибитора на степень защиты выявлено и для производных аминотриазола [133].

В результате установлено, что лучшими ингибирующими свойствами среди синтезированных соединений обладает 1-пропил-4-(морфолин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион **48d**, 1-(4-пропил)-4-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тион **49d**, 4-амино-6-меркаптооктил-1,3,5-триазин **13c**.

Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций, качественный и количественный анализ реакционных смесей, определение индивидуальности и установление структуры полученных соединений осуществлялись методами ТСХ, масс-спектрометрии, хромато-масс-спектрометрии, ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, элементного анализа.

ТСХ проводилась на пластинах Silufol UV-254 (Merck), элюенты – индивидуальные органические растворители (бензол, хлороформ, этилацетат, ацетон, этанол) и их смеси в различных соотношениях, проявитель – УФ-лампа, пары иода.

Масс-спектры снимались на приборе LKB 9000 с вводом вещества в ионный источник, энергия ионизирующих электронов 70 эВ; хромато-масс-спектры записаны с использованием газового хроматографа HP 5890 А с масс-селективным детектором HP 5972 А.

ИК-спектры регистрировались на спектрометре Specord IR-75 в таблетках KBr.

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборах Bruker AC (250-400 МГц) в ДМСО- d_6 относительно ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C сняты на приборе Bruker WM250 в ДМСО- d_5 относительно ТМС.

Элементный анализ проводился на приборе Carlo Erba NA 1500.

Реакцию по определению киназной активности проводили в полипропиленовых планшетах (Costar, 3363) в реакционном буфере (20 мМ HEPES, pH 7.5, 15 мМ MgCl_2 , 2 мМ DTT, 0.2 мМ Na_3VO_4 , 0.005% Triton X-100) в течение 60 минут при 30°C и интенсивном перемешивании. Конечная концентрация компонентов реакции: 0.05 мкг/мл соответствующей киназы, 5 нМ биотинилированный субстрат Histon H3 (1-21) (Anaspec, 61702), 150 мкМ АТФ (Sigma, A6419), 10 мкМ анализируемое соединение, 5% ДМСО. Ферментативную реакцию останавливали буфером, содержащим 20 мМ HEPES (Sigma, H4034), pH 7.5 и 150 мМ EDTA (Sigma, E5513).

Далее для детекции фосфорилированного субстрата реакционную смесь переносили в заранее подготовленные планшеты (Nunc, 468667), покрытые нейтравидином (1 нг/лунку; Pierce, 31000) и обработанные бычьим сывороточным

альбумином (BSA) для блокирования мест неспецифического связывания. Инкубацию проводили в течение часа при комнатной температуре. После трехкратной отмывки планшетов фосфатно-солевым буфером (PBS) с Tween-20 последовательно проводили инкубацию с anti-phospho-Histon H3 антителами (0.3 нг/мкл; Millipore, 04-746) и со специфическими антителами, конъюгированными ферментом-меткой (пероксидаза) Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody (титр 1/5000; Cell Signaling, 7074). После завершения каждой стадии инкубации (60 минут при комнатной температуре и постоянном перемешивании) платы трижды отмывали от несвязавшихся молекул антител раствором PBS с Tween-20 и добавляли по 100 мкл субстрата ТМБ (Sigma, T8768), приготовленного по инструкции производителя.

Перед измерением оптической плотности проводили остановку реакции с помощью 0.5 М H_2SO_4 . Оптическую плотность раствора определяли при $\lambda=450$ нм с использованием планшетного спектрофотометра (TECAN Safire). Полученные данные обрабатывали и импортировали в программу HTSCalc.

В работе использовались продажные реактивы фирм Merck, Aldrich, Lancaster.

Тиазол-2-илгуанидины (2-7). Смесь 0,01 моль амидинтиомочевины и 0,01 моль соответствующего галогенкарбонильного соединения в изопропиловом спирте при температуре кипения растворителя подвергали микроволновой обработке в течение 10 минут, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, небольшим количеством ацетона и высушивали.

Метилловый эфир 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4Н)-илиден)-овой кислоты (8). Смесь 1 ммоль амидинтиомочевины и 1 ммоль диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с добавлением небольшого количества паратолуолсульфокислоты в качестве катализатора перемешивали в среде метанола в течение 2-3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали.

N-(2-амино-этил)-2-(гуанидино-4-оксо-4Н-тиазол-5-илиден)-ацетамид (9). Смесь 1 ммоль метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4Н)-илиден)-овой кислоты **8** и 1 ммоль этилендиамина в среде изопропилового спирта в течение 5-6 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом и высушивали.

4-амино-6-арил-1,3,5-триазин-2-тиолы (10a-e). Смесь 0,01 моль гуанилтиомочевины и 0,01 моль соответствующего арилальдегида кипятили в

изопропиловом спирте в течение 8 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали горячим хлороформом и высушивали на воздухе.

4-амино-6-меркапто-2,5-дигидро-1,3,5-триазин-2-он (11). Смесь 0,05 моль гуанилтиомочевинины и 0,05 моль карбонилбис-1Н-имидазола кипятили 3 часа в диметилформаиде. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали при комнатной температуре.

4-амино-6-R-1,3,5-триазин-2-тиолы (12a-b). 0,05 моль гуанилтиомочевинины кипятили в избытке соответствующего ортоэфира (ортоформиат, ортоацетат). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и высушивали при комнатной температуре.

4-(алкилмеркапто)-6-R-2-амино-1,3,5-триазины (13a-f). К 0,055 моль соответствующего меркаптоаминотриазина добавляли 0,055 моль алкилгалогенида и кипятили в этиловом спирте в течение 8 часов. Избыток спирта отгоняли на роторном испарителе, а к образовавшемуся осадку добавляли 20% раствор 0,055 моль гидроксида натрия. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали.

(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-тиомочевина (14). Смесь 1 ммоль амидинотиомочевинины и 1 ммоль ацетилацетона кипятили в диоксане с добавлением нескольких капель уксусной кислоты в течение 5-6 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали горячим изопропиловым спиртом и высушивали.

(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевина (15a-b). 1 ммоль амидинотиомочевинины и 1 ммоль соответствующего β-кетозэфира кипятили в диоксане с добавлением нескольких капель уксусной кислоты в течение 7-8 часов. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, к остатку добавляли 100 мл изопропилового спирта. Полученный осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом и высушивали.

Этоксиметиленпроизводные малонозой и ацетоуксусных кислот (16-18) были получены по известной методике [135].

Этиловые эфиры тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты (19-20), 1-(4-амино-5-цианопиримидин-2-ил)-тиомочевина (21). 1 ммоль амидинотиомочевинины и 1 ммоль соответствующего этоксиметиленпроизводного малонозой кислоты или ацетоуксусного эфира кипятили в диоксане с добавлением небольшого количества диметилформаида в течение 5-6 часов. Выливали реакционную массу в 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, к осадку добавляли ацетон, кипятили и отфильтровывали горячим. Полученный осадок высушивали.

(4,6-диметил-пиримидин-2-ил)-(4-фенил-тиазол-2-ил)-амин (22). 1 ммоль соединения **14** и 1 ммоль фенацилбромида кипятили в изопропиловом спирте при температуре кипения растворителя подвергали микроволновой обработке в

течение 10 минут, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, небольшим количеством ацетона и высушивали.

6-метил-2-(4-фенил-тиазол-2-иламино)-3Н-пиримидин-4-оны (23a,b). 1 ммоль соответствующей пиримидин-2-илтиомочевины **15a,b** и 1 ммоль фенацилбромиды кипятили в изопропиловом спирте при температуре кипения растворителя подвергали микроволновой обработке в течение 10 минут, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, небольшим количеством ацетона и высушивали.

(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-(4,5-R,R'-тиазол-2-ил)-амины (22, 24). Смесь 0,5 моль соответствующего N,N-тиазолилгуанидина и 0,5 моль ацетилацетона кипятили в смеси ксилола и ДМФА в течение 2-3 часов, образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

6-метил-2-(4-фенилтиазол-2-иламино)-3Н-пиримидин-4-он, этиловый эфир 4-метил-2-(4-метил-6-оксо-1,6 дигидропиримидин-2-иламино)-тиазол-5-карбоновой кислоты (23a, 25). Смесь 4,5 моль соответствующего N,N-тиазолилгуанидина и 4,5 моль ацетоуксусного эфира кипятили в ДМФА в течение 2- 3 часов, образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

2-(4-R₁,5-R₂-тиазол-2-иламино)-6-арилпиримидин-4(3Н)оны (27a-d). Смесь 4,5 моль соответствующего N,N-тиазолилгуанидина и 4,5 моль этилового эфира р-толуилуксусной кислоты (р-метоксибензоилуксусного эфира) кипятили в ксилоле в течение 6-8 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Этиловые эфиры 4-метил-2-(4-R₁,5-R₂-тиазол-2-иламино)-пиримидин-5-карбоновой кислоты (28a-b). Этиловые эфиры **6-оксо-2-(4-R₁,5-R₂-тиазол-2-иламино)-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты (29a-b).** Смесь 4 моль соответствующего N,N-тиазолилгуанидина и 4 моль соответствующего этоксиметиленпроизводного малоновой кислоты или ацетоуксусного эфира кипятили в ксилоле в течение 4-6 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Метилловые эфиры [2-(пиримидин-2-иламино)-4-оксо-4Н-тиазол-5-илиден]-овой кислоты (30a,b), Метилловые эфиры [2-(5-ацетил-дигидропиримидин-2-иламино)-4-оксо-4Н-тиазол-5-илиден]-овой кислоты (31a,b). Смесь 1 ммоль замещенной тиомочевины **14,15** или **19,20** соответственно 1 ммоль диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты при добавлении паратолуолсульфокислоты в качестве катализатора перемешивали в среде метанола в течение 4-6ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали.

(5-R₁-4-R₂-N-тиазол-2-ил)(4-арилпиримидин-2-ил)амины (32a-d). Смесь 0,5 моль соответствующего N,N-тиазолилгуанидина и 0,5 моль 3-3-диметиламино-1-фенилпропена кипятили в ДМФА или уксусной кислоте в течение 2-4 часов, осадок отфильтровали, промывали холодным ДМФА, затем изопропиловым спиртом и высушили.

2-((5-R₁-4-R₂-тиазол-2-ил)амино)-4-метил-N-фенилпиримидин-5-карбоксамид (33a-c). Смесь 0,1 моль соответствующего гуанидина, 0,01 моль соответствующего ацетоанилида и 5 мл триэтилортоформиата кипятили 1-1,5 часа. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ДМФА.

1-(R₁-фенил)-3-N-(6-R₂-4-метилхиназолин-2-иламидинотиомочевины (35a-g). Смесь 1 ммоль соответствующего гетарилгуанидина и 1 ммоль соответствующего арилизотиоцианата выдерживали при перемешивании в среде диметилацетамида в течение 8-10 часов. Полученную смесь выливали в 100 мл дистиллированной воды. Выпавший осадок растворяли в хлороформе и пропускали через слой силикагеля. Затем растворитель удаляли на ротационном испарителе. Образовавшийся осадок промывали изопропиловым спиртом и высушивали.

2-(R₁-фенилимино) -N-(6-R₂-4-метил-хиназолин-2-ил) -4-фенил-тиазол-3-карбоксамидины (36a-c). 2-(R₁-фенилимино)-N-(6-R₂-4-метил-хиназолин-2-ил)-4-оксо-тиазолидин-3-карбоксамидины (37a-c). 5-ацетил-2-(R₁-фенилимино) -N-(R₂-4-метил-хиназолин-2-ил) -4-метил-тиазол-3-карбоксамидины (38a-c). Этиловые эфиры 2-(R₁-фенилимино)-3-[N-(6-R₂-4-метил-хиназолин-2-ил) -карбамидоил]-4-метил-2,3-дигидро-тиазол-5-овой кислоты (39a-c). 1 ммоль соединения **35a-c** и 1 ммоль соответствующего галогенкарбонильного производного кипятили в изопропиловом спирте в течение 3 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, обрабатывали водным раствором NaOH и высушивали.

Метиловые эфиры [2-(фенилимино)-3-[N-хиназолин-2-ил)-карбамидоил]-4-оксо-тиазолидин-5-илиден]-овой кислоты (40a-d). Смесь 1 ммоль соответствующей замещенной амидинтиомочевины **35d-g** и 1 ммоль диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты при добавлении паратолуолсульфо-кислоты в качестве катализатора перемешивали в среде метанола в течение 4-6 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали.

6-метил-2-(4-метил-хиназолин-2-иламино)-1H-пиримидин-4-он (41). Этиловые эфиры **2-(6-R₁-4-метил-хиназолин-2-иламино)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-5-овой кислоты (42a-b).** 1 ммоль соответствующего соединения **35a-c** и 1 ммоль ацетоуксусного эфира либо этоксиметилендиэтилмалоната кипятили в диоксане с добавлением небольшого

количества диметилформаида в течение 7-8 часов. Выливали реакционную массу в 200 мл воды, выпавший осадок отфильтровали, к осадку добавляли ацетон, кипятили и отфильтровывали горячим. Полученный осадок высушивали.

N-(R-карбамотиоил)пиперидин-1-карбоксамидамиды (43a-d). N-(R-карбамотиоил)морфолин-4-карбоксамидамиды (44a-d). N-(R-карбамотиоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамидамиды (45a-d). Смесь 1 ммоль соответствующего гетарилгуанидина и 1 ммоль соответствующего изотиоцианата выдерживали при перемешивании в среде диметилацетаида в течение 8-10 часов. Полученную смесь выливали в 100 мл дистиллированной воды. Выпавший осадок растворяли в хлороформе и пропускали через слой силикагеля. Затем растворитель удаляли на ротационном испарителе. Образовавшийся осадок промывали изопропиловым спиртом и высушивали.

Метилловый эфир [3-(имино-морфолин-4-ил-метил)-4-оксо-2-фенилимино-тиазолидин-5-илиден]-овой кислоты (46). Смесь 1 ммоль N-(фенилкарбамотиоил)морфолин-4-карбоксамидамиды **44a** и 1 ммоль диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты при добавлении паратолуолсульфоикислоты в качестве катализатора перемешивали в среде метанола в течение 4-6 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом и высушивали.

1-R-4-(пиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2(1H)-тионы (47a-d), 1-R-4-морфолино-1,3,5-триазин-2(1H)-тионы (48a-d), 4-(3,4-дигидроизохинолины-2(1H)-ил)-1-R-1,3,5-триазин-2(1H)-тионы (49a-d). Смесь 0,01 моль соответствующего карбоксамидамиды **43-45** и 0,04 моль биметилацеталя диметилформаида в 5 мл изопропилового спирта кипятили в течение 2-3 часов. После остывания смеси отфильтровывали выпавшие кристаллы и промывали их ацетоном.

Метилловый эфир (E)-2(2-(5-(1,3,5-триазинан-2-илиден)амино)-4-оксотиазол-5(4H)-илиден)-овой кислоты (50a-e). Смесь 1 ммоль метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты **8**, 1 ммоль соответствующего алифатического амина и 2 ммоль формальдегида кипятили в среде изопропилового спирта в течение 3-5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом и высушивали.

2-(2-((5-R₁-4-R₂-тиазол-2-ил)амино)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил) уксусные кислоты (51a-b). Смесь 4,5 моль тиазолилгуанидина и 4,5 моль малеинового ангидрида кипятили в диоксане в течение 6- 8 часов, образовавшийся осадок отфильтровали, промывали холодным ДМФА, затем изопропиловым спиртом и высушили.

2-тиоксодигидропиримидо[1,2-a][1,3,5]триазиноны (52a-d, 53). 1 ммоль соответствующего соединения **15a,b** либо **20** и 3 ммоль триэтилортоформаида кипятили в изопропанолe в течение 16-20 часов. Выпавший из остывшего

раствора осадок перекристаллизовывали из смеси петролейный эфир/изопропанол.

8-метил-4-арил-2-тиоксо-3,4-дигидро-1H-пиримидо [1,2-а][1,3,5] триазин-6(2H)-оны (55a-c). 1 ммоль соединения **15a** и 1,2 ммоль соответствующего арилальдегида кипятили в системе изопропанол/ДМФА в соотношении 1:2 в течение 12-16 часов. Остывшую реакционную массу выливали в 100 мл холодной дистиллированной воды, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси диоксан/ДМФА.

Этиловые эфиры 6-метил-4,8-диарил-2-тиоксо-1,3,4,9a-тетрагидро-2H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овых кислот (56a-d). Смесь 0,01 моль амидинотиомочевины, 0,01 моль арилальдегида, 0,01 ацетоуксусного эфира и 0,0001 моль кристаллического йода кипятили в 10-15 мл ацетонитрила в течение 6-7 часов. После длительного охлаждения смеси выпавший на следующий день осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе.

N-(3-оксо-2,3-дигидро-тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-гуанидин (57). Смесь 1 ммоль метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4H)-илиден)-овой кислоты **8** и 1 ммоль гидразин гидрата кипятили в среде изопропилового спирта в течение 5-6 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали изопропиловым спиртом и высушивали.

2-((5-R₁-4-R₂-тиазол-2-ил)амино)-6-алкилпиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-оны (58a-d). Смесь 0,01 моль соответствующего пиримидин-2-илтиазол-2-иламина **28a,b** и 0,01 моль диметилацетата диметилформамида кипятили в среде изопропилового спирта с ДМФА в соотношении 5 к 1. По достижении полной конверсии исходного соединения **28** (контролируется ТСХ) к реакционной массе добавляли 0,01 моль соответствующего алифатического амина и продолжали кипячение в течение 3-4 часов. Реакционную массу упаривали на ротационном испарителе, приливали 100 мл дистиллированной воды и отфильтровывали образовавшийся осадок и промывали его ацетоном.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что взаимодействие незамещенной амидинтиомочевины с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты идет по тиамидному фрагменту с образованием метилового эфира 2-(2-гуанидино-4-оксотиазоло-5(4Н)-илиден)-овой кислоты.

2. Найдено, что взаимодействие амидинотиомочевины с β -дикетонами, β -кетозэфирами и этоксиметиленпроизводными малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира протекает с участием амидинового фрагмента субстрата с образованием различных пиримидин-2-илтиомочевин.

3. Найдено, что использование микроволнового инициирования реакций амидинотиомочевины и ее производных с α -галогенкарбонильными соединениями приводит к сокращению времени протекания процесса более, чем в 50 раз.

4. Установлено, что в результате реакции 1,3-тиазол-2-илгуанидинов с малеиновым ангидридом замыкается пятичленный цикл и образуются 2-(2-(1,3-тиазол-2-иламино)-5-оксо-4,5-дигидро-1Н-имидазол-4-ил) уксусные кислоты

5. Найдено, что трехкомпонентное взаимодействие амидинотиомочевины, ацетоуксусного эфира и арилальдегидов приводит к неожиданному образованию этиловых эфиров 6-метил-4,8-диарил-2-тиоксо-1,3,4,9а-тетрагидро-2Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-7-овых кислот вместо ожидаемых производных 4,5-дигидропиримидин-2-илтиомочевин, доказан предполагаемый маршрут данной реакции с помощью ВЭЖХ/МС-анализа.

6. Доказано, что реакции 6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-тиомочевин с электрофильными одноатомными циклизующими агентами протекает с образованием 2-тиоксо-1,2-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов

7. Впервые обнаружено ингибирующее действие этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты и этилового эфира 6-оксо-2-тиоуреидо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоновой кислоты в отношении различных протеинкиназ. Выявлена антикоррозионная активность при кислотной коррозии для некоторых полученных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N-(5-fluorobenzothiazol-2-yl)-2-guanidinothiazole-4-carboxamide. A Novel, Systemically Active Antitumor Agent Effective against 3LL Lewis Lung Carcinoma / Schnur R.C. [et al.] // J. Med. Chem. – 1991. – Vol. 34. – P. 914–918.
2. 2-Guanidino-4-pyridylthiazoles as Histamine H₂-Receptor Antagonists with Potent Gastroprotective Effects against Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Induced Injury / Katsura Y. [et al.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37, № 1. – P. 57–62.
3. Pandey A.K. Synthesis of some 3,5-diarylimino-2-phenyl-1,2,4-thiadiazolidines. Oxidative debenzylthion and cyclization of 1 (N,N –diarylamidino)-3-aryl-2-benzylthioureas / A.K. Pandey, R. Singh, V. K. Verma // Acta Chim. Hung. 1983. – Vol. 114, № 2. – P. 107–111.
4. A convenient one-pot synthesis of trisubstituted 1,3,5-triazines through intermediary amidinothioureas / Kaila J. C. [et al.] // Tetrahedron Letters – 2010. – Vol. 51, № 11. – P. 1486-1489.
5. Kurzer F. 1,2,4-Tiadiazolylureas. A postscript to the oxidative cyclisation of thionoamidines / Kurzer F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1985. – № 2. – P. 311–314.
6. Process for combating bacteria and fungi by using amidinoureas and amidinothioureas: пат. US3652766 США: МПК А61К31/427; А61Р1/04; С07С45/70; С07С45/71; С07D233/54; С07D233/64; С07D277/48; С07D277/56; С07D417/04; С07D521/00; (IPC1-7): А61К31/425; С07D417/04 / Cutler R. A., Schalit S. ; заявитель и патентообладатель Sterling drug INC. – № USD3652766; заявл. 05.08.1968; опубл. 28.03.1972. – 14 с.
7. Kihara Y. Oxidative heterocyclization using diethyl azodicarboxylate / Y. Kihara, S. Kabashima, K. Uno // Synthesis. – 1990. – № 1. – P. 1020–1023.
8. Murthy G.R. New hypoglycemic agents. Part III. Synthesis and hypoglycemic activity of some new 1-(2-benzimidazolamidino-3-aryl/cyclohexyl-2-thioureas / G.R. Murthy, V.M. Reddy // Indian J. Pharm. Sci. – 1987. – Vol. 49, № 5. – P. 175–177.
9. Amidinoureas and amidinothioureas: пат. US3798269 США: МПК С07D295/13; (IPC1-7): С07С127/16 / Cutler R. A., Schalit S.; заявитель и

патентообладатель Cutler R. A., Schalit S. – № USD3798269; заявл. 08.10.1970; опубл. 19.03.1974. - 14 с.

10. Srivastava P.K. Potentielle antithyreomittel. 1. N-Alkylformamidino-N-arylthiocarbamid hydrochloride / P.K. Srivastava, D. Mishra, M.B. Gupta // J. Chem. And Eng. Data. – 1979. – Vol. 24, № 4. – P. 381–382.

11. Process for combating bacteria and fungi by using amidinoureas and amidinothioureas: пат. US3692625 США: МПК C07D295/13; D21C9/00; (IPC1-7): D21D3/00; D21H5/22 / Cutler R. A., Schalit S.; заявитель и патентообладатель Sterling drug INC. – № USD3692625; заявл. 19.11.1970; опубл. 19.09.1972. – 14 с.

12. Aromatically substited formamidino thioureas and their use as herbicides: пат. EP0056446 (A3): МПК A01N47/44; C07C325/00; C07C335/28; C07C67/00; (IPC1-7): A01N47/44; C07C157/12 / Kinzel P., Mack W., Müller F. : заявитель и патентообладатель Wacker-Chemie GmbH – № EP19810109065; заявл. 28.10.1981; опубл. 08.12.1982. – 37 с.

13. Srivastava P.K. Potentielle antithyroide mittel. IV. N-Arylformamidino-N-(naphtha-1-yl)thiocarbamide und N-(benzensulfonyl)thiocarbamide / P.K. Srivastava, J.S.Upadhyaya, M.P. Sharma // Indian J. Pharm. Sci. – 1979. – Vol. 41, № 5. – P. 191-193.

14. Srivastava P.K. Potentielle antithyroide mittel. I. N-(Alkylguayl)-N-arylthioharnst off-hydrochloride / P.K. Srivastava, M.B. Gupta, H.D. Mishra // Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. – 1980. – Vol. 15, № 2. – P. 147–149.

15. Amidinoureas and Amidinothioureas and processes for the preparation thereof: пат. GB1110664 Великобритания: МПК C07D295/13 / Cutler R. A., Schalit S.; заявитель и патентообладатель Sterling drug INC. – № GB19660024969; заявл. 03.06.1966; опубл. 24.04.1968. – 19 с.

16. Kong K.H. A Versatile Thiouronium-Based Solid-Phase Synthesis of 1,3,5-Triazines / K. H. Kong [et al.] // Chem. Eur. J. – 2012 – Vol. 18, № 5. – P. 1476–1486.

17. Joshua C.P. Wechselwirkung von dicyandiamiden mit thioharnstoff: bildung von hexanedro-4,6-diimino-1-aryl-1,3,5-triazin-2-thion und amidinothioharnstoffen / C.P. Joshua, V.P. Rajan // Austral. J. Chem. – 1975. – Vol. 28, № 2. – P. 427–432.

18. Baretta G.M. Saeurekatalysierte umlagerung von bis-(5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-yl)-undanderen disulfiden sowie aehnliche reactionen / G.M. Baretta, D.H.R. Barton, R. Colle // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part 1.* – 1980. – № 3. – P. 665–671.
19. Amidinoureas: пат. US3988370 США: МПК C07D295/13; (IPC1-7): C07C127/15 / Cutler R. A., Schalit S.; заявитель и патентообладатель Sterling drug INC. – № US19730391473; заявл. 24.08.1973; опубли. 26.10.1976. - 19 с.
20. Joshua C.P. Oxidation of mixtures of thioureas: Part X. A study of the steric and inductive effects of alkyl groups / C.P. Joshua, T.S. Sujatha // *Indian J. Chem. B.* – 1990. – Vol. 29. – P. 575–577.
21. Joshua C.P. Oxidation von thionarnstoffgemischen IV. Polare effecte von oxidation binarer mischungen unsummetrischer 1,3-diarylthionarnstoffe und thionarnstoff / C.P. Joshua, P.N.K. Nambisan // *Indian J. Chem.* – 1976. – № 9. – P. 671–674.
22. Sreejalekshmi K.G. An efficient protocol for solid phase aminothiazole synthesis / K.G Sreejalekshmi, S.K.C Devi., K.N. Rajasekharan // *Tetrahedron Letters* – 2006. – Vol. 47, № 35. – P. 6179–6182.
23. Katritzky A.R. Biguanidines, guanylureas and guanylthioureas / A.R Katritzky, S.R. Tala, A. Singh // *Online Journal of Organic Chemistry* – 2010 – № 8. – P. 76–96.
24. Joshua C.P. The Reactions of the formamidines. Some Thiazolidone derivatives / C.P. Joshua, V.P. Rajan // *J. Austral. Chem.* – 1975. – № 5. – P. 427-432.
25. 2-(N-substituted guanidine)-4-hetero-arylthiazole antiulcer agents: пат. US4560690 США: МПК A61K31/4164; A61K31/4178; A61K31/4196; A61K31/425; A61K31/426; A61K31/427; A61K31/44; A61K31/4406; A61K31/4418; A61K31/505; A61K31/541; A61P1/04; A61P43/00; C07C277/08; C07C279/28; C07C45/46; C07C45/70; C07C45/71; C07C49/175; C07C49/227; C07C49/255; C07C57/58; C07C57/60; C07D213/58; C07D213/75; C07D233/54; C07D233/64; C07D249/08; C07D277/20; C07D277/24; C07D277/40; C07D277/48; C07D277/56; C07D285/00; C07D307/52; C07D333/00; C07D333/20; C07D417/04; C07D417/14; C07D521/00; (IPC1-7): A61K31/425; C07D417/04; C07D417/14 / Reiter L.A. ; заявитель и

патентообладатель Pfizer. – № US198406005510; заявл. 30.04.1984; опубл. 24.12.1985. - 17 с.

26. 2-Guanidino-4-heteroarylthiazoles: пат. US4374843 США: МПК А61К31/427; А61Р1/04; С07С45/70; С07С45/71; С07D233/54; С07D233/64; С07D277/48; С07D277/56; С07D417/04; С07D521/00; (IPC1-7): А61К31/425; С07D417/04 / La Mattina J. L., Lipinski C. A. ; заявитель и патентообладатель Pfizer. – № US19810293574; заявл. 20.08.1981; опубл. 22.02.1983. - 2 с.

27. Rajasekharan K.N. Studies on the Synthesis of 5-Acyl-2,4-diaminothiazoles from Amidinothioureas / K.N. Rajasekharan, K.P. Nair, G.C. Jenardanan // Synthesis. – 1986. – Vol. 5. – P. 353–358.

28. Formulation of antiinflammatory drugs: пат. US4636498 США: МПК А61К31/425; А61К31/54; (IPC1-7): А61К31/425; А61К31 // La Mattina J. L., Lipinski C. A.; заявитель и патентообладатель Pfizer. – № US19850765415; заявл. 15.08.1985; опубл. 13.01.1987. - 12 с.

29. Process for preparation of 4-acetyl-2-substituted-imidazoles: пат. US4482723 США: МПК С07С45/45; С07С45/71; С07С49/175; С07D233/54; С07D233/64; С07D317/26; С07D417/04; (IPC1-7): С07D233/64 // Reiter L.A.; заявитель и патентообладатель Pfizer. – № US19830483787; заявл. 11.04.1983; опубл. 13.11.1984. - 7 с.

30. Lipinski Ch.A. 2-Amino- and 2-guanidino-4-thiazolylpyrimidines / Ch.A. Lipinski, R.H. Craig, R.B. Wright // J. Heterocycl. Chem. – 1985. – Vol. 22, № 6. – P. 1723–1726.

31. Lamattina J. L. Synthesis of 2-amino-5-hydroxy-4-pyrimidones and 5,6-biheteroaryls using p-nitrophenyl 3-bromo-2,2-diethoxypropionate (NPBDP) / J. L. Lamattina, Ch. J. Mularski, D. E. Muse // Tetrahedron. – 1988. – Vol. 44, № 11. – P. 3073–3078.

32. 2-Guanidinothiazoline compounds, and process for preparing them: пат. US4562261 США: МПК С07D277/10; С07D277/18; С07D277/20; С07D277/46; С07D277/48; (IPC1-7): С07D277/18 / Hirata Y., Yanagisawa I.; заявитель и

патентообладатель Yamanouchi pharma CO LTD. – № US19840597234; заявл. 05.04.1984; опубл. 31.12.1985, - 3 с.

33. Bourdet D. L. Photoaffinity labeling of the anionic sites in Caco-2 cells mediating saturable transport of hydrophilic cations ranitidine and famotidine / D. L. Bourdet, K. Lee, D. R. Thakker // Journal of medicinal chemistry. – 2004. – Vol. 47. – №. 11. – P. 2935-2938.

34. Bicyclic compounds with potential antiulcer and/or antisecretory activity 2-substituted tetrahydrothiazolo-[5,4-c]pyridines / Scarponi U. [et al.] // Farmaco: Ed. Sci. – 1988. – Vol. 43. – P. 575– 596.

35. Thiophene/thiazole-benzene replacement on guanidine derivatives targeting α 2-Adrenoceptors / A. Flood [et al.] // European journal of medicinal chemistry. – 2017. – Vol. 138. – P. 38-50.

36. Antiinflammatory salts of piroxicam: пат. US4567179 США: МПК А61К31/54; А61Р1/04; С07D213/65; С07D213/67; С07D239/95; С07D313/10; С07D313/12; С07D313/14; С07D417/04; С07D417/12; (IPC1-7): А61К31/54; С07D279/02; С07D417/02 / Lombardino J. G.; заявитель и патентообладатель Pfizer. – № US19840659733; заявл. 11.10.1984; опубл. 28.01.1986. - 6 с.

37. 2-Guanidino-4-(2-methyl-4-imidazolyl)thiazoles in the treatment of theumatoid arthritis: пат. US4591595 США: МПК А61К31/425; (IPC1-7): А61К31/425 / Larson D. L.; заявитель и патентообладатель Pfizer. – № US19850763730; заявл. 09.08.1985; опубл. 27.05.198. - 5 с.

38. Process for making 2-guanidino-4-(2-methyl-4-imidazolyl) thiazole dihydrobromide: пат. US4632993 США: МПК С07D417/04; (IPC1-7): С07D233/70; С07D277/46 / Cue B.W.; заявитель и патентообладатель Pfizer. – № US19840659749; заявл. 11.10.1984; опубл. 30.12.1986, - 6 с.

39. Reji T. F. A. F. Synthesis of 2-[2,4-diaminothiazol-5-oyl] benzothiazoles / T. F. A. F. Reji, K. N. Rajasekharan // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2010. – Vol. 47. – №. 4. – P. 994-997

40. Guanamines. Chloromethylguanamines / Shapiro S.L. [et al.] // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26. – P. 68–75.

41. Reaction of Biguanides and Related Compounds. Cyclization of Amidinothioureas with Some Carbonyl Compounds / Furukawa M. [et al.] // Chem. Farm. Bull. – 1978. – Vol. 26. – P. 314-315.
42. Zorina A. V. et al. Recyclization Reactions of N-Arylmaleimides with Polynucleophilic Compounds // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – T. 50. – №. 11. – P. 1541-1546.
43. Beyer H. Über Thiazole, XLI. Thiazolyl-(2)-pyrimidyl-(2)-amine / H. Beyer, H. Hantschel // Chemische Berichte. – 1962. – Vol. 95. – №. 4. – P. 902-906.
44. Facile Synthesis of Thiazole, Thiazine and Isoindole Derivatives via EDA Approach and Conventional Methods / K. M. El-Shaieb [et al.] // Zeitschrift für Naturforschung B. – 2013. – Vol. 68. – №. 8. – P. 905-912.
45. A facile synthesis of structurally novel-aryl-2-arylamino-4-alkyl/phenyl-imidazoles from amidinothioureas / Kaila J.C. [et al.] // Tetrahedron Letters – 2008. – Vol. 49, № 50. – P. 7220-7222.
46. Reactions of α -acetylenic ketones with n-3-amidinothioureas. 1. synthesis and properties of new derivatives of 1,3-thiazine / T.E. Glotova [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds – 2004. - Vol. 40, №12. – P. 1595-1599.
47. Reaction of N-(carbamimidoyl) thiourea with 1-benzoyl-2-phenylacetylene / T.E. Glotova [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 43. – №. 1. – P. 121-125.
48. One-Step Synthesis of 1-(4, 5-Diphenylpyrimidin-2-yl) thiourea / W. Y. Han [et al.] // Helvetica Chimica Acta. – 2010. – Vol. 93. – №. 8. – P. 1641-1649.
49. Szabó V. Reactions of isoflavone and 2-hydroxyisoflavanone with sodium ethoxide in anhydrous ethanol / V. Szabó, M. Zsuga // Reaction Kinetics and Catalysis Letters. – 1976. – Vol. 5. – №. 3. – P. 229-235.
50. Reaction of Amidinothioureas with Methyl Chloroacetate / M. Furukawa [et al.] // Chem. Farm. Bull. – 1978. – Vol. 26. – P. 316-317.
51. Herbicidal Azines: пат. WO2014064094 (A1): МПК A01N43/66; A01N43/68; C07C279/18; C07D251/42; C07D251/48 / Newton T. W.; заявитель и

патентообладатель BASF SE – № WO2013EP72055; заявл. 22.10.2013; опубл. 01.05.2014. – 136 с.

52. Dains F. B. Wechselwirkung von dicyandiamiden mit thioarnstoff: bildung von hexahydro-4,6-diimino-1-aryl-1,3,5-triazin-2-thion und amidinthioharnstoffen / F. B. Dains, R. Irvin, C. G. Harrel // J. Am. Chem. Soc. – 1921. – Vol. 43. – P. 613–620.

53. Kurzer F. 1,2,4-Thiadiazolylureas. A Postscript to the oxidative cyclisation of thionoamidines / F. Kurzer // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1985. – № 2. – P. 311–314.

54. Pandeya S.N. Synthesis and biological activities of 4-arylformamidinothiosemicarbazone and 1,2,4-thiadiazole derivatives / S.N. Pandeya, P. Ram // Indian J. Chem. – 1981. – Vol. 20, № 9. – P. 825–827.

55. Azhakumoni L. Synthese von 5-amino-3-arylamino-1,2,4-thiadiazolen / L. Azhakumoni, K.N. Rajasekharan, C.P. Joshua // Indian J. Chem. – 1977. – Vol. 15, № 5. – P. 490–491.

56. Synthesis of 5-amino and 3, 5-diamino substituted 1, 2, 4-thiadiazoles by I₂-mediated oxidative N–S bond formation / B. Wang [et al.] // The Journal of organic chemistry. – 2017. – Vol. 82. – №. 11. – P. 5898-5903.

57. Syntesis and properties of diaminothiazoles / T. V. Melenchuk [et al.] // Russian Journal of General Chemistry – 2008. Vol. 78, № 3. – P. 480-484.

58. Neue substituierte 3,5-diamino-1,2,4-oxadiazole, verfahren zu ihrer herstellung und sie enthaltende pharmazeutische preparate: пат. EP0044266 США: МПК A61K31/41; A61K31/4245; A61K31/433; A61P9/12; C07C335/28; C07D271/06; C07D271/07; C07D285/08; C07D309/12; (IPC1-7): A61K31/41; C07D271/06; C07D285/08 / Cohnen E., Arman B. ; заявитель и патентообладатель Beiersdorf AG. – № EP19810710019; заявл. 29.05.1981; опубл. 20.01.1982. - 26 с.

59. N-(5-fluorobenzothiazol-2-yl)-2-guanidinothiazole-4-carboxamide. A Novel, Systemically Active Antitumor Agent Effective against 3LL Lewis Lung Carcinoma. / R.C. Schnur [et al.] // J. Med. Chem. – 1991. – Vol.34. – P.914-918.

60. 2-Guanidino-4-pyridylthiazoles as Histanine H₂-Receptor Antagonists with Potent Gastroprotective Effects against Nonsteroidal Antiinflammatory Drug-Induced Injury. / Y. Katsura [et al.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol.37. – №.1. – P. 57-62.

61. Beyer H. Über Thiazole, XL. Synthesen von Thiazolyl-2-guanidinen. / H. Beyer, H. Hantschel // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 1962. – Vol.95. – No.4. – P. 893-901.
62. Hantzsch A. Über Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). / A. Hantzsch, J.H. Weber. // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 1887. – Vol. 20. – № 2. – P. 3118-3132.
63. Ahmadi A. An efficient synthesis of substituted 2-iminothiazolidin-4-one and thiadiazoloquinazolinone derivatives / A. Ahmadi, K. Saidi, H. Khabazzadeh // *Mol. Divers.* – 2009. – Vol. 13. – P. 353-356.
64. Darehkordia A. Preparation of heterocyclic compounds by reaction of dimethyl and diethyl acetylene dicarboxylate (DMAD, DEAD) with thiosemicarbazone derivatives / A. Darehkordia, K. Saidib, M. R. Islamib // *Arkivoc.* – 2007. – Vol. 1. – P. 180-188.
65. Dolomanov, O.V. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – Vol. 42. – P. 339-341.
66. Sheldrick G. M. SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. A.* – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 3-8.
67. Balázs, F. Synthesis, ring transformations, IR-, NMR and DFT study of heterocycles with two ferrocenyl units / F. Balázs, A. Csámpai, T. Z. Nagy // *J. Organomet. Chem.* – 2009. – Vol. 694. – P. 3732-3741.
68. Fábián, B. Synthesis, IR-, NMR-, DFT and X-ray study of ferrocenyl heterocycles from thiosemicarbazones. Part 21: Study on ferrocenes / B. Fábián, V. Kudar, A.Csámpai // *J. Organomet. Chem.* – 2007. – Vol. 692. – P. 5621-5632.
69. Aly A.A. Reaction of N-imidoylthioureas with dimethyl acetylenedicarboxylate: synthesis of new 1,3,5-thiadiazepines / A.A. Aly, K.M. El-Shaieb // *J. Chem. Res.* – 2007. – Vol. 2007 – № 10. – P. 563-565.
70. Nagarajan K. Addition products of dimethyl acetylenedicarboxylate to thioureas – studies on 2-(p-bromophenyl) imino-3-methyl-5-carbomethoxymethylidenethiazolidin-

- (4)-one / K. Nagarajan, M.D. Nair, S.J. Shenoy // Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.). – 1983. – Vol. 92 – № 1. – P. 99-106.
71. Минкин В. И. Теория строения молекул / В. И. Минкин, Б. Я. Симкин, Р. М. Миняев – М.: Феникс, 1997. – 560 с.
72. Quirosa-Guillou C. Reaction des guanidines avec les composés tricarbonyles vicinaux: nouvel accès aux composés à squelette 2-aminoimidazolique / C. Quirosa-Guillou, D. Z. Renko, C. Thal // Tetrahedron. – 1992. – Vol. 48 – № 31. – P. 6385.
73. Takagi K. Reactions of Triacetylmethane with Monosubstituted Hydrazines and Amidine Analogues. Syntheses of 4-Acetyl-3,5-dimethylpyrazole Amidinohydrozone and 1,3,5-Triazine Derivatives / K. Takagi, A. Bajnati, M. Hubert-Habart // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27 – № 11. – P. 1565-1568.
74. Regioselective synthesis of pyrimidines from ketene dithioacetals or alkoxymethylene compounds / A. Lorente [et al.] // Heterocycles. – 1995. – Vol. 1. – № 41. – P. 71-86.
75. Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methyl-2-thioxo-5-pyrimidinecarboxylic Acid Esters / K. S. Atwal [et al.] // ChemInform. – 1987. – Vol. 18. – № 42.
76. Synthesis of certain mercapto-and aminopyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents / M. M. El-Kerdawy [et al.] // Archives of Pharmacal Research. – 1990. – Vol. 13. – № 2. – P. 142.
77. Mitter P. C. CCXLII. – Condensation of amidines with ethoxymethylene derivatives of β -ketonic esters and of β -diketones / P. C. Mitter, J. C. Bardhan // Journal of the Chemical Society, Transactions. – 1923. – Vol. 123. – P. 2179-2184.
78. Abdel Megid M. Synthesis and application of Pyrimidinethiones / M. Abdel Megid, K. M. Elmahdy, A. E. Rashad // Global J., Science F. Res. – 2013. – Vol. 13. – № 7.
79. Крыльский Д. В. и др. Гетероциклические системы на основе производных гуанидина и его структурных аналогов. – 2006.
80. Synthesis of some novel pyrazolo [1,5-a] pyrimidine, 1,2,4-triazolo [1,5-a] pyrimidine, pyrido [2,3-d] pyrimidine, pyrazolo [5,1-c]-1,2,4-triazine and 1,2,4-triazolo

[5, 1-c]-1,2,4-triazine derivatives incorporating a thiazolo [3,2-a] benzimidazole moiety / H. A. Abdel-Aziz [et al.] // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 45. – № 4. – P. 1033-1037.

81. α -Enones in heterocyclic synthesis, Part I. Classical synthetic and environmentally friendly synthetic approaches to alkyl and acyl azoles and azines / M.A. Al-Shiekh [et al.] // J. Chem. Res, Synopses. – 2004. – Vol. 28, № 3. – P. 174-179.

82. Shaaban M.R. An efficient single step synthesis of pyridazine, pyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine, 1,2,4-triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine and 1,2,4-triazino[4,3- \llcorner]benzimidazole derivatives / M.R. Shaaban, T.S. Saleh, A.M. Farag // Heterocycles. – 2009. – Vol. 78, № 3. – P. 699-706.

83. Abdelhamid A.O. Design and Synthesis of Some New Pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, Pyrazolo[5,1-c]triazines, Pyrazolo[3,4-d]pyridazines, and Isoxazolo[3,4-d]pyridazines Containing the Pyrazole Moiety / A.O. Abdelhamid, A. A. Fahmi, K. N. M. Halim // Synthetic Communications. – 2013. – Vol. 43. – P. 1101-1126.

84. Abdelhamid A.O. Convenient synthesis of some new pyrazolo [5,1-c] triazines, isoxazolo [3,4-d] pyrimidine and pyridine derivatives containing benzofuran moiety / A.O. Abdelhamid, A. A. Fahmi, A. A. M. Alshello // European Journal of Chemistry. - 2012. - Vol. 3, N 2. – P. 129-137.

85. Ионообменные свойства полиамидокислотных пленок с различной степенью имидизации / О. В. Дьяконова [и др.] // Журнал физической химии. – 1998. – Vol. 72. – № 7. – P. 1275-1279.

86. Получение и масс-спектрометрический анализ 5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-диона и 1,1'-(1,2-диоксоэтан-1,2-диил)бис-1,2,3,4-тетрагидрохинолина / С. М. Медведева [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2014. – Vol. 14. – № 6. – P. 970-976.

87. Синтез и превращения новых пиразоло [5,1-c][1,2,4] триазинов 5. Взаимодействие солей пиразол-3 (5)-диазония с енаминами / А. А. Грачева [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2015. – № 2. – P. 7-12.

88. Sulfamic acid catalyzed one-pot, three-component green approach: synthesis and cytotoxic evaluation of pyrazolyl-thiazole congeners / B. Sridevi [et al.] // *New Journal of Chemistry*. – 2017. – Vol. 41. – № 10. – P. 3745-3749.
89. Граник В. Г. Ацетали амидов и лактамов // М.: Вузовская книга. – 2008. – P. 584.
90. Cook A. G. *Enamines: Synthesis: Structure, and Reactions, Second Edition* // New York and London, Marcel Dekker. – 1969. – P. 515.
91. Junek H. Beiträge zur Chemie der Enaminoketone, 3. Mitt.: Darstellung und Eigenschaften neuer 3-Amino-1-phenylpropenone / H. Junek, H. Sterk, I. Wrtilek // *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*. – 1969. – Vol. 100. – № 6. – P. 1993-1997.
92. Хромато-масс-спектрометрический анализ маршрута реакции между 1, 2-диаминоимдазолом и 1-арил-3-(диметиламино) проп-2-ен-1-оном / Х. С. Шихалиев [и др.] // *Сорбционные и хроматографические процессы*. – 2017. – Vol. 17. – № 3. – P. 490-495.
93. Meyer J. F. The Niementowski reaction. The use of methyl anthranilate or isatoic anhydride with substituted amides or amidines in the formation of 3-substituted-4-keto-3, 4-dihydroquinazolines. The course of the reaction / J. F. Meyer, E. C. Wagner // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1943. – Vol. 8. – № 3. – P. 239-252.
94. Спектроскопия ЯМР высокого разрешения / Эмсли Дж. [и др.]: Мир, 1968. – Т. 1. – 269 с.
95. Тахистов В.В. *Органическая масс-спектрометрия*. Л.: Наука, 1990. – 222 с.
96. Johne S. Natürlich vorkommende Chinazolin-Derivate / S. Johne, D. Groeger // *Pharmazie*. – 1970. – Vol. 25. – P. 22-44.
97. Quinazolyl benzophenothiazines as potential antiviral agents / V.K. Pandey [et al.] // *Pharmacological Research Communications*. – 1988. – Vol. 20. – № 2. – P.153-165.
98. Murav'eva K.M., Synthesis and tuberculostatic activity of N-phenyl-N'-(quinazolyl-6)-thioureas / K.M. Murav'eva, N.V. Arkhangel'skaya, M.N. Shchukina. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1968. – Vol. 2. – № 1. – P.1-3.

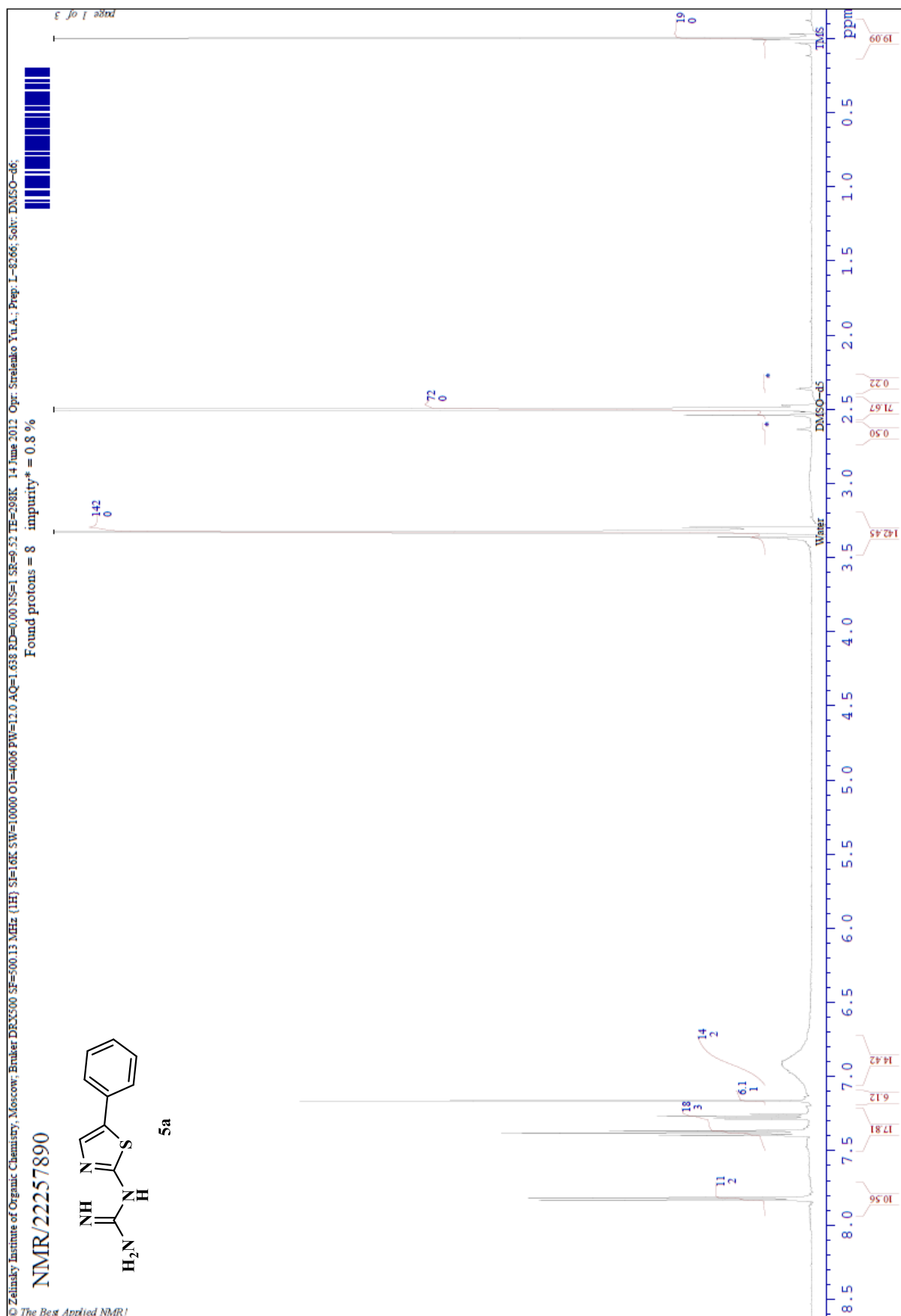
99. Metzger J.V. Thiazole and Its Derivatives: Part One. / J.V. Metzger, John Wiley, 1979 – 233p.
100. Hunter R.F. The unsaturation and tautomeric mobility of heterocyclic compounds. Part IV. The methylation and bromination of a series of 2-p-substituted anilinothiazoles / R.F. Hunter, E.R. Parken // Journal of the Chemical Society (Resumed). – 1934. – P.1175-1177.
101. Evers R. Reactions of cyanamide with N1,N3-diarylthioureas / R. Evers, E. Fischer // Zeitschrift für Chemie. – 1976. – Vol. 16 – № 1. – P. 15-16.
102. Шамшури́н А.А. Физико-химические свойства пестицидов. Справочник / А. А. Шамшури́н, М. З. Кри́мер. – М.: Химия, 1976. – 328 с.
103. Мур В. И. Цианурхлорид и перспективы его применения / В. И. Мур // Успехи химии. – 1964. – Т.33, вып. 2. – С. 182-205.
104. Келаре́в В. И. Стабилизаторы и модификаторы органических материалов на основе производных сим-триазина / В.И. Келаре́в, В. Н. Кошелев, И. А. Голубев, О. В. Малова, М.: ЦНИИТЭнефтехим. – 1996. – 142 с.
105. Pomarnacka E. Synthesis of S,N-substituted 2 mercaptobenzene-sulfonamide Derivatives with Potential Pharmacological Activity / E. Pomarnacka, A. Kornicka // Acta Pol. Pharm. – 1998. – V. 55, N. 4. – P. 297-304.
106. Husain M. I. Synthesis of 4-methyl-1-piperazino/piperidinobiguanidines as Oral Hypoglycemic Agents / M I. Husain, V. P. Srivastava // Indian J. Chem. Sect. B. – 1984. – Vol. 23 – № 8. – P. 789-792.
107. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Antiseptics / H. Tsubouchi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1997. – Vol. 7 – № 13. – P. 1721-1724
108. Synthesis and biological activities of certain 1-(1,3,5-triazino)-3-substituted thiocarbamides / D.T. Tayade // Oriental Journ. Chem. – 1997. Vol. 39 – № 3. – P. 323-324.
109. Masquelin T. A facile preparation of a combinatorial library of 2,6-disubstituted triazines / T. Masquelin, Y. Delgado, V. Baumle // Tetrahed. Let. – 1998. – Vol. 39 – № 32 – P. 5725-5726.

110. Lee H.K. Microwave-assisted parallel synthesis of a 4,6-diamino-2,2-dimethyl-1,2-dihydro-1-phenyl-s-triazine library / H.K. Lee, T.M. Rana // J. Comb. Chem. – 2004. – Vol. 6 – № 4. – P. 504-508
111. Inhibitors of multiple mutants of *Plasmodium falciparum* Dihydrofolate Reductase and Their Antimalarial Activities / S. Kamchonwongpaisan [et al.] // J. Med. Chem. – 2004. Vol. 47, № 3. –P. 673-680.
112. In Vitro Metabolism of Phenoxypropoxybiguanide Analogues in Human Liver Microsomes to Potent Antimalarial Dihydrotriazines / T.W. Shearer [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 8. – P. 2805-2813
113. 2-Hydroxy-4,6-diamino-[1,3,5]triazines: A Novel Class of VEGF-R2 (KDR) Tyrosine Kinase Inhibitors / N. Baidur [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48 – № 6. – P. 1717-1720.
114. Ацетали амидов и лактамов в синтезе гетероциклических соединений (обзор) / В.Г. Граник // Химия гетероциклических соединений. – 1992. - № 6. - С. 762-780
115. Шихалиев Х.С. Гетероциклические системы на основе 2,2,4-триметилгидрохинолинов: дис. д-ра хим. наук: 020003: защищена 30.01.03: утверждена 23.05.03 / Х.С. Шихалиев. – Саратов, 2002. – 303с.
116. Hahn H.G. A Simple construction of 2-phenylimino- 1,3-thiazolidin-4-ones/ H.G. Hahn, K.D. Nam, H. Mah // Heterocycles. – 2001. – Vol. 55, № 7. – P. 1283-1289.
117. Balasubramaniyan V. Heterocyclization of maleic anhydride derivatives with thiorea: Synthesis of 5-substituted 2-imino-4-oxo-1,3-thiazolidines / V. Balasubramaniyan, P. Balasubramaniyan, M.J. Wani // Indian Journ. Chem. – 1990. – Vol. 29B. – P. 1092-1096.
118. Sato M. Reaction of 2-Aminobenzenethiols with Dbasic Acid Derivatives / M. Sato, H. Ogasawara, T. Kato // J. Heterocycl. Chem. – 1983. – Vol. 20, № 1. – P. 87-91.
119. Кондесация 5-амино-4-арилпиразолов с итаконовой кислотой и малеиновым ангидридом / С.И. Филимонов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 7. – С. 1065-1072.

120. Monastrol inhibition of the mitotic kinesin Eg5 / J. C. Cochran [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280. – № 13. – P. 12658-12667.
121. Srour A. M. Antiviral and antischistosomal evaluation of newly synthesized thioglycosides and their acyclic analogues / A. M. Srour, A. E. H. A. Ismail, S. M. El-Kosy // *Zeitschrift für Naturforschung C*. – 2009. – Vol. 64. – № 7-8. – P. 483-489.
122. Facts, presumptions, and myths on the solvent-free and catalyst-free Biginelli reaction. What is catalysis for? / H. G. O. Alvim [et al.] // *The Journal of organic chemistry*. – 2014. – Vol. 79. – № 8. – P. 3383-3397.
123. Nagarajaiah H. Biginelli reaction: an overview / H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – Vol. 57. – № 47. – P. 5135-5149.
124. The three-component Biginelli reaction: a combined experimental and theoretical mechanistic investigation / De Souza R. [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2009. – Vol. 15. – № 38. – P. 9799-9804.
125. Srinivas S. Iodine catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and thiones: a simple and efficient procedure for the Biginelli reaction / S. Srinivas, K. Biswanath // *Synthesis*. – 2004. – Vol. 13. – P. 2091–2093.
126. Signal transduction therapy with rationally designed kinase inhibitors / Keri G. [et al.] // *Current Signal Transduction Therapy*. – 2006. – Vol. 1. – № 1. – P. 67-95.
127. Hu Y., Bajorath J. Exploring the scaffold universe of kinase inhibitors // *Journal of medicinal chemistry*. – 2014. – Vol. 58. – № 1. – P. 315-332.
128. Производные аминопиримидина как ингибиторы протеинкиназ. Молекулярный дизайн, синтез и биологическая активность / Королева Е. В. [и др.] // *Журнал органической химии*. – 2016. – Vol. 52. – № 2. – P. 159-196.
129. Erlotinib hydrochloride / J. Dowell, J. D. Minna, P. Kirkpatrick // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2005. – Vol. 4. – № 1. – P. 13–14.
130. Culy C. R. Gefitinib / C. R. Culy, D. Faulds // *Drugs*. – 2002. – Vol. 62. – № 15. – P. 2237-2248.

131. Synthesis and evaluation of 2-anilinopyrimidines bearing 3-aminopropamides as potential epidermal growth factor receptor inhibitors / С. Хан [et al.] // European journal of medicinal chemistry. – 2014. – Vol. 77. – P. 75-83.
132. Авдеев Я. Г. Влияние производных *n*-(2-хлорфенил)-1,3,5-триазин-2,4-диамина на электродные реакции и коррозию низкоуглеродистой стали в минеральных кислотах / Я. Г. Авдеев, М. В. Тюрина, Ю. И. Кузнецов // Коррозия: материалы, защита. – 2015. – № 10. – С. 32-38.
133. Corrosion of α -Brass in Solutions Containing Chloride Ions and 3-Mercaptoalkyl-5-amino-1H-1, 2,4-triazoles / Kozaderov O. [et al.] // Applied Sciences. – 2019. – Vol. 9. – № 14. – P. 2821.
134. Copper corrosion inhibition in chloride environments by 3-(N-hetaryl)-5-amino-1H-1,2,4-triazoles / O. A. Kozaderov [et al.] // International Journal of Corrosion and Scale Inhibition. – Москва. – 2019. – Vol. 8 – № 2. – DoP. 422-436.
135. Ортоэферы в органическом синтезе / Межеричкий В. В. [и др.], Издательство Ростовского Университета. – 1976. – 176с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Рисунок 1. ЯМР¹H-спектр соединения **5a**

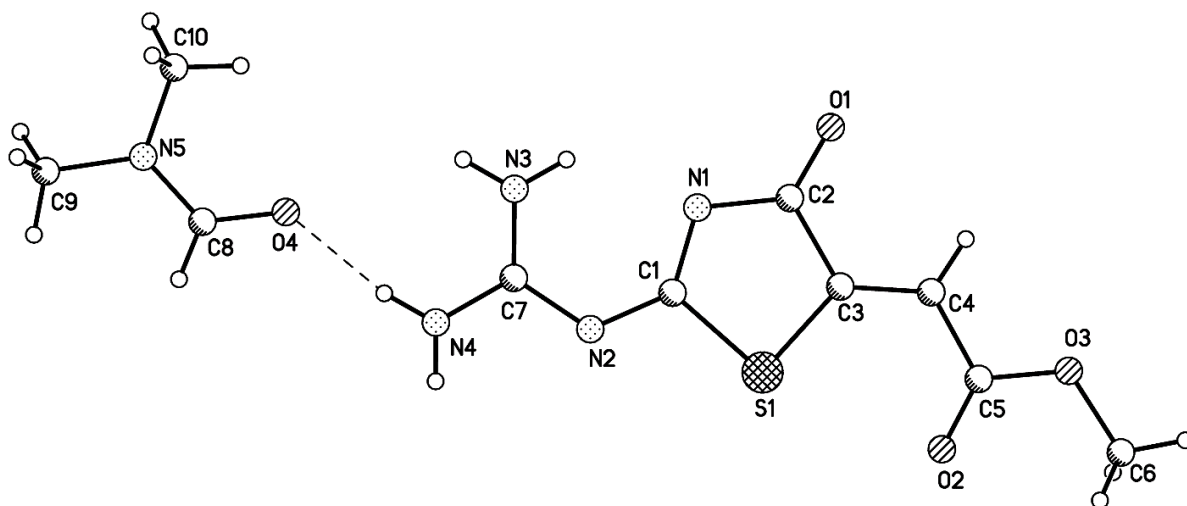


Рисунок 2. Общий вид структуры **8** с сольватной молекулой ДМФА

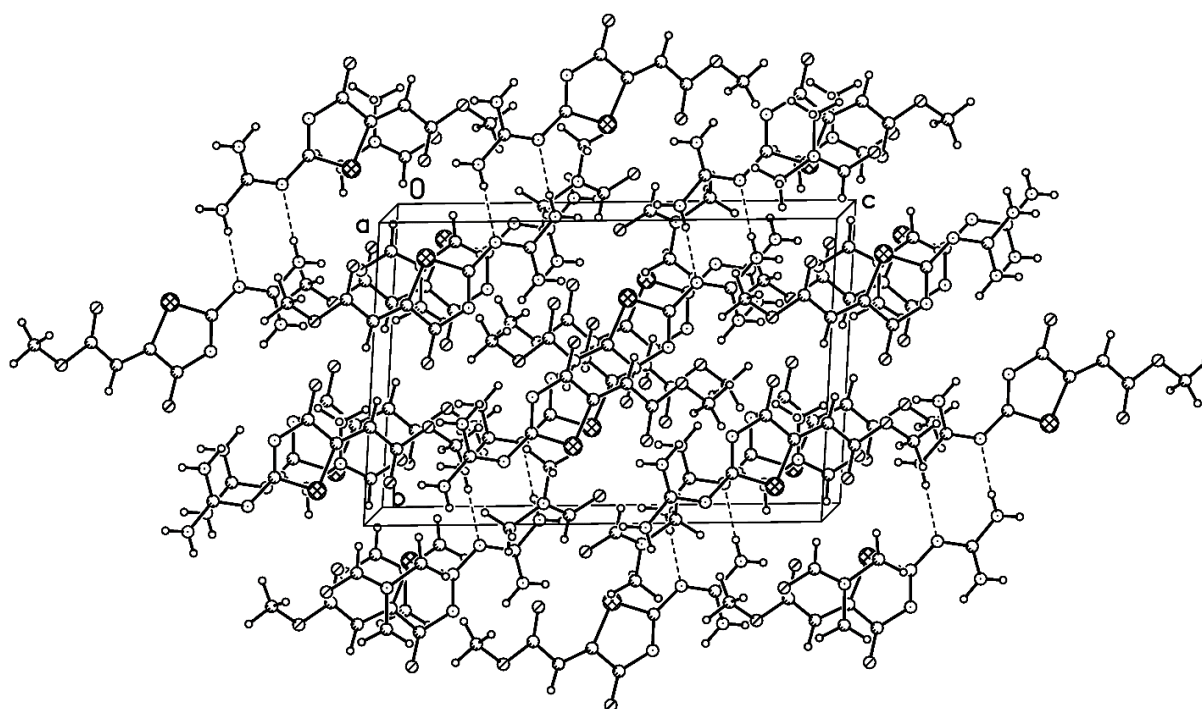


Рисунок 3. Общий вид кристаллической упаковки соединения **8**

Таблица I28. Кристаллические данные и параметры уточнения для соединения **8**

Брутто формула	C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₄ S	d_{выч}, г*см⁻³	1.475
Молекулярная масса	301.33	μ, см⁻¹	2.61
T, °C	-153	F(000)	632
Пространственная группа	P-1	2θ_{max}, °	50
Z	4	Число измеренных отражений	18774
a, Å	8.5470(8)	Число независимых отражений	8275
b, Å	11.0867(10)	Число отражений с I>2σ(I)	5915
c, Å	15.3765(14)	Количество уточняемых параметров	367
α, °	91.309(2)	R₁	0.0424
β, °	98.926(2)	wR₂	0.1227
γ, °	108.968(2)	GOF	1.009
V, Å³	1357.0(2)	Остаточная электронная плотность, e*Å⁻³ (ρ_{min}/ρ_{max})	0.615/-0.355

Таблица II. Длина связей в соединении **8**

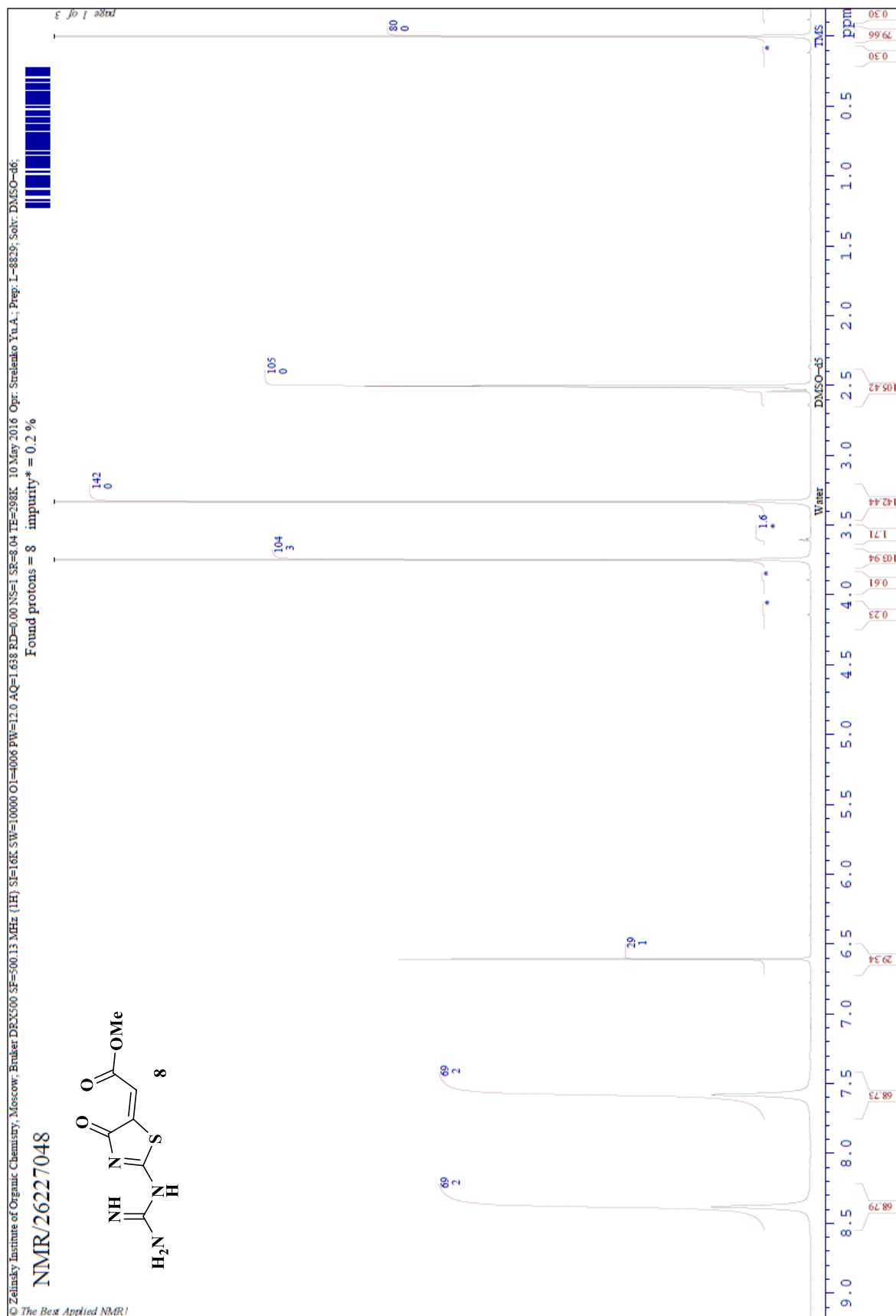
Атом	Атом	Длина/Å	Атом	Атом	Длина/Å
S1	C1	1.7912(14)	O3A	C5A	1.3403(17)
S1	C3	1.7324(14)	O3A	C6A	1.4540(17)
O1	C2	1.2268(17)	N1A	C1A	1.3347(17)
O2	C5	1.2139(17)	N1A	C2A	1.3724(18)
O3	C5	1.3454(16)	N2A	C1A	1.3225(17)
O3	C6	1.4475(17)	N2A	C7A	1.3735(17)
N1	C1	1.3328(17)	N3A	C7A	1.3321(17)
N1	C2	1.3700(17)	N4A	C7A	1.3286(18)
N2	C1	1.3271(18)	C2A	C3A	1.5255(18)
N2	C7	1.3698(17)	C3A	C4A	1.3419(19)
N3	C7	1.3329(18)	C4A	C5A	1.4724(19)
N4	C7	1.3250(18)	O4	C8	1.2357(17)
C2	C3	1.5228(18)	N5	C8	1.3359(17)
C3	C4	1.3426(19)	N5	C9	1.4542(18)
C4	C5	1.4743(18)	N5	C10	1.4559(18)
S1A	C1A	1.7995(13)	O4A	C8A	1.2394(17)
S1A	C3A	1.7320(14)	N5A	C8A	1.3367(17)
O1A	C2A	1.2264(17)	N5A	C9A	1.4555(18)
O2A	C5A	1.2167(17)	N5A	C10A	1.4469(19)

Таблица III. Величина углов в соединении **8**

Атом	Атом	Атом	Угол/°	Атом	Атом	Атом	Угол/°
C3	S1	C1	89.18(6)	N1A	C1A	S1A	116.07(10)
C5	O3	C6	115.13(11)	N2A	C1A	S1A	113.48(10)
C1	N1	C2	111.86(11)	N2A	C1A	N1A	130.45(12)
C1	N2	C7	121.32(12)	O1A	C2A	N1A	125.47(13)
N1	C1	S1	116.32(10)	O1A	C2A	C3A	121.29(13)
N2	C1	S1	113.68(10)	N1A	C2A	C3A	113.23(12)
N2	C1	N1	130.00(12)	C2A	C3A	S1A	109.46(10)
O1	C2	N1	125.25(12)	C4A	C3A	S1A	128.64(11)
O1	C2	C3	121.43(12)	C4A	C3A	C2A	121.88(12)
N1	C2	C3	113.30(11)	C3A	C4A	C5A	122.51(13)
C2	C3	S1	109.31(9)	O2A	C5A	O3A	124.49(13)
C4	C3	S1	128.29(11)	O2A	C5A	C4A	124.17(13)
C4	C3	C2	122.39(12)	O3A	C5A	C4A	111.33(12)
C3	C4	C5	121.59(13)	N3A	C7A	N2A	124.14(13)
O2	C5	O3	123.90(12)	N4A	C7A	N2A	115.39(12)
O2	C5	C4	124.50(13)	N4A	C7A	N3A	120.44(12)
O3	C5	C4	111.61(12)	C8	N5	C9	121.50(12)
N3	C7	N2	124.10(13)	C8	N5	C10	120.95(12)
N4	C7	N2	115.64(12)	C9	N5	C10	117.54(12)
N4	C7	N3	120.27(13)	O4	C8	N5	124.29(14)
C3A	S1A	C1A	89.20(6)	C8A	N5A	C9A	121.30(12)
C5A	O3A	C6A	115.47(11)	C8A	N5A	C10A	120.66(12)
C1A	N1A	C2A	112.02(11)	C10A	N5A	C9A	117.99(12)
C1A	N2A	C7A	121.31(12)	O4A	C8A	N5A	124.36(14)

Таблица IV. Характеристика водородных связей в соединении **8**

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
N3	H3A	O1A ¹	0.88	2.18	2.9085(16)	140.3
N3	H3B	N1	0.88	2.06	2.7091(17)	129.9
N4	H4A	O4 ²	0.88	1.88	2.7467(16)	166.4
N3A	H3AA	O1 ¹	0.88	2.21	2.9317(15)	138.6
N3A	H3AB	N1A	0.88	2.07	2.7220(17)	129.7
N4A	H4AA	O4A	0.88	1.87	2.7362(16)	167.0

Рисунок 4. ЯМР¹H-спектр соединения **8**

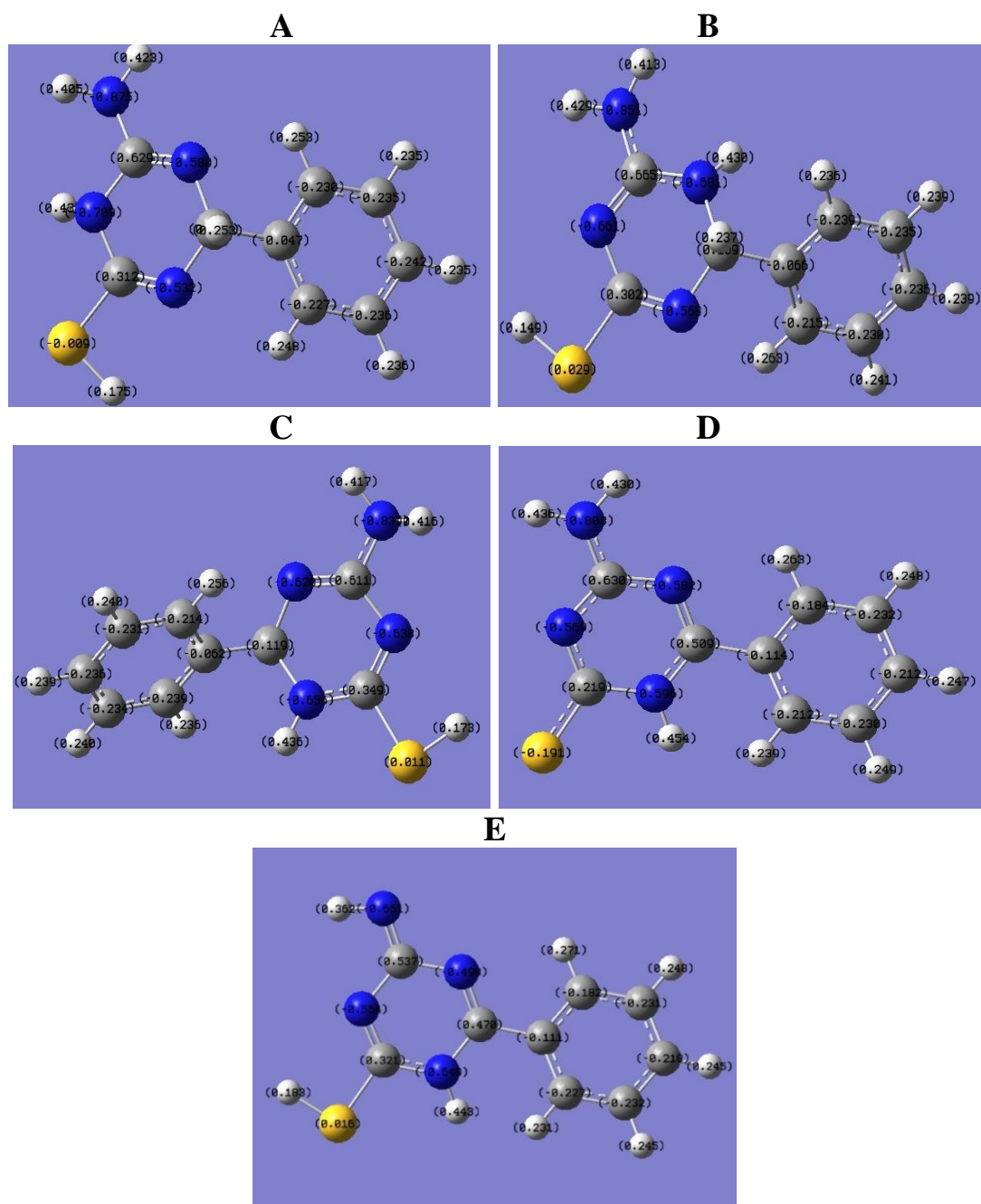


Рисунок 5. Значения натуральных зарядов на атомах таутомерных форм **A-E** 2-амино-4-меркапто-6-фенил-дигидротриазина

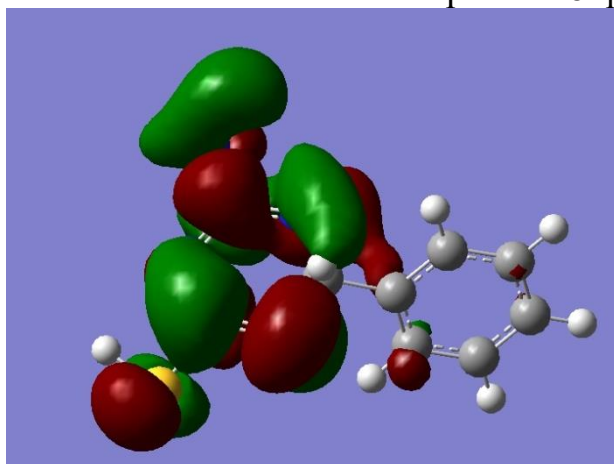


Рисунок 6. Электронная плотность LUMO B.

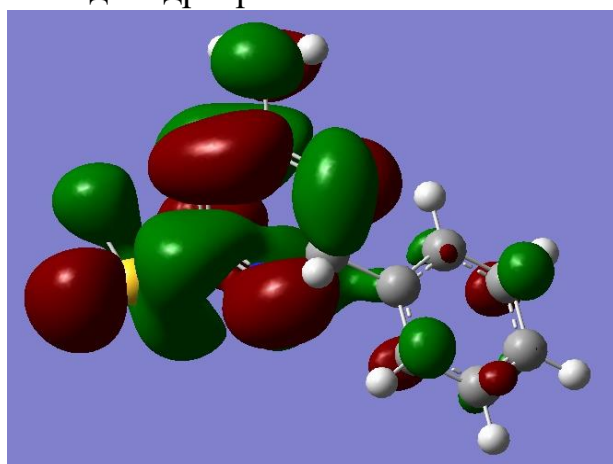
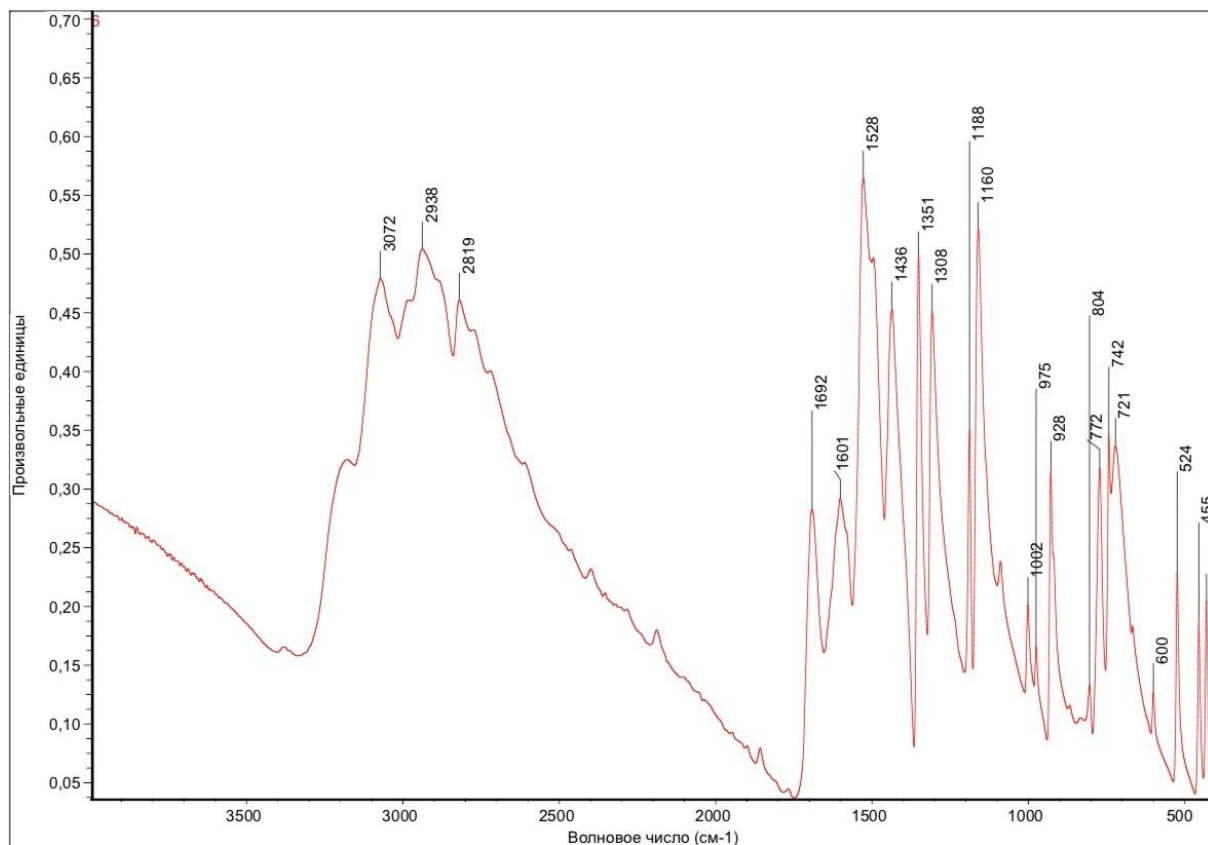
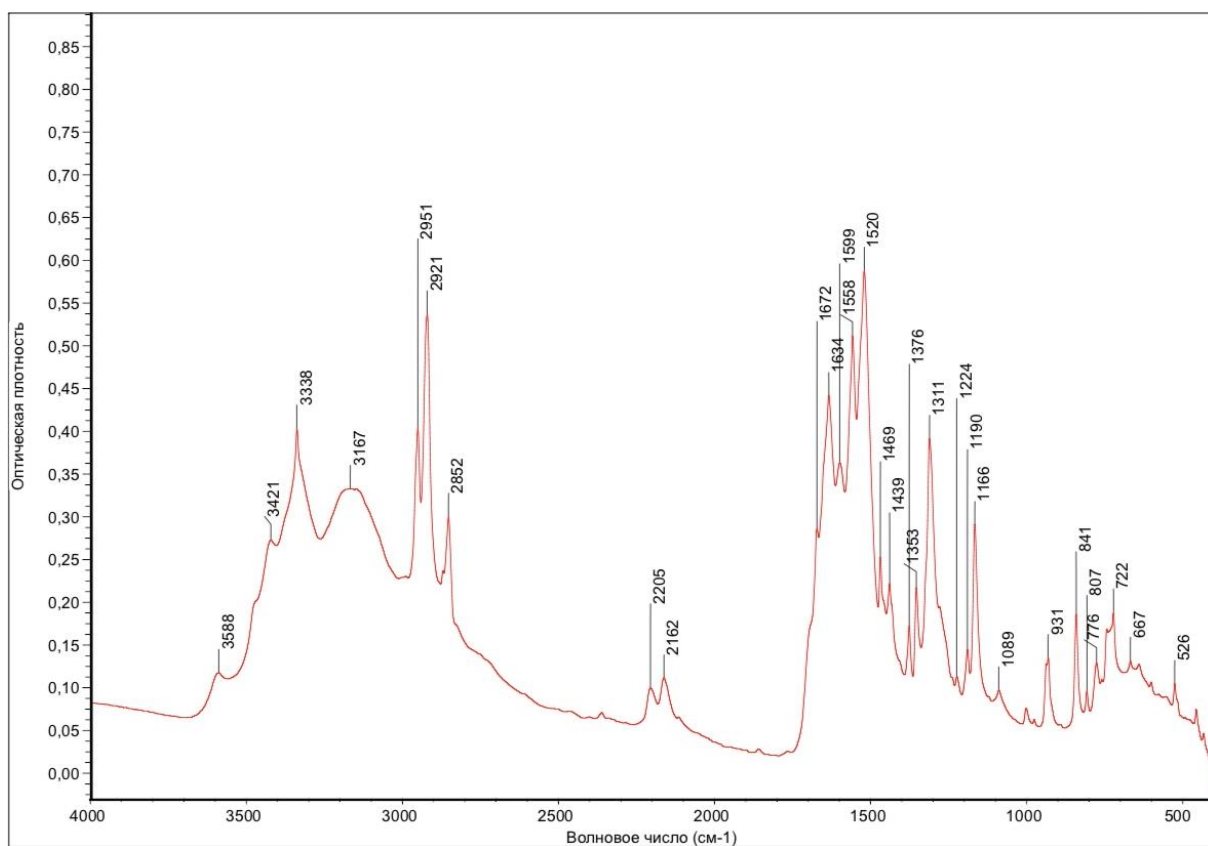


Рисунок 7. Электронная плотность LUMO C

Рисунок 2 ИК-спектр 4-амино-6-меркапто-1,3,5-триазина **12a**Рисунок 3 ИК-спектр 4-амино-6-бензилмеркапто-1,3,5-триазина **13b**

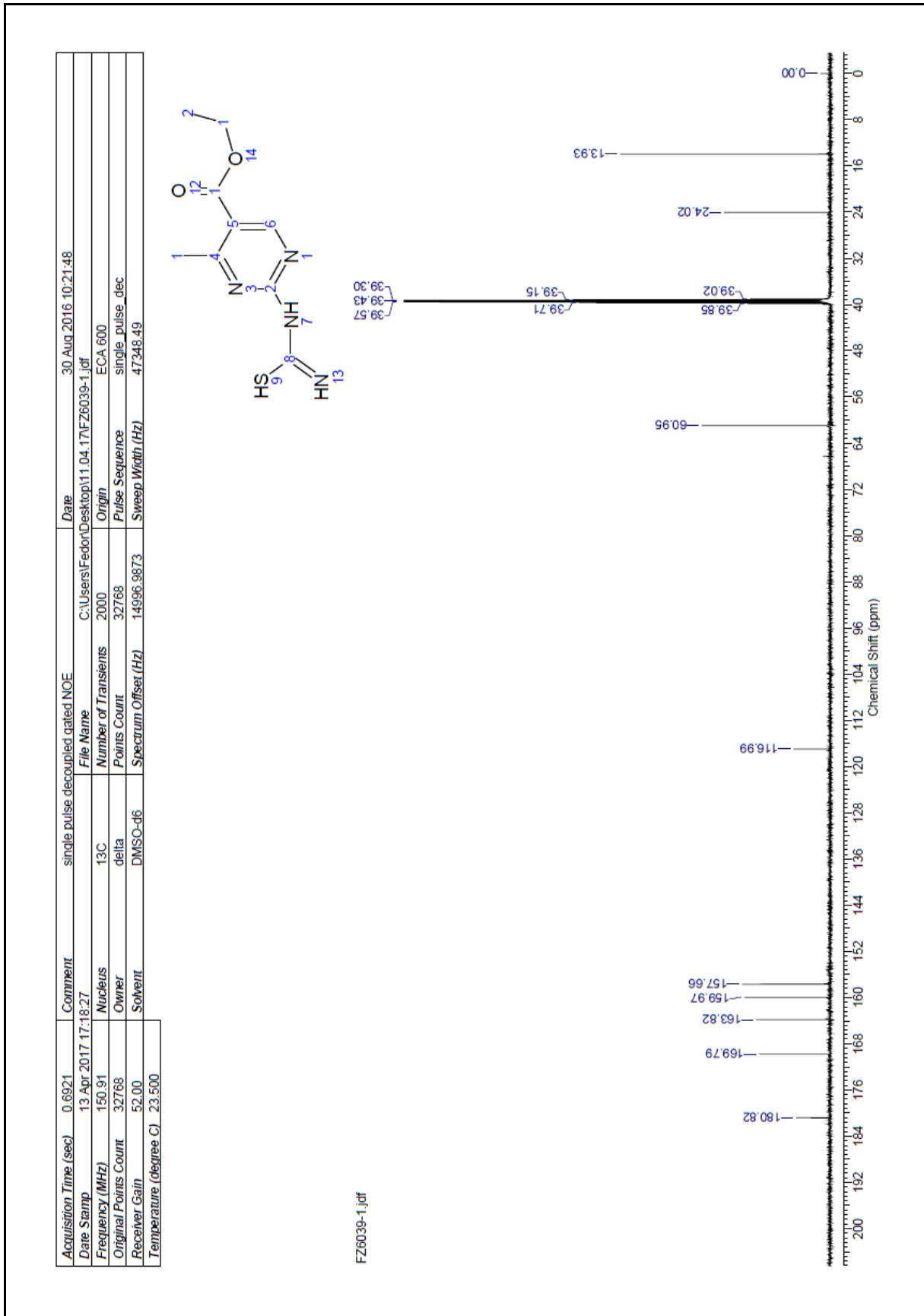
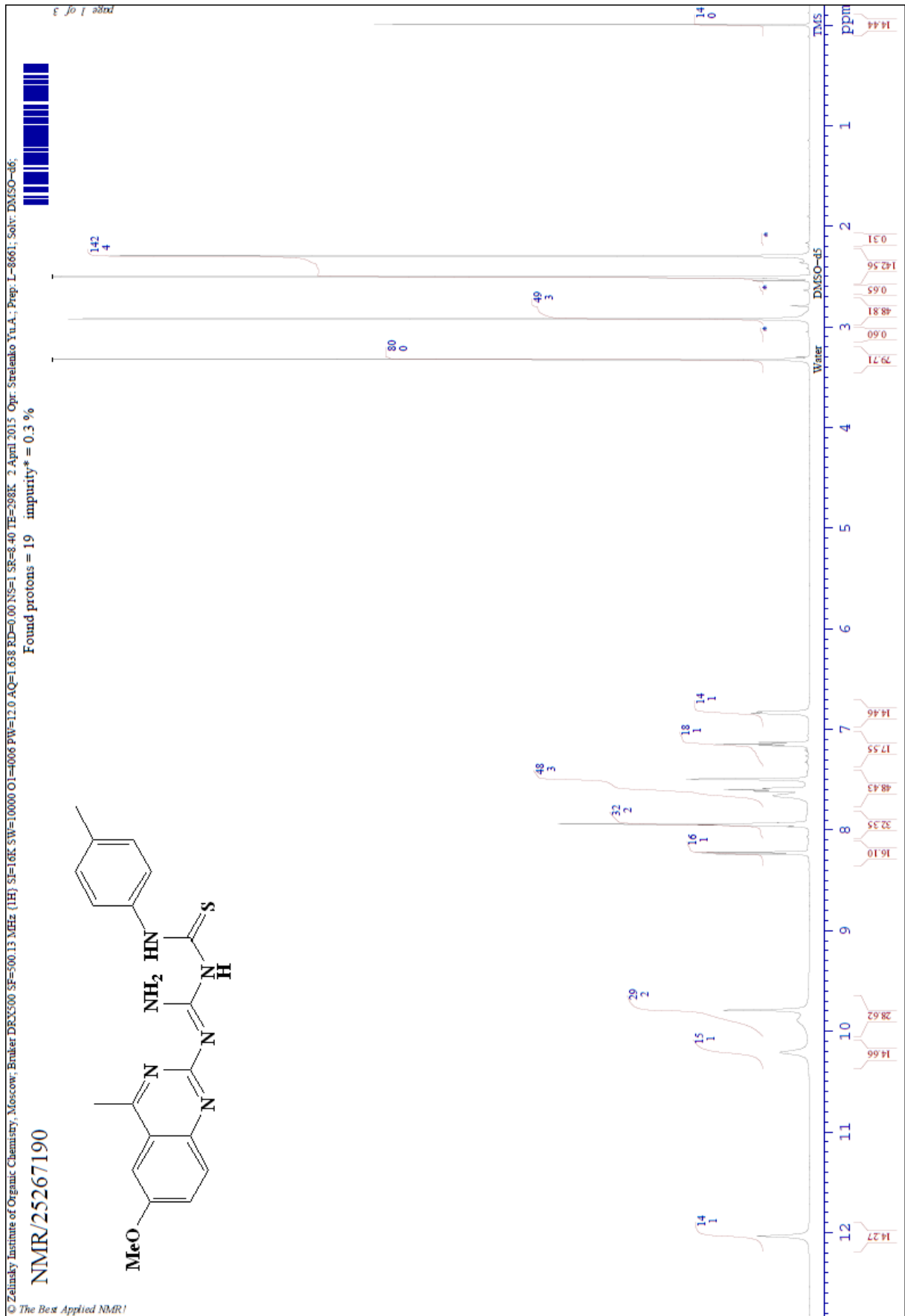


Рисунок 10.4 ЯМР¹³С спектр этилового эфира 4-метил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоновой кислоты **19**

Рисунок 12. ЯМР¹Н–спектр соединения 35b

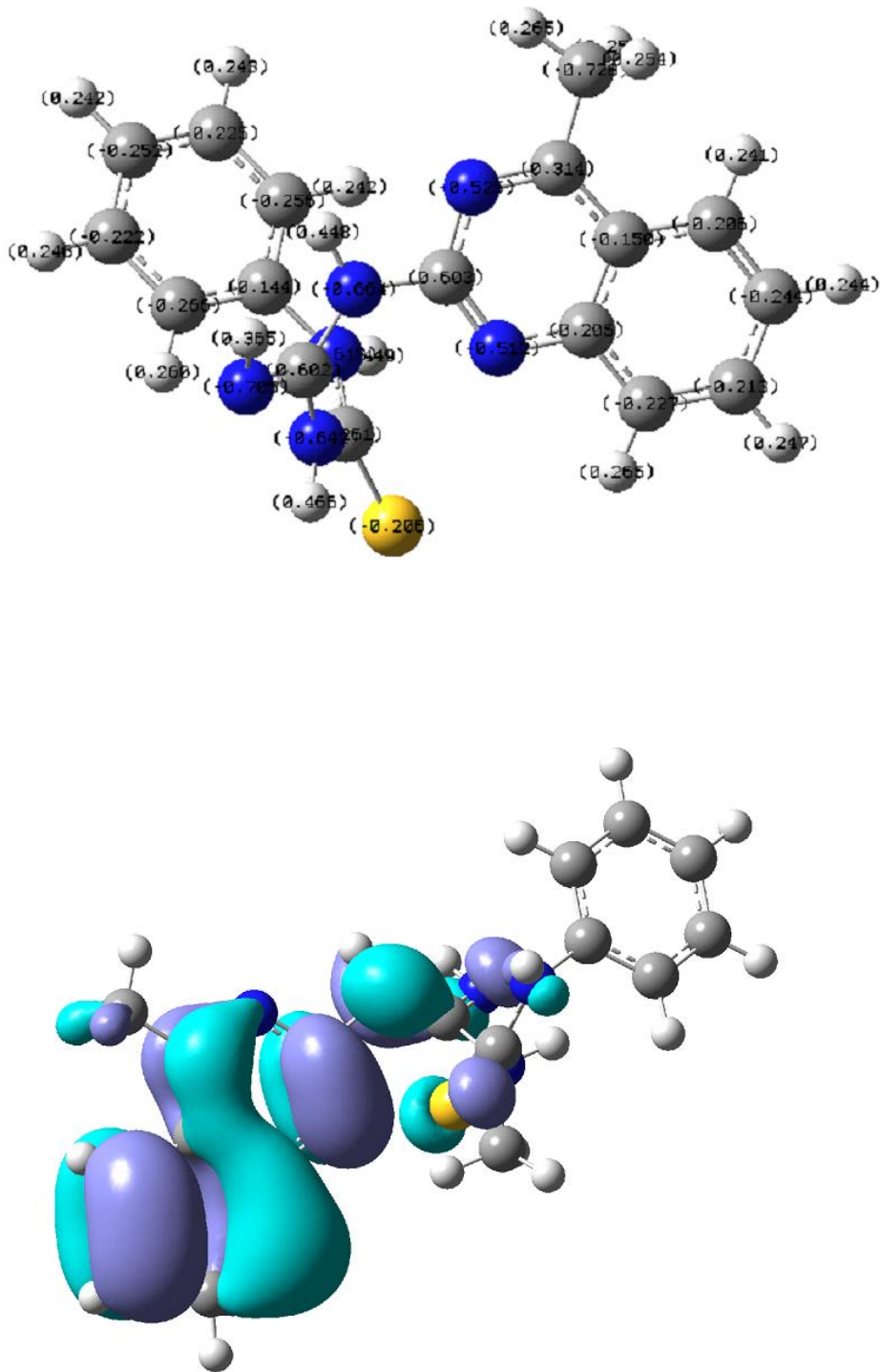
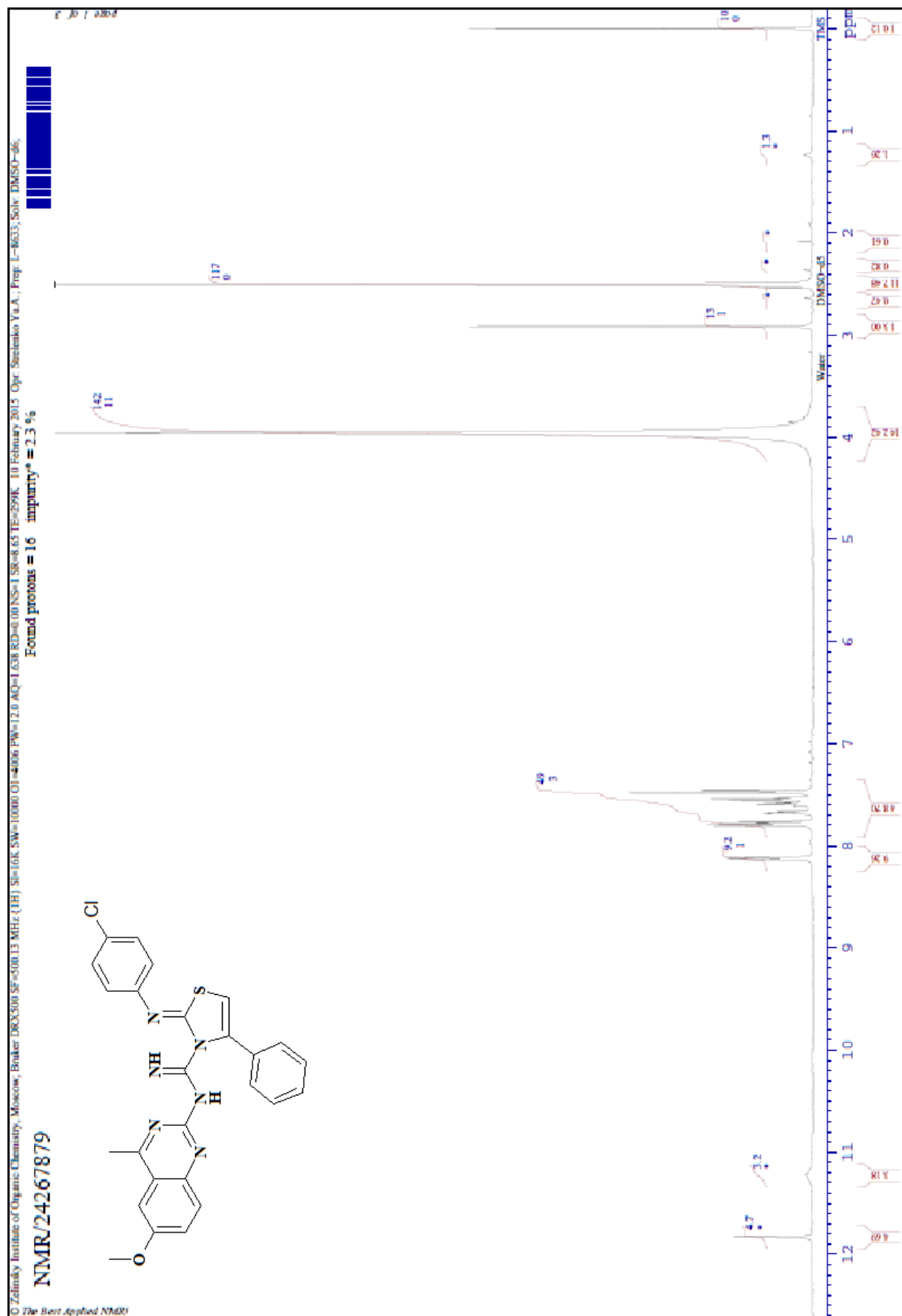


Рисунок 13. Результаты квантово-химических расчетов молекул замещенных амидинотриазин **35a**



File : C:\MSDCHEM\1\DATA\BA13730.D
Operator :
Acquired : 23 Apr 19 13:30 using AcqMethod DIP_1.M
Instrument : INCOS50
Sample Name: NMR/29227245
Misc Info :
Vial Number: 1

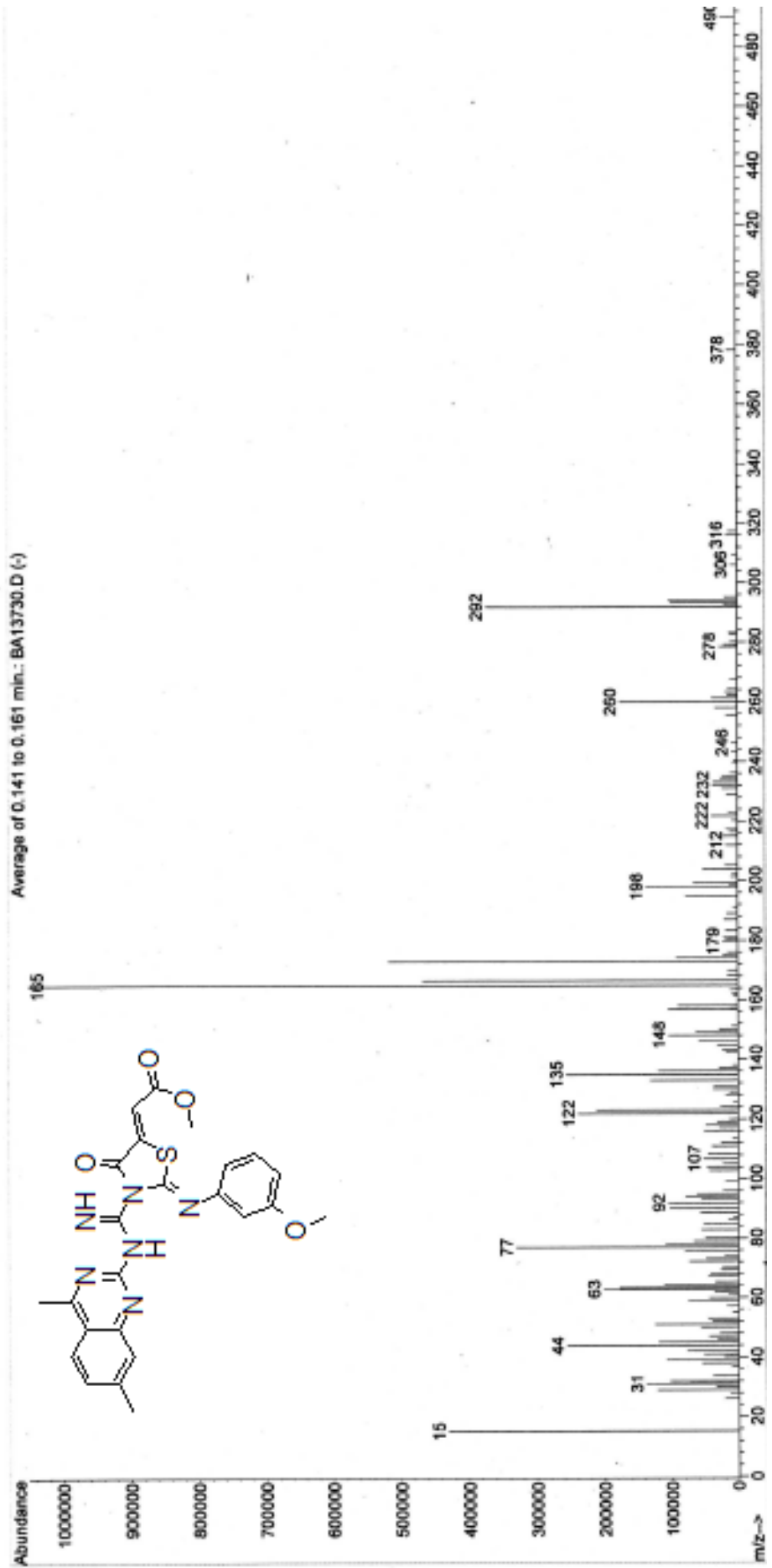
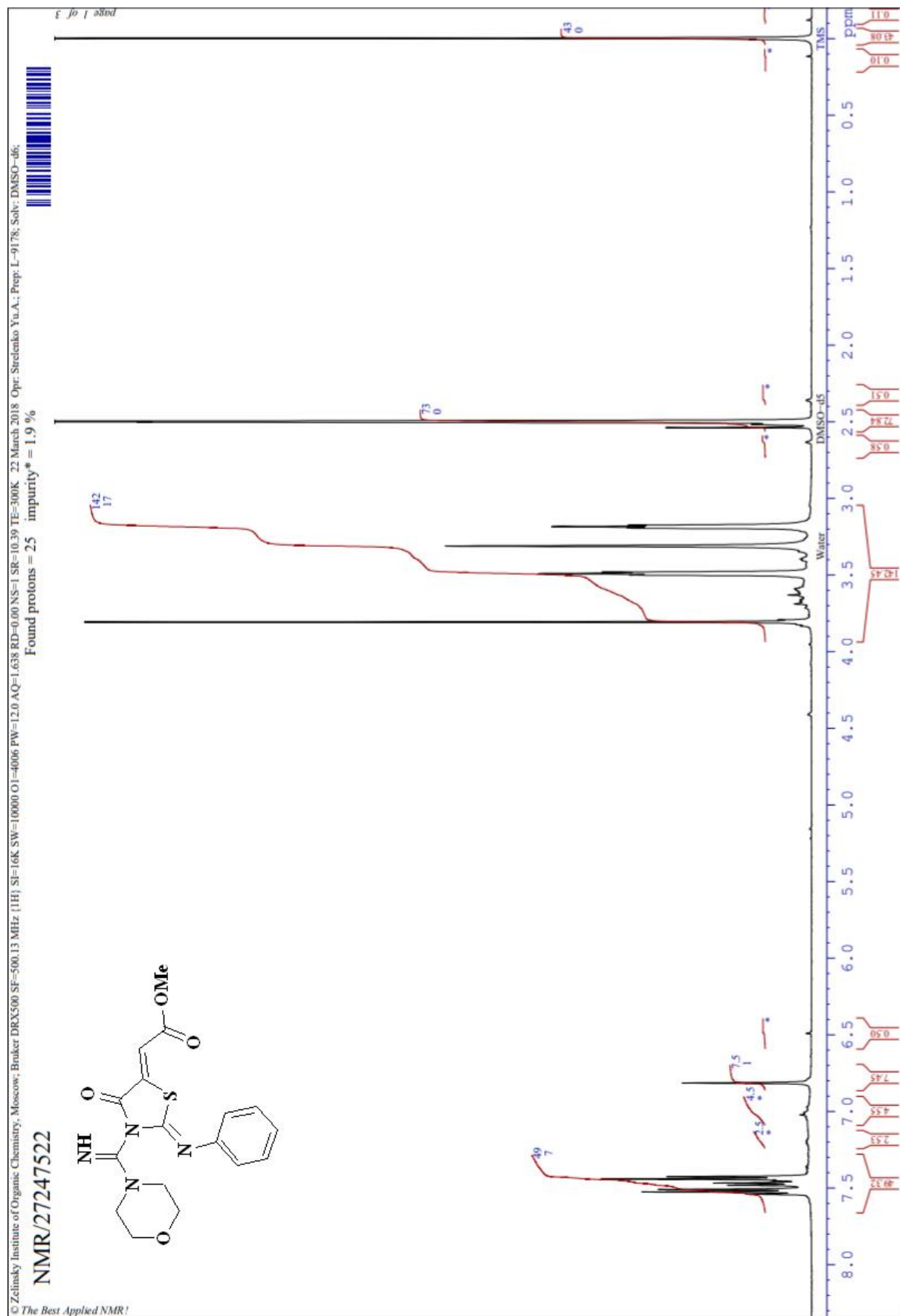
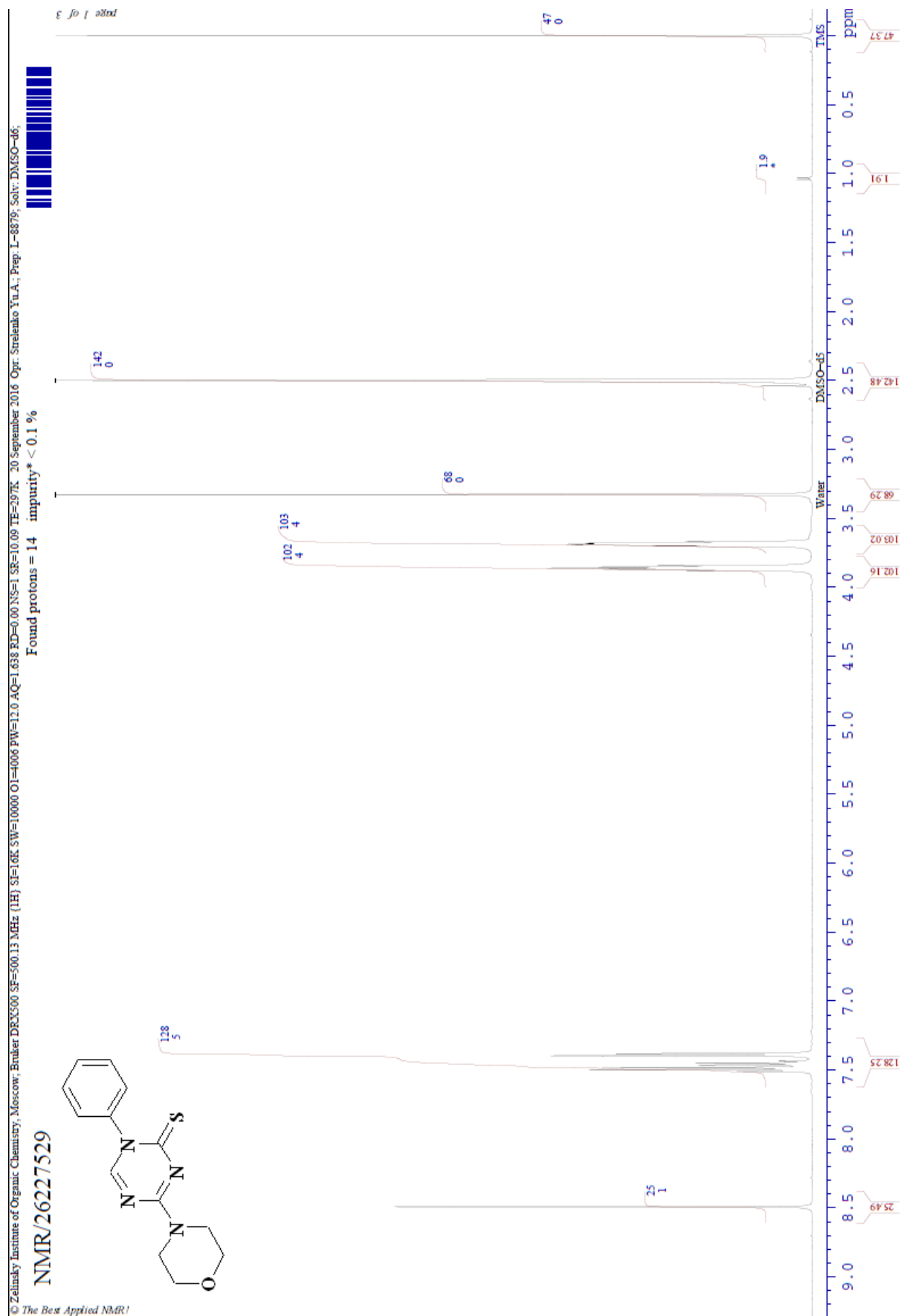
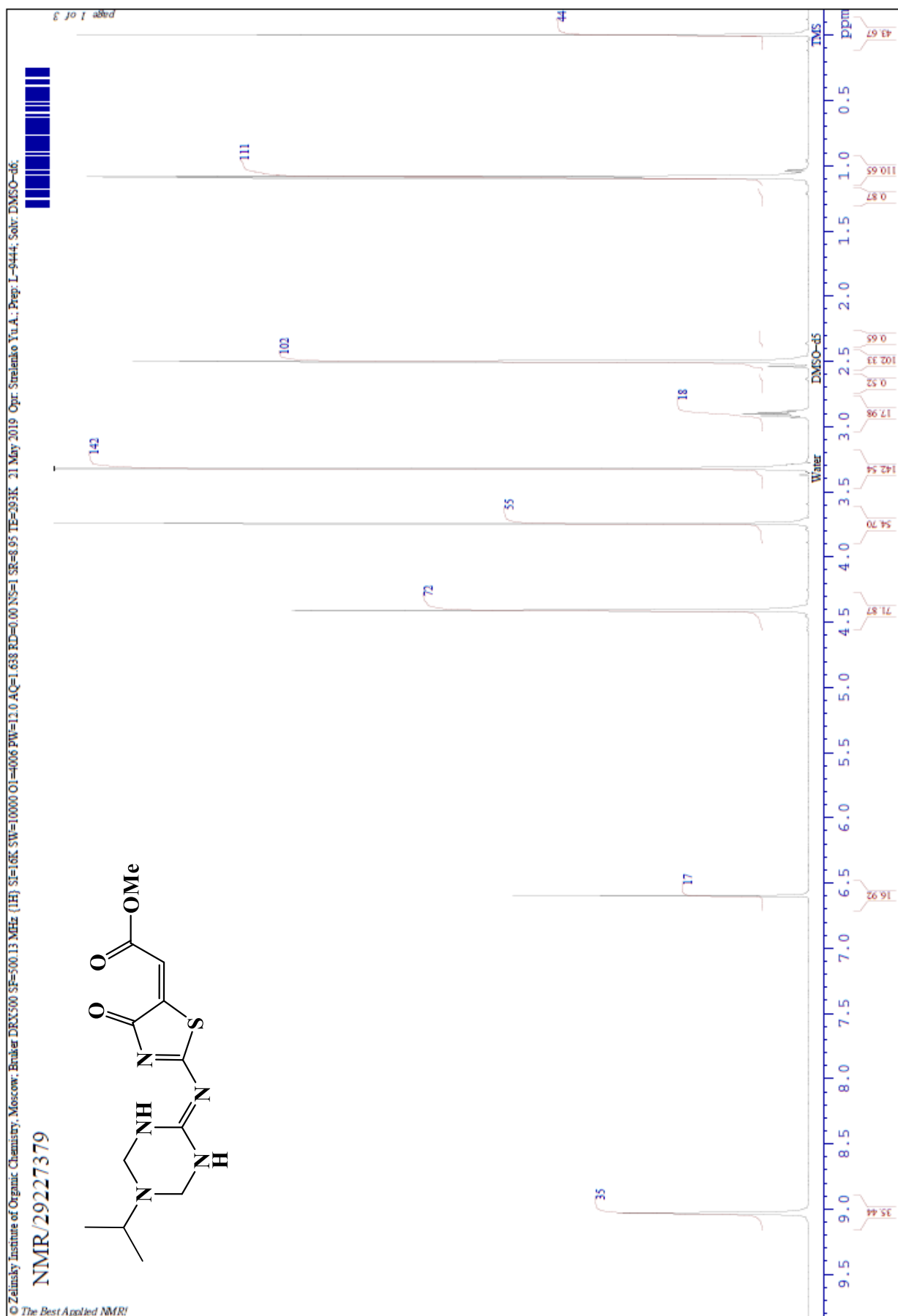
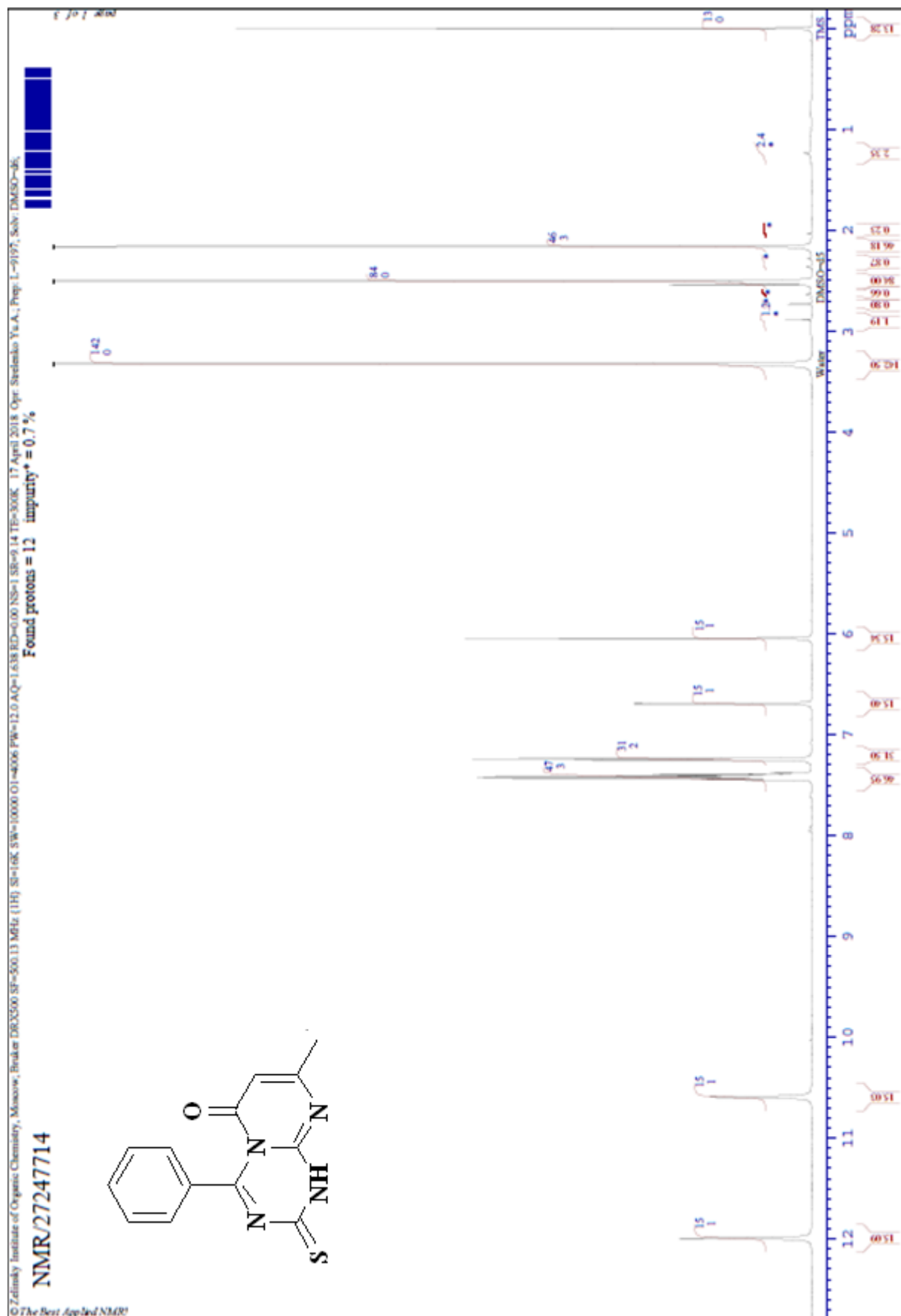


Рисунок 55. Масс-спектр соединения 40d

Рисунок 17. ЯМР ^1H – спектр соединения 46

Рисунок 18. ЯМР ^1H – спектр соединения **48a**

Рисунок 19. ЯМР ^1H – спектр соединения 50a

Рисунок 20. ЯМР¹H спектр соединения 55a

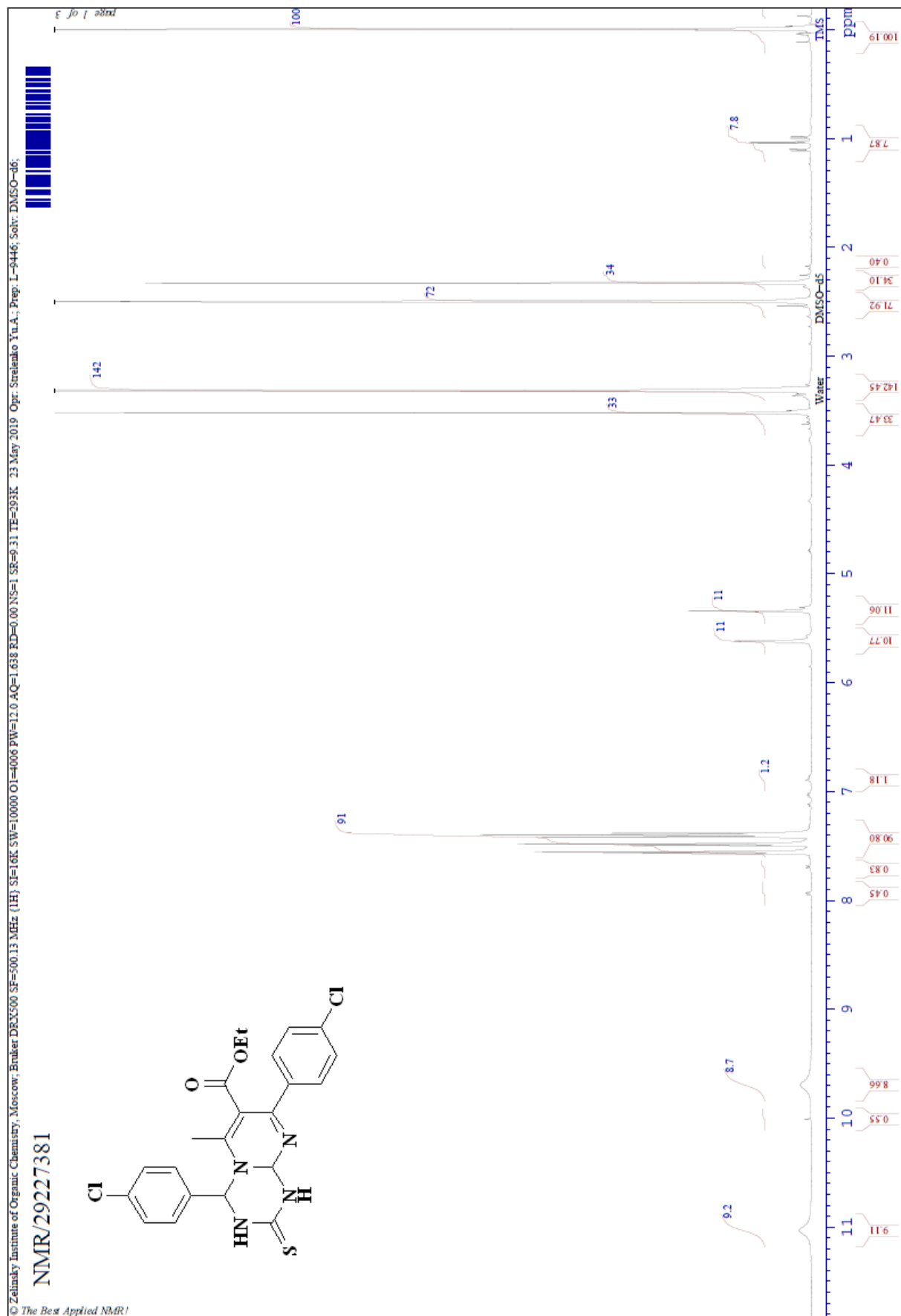
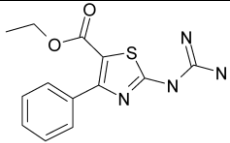
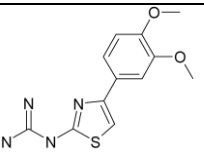
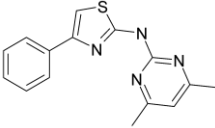
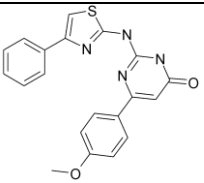
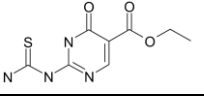
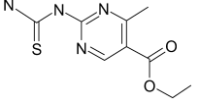
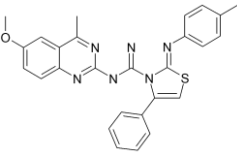
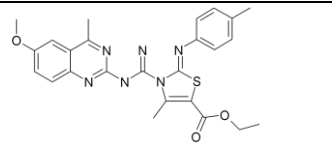
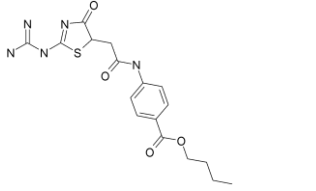
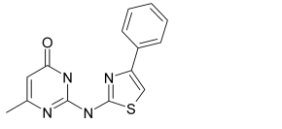
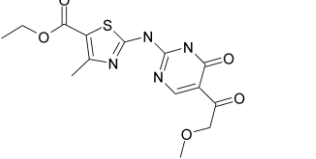
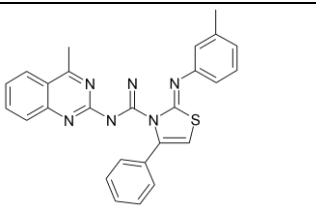
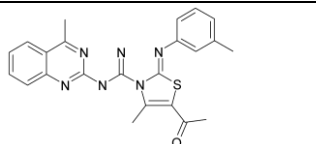
Рисунок 6. ЯМР ^1H спектр соединения **56b**

Таблица V. Результаты биоскрининга ряда синтезированных соединений

Structure	NPM1		EGFR		JAK2		NPM1-ALK		ALK		EGFR[L858R] [T790]		EGFR[L858R]		JAK2		JAK3	
	-ALK	ALK	[L858R] [T790]	[L858R] R]														
	10	46	38	65	18	-15	7	12	43	49	34	42	63	68	18	17	-11	-19
	0	27	25	33	14	-40	2	-1	31	23	26	24	36	30	13	15	-25	-54
	-11	0	7	8	-14	-42	0	-23	5	-5	7	7	6	10	-14	-14	-46	-38
	-15	-6	9	4	-20	-41	-16	-14	-4	-8	8	9	4	4	-16	-24	-38	-44
	36	70	76	86	-7	57	24	48	68	71	73	80	87	84	-11	-3	58	56
	35	70	62	89	-8	-5	32	37	68	71	64	60	86	92	-8	-8	-4	-6
	10	9	-123	-88	-25	-48	10	10	8	10	-122	-124	-87	-89	-22	-27	-52	-44

	16	16	7	18	-19	-51	17	16	15	16	5	9	18	18	-21	-17	-37	-65
	-25	7	7	16	35	-27	-20	-30	10	3	8	7	13	18	7	63	-34	-21
	-13	11	4	4	-10	-30	-22	-5	15	8	3	4	5	3	-8	-11	-33	-28
	-13	0	11	10	20	-29	-6	-20	2	-2	18	3	10	11	10	29	-32	-25
	-9	-3	-108	-96	10	-31	-10	-8	-2	-4	-112	-104	-101	-90	7	13	-31	-30
	9	0	-1	2	-116	-100	7	10	0	0	-2	-1	-2	6	-127	-104	-105	-95