

*На правах рукописи*

**Лашманова Евгения Александровна**

**СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
5*H*-ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИН-3(2*H*)-ОНОВ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Самара – 2018

Работа выполнена на кафедре органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет».

**Научный руководитель:** **Ширяев Андрей Константинович,**  
доктор химических наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Навроцкий Максим Борисович,**  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный  
технический университет», г. Волгоград.

**Голованов Александр Александрович,** кандидат  
химических наук,  
ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный  
университет», г. Тольятти.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Саратовский национальный  
исследовательский государственный университет  
имени Н.Г. Чернышевского», г. Саратов.

Защита состоится «18» декабря 2018 г. в 14 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.217.05 при ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенные гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, на имя ученого секретаря диссертационного совета Д 212.217.05; тел./факс (846) 3322122; e-mail: [orgchem@samgtu.ru](mailto:orgchem@samgtu.ru). В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации, должность, шифр и наименование научной специальности.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета Д 212.217.05 <http://d21221705.samgtu.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.217.05,  
кандидат химических наук, доцент

\_\_\_\_\_ Ивлева Е.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Конденсированные гетероциклические системы постоянно привлекают внимание химиков и фармакологов. К подобным структурам относятся тиазолопиримидины, у которых была обнаружена противомикробная, противораковая, антивирусная, противовоспалительная, антипсихотическая и антипаркинсоническая активность. Среди изомеров тиазолопиримидина одним из наиболее доступных является тиазоло[3,2-*a*]пиримидин, функциональные производные которого образуются при конденсации 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов с 2-галогенкарбоновыми кислотами и их производными, 2-галогенкетонами и броммалондинитрилом. Исходные 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионы получают с помощью различных вариантов реакции Биджинелли. Производные 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-она содержат активную метиленовую группу, но известны лишь три реакции с ее участием: конденсация с ароматическими и гетероароматическими альдегидами, позволяющая получать широкий ряд биологически активных бензилиденовых производных, конденсация с солями диазония, которая дает соответствующие 2-(арилгидразоно)производные, и реакция Манниха. Таким образом, исследование химических свойств тиазолопиримидинов является актуальной проблемой современной органической и медицинской химии.

**Цель и задачи научного исследования.** Цель работы заключалась в синтезе 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов и исследовании их реакций с электрофильными реагентами.

В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- выбор методов получения и синтез исходных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов;
- разработка метода синтеза 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов на основе реакции 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты;
- исследование реакций 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов с азотистой кислотой, алкилирующими реагентами, окислителями, солями диазония.

**Научная новизна.** Впервые получены адамантансодержащие 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионы конденсацией цианокетонов адамантанового ряда с бензальдегидом и тиомочевинной в ДМФА в присутствии триметилхлорсилана.

Впервые получены продукты *S*-алкилирования 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов этилхлорацетатом в виде гидрохлоридов и показано, что соответствующие свободные основания быстро циклизуются в 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-оны. Обнаружено, что наличие адамантанового фрагмента, связанного с пиримидиновым циклом, затрудняет как алкилирование

по атому серы этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, так и последующую циклизацию.

Впервые проведено нитрозирование 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов и получен ряд их 2-(гидроксиимино)производных. Установлено, что при реакции 2-гидроксииминотиазолопиримидина с диазометаном образуется 3-метоксипроизводное, а при реакции с алкилгалогенидами и диметилсульфатом – 2-(алкоксиимино)производные.

Найден новый окислительный реагент – смесь ДМСО и реагента Лоуссона, который окисляет 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-оны до соответствующих димеров. Методом рентгеноструктурного анализа доказана структура двух диастереомеров 6,6'-дибензоил-7,7'-диметил-5,5'-дифенил-[2,2'-бис(тиазоло[3,2-*a*]пиримидинилиден)-3,3'-(5*H*,5'*H*)-диола.

Обнаружена новая перегруппировка при восстановлении 2-арилгидразонов 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов боргидридом натрия в присутствии оксида ванадия(V), которая приводит к в триазоло[4,3-*a*]пиримидинам.

**Практическая значимость.** Разработаны удобные препаративные методы синтеза тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов и триазоло[4,3-*a*]пиримидинов. Синтезированные гетероциклы являются перспективными для поиска структур с потенциальной противораковой, противовоспалительной и противогрибковой активностью. Димеры на основе производных 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов являются перспективными пигментами, красителями при производстве солнечных батарей и молекулярными переключателями.

**Личный вклад автора.** Автором работы был осуществлен направленный синтез новых структур и выбран рациональный путь синтеза целевых молекул, выделены и очищены полученные соединения; проведён анализ литературных данных; по методам синтеза и химическим свойствам тиазолопиримидинов подготовлены публикации по теме диссертации. В диссертационную работу вошли результаты экспериментальной работы, выполненной лично автором, либо при его непосредственном участии.

**На защиту выносятся следующие положения:**

- особенности трехкомпонентной конденсации Биджинелли с участием цианокетонов адамантанового ряда;
- алкилирование 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов этиловым эфиром хлоруксусной кислоты как первой стадии синтеза тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов;
- нитрозирование тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов, приводящее к 2-(гидроксиимино)производным;
- результаты исследования взаимодействия 2-(гидроксиимино)тиазолопиримидинов с алкилирующими агентами;
- окислительная димеризация тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов под действием ДМСО и реагента Лоуссона;

- перегруппировка продуктов восстановления 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-диона в производные тиазоло[4,3-*a*]пиримидина.

**Достоверность полученных данных** обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных методов анализа для установления структуры и чистоты полученных соединений: данными рентгеноструктурного анализа, 1D и 2D ЯМР спектроскопии на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  с применением двумерной корреляционной методики НМВС, ИК и УФ спектроскопии, элементного анализа.

**Объекты исследования:** 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-оны и 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионы.

**Апробация работы и публикации.** Результаты диссертационной работы опубликованы в 5 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, а также в 6 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: XXV Российская молодежная научная конференция (Екатеринбург, 2015), International congress of heterocyclic chemistry “KOST-2015” (Москва, 2015), I всероссийская молодежная школа-конференция (Москва, 2016), Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), XXVII Российская молодежная научная конференция (Екатеринбург, 2017), XXVIII Российская молодежная научная конференция (Екатеринбург, 2018).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, посвященного способам синтеза и химическим свойствам 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-она, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 145 страницах, содержит 17 таблиц и 5 рисунков. Список цитируемой литературы включает 107 источников.

Нумерация соединений в автореферате идентична нумерации в диссертации.

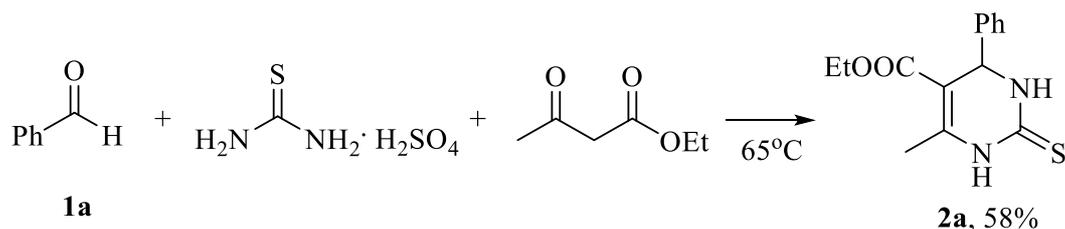
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

5*H*-Тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-оны были синтезированы из 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов, которые получают реакцией Биджинелли – конденсацией альдегида, тиомочевины и метиленактивного карбонильного соединения. К настоящему времени разработано огромное количество вариантов проведения реакции Биджинелли, и лишь несколько из них являются наилучшими для синтеза каждого индивидуального соединения.

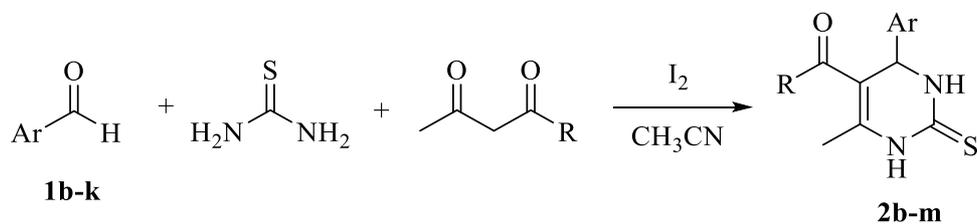
## 1.1. Синтез 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов

Универсальный метод проведения конденсации Биджинелли пока не разработан, так как эта реакция чувствительна к пространственным затруднениям, к условиям енолизации метиленактивной компоненты, растворимости исходных соединений, их устойчивости в условиях реакции и многим другим факторам.

В результате анализа литературы и экспериментальной проверки методик были выбраны следующие варианты проведения реакции. Этил-6-метил-2-тиоксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (**2a**) был получен в отсутствие растворителя конденсацией бензальдегида (**1a**), тиомочевины и ацетоуксусного эфира при катализе сульфатом тиомочевины.



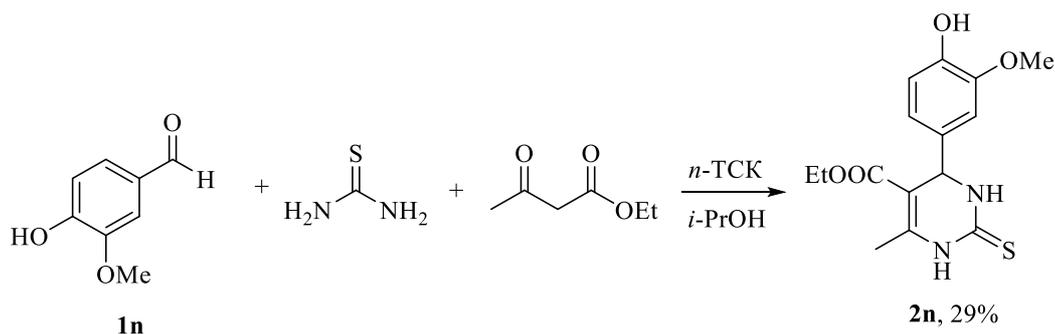
Из-за образования продуктов осмоления, этот метод оказался неприменим в случае замещенных бензальдегидов и при использовании в качестве 1,3-дикарбонильного соединения ацетилаcetона. Поэтому конденсацию Биджинелли с участием замещенных бензальдегидов проводили в кипящем ацетонитриле в присутствии молекулярного йода в качестве катализатора. Этот метод удобен тем, что после охлаждения реакционной массы продукт реакции кристаллизуется практически в чистом виде.



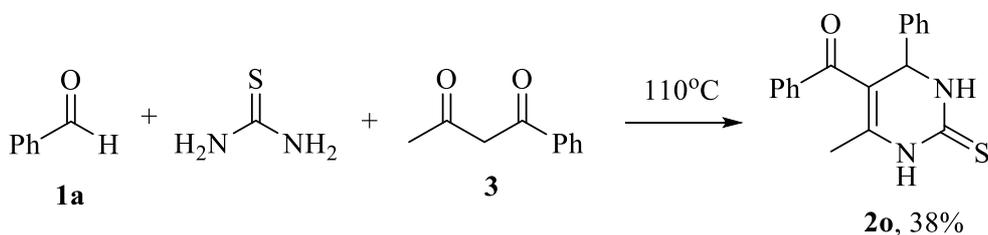
№ соединения	Ar	R	Выход, %
<b>2b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	29
<b>2c</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	49
<b>2d</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OEt	33
<b>2e</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	59
<b>2f</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	60
<b>2g</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	63
<b>2h</b>	Ph	Me	46
<b>2i</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	32
<b>2j</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	25
<b>2k</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	27
<b>2l</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	20
<b>2m</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	29

Конденсацию ацетоуксусного эфира, 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида (**1n**) и тиомочевины, приводящую к образованию этил-4-(4-гидрокси-3-

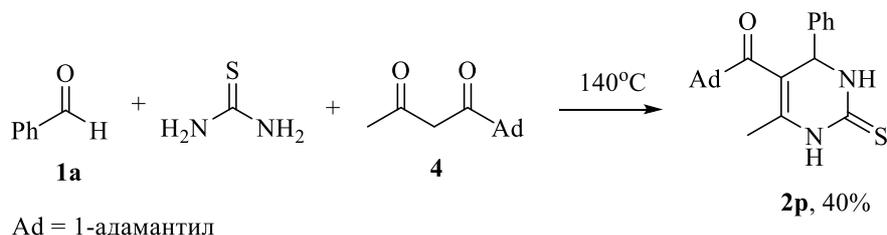
метоксифенил)-6-метил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (**2n**), проводили в кипящем 2-пропаноле при катализе *n*-толуолсульфокислотой.



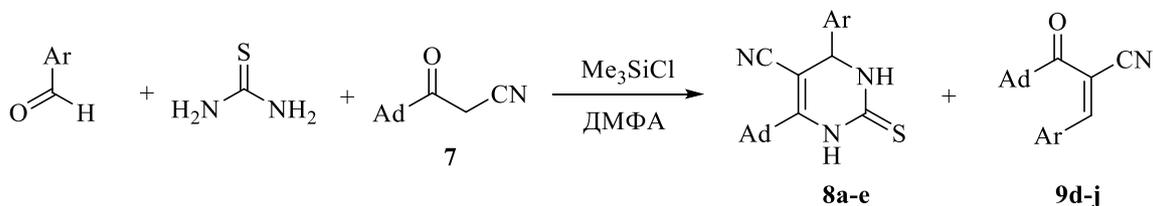
Тетрагидропиримидин (**2o**) был синтезирован нагреванием бензоилацетона (**3**), бензальдегида (**1a**) и тиомочевины без растворителя и катализатора при 100-110°C.



5-(1-Адамантаноил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тион **2p** был получен при нагревании 1-(1-адамантил)бутан-1,3-диона (**4**) с бензальдегидом (**1a**) и тиомочевинной без катализатора при более высокой температуре (140°C). Вероятно, 1-адамантильная группа создаёт пространственные затруднения в одном из интермедиатов, что объясняет необходимость ведения реакции при высокой температуре. Особенностью спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  адамантилсодержащего пиримидина **2p** является смещение сигнала атома углерода метильной группы в сторону сильного поля до 16.6 м.д., в то время как для подавляющего большинства пиримидин-2-тионов он проявляется в области 22.5 м.д. Это можно объяснить экранированием протонов метильной группы карбонильной группой, расположенной почти перпендикулярно пиримидиновому циклу, чему способствует связанный с ней объёмный адамантильный фрагмент. При этом 1-адамантильная и фенильная группы располагаются в трансoidalной или цисoidalной конформации относительно пиримидинового цикла. Согласно расчётам методом молекулярной механики (MMFF94s), торсионный угол O-C-C5-C6 для трансoidalного и цисoidalного конформеров адамантильного производного **2p** составляет +69.4° и -102.3° соответственно, а в случае соответствующего 5-ацетилпроизводного **2h** – +52.4° и -112.9°.



Реакция тиомочевины и ароматического альдегида с 3-(1-адамантил)-3-оксопропаннитрилом (**7**) в ДМФА в присутствии триметилхлорсилана в качестве катализатора приводит либо к 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионам **8a-e**, либо к бензилиденовым производным цианокетона **9**, либо к их смеси в зависимости от строения исходных альдегидов. Большинство альдегидов, содержащих электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце, дают бензилиденовые производные цианокетона **9g-j**.



Ar	Выход соединения <b>8</b> (%)	Выход соединения <b>9</b> (%)
Ph	<b>8a</b> 35	<b>9a</b> -
3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8b</b> 21	<b>9b</b> -
3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>8c</b> 18	<b>9c</b> -
3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>8d</b> 12	<b>9d</b> 27
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8e</b> 12	<b>9e</b> 26
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8f</b> -	<b>9f</b> 18
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8g</b> -	<b>9g</b> 22
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8h</b> -	<b>9h</b> 12
3-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8i</b> -	<b>9i</b> 21
2-тиенил	<b>8j</b> -	<b>9j</b> 21

Особенностью спектров ЯМР <sup>13</sup>C соединений **8a-e** является проявление сигнала атома углерода, связанного с нитрильной группой, в области сильного поля (80.5–81.7 м. д.). По данным рентгеноструктурного анализа 6-(1-адамантил)-4-фенил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрила (**8a**) в одной элементарной ячейке находятся *R*- и *S*-энантимеры (рис. 1).

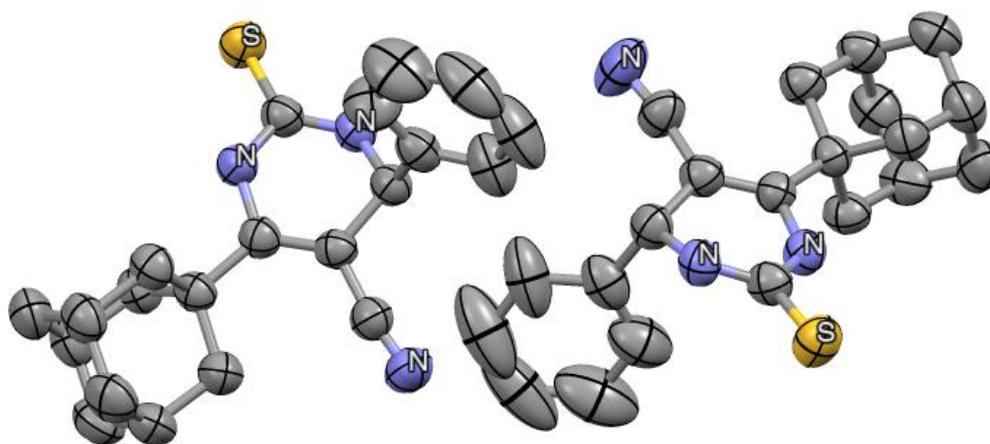
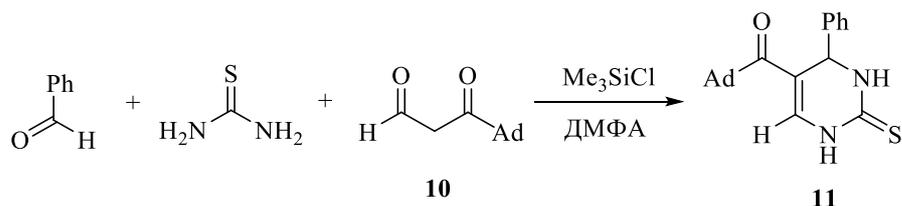


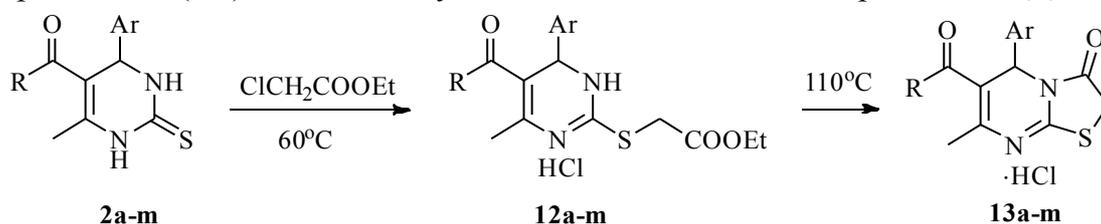
Рис. 1. Структура соединения **8a** по данным РСА

С помощью данной методики был также получен пиримидин **11** с выходом 24% в результате конденсации 3-(1-адамантил)-3-оксопропаналя (**10**) с тиомочевинной и бензальдегидом.



## 1.2. Циклизация 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов в 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидины

Наиболее простой метод синтеза тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов заключается в нагревании 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов **2a-m** с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в течение 30 минут без растворителя при 110°C. Продуктов циклизации по N1 (7*H*-изомеров) обнаружено не было. Одним из возможных объяснений селективности ацилирования *S*-замещённых тетрагидропиримидинов **12a-m** по атому азота N3 является стабилизация продукта за счёт сопряжения двух двойных связей пиримидинового цикла, что было подтверждено расчётами методом B3LYP/6-31G(d) изомерных 5*H*- и 7*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов: 6-ацетил-7-метил-5-фенил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-он оказался устойчивее своего 7*H*-изомера на 27.7 кДж/моль.



№ соединения	Ar	R	Выход, %
<b>13a</b>	Ph	OEt	52
<b>13b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	38
<b>13c</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	83
<b>13d</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OEt	56
<b>13e</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	55
<b>13f</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	77
<b>13g</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	80
<b>13h</b>	Ph	Me	94
<b>13i</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	37
<b>13j</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	51
<b>13k</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	47
<b>13l</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	55
<b>13m</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	40
<b>13n</b>	4-НО-3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OEt	61
<b>13o</b>	Ph	Ph	74

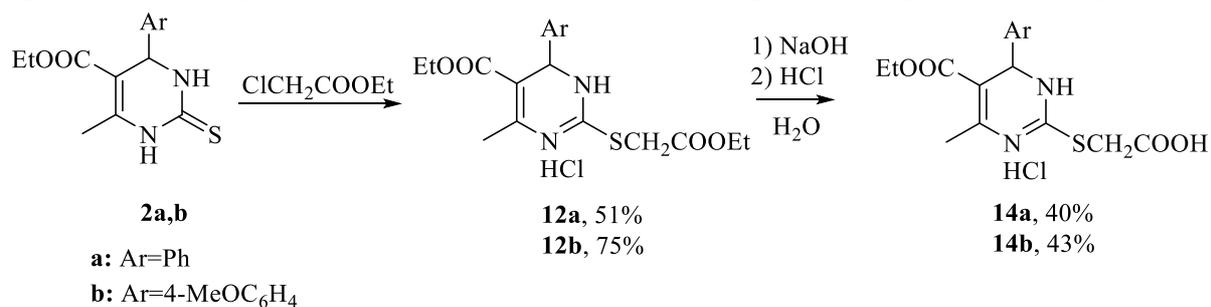
Выходы тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **13a-m** составили 40-94%. Вероятно, на препаративный выход оказывает влияние как природа заместителей в ароматическом кольце при атоме С5, так и растворимость полученных тиазолопиримидинов.

Исследование реакции 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов **2a-d,h-k,p** с этилхлорацетатом показало, что при невысокой температуре (60°C) идёт алкилирование по атому серы с образованием соответствующих *S*-алкилпроизводных **12a-d,h-k,p**, которые впервые были выделены в виде гидрохлоридов.

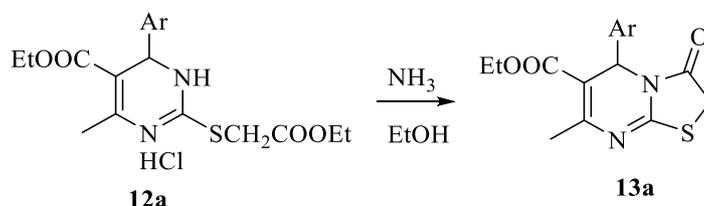
№ соединения	Ar	R	Выход, %
<b>12a</b>	Ph	OEt	51
<b>12b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	75
<b>12c</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	51
<b>12d</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OEt	81
<b>12h</b>	Ph	Me	94
<b>12i</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	37
<b>12j</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	51
<b>12k</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	47
<b>12p</b>	Ph	1-Ad	22

Алкилпроизводные **12a-m** циклизуются по атому N3 при повышении температуры, что приводит к 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинам **13a-m**.

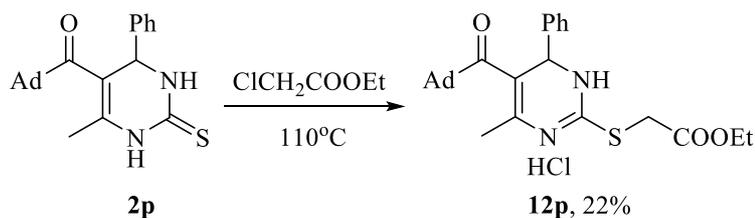
При обработке полученных *S*-этоксикарбонилметилпроизводных **12a,b** водной щёлочью происходит гидролиз сложноэфирной группы с образованием сульфанилуксусных кислот **14a,b**. Интересно отметить, что сложноэфирная группа в 5-ом положении пиримидинового цикла остаётся незатронутой, а проведение гидролиза в более жёстких условиях приводит к распаду гетероцикла.



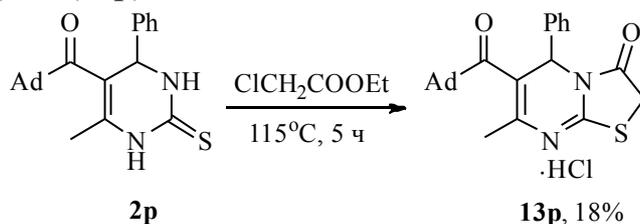
Обработка гидрохлорида дигидропиримидина **12a** спиртовым раствором аммиака при комнатной температуре приводит к 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-ону **13a** с количественным выходом. По-видимому, циклизация дигидропиримидина **12a** в соответствующий тиазолопиримидин катализируется основаниями, и остановить реакцию пиримидин-2-тиона **2a** с этилхлорацетатом на стадии алкилирования удаётся лишь благодаря образованию гидрохлорида продукта алкилирования.



При проведении реакции при температуре выше  $100^\circ\text{C}$  с адамантилзамещенным пиримидин-2-тионом **2p** был выделен лишь продукт *S*-алкилирования. Образование алкилированного производного подтверждается наличием сигнала протона при атоме азота в области 12.23 м.д. и двух дублетов атомов водорода метиленовой группы, связанной с атомом серы, при 4.23 и 4.70 м.д.



При более длительном нагревании (в течение 5 ч) при  $115^\circ\text{C}$  был получен целевой продукт - 6-(1-адамантоил)-7-метил-5-фенил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-он (**13p**).



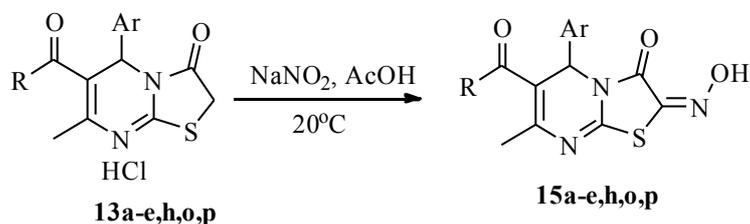
## 2. Химические свойства 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов

### 2.1. Нитрозирование 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов

Реакция нитрозирования в ряду 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов не изучена, в литературе отсутствуют сведения по нитрозированию конденсированных тиазолидиноновых систем. С целью получения гидроксиминопроизводных нами было проведено нитрозирование различных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов действием нитрита натрия в уксусной кислоте. Реакция нитрозирования 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов **13a-e,h,o,p** протекает селективно по метиленовой группе и приводит к образованию единственного продукта – 2-(гидроксимино)-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **15a-e,h,o,p**. Полученные соединения выделены в виде свободных оснований, вероятно, вследствие пониженной основности по сравнению с исходными тиазолопиримидинами. Реакция протекает с выходом от 63 до 86%.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  гидроксиминопроизводных **15** присутствует лишь один набор сигналов, что свидетельствует в пользу образования одного

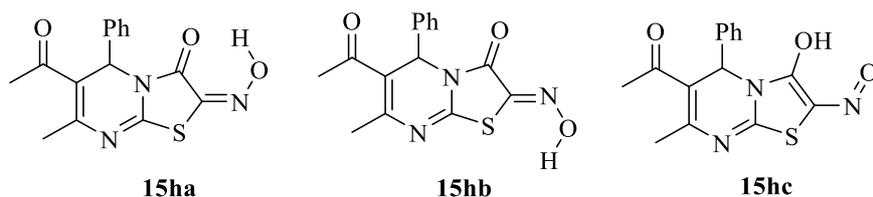
изомера из двух возможных относительно связи C=N. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнал атома углерода C-2 сдвигается в слабое поле по сравнению с сигналом соответствующего атома углерода в исходном соединении (33.0–34.5 м.д.) и проявляется при 143.0–150.9 м.д.



№ соединения	Ar	R	Выход, %
<b>15a</b>	Ph	OEt	70
<b>15b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	66
<b>15c</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	66
<b>15d</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OEt	60
<b>15e</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	86
<b>15h</b>	Ph	Me	63
<b>15o</b>	Ph	Ph	75
<b>15p</b>	Ph	Ad*	71

\* Ad – 1-адамантил

Квантово-химические расчёты модельной структуры **15hc** на уровне RHF/MINI подтвердили большую устойчивость оксиимино-формы по сравнению с нитрозо-енольным таутомером. Дальнейшая оптимизация геометрии с функционалом B3LYP в расширенном базисе (6-311++G(d,p)) приводит только к структуре оксима **15ha**. Согласно расчётам на уровне B3LYP/6-311++G(d,p), *E*-изомер **15ha** устойчивее *Z*-изомера **15hb** на 15.7 кДж/моль, вероятно, вследствие образования водородной связи с атомом кислорода соседней карбонильной группы.

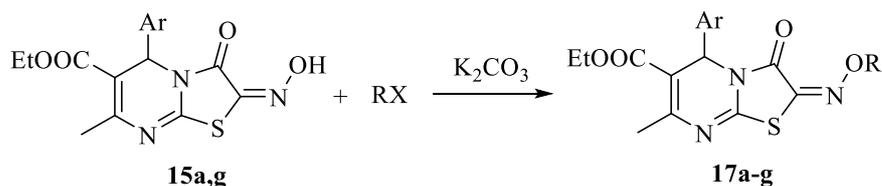


## 2.2. Алкилирование 2-(оксиимино)тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов

Для исследования реакции алкилирования был выбран этил-2-(гидроксиимино)-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (**15a**) как наиболее типичный представитель данного класса соединений.

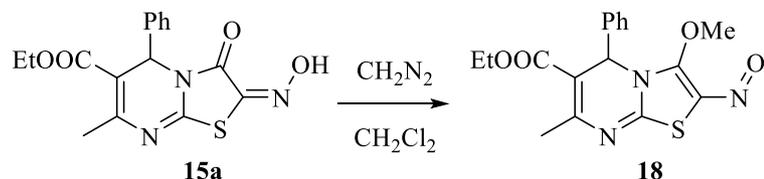
Алкилирование оксиимины **15a** алкилгалогенидами или диметилсульфатом в присутствии карбоната калия идёт по атому кислорода гидроксииминогруппы, и образуются соответствующие алкоксиимины **17a-g**. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнал атома углерода карбонильной группы тиазолидинового цикла практически не

меняет своего положения по сравнению с соответствующим сигналом исходного соединения **15a** (159.9 м.д.), проявляясь в узком интервале 159.1–159.6 м.д. Сигнал атома углерода иминогруппы несколько сдвигается в сторону слабого поля с 150.9 м.д. в **15a** до 151.0–151.6 м.д. в **17a-g**.



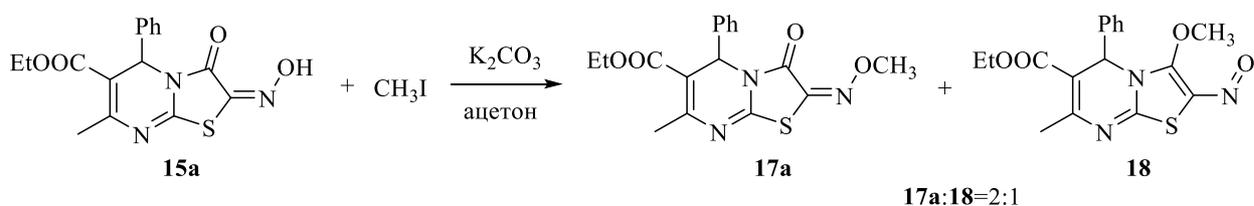
№ соединения	Ar	R	RX	Выход, %
<b>17a</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	34
<b>17b</b>	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	EtBr	40
<b>17c</b>	Ph	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	<i>i</i> -PrBr	34
<b>17d</b>	Ph	PhCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub> Cl	40
<b>17e</b>	Ph	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	40
<b>17f</b>	Ph	CH <sub>2</sub> COOEt	ClCH <sub>2</sub> COOEt	43
<b>17g</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> COOEt	ClCH <sub>2</sub> COOEt	49

В реакции гидроксимины **15a** с диазометаном был выделен этил-7-метил-3-метокси-2-нитрозо-5-фенил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (**18**). В структуре **18** сигнал атома углерода, связанного с метоксигруппой (151.3 м.д.), смещен в сторону сильного поля по сравнению с сигналом атома углерода карбонильной группы тиазолидинового цикла (159.9 м.д.) исходного тиазолопиримидина **15a**; сигнал атома углерода, связанного с нитрозогруппой (139.2 м.д.) смещен в сторону сильного поля по сравнению с сигналом атома углерода иминогруппы соединения **15a** (150.9 м.д.).



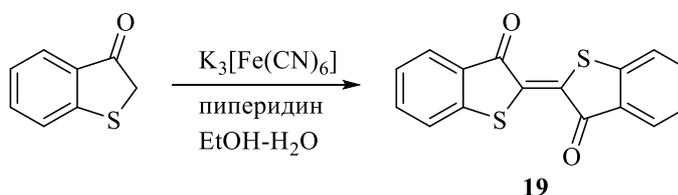
Реакция, вероятно протекает через протонирование диазометана оксимом с образованием катиона метилдиазония, который далее реагирует с атомом кислорода с выделением молекулы азота и образованием *O*-метильного производного.

Реакция оксимины **15a** с йодметаном приводит к смеси двух метилированных соединений **17a** и **18** в соотношении 2:1 по данным спектра ЯМР <sup>1</sup>H. Сигналы метинового протона пиримидинового цикла соединений **17a** (6.17 м.д.) и **18** (6.07 м.д.) достаточно хорошо разделены в спектре, в то время как сигналы протонов метильных групп практически совпадают. При взаимодействии этил-2-(гидроксиимино)-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата (**15a**) с диметилсульфатом получен метоксиимин **17a**, а продукт алкилирования по атому кислорода карбонильной группы **18** не обнаружен.

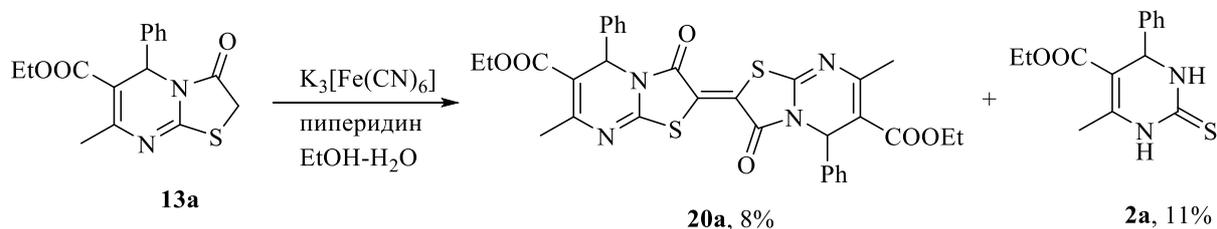


### 2.3. Исследование реакции димеризации тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов

Одним из интересных направлений химии гетероциклических метиленактивных соединений является окислительная димеризация. В 1906 г. Фридлендер впервые использовал  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  в присутствии пиперидина для окисления 1-бензотиофен-3(2*H*)-она с получением тиоиндиго **19**.



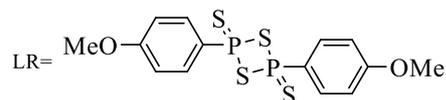
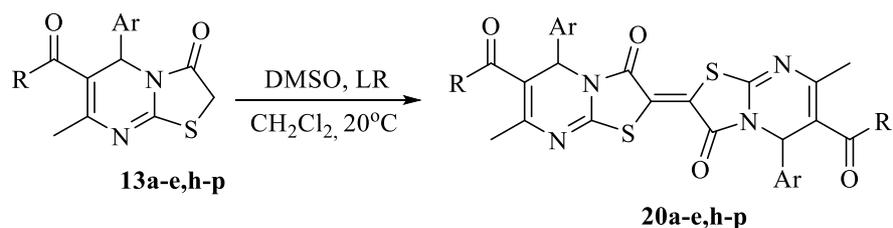
Окисление тиазолопиримидина **13a** в данных условиях приводит к образованию этил-2(*E*)-2-[7-метил-3-оксо-5-фенил-6-(этоксикарбонил)-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2(3*H*)-илиден]-7-метил-3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата (**20a**) и 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тиона **2a** с низким выходом.



С целью повышения выхода и предотвращения раскрытия тиазолидинового цикла в качестве растворителя и окислителя был выбран ДМСО. Тиазолопиримидин **13a** оказался стабилен в различных окислительных системах: ДМСО- $\text{P}_2\text{O}_5$ , ДМСО-уксусный ангидрид, ДМСО-ДЦК, ДМСО- $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Нами найдено, что при взаимодействии тиазолопиримидина **13a** с реагентом Лоуссона в ДМСО при комнатной температуре с небольшим выходом образуется димерный продукт **20a**. При проведении реакции в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  выход удалось повысить до 40%. Реагент Лоуссона не вступает в реакцию с ДМСО в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре. Начало реакции наблюдается лишь при смешивании всех трех компонентов, при этом раствор мгновенно окрашивается в красный цвет и становится насыщенно-красным спустя 2 часа.

Реагент Лоуссона широко используется для тионирования карбонильных соединений, но тионирование карбонильной группы тиазолопиримидина не

наблюдалось ни при каких условиях. Реакция окислительной димеризации идёт также в присутствии  $P_4S_{10}$  вместо реагента Лоуссона, но с меньшим выходом.



№ соединения	Ar	R	Выход, %
<b>20a</b>	Ph	OEt	40
<b>20b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	48
<b>20c</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	32
<b>20d</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OEt	48
<b>20e</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	46
<b>20h</b>	Ph	Me	46
<b>20i</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	34
<b>20j</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	48
<b>20k</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	36
<b>20l</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	36
<b>20m</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	50
<b>20n</b>	4-HO-3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OEt	38
<b>20o</b>	Ph	Ph	36
<b>20p</b>	Ph	Ad	30

В спектре ЯМР  $^1H$  полученных соединений **20a-e,h-p** отсутствуют сигналы протонов метиленовой группы тиазолопиримидина. В спектрах ЯМР  $^{13}C$  исчезает характерный сигнал атома углерода метиленовой группы тиазолидинового фрагмента при 32 м.д. и появляется сигнал четвертичного атома углерода при 120-125 м.д.

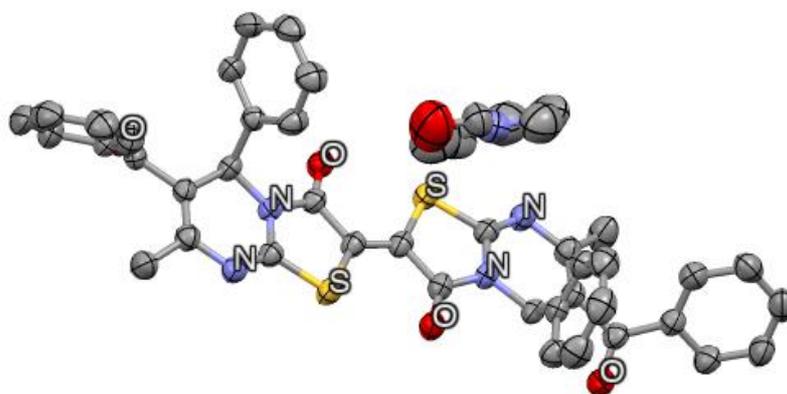


Рис. 2. Молекулярная структура *цис*-изомера соединения **20o**

Методом рентгеноструктурного анализа была установлена структура димера **20o**. Это соединение даёт два типа кристаллов - оранжевые пластины и красные призмы. Первые представляют собой *мезо*-форму (рис. 3), а вторые – рацемат (рис. 2).

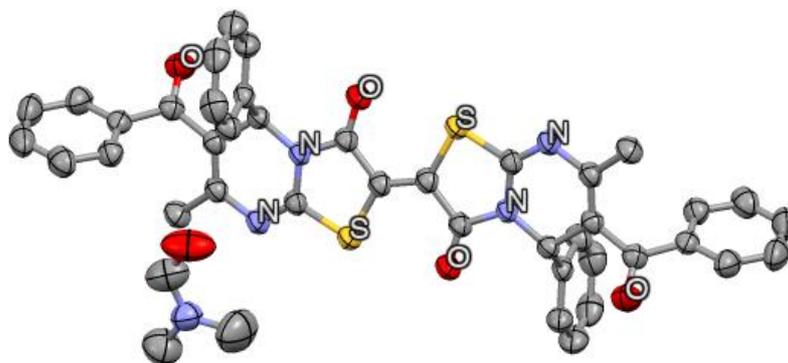
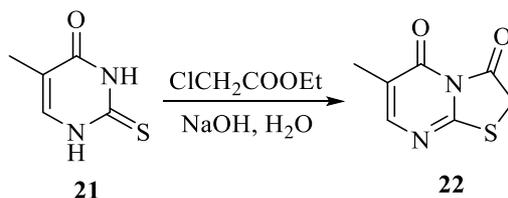
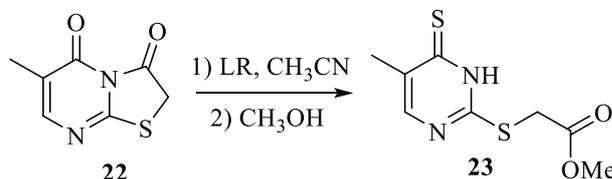


Рис. 3. Молекулярная структура *транс*-изомера соединения **20o**

Для тионирования карбонильной группы тиазолопиримидина в качестве аналога 7-метил-3-оксо-5-арил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов **13a-p** был выбран 6-метил-2*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3,5-дион (**22**), полученный при действии этилхлорацетата на 5-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-он (2-тиотимин) **21** в водном растворе NaOH при комнатной температуре в течение 72 часов.



При нагревании тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3,5-диона **22** с реагентом Лоуссона в ацетонитриле происходит тионирование карбонильной группы пиримидинового фрагмента, а не тиазолидинового, как ожидалось. Кроме того, при перекристаллизации из метанола происходит раскрытие тиазолидинового цикла по связи C–N с образованием метил-2-[(5-метил-6-тиоксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)тио]ацетата (**23**).



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **23** присутствуют сигналы протонов метоксигруппы при 3.61 м.д., сигнал протона NH-группы проявляется в слабopольной области при 14.04 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнал углерода тиокарбонильной группы проявляется в слабом поле при 185.1 м.д. Для атома

углерода тиокарбонильной группы наблюдается два кросс-взаимодействия с протонами метильной группы и протоном при С6 (рис. 4). Это свидетельствует о том, что тионирование протекает по карбонильной группе пиримидинового цикла. Корреляция протона при С6 наблюдается с атомом углерода тиокарбонильной группы, а также с атомами углерода С5 и С2. Протоны метиленовой группы взаимодействуют с атомом углерода С-2 и атомом углерода карбонильной группы.

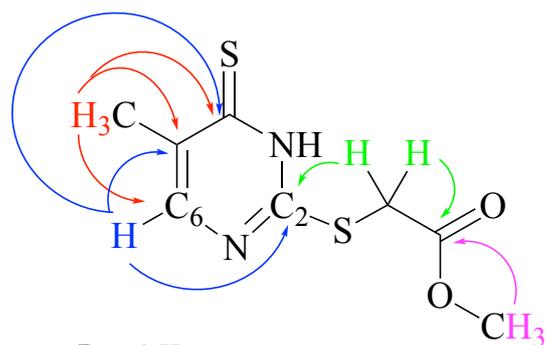
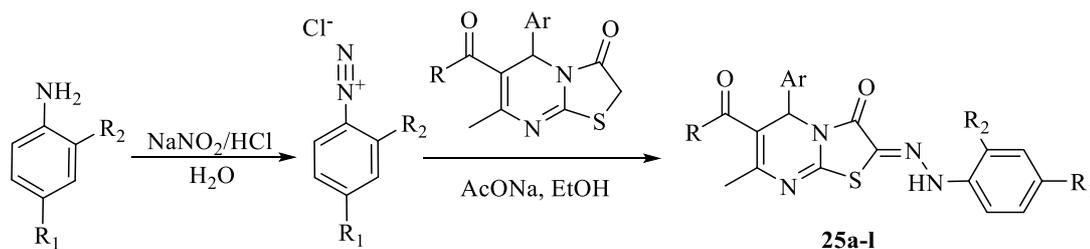


Рис. 4. Некоторые гетероядерные корреляции в спектре НМВС  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  соединения **23**

#### 2.4. Синтез 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов

Нами была проведена реакция тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2-онов **13** с ароматическими солями диазония по известной методике, что позволило значительно расширить ряд 2-(2-арилгидразинилиден)-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов **25a-1**.

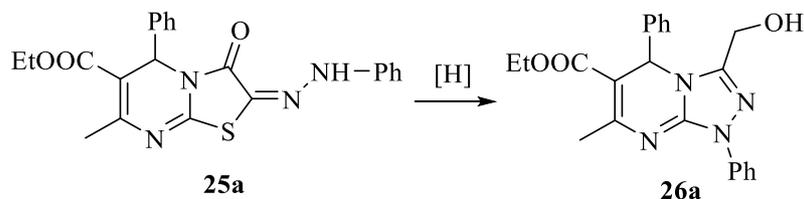


№ соединения	Ar	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %
<b>25a</b>	Ph	OEt	H	H	60
<b>25b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	H	H	59
<b>25c</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	H	H	53
<b>25d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OEt	H	H	66
<b>25e</b>	Ph	Me	H	H	51
<b>25f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	H	H	53
<b>25g</b>	Ph	OEt	NO <sub>2</sub>	H	48
<b>25h</b>	Ph	OEt	H	Me	45
<b>25i</b>	Ph	Me	H	Me	47
<b>25j</b>	Ph	Me	Br	H	46
<b>25k</b>	Ph	Ph	NO <sub>2</sub>	H	52
<b>25l</b>	Ph	Ph	Br	H	44

О прохождении реакции свидетельствует присутствие в ИК спектре полосы поглощения валентных колебаний в области 3469-3188 см<sup>-1</sup>, характерной для NH группы. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  атом углерода группы C=N резонирует в области 114.9-126.3 м.д. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  наблюдаются сигналы как тиазоло[3,2-*a*]пиримидинового фрагмента, так и ароматического кольца анилина, что свидетельствует в пользу образования гидразонов.

## 2.5. Исследование реакции восстановления 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов

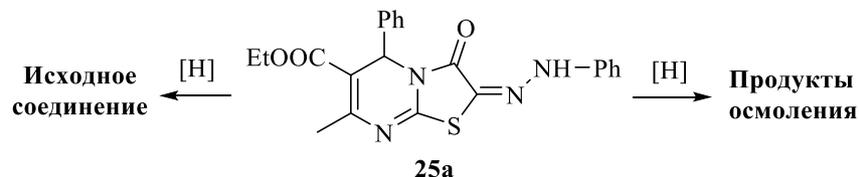
Химические свойства 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-диона практически не изучены. С целью синтеза новых гетероциклических систем нами было проведено восстановление этил-7-метил-3-оксо-5-фенил-2-(2-фенилгидразинилиден)-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксилата (**25a**) эквимольным количеством цинка в уксусной кислоте. В результате с низким выходом (8%) был выделен этил-3-(гидроксиметил)-7-метил-1,5-дифенил-1,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-карбоксилат (**26a**). Ранее гетероциклическая система [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидина была синтезирована только циклизацией труднодоступных 2-гидразинил-1,6-дигидропиримидинов действием сероуглерода, бензоилхлорида, муравьиной кислоты, этилхлорформиата, а также ароматического альдегида с последующим окислением соответствующего гидразона. Триазоло[4,3-*a*]пиримидин с гидроксиметильной группой в 3-м положении получен впервые:



[H]=Zn, AcOH;  
NaBH<sub>4</sub>, EtOH

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H полученного соединения **26a** сигналы протонов метиленовой группы обнаруживаются при 4.17 м.д. и 4.42 м.д. в виде двух дублетов. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигнал четвертичного атома углерода C3 триазольного фрагмента проявляется при 159.0 м.д.

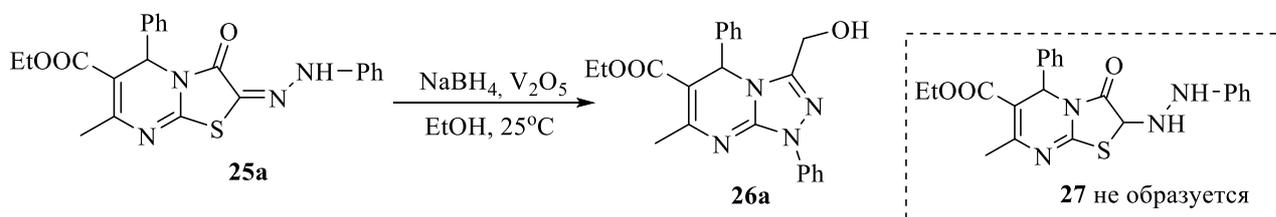
В связи с низким выходом продукта и значительной сложностью его выделения необходимо было оптимизировать условия проведения синтеза. При попытке восстановить **25a** цинком в различных условиях образовывались лишь продукты осмоления. Другие восстановительные системы (см. схему ниже) приводили к выделению исходного гидразона **25a** или к продуктам осмоления.



[H]=NaBH<sub>4</sub> (0.5-5 экв.), 25°C;  
NaBH<sub>4</sub>, LiCl, ТГФ;  
NaBH<sub>4</sub>, MoO<sub>3</sub>, EtOH;  
NaBH<sub>4</sub>, EtOH, AcOH;  
NaBH<sub>4</sub>, ДМФА, AcOH

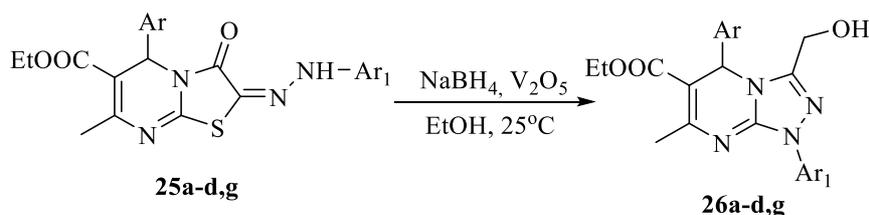
[H]=LiAlH<sub>4</sub>, ТГФ;  
Ra-Ni, NaBH<sub>4</sub>, NaOH, MeOH;  
NaBH<sub>4</sub> (изб.), EtOH, Δ;  
NaBH<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N, ТГФ

Повысить выход триазоло[4,3-*a*]пиримидина **26a** удалось при применении четырёхкратного мольного избытка боргидрида натрия и использовании оксида ванадия(V) в качестве катализатора. Реакцию проводили в этаноле при комнатной температуре в течение 72 ч. При взаимодействии оксида ванадия(V) и боргидрида натрия образуются, по-видимому, соединения ванадия(III), которые являются сильными восстановителями.



В ходе реакции не удалось выделить соответствующий гидразин **27**, так как, вероятно, он не стабилен и сразу подвергается гетероциклизации.

В результате восстановления 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов **25a-d,g** боргидрид натрия в присутствии оксида ванадия(V) был получен ряд 3-(гидроксиметил)триазоло[4,3-*a*]пиримидинов **26a-d,g**.



№ соединения	Ar	Ar <sub>1</sub>	Выход, %
<b>26a</b>	Ph	Ph	68
<b>26b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	77
<b>26c</b>	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	71
<b>26d</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	77
<b>26g</b>	Ph	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	49

В ИК спектрах 1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов **26a-d,g** в области 3435-3232 см<sup>-1</sup> присутствуют полосы поглощения, отвечающие колебаниям ОН-группы. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сигналы протонов метиленовой группы, связанной с триазольным фрагментом, наблюдаются в виде двух дублетов в области 4.15-4.56 м.д., в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C сигнал

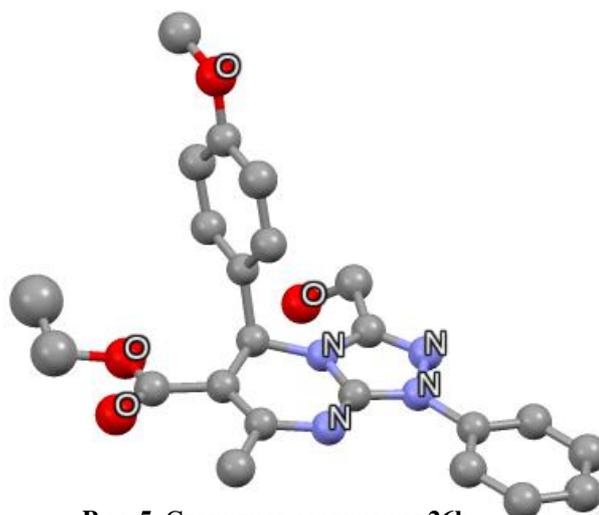
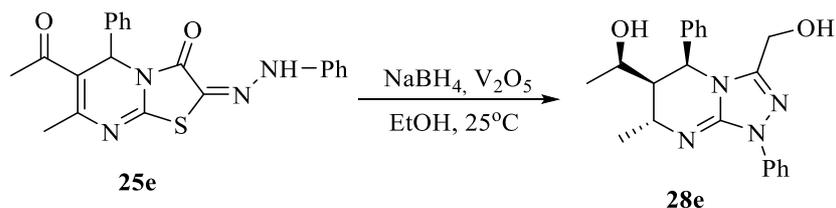


Рис. 5. Структура соединения **26b**

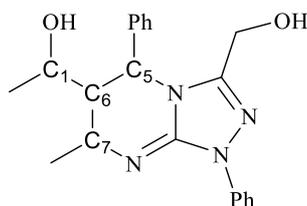
соответствующего углерода находится в области 55.6-55.8 м.д. Структура соединения **26b** подтверждена методом рентгеновской дифракции на монокристалле, выращенном из этилацетата.

При восстановлении 6-ацетил-7-метил-3-оксо-5-фенил-2-(2-фенилгидразинилиден)-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина (**25e**) боргидридом натрия в присутствии оксида ванадия(V) образуется сложная смесь продуктов. Проведение реакции при пониженной температуре не привело к получению индивидуального соединения или к более простой смеси веществ. Предположительно, восстанавливается как гидразоновый фрагмент с последующей гетероциклизацией, так и ацетильная группа, что приводит к смеси продуктов.

При использовании семикратного мольного избытка боргидрида натрия с оксидом ванадия(V) было выделено индивидуальное вещество с выходом 44%, в ИК спектре которого присутствует полоса поглощения валентных колебаний в области 3348 см<sup>-1</sup>, характерная для ОН группы. Вероятно, продуктом реакции восстановления гидразона **25e** является 1-(1-гидроксиметил)-7-метил-1,5-дифенил-1,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-ил)этан-1-ол (**28e**).



В спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигналы атомов С6 и С7 триазоло[4,3-*a*]пиримидина **28e** сдвигаются в сильное поле и проявляются при 47.1 и 48.6 м.д. соответственно. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H сигналы атомов водорода при С6 и С7 проявляются при 1.99-2.05 м.д. и 3.60-3.65 м.д. соответственно. Также в спектре ЯМР <sup>13</sup>C отсутствует сигнал атома углерода карбонильной группы в области 197.3 м.д., но обнаруживается сигнал метинового атома углерода при 64.3 м.д., которому в протонном спектре соответствует сигнал протона в виде мультиплета в области 4.31-4.36 м.д. В соединении **28e** четыре атома углерода являются асимметрическими, следовательно, возможно образование смеси диастереомеров. Единственный набор сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C свидетельствует об образовании одного диастереомера. Вероятно, получается (1*RS*)-1-((5*SR*,6*RS*,7*RS*)-(1-гидроксиметил)-7-метил-1,5-дифенил-1,5,6,7-тетрагидро[1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-ил)этан-1-ол **28e**.



Относительные энергии диастереомеров 28e (MFF94s)

C <sub>1</sub> C <sub>5</sub> C <sub>6</sub> C <sub>7</sub>	Ph	Et(OH) (при C1)	Me (при C7)	E (кДж/моль)
<i>RRRR/SSSS</i>	<i>e</i> *	<i>e</i>	<i>e</i>	115.05
<i>RRRS/SSSR</i>	<i>e</i>	<i>e</i>	<i>a</i>	103.53
<i>RRSR/SSRS</i>	<i>a</i> *	<i>e</i>	<i>a</i>	112.76
<i>RRSS/SSRR</i>	<i>a</i>	<i>e</i>	<i>e</i>	113.23
<b><i>RSRR/SRSS</i></b>	<b><i>a</i></b>	<b><i>e</i></b>	<b><i>e</i></b>	<b>99.50</b>
<i>RSRS/SRSR</i>	<i>a</i>	<i>e</i>	<i>a</i>	118.68
<i>RSSR/SRRS</i>	<i>e</i>	<i>e</i>	<i>a</i>	111.95
<i>RSSS/SRRR</i>	<i>e</i>	<i>e</i>	<i>e</i>	113.43

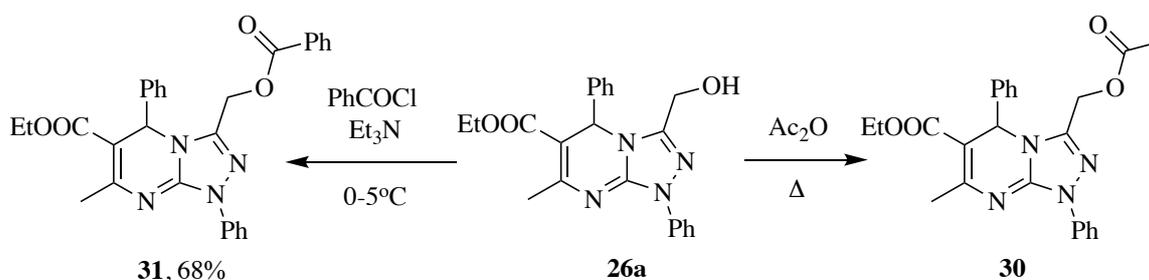
\**e* – псевдоэкваториальное расположение заместителя; *a* – псевдоаксиальное

Это можно объяснить тем, что фенильный заместитель находится в псевдоаксиальном положении и блокирует подход реагента с одной стороны пиримидинового цикла. При этом после восстановления заместители при C6 и C7 оказываются в псевдо-экваториальном положении, что соответствует указанной выше конфигурации диастереомера. Согласно расчётам методом молекулярной механики с использованием силового поля MMFF94s, данный диастереомер обладает наименьшей энергией.

## 2.6. O-Ацилирование этил-3-(гидроксиметил)-7-метил-1,5-дифенил-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-карбоксилата

Благодаря наличию гидроксиметильной группы в структуре синтезированных триазоло[4,3-*a*]пиримидинов, возможно проведение реакций с ацилирующими агентами. Так, при взаимодействии этил-3-(гидроксиметил)-7-метил-1,5-дифенил-1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидин-6-карбоксилата **26a** с уксусным ангидридом был получен продукт O-ацилирования **30** с выходом 64%. Образование ацетильного производного подтверждается наличием сигналов метильной группы в области 20.6 м.д. и сигнала атома углерода карбонильной группы при 169.8 м.д. в спектре ЯМР <sup>13</sup>C. Синглет при 2.05 м.д., соответствующий протонам метильной группы, появляется в спектре ЯМР <sup>1</sup>H, а синглет, соответствующий протону гидроксильной группы, отсутствует.

В результате взаимодействия 3-(гидроксиметил)триазоло[4,3-*a*]пиримидина **26a** с хлористым бензоилом при пониженной температуре получено соответствующее бензоилированное производное **31**.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Найден способ получения этил(1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанилацетатов нагреванием 4-арил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты при 60°C и показано, что они легко превращаются в тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-оны.
2. Установлено, что нитрозирование тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов приводит к 2-(гидроксиимино)тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онам, существующим, согласно квантово-химическим расчетам и данным спектроскопии ЯМР, в виде *E*-изомеров. Найдено, что при алкилировании 2-(гидроксиимино)-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов образуются соответствующие 2-алкоксииминопроизводные; реакция с диазометаном приводит к продукту метилирования по атому кислорода карбонильной группы тиазолинового цикла, а реакция с иодметаном даёт смесь двух *O*-метилированных продуктов.
3. Предложен новый окислительный реагент на основе ДМСО и реагента Лоуссона, который окисляет 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-оны до димеров – 2(*E*)-[7-метил-3-оксо-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2(3*H*)-илиден]-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов.
4. Получен ряд новых гидразонов на основе производных 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Впервые найдено, что при восстановлении 2-арилгидразонов тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-2,3-дионов боргидридом натрия в этаноле в присутствии оксида ванадия(V) образуются 1,5-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидины.

**Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях**

***Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК***

1. Ширяев, А.К. Алкилирование тетрагидропиримидин-2-тионов этилхлорацетатом / А.К. Ширяев, Н.Г. Колесникова, Н.М. Кузнецова, **Е.А. Лашманова** // *Химия гетероцикл. соед.* – 2013. – Т.49. - № 11. – С. 1812-1817.
2. **Лашманова, Е.А.** Нитрозирование 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)-онов / А.К. Ширяев, **Е.А. Лашманова** // *Химия гетероцикл. соед.* – 2015. – Т.51. - № 4. – С. 377-380.

3. **Lashmanova, E.A.** Synthesis of adamantylated pyrimidines using the Biginelli reaction / **E.A. Lashmanova**, V.B. Rybakov, A.K. Shiryayev // *Synthesis*. – 2016. – Vol.48. – № 22. – P. 3965-3970.
4. **Лашманова, Е.А.** Алкилирование 2-(гидроксиимино)-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3(2*H*)онов / **Е.А. Лашманова**, В.С. Ларина, А.К. Ширяев // *Журн. орг. химии*. – 2017. – Т.53. - № 8. – С. 1233-1236.
5. **Lashmanova, E.A.** Oxidation of thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-3(2*H*)-ones with DMSO and Lawesson's reagent/ **E.A. Lashmanova**, A.I. Kirdyashkina, P.A. Slepukhin, A.K. Shiryayev // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – Vol.59. – № 12 – P. 1099-1103.

### *Тезисы докладов и материалы конференций*

6. **Лашманова, Е.А.** Синтез 5-ацетил-тетрагидропиримидин-2-тионов / **Е.А. Лашманова**, А.К. Ширяев // В сб. тез. докл. Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тезисы докладов XXV Российской молодежной научной конференции, посвященной 95-летию основания Уральского университета. Екатеринбург, 2015. – С. 409-410.
7. **Лашманова, Е.А.** Синтез адамантилзамещенных тетрагидропиримидинтионов / **Е.А. Лашманова**, А.К. Ширяев // В сб. тез. докл. International congress of heterocyclic chemistry "KOST-2015". Москва, 2015 г. – С. 460.
8. **Лашманова, Е.А.** Оксииминопроизводные 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидина / **Е.А. Лашманова**, А.К. Ширяев // В сб. тез. докл. Успехи синтеза и комплексообразования. Тезисы докладов I всероссийской молодежной школы-конференции. Москва, 2016. – С. 141.
9. **Лашманова, Е.А.** Синтез 6-адамантил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов / **Е.А. Лашманова**, А.К. Ширяев // В сб. тез. докл. Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Фундаментальные проблемы химической науки. Екатеринбург, 2016. – Т.1. -С.245.
10. **Лашманова, Е.А.** Синтез *S*-замещенных 1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2-тионов / **Е.А. Лашманова**, А.К. Ширяев // В сб. тез. докл. Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тезисы докладов XXVII Российской молодежной научной конференции, посвященной 175-летию со дня рождения профессора Н.А. Мешуткина. Екатеринбург, 2017. – С. 456-457.
11. **Лашманова, Е.А.** Синтез димера 5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина / **Е.А. Лашманова**, В.Д. Власова, А.К. Ширяев // В сб. тез. докл. Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тезисы докладов XXVIII Российской молодежной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.А. Кузнецова. Екатеринбург, 2018. – С. 425.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета Д 212.217.05  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»  
(протокол № 8 от 16 октября 2018 г.)  
Заказ № \_\_\_\_\_. Тираж 100 экз.

Формат 60x84/16. Отпечатано на ризографе.

---

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»  
Отдел типографии и оперативной печати  
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244