

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ  
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

*На правах рукопису*

ПРОКОПЧУК ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА  
СИНТЕЗ ТА СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ S-АЛКІЛ-3,4,5,6-  
ТЕТРАГІДРОПРИМІДИН-2-ТІОНУ

Спеціальність: 102 «Хімія»

Освітньо-професійна програма «Хімія»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

**САЛІЄВА ЛЕСЯ МИКОЛАЇВНА,**

кандидат хімічних наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № \_\_\_\_\_

Засідання кафедри органічної

та фармацевтичної хімії

від \_\_\_\_\_ 2024 р.

Завідувач кафедри

доц. Сливка Н.Ю.

ЛУЦЬК – 2024

## АНОТАЦІЯ

*Прокопчук Т.О.* Синтез та структурна модифікація s-алкіл-3,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-тіону. Спеціальність 102 «Хімія». – Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2024 р.

Робота присвячена розробці ефективного та препаративно зручного методу синтезу 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів та частково гідрованих піримідо[2,1-*b*]тіазинів.

Реакцією алкілювання тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону із низкою алкіл галогенідів (аліл бромід, пропаргіл бромід та цинаміл хлорид) у розчині етанолу за кімнатної температури синтезовано відповідні гідрогалогеніди 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів.

Підібрано оптимальні умови алкілювання тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону цинаміл хлоридом у спиртовому розчині за присутності КОН з отриманням 2-цинамілтіо-3,4,5,6-тетрагідропіримідину у вигляді «вільної основи».

Показано, що бромовання гідрогалогенідів 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів молекулярним бромом в оцтовій кислоті за кімнатної температури супроводжується електрофільним приєднанням галогену з утворенням гідрогалогенідів 2-2,3-дибромалкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів.

Знайдено, що при обробці синтезованого продукту приєднання NaOAc у розчині ДМСО при 50 °C впродовж 30 хв відбувається внутрішньомолекулярна циклізація до гідроброміду 3-бром-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*]тіазину.

**Ключові слова:** тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіон, 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідини, гексагідропіримідо[2,1-*b*][1,3]тіазини, алкілювання, електрофільне приєднання, внутрішньомолекулярна циклізація.

## SUMMARY

Prokopchuk T.O. Synthesis and structural modification of S-alkyl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-thione. Specialty 102 "Chemistry." – Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2024.

The work is devoted to the development of an efficient and drug-friendly method for the synthesis of 2-alkylthio-1,4,5,6-tetrahydropyrimidines and partially hydrogenated pyrimido[2,1-*b*]thiazines.

The corresponding hydrohalides of 2-alkylthio-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-thione were synthesized by the alkylation reaction of tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-thione with a series of alkyl halides (allyl bromide, propargyl bromide and cyanamyl chloride) in ethanol solution at room temperature.

The optimal conditions for the alkylation of tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-thione with cyanamyl chloride in an alcohol solution in the presence of KOH were selected to obtain 2-cyanamylthio-3,4,5,6-tetrahydropyrimidine as a "free base".

It has been shown that the bromination of 2-alkylthio-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine hydrohalides with molecular bromine in acetic acid at room temperature is accompanied by electrophilic halogen addition to form 2-2,3-dibromalkylthio-1,4,5,6-tetrahydropyrimidines.

It was found that the intramolecular cyclization of the synthesized NaOAc addition products in DMSO solution at 50 °C for 30 min leads to the formation of 3-bromo-4-R-2,3,4,6,7,8-hexahydropyrimido[2,1-*b*][1,3]thiazines.

**Key words:** tetrahydropyrimidine-2(1*H*)-thione, 2-alkylthio-1,4,5,6-tetrahydropyrimidines, hexahydropyrimido[2,1-*b*][1,3]thiazines, alkylation, electrophilic addition, intramolecular cyclization.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПІРИМІДО[2,1- <i>b</i> ][1,3]ТІАЗИНІВ (літературний огляд).....	8
1.1 Отримання конденсованих похідних піримідо[2,1- <i>b</i> ][1,3]тіазинів.....	8
1.2 Синтез поліциклічних піримідо[2,1- <i>b</i> ][1,3]тіазинів.....	12
1.3. Отримання частково гідрованих піримідо[2,1- <i>b</i> ][1,3]тіазинів.....	13
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ <i>S</i> -АЛКІЛ-3,4,5,6- ТЕТРАГІДРОПІРИМІДИН-2-ТІОНУ (обговорення результатів).....	16
2.1. Реакції алкілювання тетрагідропіримідин-2(1 <i>H</i> )-тіону.....	16
2.2. Реакції бромовання 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів.....	25
2.3. Внутрішньомолекулярна циклізація гідроброміду 2-[(2,3- дибромопропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину.....	29
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	31
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.....	31
3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.....	32
3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.....	33
ВИСНОВКИ.....	34

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДМСО- $d_6$	Дейтерований диметилсульфоксид
м.ч.	Мільйонна частка
ТМС	Тетраметилсилан
$\Delta$	Хімічний зсув
$J$ або КССВ	Константа спін-спінової взаємодії
Спектр ЯМР ( $^1\text{H}$ )	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах $^1\text{H}$
Спектр ЯМР ( $^{13}\text{C}$ )	Спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах $^{13}\text{C}$
Т.топл.	Температура топлення

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Синтез гетероциклічних сполук є важливим напрямком досліджень в органічній хімії, що обумовлено їх широким застосуванням у фармації, сільському господарстві, матеріалознавстві тощо [1]. Значний інтерес викликають азото- та сірковмісні гетероцикли, оскільки ці елементи надають унікальні електронні та стеричні властивості, які підвищують реакційну здатність та стабільність отриманих сполук [2]. *N,S*-вмісні гетероциклічні системи часто демонструють виражену фармакологічну дію, що робить їх ключовими мішенями для пошуку та розробки лікарських засобів [1].

Крім того, присутність як азоту, так і сірки в гетероциклічних системах впливає на ліпофільність, біодоступність та метаболічну стабільність сполуки, що є критично важливими властивостями для потенційних терапевтичних агентів [4].

**Мета і завдання даної роботи:** Мета роботи полягала у створенні ефективних та препаративно зручних варіантів до синтезу піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазину.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- дослідити реакції алкілювання тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону алкілгалогенідами;
- провести реакції електрофільного приєднання молекулярного броду до кратного зв'язку гідрогалогенідів 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідину;
- синтезувати гідробромід 3-бром-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*]тіазину реакцією внутрішньомолекулярної циклізації гідроброміду 2-[(2,3-дибромпропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину.

**Об'єкти дослідження** – гідрогалогеніди 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів, гідрогалогеніди 2-[(2,3-дибром-3-*R*-пропіл)тіо]-1,4,5,6-]-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів, гідробромід 3-бром-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*]тіазину.

**Предмет дослідження** – реакції алкілювання, електрофільного приєднання та внутрішньомолекулярної циклізації, ЯМР  $^1\text{H}$ - та  $^{13}\text{C}$ - спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз.

**Елементи наукової новизни** – вперше синтезовано гідрогалогеніди 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів, гідрогалогеніди 2-[(2,3-дибром-3-*R*-пропіл)тіо)-1,4,5,6-]-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів, гідробромід 3-бром-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*]тіазину.

**Апробація результатів та публікацій:** результати роботи були представлені на XXVI Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії (м. Ужгород, 16-20 вересня 2024 року).

# РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПРИМІДО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗИНІВ (літературний огляд)

## 1.1 Отримання конденсованих похідних піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазинів

В роботі [5] описано багатокomпонентний однореакторний метод синтезу 3,4-дигідро-2*H*,6*H*-бенз[*e*]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **3** взаємодією дисульфіду **1** та ізоціанідів **2** у присутності ініціатора азобісізобутиронітрилу (AIBN), окисника *N*-хлорсукциніміду (NCS) та основи Et<sub>3</sub>N.

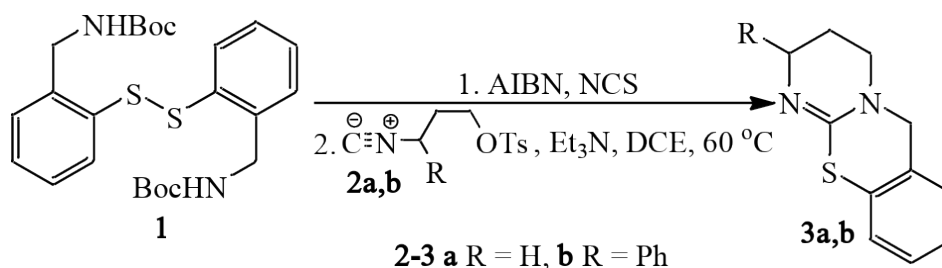


Схема 1.1.1.

Оптично чистий (*S*)-6-феніл-3,4-дигідро-2*H*,6*H*-бенз[*e*]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазин **6** отримано шляхом термолізу сульфоксиду **4** та ізоціаніду **5** у толуені. [6]

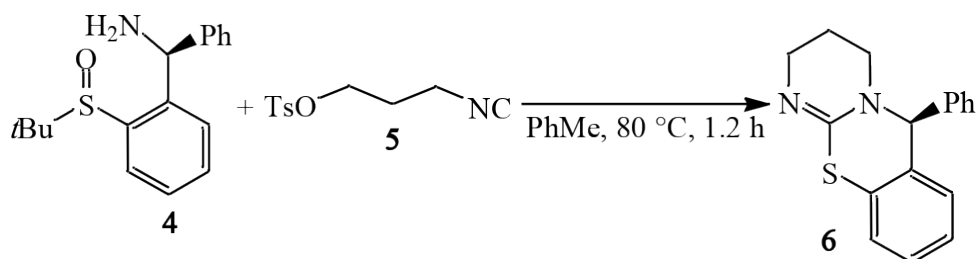


Схема 1.1.2.

Неочікуваним методом отримання 3,4-дигідро-2*H*,6*H*-піримідо[2,1-*b*][1,3]бензотіазин-6-ону **8** виявилось перегрупування 3,4-дигідро-2*H*,6*H*-піримідо[1,2-*c*][1,3]бензотіазин-6-іміну **7** шляхом гідролізу зв'язку C=NH під дією DMSO. [7]



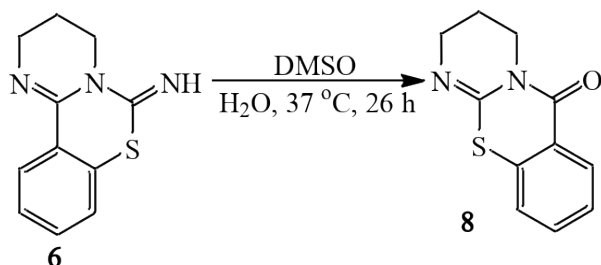


Схема 1.1.3.

Розроблено Cu(I)-каталізований ефективний каскадний метод синтезу піримідо[2,1-*b*][1,3]бензотіазинонів **11** із тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіонів **9a,b** та метил 2-йодобензоатів **10a-e** за допомогою реакції C-S-сполучення/амідування. [8]

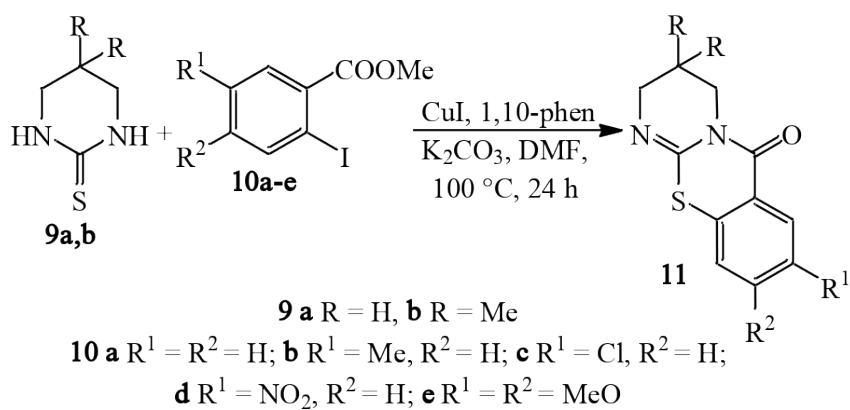


Схема 1.1.4.

Автори роботи [9] для отримання 3,4-дигідро-[1,3]тіазино[2,3-*b*]хіназолін-6(2*H*)-ону **15** використали умови фазового каталізу в реакції 2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-ону **13** з 1,3-дибромопропаном **14**.

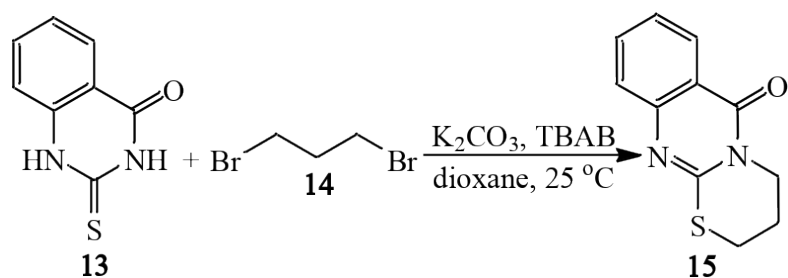
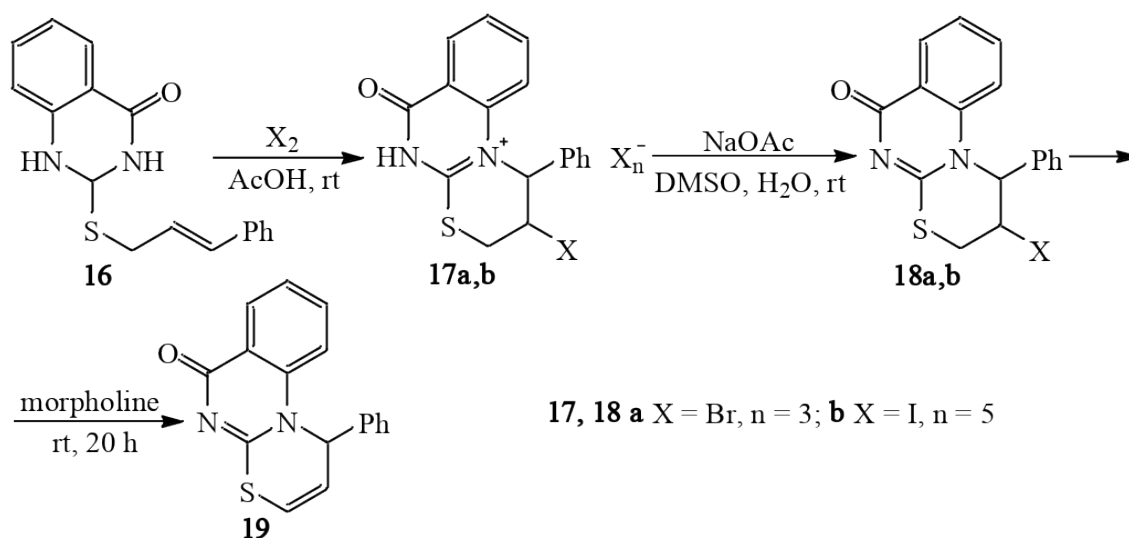


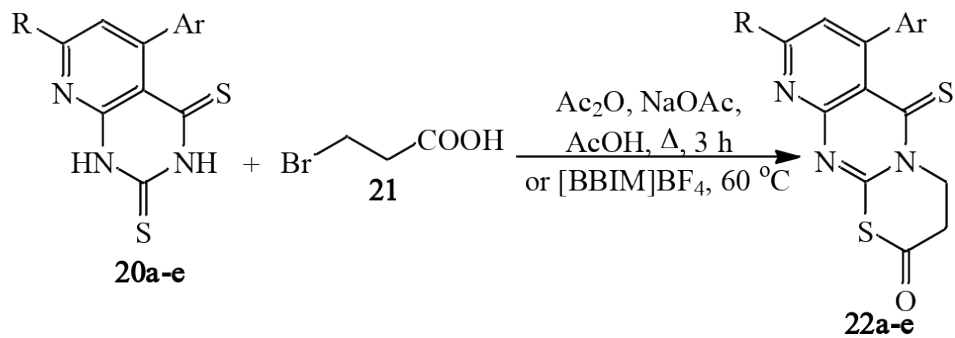
Схема 1.1.5.

*S*-Динамілзаміщений хіназолін-4-он **16** виявився зручним субстратом для реалізації реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації та синтезу тіазинохіназолінонів **18**, **19**. Так, при дії молекулярного бром та йоду в AcOH на сполуку **16** утворюються відповідні імінієві солі **17a,b** ангулярної будови. Подальша обробка яких NaOAc у середовищі DMSO-вода за кімнатної температури дає 2-бром- та 2-йод-1-феніл-2,3-дигідро-[1,3]тіазино[3,2-*a*]хіназолін-6(1*H*)-они **18**. Дегідрогалогенування останніх при дії морфолілу приводить до утворення 1-феніл-1*H*-[1,3]тіазино[3,2-*a*]хіназолін-6-ону **19**. [10]



**Схема 1.1.6.**

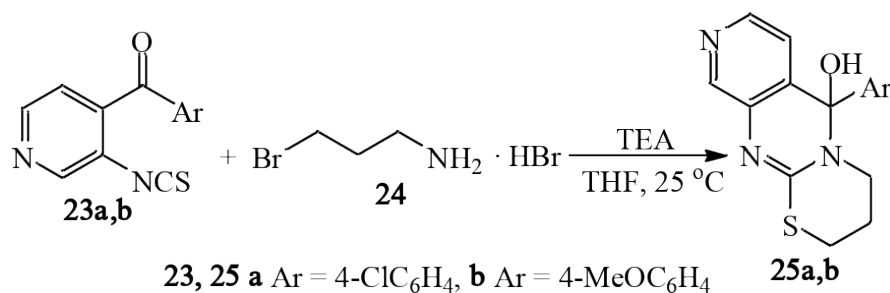
Циклоконденсацією піридо[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-дитіону **20a** із 3-бромпропановою кислотою **21** у киплячій льодяній кислоті за присутності системи Ac<sub>2</sub>O/NaOAc отримано відповідний 5-тіоксо-7,8-дигідропіридо[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазин-9-он **22a**. [11] Натомість, автори праці [12] для реалізації циклоконденсації та синтезу 5-тіоксо-7,8-дигідропіридо[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазин-9-онів **22b-e** використали іонну рідину [BVIM]BF<sub>4</sub>.



**20, 22 a** R = pyridin-2-yl, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **b** R = Ph, Ar = Ph; **c** R = Ph, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**d** R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** R = furan-2-yl, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

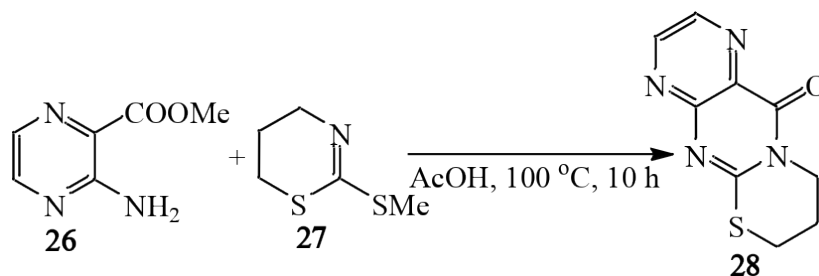
### Схема 1.1.7.

Синтез 3,4-дигідро-2*H*,6*H*-піридо[3',4':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **25a,b** реалізовано взаємодією арил(3-ізоціанатопіридин-4-іл)метанонів **23a,b** із гідробромідом 3-бромпропанаміну **24** у розчині ТГФ за присутності триетиламіну (TEA). [13]



### Схема 1.1.8.

Зручний одностадійний синтез 8,9-дигідро-[1,3]тіазино[2,3-*b*]птеридин-11(7*H*)-ону **28** базується на реакції метил 3-амінопіразин-2-карбоксилату **26** з імінотіоацеталем **27** при кип'ятінні у льодяній АсОН. [14]



### Схема 1.1.9.

## 1.2 Синтез поліциклічних піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазинів

Однореакторний двостадійний метод синтезу 5*H*,12*H*-хіназоліно[3,2-*a*][3,1]бензотіазин-5,12-діонів **31** розроблено на основі взаємодії ізатового ангідриду **29**, антранілових кислот **30** та CS<sub>2</sub> при кип'ятінні в спирті у присутності KOH. [15]

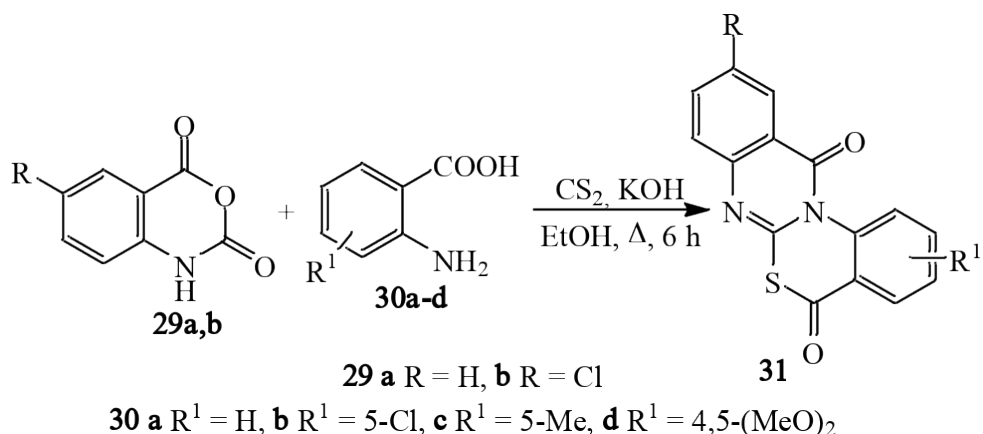


Схема 1.2.1.

Си-каталізована реакція перехресного сполучення Ульмана 1*H*-перимідин-2(3*H*)-тіону **32** та 1,8-дііодонафталену **33** була вдало використана для побудови поліциклічної системи **34**. [16]

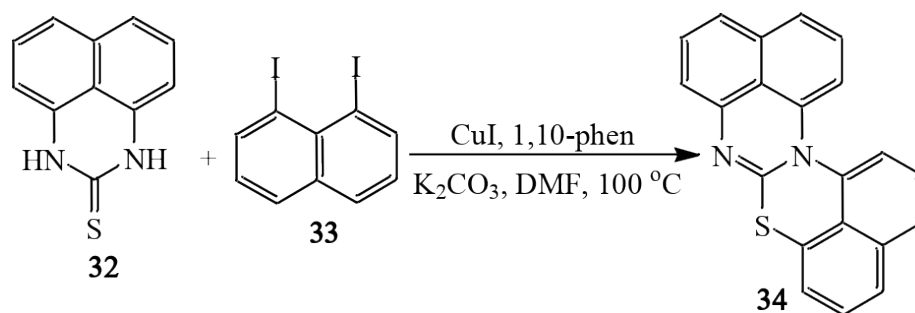


Схема 1.2.2.

У роботі [17] описано зручний та ефективний регіоселективний синтез піримідо[4',5':4,5][1,3]тіазино[3,2-*a*]перимідину **36** шляхом міжмолекулярної гетероциклізації 1*H*-перимідин-2(3*H*)-тіону **32** та 2,4-дихлор-5-(хлорметил)-6-метилпіримідину **35** у розчині ДМФА за присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

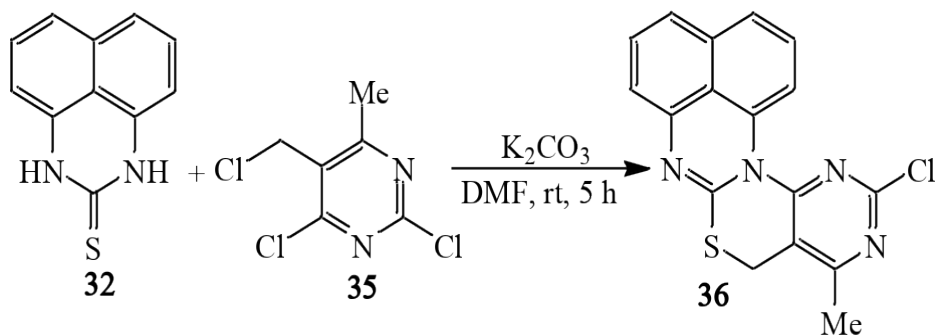


Схема 1.2.3.

### 1.3. Отримання частково гідрованих піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазинів

Простим та зручним методом формування 2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*][1,3]тіазину **37** є циклоконденсація тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **9a** та 1,3-дибромпропану **14** при кип'ятінні у спирті за присутності  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . [18, 19]

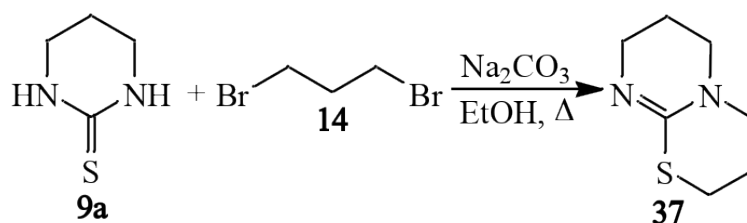
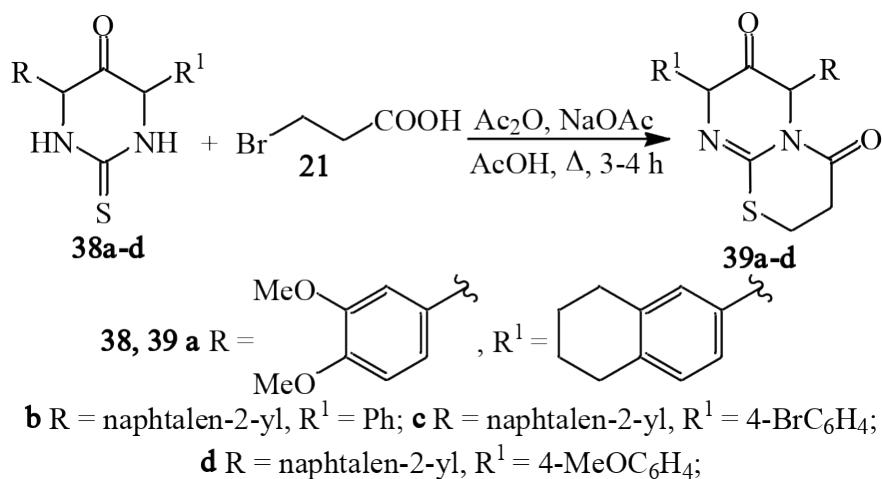


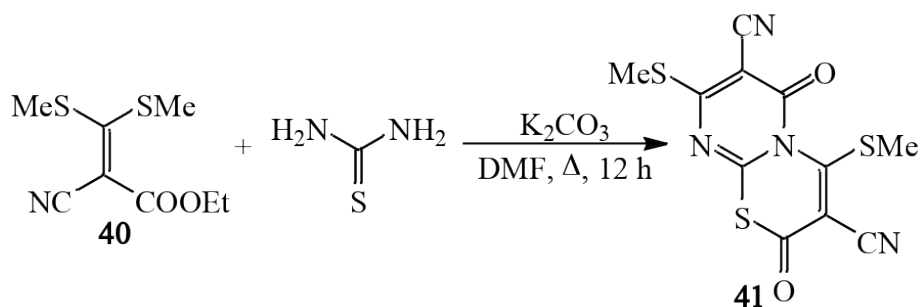
Схема 1.3.1.

Циклоконденсацією 2-тіоксо-тетрагідропіримідин-5(6*H*)-онів **38** із 3-бромпропановою кислотою **21** у льодяній  $\text{AcOH}$  за присутності  $\text{NaOAc}/\text{Ac}_2\text{O}$  отримано ряд 2,3-дигідропіримідо[2,1-*b*][1,3]тіазин-4,7(6*H*,8*H*)-діонів **39**. [20, 21]



**Схема 1.3.2.**

Синтез 2,6-дигідро-4,8-біс(метилтіо)-2,6-діоксопіримідо[2,1-*b*][1,3]тіазин-3,7-дикарбонітрилу **41** здійснено шляхом реакції етил-2-ціано-3,3-біс(метилтіо)акрилату **40** та тіосечовини в присутності K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в киплячому диметилформаміді (DMF). [22]



**Схема 1.3.3.**

Автори роботи [23] запропонували ефективний та простий метод отримання високофункціоналізованих піримідо[2,1-*b*][1,3]тіазинів **45**, **46** за допомогою реакції 2-тіоксо-2,3-дигідропіримідин-4(1*H*)-онів **42a-d**, діалкілацетилендикарбоксилатів **43a,b** та ізоціанідів **44a,b**.

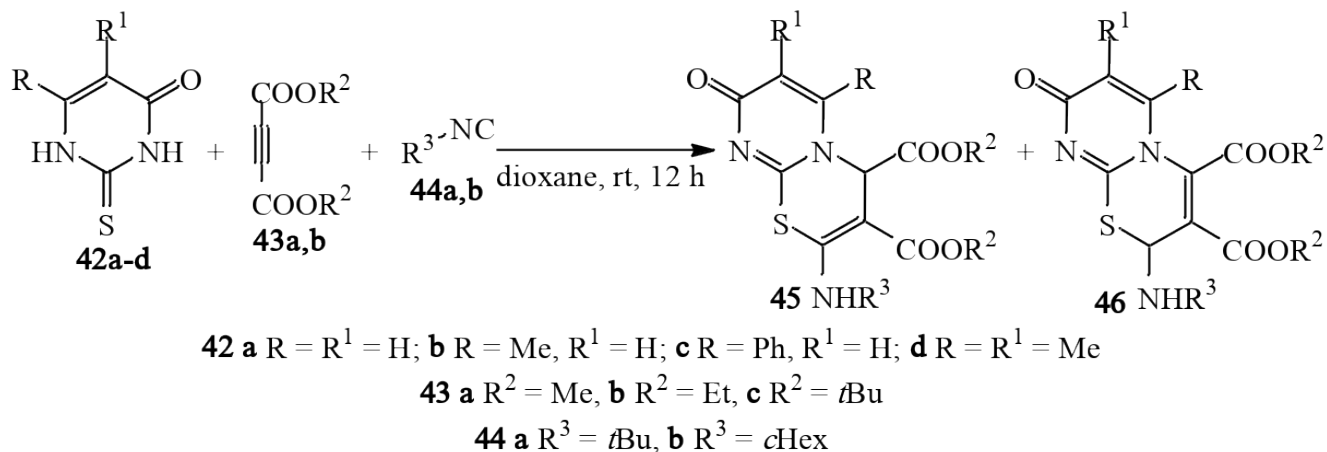


Схема 1.3.4.

\* \* \*

Таким чином, аналіз літературних джерел засвідчив, що піримідо[2,1-*b*] [1,3]тіазинова система є цікавим та важливим будівельним блоком для отримання комбінаторних бібліотек сполук для медичної хімії. Найкраще вивченими у хімічному та біологічному напрямках є три- та поліконденсовані похідні піримідотіазину, тоді як частково гідровані біциклічні системи досліджені значно менше. З огляду на це, предметом магістерської роботи стала розробка нових методів конструювання частково гідрованого піримідо[2,1-*b*]тіазинового ядра.

## РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ *S*-АЛКІЛ-3,4,5,6-ТЕТРАГІДРОПРИМІДИН-2-ТІОНУ (обговорення результатів)

Враховуючи значну зацікавленість науковців піримідо[2,1-*b*] [1,3]тіазиновими системами, видавалось обґрунтованим створення загального методологічного підходу до маловивчених частково гідрованих похідних.

### 2.1. Реакції алкілювання тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону

Для реалізації поставленого завдання на початковому етапі роботи проведено алкілювання комерційно доступного тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **2.1** низкою алкілюючих агентів – аліл бромідом, пропаргіл бромідом та цинаміл хлоридом. Так, реакція вихідної сполуки **2.1** із алкіл галогенідами у спиртовому розчині за кімнатної температури приводила до утворення відповідних гідрогалогенідів 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів **2.2a-c** з виходами 90-97 %.

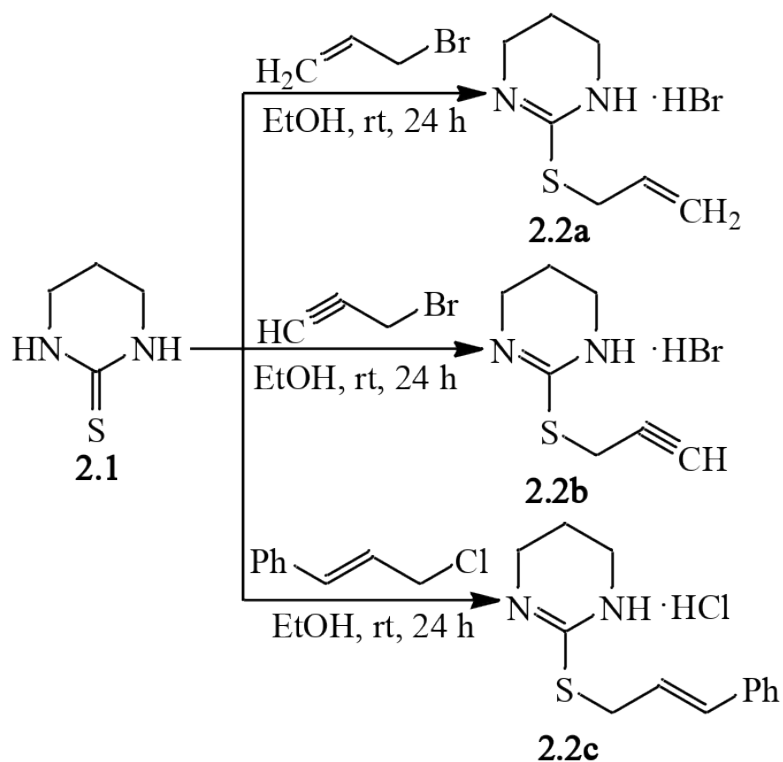


Схема 2.1.1.



Склад та будову синтезованих гідрогалогенідів 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів **2.2a-c** однозначно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Для отриманих сполук **2a,b** було записано спектри ЯМР  $^1\text{H}$  (Рис. 2.1, Рис. 2.4),  $^{13}\text{C}$  (Рис. 2.2, Рис. 2.5) та АРТ  $^{13}\text{C}$  (Рис. 2.3, Рис. 2.6), сполуки **2c** було записано спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (Рис. 2.7).

Рис. 2.1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гідроброміду 2-алілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідину  
2.2а.

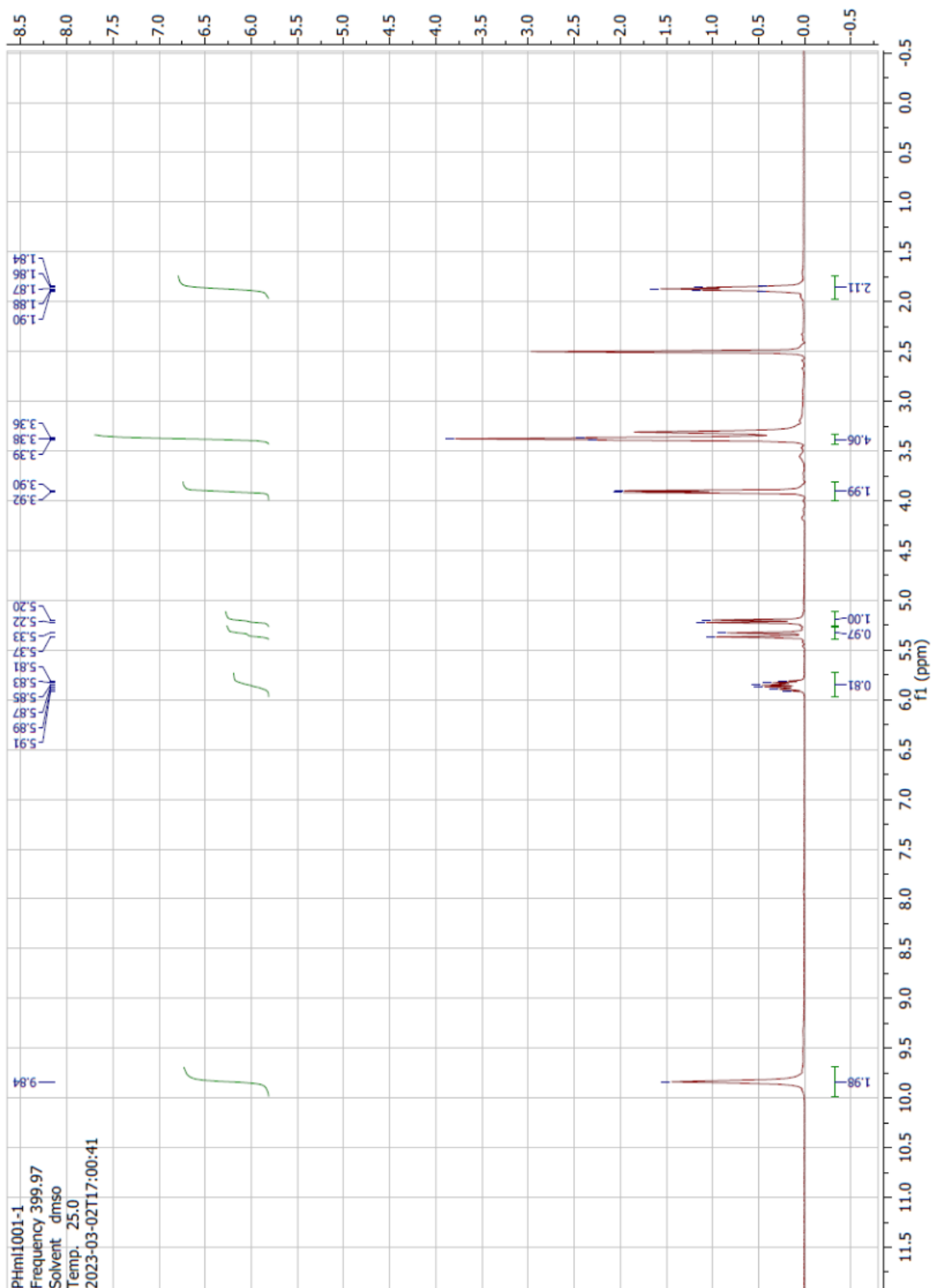


Рис. 2.2. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  гідроброміду 2-алілію-1,4,5,6-тетрагідропіримідину

2.2а.

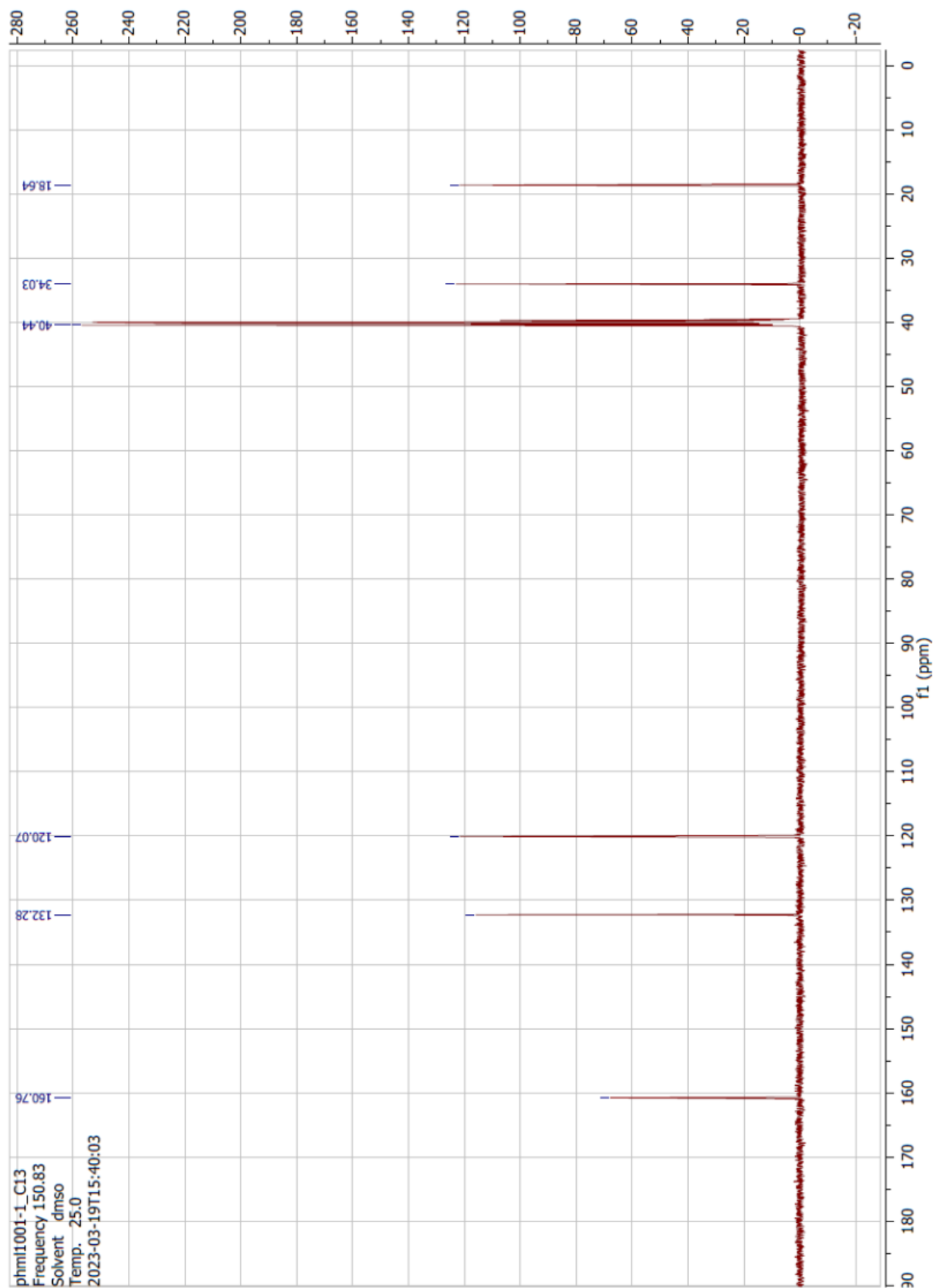


Рис. 2.3. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ /АРТ гідроброміду 2-алітїо-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.2а.

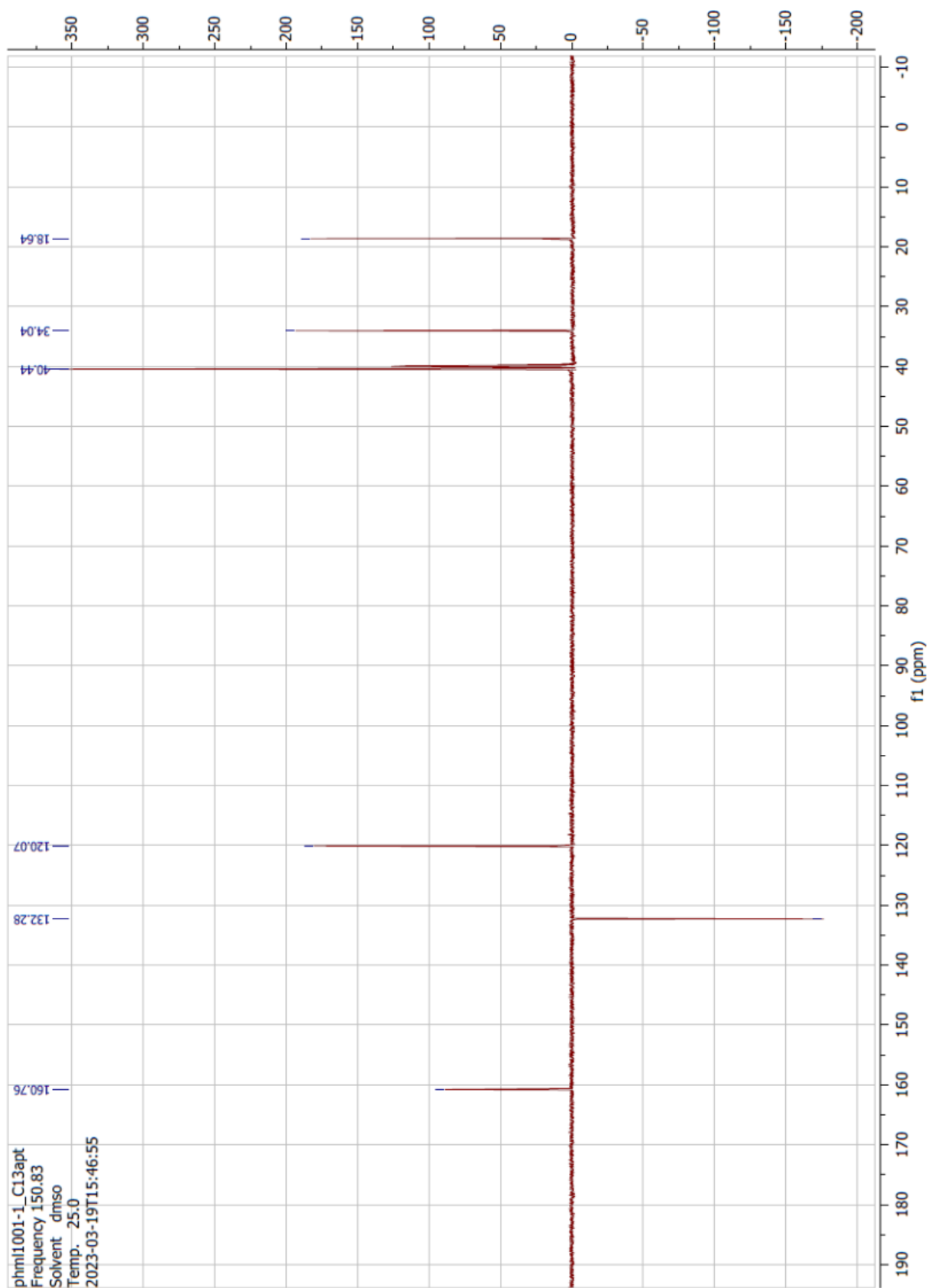


Рис. 2.4. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гідроброміду 2-пропаргілтію-1,4,5,6-тетрагідропіримідину **2.2b**.

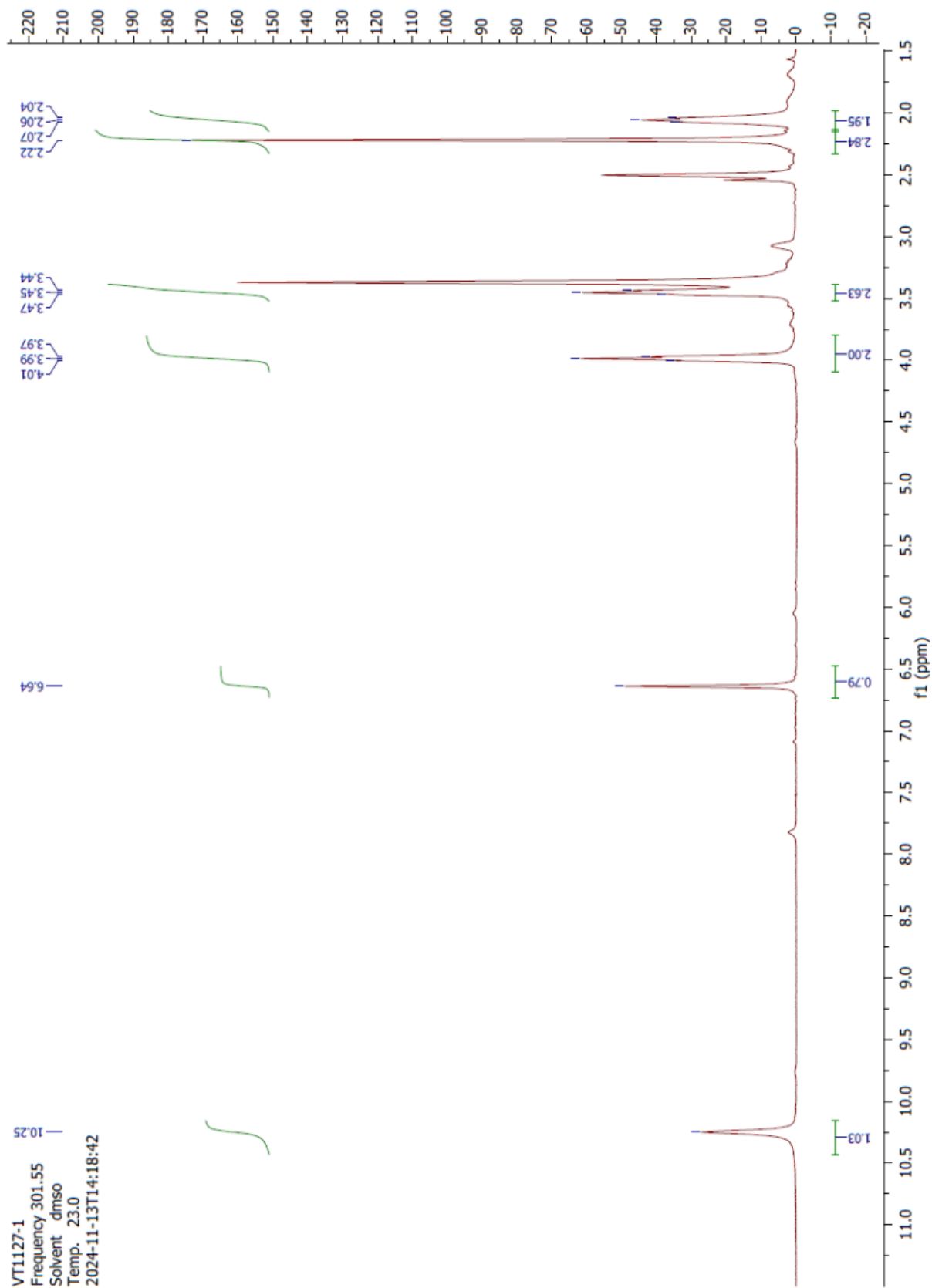


Рис. 2.5. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  гідроброміду 2-пропаргілтію-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.2b.

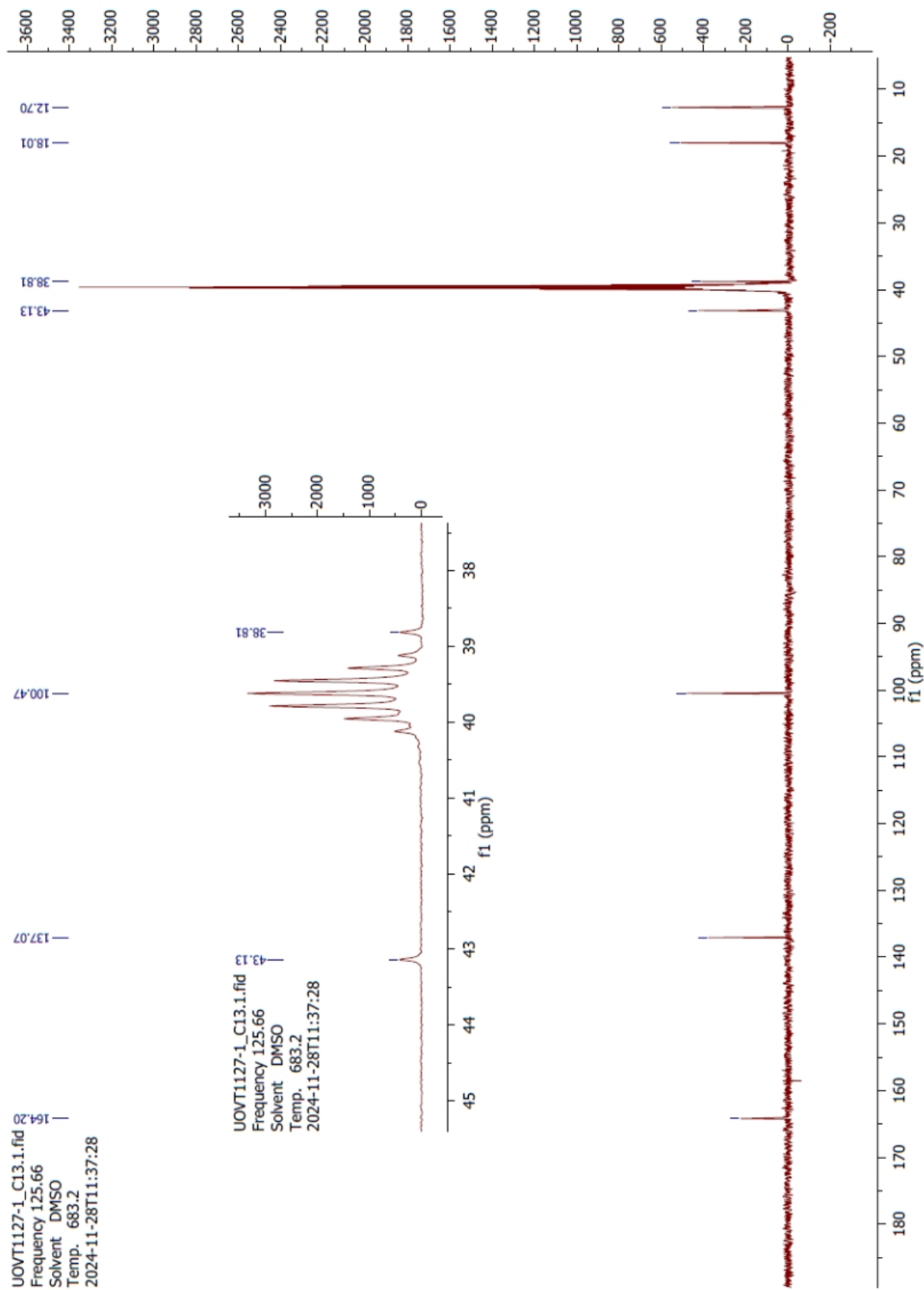


Рис. 2.6. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}/\text{APT}$  гідроброміду 2-пропаргілтію-1,4,5,6-тетрагідропіримідину **2.2b**.

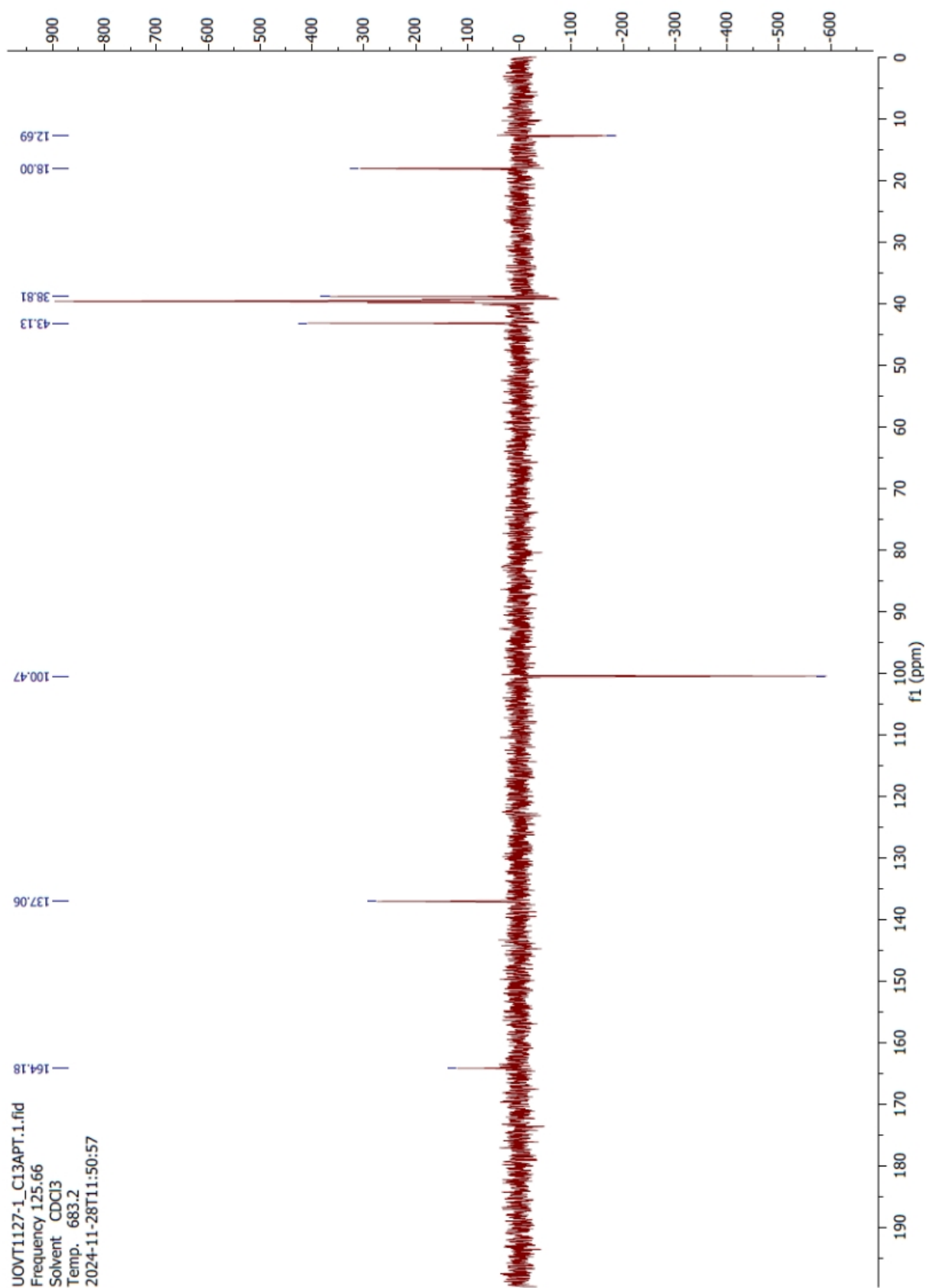
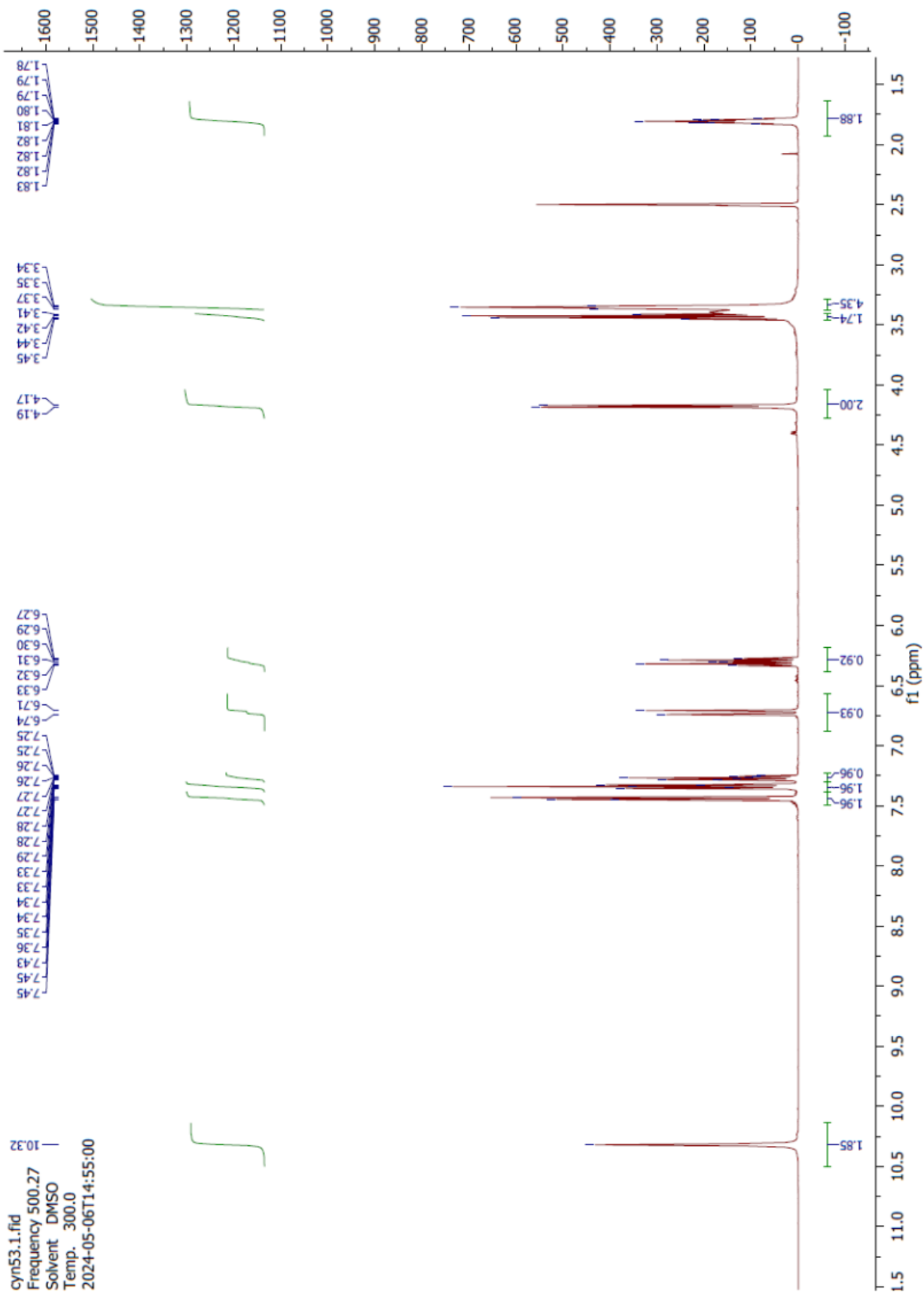


Рис. 2.7. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гідрохлориду 2-цинамільтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.2с.





## 2.2. Реакції бромовання 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів

Наявність у структурі гетероциклічної системи реакційноздатного атома галогену дозволяє проводити її подальшу селективну екзофункціоналізацію, саме тому наступним кроком роботи стала структурна модифікація синтезованих гідрогалогенідів 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів **2.2a-c**. Так, при введенні солей **2.2a,c** у реакцію бромовання молекулярним бромом у розчині оцтової кислоти за кімнатної температури отримано відповідні продукти приєднання до кратного зв'язку **2.3a,b** з виходами 30-50 %.

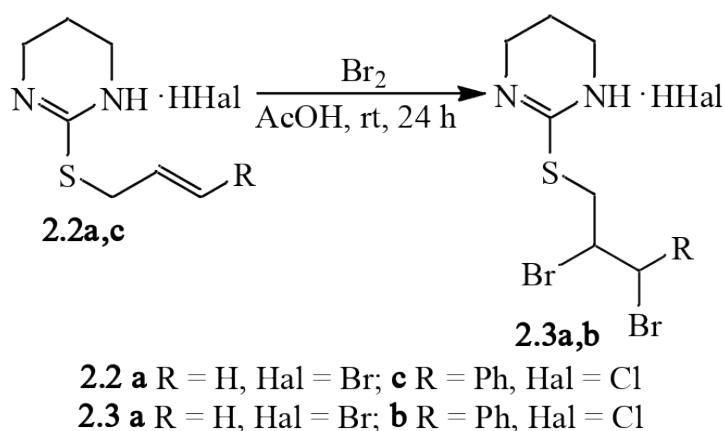


Схема 2.2.1.

Склад та будову синтезованих гідрогалогенідів 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів **2.3a-b** однозначно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Для отриманих сполук **2.3 a,b** було записано спектри ЯМР  $^1\text{H}$  (Рис. 2.8, Рис. 2.10) та АРТ  $^{13}\text{C}$  (Рис. 2.9).

Рис. 2.8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гідроброміду 2-[(2,3-дибромопропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.3а.

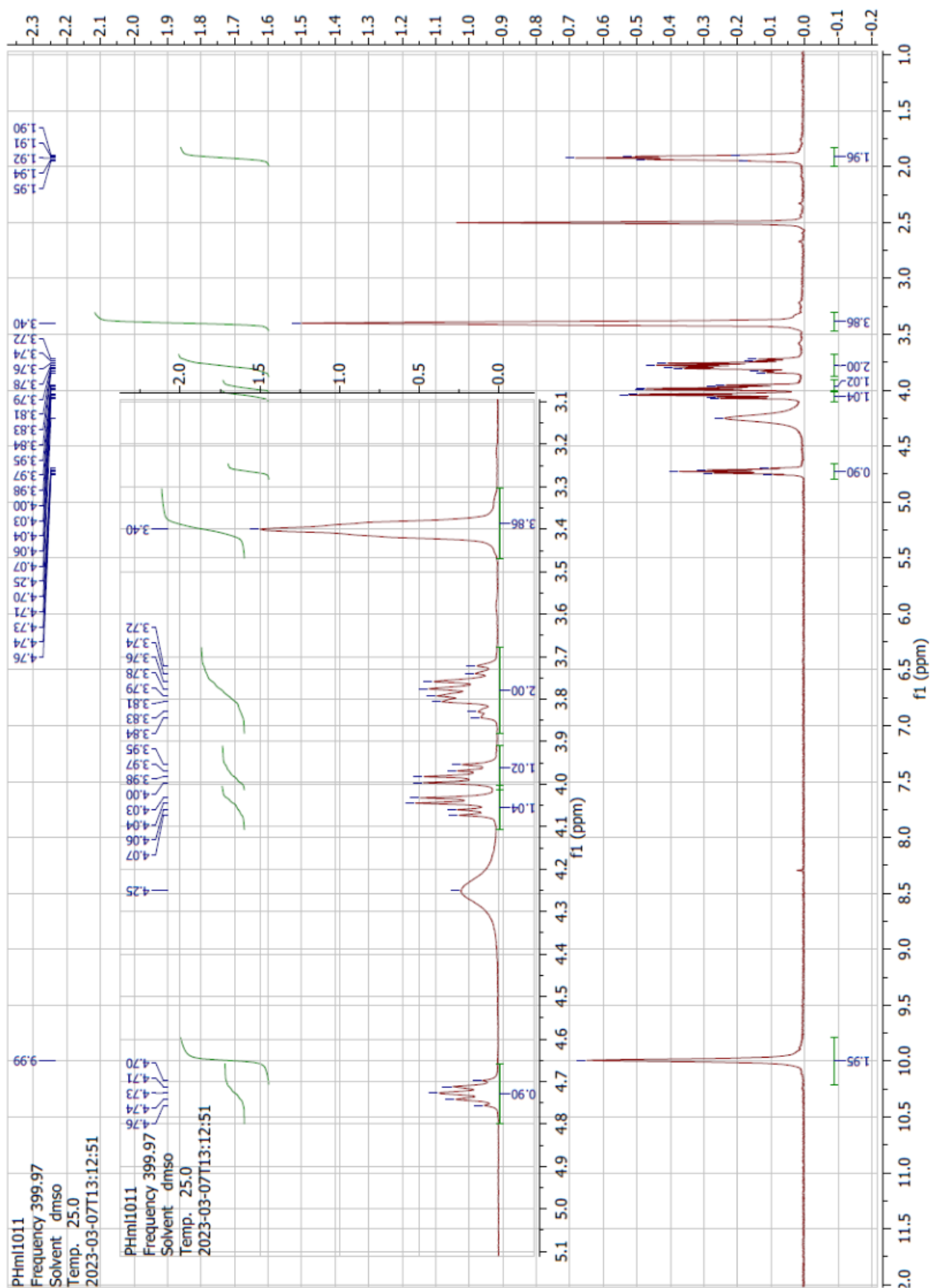


Рис. 2.9. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}/\text{APT}$  гідроброміду 2-[(2,3-дибромопропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину **2.4a**.

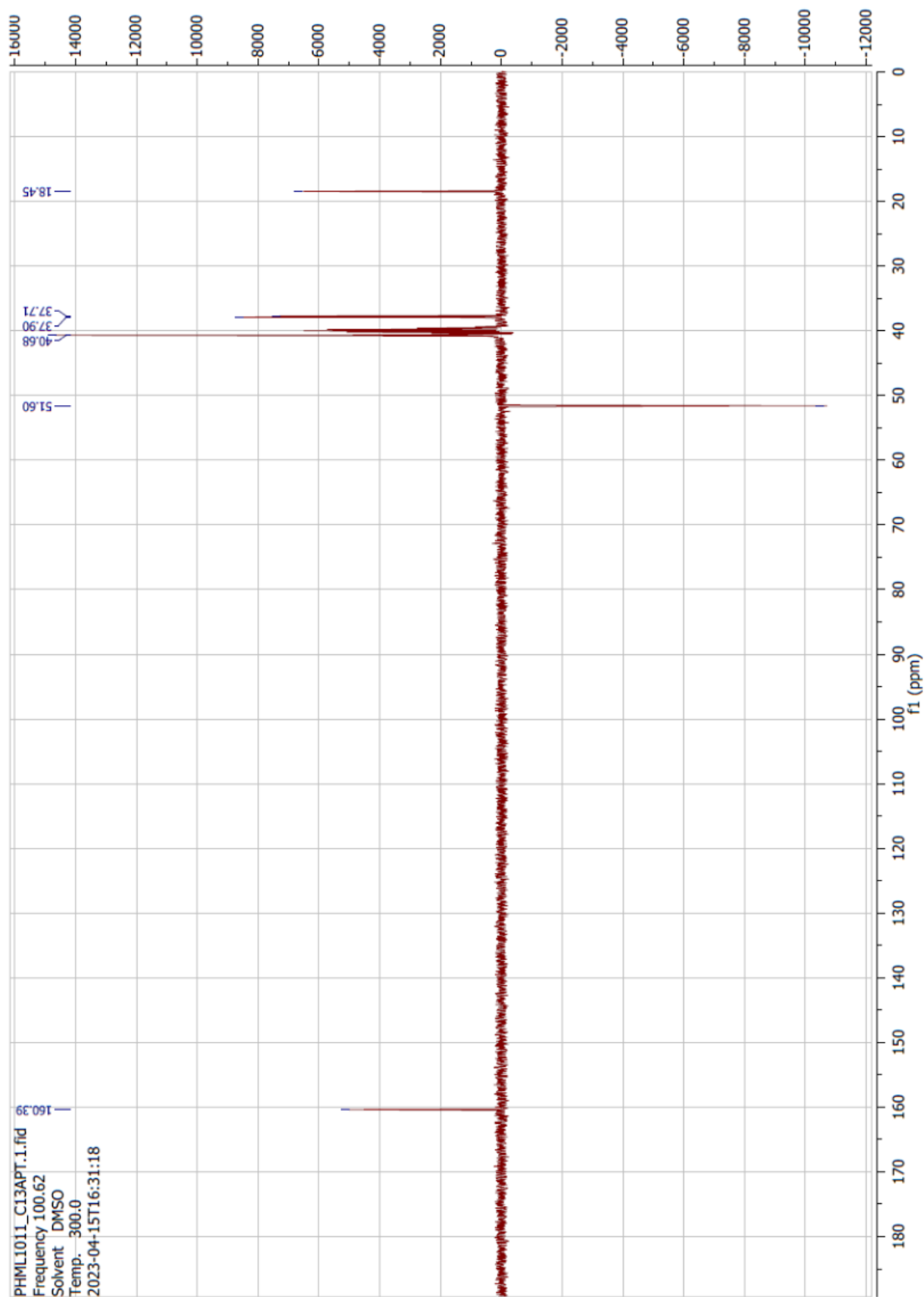
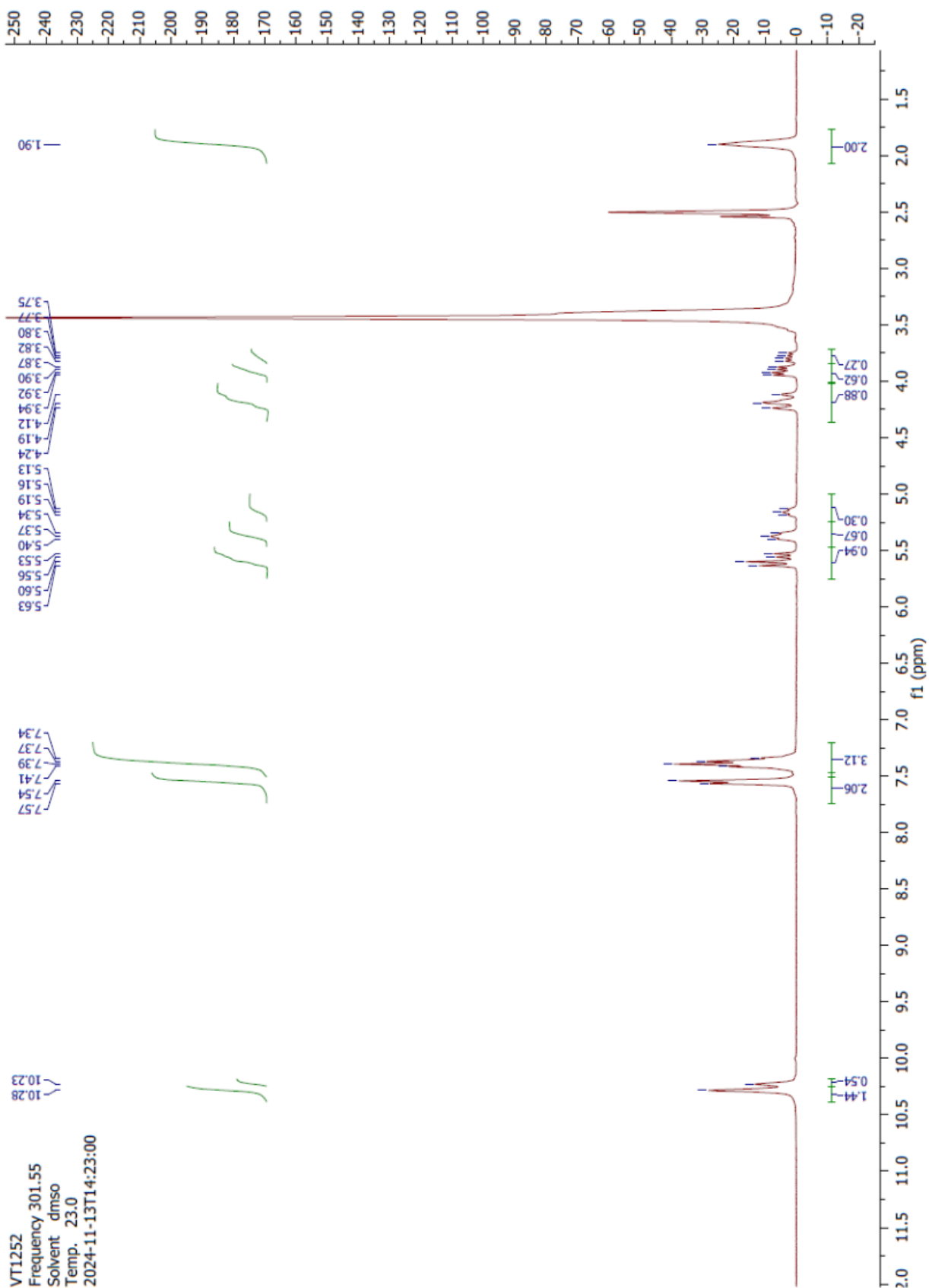


Рис. 2.10. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гідроброміду 2-[(2,3-дибром-3-фенілпропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину **2.3b**.



### 2.3. Внутрішньомолекулярна циклізація гідроброміду 2-[(2,3-дибромопропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину

Ефективним та зручним інструментом конструювання моно- та поліядерних гетероциклічних систем є реакція внутрішньомолекулярної циклізації.

З огляду на зазначене вище для анелювання тіазинового циклу та побудови піримідо[2,1-*b*]тіазинової системи використано внутрішньомолекулярну циклізацію гідроброміду 2-[(2,3-дибромопропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину **2.3a** під дією натрій ацетату. Так, при обробці сполуки **2.3a** 2 екв. NaOAc у розчині ДМСО при 55-60 °С впродовж 30-40 хв отримано цільовий гідробромід 3-бром-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*]тіазину **2.4** з виходом 52 %.

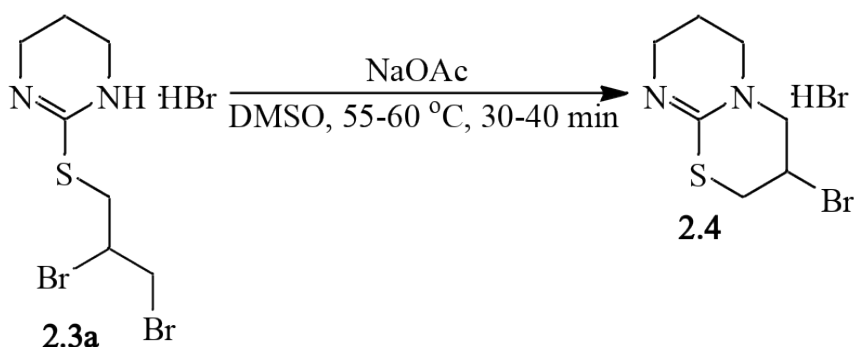
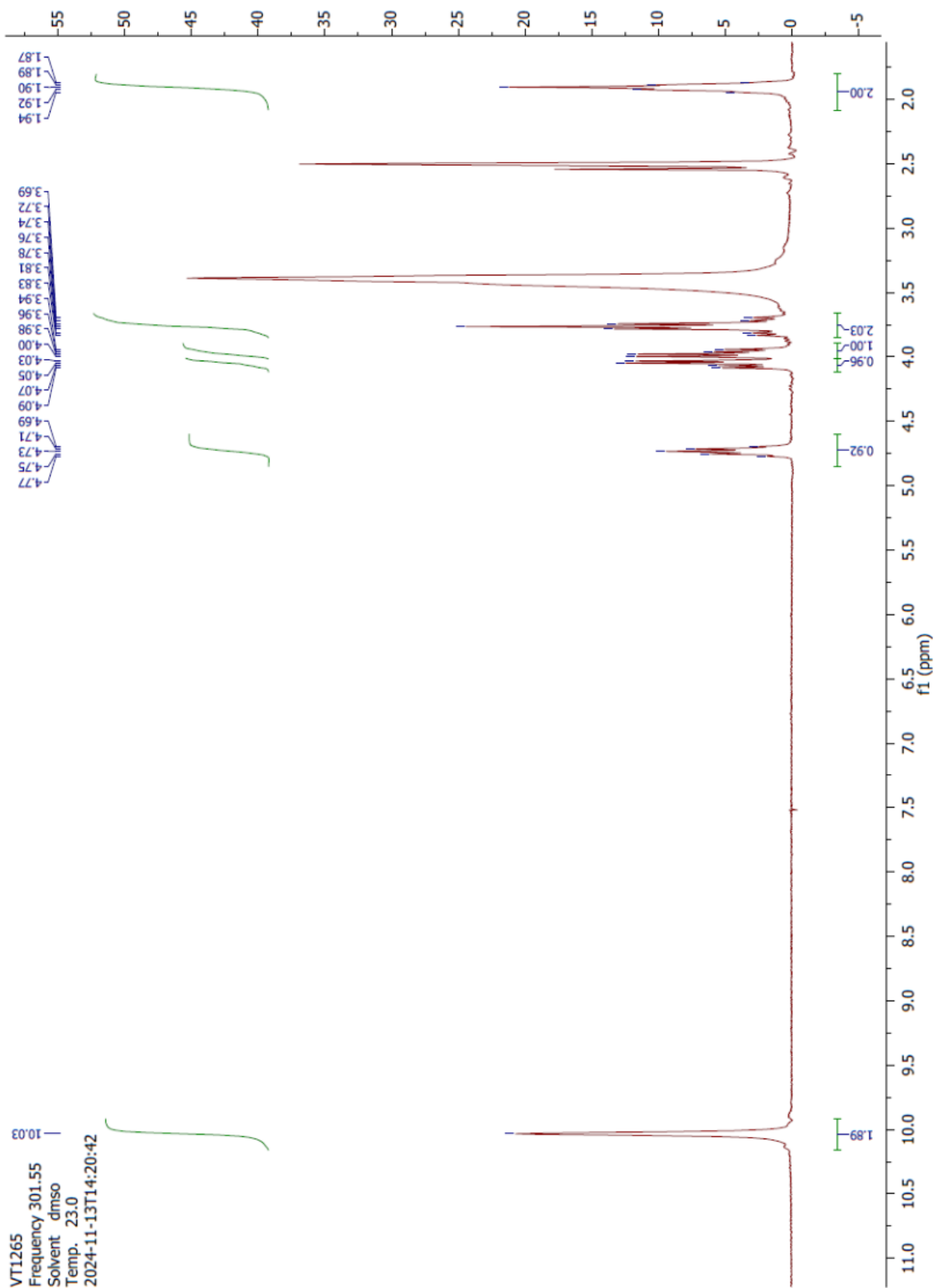


Схема 2.3.1.

Склад та будову синтезованого гідроброміду 3-бром-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*]тіазину **2.4** однозначно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Для отриманої сполуки **2.4** було записано спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (Рис. 2.11).

Рис. 2.11. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гідроброміду 3-бром-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*]тіазину 2.4.



### РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 126 МГц відповідно) в імпульсному Фур'є-режимі в ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18,  $4.6 \times 15$  мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), розчинник ДМСО- $d_6$ , іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer ЧН Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення усіх синтезованих речовин визначались на приладі Сиволобова.

#### 3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

**Гідрогалогеніди 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів 2.2а-с.** До суспензії 1 г (8.6 ммоль) тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону **2.1** у 30 мл етанолу при перемішуванні додавали 8.6 ммоль відповідного алкіл галогеніду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Розчинник випарювали до олієподібного залишку, який далі використовували без додаткової очистки.

**Гідробромід 2-алілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.2а.** Вихід: 2 г (97%), т. топл. олія. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.84-1.90 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.36-3.39 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.90-3.92 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.21 д (1H,  $^3J = 8.0$ ,  $\text{CH}=\text{}$ ), 5.35 д (1H,  $^2J = 16.0$ ,  $\text{CH}=\text{}$ ), 5.81-5.91 м (1H,  $\text{CH}_{\text{аліл}}$ ), 9.84 с (2H,  $\text{NH}+\text{HBr}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 18.6 ( $\text{C}^5$ ), 34.0 ( $\text{C}^6$ ), 40.4 ( $\text{C}^4+\text{CH}_2$ ), 120.1 ( $\text{CH}_2=\text{}$ ), 132.3 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 160.8 ( $\text{C}^2$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 157  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 35.67; Н 5.50; N 12.00.  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 35.45; Н 5.53; N 11.81.

**Гідробромід 2-пропаргілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.2б.** Вихід: 1.6 г (80%), т. топл. олія. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.99-2.09 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.22 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.43-3.47 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.97-4.00 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.64 с (1H,  $\text{CH}\equiv$ ), 10.25 с (1H,  $\text{NH}$ ), протон  $\text{HBr}$  знаходиться в обміні з водою. ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12.7 ( $\text{CH}_2$ ), 18.0 ( $\text{C}^5$ ), 38.8 ( $\text{C}^6$ ), 43.1 ( $\text{C}^4$ ), 100.5 ( $\text{CH}\equiv$ ), 137.1 ( $\text{C}\equiv$ ), 164.2 ( $\text{C}^2$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 155  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 35.96; Н 4.68; N 12.08.  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 35.75; Н 4.72; N 11.91.

**Гідрохлорид 2-цинамілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.2с.** Вихід: 2 г (90%), т. топл. олія. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.78-1.83 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.34-3.37 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.41-3.45 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.18 д (2H,  $^2J = 10.0$ ,  $\text{CH}_2$ ), 6.27-6.33 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.71-6.74 м (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 7.25-7.29 м (1H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.33-7.36 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.43-7.45 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.32 с (2H,  $\text{NH}+\text{HCl}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 233  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 58.29; Н 6.33; N 10.57.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 58.09; Н 6.37; N 10.42.

### 3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

**Гідрогалогеніди 2-[(2,3-дибром-3-*R*-пропіл)тіо]-1,4,5,6-]1,4,5,6-тетрагідропіримідинів 2.3а,в.** До розчину 2.1 ммоль відповідного гідрогалогеніду 2-алкілтіо-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.2а,с у 5 мл оцтової кислоти при інтенсивному перемішуванні прикапували 2.1 ммоль розчину бром у 5 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Утворений осад відфільтровували, промивали МТБЕ та сушили на повітрі.

**Гідробромід 2-[(2,3-дибромпропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.3а.** Вихід: 1 г (60%), т. топл. олія.. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.90-1.95 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.38-3.43 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.72-3.84 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.95-4.00 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.04-4.07 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.70-4.76 м (1H,  $\text{CH}$ ), 9.99 с (2H,  $\text{NH}+\text{HBr}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.: 18.5 ( $\text{C}^5$ ), 37.7 ( $\text{C}^6$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 40.7 ( $\text{C}^4+\text{CH}_2$ ), 51.6 ( $\text{CHBr}$ ), 160.4 ( $\text{C}^2$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 317  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 21.40; Н 3.27; N 7.20.  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{Br}_3\text{N}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С 21.18; Н 3.30; N 7.06.

**Гідрохлорид 2-[(2,3-дибром-3-фенілпропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину 2.3в.** Вихід: 0.8 г (50%), т. топл. 163.5-164.5 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч. (КССВ,  $J$ , Гц): 1.87-1.92 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75-3.94 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.12-4.24 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.13-5.19, 5.34-5.40 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 5.53-5.63 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 7.34-7.41 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.54-7.57 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.23-10.28 м (2H,  $\text{NH}+\text{HCl}$ ). Мас-спектр,  $m/z$ : 393  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Знайдено, %: С 36.62; Н 3.98; N 6.39.  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{ClN}_2\text{S}$ . Вирахувано, %: С, 36.43; Н, 4.00; N, 6.54.



### 3.3. Експериментальна частина до підрозділу 2.3.

Гідробромід 3-бром-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*]тіазину **2.4**. До розчину 1 г (2.5 ммоль) гідроброміду 2-[(2,3-дибромопропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину **2.3a** у 3 мл ДМСО додали 0.41 г (5 ммоль) NaOAc. Реакційну суміш нагрівали при 55-60 °С впродовж 30-40 хв. Утворений осад відфільтровували, промивали діетиловим етером, гексаном та сушили на повітрі. Вихід: 0.51 г (65%), т. топл. 88-89 °С. ЯМР <sup>1</sup>H спектр, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1.87-1.94 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.69-3.83 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.94-4.00 м (1H, CH<sub>2</sub>), 4.04-4.09 м (1H, CH<sub>2</sub>), 4.69-4.77 м (1H, CH), 10.03 с (2H, NH+HBr). Мас-спектр, *m/z*. 236 [M+H]<sup>+</sup>. Знайдено, %: С 26.84; Н 3.87; N 8.72. C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S. Вирахувано, %: С 26.60; Н 3.83; N 8.86.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено пошук та ґрунтовний аналіз літературних джерел, що стосуються методів конструювання піримідо[2,1-*b*]тіазинових похідних.
2. Підібрано оптимальні умови та проведено реакції алкілювання комерційно доступного тетрагідропіримідин-2(1*H*)-тіону низкою алкіл галогенідів з отриманням відповідних гідрогалогенідів *S*-алкіл-3,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-тіонів.
3. Встановлено, що бромовання гідрогалогенідів *S*-алкіл-3,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-тіонів легко та селективно протікає за кімнатної температури в оцтовій кислоті з утворенням гідрогалогенідів 2-[(2,3-дибром-3-*R*-пропіл)тіо)-1,4,5,6-]-1,4,5,6-тетрагідропіримідинів.
4. Знайдено, що внутрішньомолекулярна циклізація гідроброміду 2-[(2,3-дибромпропіл)тіо]-1,4,5,6-тетрагідропіримідину під дією натрій ацетату. у розчині ДМСО при 55-60 °С впродовж 30-40 хв є зручним методом синтезу гідроброміду 3-бром-2,3,4,6,7,8-гексагідропіримідо[2,1-*b*]тіазину з виходом 52 %.
5. За результатами комплексного фізико-хімічного аналізу однозначно підтверджено будову синтезованих сполук.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abd Rehan, T. (2024). Review on different five-membered heterocyclic aromatic compounds and their pharmaceutical applications. *Global scientific journal*, 12(6), 266–267.
2. Introduction. (2022). *У Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV* (с. ix—x). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818655-8.09996-0>
3. Ebenezer, O., Jordaan, M. A., Carena, G., Bono, T., Shapi, M., & Tuszynski, J. A. (2022). An Overview of the Biological Evaluation of Selected Nitrogen-Containing Heterocycle Medicinal Chemistry Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8117. <https://doi.org/10.3390/ijms23158117>
4. Kumar, A., Singh, A. K., Singh, H., Vijayan, V., Kumar, D., Naik, J., Thareja, S., Yadav, J. P., Pathak, P., Grishina, M., Verma, A., Khalilullah, H., Jaremko, M., Emwas, A.-H., & Kumar, P. (2023). Nitrogen Containing Heterocycles as Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective. *Pharmaceuticals*, 16(2), 299. <https://doi.org/10.3390/ph16020299>
5. Sun, Z., & Wang, J. (2021). One-Pot synthesis of cyclic isothioureas. *Synlett*. <https://doi.org/10.1055/a-1580-0899>
6. Wu, S., Lei, X., Fan, E., & Sun, Z. (2018). Thermolysis-induced two- or multicomponent tandem reactions involving isocyanides and sulfenic-acid-generating sulfoxides: Access to diverse sulfur-containing functional scaffolds. *Organic Letters*, 20(3), 522–525. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03593>
7. Okazaki, S., Oishi, S., Mizuhara, T., Shimura, K., Murayama, H., Ohno, H., Matsuoka, M., & Fujii, N. (2015). Investigations of possible prodrug structures for 2-(2-mercaptophenyl)tetrahydropyrimidines: Reductive conversion from anti-HIV agents with pyrimidobenzothiazine and isothiazolopyrimidine scaffolds. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(16), 4706–4713. <https://doi.org/10.1039/c5ob00301f>
8. Chen, D., Wu, J., Yang, J., Huang, L., Xiang, Y., & Bao, W. (2012). Cascade syntheses of aza[2,1-b][1,3]-benzothiazinone heteropolycyclic compounds from cyclic thiourea catalyzed by Cu(I). *Tetrahedron Letters*, 53(52), 7104–7107. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.10.088>

9. Rashad, A. E., Sayed, H. H., Shamroukh, A. H., & Awad, H. M. (2005). Preparation of some fused pyridopyrimidine and pyridothienotriazine derivatives for biological evaluation. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 180(12), 2767–2777. <https://doi.org/10.1080/104265090968118>
10. Orysyk, V. V., Zborovskii, Y. L., Staninets, V. I., Dobosh, A. A., & Khripak, S. M. (2003). Synthesis of thiazino- and thiazoloquinazolinones by cyclization of s-(2-propenyl) derivatives of 2-thioxo-2,3-dihydro-4(1h)-quinazolinone. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 39(5), 640–644. <https://doi.org/10.1023/a:1025154317771>
11. Rashad, A. E., Sayed, H. H., Shamroukh, A. H., & Awad, H. M. (2005). Preparation of some fused pyridopyrimidine and pyridothienotriazine derivatives for biological evaluation. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 180(11), 2533–2541. <https://doi.org/10.1080/104265090968118>
12. Yadav, A. K., & Gupta, M. (2014). A facile clean synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine and their derivatives in ionic liquids. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 53B(10), 1247–1254.
13. Kobayashi, K., Inouchi, H., & Konishi, M. (2014). A simple synthesis of 4-hydroxy-3,4-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidine-2(1h)-thione derivatives by the reaction of 3-isothiocyanatopyridin-4-yl ketones with primary amines. *Heterocycles*, 89(9), 2168. <https://doi.org/10.3987/com-14-13058>
14. Chowdhury, A. Z. M. S., Shibata, Y., Morita, M., Kaya, K., & Hiratani, K. (2001). Synthesis of new heterocondensed pteridines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 38(5), 1173–1177. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570380522>
15. Asadi, M., Masoomi, S., Ebrahimi, S. M., Mahdavi, M., Saeedi, M., Shafiee, A., & Foroumadi, A. (2014). Convenient and sequential one-pot route for synthesis of 2-thioxoquinazolinone and quinazolinobenzothiazinedione derivatives. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 145(3), 497–504. <https://doi.org/10.1007/s00706-013-1110-8>
16. Cui, J., Zhang, T., Wang, J., Liu, D., Wang, J., Liu, J., & Shen, G. (2019). Synthesis of imidazobenzothiazine and primidobenazothiazine derivatives via the

- classic Ullmann cross-coupling reaction of 1,8-diiodonaphthalene with 1H-benzo[d]imidazole-2-thiols or 2-thiouracils. *Synthetic Communications*, 49(8), 1076–1082. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1587774>
17. Firoozi, N., Bakavoli, M., Eshghi, H., & Ramezani, N. (2017). Regioselective synthesis of new 5-methyl-5H-pyrimido[4',5':4,5][1,3]thiazino [3,2-a]perimidines. *Journal of Sulfur Chemistry*, 38(5), 488–495. <https://doi.org/10.1080/17415993.2017.1318877>
18. Birman, V. B., Li, X., & Han, Z. (2007). Nonaromatic amidine derivatives as acylation catalysts. *Organic Letters*, 9(1), 37–40. <https://doi.org/10.1021/ol0623419>
19. Bai, J., Wang, J., Wang, Y., & Zhang, L. (2018). Dual catalysis system for ring-opening polymerization of lactones and 2,2-dimethyltrimethylene carbonate. *Polymer Chemistry*, 9(39), 4875–4881. <https://doi.org/10.1039/c8py01230j>
20. Mohamed, S. F., Flefel, E. M., Amr, A. E.-G. E., & Abd El-Shafy, D. N. (2010). Anti-HSV-1 activity and mechanism of action of some new synthesized substituted pyrimidine, thiopyrimidine and thiazolopyrimidine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(4), 1494–1501. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.057>
21. Youssef, M. M., Mohamed, S. F., Kotb, E. R., & Salama, M. A. (2009). A novel synthesis of some new pyrimidine, thiazolopyrimidine and pyrazole derivatives using diarylepoxypropanones as precursors. *World Journal of Chemistry*, 4(2), 149–156.
22. Vartale, S. P., Sirsat, S. B., & Halikar, N. K. (2013). Simple and efficient synthesis of substituted pyrimido[2,1-b][1,3]thiazines. *Heterocyclic Communications*, 19(3). <https://doi.org/10.1515/hc-2013-0011>
23. Baharfar, R., Baghbanian, S. M., & Vahdat, S. M. (2011). An efficient one-pot synthesis of pyrimido[2,1-b][1,3]thiazine derivatives by reaction of activated acetylenes, thiouracils, and isocyanides. *Tetrahedron Letters*, 52(45), 6018–6020. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.09.008>

24. Волошина О.С. Доклінічні дослідження лікарських засобів: конспект лекцій для студ. напряму підготовки 6.051401 «Біотехнологія» ден. та заоч. форм навч. / О.С. Волошина. – К.: НУХТ, **2013**. – 102 с.
25. Глубіш П.А. Органічний синтез: навч. посібник. Частина I. / П.А. Глубіш. – К.: ІЗМН, **1997**. – 320 с.
26. Ранський А.П. Органічна хімія. Теорія та практикум / А.П. Ранський, М.В. Євсєєва, О.А. Гордієнко. – Вінниця, **2009**.