

WOJSKOWA AKADEMIA MEDYCZNA
ZAKŁAD CHEMII INSTYTUTU NAUK PODSTAWOWYCH

Krzysztof TURSKI

NOWE POCHODNE TIAZOLO[3,2-a]PIRYMIDYNY -
POTENCJALNE IMMUNOMODULATORY

Praca przedstawiona
Radzie Wydziału Chemicznego
Politechniki Łódzkiej
celem uzyskania stopnia
doktora nauk chemicznych.

Promotor:

Prof.dr hab. Marcin DRAMIŃSKI

ŁÓDŹ 1992



3362/R

D₅ - 103/93

Panu Prof. Marcinowi Dramińskiemu
dziękuję za wskazanie tematu niniejszej
pracy, wielką życzliwość jaką otaczał
mnie w trakcie jej realizacji oraz
całokształt opieki naukowej.

Panu Dr Karolowi Kociołkowi
dziękuję za pomoc w obliczeniach energii
układów konformacyjnych.

Mojemu przyjacielowi,
Mgr Andrzejowi Trafalskiemu
dziękuję za wykonanie chromatogramów
gazowych acetalu β -ketoestrów.

Autor

W P R O W A D Z E N I E

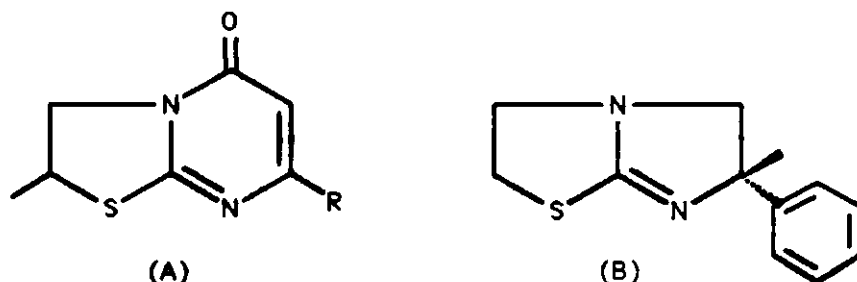
Otrzymywanie coraz to nowych związków o spodziewanej aktywności biologicznej jest jednym z ważniejszych zadań stawianych chemikom organikom całego świata. Pomimo, że początki nowoczesnej chemoterapii sięgają lat trzydziestych, a do chwili obecnej ludzkość dysponuje tysiącami leków syntetycznych to jednak dla wielu jednostek chorobowych nie znaleziono skutecznych metod leczenia. Pomimo współpracy specjalistów wielu dziedzin w celu znalezienia zależności między budową związku a jego aktywnością biologiczną, substancje czynne są najczęściej odkrywane przypadkowo, a nie na zasadzie racjonalnego projektowania ich struktury chemicznej o pożądanym działaniu. Najbardziej powszechnym sposobem postępowania jest synteza serii związków będących analogami strukturalnymi leków wprowadzonych już do chemoterapii, a następnie poddanie ich badaniom biologicznym, które weryfikują ich przydatność. Działanie takie, aczkolwiek bardzo pracochłonne, prowadzić może do poprawy własności farmakologicznych leku dotychczasowego: rozszerzenia spektrum jego działania czy zmniejszenia jego toksyczności, w najlepszym zaś razie do znalezienia leku nowego.

W Zakładzie Chemii Instytutu Nauk Podstawowych Wojskowej Akademii Medycznej od wielu lat realizowane są badania mające na celu otrzymanie nowych związków o potencjalnym działaniu biologicznym. W większości przypadków związki te są modyfikowanymi komponentami kwasów nukleinowych takimi jak: zasady pirymidynowe, ich nukleozydy i nukleotydy.

Celem niniejszej pracy, stanowiącej fragment tych badań,

było otrzymanie nowych pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny o spodziewanej aktywności wobec układu immunologicznego.

Punktem wyjściowym do opracowania tego tematu było zwrócenie uwagi na analogie strukturalne pomiędzy pochodnymi tiazolo[3,2-a]pirymidyny (A), które zamierzałem otrzymać, a S(-)-6-fenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazolem (B), związkiem występującym jako lek pod nazwą lewamizol.



Przedstawiona praca składa się z części literaturowej, opisu badań własnych, części doświadczalnej i spisu literatury cytowanej. W *części literaturowej* zebrałem najciekawsze dane dotyczące biologicznej aktywności lewamizolu oraz jego analogów a także dokonałem przeglądu metod syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu. *Badania własne* podzieliłem na dwie części. Pierwsza z nich dotyczy syntezy nieopisanych dotąd 3N-allylo-6-alkilo- oraz 3N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli ze szczególnym uwzględnieniem selektywności reakcji prowadzących do ich otrzymania. W drugiej części przedstawiłem wyniki badań związanych z otrzymaniem nowych pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny na drodze izomeryzacji odpowiednich 3N-allylo-2-tiouracyli. W *części doświadczalnej* umieściłem przepisy preparatywne otrzymywania substancji pomocniczych, syntez zasadniczych oraz podałem pełną charakterystykę wszystkich nowych związków otrzymanych w trakcie realizacji niniejszej pracy.

SPIS TREŚCI.

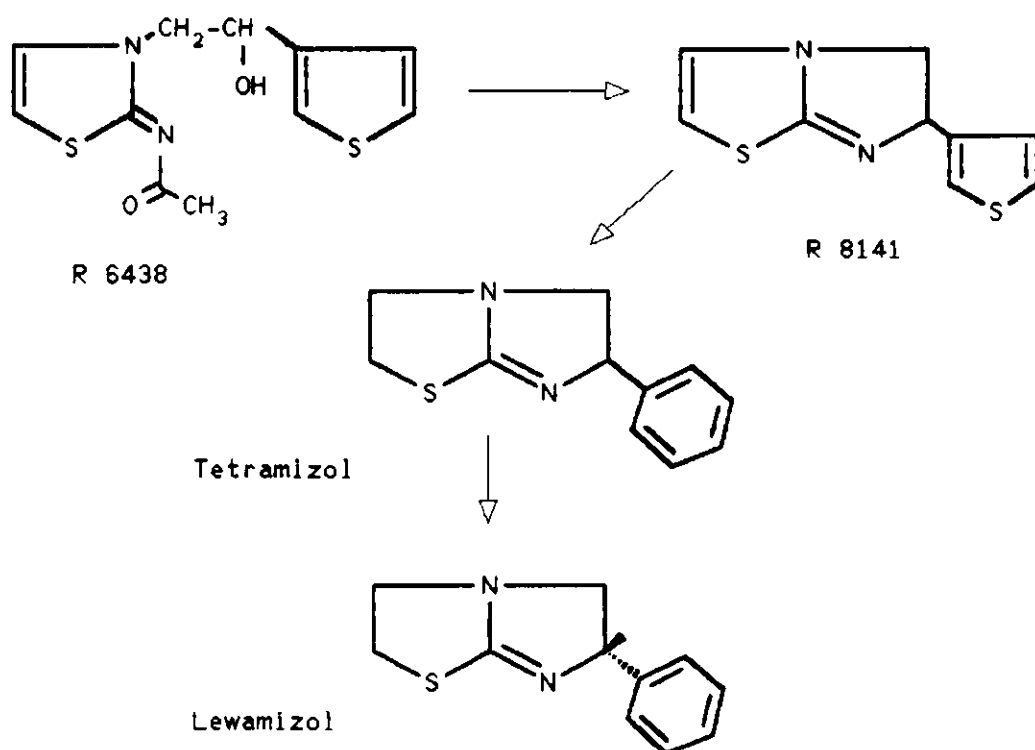
I.	Charakterystyka lewamizolu i jego analogów.	1
II.	Metody syntezy pochodnych tiazolo[3,4-a]pirymidynonu.	10
1.	Charakterystyka pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu.	10
1.1.	Metody syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu na drodze cyklizacji pierścienia pirymidyny.	11
1.2.	Metody syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu na drodze cyklizacji pierścienia dihydrotiazolu.	15
III.	Badania własne.	20
1.	Wstęp.	20
2.	Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.	22
2.1.	Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu w warunkach kondensacji zasadowej.	22
2.2.	Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli w warunkach katalizy kwasowej.	32
2.2.1.	Synteza acetalu dimetylowych β -ketoestrów.	33
2.2.2.	Charakterystyka acetalu β -ketoestrów przy pomocy protonowego rezonansu magnetycznego.	35
2.2.3.	Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli w warunkach katalizy kwasowej.	37
3.	Charakterystyka pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.	41
3.1.	Spektroskopia w ultrafiolecie.	41
3.2.	Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H .	46
3.3.	Spektroskopia masowa.	50
4.	Synteza pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny.	53
4.1.	Analiza porównawcza pochodnych oksazolo[1,2-c]pirymidyny i tiazolo[3,2-a]pirymidyny.	58
5.	Charakterystyka pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny.	61

5.1. Spektroskopia w ultrafiolecie.	61
5.2. Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H .	64
6. Podsumowanie i wnioski.	66
IV. Część doświadczalna.	69
1. Uwagi ogólne.	69
2. Synteza β -ketoestrów.	70
3. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.	71
3.1. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu w warunkach kondensacji zasadowej.	71
3.1.1. Synteza 3N-allilo-6-alkilo-2-tiouracyli (3a-h).	71
3.1.2. Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3i-o).	78
3.2. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu w warunkach katalizy kwasowej.	82
3.2.1. Synteza 3N-allilo-6-etylo-5-metylo-2-tiouracylu (3j) wg procedury Goto i wsp.	82
3.2.2. Synteza acetalu dimetylowych β -ketoestrów metylowych (reakcja z transestryfikacją).	82
3.2.3. Synteza acetalu dimetylowych β -ketoestrów etylowych.	84
3.2.4. Synteza estru etylowego kwasu 3,3-dietoksypropanowego.	88
3.2.5. Synteza estru etylowego kwasu 3,3-dietoksy-2-metylopropanowego.	89
3.2.6. Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3f,i-p).	90
4. Izomeryzacja pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.	98
4.1. Izomeryzacja 3N-allilo-6-metylo-2-tiouracylu (3a) prowadzona za pomocą 5% HCl.	98
4.2. Synteza 6,7-dialkilo-2,3-dihydro-2-metylo-5H-tiazolo-[3,2-a]pirymidyn-5-onów (16a-p).	100
V. Literatura cytowana.	114

I. CHARAKTERYSTYKA LEWAMIZOLU I JEGO ANALOGÓW.

Lewamizol jako lek przeciwpasożytniczy jest z powodzeniem używany w weterynarii i medycynie od przeszło 25 lat. Historia jego odkrycia¹ sięga wczesnych lat sześćdziesiątych, kiedy to Janssen Research Foundation w Belgii rozpoczęła prace związane z poszukiwaniem nowych leków przeciwpasożytniczych. Strategia tych prac polegała na zsyntetyzowaniu jak największej liczby relatywnie prostych związków heterocyklicznych, których aktywność oceniano na podstawie testów, do których używano zarażone kurczęta. Pierwsze 2721 związków okazało się nieaktywnymi i dopiero następny związek oznaczony symbolem R-6438 w pojedynczej dawce *per os* skutecznie usuwał robaki z układu żołądkowo-jelitowego. Okazało się jednak, że związek ten jest aktywny

SCHEMAT 1. Historia odkrycia lewamizolu.



jedynie w obrębie jednego gatunku. Intensywne badania interdyscyplinarne doprowadziły do znalezienia aktywnego metabolitu związku R 6438, którym okazała się pochodna imidazotiazolu oznaczona symbolem R 8141. Związek ten charakteryzował się wysoką aktywnością i szerokim spektrum działania przeciwpasożytniczego dla wszystkich gatunków zwierząt. Posiadał również dwie wady: ograniczoną stabilność w wodzie oraz wysoki koszt jego otrzymywania. Przeszkody te udało się ominąć dokonując modyfikacji strukturalnych związku R 8141 polegających na usunięciu wiązania podwójnego z pierścienia tiazolu oraz zastąpieniu pierścienia tiofenu podstawnikiem fenylowym. Nowej substancji nadano nazwę tetramizol, który z chemicznego punktu widzenia jest 2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazolo[2,1-b]tiazolem. Kolejne badania pozwoliły ustalić, iż większą aktywność przeciwoznaczającą wykazuje jego lewoskrętny izomer o konfiguracji absolutnej S nazwany lewamizolem.

Kilka lat po wprowadzeniu lewamizolu jako skutecznego leku przeciwpasożytniczego, w połowie lat 60-tych, pojawiają się doniesienia o drugim kierunku jego biologicznej aktywności związanej ze stymulacją układu odpornościowego². W roku 1971 rozpoczęto realizację szerokiego programu badawczego mającego na celu testowanie lewamizolu w tych chorobach ludzi, które są spowodowane lub towarzyszy im upośledzenie komórkowych mechanizmów odpornościowych. Podsumowując wyniki tych badań można określić cztery zasadnicze kierunki efektywnego działania lewamizolu¹:

1. powtarzające się, chroniczne infekcje: skóry, błon śluzowych, oczu, układu oddechowego powodowane zarówno przez wirusy jak

i bakterie,

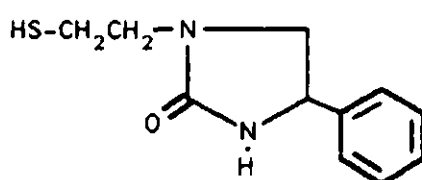
2. powikłania powirusowe tzn. stany powolnego powrotu do zdrowia po przebytych chorobach (np. grypa, odra) charakteryzujące się długim okresem osłabienia fizycznego i psychicznego
3. choroby reumatyczne np. reumatoidalne zapalenie stawów,
4. choroby nowotworowe, w których pomimo pozornie pomyślnych wyników leczenia operacyjnego, radioterapii czy chemoterapii wskaźnik nawrotu choroby jest wysoki.

Szczególnie interesująco przedstawiają się próby wykorzystania lewamizolu w onkologii^{3,4}, zwłaszcza w terapii połączonej z podawaniem cytostatyków. W przypadku nowotworu jelita grubego leczenie skojarzone lewamizolu z 5-fluorouracylem uznano za metodę standardową⁵, która z powodzeniem wyparła stosowanie układów tradycyjnych: leukovoriny czy interferonu z 5-fluorouracylem.

Działanie lewamizolu, podobnie jak większości chemoterapeutyków, nie jest pozbawione skutków ubocznych^{6,7,8}. Należą do nich zaburzenia układu pokarmowego, uszkodzenie nerek, wysypki skórne. Najpoważniejszym jednak efektem ubocznym jest powodowanie agranulocytozy. Z tego względu, w przypadku długotrwałego podawania lewamizolu postuluje się przeprowadzanie systematycznej kontroli ilości leukocytów.

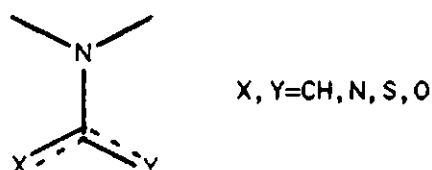
Pomimo szerokiego zakresu badań *in vivo* oraz *in vitro*, mechanizm działania lewamizolu nie został dotąd poznany. Powszechnie^{7,9,10} uważa się jednak, iż wzmacnia on odpowiedź immunologiczną oddziałując na funkcje komórek układu odpornościowego: makrofagów oraz limfocytów T. Wiele prac^{7,11} porusza również problem, że aktywność immunomodulująca lewamizolu

zależy od wielu czynników takich jak: wiek, płeć pacjenta, dawka i częstotliwość podawania leku. W latach 1976-1978 opublikowano prace^{12,13}, w których zwrócono uwagę, iż stymulacja lub hamowanie odpowiedzi immunologicznej nie tylko zależy od samego lewamizolu lecz również od produktów jego degradacji. Spowodowało to wzrost zainteresowania aktywnością biologiczną metabolitów lewamizolu^{14,15,16}, szczególnie jego głównym metabolitem 3-(2-tioloetylo)-5-fenylimidazolidyno-2-onem (OMPI).



OMPI

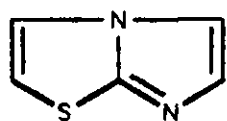
Zależność między strukturą lewamizolu a jego aktywnością biologiczną nie została wyjaśniona. Analizując wyniki wielu badań biochemicznych Stevenson i wsp.⁴ wysunęli hipotezę, według której lewamizol posiada dwa punkty uchwytu biologicznego: pierwszym jest grupa tiolowa powstająca *in vivo* na skutek hydrolizy pierścienia tiazolu (OMPI), drugim jest pierścień imidazolu posiadający powinowactwo do receptorów cholinergicznych. Sakai i wsp.¹⁷ zwrócili uwagę, że wiele związków heterocyklicznych wykazujących własności immunomodulujące i/lub przeciwzapalne posiada charakterystyczny fragment strukturalny:



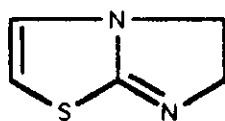
Szereg publikacji z zakresu zagadnień biologicznych, biochemicznych, farmakologicznych i medycznych dotyczących

lewamizolu, przypadających na lata 1976-1982 spowodował znaczny wzrost intensywności badań związanych z syntezą i aktywnością biologiczną jego analogów. Związki te z punktu widzenia budowy chemicznej podzielić można na następujące klasy:

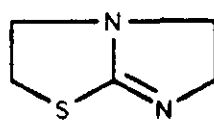
1. pochodne imidazo[2,1-b]tiazolu,



lit.18-21

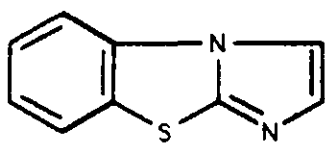


lit.19,22-25

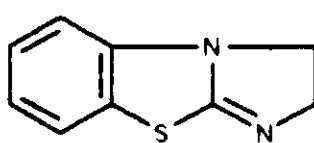


lit.22,26-28

2. pochodne imidazo[2,1-b]benzotiazolu,

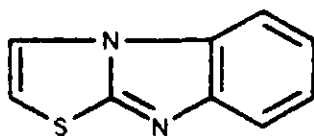


lit. 17,29,30



lit. 22

3. pochodne benzoimidazo[2,1-b]tiazolu,



lit.21

4. pochodne tiazolu^{22,31,32},

5. pochodne tiomocznika³³.

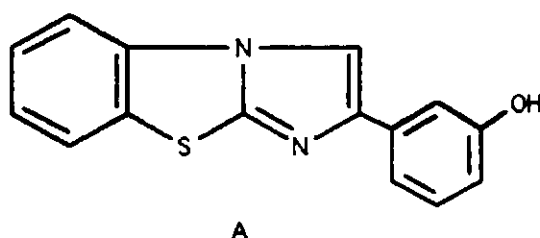
7. inne pochodne^{19,21,27,30}.

Ze względu na szerokie spektrum aktywności biologicznej lewamizolu, badania biologiczne jego analogów prowadzone są w różnych kierunkach. Analizując doniesienia z tego zakresu wyróżnić można dwa główne kierunki tych badań dotyczące:

1. aktywności immunomodulujących (stymulacja lub supresja układu odpornościowego), w których celem jest otrzymanie nowych związków charakteryzujących się wyższą aktywnością oraz mniejszą toksycznością.

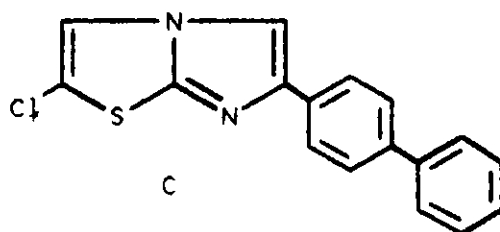
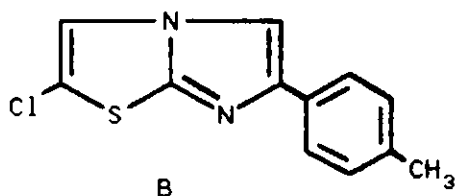
2. aktywności przeciwpasożytniczych, których celem jest otrzymanie nowych związków charakteryzujących się szerszym od lewamizolu spektrum działania.

Pochodne imidazo[2,1-b]benzotiazolu poddawane były testom w kierunku właściwości przeciwpasożytniczych²², przeciwzapalnych i przeciwbólowych^{17, 29}, oraz immunosupresyjnych³⁰. Najbardziej interesującym związkiem w tej klasie pochodnych okazał się 2-(3-hydroksyfenylo)imidazo[2,1-b]benzotiazol³⁰ (A),



który wykazuje selektywną immunosupresję odporności komórkowej. Zastąpienie pierścienia tiazolowego układem oksazolu czy imidazolu w związku A prowadziło do zaniku aktywności biologicznej³⁰.

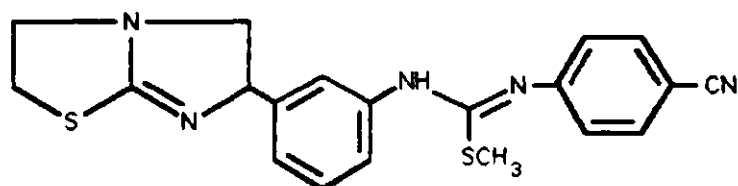
Wśród pochodnych tiazolo[2,1-b]imidazolu na szczególną uwagę zasługują dwa związki¹⁸ (B,C), posiadające w położeniu 2 atom chloru oraz modyfikacje pierścienia fenylowego:



Immunomodulacyjna aktywność tych związków była oceniana na podstawie testów, w których określano zdolność limfocytów do proliferacji, metodą pomiaru wbudowywania do komórek znakowanej trytem tymidyny. Badania porównawcze z lewamizolem wykazały

wyższą aktywność stymulującą powyższych związków.

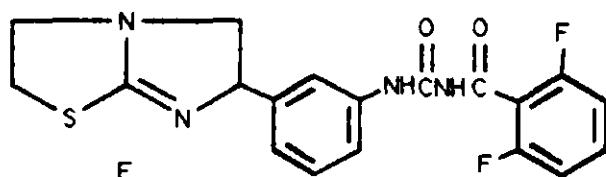
Pochodne 2,3,5,6-tetrahydrotiazolo[2,1-b]imidazolu testuje się głównie w kierunku aktywności przeciwwrobaczych^{26,28}. Ponieważ lewamizol jest lekiem skutecznie usuwającym robaki obłe z układu pokarmowego, podejmowane są próby syntezy jego analogów o szerszym spektrum działania obejmującym także płazińce. Dorgan i wsp.²⁸ otrzymali związek D, który w



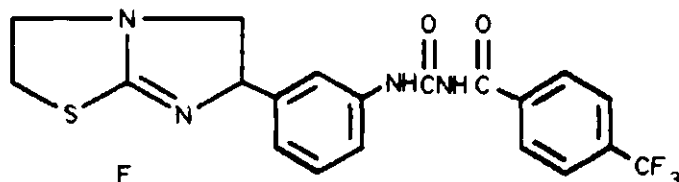
D

szerokich badaniach *in vivo* prowadzonych na różnych gatunkach zwierząt był skuteczny zarówno przeciw nicieniom jak przywrom i tasiemcom. Podobnie jak w przypadku tetramizolu/lewamizolu izomer o konfiguracji 6S związku D wykazywał wyższą aktywność.

Weikert i wsp.²⁶ otrzymali pochodne 2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazolu E i F charakteryzujące się wysoką aktywnością przeciwpasożytniczą. Wychodząc z optycznie czynnego



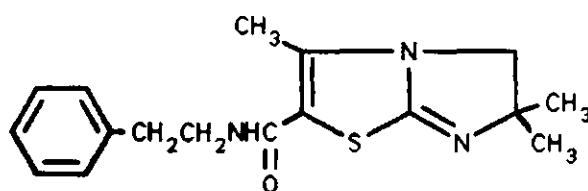
E



F

lewamizolu podstawionego grupą aminową w pozycji 3 pierścienia fenyłowego otrzymali również optycznie czynne izomery tych związków o konfiguracji absolutnej 6S. O ile aktywność biologiczna racematu związku E była porównywalna z aktywnością jego enancjomeru E-(6S) to mieszanina racemiczna związku F wykazywała znacznie wyższą aktywność niż F-(6S).

W ostatnim czasie Yamamoto i wsp.²³ donieśli o zsyntetyzowaniu związku określonego symbolem TOK-8801, który poddano badaniom porównawczym z lewamizolem w kierunku aktywności immunomodulacyjnej. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że charakteryzuje się on większą aktywnością oraz mniejszą toksycznością.



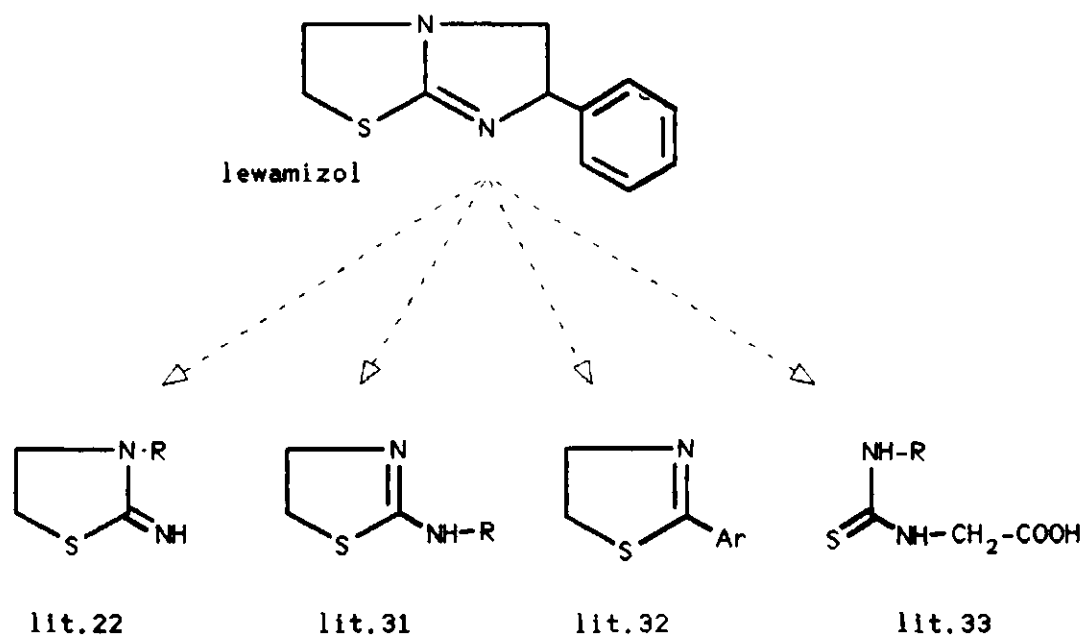
G (TOK-8801)

Pozytywne wyniki szerokich badań *in vivo*²⁴ pozwoliły autorom na sformułowanie sugestii, iż TOK-8801 może znaleźć zastosowanie w chorobach powodowanych przez osłabienie funkcji układu odpornościowego łącznie z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Przedstawione powyżej związki (A-G), będące aktywnymi analogami lewamizolu charakteryzują się bardziej od niego złożoną strukturą. Fakt ten wpływa bezpośrednio na zwiększenie stopnia trudności syntezy tych analogów, wzrost pracochłonności oraz pośrednio wzrost kosztów ich otrzymywania. Odmienną koncepcję badań przyjęła grupa badaczy francuskich^{22, 27, 31-33}, którzy zajmują się syntezą i aktywnością przeciwpasożytniczą

związków stanowiących niewielki fragment struktury lewamizolu, będącymi pochodnymi tiazolu lub tiomocznika (schemat 2).

SCHEMAT 2. Pochodne tiazolu i tiomocznika jako uproszczone analogi lewamizolu.



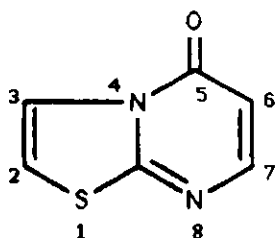
Aktywność przeciwpasożytnicza tych analogów okazuje się być dużo niższa w porównaniu z aktywnością tetramizolu czy lewamisolu, z drugiej jednak strony pochodne tiomocznika³³ wykazują znaczną efektywność przeciw chorobotwórczym grzybom.

II. METODY SYNTEZY POCHODNYCH TIAZOLO[3,2-a]PIRYMIDYNONU.

1. Charakterystyka pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu.

Pochodne tiazolo[3,2-a]pirymidynonu otrzymane po raz pierwszy w końcu lat czterdziestych^{34, 35} należą do związków heterocyklicznych zawierających dwa skondensowane pierścienie: tiazolu i pirymidyny. Pomimo, że związki te wywołują znaczne

SCHEMAT 1. Sposób numeracji poszczególnych atomów szkieletu tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu.



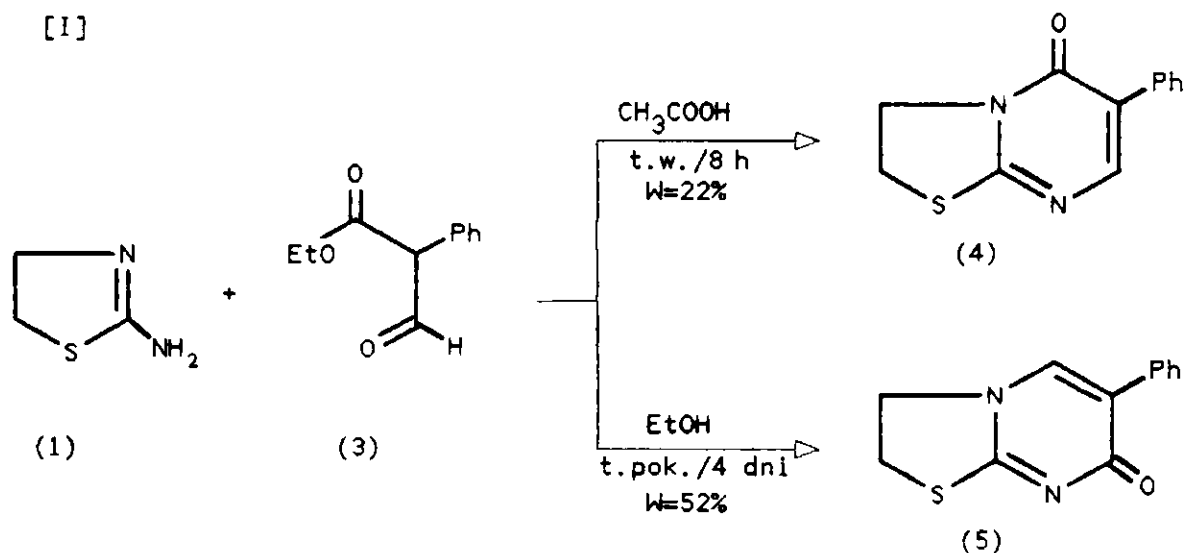
zainteresowanie ze względu na swoją aktywność biologiczną³⁶⁻⁴⁰ ich własności chemiczne były przedmiotem niewielu prac. Z danych literaturowych^{41, 42} wynika, że pochodne te posiadają wyraźny charakter aromatyczny pozycji 6 pierścienia pirymidyny, co potwierdza fakt łatwego jej halogenowania za pomocą odczynników o charakterze elektrofilowym. Alkilowanie jodkiem metylu⁴¹ prowadzi do powstania czwartorzędowej soli amoniowej, której struktura nie została poparta danymi spektroskopowymi. Ogrzewanie pochodnych 2,3-dihydrotiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu z pięciosiarczkiem fosforu prowadzi do efektywnej zamiany grupy karbonylowej na tionową⁴¹.

Metody syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu można podzielić na dwie grupy:

1. konstruowanie pierścienia pirymidyny z wykorzystaniem pochodnej tiazolu,
2. konstruowanie pierścienia tiazolu z wykorzystaniem substratu zawierającego pierścień pirymidyny.

1.1. Metody syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu na drodze cyklizacji pierścienia pirymidyny.

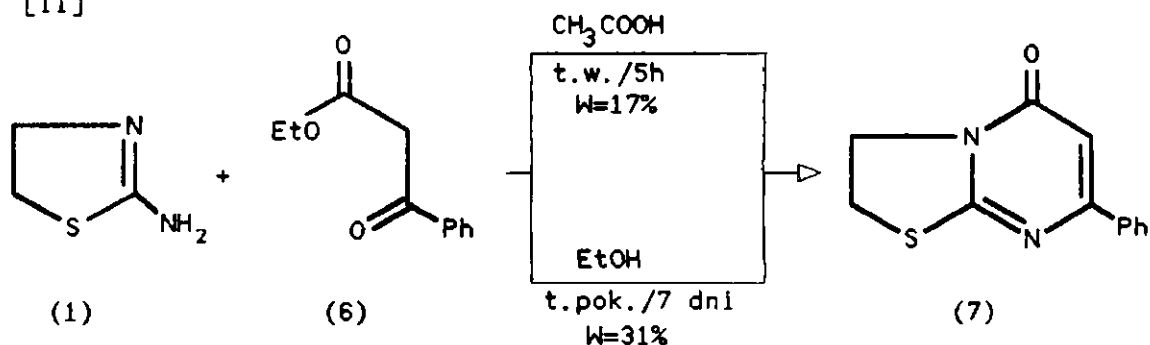
Najczęściej wykorzystywanym substratem do syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu jest 2-aminotiazolina (1) lub 2-aminotiazol (2). Związki te mogą kondensować z β -keto-estrami, przy czym spełniają one tę samą rolę co pochodne tiomocznika w syntezie tiouracyli. Reakcja 2-aminotiazoliny (1) z α -fenylo- α -formylooctanem etylu (3) w zależności od warunków prowadzenia reakcji prowadzi do dwóch różnych produktów⁴³:



Produktem reakcji prowadzonej w warunkach kontroli termodynamicznej jest pochodna tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu (4), kontrola kinetyczna prowadzi do izomerycznej pochodnej tiazolo[3,2-a]pirymidyn-7-onu (5). Niezależnie od warunków prowadzenia rea-

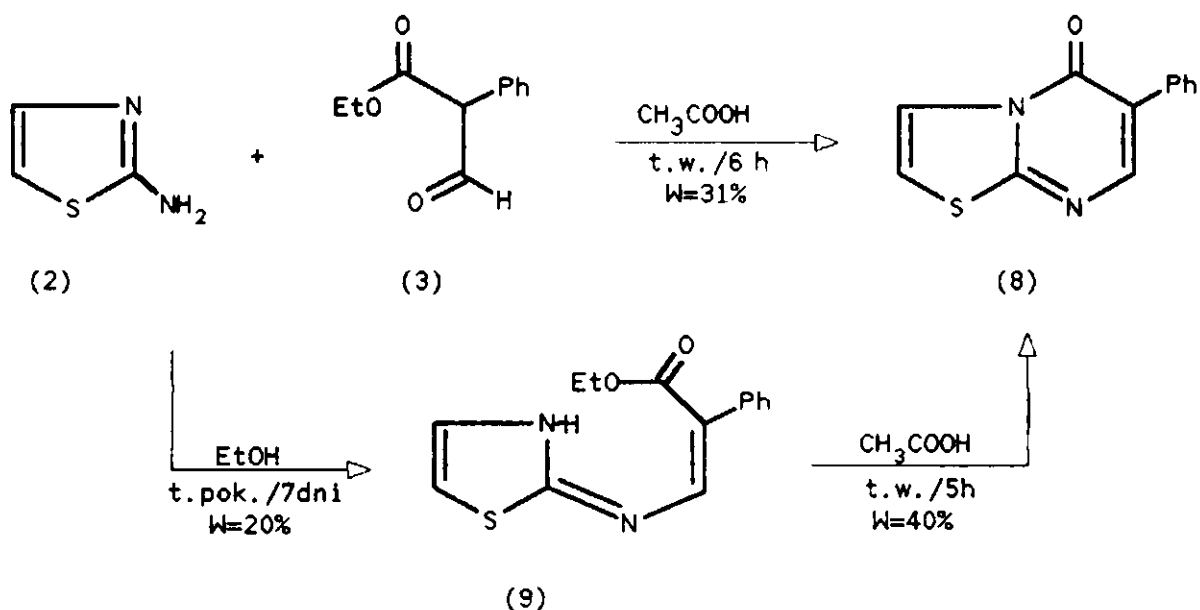
kcji, zastąpienie formyloestru 3 mniej aktywnym ketoestrem 6 powoduje, że reakcja prowadzi do jednego produktu, którym jest pochodna tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu (7):

[II]



Kondensując α -fenylo- α -formylooctan etylu (3) z 2-aminotiazolem (2) w warunkach kontroli termodynamicznej Falch⁴³ otrzymał pochodną tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu (8). Prowadząc tę samą reakcję w warunkach bardziej zachowawczych izolowano związek 9, który jak się wydaje jest produktem pośrednim reakcji [III]:

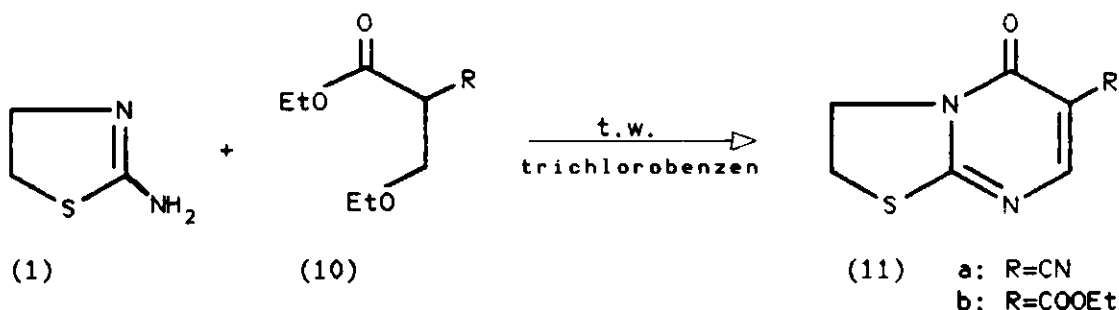
[III]



Brown i wsp.⁴¹ zaproponowali zastąpienie związku karbonylowego α -podstawionym- β -etoksypropionianem etylu (10), który poddali kondensacji z 1 we wrzącym 1,2,4-trichlorobenzynie

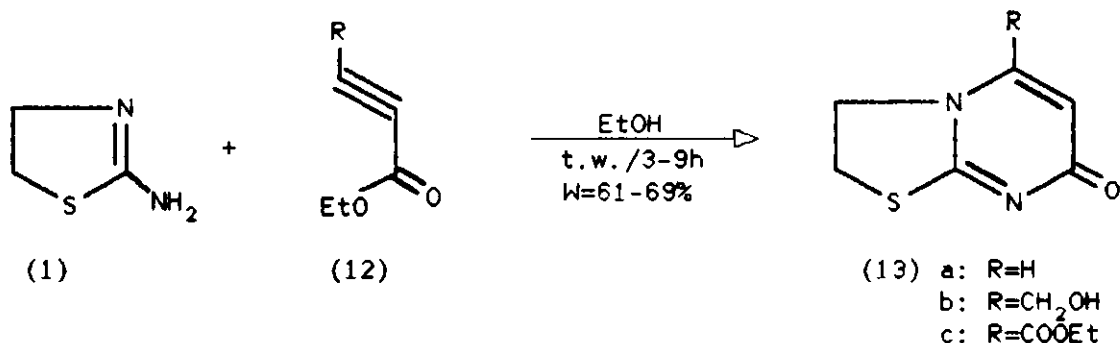
otrzymując produkty 11a i 11b z wydajnością 45% i 96%:

[IV]



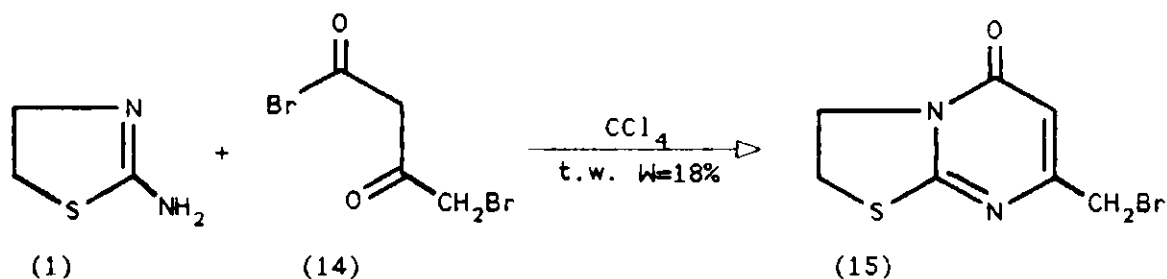
Kinoshita i wsp.⁴² do skonstruowania pierścienia pirymidyny używali pochodnych propynianu etylu (12) lub bromku kwasu γ -bromoacetylooctowego (14). Produktem pierwszej reakcji były

[V]



pochodne tiazolo[3,2-a]pirymidyn-7-onu (13a-c), które izolowano z dobrą wydajnością 61-69%. Reakcja VI prowadziła selektywnie

[VI]

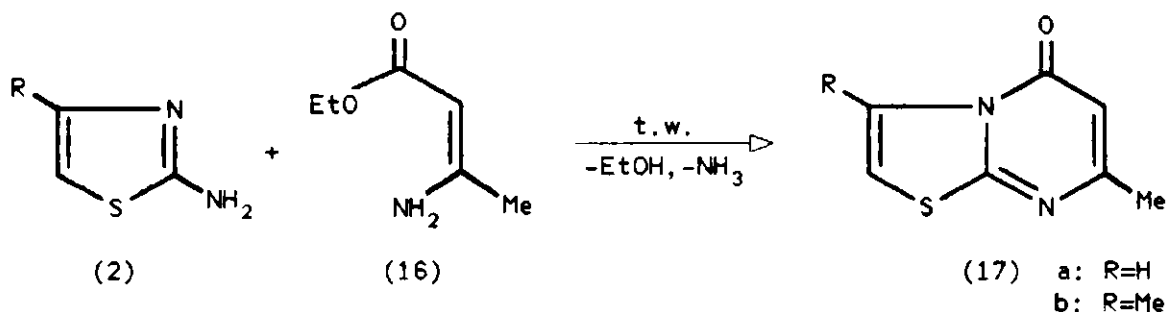


do pochodnej 15, chociaż teoretycznie powstawanie w tej syntezie związku typu 13 również było możliwe.

Antaki i wsp.⁴⁴ przeprowadzili reakcję kondensacji 2-aminotiazolu (2) z enaminą 16. W wyniku eliminacji cząsteczki

etanolu i amoniaku nastąpiła cyklizacja pierścienia pirymidyny prowadząca do pochodnej tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu 17a i 17b (reakcja VII).

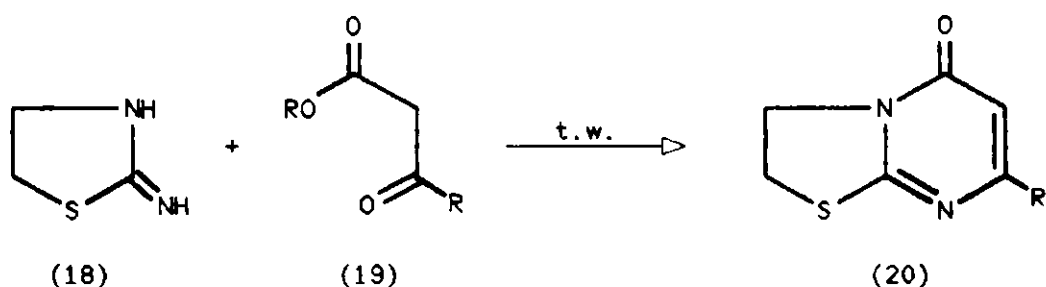
[VII]



Podsumowując opisane przeze mnie metody syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu oparte na 2-aminotiazolinie (1) oraz 2-aminotiazolu (2) można powiedzieć, że w większości przypadków brak im charakteru ogólnego (ze względu na ograniczoną dostępność substratów) lub reakcje zachodzą ze stosunkowo niewielką wydajnością.

Seperic³⁶ opatentował metodę syntezy tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onów (20), w której 2-iminotiazolinę* (18) poddał kondensacji z β -ketoestrami 19 (reakcja VIII). Reakcję VIII

[VIII]



proceedzi się w wysokowrzących, aprotonowych rozpuszczalnikach

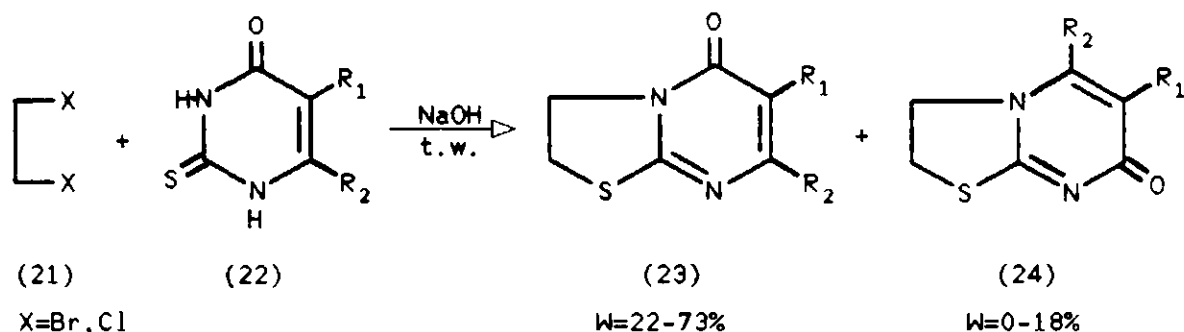
*/ Związek 18 jest tautomerem związku 1, jednak autor patentu zapisuje przebieg reakcji jak podano w VIII.

organicznych (toluen, ksilen, dioksan) lub bez użycia rozpuszczalnika, ogrzewając substraty w temperaturze 140-160°C. Stosując powyższą metodę autor³⁶ zsyntetyzował 22 różne związki posiadające w położeniu 7 różne grupy alkilowe i aryłowe.

1.2. Metody syntezy pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidynonu na drodze cyklizacji pierścienia dihydrotiazolu.

Najczęściej wykorzystywaną reakcją pozwalającą otrzymać pochodne tiazolo[3,2-a]pirymidynonu drogą cyklizacji pierścienia dihydrotiazolu jest kondensacja 1,2-dihalogenoetanu (21) z 5,6-dipodstawionym 2-tiouracylem 22:

[IX]

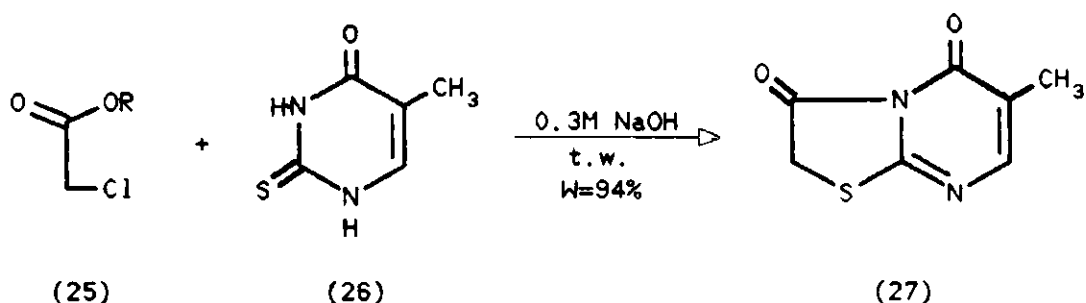


Typowa procedura preparatywna polega na kilkugodzinnym ogrzewaniu substratów w DMF^{37,45} lub w mieszaninie izopropanol/woda^{41,43} w obecności zasady sodowej i wodorowęglanu sodowego lub węglanu potasu. W wyniku reakcji IX otrzymuje się mieszaninę izomerycznych produktów 23 i 24, przy czym znaczna różnica w rozpuszczalności tych związków w wodzie i chloroformie pozwala na ich rozdzielenie⁴¹. We wszystkich opisanych syntezach tego typu głównym produktem jest pochodna tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu (23), którą izolowano z wydajnością 22-73%. Przed-

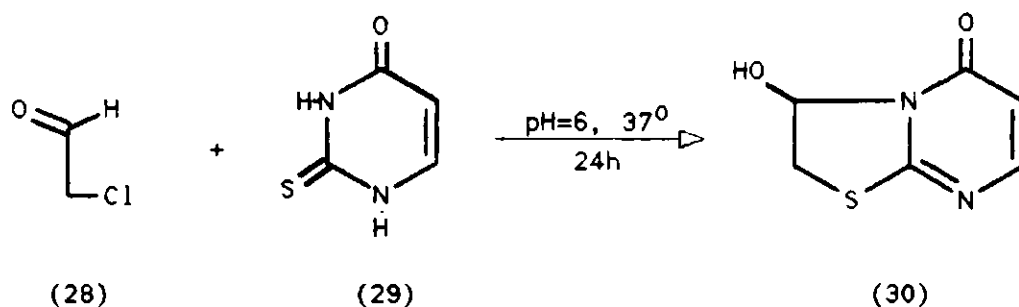
stawiona metoda posiada charakter ogólny, ujemną jej stroną jest brak selektywności, co zmusza do pracochłonnego izolowania produktu głównego i obniża wydajność.

Osobną grupę reakcji prowadzących do pochodnych tiazolo-[3,2-a]pirymidyn-5-onu modyfikowanych w pierścieniu dihydrotiazolu stanowią kondensacje tiouracylu (29) lub tiotyminy (26) z estrami kwasu chlorooctowego (25)⁴⁶ (reakcja X), aldehydem chlorooctowym (28)⁴⁷ (reakcja XI), oraz acetalem dietylowym aldehydu bromooctowego (31)⁴⁸ (reakcja XII).

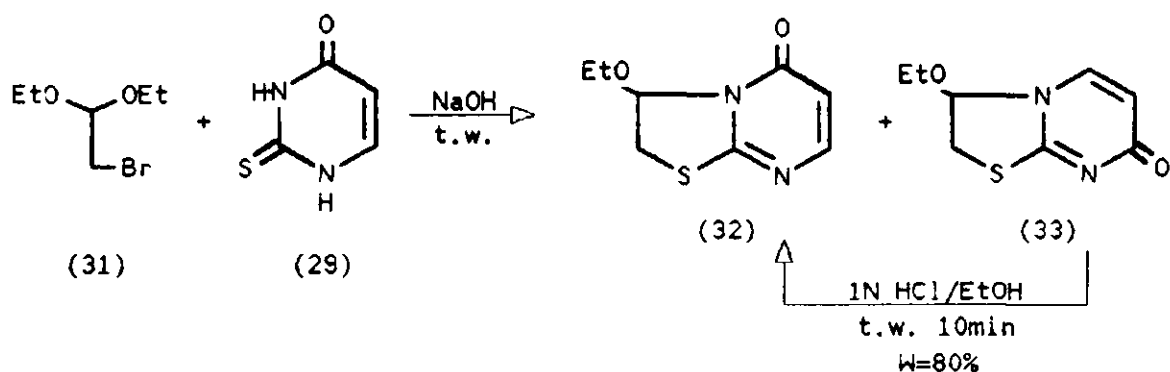
[X]



[XI]



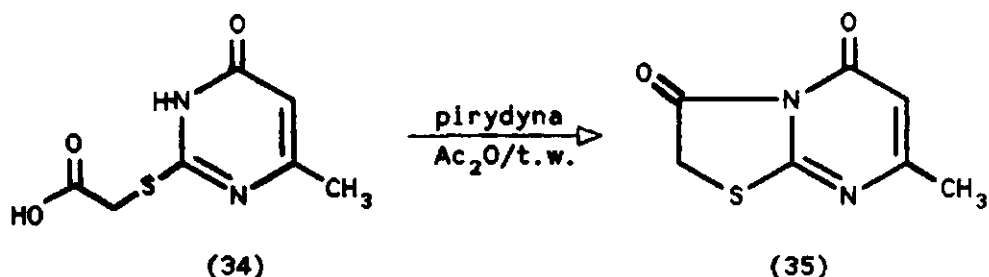
[XII]



Produkt reakcji XII jest mieszanina izomerycznych tiazolo-[3,2-a]pirymidynonów 32 i 33, która została rozdzielona z zastosowaniem chromatografii kolumnowej. Interesującym faktem jest możliwość izomeryzacji związku 33 w 32 prowadzonej w etanolowym roztworze chlorowodoru.

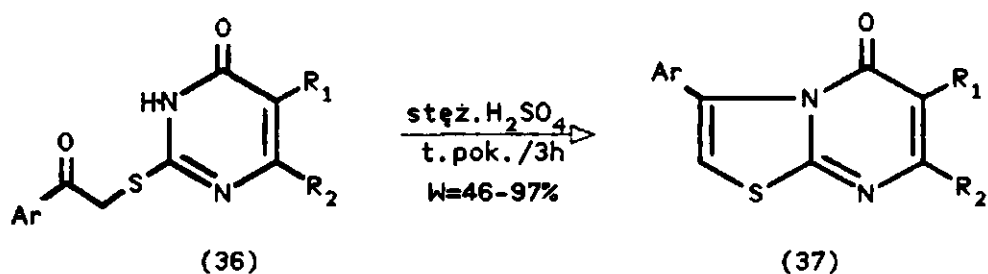
Pochodną typu 27 otrzymał Kendall i wsp.³⁵ ogrzewając S-karboksymetylo-6-metylo-2-tiouracyl (34) w mieszaninie bezwodnika octowego i pirydyny. W wyniku reakcji dehydratacji nastąpiło zamknięcie pierścienia oksotiazolu, co doprowadziło do produktu 35 (reakcja XIII).

[XIII]



Hurst i wsp.⁴⁹ przeprowadzili udany eksperyment zamknięcia pierścienia tiazolowego w pochodnej 37 wychodząc ze związku 36 (reakcja XIV).

[XIV]

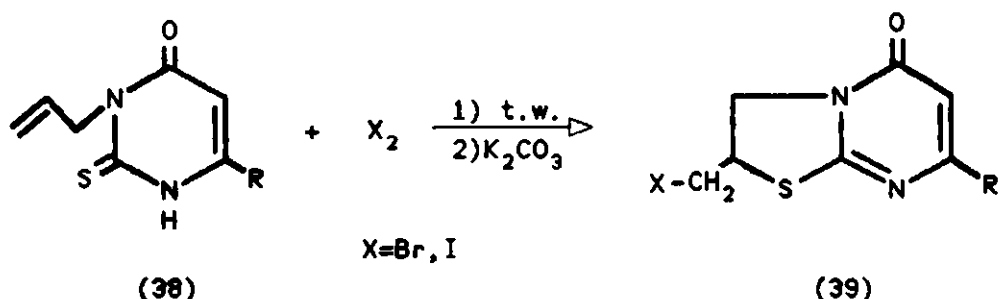


Zarówno w reakcji X jak i XIV zamknięcie pierścienia tiazolu przy atomie azotu polega na nukleofilowej addycji do grupy karbonylowej, jednak w tym drugim przypadku następowała jedno-

czesna eliminacja wody, co w końcowym efekcie daje nienasycony pierścień tiazolu.

W reakcjach prowadzących do tiazolo[3,2-a]pirymidynonów z powodzeniem wykorzystuje się również pochodne tiouracyli zawierające podstawnik allilowy. Najlepiej poznane reakcje tego typu polegają na cyklizacji pierścienia dihydrotiazolu za pomocą halogenów w różnych rozpuszczalnikach organicznych takich jak: EtOH, CH₂Cl₂, DME (reakcja XV).

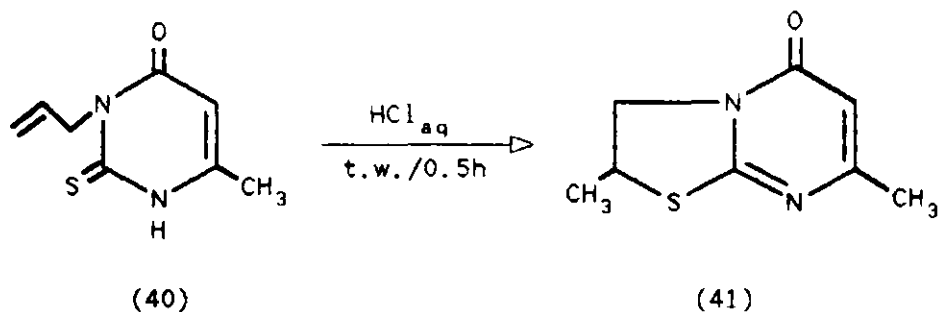
[XV]



Wychodząc z 3N-allilo-2-tiouracylu 38 otrzymuje się pochodne tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu 39^{34, 50}, używając zaś jako substratów 1N-allilo-2-tiouracyli można z powodzeniem otrzymać izomeryczne do 39 pochodne tiazolo[3,2-a]pirymidyn-7-onu^{50, 51}.

Ajello i wsp.³⁴ opisali w 1948 roku syntezę 2,7-dimetylo-2,3-dihydro-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu (41), na której wzorowałem się w początkowej fazie realizacji niniejszej pracy. Jako substratu autorzy użyli 3N-allilo-6-metylo-2-tiouracylu (40), który ogrzewali w wodnym roztworze kwasu solnego do całkowitego rozpuszczenia (reakcja XVI). Po zalkalizowaniu mieszaniny reakcyjnej 40% roztworem zasady sodowej i ekstrakcji eterem, produkt 41 oczyszczano przez destylację, a następnie krystalizację z eteru naftowego.

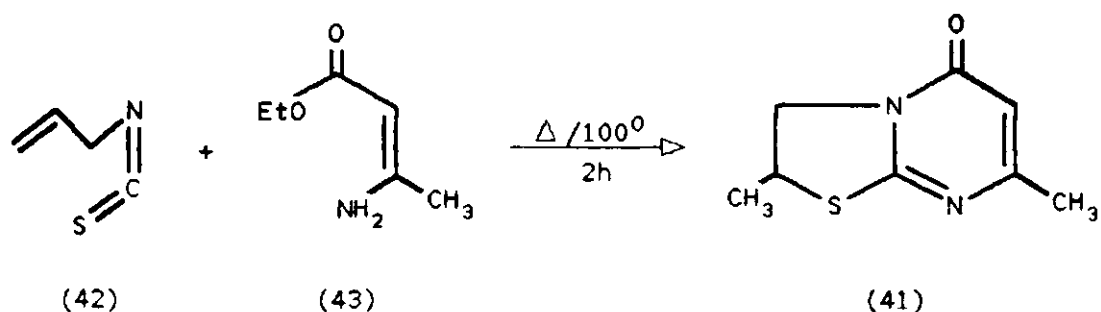
[XVI]



Jedynymi danymi jakie określono dla związku 41 była temperatura topnienia oraz analiza elementarna, która wskazywała na wzór sumaryczny $C_8H_{10}N_2OS$.

Tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on 41 otrzymał również Singh i wsp.⁵² w wyniku ogrzewania izotiocyjanianu allilu 42 z enaminą 43 (reakcja XVII).

[XVII]



III. BADANIA WŁASNE.

1. Wstęp.

Pojawiające się coraz to nowe doniesienia dotyczące biologicznej aktywności lewamizolu jak również prace związane z syntezą i aktywnością jego analogów skłoniły mnie do podjęcia badań stanowiących temat niniejszej pracy. Głównym jej celem było otrzymanie nowych pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onów, które mogłyby stanowić materiał wyjściowy do badań biologicznych, realizowanych we współpracy z innymi Zakładami Wojskowej Akademii Medycznej. Dodatkowym argumentem potwierdzającym trafność wyboru tej klasy związków jest fakt, iż wiele pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny wykazuje ciekawe własności farmakologiczne:

- a) TEI-3096 (6-[(4-chlorofenylo)metylo]-2,3-dihydro-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5,7-(6H)-dion) likwiduje artretyzm u szczu-
ra jak również oddziałuje z układem immunologicznym⁵³,
- b) Ritanserin (6-[2-[4-[bis(4-fluorofenylo)metyleno]-1-pipery-
dynylo]etylo]-7-metylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on) wy-
kazuje działanie uspokajające⁵⁴,
- c) Setoperon (6-[2-[4-(4-fluorobenzoilo)-1-piperydynylo]etylo]-
-2,3-dihydro-7-metylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on) jest
substancją o działaniu neuroleptycznym³⁸,
- d) inne pochodne o szkielecie tiazolo[3,2-a]pirymidyny były te-
stowane jako związki o działaniu przeciwbakteryjnym, prze-
ciwgrzybiczym i przeciwwirusowym³⁷, przeciwbólowym^{36, 42} oraz
przeciwzapalnym^{40, 42}.

Pierwszy etap mojej pracy polegał na otrzymaniu pochodnych 3N-allilo-2-tiouracyli podstawionych w położeniu 6 lub 5,6 pierścienia pirymidyny różnymi grupami alkilowymi. Związki te zamierzałem otrzymać wykorzystując znaną metodę kondensacji pochodnej tiomocznika z β -ketoestrami przy użyciu etanolanu sodowego. Ponieważ reakcja ta okazała się selektywna tylko dla 3N-allilo-6-alkilo-2-tiouracyli zmuszony byłem do opracowania selektywnej syntezy 5,6-dialkilopochodnych. Związki te otrzymałem kondensując N-allilotiomocznik z acetalami β -ketoestrów w warunkach katalizy kwasowej.

Drugi etap mojej pracy polegał na zbadaniu możliwości izomeryzacji 3N-allilo-6-alkilo- lub -5,6-dialkilo-2-tiouracyli do odpowiednich pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu.

Ogólny tok postępowania preparatywnego przedstawia schemat 1.

W opisie badań własnych umieściłem dyskusję tylko tych danych spektroskopowych otrzymanych związków, które w sposób jednoznaczny i precyzyjny pozwalają na przypisanie im odpowiedniej struktury chemicznej. Pełną charakterystykę fizykochemiczną oraz spektroskopową wszystkich zsyntetyzowanych przeze mnie związków zamieściłem w części doświadczalnej.

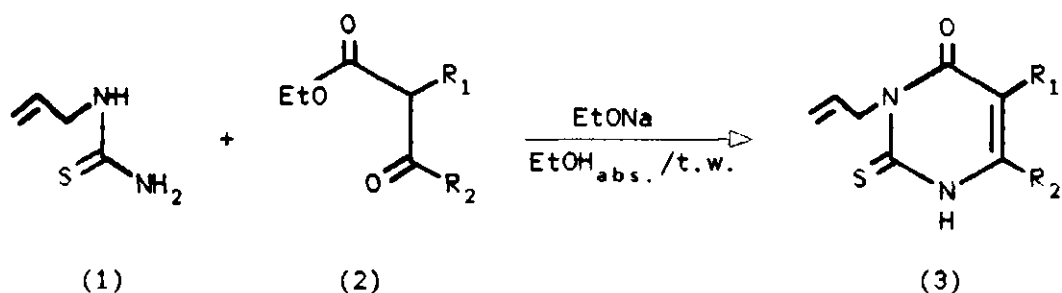
2. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.

2.1. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu w warunkach kondensacji zasadowej.

Z przeglądu danych literaturowych^{55, 56} dotyczących

syntezy pochodnych 3N-alkilo-2-tiouracylu wynika, iż najdogodniejszą i jedyną ogólną metodą ich otrzymywania jest reakcja kondensacji N-alkilotiomocznika z odpowiednim β -ketoestrem przy użyciu etanolanu sodowego. Reakcja powyższa oparta jest na prostych odczynnikach (w większości dostępnych w handlu), zachodzi selektywnie w kierunku izomeru 3N-alkilo- a wydajności reakcji nie odbiegają od obserwowanych dla innych reakcji kondensacji. Z tego względu metodą tą posłużyłem się w celu otrzymania interesujących mnie pochodnych 3N-allylo-2-tiouracylu (3). Związki te próbowałem otrzymać kondensując N-allylotiomocznik (1) z odpowiednimi β -ketoestrami* (2) zgodnie z równaniem:

[1]



Reakcje, w których wykorzystywałem α -niepodstawiony β -ketoester (2, $R_1=H$) prowadziły selektywnie do 3N-allylo-6-alkilo-2-tiouracyli (3, $R_1=H$), które przedstawiłem w tabeli 1.

Wydajności czystych chromatograficznie 3N-allylo-2-tiouracyli (3a-h) były dosyć wysokie (42-60%), a same produkty charakteryzowały się ostrą temperaturą topnienia. Wyjątek stanowi synteza 3N-allylo-6-fenilo-2-tiouracylu (3f), który

*/ Metody syntezy nieosiągalnych w handlu β -ketoestrów oraz ich dane fizykochemiczne umieściłem w części doświadczalnej.

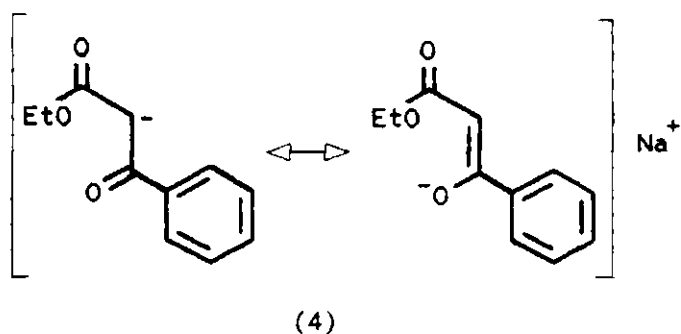
TABELA 1.

Otrzymane 3N-allylo-6-alkilo-2-tiouracyle (3a-h).

3	R ₁	R ₂	wydajność [%]	temp. top. [°C]
a	H	CH ₃	60	193.5-194.5*
b	H	CH ₃ CH ₂	59	177.5-178.0
c	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	56	146.0-147.0
d	H	cyklo-C ₆ H ₁₁	52	190.5-191.5
e	H	cyklo-C ₆ H ₁₁ CH ₂	42	203.5-205.0
f	H	C ₆ H ₅	15	192.5-193.5
g	H	C ₆ H ₅ CH ₂	50	177.5-179.5
h	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	53	162.0-164.0

*lit. temp. top. 189° [34], 191,1° [50]

pomimo kilkakrotnego powtórzenia reakcji izolowałem z maksymalną wydajnością 10-15%. Wydaje się, że trudności cyklizacji pierścienia pirymidynowego związku 3f spowodowane są tworzeniem się stabilnego układu sprzężonego w soli sodowej 4, która powstaje w zasadowym środowisku reakcji.

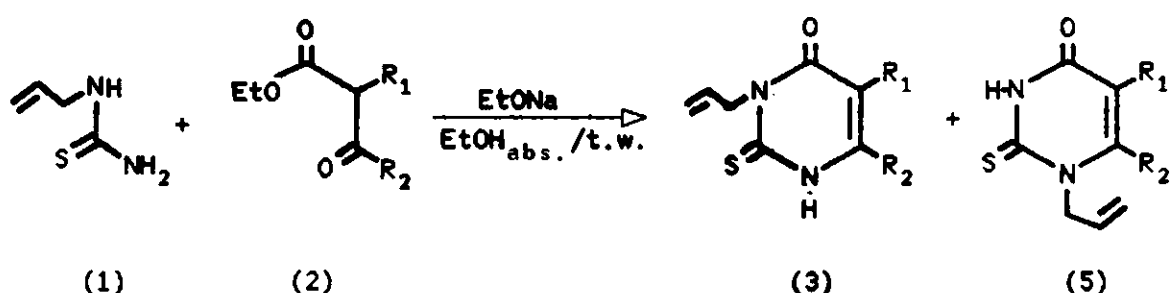


Przypuszczenie to zdają się potwierdzać fakty, iż już kondensacja niepodstawionego tiomocznika z β -ketoestrami zawierającymi podstawnik aromatyczny (2; R₁=H, R₂=Ar) zachodzi ze stosunkowo niewielką wydajnością 7-37%^{57, 58}.

Strukturę oraz czystość chemiczną otrzymanych 3*N*-allilo-6-alkilo-2-tiouracyli (3*a*-*h*) potwierdziłem metodami spektroskopowymi (¹H-NMR, UV, MS) oraz wynikami analiz elementarnych.

Próby otrzymania 3*N*-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3) przez kondensacje *N*-allilotiomocznika z α-podstawionymi β-ketoestrami (2) zakończyły się niepowodzeniem (równanie II).

[II]



Wprawdzie izolowane produkty wydawały się być czyste chromatograficznie, analiza widm UV wskazywała na obecność izomeru 3*N*-allilo- (3), to jednak niskie wartości molowego współczynnika absorpcji oraz szerokie temperatury topnienia pozostawiały pewne wątpliwości co do ich czystości chemicznej. Dokładna analiza widm ¹H-NMR wykazała, że produkty reakcji w większości stanowią mieszaninę 3*N*-allilo- i 1*N*-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3 i 5) w różnym stosunku.

Dane dotyczące produktów powyższej reakcji zebrałem w tabeli 2.

Na podstawie zebranych przeze mnie wyników dość interesująco przedstawia się reakcja kondensacji [II] prowadząca do homologicznych tiouracyli 3 l-n posiadających w położeniu 5,6 zamknięty pierścień alicykliczny.

Synteza 3*N*-allilo-5,6-trimetyleno-2-tiouracylu (3*l*) zakończyła się całkowitym niepowodzeniem. Produkt po reakcji izolowałem w postaci ciemnego oleju, który jak stwierdziłem na podstawie

TABELA 2.

Otrzymane mieszaniny 3N-allilo- i 1N-allilo-5,6-dialkilo-
-2-tiouracyli (3 i 5).

3/5	R ₁	R ₂	wydajność ^{1*} [%]	stosunek 3:5 ^{2*} [%]
i	CH ₃	CH ₃	49	92 : 8
j	CH ₃	CH ₃ CH ₂	54	85 : 15
k	CH ₃ CH ₂	CH ₃	42	70 : 30
l	-(CH ₂) ₃ -		-3*	-3*
m	-(CH ₂) ₄ -		70	100 : 0 ^{4*}
n	-(CH ₂) ₅ -		59	90 : 10
o	CH ₃	H	41	50 : 50

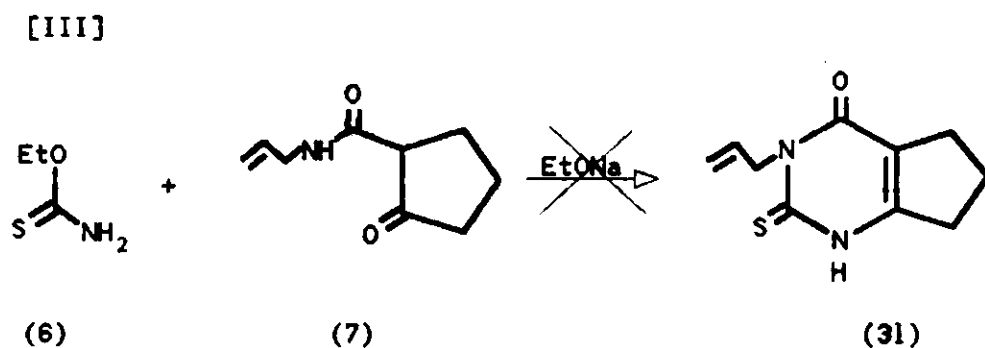
1*/ wydajność liczona dla mieszaniny izomerów

2*/ skład izomerów określany na podstawie analizy widm ¹H-NMR

3*/ brak możliwości syntezy związku 3l powyższą metodą

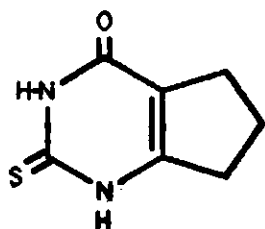
4*/ temp.top. 202-203.5° (lit.temp.top. 208-210° [59])

badan chromatograficznych, w przeważającej części składał się z nieprzereagowanych substratów. Związek ten próbowano⁶⁰ również otrzymać inną metodą kondensując tiouretan (6) z N-alliloamidem kwasu 2-oksocyklopentanokarboksylowego (7) zgodnie z równaniem :

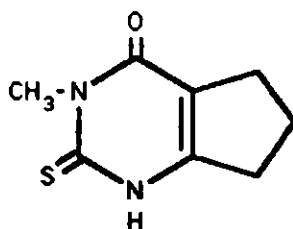


Również powyższa reakcja zakończyła się niepowodzeniem. W literaturze opisano syntezę 5,6-trimetyleno-2-tiouracylu⁶¹ (8)

oraz 3N-metylo-5,6-trimetyleno-2-tiouracylu⁶² (9) w warunkach kondensacji zasadowej, przy czym produkty izolowano z niewielką wydajnością, odpowiednio 10% i 2%.



(8)



(9)

Na podstawie powyższych faktów można dojść do wniosku, że zamknięcie pierścienia tiouracylu w 5,6-trimetylenopochodnych w warunkach kondensacji zasadowej jest utrudnione ze względu na obecność sztywnego pierścienia cyklopentanowego, przy czym jak się wydaje pewną rolę odgrywa wielkość podstawnika przy atomie azotu.

Zupełnie odmiennie przedstawia się synteza 3N-*allilo*-5,6-tetrametyleno-2-tiouracylu (3m), zakończona pełnym powodzeniem. Związek ten, izolowany z nadspodziewanie wysoką wydajnością, charakteryzował się ostrą temperaturą topnienia 202-203.5°C, jednak niższą o ok. 6° od określonej w literaturze (208-210°)⁵⁹. Powyższa różnica w temperaturach topnienia jest dość niepokojąca jeśli zauważyć, że autorzy⁵⁹ w celu otrzymania związku 3m posłużyli się tą samą metodą a produkt finalny oczyszczali z tego samego rozpuszczalnika. Jednak z drugiej strony, wysoka wartość molowego współczynnika absorpcji (nie odbiegająca od wartości określonej dla czystych związków 3i-n, otrzymanych przeze mnie w dalszej części pracy) oraz brak sygnałów w widmie ¹H-NMR, które mogłyby pochodzić od izomeru 1N-*allilo*- (5m) pozwalają przypuszczać, że związek 3m jest czystym chemicznie

3N-allilo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracylem.

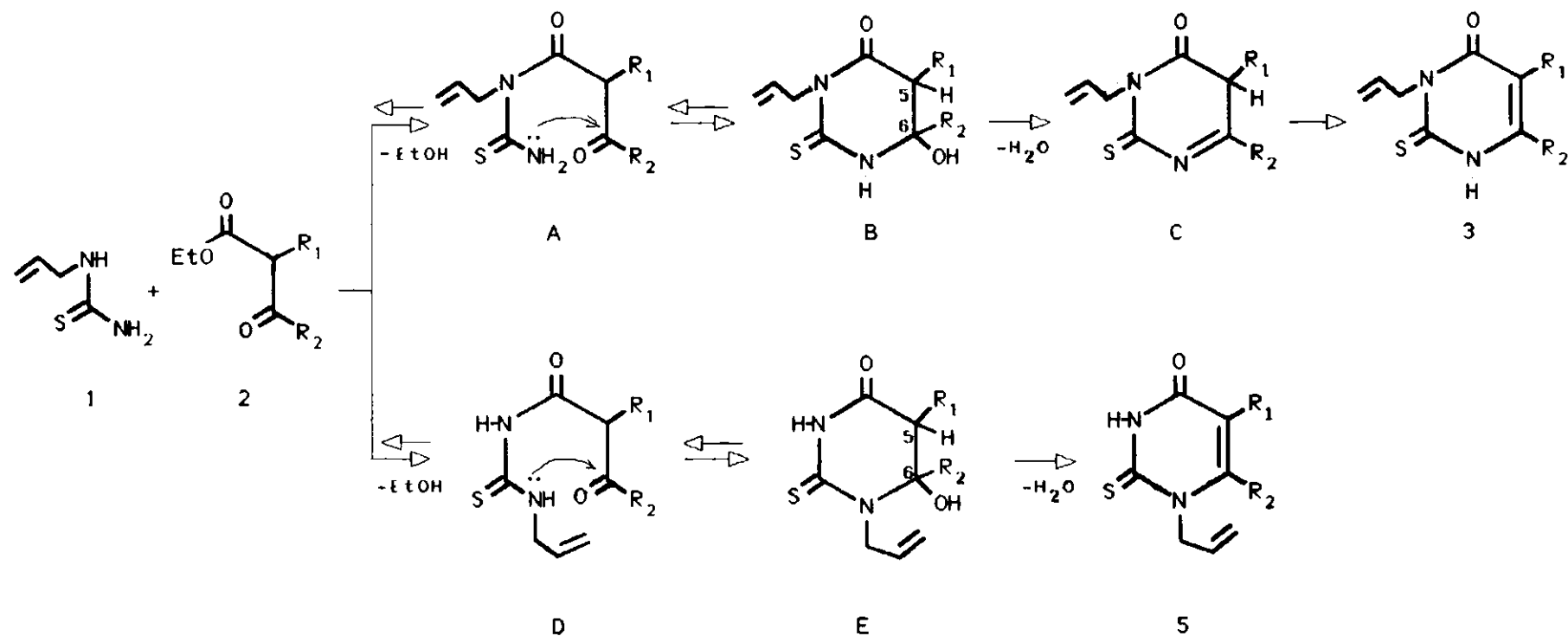
Wynik syntezy kolejnego homologicznego 5,6-pentametyleno-2-tiouracylu (3n) nie odbiega od obserwowanych dla pozostałych 5,6-dialkilopochodnych tzn. tworzy się mieszanina izomerycznych produktów 3 i 5.

O ile reakcja prowadząca do związków 3i-k,n wykazuje częściową selektywność (izomer 3N-allilo- w przewodzie) to zastąpienie β -ketoestru formyloestrem 2o prowadzi do mieszaniny 3N-allilo-2-tiotyminy (3o) i 1N-allilo-2-tiotyminy (5o) w stosunku 1:1. Brak selektywności reakcji formyloestrów z alkilotiomocznikiem przy użyciu trifenyłometylosodu jako czynnika kondensującego był opisywany⁵⁵.

Wydaje się, że częściową selektywność wszystkich reakcji kondensacji w warunkach zasadowych można tłumaczyć w oparciu o mechanizm proponowany przez Kavalka i wsp.⁶³ (schemat 2). Zgodnie z tym mechanizmem przewaga pochodnych posiadających podstawnik allilowy przy 3N wynika z łatwiejszej eliminacji cząsteczki wody z pośredniego produktu B niż E. Selektywność kondensacji prowadzącej do 3N-allilo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracylu (3m) jest wynikiem dodatkowego utrudnienia eliminacji wody z produktu analogicznego do E ze względu na korzystne energetycznie ułożenie cis podstawników C₅-H i C₆-OH. Powyższa teza znajduje potwierdzenie w symulacji komputerowej układów konformacyjnych produktów pośrednich (E) reakcji prowadzącej do 1N-metylo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracylu, które przyjąłem jako związki modelowe. Ze względu na ułożenie podstawników C₅-H i C₆-OH względem siebie (cis lub trans) oraz konformację pierścienia cykloheksanowego wyróżnić można cztery konformery chara-

SCHEMAT 2.

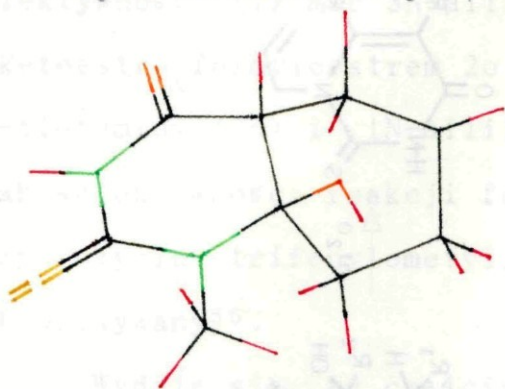
Proponowany mechanizm reakcji kondensacji N-alkilotiotiocznika z β -ketoestrami.



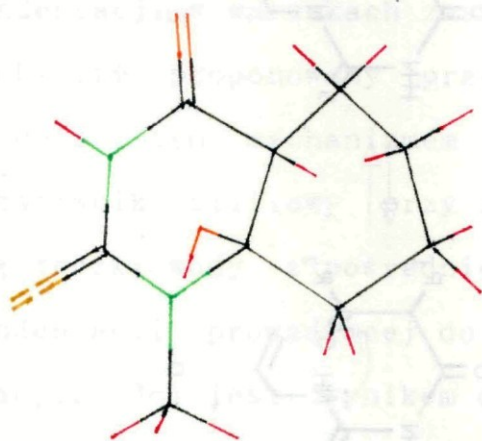
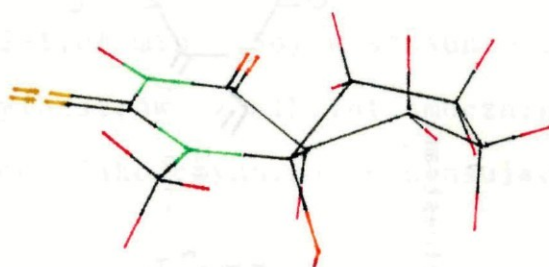
których charakteryzuje się najmniejszą wartością energii potencjalnej: cis-krzesło $E_p = -7.8$ kcal/mol, trans-krzesło $E_p = -4.2$ kcal/mol, cis-twist $E_p = -3.1$ kcal/mol oraz trans-twist $E_p = +1.1$ kcal/mol. Wzory tych konformerów przedstawia rysunek 1.

RYSUNEK 1.

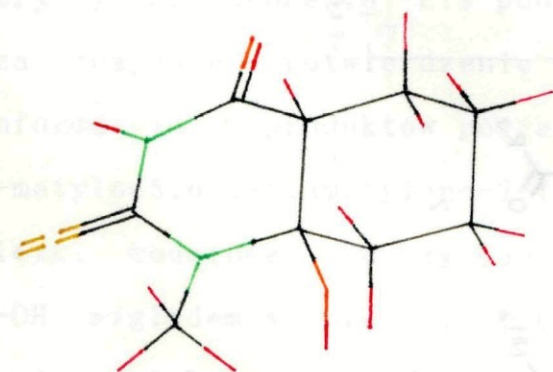
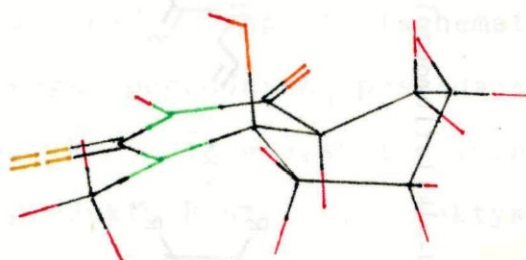
Wzory konformerów produktu przejściowego (E) reakcji prowadzącej do 1N-metylo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracylu, charakteryzujące się najmniejszą wartością energii potencjalnej.



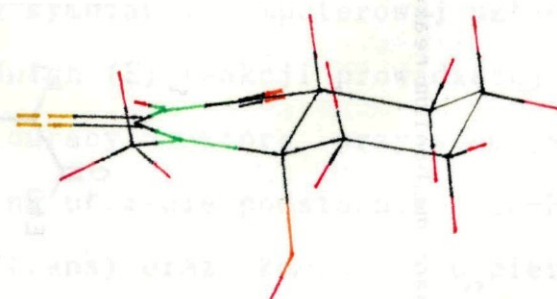
a) konformer cis-twist $E_p = -3.1$ kcal/mol

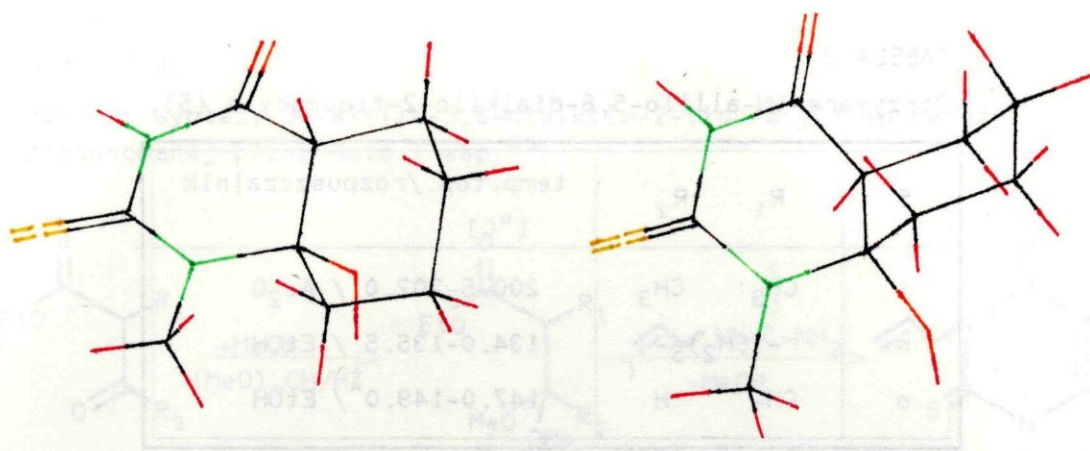


b) konformer trans-twist $E_p = +1.1$ kcal/mol



c) konformer trans-krzesło $E_p = -4.2$ kcal/mol





d) konformer cis-krzesło $E_p = -7.8$ kcal/mol

Analiza tego mechanizmu wyjaśnia również różnice w selektywności reakcji kondensacji prowadzącej do 6-alkilo- oraz 5,6-dialkilo-2-tiouracyli. W przypadku związków 3 ($R_1 = H$) eliminacja cząsteczki wody z E jest trudniejsza, gdyż C_5 jest atomem drugorzędowym co powoduje całkowitą selektywność reakcji kondensacji. W przypadku pirymidyn 5,6-dialkilopodstawionych łatwiejsza eliminacja atomu wodoru od trzeciorzędowego C_5 atomu węgla powoduje częściowe powstawanie 1N-podstawionych pochodnych 5.

Próby rozdzielenia mieszanin 3/5 lub wyodrębnienia będącego w przewadze izomeru 3N-allilo- (3) na drodze krystalizacji frakcyjnej lub chromatografii kolumnowej nie przyniosły zadowalających rezultatów ze względu na duże podobieństwo ich własności fizycznych. Jednak w przypadku trzech mieszanin (i, n oraz o) udało mi się wyodrębnić czyste izomery pochodnych 1N-allilo-2-tiouracylu (5). Niewielkie ilości tych związków okazały się wystarczające do pełnej ich charakterystyki, czym ostatecznie potwierdziłem fakt powstawania ich w czasie reakcji kondensacji. Otrzymane związki przedstawia tabela 3.

Związki 3i, 3n wyodrębniłem na drodze krystalizacji frakcyjnej, pierwszy z bezwodnika octowego⁶⁴, drugi z etanolu. Związek

TABELA 3.

Otrzymane 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyle (5).

5	R ₁	R ₂	temp.top./rozpuszczalnik [°C]
i	CH ₃	CH ₃	200.5-202.0 / Ac ₂ O
n	-(CH ₂) ₅ -		134.0-135.5 / EtOH
o	CH ₃	H	147.0-149.0* / EtOH

*/ lit.temp.top. = 149.9° [50]

3o otrzymałem dokonując rozdziału mieszaniny 3/5 na płytkach stosowanych do chromatografii cienkowarstwowej.

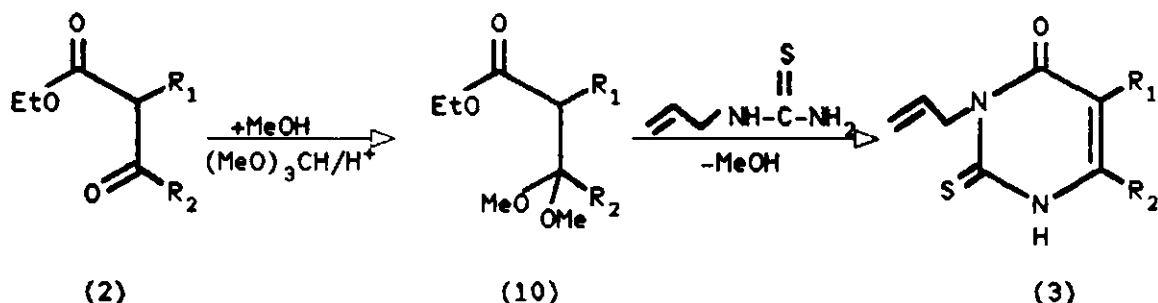
2.2. Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli w warunkach katalizy kwasowej.

Ze względu na trudności otrzymywania interesujących mnie 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli w tradycyjnej reakcji kondensacji, rozpocząłem poszukiwania alternatywnych dróg syntezy tych związków. Wybór mój padł na metodę otrzymywania pochodnych 6-alkilo- i 5,6-dialkilouracyli zaproponowaną przez Goto i wsp.⁶⁵, którą chciałem zaadaptować do syntezy analogów siarkowych. Ogólny tok postępowania przedstawia schemat 3.

Jako substratu do wstępnych badań użyłem estru etylowego kwasu 2-metylo-3-oksopentanowego (2; R₁=CH₃, R₂=CH₃CH₂), który po przeprowadzeniu w acetal, bez wyodrębniania poddałem kondensacji z N-allilotiomocznikiem w warunkach katalizy kwasowej, zgodnie z opisaną procedurą⁶⁵. Produkt, który wyodrębniłem z niezadawalającą mnie wydajnością 14% okazał się czystym chemicznie 3N-allilo-5-metylo-6-etylo-2-tiouracylem (3j) chara-

SCHEMAT 3.

Schemat syntezy 3N-allylo-5,6-dialkilo-2-tioracyli wg metody proponowanej przez Goto i wsp.⁶⁵.

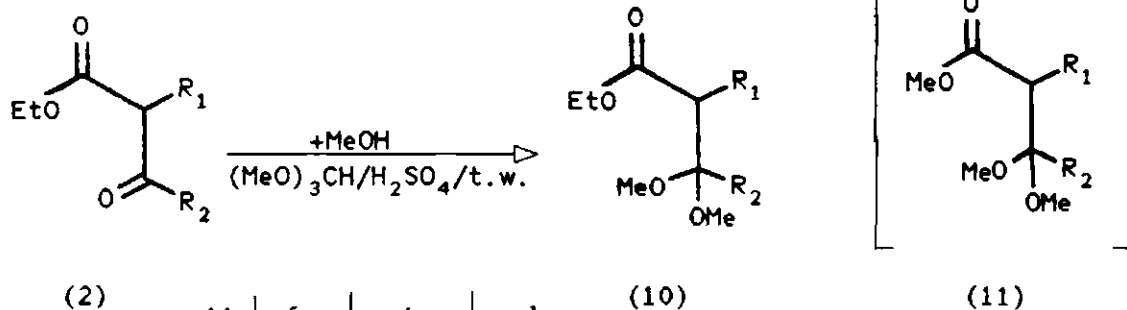


kteryzującym się ostrą temperaturą topnienia 142.0–143.5°. W celu optymalizacji warunków prowadzenia powyższej reakcji uważałem za stosowne dokładniej zbadać poszczególne jej etapy t.j. otrzymywanie acetalu β-ketoestrów (etap 1) oraz syntezę układu pirymidynowego (etap 2).

2.2.1. Synteza acetalu dimetylowych β-ketoestrów.

W pierwszej fazie badań próbowałem otrzymać acetale β-ketoestrów (10) opierając się na metodzie Goto⁶⁵. Typowa procedura prowadzenia tej reakcji (równanie IV) polega na godzinnym ogrzewaniu β-ketoestru z nadmiarem metanolu przy użyciu ortomrówczanu trimetylu jako czynnika usuwającego wodę ze środowiska reakcji. Jako katalizatora używa się stężonego kwasu siarkowego. Po zobojętnieniu mieszaniny reakcyjnej i destylacji otrzymałem odpowiednie acetale. Analiza widm ¹H-NMR wykazała, że produkty po reakcji stanowią mieszaninę różnych związków, a produktem głównym jest acetal dimetylowy β-ketoestru metylowego (11), tak więc reakcja zachodziła z transestryfikacją. Analiza otrzymanych przeze mnie mieszanin za pomocą

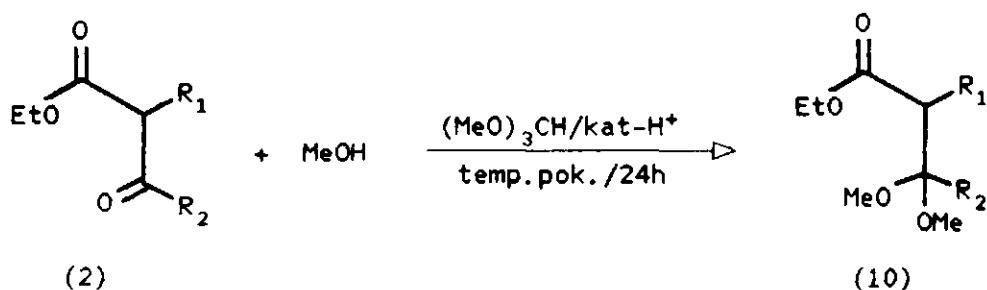
[IV]



11	f	j	l
R ₁	H	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -
R ₂	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂	

chromatografii gazowej pozwoliła ustalić, że czystość produktu głównego waha się w granicach 54-70%. W tej sytuacji postanowiłem zmodyfikować procedurę otrzymywania α-podstawionych acetalu β-ketoestrów (10) w kierunku bardziej łagodnych warunków prowadzenia tej reakcji. Jako katalizatora kwasowego użyłem kwasu p-toluenosulfonowego. Reakcja prowadzona 24 godziny w temperaturze pokojowej zachodziła zgodnie z równaniem V:

[V]



Po wstępnym oczyszczeniu produktu surowego a następnie destylacji otrzymałem z dobrą wydajnością acetale (10), które charakteryzowały się stosunkowo wysoką czystością (tabela 4).

Strukturę związków 10f,i-n potwierdziłem za pomocą spektroskopii ¹H-NMR, a ich czystość określiłem przy pomocy chromatografii gazowej.

TABELA 4.

Otrzymane acetale dimetylowe β -ketoestrów etylowych (10).

10	R ₁	R ₂	wydajność [%]	chromtogr. gazowa zawartość w [%]
f	H	C ₆ H ₅	82	75*
i	CH ₃	CH ₃	74	92
j	CH ₃	CH ₃ CH ₂	80	72*
k	CH ₃ CH ₂	CH ₃	86	95
l	-(CH ₂) ₃ -		85	90
m	-(CH ₂) ₄ -		82	88
n	-(CH ₂) ₅ -		82	92

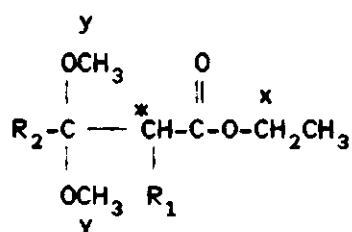
*/chromatografia gazowa próbek wykonana po ok. 3 miesiącach od syntezy związków.

2.2.2. Charakterystyka acetalii β -ketoestrów przy pomocy protonowego rezonansu magnetycznego.

Obecność asymetrycznego α -atomu węgla powoduje nierównocенność magnetyczną protonów grupy metylenowej (x) [acetale 10i-m] oraz protonów dwóch grup metylowych (y) [acetale 10i-n] - rysunek 2.

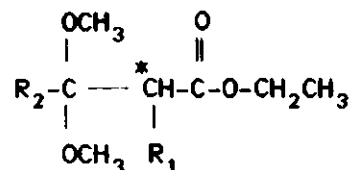
RYSUNEK 2.

Wpływ asymetrycznego atomu węgla na nierównocенność magnetyczną protonów w cząsteczkach acetalii β -ketoestrów.



Diastereotopowe protony (x) sprzęgając się z atomami wodoru

TABELA 5.

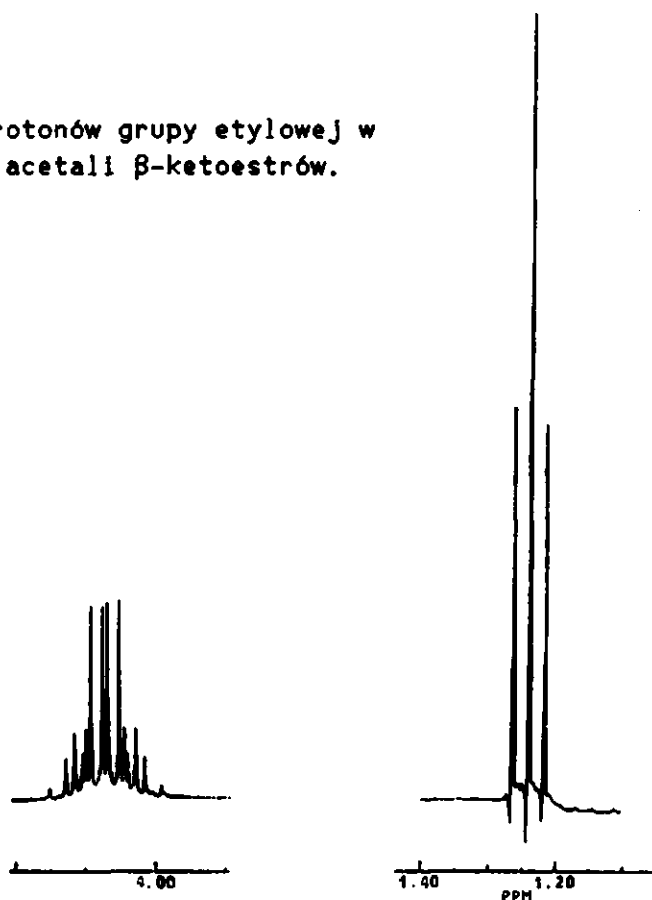
Dane spektroskopii $^1\text{H-NMR}$ acetalu dimetylowych β -ketoestrów (10f, 1-n).

acetal protony	10 f $\delta[\text{ppm}], J[\text{Hz}]$ $\text{R}_1=\text{H}, \text{R}_2=\text{Ph}$	10 i $\delta[\text{ppm}], J[\text{Hz}]$ $\text{R}_1=\text{Me}, \text{R}_2=\text{Me}$	10 j $\delta[\text{ppm}], J[\text{Hz}]$ $\text{R}_1=\text{Me}, \text{R}_2=\text{Et}$	10 k $\delta[\text{ppm}], J[\text{Hz}]$ $\text{R}_1=\text{Et}, \text{R}_2=\text{Me}$	10 l $\delta[\text{ppm}], J[\text{Hz}]$ $\text{R}_1, \text{R}_2=-(\text{CH}_2)_3-$	10 m $\delta[\text{ppm}], J[\text{Hz}]$ $\text{R}_1, \text{R}_2=-(\text{CH}_2)_4-$	10 n $\delta[\text{ppm}], J[\text{Hz}]$ $\text{R}_1, \text{R}_2=-(\text{CH}_2)_5-$
OCH_2CH_3	0.94, t $J=7.14$	1.17, m	1.18, m	1.24, m	1.18, m	1.21, m	1.21, t $J=7.12$
$\text{CH}-\text{R}_1$	2.95, s, 2H	2.86, kw $J=7.2$	2.85, kw $J=7.3$	2.72, d. d. $J=3.3$ $J=11.6$	2.89, d. d. $J=5.6$ $J=8.3$	2.89-2.91, m	2.98-3.02, m
OCH_3	3.23, s, 6H	3.08, s	3.12, s	3.14, s	3.14, s	3.11, s	3.14, s
OCH_3	—	3.14, s	3.16, s	3.19, s	3.15, s	3.16, s	3.15, s
OCH_2CH_3	3.86, kw $J=7.14$	4.00-4.11, m	4.03-4.11, m	4.07-4.22, m	3.97-4.15, m	4.02-4.16, m	4.11, kw $J=7.12$

grupy metylowej tworzą w widmie $^1\text{H-NMR}$ trudny do interpretacji układ ABX_3 (rysunek 3). Izolowane protony (y) dwóch grup

RYSUNEK 3.

Układ ABX_3 protonów grupy etylowej w cząsteczkach acetalu β -ketoestrów.



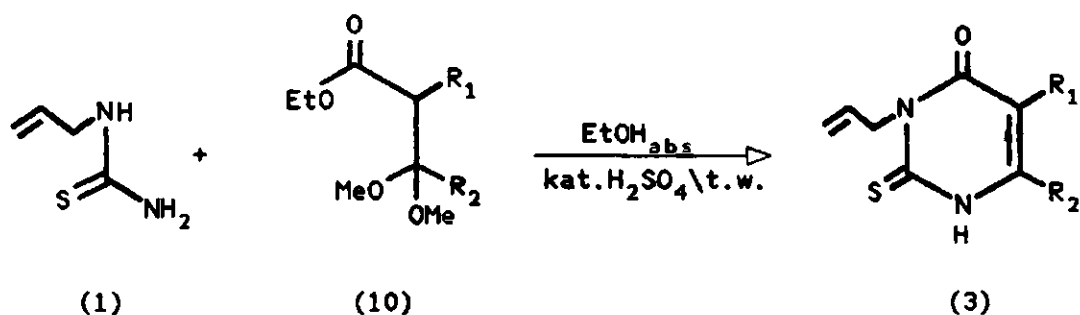
metoksyłowych występują w widmie $^1\text{H-NMR}$ w postaci singletów różniących się przesunięciem chemicznym.

Szczegółowe dane protonowego rezonansu magnetycznego acetalu 10f-n zebrałem w tabeli 5.

2.2.3. Synteza 3N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli w warunkach katalizy kwasowej.

3N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyle (3) otrzymałem w wyniku reakcji acetalu dimetyłowych α -alkilo- β -ketoestrów (10) z N-allylotiomocznikiem w warunkach katalizy kwasowej zgodnie z równaniem VI.

[VI]



Reakcja okazała się w pełni selektywna. Po dwukrotnej krystalizacji otrzymałem czyste chromatograficznie 3N-allylopochodne (3), charakteryzujące się ostrą temperaturą topnienia, które przedstawiłem w tabeli 6.

TABELA 6.

Otrzymane 3N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyle (5f,i-n).

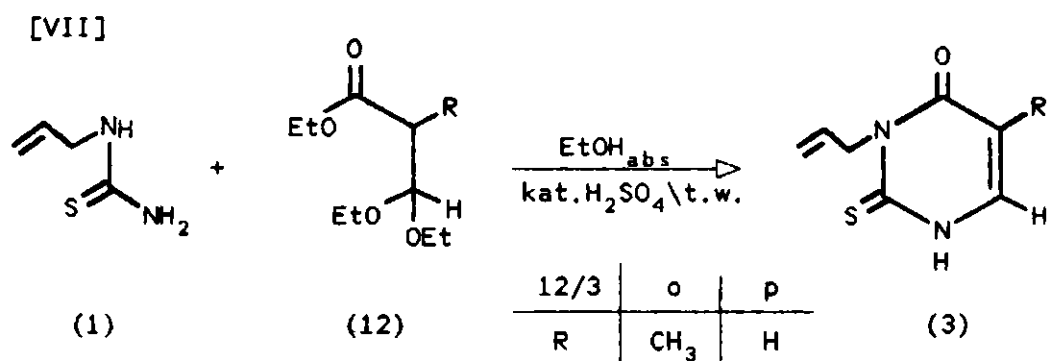
3	R ₁	R ₂	wydajność [%]	temp.top. [°C]
f	H	C ₆ H ₅	53	191.0-192.5
i	CH ₃	CH ₃	36	162.5-164.5
j	CH ₃	CH ₃ CH ₂	41	142.0-143.5
k	CH ₃ CH ₂	CH ₃	43	177.5-178.5
l	-(CH ₂) ₃ -		60	201.5-202.5
m	-(CH ₂) ₄ -		60	201.0-203.0*
n	-(CH ₂) ₅ -		49	178.5-179.5

*/lit.temp.top. = 208.0-210.0° [59]

Jak wynika z tabeli 6 wydajności powyższych reakcji nie odbiegają od obserwowanych w tradycyjnej reakcji kondensacji N-allylotiomocznika z β-ketoestrami przy użyciu etanolanu sodowego. Jednak na szczególną uwagę zasługują dwa fakty:

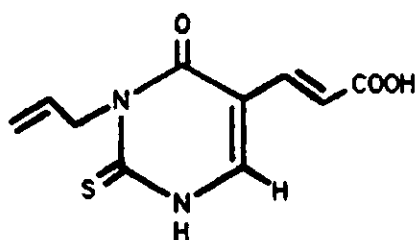
1. możliwość otrzymania w warunkach katalizy kwasowej 3N-allilo-5,6-trimetyleno-2-tiouracylu (3l) niedostępnego na drodze syntezy konwencjonalnej,
2. znaczny wzrost wydajności (z 15 do 53%) otrzymywania 3N-allilo-6-fenilo-2-tiouracylu (3f) w porównaniu z reakcją tradycyjną, opisaną w rozdziale 2.1.

Zachęcony powodzeniem syntez prowadzących do 5,6-dialkilo-2-tiouracyli 3, postanowiłem sprawdzić możliwości otrzymywania tą drogą 3N-allilo-2-tiotyminy (3o) oraz 3N-allilo-2-tiouracylu (3p). Pomimo, że związki te są opisane⁵⁰ to jednak nie doczekały się opracowania prostej i efektywnej metody otrzymywania. Metodą opisaną przez Tietze i wsp.⁶⁶ otrzymałem acetale dietylowe odpowiednich α -formyloestrów (12o i 12p), które poddałem kondensacji z N-alliliotiomocznikiem w warunkach katalizy kwasowej, zgodnie z równaniem:

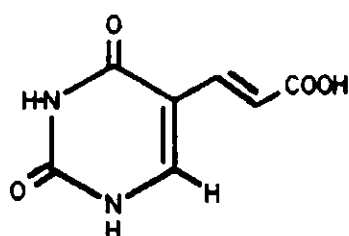


O ile reakcja prowadząca do 3N-allilo-2-tiotyminy (3o) przebiegała selektywnie, to w wyniku reakcji prowadzącej do 3N-allilo-2-tiouracylu (3p) otrzymałem mieszaninę dwóch produktów. Produktem izolowanym bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej okazał się związek, któremu na podstawie analizy danych spektroskopowych (¹H-NMR, UV i MS) przypisałem strukturę 13. W widmie ¹H-NMR tego związku obserwowałem wyraźne sygnały pochodzące od proto-

nów grupy allilowej, a przebieg krzywej absorpcji w widmie UV wskazuje na jej obecność przy N-3. Wicynalne protony fragmentu winylowego występują w postaci układu typu AB, przy czym stała sprzężenia $^3J=15.8$ Hz wskazuje na ułożenie trans atomów wodoru względem wiązania podwójnego. Wartości przesunięć chemicznych i stałej sprzężenia tych protonów są zgodne z obserwowanymi⁶⁷ dla 5-(E)-(2-karboksywinylo)uracylu (13-a). Wydaje się, iż powstawanie związku 13 jest możliwe przy założeniu samokon-densacji dwóch cząsteczek acetalu 12p, jaka może zachodzić bezpośrednio w środowisku reakcji.



(13)



(13-a)

Stosując chromatografię kolumnową, z mieszaniny poreakcyjnej izolowałem również interesujący mnie 3N-allilo-2-tiouracyl 3p. Dane związków 3o i 3p zebrałem w tabeli 7.

TABELA 7.

Otrzymane 3N-allilo-2-tiouracyle (3o i 3p).

3	R ₁	R ₂	wydajność [%]	temp.top. [°C]	lit.temp.top. [°C]
o	CH ₃	H	22	154.5-155.0	155.5 ^[50]
p	H	H	20	119.5-120.5	119.2 ^[50]

Czystość i strukturę 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3i-p) potwierdziłem metodami spektroskopowymi (¹H-NMR, UV i MS) oraz wynikami analiz elementarnych.

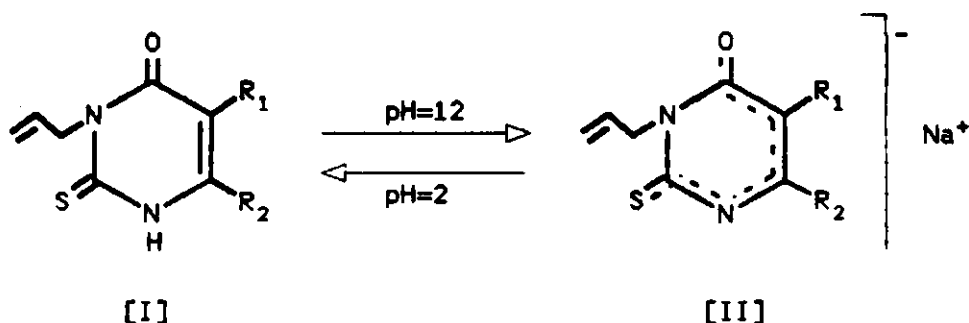
3. Charakterystyka pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.

3.1. Spektroskopia w ultrafiolecie.

Widma UV pochodnych 3N-allilo-2-tiouracyli rejestrowane w środowisku kwaśnym odpowiadają formie niezdysocjowanej I - schemat 4.

SCHEMAT 4.

Równowaga kwasowo-zasadowa 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli.



Dane literaturowe dotyczące 3N-alkilo-2-tiouracyli^{68,69}, 3N-alkilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli⁵⁵ wskazują na występowanie w zakresie długości fali 210-350 nm dwóch maksimów absorpcji ($\lambda_1 \approx 280$ nm, $\lambda_2 \approx 219$ nm, $a_1, a_2 > 15 \times 10^3$). Wyniki moich pomiarów (zebrane w tabeli 8) wykazują zgodność z tymi danymi; jednak rozszerzając zakres rejestracji widma o obszar 190-210 nm zwróciłem uwagę na występowanie w nim trzeciego maksimum ($\lambda_3 \approx 196$ nm) o zmiennej wartości molowego współczynnika absorpcji. W chwili obecnej trudno jest odpowiedzieć na pytanie czy maksimum to jest charakterystyczne dla wszystkich 3N-alkilo-2-tiouracyli, czy też jego pojawienie się należy raczej przypisać podstawnikowi allilowemu.

W środowisku zasadowym, w którym tiouracyl występuje w

formie zdysocjowanej II obserwowano^{55, 68, 69} pojawienie się trzech maksimów absorpcji ($\lambda_1 \approx 313$ nm, $\lambda_2 \approx 260$ nm, $\lambda_3 \approx 213$ nm), co jest zgodne z wynikami zarejestrowanymi przeze mnie.

Należy również zwrócić uwagę na znaczny efekt batochromowy (ok. 30-35 nm) pasma długofalowego przy przejściu od widma rejestrowanego przy pH=2 do pH=12. Zgodnie z przedstawioną równowagą za efekt ten odpowiedzialne jest powstanie układu bardziej sprzężonego w anionie II co jest dowodem na to, że wszystkie tiouracyle 3a-p posiadają podstawnik przy trzecim atomie azotu.

Analizując dane zebrane w tabeli 8 wyciągnąć można następujące wnioski:

1. odmienny kształt widma UV 3N-allylo-6-fenyl-2-tiouracylu (3f) jest wynikiem sprzężenia elektronów π podstawnika fenylowego z elektronami pierścienia pirymidyny,
2. w widmach 3N-allylo-2-tiouracyli 3d-h posiadających w położeniu 6 duże podstawniki cykliczne obserwuje się ok. dwukrotny wzrost molowego współczynnika absorpcji maksimów położonych w obszarze krótkofalowym zarówno w roztworze kwaśnym jak i alkalicznym,
3. porównując widma rejestrowane przy pH=2 6-alkilo- i 5,6-di-alkilo-2-tiouracyli zauważyć można nieznaczny efekt batochromowy (ok. 3-4 nm) długo- i średniofalowego maksimum absorpcji jaki powoduje wprowadzenie grupy alkilowej w położenie 5.

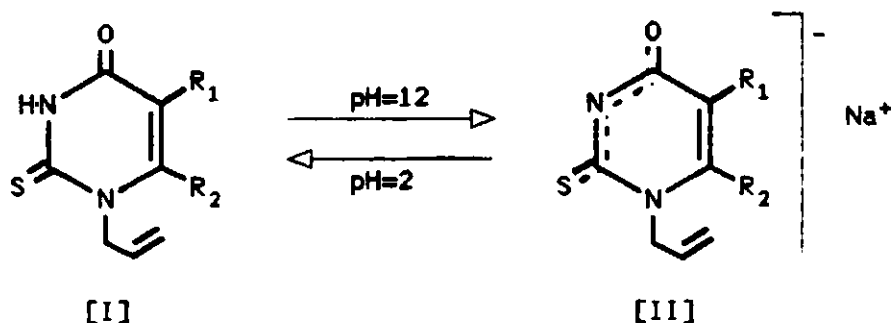
W widmach UV pochodnych 1N-allylo-2-tiouracyli (5i,n,o) rejestrowanych w środowisku kwaśnym (forma I) obserwuje się występowanie dwóch maksimów absorpcji przy długościach fali

TABELA 8. Dane spektroskopii UV dla 3N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3a-p).

3	R ₁	R ₂	EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2			EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12		
			$\lambda_{1\max} a_1 \times 10^3$ [nm]	$\lambda_{2\max} a_2 \times 10^3$ [nm]	$\lambda_{3\max} a_3 \times 10^3$ [nm]	$\lambda_{1\max} a_1 \times 10^3$ [nm]	$\lambda_{2\max} a_2 \times 10^3$ [nm]	$\lambda_{3\max} a_3 \times 10^3$ [nm]
a	H	CH ₃	283.7(15.73)	216.9(14.08)	195.2(11.74)	313.7(13.54)	261.5(8.83)	211.4(14.04)
b	H	CH ₃ CH ₂	280.9(15.62)	217.2(14.36)	196.0(12.80)	314.1(12.63)	262.2(8.04)	209.4(13.80)
c	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	280.1(14.14)	217.6(13.61)	192.2(13.84)	315.0(11.36)	262.4(7.32)	208.5(11.88)
d	H	cykl-C ₆ H ₁₁	278.8(18.08)	216.8(16.56)	198.0(20.83)	315.7(14.99)	261.7(10.04)	206.6(24.07)
e	H	cykl-C ₆ H ₁₁ CH ₂	278.4(17.33)	217.6(16.54)	198.2(20.05)	316.7(14.35)	262.6(9.58)	205.9(23.78)
f	H	C ₆ H ₅	279.1(28.25)	230.5(22.39)	199.6(33.40)	336.2(8.23)	270.3(27.81)	207.5(32.53)
g	H	C ₆ H ₅ CH ₂	278.0(17.01)	---	198.3(25.05)	316.9(12.43)	264.6(10.13)	208.7(28.45)
h	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	278.5(17.49)	---	197.3(26.46)	316.6(13.82)	262.8(10.81)	208.6(25.75)
i	CH ₃	CH ₃	283.2(17.40)	220.2(13.16)	195.7(11.74)	315.3(12.94)	264.5(10.00)	211.0(12.28)
j	CH ₃	CH ₃ CH ₂	282.3(16.37)	220.3(12.23)	195.6(12.60)	317.4(12.75)	263.5(9.35)	210.8(11.95)
k	CH ₃ CH ₂	CH ₃	285.1(15.97)	220.4(11.32)	195.3(10.77)	316.2(12.87)	264.6(8.71)	211.4(11.02)
l		-(CH ₂) ₃ -	286.9(15.75)	220.5(10.50)	196.6(12.32)	315.5(12.03)	267.5(9.45)	212.0(11.73)
m		-(CH ₂) ₄ -	283.6(15.71)	220.4(9.90)	195.9(10.12)	313.8(11.56)	265.4(8.97)	211.5(11.03)
n		-(CH ₂) ₅ -	280.7(14.15)	221.2(10.98)	196.6(14.10)	322.7(12.58)	265.0(9.17)	211.6(13.01)
o	CH ₃	H	281.6(16.84)	218.9(13.79)	194.4(9.83)	319.0(14.29)	263.2(8.65)	211.8(13.03)
p	H	H	278.0(12.81)	216.2(13.26)	190.8(8.94)	318.7(13.19)	261.8(7.23)	210.8(14.47)

SCHEMAT 5.

Równowaga kwasowo-zasadowa 1N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli.



odpowiednio ok. 276 nm i 220 nm. W przypadku związków 5i oraz 5n, w zakresie 190-210 nm obserwuje się występowanie trzeciego maksimum o niskiej wartości molowego współczynnika absorpcji. W środowisku zasadowym, w którym występuje forma zdysocjowana II obserwuje się występowanie dwóch charakterystycznych maksimów absorpcji o wysokiej wartości molowego współczynnika absorpcji ($\lambda_1 \approx 270$ nm; $\lambda_2 \approx 242$ nm). Dokładne dane dotyczące widm w ultrafiolecie pochodnych 1N-allylo-2-tiouracyli 5 przedstawiłem w tabeli 9.

TABELA 9.

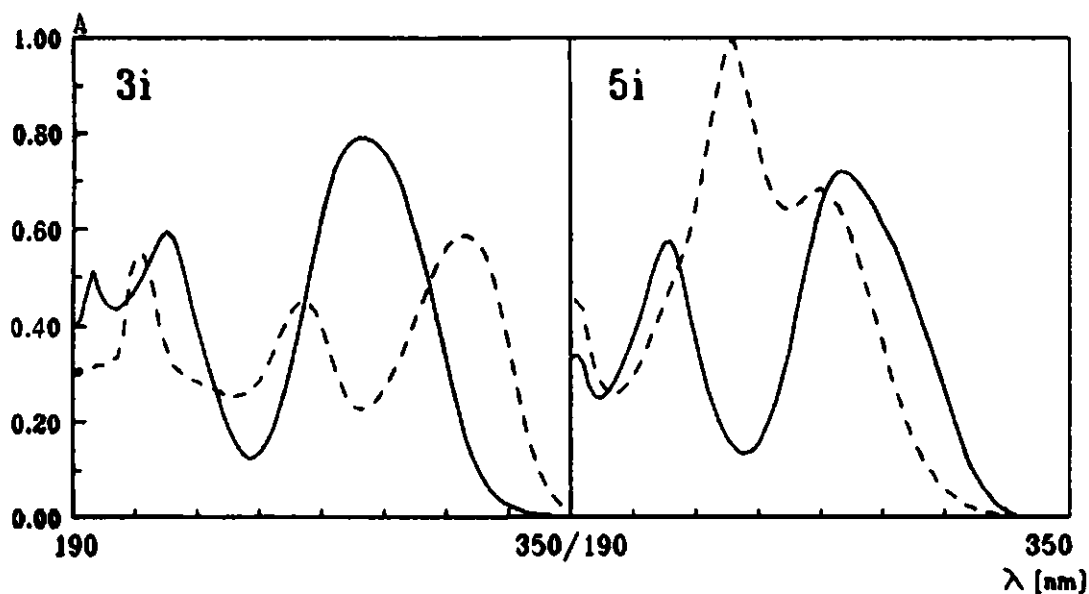
Dane spektroskopii UV dla 1N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (5i,n,o).

5	R ₁	R ₂	EtOH:HCl pH=2	EtOH:NaOH pH=12
			$\lambda_{\max}$ (a $\times 10^3$) [nm]	$\lambda_{\max}$ (a $\times 10^3$) [nm]
i	CH ₃	CH ₃	277.6 (16.57)	270.2 (15.70)
			221.7 (13.27)	242.1 (22.92)
			192.6 (8.03)	
n	-(CH ₂) ₅ -		277.1 (15.62)	273.3 (16.05)
			223.0 (12.33)	243.3 (20.12)
			196.0 (10.45)	
o	CH ₃	H	274.7 (16.15)	266.1 (17.65)
			219.8 (15.45)	240.8 (22.22)

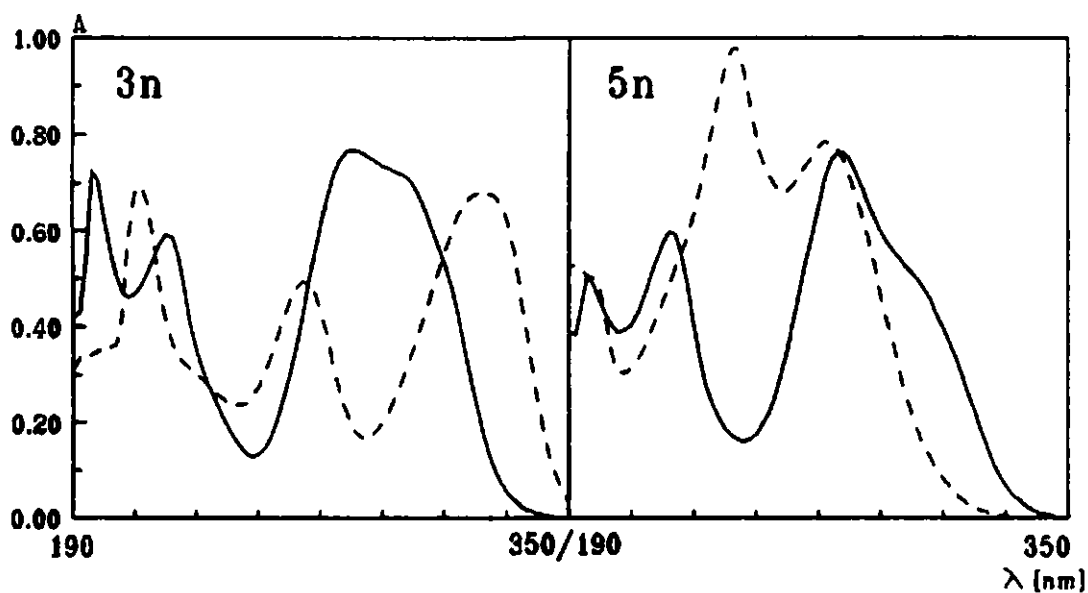
Przykładowe porównanie przebiegu krzywych absorpcji promieniowania UV izomerycznych N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3/5) przedstawiłem na rysunku 4.

RYSUNEK 4.

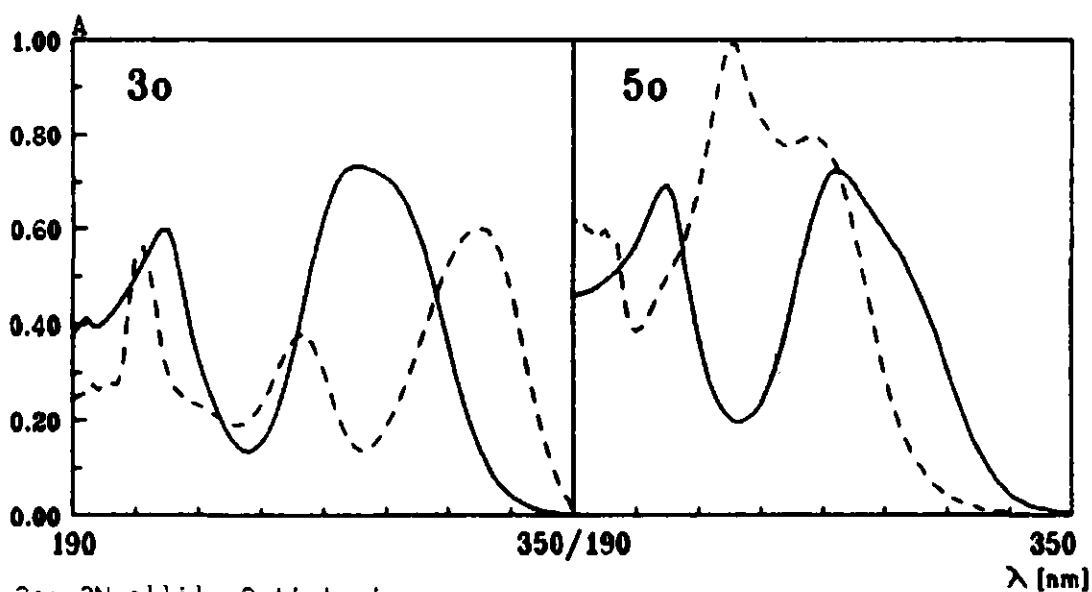
Przykładowe zestawienie widm spektroskopii UV izomerycznych 3N-allylo- i 1N-allylo-2-tiouracyli (3 i 5), rejestrowane w środowisku kwasowym (— pH=2) oraz zasadowym (---- pH=12).



a) 3i: 3N-allylo-5,6-dimetylo-2-tiouracyl
5i: 1N-allylo-5,6-dimetylo-2-tiouracyl



b) 3n: 3N-allylo-5,6-pentametyleno-2-tiouracyl
5n: 1N-allylo-5,6-pentametyleno-2-tiouracyl

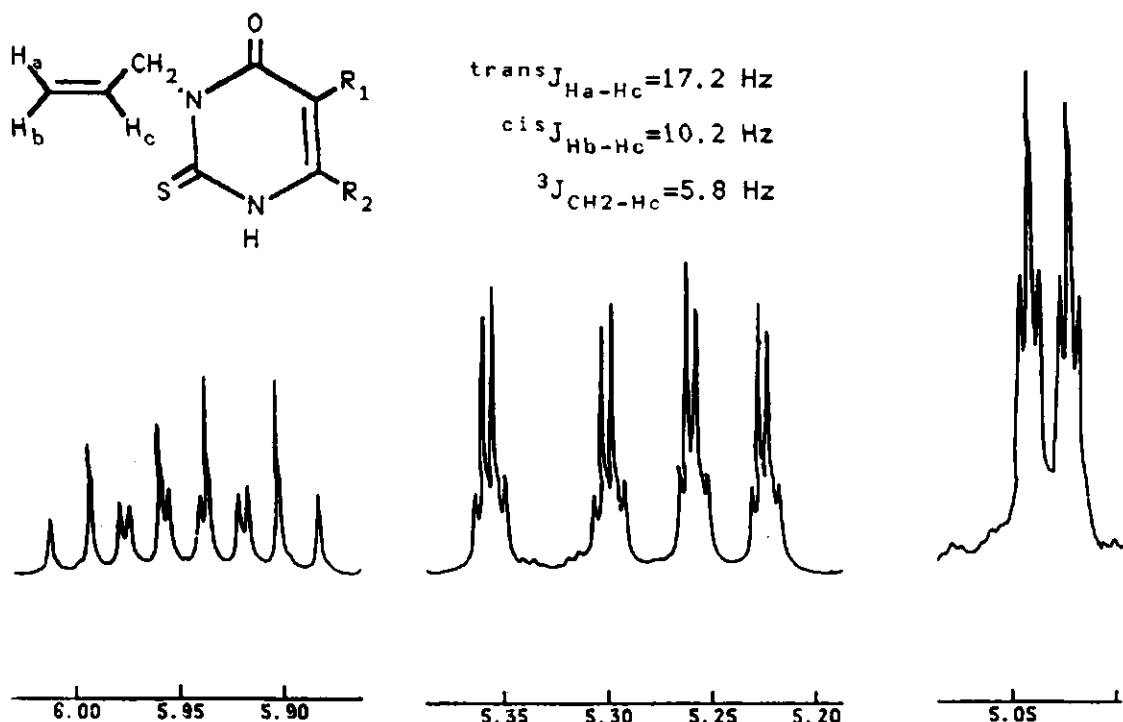


c) 3o: 3N-allilo-2-tiotymina
5o: 1N-allilo-2-tiotymina

3.2. Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H .

Wszystkie pochodne 3N-allilo-2-tiouracyle (3a-p) posiadają w widmie ^1H -NMR charakterystyczny układ sygnałów dla protonów grupy allilowej – rysunek 5.

RYSUNEK 5. Układ sygnałów protonów grupy allilowej.

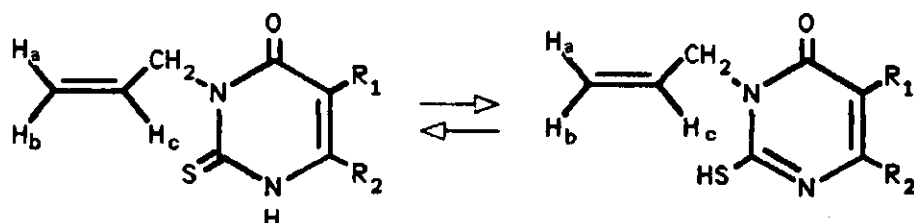


Bezpośrednia analiza tego fragmentu widma prowadzi do wyznaczenia przesunięć chemicznych poszczególnych protonów podstawnika allilowego a także stałych sprzężeń $^3J_{trans}$, $^3J_{cis}$ oraz sprzężenia $^3J_{CH_2-Hc}$, które wynoszą odpowiednio 17.2 Hz, 10.2 Hz i 5.8 Hz.

Wartości przesunięć chemicznych protonów grupy allilowej oraz protonów grup SH i NH odmian tautomerycznych zebrałem w tabeli 10.

TABELA 10.

Przesunięcia chemiczne protonów grupy allilowej oraz protonów SH i NH odmian tautomerycznych w 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracylach (3a-p).



3	R ₁	R ₂	δ_{CH_2} [ppm]	δ_{Hb} [ppm]	δ_{Ha} [ppm]	δ_{Hc} [ppm]	δ_{SH} [ppm]	δ_{NH} [ppm]
a	H	CH ₃	5.00	5.24	5.31	5.93	1.65	10.32
b	H	CH ₃ CH ₂	5.00	5.22	5.29	5.92	1.97	10.76
c	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	5.01	5.25	5.32	5.94	1.85	10.14
d	H	cykl-C ₆ H ₁₁	5.06	5.31	5.39	5.99	1.81	9.74
e	H	cykl-C ₆ H ₁₁ CH ₂	5.04	5.29	5.37	5.97	-*	9.79
f	H	C ₆ H ₅	5.03	5.26	5.35	5.96	1.83	9.61
g	H	C ₆ H ₅ CH ₂	5.00	5.25	5.33	5.94	1.80	10.15
h	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	5.00	5.22	5.29	5.92	1.74	10.40
i	CH ₃	CH ₃	5.04	5.24	5.32	5.95	1.74	10.48
j	CH ₃	CH ₃ CH ₂	5.05	5.27	5.36	5.97	1.60	9.32
k	CH ₃ CH ₂	CH ₃	5.02	5.24	5.31	5.94	1.69	10.31

*/ sygnał protonu grupy tiolowej zostaje zastąpiony sygnałami pochodzącymi od protonów pierścieni alifatycznych.

TABELA 10 c.d.

Przesunięcia chemiczne protonów grupy allilowej oraz protonów SH i NH odmian tautomerycznych w 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracylach (3a-p).

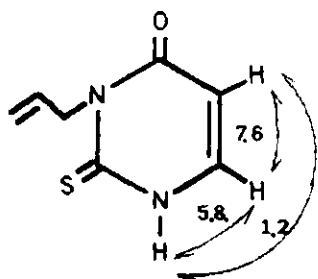
3	R ₁	R ₂	δ_{CH_2} [ppm]	δ_{Hb} [ppm]	δ_{Ha} [ppm]	δ_{Hc} [ppm]	δ_{SH} [ppm]	δ_{NH} [ppm]
l		-(CH ₂) ₃ -	5.09	5.29	5.37	6.00	1.75	11.11
m		-(CH ₂) ₄ -	5.03	5.24	5.33	5.95	-*	10.45
n		-(CH ₂) ₅ -	5.03	5.24	5.33	5.95	-*	10.02
o	CH ₃	H	5.04	5.26	5.34	5.95	1.68	10.15
p	H	H	5.02	5.25	5.32	5.93	1.89	10.80

*/ sygnał protonu grupy tiolowej zostaje zasłonięty sygnałami pochodzącymi od protonów pierścieni alifatycznych.

O ile spektroskopia UV w sposób precyzyjny określa położenie podstawnika allilowego w pierścieniu pirymidyny (N1 czy N3) to rozróżnienie izomerycznych N-allilo-2-tiouracyli w widmie ¹H-NMR jest praktycznie niemożliwe. Nollet i wsp.⁷⁰ proponują wykorzystanie do tego celu multipletowości oraz stałych sprzężeń protonów w położeniu C₅ i C₆ 1N- i 3N-podstawionych uracyli i tyminy. Metoda ta wymaga jednak widm ¹H-NMR wysokiej rozdzielczości i ogranicza się tylko do N-podstawionych pochodnych uracylu i tyminy, z tego względu nie ma znaczenia ogólnego. Analiza proponowanych przez Nolleta i wsp.⁷⁰ parametrów w widmach ¹H-NMR 3N-allilo-2-tiotyminy (3o) oraz 3N-allilo-2-tiouracylu (3p) w pełni potwierdza ich strukturę. Multipletowość oraz stałe sprzężeń protonów w położeniu C₅ i C₆ związków 3o i 3p przedstawiłem poniżej, porównując je z ich izomerami podstawionymi w położeniu 1N oraz dodatkowo z 3N-allilo-6-metylo-2-tiouracylem (3a).

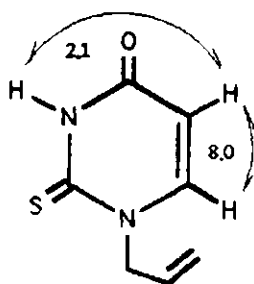
RYSUNEK 6.

Porównanie multipletowości sygnałów oraz stałych sprzężeń protonów w położeniu C₅ i C₆ pierścienia pirymidyny w 1N-allylo- i 3N-allylo-pochodnych tiouracyli.



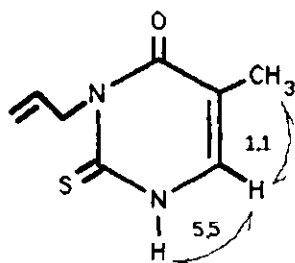
$\delta=6.07$ ppm (d.d., $^3J=7.6$ Hz, $^4J=1.2$ Hz)

$\delta=7.16$ ppm (d.d., $^3J=7.6$ Hz, $^3J=5.8$ Hz)



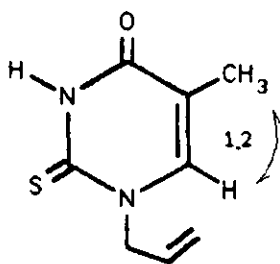
$\delta=6.00$ ppm (d.d., $^3J=8.0$ Hz, $^4J=2.1$ Hz)

$\delta=7.28$ ppm (d., $^3J=8.0$ Hz)



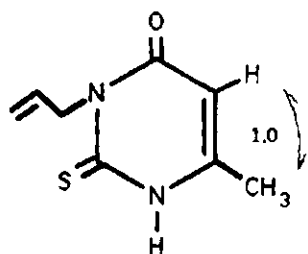
$\delta=1.98$ ppm (d., $^4J=1.1$ Hz)

$\delta=7.03$ ppm (d.kw., $^3J=5.5$ Hz, $^4J=1.1$ Hz)



$\delta=1.97$ ppm (d., $^4J=1.2$ Hz)

$\delta=7.11$ ppm (kw., $^4J=1.2$ Hz)



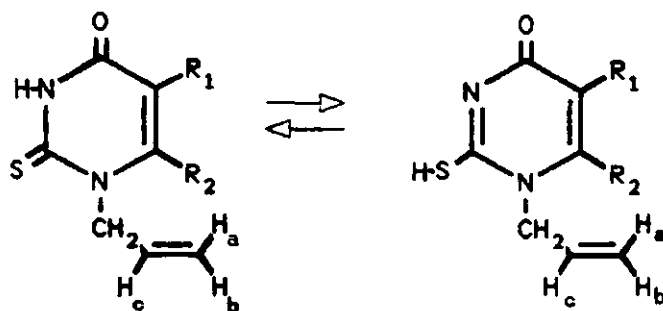
$\delta=5.83$ ppm (kw., $^4J=1.0$ Hz)

$\delta=2.19$ ppm (d., $^4J=1.0$ Hz)

Układ sygnałów protonów grupy allilowej w widmach $^1\text{H-NMR}$ 1N-podstawionych pochodnych 5 (tabela 11) jest w pełni czytelny tylko dla 1N-allilo-2-tiotyminy. W widmach 1N-allilo-5,6-dime-

TABELA 11.

Przesunięcia chemiczne protonów grupy allilowej oraz protonów SH i NH odmian tautomerycznych w 1N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracylach (Si,n,o).



5	R ₁	R ₂	δ_{CH_2} [ppm]	δ_{Hb} [ppm]	δ_{Ha} [ppm]	δ_{Hc} [ppm]	δ_{SH} [ppm]	δ_{NH} [ppm]
i	CH ₃	CH ₃	5.12	5.30	5.11-5.19	5.94	1.72	10.08
n	-(CH ₂) ₅ -		5.17	5.30	5.11-5.17	5.93	1.79	10.01
o	CH ₃	H	4.73	5.37	5.31	5.94	1.61	9.54

tylo- i 1N-allilo-5,6-pentametyleno-2-tiouracylu obserwuje się nałożenie sygnałów protonów CH₂ i H_a podstawnika allilowego co utrudnia dokładne określenie ich przesunięć chemicznych i stałych sprzężeń.

3.3. Spektroskopia masowa.

Fragmentacja 3N-allilo-2-tiouracyli 3a-p odbiega znacznie od określonej w literaturze⁷¹ dla 3N-alkilouracyli. W widmach masowych otrzymanych przeze mnie związków 3a-p obserwowałem wyraźny sygnał jonu molekularnego oraz sygnał jonu o

$m/e = M^+ - 15$ o intensywności 100%.

Badając widma masowe 3N-allilo-, 1N-allilo-5,6-tetrametylenouracylu oraz 2-tiopochodnych Dramiński⁷² udowodnił, że utrata jonu o $m/e = 15$ spowodowana jest eliminacją rodnika metylowego, a nie jak było można również przypuszczać fragmentu NH pochodzącego z pierścienia pirymidyny. Oderwanie grupy $\cdot\text{CH}_3$ spowodowane mogło być wcześniejszą cyklizacją pierścienia metylooksazolowego, jednak badania z zastosowaniem deuteru jako znacznika izotopowego obaliły ten pogląd. Doprowadziło to autora⁷² do wniosku, że eliminacja rodnika metylowego związana jest z rozerwaniem pierścienia węglowodorowego z jednoczesnym przegrupowaniem atomu wodoru.

Z twierdzeniem tym nie mogę się zgodzić, bowiem o ile większość otrzymanych przeze mnie 2-tiouracyli posiada podstawniki alkilowe w położeniu 5 i/lub 6 pierścienia pirymidyny co mogłoby potwierdzać powyższą tezę, to jednak w widmach masowych związków 3f, 3g i 3p również obserwuje się sygnał $M^+ - 15$ o intensywności 100% (tabela 12).

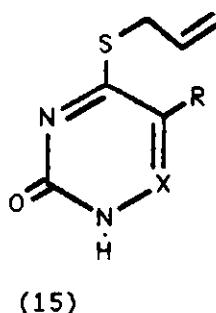
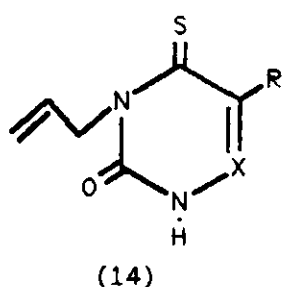
Mizutani i wsp.⁷³ przytacza dane widm masowych pochodnych tiopirymidyny oraz tiotriazyny posiadających grupę allilową (14,15), z których wynika, że związki te wykazują również fragmentację $M^+ - 15$ (100%) pomimo, że nie posiadają podstawników alkilowych.

Na podstawie przytoczonych faktów można postawić bardzo ostrożne twierdzenie, że utrata rodnika metylowego jest związana z obecnością grupy allilowej. Jednak dokładne rozstrzygnięcie tego problemu wymaga dodatkowych badań spektroskopowych.

Fragmentacja pochodnych 1N-allilo-2-tiouracyli (5i,n,o)

TABELA 12. Dane spektroskopii masowej pochodnych 3N-allylo-2-tiouracyli (3a-p).

3	R ₁	R ₂	M ⁺ m/e int.	M ⁺ -15 m/e int.	M ⁺ -33 m/e int.	M ⁺ -43 m/e int.	M ⁺ -56 m/e int.	M ⁺ -57 m/e int.	m/e41 int.	m/e39 int.
a	H	CH ₃	182(45.2%)	167(100%)	149(5.8%)	139(3.2%)	126(5.9%)	125(4.3%)	20.8%	22.0%
b	H	CH ₃ CH ₂	196(33.8%)	181(100%)	163(4.1%)	153(5.1%)	140(4.6%)	139(5.7%)	14.7%	18.1%
c	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	210(27.0%)	195(100%)	177(3.0%)	167(3.0%)	154(2.8%)	153(3.1%)	15.4%	12.4%
d	H	cykl-C ₆ H ₁₁	250(19.5%)	235(100%)	217(2.2%)	207(1.3%)	194(0.8%)	193(1.1%)	14.1%	8.9%
e	H	cykl-C ₆ H ₁₁ CH ₂	264(18.5%)	249(100%)	231(1.3%)	221(0.9%)	208(0.4%)	207(0.6%)	13.4%	7.2%
f	H	C ₆ H ₅	244(34.1%)	229(100%)	211(4.1%)	201(6.8%)	188(3.4%)	187(4.1%)	10.8%	20.0%
g	H	C ₆ H ₅ CH ₂	258(25.3%)	243(100%)	225(3.3%)	215(3.5%)	202(1.1%)	201(2.1%)	10.7%	15.7%
h	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	272(20.4%)	257(100%)	239(1.6%)	229(0.7%)	216(0.9%)	215(2.3%)	6.7%	7.8%
i	CH ₃	CH ₃	196(48.1%)	181(100%)	163(9.6%)	153(9.3%)	140(7.1%)	139(1.2%)	23.5%	36.0%
j	CH ₃	CH ₃ CH ₂	210(31.0%)	195(100%)	177(5.4%)	167(9.9%)	154(3.5%)	153(1.2%)	17.9%	13.9%
k	CH ₃ CH ₂	CH ₃	210(37.4%)	195(100%)	177(6.8%)	167(6.8%)	154(3.3%)	153(1.5%)	21.9%	15.6%
l		-(CH ₂) ₃ -	208(36.0%)	193(100%)	175(0.5%)	165(13.7%)	152(6.8%)	151(0.9%)	12.1%	14.1%
m		-(CH ₂) ₄ -	222(35.2%)	207(100%)	189(5.4%)	179(11.2%)	166(4.4%)	165(1.9%)	20.2%	21.1%
n		-(CH ₂) ₅ -	236(22.2%)	221(100%)	203(3.5%)	193(3.0%)	180(2.0%)	179(0.5%)	13.3%	10.8%
o	CH ₃	H	182(41.7%)	167(100%)	149(5.0%)	139(10.0%)	126(6.9%)	125(0.9%)	11.5%	22.4%
p	H	H	168(36.7%)	153(100%)	135(2.9%)	125(2.4%)	112(5.3%)	111(1.2%)	20.6%	18.2%



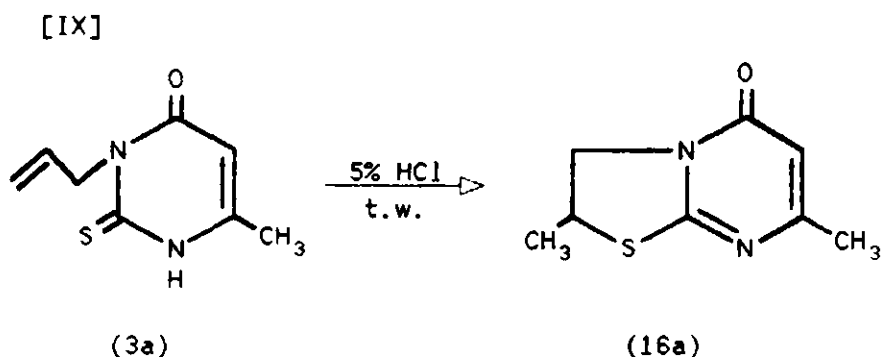
R	X
H	CH
F	CH
H	N

nie odbiega od obserwowanych dla 3N-allylopochodnych. Dane widm masowych pochodnych tiouracylu podstawionych grupą allylową przy N1 przedstawiłem w części doświadczalnej.

4. Synteza pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny.

W początkowej fazie badań dotyczących syntezy tiazolo-[3,2-a]pirymidyn-5-onów (16) postanowiłem powtórzyć eksperyment zamknięcia pierścienia dihydrotiazolu opisany przez Ajello i wsp.³⁴, a omówiony przeze mnie w części referatowej.

Reakcję izomeryzacji 3N-allylo-6-metylo-2-tiouracylu (3a) prowadziłem stosując 5% roztwór kwasu solnego zgodnie z równaniem IX:



Kontrola chromatograficzna powyższej reakcji pozwoliła mi na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. optymalny czas prowadzenia reakcji wynosi ok. 24h (wg Ajello

tylko 0.5 h³⁴),

2. reakcja nie biegnie selektywnie w kierunku jednego produktu, tworzy się mieszanina różnych związków.

Modyfikując procedurę izolowania produktu, z mieszaniny reakcyjnej udało mi się wyodrębnić dwa związki. Początkowo, produktowi głównemu, na podstawie widma ¹H-NMR oraz analizy elementarnej przypisałem strukturę tiazolo[3,2-a]pirymidyny 16a. Jednak sprzeczne z literaturowymi dane dotyczące temperatury topnienia³⁴ oraz kształtu krzywej absorpcji w widmie UV⁴¹ pozostawiały pewne wątpliwości co do prawidłowości ustalenia tej struktury. Dokładna analiza widm UV oraz ¹³C-NMR pozwoliła ustalić, że produktem głównym reakcji izomeryzacji tiouracyli 3a jest pochodna oksazolo[1,2-c]pirymidyny 17a (izomeryczna ze związkiem 16a). Szczegółową dyskusję analizy porównawczej danych spektroskopowych związków 16a i 17a zamieściłem na stronie 58. Produktem ubocznym okazał się 3N-(2-tiolopropylo)-6-metylo-2-tiouracyl (18a), którego strukturę ustaliłem za pomocą widm ¹H-NMR, MS i UV oraz analizy elementarnej. Dane dotyczące produktów izomeryzacji tiouracylu 3a zebrałem w tabeli 13.

TABELA 13.

Izolowane produkty izomeryzacji 3N-allylo-6-metylo-2-tiouracylu.

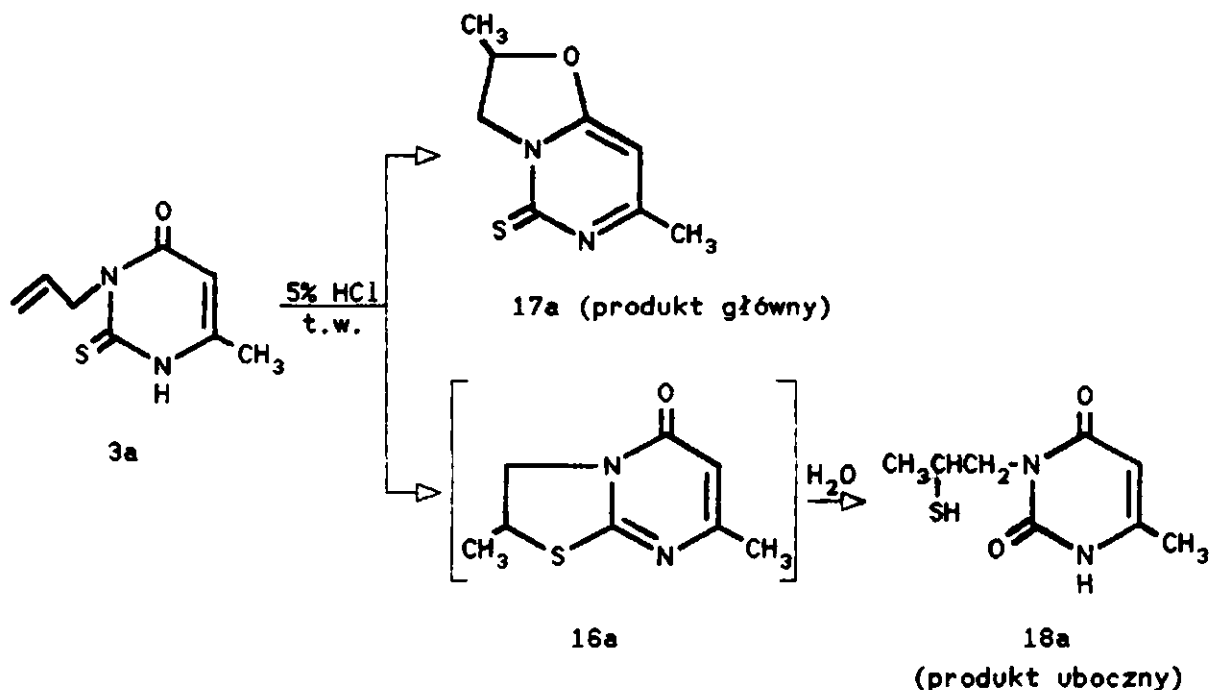
17	wyd. [%]	temp.top. [°C]	18	wyd. [%]	temp.top. [°C]
a	62	100.0-101.5	a	15	204.0-206.5

Podsumowując wyniki reakcji izomeryzacji 3N-allylo-6-metylo-2-tiouracylu (3a) prowadzonej w warunkach proponowanych przez Ajello³⁴ mogę wyciągnąć następujące wnioski (schemat 6):

1. reakcja biegnie dwukierunkowo i prowadzi do powstania oksazolo[1,2-c]pirymidyny 17a jako produktu głównego jak i tiazolo[3,2-a]pirymidyny 16a. Obecność związku 16a w mieszaninie reakcyjnej potwierdzają badania chromatografii cienkowarstwowej jak i pośrednio obecność związku 18a.
2. izolowany produkt uboczny 18a powstaje w wyniku następcej reakcji hydrolizy tiazolo[3,2-a]pirymidyny 16a czemu sprzyja wodne środowisko reakcji oraz długi czas jej prowadzenia. Podobne reakcje kwasowej lub zasadowej hydrolizy zostały opisane^{42,43}.

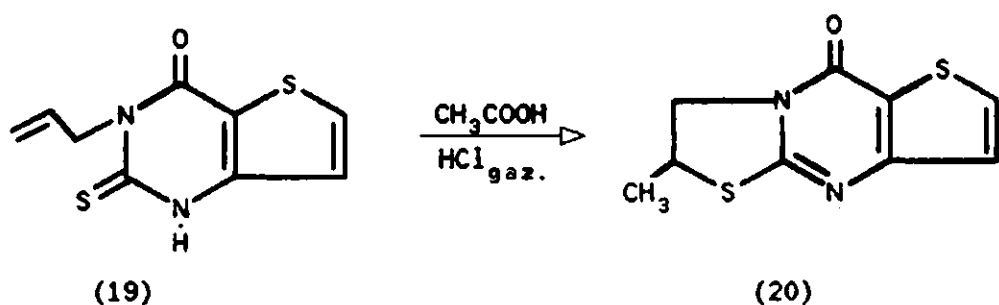
SCHEMAT 6.

Przebieg reakcji izomeryzacji 3N-allylo-6-metylo-2-tiouracylu prowadzonej za pomocą 5% HCl.



W ostatnim czasie Fukumi i wsp.⁷⁴ donieśli o udanym zamknięciu pierścienia dihydrotiazolu w wyniku izomeryzacji pochodnej tieno[3,2-d]pirymidyn-4-onu 19:

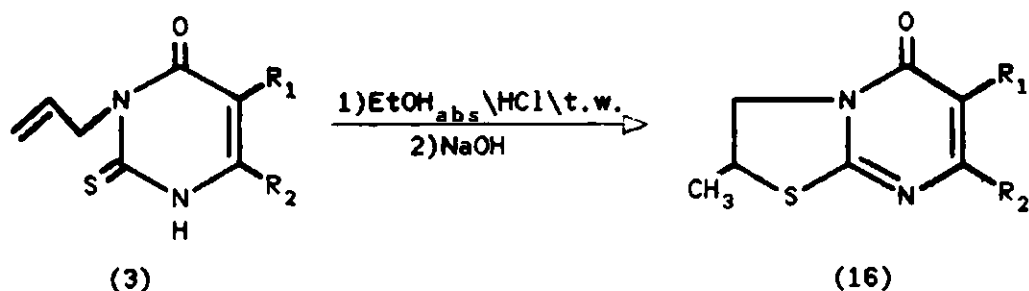
[X]



Reakcję prowadzili za pomocą chlorowodoru w środowisku kwasu octowego zaś produkt 20 izolowali z dobrą wydajnością 69%. Informacja ta potwierdzała pośrednio możliwość selektywnej cyklizacji pierścienia dihydrotiazolowego.

W tej sytuacji postanowiłem zmienić warunki prowadzenia reakcji izomeryzacji 3N-allylo-2-tiouracyli 3. Celowym wydawało się wyeliminowanie ze środowiska reakcji wody, która staje się substratem powodującym hydrolizę pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn do uracyli typu 18a. Izomeryzacja 3N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3a-p) prowadzona w bezwodnym etanolu nasyconym gazowym, suchym chlorowodorem zakończyła się całkowitym powo-

[XI]



Jak wynika z badań chromatografii cienkowarstwowej reakcja okazała się całkowicie selektywna, toteż interesujące mnie 2-metylo-6,7-dialkilo-2,3-dihydro-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-

ony (16a-p) izolowałem z wysoką wydajnością 70-96% (tabela 14).

TABELA 14.

Otrzymane 2-metylo-6,7-dialkilo-2,3-dihydro-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-ony (16a-p).

16	R ₁	R ₂	wydajność [%]	temp. top. [°C]
a	H	CH ₃	82	60.5- 63.0*
b	H	CH ₃ CH ₂	86	48.0- 50.5
c	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	75	49.0- 52.0
d	H	cyklo-C ₆ H ₁₁	71	82.5- 84.5
e	H	cyklo-C ₆ H ₁₁ CH ₂	90	96.0- 98.0
f	H	C ₆ H ₅	92	168.0-169.0
g	H	C ₆ H ₅ CH ₂	85	129.5-130.5
h	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	90	64.5- 66.0
i	CH ₃	CH ₃	94	85.0- 86.0
j	CH ₃	CH ₃ CH ₂	70	60.0- 61.5
k	CH ₃ CH ₂	CH ₃	87	66.0- 67.5
l		-(CH ₂) ₃ -	95	118.0-120.0
m		-(CH ₂) ₄ -	88	177.5-180.0
n		-(CH ₂) ₅ -	83	134.5-135.5
o	CH ₃	H	94	137.5-138.5
p	H	H	96	102.5-103.5

*) lit. temp. top. 56-58°C [34]

Zmiana warunków prowadzenia reakcji wpłynęła na zdecydowane skrócenie czasu jej prowadzenia, co jak się wydaje można wiązać z lepszą rozpuszczalnością substratów w etanolu. Interesującym również jest fakt, że 3N-allylo-6-alkilo-2-tiouracyle (3a-h) ulegają izomeryzacji do odpowiednich tiazolo[3,2-a]pirymidyn (16a-h) czterokrotnie wolniej niż pozostałe tiouracyle (3i-p).

Czystość oraz budowę otrzymanych pochodnych (16a-p)

potwierdziłem metodami spektroskopowymi (^1H -NMR, UV i MS) oraz wynikami analiz elementarnych.

4.1. Analiza porównawcza pochodnych oksazolo[1,2-c]pirymidyny i tiazolo[3,2-a]pirymidyny.

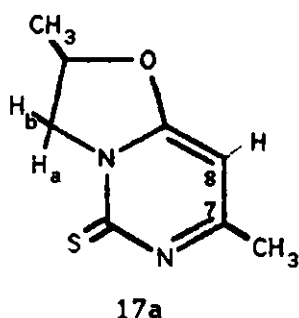
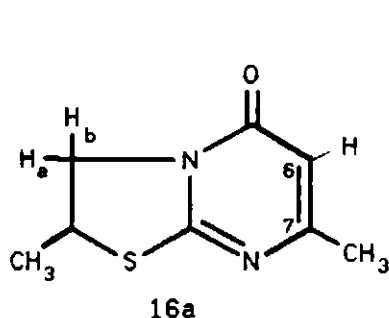
W wyniku reakcji izomeryzacji 3N-allylo-6-metylo-2-tio-uracylu (3a) prowadzonej w 5% roztworze kwasu solnego (schemat 6, str.55) otrzymałem związek 17a charakteryzujący się temperaturą topnienia $100.0\text{--}101.5^\circ\text{C}$. Analogiczna reakcja prowadzona w bezwodnym etanolu nasyconym gazowym, suchym chlorowodorem [XI] dostarczyła produktu o temperaturze topnienia $60.5\text{--}63.0^\circ\text{C}$, któremu na podstawie analizy danych spektroskopowych przypisałem strukturę pochodnej tiazolo[3,2-a]pirymidyny 16a. Analiza elementarna, w przypadku obu tych związków, prowadziła do wzoru sumarycznego $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ i wskazywała na struktury izomeryczne.

Dane wysokorozdzielczej spektroskopii ^1H -NMR obu związków wykazywały praktycznie całkowitą zbieżność przesunięć chemicznych oraz multipletowości sygnałów pochodzących od poszczególnych protonów zarówno dla związku 16a jak i 17a (tabela 15).

Na uwagę zasługuje jednak fakt, iż w widmie ^1H -NMR związku 16a dochodzi do sprzężenia protonu $\text{C}_6\text{--H}$ z protonami grupy metylowej $\text{C}_7\text{--CH}_3$. Podobnego sprzężenia $\text{C}_8\text{--H}$ i $\text{C}_7\text{--CH}_3$ nie obserwuje się w widmie pochodnej 17a. Fakt ten pośrednio potwierdza właściwe przypisanie struktur rozpatrywanych związków, ponieważ wiązanie podwójne $\text{C}_6=\text{C}_7$ w związku 16a umożliwia obserwację sprzężenia wspomnianych wyżej protonów przez cztery wiązania ($^4J=0.6\text{Hz}$).

TABELA 15.

Dane spektroskopii ^1H -NMR dla pochodnej tiazolo[3,2-a]pirymidyny 16a oraz pochodnej oksazolo[1,2-c]pirymidyny 17a.



Związek	CDCl ₃ /TMS, δ [ppm], J[Hz]					
	CH-CH ₃	C-CH ₃	CH-CH ₃	H _a	H _b	C-H
16a	1.55	2.22	3.99	4.10	4.47	5.99
	d, 3H	d, 3H	sex, 1H	dd, 1H	dd, 1H	kw, 1H
	$^3J=6.7$	$^4J=0.6$	$^3J=6.7$	$^3J=6.2$	$^3J=7.3$	$^4J=0.6$
				$^2J=12.5$	$^2J=12.5$	
17a	1.53	2.33	4.00	4.19	4.48	6.19
	d, 3H	s, 3H	sex, 1H	dd, 1H	dd, 1H	s, 1H
	$^3J=6.8$		$^3J=6.8$	$^3J=5.8$	$^3J=7.3$	
				$^2J=12.9$	$^2J=12.9$	

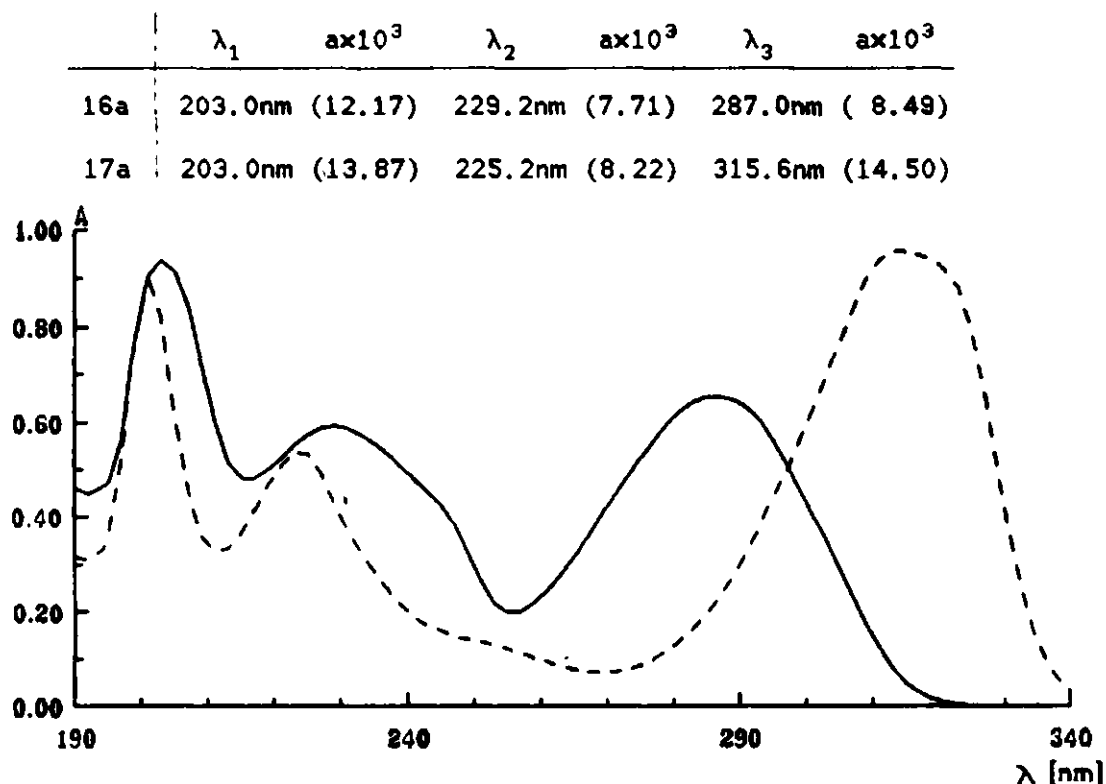
W związku 17a izolowane protony C₈-H i C₇-CH₃ oddzielone są od siebie czterema wiązaniami pojedynczymi.

W przebiegu krzywych absorpcji UV związków 16a i 17a obserwuje się wyraźne różnice polegające na przesunięciu batochromowym (28.6 nm) oraz efekcie hiperchromowym długofalowego maksimum pochodnej oksazolo[1,2-c]pirymidyny (rysunek 7). Pasma długofalowe odpowiada absorpcji wynikającej z obecności trzech podwójnych wiązań sprzężonych. Obserwowane efekty są wynikiem różnic we własnościach elektronowych atomów tlenu i siarki. Podobne zmiany przesunięć maksimum absorpcji w tlenowych i

siarkowych pochodnych zasad pirymidynowych były wielokrotnie opisywane^{69, 75, 76}.

RYSUNEK 7.

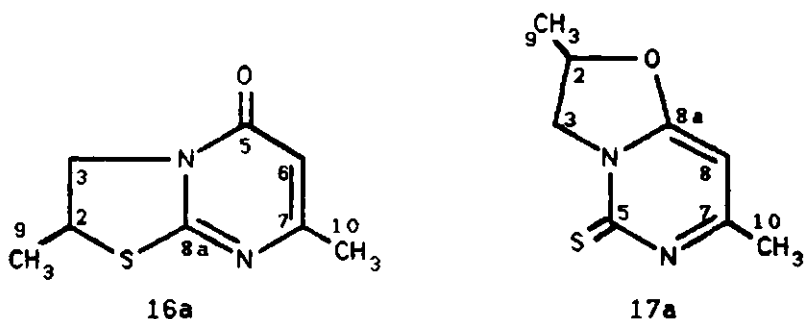
Widma spektroskopii UV izomerycznych pochodnych tiazolo[3,2-a]-pirymidyny (— 16a) oraz oksazolo[1,2-c]pirymidyny (---17a).



W celu ostatecznego potwierdzenia prawidłowości przypisania struktur związkom 16a i 17a posłużyłem się analizą widm ^{13}C -NMR oraz widm korelacyjnych ^1H - ^{13}C NMR. Jak wynika z tabeli 16 wyraźne różnice przesunięć chemicznych pojawiają się dla węgla C_6 związku 16a w porównaniu z C_8 związku 17a (różnica 8.42 ppm) oraz dla węgla C_5 (różnica 9.9 ppm). W pierwszym przypadku, węgle C_6 i C_8 różnią się zdecydowanie otoczeniem chemicznym. Natomiast, przesunięcie sygnału węgla C_5 grupy tionowej w stronę niższego pola (obserwowane dla związku 17a) w porównaniu z przesunięciem $\text{C}_5=\text{O}$ (związek 16a) jest faktem powszechnie znanym.

TABELA 16.

Dane spektroskopii ^{13}C -NMR dla pochodnej tiazolo[3,2-a]pirymidyny 16a oraz pochodnej oksazolo[1,2-c]pirymidyny 17a.



	$\delta_{\text{C}9}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}10}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}2}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}3}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}6}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}8}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}7}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}8a}$ [ppm]	$\delta_{\text{C}5}$ [ppm]
16a	20.69	23.47	38.36	55.14	107.84		161.07	164.09	164.68
17a	20.49	25.10	39.93	57.74		99.42	155.38	160.57	174.58

5. Charakterystyka pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyny.

5.1. Spektroskopia w ultrafiolecie.

Brown i wsp.⁴¹ podają dane spektroskopii UV kilku pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu podstawionych w położeniu 6 lub 7 grupami alkilowymi. Zgodnie z tymi danymi w widmach UV obserwowano występowanie dwóch maksimów absorpcji przy długościach fali $\lambda_1=288-292$ nm oraz $\lambda_2=206-213$ nm.

Otrzymane przeze mnie pochodne tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu wykazują w widmach UV trzy charakterystyczne maksima absorpcji (tabela 17) występujące przy długościach fali odpowiednio $\lambda_1 \approx 288$ nm, $\lambda_2 \approx 230-240$ nm oraz $\lambda_3 \approx 203$ nm. O ile długości fali występowania maksimów długo- i krótkofalowego pokrywają się z opisywanymi to jednak Brown⁴¹ nie obserwuje maksimum występują-

TABELA 17.

Dane spektroskopii UV pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu (16a-p).

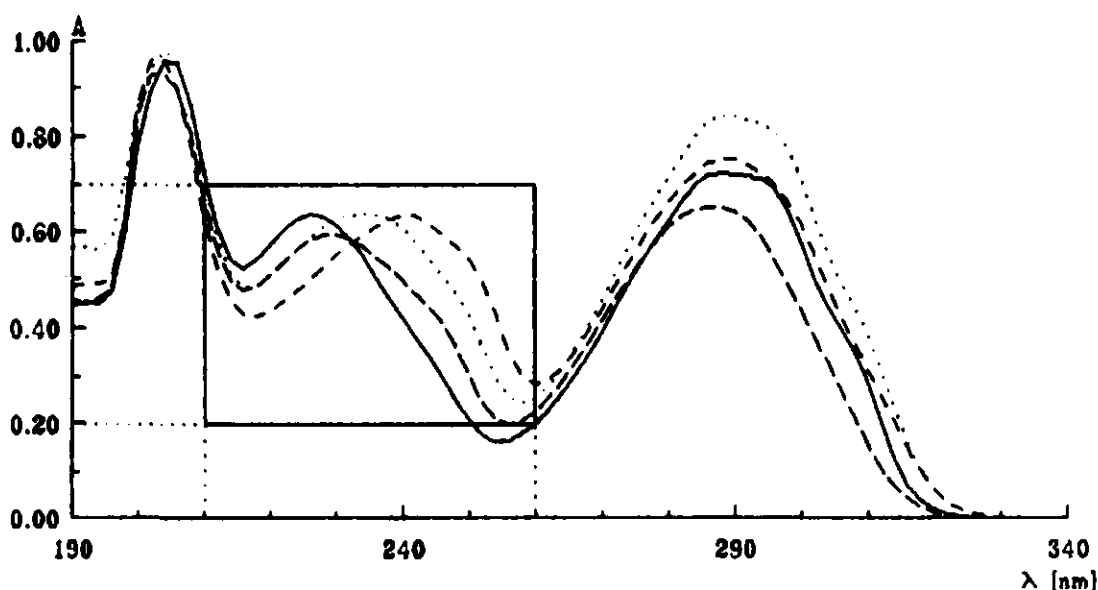
16	R ₁	R ₂	EtOH 96%		
			$\lambda_{1\max}$ a ₁ ×10 ³ [nm]	$\lambda_{2\max}$ a ₂ ×10 ³ [nm]	$\lambda_{3\max}$ a ₃ ×10 ³ [nm]
a	H	CH ₃	287.0(8.49)	229.2(7.71)	203.0(12.17)
b	H	CH ₃ CH ₂	287.0(8.50)	229.1(7.93)	202.4(13.35)
c	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	287.2(8.04)	229.4(7.59)	202.1(14.14)
d	H	cykl-C ₆ H ₁₁	288.4(7.80)	230.3(7.68)	203.6(18.19)
e	H	cykl-C ₆ H ₁₁ CH ₂	288.3(8.74)	231.0(8.60)	204.1(18.60)
f	H	C ₆ H ₅	308.1(7.30)	255.0(32.38)	206.7(27.43)
g	H	C ₆ H ₅ CH ₂	288.9(7.73)	228.0(12.12)	205.0(22.31)
h	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	288.4(8.67)	---	205.7(24.16)
i	CH ₃	CH ₃	289.3(7.88)	241.4(6.62)	201.7(10.49)
j	CH ₃	CH ₃ CH ₂	289.2(8.07)	240.3(7.22)	202.8(11.55)
k	CH ₃ CH ₂	CH ₃	289.1(9.41)	241.4(7.66)	202.4(12.20)
l		-(CH ₂) ₃ -	288.6(7.10)	245.2(6.81)	202.1(12.51)
m		-(CH ₂) ₄ -	285.5(8.05)	242.4(7.49)	201.6(12.06)
n		-(CH ₂) ₅ -	294.1(8.87)	242.0(8.05)	203.8(16.77)
o	CH ₃	H	288.8(7.77)	235.2(6.00)	204.8(8.70)
p	H	H	288.4(8.24)	226.7(7.23)	205.0(10.91)

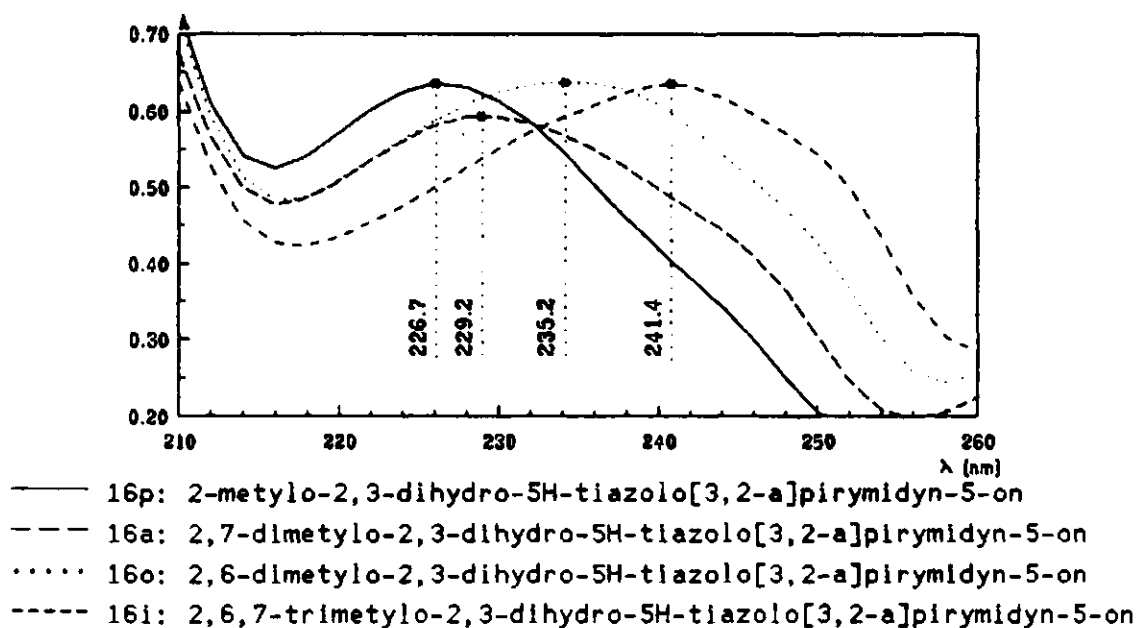
cego przy pośredniej długości fali. Aby wyjaśnić powyższą rozbieżność zwróciłem swoją uwagę na dane widm UV 3N,2S-dialki-louracyli, które ze względu na znaczne podobieństwo struktury elektronowej w stosunku do pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onów powinny charakteryzować się bardzo podobnym widmem UV. Shugar i wsp.⁶⁸ obserwowali w widmie 3N,2S,6-trimetylo-2-tio-uracylu występowanie dwóch maksimów absorpcji promieniowania UV występujących przy długościach fali $\lambda_1=287.5$ nm i $\lambda_2=240.5$ nm.

Brak rejestracji maksimum krótkofalowego wynika moim zdaniem z klasy aparatu, na którym dokonywano pomiarów, bowiem spektrofotometry starszych generacji nie posiadały możliwości dokładnej rejestracji widm UV w zakresie 190-210 nm. Podsumowując powyższe dane można wyciągnąć wniosek, iż wyniki pomiarów przedstawione przez Browna i wsp.⁴¹ są niepełne. Dodatkowym argumentem potwierdzającym słuszność tej tezy jest fakt, że obserwowane przeze mnie maksimum występujące przy średniej długości fali jest bardzo czułym wskaźnikiem określającym sposób podstawienia pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onów w pierścieniu pirymidyny. Jak wynika z tabeli 17 wprowadzenie podstawników alkilowych pociąga za sobą przesunięcie batochromowe tego maksimum, które wynosi dla: podstawienia w położenie 6 ok. 8 nm, w położenie 7 ok. 3 nm a dla pochodnych 6,7-dipodstawionych ok. 15.5 nm w porównaniu ze związkiem 16p. Przebieg krzywych absorpcji ilustrujących to zjawisko przedstawiłem na rysunku 8.

RYSUNEK 8.

Porównanie przebiegu krzywych absorpcji promieniowania UV dla pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu, podstawionych w położeniu C₆ i/lub C₇ grupami metylowymi.



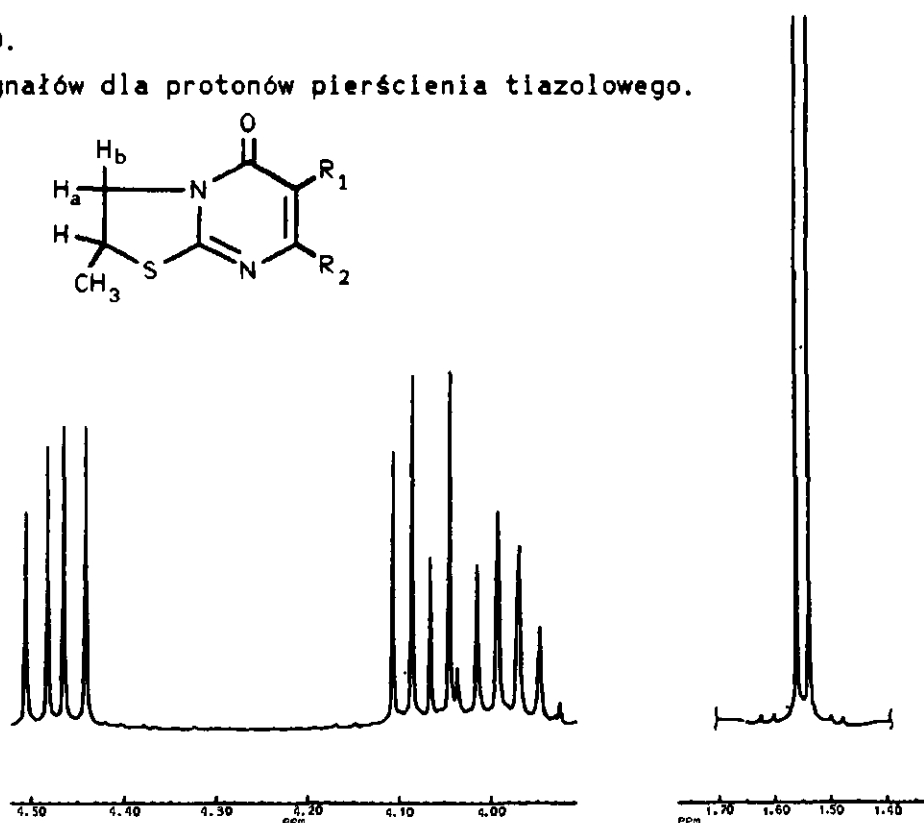


5.2. Spektroskopia ^1H -NMR.

W widmach protonowego rezonansu jądrowego wszystkich pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu 16a-p obserwuje się charakterystyczny układ sygnałów protonów pierścienia dihydro-tiazolowego (rysunek 9). Analiza tego fragmentu widma prowadzi

RYSUNEK 9.

Układ sygnałów dla protonów pierścienia tiazolowego.



do bezpośredniego określenia przesunięć chemicznych oraz stałych sprzężeń. Nierównocenne magnetycznie protony H_a i H_b sprzęgając się geminalnie ($J = 12.5$ Hz) oraz wicynalnie z protonem C_2-H ($J = 6.2$ Hz, $J = 7.2$ Hz) występują w widmie w postaci podwójnych dubletów różniących się przesunięciem chemicznym. Szczegółowe dane spektroskopii 1H -NMR pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn 16a-p przedstawiłem w tabeli 18.

TABELA 18.

Wartości przesunięć chemicznych oraz stałych sprzężeń protonów pierścienia tiazolu w widmach 1H -NMR pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onów 16a-p.

16	R_1	R_2	δ_{CH_3} J [ppm][Hz]	δ_{CH} [ppm]	δ_{H_a} J_{gem} J_{wic} [ppm] [Hz]	δ_{H_b} J_{gem} J_{wic} [ppm] [Hz]
a	H	CH_3	1.55 6.7	3.99	4.10 12.5 6.2	4.47 12.5 7.3
b	H	CH_3CH_2	1.55 6.7	3.99	4.09 12.5 6.2	4.48 12.5 7.2
c	H	$CH_3CH_2CH_2$	1.55 6.7	3.99	4.08 12.5 6.3	4.47 12.5 7.2
d	H	cykl- C_6H_{11}	1.55 6.6	3.98	4.08 12.4 6.3	4.47 12.4 7.2
e	H	cykl- $C_6H_{11}CH_2$	1.56 6.6	3.99	4.08 12.4 6.4	4.49 12.4 7.1
f	H	C_6H_5	1.59 6.7	4.03	4.16 12.6 6.1	4.54 12.6 7.3
g	H	$C_6H_5CH_2$	1.54 6.6	3.98	4.07 12.5 6.2	4.45 12.5 7.2
h	H	$C_6H_5CH_2CH_2$	1.56 6.7	4.00	4.09 12.5 6.2	4.48 12.5 7.2
i	CH_3	CH_3	1.54 6.7	3.97	4.08 12.5 6.2	4.47 12.5 7.2
j	CH_3	CH_3CH_2	1.53 6.7	3.97	4.07 12.5 6.3	4.46 12.5 7.2
k	CH_3CH_2	CH_3	1.54 6.7	3.97	4.08 12.5 6.2	4.47 12.5 7.2
l		$-(CH_2)_3-$	1.54 6.7	4.00	4.10 12.5 6.2	4.48 12.5 7.1
m		$-(CH_2)_4-$	1.54 6.7	3.97	4.09 12.5 6.1	4.47 12.5 7.2
n		$-(CH_2)_5-$	1.54 6.7	3.98	4.08 12.5 6.2	4.47 12.5 7.2
o	CH_3	H	1.55 6.7	4.00	4.11 12.6 6.3	4.50 12.6 7.2
p	H	H	1.56 6.7	4.02	4.12 12.7 6.3	4.51 12.7 7.3

6. Podsumowanie i wnioski.

Celem mojej pracy było otrzymanie szeregu pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu podstawionych w położeniu 6 i/lub 7 różnymi grupami alkilowymi, które mogłyby stanowić materiał wyjściowy do badań biologicznych w kierunku ich aktywności immunomodulujących.

W trakcie realizacji niniejszej pracy zsyntetyzowałem szereg pochodnych 3N-allilo-2-tiouracyli. Stwierdziłem, że tradycyjna reakcja kondensacji N-allilotiomocznika z β -ketoestrami prowadzona w obecności etanolanu sodu prowadzi selektywnie do 3N-allilo-6-alkilo-2-tiouracyli. Możliwości otrzymywania tą drogą pochodnych 5,6-dialkilopodstawionych są ograniczone ze względu na tworzenie się mieszanin izomerycznych 1N- i 3N-allilo-2-tiouracyli. Wyjątek stanowi synteza 3N-allilo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracylu zakończona pełnym powodzeniem.

Podjąłem próbę wyjaśnienia selektywności reakcji kondensacji zasadowej N-allilotiomocznika z β -ketoestrami w oparciu o mechanizm proponowany przez Kavalka i wsp.⁶³ Jak się wydaje, etapem decydującym o selektywności reakcji (schemat 2, str. 29) jest etap eliminacji cząsteczki wody z produktu pośredniego B lub E. W przypadku produktu pośredniego B eliminacja jest łatwiejsza bowiem zachodzi z udziałem atomu wodoru związanego z atomem azotu, co preferuje powstawanie 3N-alkilopodstawionych pochodnych 2-tiouracyli (3). Użycie do reakcji α -alkilopodstawionych β -ketoestrów powoduje częściowe powstawanie izomerycznych 1N-allilopochodnych (5), co może być związane z łatwiejszą eliminacją cząsteczki wody z produktu pośredniego E, bowiem

zachodzi ona z oderwaniem atomu wodoru od trzeciorzędowego atomu węgla. Selektywność reakcji prowadzącej do 3N-allilo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracylu wynika prawdopodobnie z utrudnienia eliminacji cząsteczki wody z E na skutek stabilnego ułożenia cis atomu wodoru i grupy hydroksylowej spowodowanego konformacją pierścienia cykloheksanowego. Powyższa teza została pośrednio potwierdzona wynikami symulacji komputerowej energii potencjalnej konformerów będących produktami pośrednimi (E) reakcji prowadzącej do 1N-metylo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracylu który przyjąłem jako związek modelowy.

Wobec braku możliwości syntezy interesujących mnie 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli w tradycyjnej reakcji kondensacji tiomocznika z β -ketoestrami zmuszony byłem do opracowania innej metody otrzymywania tych związków. Jako substratów użyłem acetalu dimetylowych β -ketoestrów, które otrzymałem z wysoką wydajnością i znaczną czystością. Reakcja kondensacji powyższych acetalu z N-allilotiomocznikiem w warunkach katalizy kwasowej okazała się w pełni selektywna i prowadziła do 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli, które izolowałem z dobrą wydajnością. Proponowana metoda wydaje się szczególnie użyteczna do otrzymywania pochodnych 2-tiouracyli posiadających w położeniu 6 podstawnik aromatyczny oraz pochodnych 5,6-dialkilo-2-tiouracyli posiadających w położeniu 5,6 usztywniony pierścień alicykliczny. Słabe strony tej metody to nakład pracy w celu otrzymania odpowiednich acetalu β -ketoestrów oraz stosunkowo niskie wydajności syntez prowadzących do pochodnych tyminy i uracylu.

Realizując główny cel pracy badałem możliwości syntezy

pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu drogą izomeryzacji 3N-allilo-2-tiouracyli. Stwierdziłem, że powyższa reakcja prowadzona za pomocą 5% kwasu solnego jest wielokierunkowa i prowadzi do pochodnej oksazolo[2,1-b]pirymidyny, jako produktu głównego. Izomeryzując 3N-allilo-2-tiouracyle w środowisku bezwodnego etanolu za pomocą gazowego chlorowodoru otrzymałem serię pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu. Reakcja okazała się w pełni selektywna, toteż produkty izolowałem z wysoką wydajnością. Zwróciłem również uwagę, że reakcje izomeryzacji 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli zachodzą czterokrotnie szybciej niż pochodnych 6-alkilo-2-tiouracyli.

W pracy podałem szczegółową charakterystykę spektroskopową ($^1\text{H-NMR}$, UV i MS) wszystkich nowych, zsyntetyzowanych związków. W przypadku widm UV 3N-allilo-2-tiouracyli oraz pochodnych tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-onu uzupełniłem lub skorygowałem dane literaturowe dotyczące występowania maksimów absorpcji. W widmach masowych otrzymanych N-allilopodstawionych 2-tiouracyli obserwowałem charakterystyczny sygnał $m/e = M^+ - 15$. Pochodzenie tego sygnału nie jest w pełni wyjaśnione, jednak przytoczone przeze mnie dane pozostają w sprzeczności z wcześniej publikowanym twierdzeniem, że występowanie tego sygnału związane jest z utratą rodnika metylowego pochodzącego z fragmentacji grup alkilowych z położenia 5 i/lub 6 pierścienia pirymidyny.

IV. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA.

1. Uwagi ogólne.

Rozpuszczalniki oczyszczałem i osuszałem według ogólnie przyjętych metod. Substraty będące cieczami destylowałem bezpośrednio przed reakcją. Temperatury topnienia oraz wrzenia podawałem niekorygowane.

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego.

Spektrometr Bruker MSL 300 przy częstotliwości podstawowej 300.13 MHz dla jąder ^1H oraz 75.47 MHz dla jąder ^{13}C . Związki były rozpuszczane w deuterowanym chloroformie; używano TMS-u jako wzorca wewnętrznego.

Spektroskopia masowa.

Spektrometr LKB 2091. Widma rejestrowane z zastosowaniem wiązki jonizującej 15 eV i 70 eV.

Spektroskopia w ultrafiolecie.

Spektrofotometr UV/VIS Lambda 17 firmy Perkin-Elmer.

Chromatografia gazowa.

Chromatograf gazowy: PYE Unicam PU 4500 firmy Philips. Kolumna GP 1.5% Sp 2250/1.95% Sp 2401 on 100/200 Supelcoport. Gaz nośny - azot, przepływ 25 cm³/min. Temperatura dozownika i detektora 225°C.

Analizy elementarne.

Analizy elementarne wykonane były w Pracowni Mikroanalizy CBMiM w Łodzi.

Temperatury topnienia.

Temperatury topnienia mierzone na aparacie Boetius PHMK 05 z

mikroskopem.

Chromatografia cienkowarstwowa.

Czystość produktów i substratów kontrolowałem metodą chromatografii cienkowarstwowej stosując dla:

1. β -ketoestrów i acetalii płytki szklane DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ firmy Merck (nr katalogowy 5719) w układzie rozwijającym heksan-octan etylu (9:1 v/v)
2. pochodnych pirymidyny płytki DC-Plastikfolien Kieselgel 60 F₂₅₄ firmy Merck (nr katalogowy 5735) w układach rozwijających: chloroform-etanol (92:8 v/v)
n-butanol-woda (86:14 v/v)

Obliczenia energii konformerów.

Symulację komputerową energii konforacyjnych produktów pośrednich reakcji prowadzącej do 1N-metylo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracylu przeprowadziłem przy pomocy programu "Alchemy II" na komputerze IBM.

2. Synteza β -ketoestrów.

Dane dotyczące syntezy nieosiągalnych w handlu β -ketoestrów przedstawiłem w tabeli 1. Tabela ta zawiera odnośnik literaturowy metody jaką posługiwałem się w celu otrzymania danego związku jak również podstawowe dane fizykochemiczne wydajności reakcji. Ketoestry nie umieszczone w tabeli były preparatami handlowymi.

Wszystkie β -ketoestry oczyszczałem przez ich destylację bezpośrednio przed reakcją.

TABELA 1. Otrzymane β -ketoestry (2d-j,n,o).

2	R ₁	R ₂	lit.	wyd. [%]	temp.wrzenia/ lit.temp.wrzenia	n _D /lit.n _D
d	H	C ₆ H ₁₁	[77]	43	137-140°/11Tr 133-134°/10Tr [61]	n ¹⁹ =1.4691
e	H	C ₆ H ₁₁ CH ₂	[77]	46	104-106°/1.2Tr 143-145°/12Tr	n ²¹ =1.4670
f	H	C ₆ H ₅	[78]	55	167-169°/20Tr 145-150°/12Tr [78]	n ²⁰ =1.5320 n ²⁰ =1.5323 [79]
g	H	C ₆ H ₅ CH ₂	[77]	74	120°/0.5Tr 128-131°/3Tr [61]	n ²¹ =1.5266
h	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	[77]	50	130-132°/0.6Tr 135-137°/2.5Tr [82]	n ²⁴ =1.5152 n ²⁰ =1.5232 [82]
i	CH ₃	CH ₃	[64]	45	74-76°/13Tr 68-68.5°/9Tr [64]	n ²⁴ =1.4183 n ²⁵ =1.4178 [64]
j	CH ₃	CH ₃ CH ₂	[80]	42	84-86°/12Tr 87-88°/16Tr [86]	n ²¹ =1.4262
n		-(CH ₂) ₅ -	[81]	69	118-122°/10Tr 122-124°/9Tr [81]	n ¹⁹ =1.4716
o	H	CH ₃	[64]	21	51-53°/12Tr	n ²³ =1.4377

3. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracyli.

3.1. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracyli w warunkach kondensacji zasadowej.

3.1.1. Synteza 3N-allilo-6-alkilo-2-tiouracyli (3a-h).

Przepis ogólny⁸¹:

Do roztworu etanolanu sodowego otrzymanego z 1.15 g (0.05 mola) sodu i 60 cm³ bezw. etanolu dodałem 7.0 g (0.06 mola) N-allilo-tiomocznika i 0.05 mola odpowiedniego β -ketoestru. Mieszaninę

reakcyjną ogrzewałem do wrzenia przez 20 h. Rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuściłem w 100 cm³ wody i zakwasiłem 3.5 M kwasem solnym do pH ok. 5-6. Wytrącony produkt surowy odsączyłem i krystalizowałem dwukrotnie z etanolu.

3*N*-allylo-6-metylo-2-tiouracyl (3a)

wydajność: 60%

temp.top.: 193.5-194.5°C lit.temp.top.: 189°C³⁴, 191.1°C⁵⁰

analiza elementarna:

C ₈ H ₁₀ N ₂ OS (182.2)	obl.	C 52.73	H 5.53	N 15.37	S 17.59
	ozn.	52.43	5.47	15.26	S 17.58

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 283.7\text{nm}(15.73), 216.9\text{nm}(14.08), 195.2\text{nm}(11.74)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 246.4\text{nm}(2.69), 199.6\text{nm}(10.90)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12)

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 313.7\text{nm}(13.54), 261.5\text{nm}(8.83), 211.4\text{nm}(14.04)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 280.4\text{nm}(4.11), 244.4\text{nm}(5.48)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.65ppm (s) SH-enol

2.19ppm (d, 3H, ⁴J_{HH}=1.0Hz) C₆-CH₃

5.00ppm (d.d.d., 2H, ³J_{HH}=5.7Hz) N-CH₂-CH=

5.24ppm (d.d.t., 1H, ³J_{cis}=10.2Hz) CH₂=CH-

5.31ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz) CH₂=CH-

5.83ppm (kw, 1H, ⁴J_{HH}=1.0Hz) C₅-H

5.93ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz, ³J_{cis}=10.2Hz, ³J_{HH}=5.7Hz)

CH₂=CH-CH₂-

10.32ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 100°C)

m/e=182 (45.2%, M⁺·)

167 (100%, M⁺·-15)

3*N*-allilo-6-etylo-2-tiouracyl (3b)

wydajność: 59%

temp.top.: 177.5-178.0°C

analiza elementarna:

C ₉ H ₁₂ N ₂ OS (196.3)	obl.	C 55.08	H 6.16	N 14.27	S 16.33
	ozn	55.12	6.07	14.22	16.05

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 280.9 \text{ nm}(15.62), 217.2 \text{ nm}(14.36), 196.0 \text{ nm}(12.80)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 246.4 \text{ nm}(2.59), 201.2 \text{ nm}(9.78)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 314.1 \text{ nm}(12.63), 262.2 \text{ nm}(8.04), 209.4 \text{ nm}(13.80)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 280.0 \text{ nm}(3.62), 243.6 \text{ nm}(4.15)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.23ppm (t, 3H, ³J_{HH}=7.5Hz) CH₃CH₂-

1.97ppm (s) SH-enol

2.46ppm (d.kw., 2H, ³J_{HH}=7.5Hz, ⁴J_{HH}=0.7Hz) C₆-CH₂CH₃

5.00ppm (d.d.d., 2H, ³J_{HH}=5.7Hz) N-CH₂-CH=

5.22ppm (d.d.t., 1H, ³J_{cis}=10.2Hz) CH₂=CH-

5.29ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz) CH₂=CH-

5.82ppm (m, 1H) C₅-H

5.92ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz, ³J_{cis}=10.2Hz, ³J_{HH}=5.7Hz)

CH₂=CH-CH₂-

10.76ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 80°C)

m/e=196 (33.8%, M⁺·) 181 (100%, M⁺·-15)

3*N*-allilo-6-propylo-2-tiouracyl (3c)

wydajność: 56%

temp.top.: 146.0-147.0°C

analiza elementarna:

C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OS (210.3)	obl.	C 57.12	H 6.71	N 13.32	S 15.25
---	------	---------	--------	---------	---------

ozn. 57.03 6.54 13.12 15.15

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 280.1 \text{ nm}(14.14), 217.6 \text{ nm}(13.61), 192.2 \text{ nm}(13.84)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 246.4 \text{ nm}(2.37), 202.4 \text{ nm}(8.61)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 315.0 \text{ nm}(11.36), 262.4 \text{ nm}(7.32), 208.5 \text{ nm}(11.88)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 280.0 \text{ nm}(3.27), 243.6 \text{ nm}(3.92)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.01 ppm (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$

1.67 ppm (sex, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$

2.38 ppm (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$

5.01 ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7 \text{ Hz}$) $\text{N-CH}_2-\text{CH=}$

5.25 ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.2 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2=\text{CH-}$

5.32 ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2=\text{CH-}$

5.83 ppm (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.1 \text{ Hz}$) C_5-H

5.94 ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2 \text{ Hz}, ^3J_{\text{cis}} = 10.2 \text{ Hz}, ^3J_{\text{HH}} = 5.7 \text{ Hz}$)

$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2-$

10.14 ppm (s) NH

MS (70eV):

$m/e = 210$ (27.0%, $\text{M}^+ \cdot$)

195 (100%, $\text{M}^+ \cdot -15$)

3N-allilo-6-cykloheksylo-2-tiouracyl (3d)

wydajność: 52%

temp.top.: 190.5–191.5°C

analiza elementarna:

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ (250.4) obl. C 62.37 H 7.25 N 11.19 S 12.81

ozn. 62.37 7.15 11.08 12.79

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 278.8 \text{ nm}(18.08), 216.8 \text{ nm}(16.56), 198.0 \text{ nm}(20.83)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 246.4 \text{ nm}(3.49), 211.4 \text{ nm}(16.37)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 315.7 \text{ nm}(14.99), 261.7 \text{ nm}(10.04), 206.6 \text{ nm}(24.07)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 280.4 \text{ nm} (3.54), 242.8 \text{ nm} (4.99)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.26–1.44 ppm (m, 5H) C_6H_{11}

1.81 ppm (s) SH-enol

1.85–2.01 ppm (m, 5H) C_6H_{11}

2.30–2.36 ppm (m, 1H) C_6H_{11}

5.06 ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8 \text{ Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH=}$

5.31 ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.2 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2=\text{CH-}$

5.39 ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2=\text{CH-}$

5.86 ppm (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.4 \text{ Hz}$) $\text{C}_5\text{-H}$

5.99 ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{cis}} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.8 \text{ Hz}$)

$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$

9.74 ppm (s) NH

MS (70 eV):

$m/e = 250$ (19.5%, $\text{M}^{+ \cdot}$)

235 (100%, $\text{M}^{+ \cdot} - 15$)

3*N*-allylo-6-cykloheksylometylo-2-tiouracyl (3e)

wydajność: 42%

temp.top.: 203.5–205.0°C

analiza elementarna:

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$ (264.4)	obl.	C 63.60	H 7.63	N 10.60	S 12.13
	ozn.	64.11	7.50	10.59	12.14

UV ($\text{EtOH:HCl} = 1:1$ v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 278.4 \text{ nm} (17.33), 217.6 \text{ nm} (16.54), 198.2 \text{ nm} (20.05)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 246.8 \text{ nm} (3.39), 210.8 \text{ nm} (16.18)$

($\text{EtOH:NaOH} = 1:1$ v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 316.7 \text{ nm} (14.35), 262.6 \text{ nm} (9.58), 205.9 \text{ nm} (23.78)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 281.2 \text{ nm} (3.43), 243.2 \text{ nm} (4.64)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

0.96–1.35 ppm (m, 5H) C_6H_{11}

1.60–1.79 ppm (m, 6H) C_6H_{11}

2.29 ppm (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$) $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$

5.04ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{HH}=5.8\text{Hz}$) N-CH₂-CH=
 5.29ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{cis}=10.2\text{Hz}$) CH₂=CH-
 5.37ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{trans}=17.2\text{Hz}$) CH₂=CH-
 5.80ppm (s, 1H) C₅-H
 5.97ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{trans}=17.2\text{Hz}$, $^3J_{cis}=10.2\text{Hz}$, $^3J_{HH}=5.8\text{Hz}$)
 CH₂=CH-CH₂-
 9.79ppm (s) NH

MS (70eV):

m/e=264 (18.5%, M⁺·) 249 (100%, M⁺·-15)

3N-allilo-6-fenylo-2-tiouracyl (3f)

wydajność: 15%

temp.top.: 192.5-193.5°C

analiza elementarna:

C ₁₃ H ₁₂ N ₂ OS (244.3)	obl.	C 63.91	H 4.95	N 11.47	S 13.12
	ozn.	64.05	4.89	11.45	13.14

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 279.1\text{nm}(28.25), 230.5\text{nm}(22.39), 199.6\text{nm}(33.40)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 252.4\text{nm}(14.24), 217.2\text{nm}(18.06)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 336.2\text{nm}(8.23), 270.3\text{nm}(27.81), 207.5\text{nm}(32.53)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 298.4\text{nm}(2.31), 231.2\text{nm}(14.99)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.83ppm (s) SH-enol

5.03ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{HH}=5.8\text{Hz}$) N-CH₂-CH=

5.26ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{cis}=10.2\text{Hz}$) CH₂=CH-

5.35ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{trans}=17.2\text{Hz}$) CH₂=CH-

5.96ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{trans}=17.2\text{Hz}$, $^3J_{cis}=10.2\text{Hz}$, $^3J_{HH}=5.8\text{Hz}$)

CH₂=CH-CH₂-

6.17ppm (s, 1H) C₅-H

7.49-7.62ppm (m, 5H) C₆H₅-

9.61ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 160°C)

m/e=244 (34.1%, M⁺·)

229 (100%, M⁺·-15)

3N-allilo-6-fenylometylo-2-tiouracyl (3g)

wydajność: 50%

temp.top.: 177.5-179.5°C

analiza elementarna:

C ₁₄ H ₁₄ N ₂ OS (258.3)	obl.	C 65.09	H 5.46	N 10.84	S 12.41
	ozn.	65.43	5.32	10.77	12.27

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 278.0\text{nm}(17.01), 198.3\text{nm}(25.05)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 248.0\text{nm}(3.77)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 316.9\text{nm}(12.43), 264.6\text{nm}(10.13), 208.7\text{nm}(28.45)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 283.6\text{nm}(3.57), 244.4\text{nm}(4.73)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.80ppm (s) SH-enol

3.75ppm (s, 2H) -CH₂-C₆H₅

5.00ppm (d.d.d., 2H, ³J_{HH}=5.8Hz) N-CH₂-CH=

5.25ppm (d.d.t., 1H, ³J_{cis}=10.2Hz) CH₂=CH-

5.33ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz) CH₂=CH-

5.77ppm (s, 1H) C₅-H

5.94ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz, ³J_{cis}=10.2Hz, ³J_{HH}=5.8Hz)

CH₂=CH-CH₂-

7.19-7.42ppm (m, 5H) C₆H₅-

10.15ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 110°C)

m/e=258 (25.3%, M⁺·)

243 (100%, M⁺·-15)

3N-allilo-6-(2-fenylloetylo)-2-tiouracyl (3h)

wydajność: 53%

temp.top.: 162.0-164.0°C

analiza elementarna:

$C_{15}H_{16}N_2OS$ (272.4)	obl.	C 66.15	H 5.92	N 10.29	S 11.77
	ozn.	66.45	5.92	10.28	11.75

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 278.5nm(17.49), 197.3nm(26.46)$

$\lambda_{pp}(a \times 10^3) = 204.4nm(24.35)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 247.2nm(3.74)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 316.6nm(13.82), 262.8nm(10.81), 208.6nm(25.75)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 282.4nm(3.54), 243.6nm(4.53)$

1H -NMR ($CDCl_3$):

1.74ppm (s) SH-enol

2.69-2.98ppm (m, 4H) $-CH_2CH_2C_6H_5$

5.00ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{HH} = 5.7Hz$) N- $\underline{CH_2}$ -CH=

5.22ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{cis} = 10.2Hz$) $\underline{CH_2} = CH-$

5.29ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{trans} = 17.2Hz$) $\underline{CH_2} = CH-$

5.84ppm (m, 1H) C_5-H

5.92ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{trans} = 17.2Hz, ^3J_{cis} = 10.2Hz, ^3J_{HH} = 5.7Hz$)

$CH_2 = \underline{CH} - CH_2 -$

7.17-7.35ppm (m, 5H) C_6H_5-

10.40ppm (s) NH

MS (70eV):

m/e=272 (20.4%, $M^{+ \cdot}$) 257 (100%, $M^{+ \cdot} - 15$)

3.1.2. Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3i-o).

Próby syntezy 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3i-o) dokonywane były w oparciu o przepis preparatywny opisany w paragrafie 3.1.1.

Skład mieszaniny izomerów 3N-allilo- i 1N-allilo-5,6-

-dialkilo-2-tiouracyli określałem na podstawie analizy widm ^1H -NMR po uprzedniej jednokrotnej krystalizacji produktu surowego z etanolu.

3*N*-allilo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracyl (3*m*)

wydajność: 70%

temp.top.: 202.0–203.5°C lit.⁵⁹ temp.top.: 208–210°C

analiza elementarna:

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ (222.3)	obl.	C 59.43	H 6.35	N 12.60	S 14.42
	ozn.	59.57	6.63	12.57	14.43

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

λ_{max} ($a \times 10^3$) = 283.6nm(15.71), 220.4nm(9.90), 195.9nm(10.12)

λ_{min} ($a \times 10^3$) = 246.4nm(1.72), 204.4nm(7.00)

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

λ_{max} ($a \times 10^3$) = 313.8nm(11.56), 265.4nm(8.97), 211.5nm(11.03)

λ_{min} ($a \times 10^3$) = 282.8nm(4.79), 242.0nm(3.65)

^1H -NMR (CDCl_3):

1.72–1.82ppm (m, 4H) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

2.38–2.48ppm (m, 4H) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

5.03ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{\text{HH}}=5.8\text{Hz}$) $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$

5.24ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{cis}}=10.2\text{Hz}$) $\text{CH}_2=\text{CH}-$

5.33ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$) $\text{CH}_2=\text{CH}-$

5.95ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{cis}}=10.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}}=5.8\text{Hz}$)

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$

10.45ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 180°C)

$m/e=222$ (35.2%, $\text{M}^{+\cdot}$)

207 (100%, $\text{M}^{+\cdot}-15$)

1*N*-allilo-5,6-dimetylo-2-tiouracyl (5*l*)

związek izolowałem z mieszaniny izomerów na drodze krystalizacji frakcyjnej z bezwodnika octowego

temp.top.: 200.5-202.0°C (z bezwodnika octowego)
197.5-198.5°C (z etanolu)

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 277.6 \text{ nm} (16.57), 221.7 \text{ nm} (13.27), 192.6 \text{ nm} (8.03)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 246.0 \text{ nm} (3.08), 199.6 \text{ nm} (5.67)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 270.2 \text{ nm} (15.70), 242.1 \text{ nm} (22.92)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 260.4 \text{ nm} (14.74), 204.4 \text{ nm} (5.89)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.72ppm (s) SH-enol

2.00ppm (s, 3H) $\text{C}_5\text{-CH}_3$

2.33ppm (s, 3H) $\text{C}_6\text{-CH}_3$

5.11-5.19ppm (m, 3H) $\text{N-CH}_2\text{-CH=}$ + $\text{CH}_2\text{=CH-}$ (trans)

5.30ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{cis}=10.5\text{Hz}$) $\text{CH}_2\text{=CH-}$

5.94ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{trans}=17.0\text{Hz}$, $^3J_{cis}=10.5\text{Hz}$, $^3J_{HH}=5.0\text{Hz}$)

$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-}$

10.08ppm (s) NH

1N-allilo-5,6-pentametyleno-2-tiouracyl (5n)

związek izolowałem z mieszaniny izomerów na drodze krystalizacji frakcyjnej z etanolu.

temp.top.: 134.0-135.5°C

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 277.1 \text{ nm} (15.62), 223.0 \text{ nm} (12.33), 196.0 \text{ nm} (10.45)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 246.8 \text{ nm} (3.31), 206.8 \text{ nm} (7.94)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 273.3 \text{ nm} (16.05), 243.3 \text{ nm} (20.12)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 258.8 \text{ nm} (13.94), 207.2 \text{ nm} (6.22)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.51-1.87ppm (m, 6H) $-(\text{CH}_2)_3\text{-}$

2.67-2.71ppm (m, 2H) $\text{C}_5\text{-CH}_2\text{-}$

2.79-2.83ppm (m, 2H) $\text{C}_6\text{-CH}_2\text{-}$

5.11-5.17ppm (m, 3H) N-CH₂-CH= + CH₂=CH- (trans)
 5.30ppm (d.d.t., 1H, ³J_{cis}=10.5Hz) CH₂=CH-
 5.93ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.3Hz, ³J_{cis}=10.5Hz, ³J_{HH}=4.7Hz)
 CH₂=CH-CH₂-
 10.01ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 80°C)

m/e=236 (81.4%, M ⁺ ·)	m/e=203 (12.9%, M ⁺ ·-33)
221 (100% . M ⁺ ·-15)	193 (6.8%, M ⁺ ·-43)
207 (11.5%, M ⁺ ·-29)	41 (54.4%)

1N-allilo-2-tiotymina (5o)

związek izolowałem na drodze rozdzielu mieszaniny izomerów
 metodą chromatografii cienkowarstwowej (płytki DC-Plastikfolien
 Kieselgel 60 F₂₅₄ firmy Merck nr kat. 5735)

temp.top.: 147.0-149.0°C lit.⁵⁰ temp.top.: 149.9°C

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 274.7nm(16.15), 219.8nm(15.45)$
 $\lambda_{min} (a \times 10^3) = 243.2nm(4.36)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 266.1nm(17.65), 240.8nm(22.22)$
 $\lambda_{min} (a \times 10^3) = 258.4nm(17.24)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.61ppm (s) SH-enol
 1.97ppm (d, 3H, ⁴J_{HH}=1.2Hz) C₅-CH₃
 4.73ppm (d.d.d., 2H, ³J_{HH}=5.9Hz) N-CH₂-CH=
 5.31ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.1Hz) CH₂=CH-
 5.37ppm (d.d.t., 1H, ³J_{cis}=10.3Hz) CH₂=CH-
 5.94ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.1Hz, ³J_{cis}=10.3Hz, ³J_{HH}=5.9Hz)
 CH₂=CH-CH₂-
 7.11ppm (kw, 1H, ⁴J_{HH}=1.2Hz) C₆-H
 9.54ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 80°C)

m/e=182 (43.0%, M^{+})
167 (100% , $M^{+}-15$)
149 (7.7%, $M^{+}-33$)

m/e=139 (2.2%, $M^{+}-43$)
41 (27.8%)

3.2. Synteza pochodnych 3N-allilo-2-tiouracyli w warunkach katalizy kwasowej.

3.2.1. Synteza 3N-allilo-6-etylo-5-metylo-2-tiouracylu (3j) wg procedury Goto i wsp.⁶⁵.

W kolbie umieściłem 40 cm³ metanolu, 11 g (0.07 mola) estru etylowego kwasu 2-metylo-3-oksopentanowego (2j), 14.8 g (0.14 mola) ortomrówczanu trimetylu oraz 0.35 cm³ (0.007 mola) stęż. kwasu siarkowego. Całość ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną przez 1 h, a następnie dodałem 24.4 g (0.21 mola) N-allilotiomocznika oraz 0.35 cm³ (0.007 mola) stęż. kwasu siarkowego. Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 1h a następnie zateczyłem pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany gęsty olej rozpuściłem w wodnym roztworze zasady sodowej (5.6 g NaOH w 50 cm³H₂O) i utrzymywałem w temp.70° przez 1 h. Po ochłodzeniu, produkt surowy wytrąciłem zakwaszając mieszaninę kwasem siarkowym. Po krystalizacji z etanolu otrzymałem 2.0 g tiouracylu 3j o temp. topnienia 142.0-143.5°C. Wydajność 14%.

3.2.2. Synteza acetalu dimetylowych β-ketoestrów metylowych (reakcja z transestryfikacją).

Przepis ogólny:

W kolbie reakcyjnej umieściłem 15 cm³ suchego metanolu, 0.1 mola odpowiedniego β -ketoestru (2f,j,l), 21.2 g (0.2 mola) ortomrówczanu trimetylu oraz 0.55 cm³ (0.01 mola) stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1 h, a następnie bezpośrednio z kolby oddestylowałem mieszaninę mrówczanu metylu i metanolu (do temp. ok. 65°) w ciągu 1.5 h. Po ochłodzeniu dodałem 20 cm³ chloroformu, mieszaninę zobojętniłem roztworem metanolanu sodu w metanolu (1.5 g CH₃ONa w 15 cm³ CH₃OH) i przemyłem dwukrotnie wodą. Warstwę organiczną, po osuszeniu bezw. MgSO₄, zatężyłem pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt izolowałem na drodze destylacji.

ester metylowy kwasu 3-fenylo-3,3-dimetoksypropanowego (11f)

wydajność: 70%

temp.wrzenia: 146-150°C/16Tr

$n_D^{23} = 1.4968$

¹H-NMR (CDCl₃):

3.03ppm (s, 2H) -CH₂-

3.29ppm (s, 6H) 2×OCH₃

3.47ppm (s, 3H) COOCH₃

7.31-7.53ppm (m, 5H) C₆H₅

ester metylowy kwasu 3,3-dimetoksy-2-metylopentanowego (11j)

wydajność: 58%

temp.wrzenia: 86-92°C/15Tr

$n_D^{19} = 1.4412$

ester metylowy kwasu 2,2-dimetoksycyklopentanokarboksylowego

(111)

wydajność: 57%

temp.wrzenia: 108-114°C/15Tr

$n_D^{20}=1.4491$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.57-2.06ppm (m, 6H) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

3.00ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{HH}}=5.5\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}}=8.3\text{Hz}$) $\underline{\text{CH}}-\text{COOCH}_3$

3.22ppm (s, 3H) OCH_3

3.25ppm (s, 3H) OCH_3

3.68ppm (s, 3H) COOCH_3

3.2.3. Synteza acetai dimetylowych β -ketoestrów etylowych.

Przepis ogólny.

W kolbie reakcyjnej umieściłem 0.1 mola odpowiedniego β -keto-
estru, 12.7 g (0.12 mola) ortomrówczanu trimetylu, 0.15 g kwasu
p-toluenosulfonowego oraz 30 cm^3 suchego metanolu i mieszając
utrzymywałem w temp. pokojowej przez 24 h (kontrola chromato-
graficzna tlc w układzie heksan:octan etylu=9:1 v/v⁸³). Miesza-
ninę reakcyjną rozcieńczyłem 50 cm^3 suchego eteru dietylowego,
a następnie po zalkalizowaniu etanolanem sodu przemyłem wodą do
odczynu obojętnego. Po wysuszeniu za pomocą bezw. K_2CO_3 i zate-
żeniu surowy acetal oczyszczałem przez destylację pod zmniej-
szonym ciśnieniem.

ester etylowy kwasu 3-fenyl-3,3-dimetoksypropanowego (10f)

wydajność: 82%

temp.wrzenia: 133-134°C/7Tr

$n_D^{21}=1.4883$

chromatografia gazowa: temp. kolumny: 150°C
czas retencji: 9.180 min
zawartość procentowa: 75%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

0.94ppm (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}=7.1\text{Hz}$) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$
2.95ppm (s, 2H) $-\text{CH}_2-$
3.23ppm (s, 6H) $2\times\text{OCH}_3$
3.86ppm (kw, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.1\text{Hz}$) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$
7.26-7.48ppm (m, 5H) C_6H_5

ester etylowy kwasu 3,3-dimetoksy-2-metylobutanowego (10i)

wydajność: 74%

temp.wrzenia: 83-85°C/13Tr

$n_D^{20}=1.4219$

chromatografia gazowa: temp. kolumny: 100°C
czas retencji: 7.895 min
zawartość procentowa: 92%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.06ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}=7.2\text{Hz}$) $\text{CH}-\text{CH}_3$
1.17ppm (m, 3H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$
1.26ppm (s, 3H) $\text{C}-\text{CH}_3$
2.86ppm (kw, 1H, $^3J_{\text{HH}}=7.2\text{Hz}$) $\text{CH}-\text{CH}_3$
3.08ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$
3.14ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$
4.00-4.11ppm (m, 2H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$

ester etylowy kwasu 3,3-dimetoksy-2-metylopentanowego (10j)

wydajność: 80%

temp.wrzenia: 78-79°C/3Tr

$n_D^{22}=1.4311$

chromatografia gazowa: temp. kolumny: 100°C
czas retencji: 12.474 min

zawartość procentowa: 72%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

0.84ppm (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}=7.6\text{Hz}$) $\text{C-CH}_2\text{CH}_3$
1.11ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}=7.3\text{Hz}$) CH-CH_3
1.18ppm (m, 3H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$
1.72ppm (kw, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.6\text{Hz}$) $\text{C-CH}_2\text{CH}_3$
2.85ppm (kw, 1H, $^3J_{\text{HH}}=7.3\text{Hz}$) CH-CH_3
3.12ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$
3.16ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$
4.03-4.11ppm (m, 2H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$

ester etylowy kwasu 2-etylo-3,3-dietoksybutanowego (10k)

wydajność: 86%

temp.wrzenia: 86-88°C/10Tr

$n_D^{21} = 1.4230$

chromatografia gazowa: temp. kolumny: 100°C

czas retencji: 12.521 min.

zawartość procentowa: 95%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

0.86ppm (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}=7.4\text{Hz}$) $\text{CH-CH}_2\text{CH}_3$
1.24ppm (m, 3H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$
1.33ppm (s, 3H) C-CH_3
1.52-1.71ppm (m, 2H) $\text{CH-CH}_2\text{CH}_3$
2.72ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{HH}}=3.3\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}}=11.6\text{Hz}$) $\text{CH-CH}_A\text{H}_B\text{-CH}_3$
3.14ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$
3.19ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$
4.07-4.22ppm (m, 2H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$

ester etylowy kwasu 2,2-dimetoksycyklopentanokarboksylowego (10l)

wydajność: 85%

temp.wrzenia: 99-100°C/9Tr

$n_D^{21} = 1.4432$

chromatografia gazowa: temp. kolumny: 150°C

czas retencji: 3.100 min

zawartość procentowa: 90%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.18ppm (m, 3H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$

1.48-2.01ppm (m, 6H) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

2.89ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{HH}}=5.6\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}}=8.3\text{Hz}$) $-\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}-\text{CH}$

3.14ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$

3.15ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$

3.97-4.15ppm (m, 2H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$

ester etylowy kwasu 2,2-dimetoksycykloheksylokarboksylowego
(10m)

wydajność: 82%

temp.wrzenia: 113-115°C/10Tr

$n_D^{22} = 1.4516$

chromatografia gazowa: temp. kolumny: 150°C

czas retencji: 5.425 min.

zawartość procentowa: 88%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.21ppm (m, 3H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$

1.56-1.98ppm (m, 8H) $-(\text{CH}_2)_4-$

2.89-2.91ppm (m, 1H) $-\text{CH}-$

3.11ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$

3.16ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$

4.02-4.16ppm (m, 2H) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$

ester etylowy kwasu 2,2-dimetoksycykloheptylokarboksylowego
(10n)

wydajność: 82%

temp.wrzenia: 124-127°C/10Tr

$n_D^{21} = 1.4589$

chromatografia gazowa: temp. kolumny: 150°C

czas retencji: 9.352 min

zawartość procentowa: 92%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.21ppm (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1\text{Hz}$) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$

1.41-2.17ppm (m, 10H) $-(\text{CH}_2)_5-$

2.89-3.02ppm (m, 1H) $-\text{CH}-$

3.14ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$

3.15ppm (s, 3H) $-\text{OCH}_3$

4.11ppm (kw, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1\text{Hz}$) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$

3.2.4. Synteza estru etylowego kwasu 3,3-dietoksypropanowego.

a) Synteza 1,1,1-trichloro-4-etoksy-3-buten-2-onu⁸⁴.

Do 11.5 g (0.16 mola) eteru etylowowinylowego schłodzonego do temperatury 0°C wkropliłem podczas ciągłego mieszania 27.3 g (0.15 mola) chlorku kwasu trichlorooctowego. Mieszaninę utrzymywałem w temperaturze do 20°C przez 8 h, a następnie pozostawiłem w temperaturze pokojowej do dnia następnego. Po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymałem 29.5 g bezbarwnego produktu.

wydajność: 90%

temp.wrzenia: 129-131°C/18Tr lit.⁸⁴ temp.wrzenia 115-116°C/12Tr

b) Synteza estru etylowego kwasu 3,3-dietoksypropanowego⁶⁶.

Mieszaninę 1.3 g (0.01 mola) węglanu potasu i 20 cm³ bezw.

etanolu schłodziłem do temp. 0°C. Następnie podczas mieszania wkropliłem 22.0 g (0.1 mola) 1,1,1-trichloro-4-etoksy-3-buten-2-onu. Mieszanie kontynuowałem w temperaturze pokojowej przez 24 h. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem 40 cm³ eteru naftowego, odsączyłem osad K₂CO₃, a pozostałość zateczyłem pod zmniejszonym ciśnieniem. Destylacja dostarczyła 14.6 g produktu.

wydajność: 76%

temp.wrzenia: 94-96°C/14Tr lit.⁶⁶ temp.wrzenia: 92-95°C/14Tr

$n_D^{22} = 1.4125$ lit.⁶⁶ $n_D^{20} = 1.4117$

3.2.5. Synteza estru etylowego kwasu 3,3-dietoksy-2-metylopropanowego⁶⁶.

Do 17.1 g (0.2 mola) eteru etylowo-1-propenyłowego wkropliłem podczas mieszania w temperaturze 0°C 27.3 g (0.15 mola) chlorku kwasu trichlorooctowego. Mieszanie kontynuowałem 8 h w temp. do 10°C, a następnie pozostawiłem w temp. pokojowej do dnia następnego. Mieszaninę, po ochłodzeniu ponownie do temp. 0°C wlałem do roztworu etanolanu sodowego (4.6 g Na i 60 cm³ EtOH) i pozostawiłem mieszając przez ok. 2 h. Następnie dodałem 50 cm³ wody i ekstrahowałem eterem dietylowym (3×30 cm³). Ekstrakt suszyłem bezw. MgSO₄. Eterowy roztwór po przesączeniu i zateczeniu poddałem destylacji, otrzymując 12.8 g produktu.

wydajność: 47%

temp.wrzenia: 86-89°C/10Tr lit.⁶⁶ temp.wrzenia: 71-74°C/6Tr

lit.⁸⁵ temp.wrzenia: 99-102°C/20Tr

$n_D^{24} = 1.4152$

3.2.6. Synteza 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracyli (3f,i-p).

Przepis ogólny:

W kolbie reakcyjnej umieściłem 25 cm³ absolutnego etanolu, 0.03 mola odpowiedniego acetalu β -ketoestru (10 lub 12), 7.0 g (0.06 mola) N-allilotiomocznika oraz 0.34 cm³ (6 mmoli) 98% kwasu siarkowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia przez 1h a następnie bezpośrednio z kolby oddestylowywałem mieszaninę alkoholi (przez ok. 1 h). Dalsze zateżanie prowadziłem pod zmniejszonym ciśnieniem. Do otrzymanego oleju dodałem roztwór zasady sodowej sporządzony przez rozpuszczenie 2.5 g NaOH w 40 cm³ wody. Niejednorodną fazowo mieszaninę utrzymywałem 0.5 h w temp. 60°C. Po ochłodzeniu w lodówce, produkt surowy wytrącałem ok. 3.5 M kwasem solnym zakwaszając mieszaninę do pH=5-5.5. Po odsączeniu 3N-allilo-5,6-dialkilo-2-tiouracylu oczyszczałem przez krystalizację z etanolu*.

- 1* 3N-allilo-2-tiotymina (3o) oczyszczana przez krystalizację z wody, a następnie z małej ilości etanolu
- 2* 3N-allilo-2-tiouracyl (3p) - po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej otrzymałem osad, który krystalizowałem z dużej objętości etanolu (13, 3N-allilo-5-(E)-(2-karboksywinylo)-2-tiouracyl, temp.top. 235-237°C, wydajność 17%). Ług pokrystalizacyjny zateżyłem do sucha i rozpuściłem w niewielkiej ilości chloroformu. Chloroformowy roztwór sączyłem przez kolumnę z żelem (Merck nr kat. 9385), przesącz zateżyłem, a otrzymany osad krystalizowałem z etanolu (3p, 3N-allilo-2-tiouracyl, temp.top. 119.5-120.5°C, wydajność 20%).

3*N*-allilo-6-fenylo-2-tiouracyl (3*f*)

wydajność: 53%

temp.top.: 191.0-192.5°C

dane spektroskopowe związku 3*f* umieściłem na str. 76.

3*N*-allilo-5,6-dimetylo-2-tiouracyl (3*i*)

wydajność: 36%

temp.top.: 162.5-164.5°C

analiza elementarna:

C ₉ H ₁₂ N ₂ OS (196.3)	obl.	C 55.08	H 6.16	N 14.27	S 16.33
		55.22	6.15	14.06	16.30

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 283.2\text{nm}(17.40), 220.2\text{nm}(13.16), 195.7\text{nm}(11.74)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 247.2\text{nm}(2.76), 203.2\text{nm}(9.66)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 315.3\text{nm}(12.94), 264.5\text{nm}(10.00), 211.0\text{nm}(12.28)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 283.2\text{nm}(5.01), 242.4\text{nm}(5.62)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.74ppm (s) SH-enol

1.96ppm (s, 3H) C₅-CH₃

2.21ppm (s, 3H) C₆-CH₃

5.04ppm (d.d.d., 2H, ³J_{HH}=5.8Hz) N-CH₂-CH=

5.24ppm (d.d.t., 1H, ³J_{cis}=10.2Hz) CH₂=CH-

5.32ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz) CH₂=CH-

5.95ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz, ³J_{cis}=10.2Hz, ³J_{HH}=5.8Hz)
CH₂=CH-CH₂-

10.48ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 140°C):

m/e=196 (48.1%, M⁺·) 181 (100%, M⁺·-15)

3*N*-allilo-6-etylo-5-metylo-2-tiouracyl (3*j*)

wydajność: 41%

temp.top.: 142.0-143.5°C

analiza elementarna:

C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OS (210.3)	obl.	C 57.12	H 6.71	N 13.32	S 15.25
	ozn.	57.11	6.61	12.86	14.99

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 282.3 \text{ nm}(16.37), 220.3 \text{ nm}(12.23), 195.6 \text{ nm}(12.60)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 246.8 \text{ nm}(2.42), 204.4 \text{ nm}(9.11)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 317.4 \text{ nm}(12.75), 263.5 \text{ nm}(9.35), 210.8 \text{ nm}(11.95)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 282.4 \text{ nm}(3.86), 241.6 \text{ nm}(4.37)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.27ppm (t, 3H, ³J_{HH}=7.7Hz) CH₃CH₂-

1.61ppm (s) SH-enol

1.98ppm (s, 3H) C₅-CH₃

2.50ppm (kw, 2H, ³J_{HH}=7.7Hz) CH₃CH₂-

5.05ppm (d.d.d., 2H, ³J_{HH}=5.8Hz) N-CH₂-CH=

5.27ppm (d.d.t., 1H, ³J_{cis}=10.2Hz) CH₂=CH-

5.36ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz) CH₂=CH-

5.97ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=17.2Hz, ³J_{cis}=10.2Hz, ³J_{HH}=5.8Hz)
CH₂=CH-CH₂-

9.32ppm (s) NH

MS (70eV)

m/e=210 (31.0%, M⁺·) 195 (100%, M⁺·-15)

3*N*-alliilo-5-etylo-6-metylo-2-tiouracyl (3*k*)

wydajność: 43%

temp.top.: 177.5-178.5°C

analiza elementarna:

C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OS (210.3)	obl.	C 57.12	H 6.71	N 13.32	S 15.25
	ozn.	57.45	6.68	13.02	15.25

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 285.1 \text{ nm}(15.97), 220.4 \text{ nm}(11.32), 195.3 \text{ nm}(10.77)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 247.2 \text{ nm}(2.35), 203.6 \text{ nm}(8.13)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 316.2 \text{ nm}(12.87), 264.6 \text{ nm}(8.71), 211.4 \text{ nm}(11.02)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 282.4 \text{ nm}(4.11), 242.8 \text{ nm}(4.07)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.06ppm (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$) CH_3CH_2-

1.69ppm (s) SH-enol

2.20ppm (s, 3H) C_8-CH_3

2.42ppm (kw, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$) CH_3CH_2-

5.02ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8 \text{ Hz}$) $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH} =$

5.24ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{cis}} = 10.2 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2 = \text{CH}-$

5.31ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2 = \text{CH}-$

5.94ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}} = 17.2 \text{ Hz}, ^3J_{\text{cis}} = 10.2 \text{ Hz}, ^3J_{\text{HH}} = 5.8 \text{ Hz}$)

$\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2-$

10.31ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 100°C)

$m/e = 210$ (37.4%, M^+) 195 (100%, $\text{M}^+ - 15$)

3*N*-allylo-5,6-trimetyleno-2-tiouracyl (31)

wydajność: 60%

temp.top.: $201.5-202.5^\circ\text{C}$

analiza elementarna:

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (208.3)	obl.	C 57.67	H 5.81	N 13.45	S 15.39
	ozn.	57.94	5.81	13.32	15.39

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 286.9 \text{ nm}(15.75), 220.5 \text{ nm}(10.50), 196.6 \text{ nm}(12.32)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 248.0 \text{ nm}(1.60), 206.8 \text{ nm}(8.08)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 315.5 \text{ nm}(12.03), 267.5 \text{ nm}(9.45), 212.0 \text{ nm}(11.73)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 285.2 \text{ nm}(4.91), 243.6 \text{ nm}(3.28)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.75ppm (s) SH-enol
2.17ppm (qw, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.5\text{Hz}$) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$
2.80ppm (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.5\text{Hz}$) C_5-CH_2-
2.88ppm (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.5\text{Hz}$) C_6-CH_2-
5.09ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{\text{HH}}=5.7\text{Hz}$) $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
5.29ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{cis}}=10.2\text{Hz}$) $\text{CH}_2=\text{CH}-$
5.37ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$) $\text{CH}_2=\text{CH}-$
6.00ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{cis}}=10.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}}=5.7\text{Hz}$)
 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$
11.11ppm (s) NH

MS (70eV)

m/e=208 (36.0%, $\text{M}^{+\cdot}$) 193 (100%, $\text{M}^{+\cdot}-15$)

3*N*-allilo-5,6-tetrametyleno-2-tiouracyl (3*m*)

wydajność: 60%

temp.top.: 201.0–203.0°C lit.⁵⁹ temp.top.=208–210°C

dane spektroskopowe związku 3*m* umieszczone są na stronie 79.

3*N*-allilo-5,6-pentametyleno-2-tiouracyl (3*n*)

wydajność: 49%

temp.top.: 178.5–179.5°C

analiza elementarna:

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$ (236.3)	obl.	C 60.99	H 6.82	N 11.85	S 13.57
	ozn.	61.11	6.84	11.82	13.52

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{\text{max}} (\text{a} \times 10^3) = 280.7\text{nm} (14.15), 221.2\text{nm} (10.98), 196.6\text{nm} (14.10)$

$\lambda_{\text{min}} (\text{a} \times 10^3) = 248.4\text{nm} (2.38), 208.4\text{nm} (8.54)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{\text{max}} (\text{a} \times 10^3) = 322.7\text{nm} (12.58), 265.0\text{nm} (9.17), 211.6\text{nm} (13.01)$

$\lambda_{\text{min}} (\text{a} \times 10^3) = 284.8\text{nm} (3.11), 244.0\text{nm} (4.36)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.52–1.85ppm (m, 6H) $-\text{CH}_2(\underline{\text{CH}_2})_3\text{CH}_2-$
2.57–2.61ppm (m, 2H) C_5-CH_2-
2.63–2.66ppm (m, 2H) C_6-CH_2-
5.03ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{\text{HH}}=5.8\text{Hz}$) $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}_2$
5.24ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{cis}}=10.2\text{Hz}$) $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}-$
5.33ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$) $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}-$
5.95ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{cis}}=10.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}}=5.8\text{Hz}$)
 $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$
10.02ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 25°C)

$m/e=236$ (22.2%, $\text{M}^{+\cdot}$) 221 (100%, $\text{M}^{+\cdot}-15$)

3*N*-allilo-2-tiotymina (3o)

wydajność: 22%

temp.top.: $154.5-155.0^\circ\text{C}$ lit.⁵⁰ temp.top.: 155.5°C

analiza elementarna

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (182.2)	obl.	C 52.73	H 5.53	N 15.37	S 17.59
	ozn.	52.84	5.47	15.03	17.55

UV ($\text{EtOH}:\text{HCl}=1:1$ v/v pH=2):

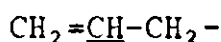
$\lambda_{\text{max}}(a \times 10^3)=281.6\text{nm}(16.84)$, $218.9\text{nm}(13.79)$, $194.4\text{nm}(9.83)$
 $\lambda_{\text{min}}(a \times 10^3)=245.6\text{nm}(3.05)$, $198.4\text{nm}(9.21)$

($\text{EtOH}:\text{NaOH}=1:1$ v/v pH=12):

$\lambda_{\text{max}}(a \times 10^3)=319.0\text{nm}(14.29)$, $263.2\text{nm}(8.65)$, $211.8\text{nm}(13.03)$
 $\lambda_{\text{min}}(a \times 10^3)=282.4\text{nm}(3.01)$, $242.0\text{nm}(4.28)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.68ppm (s) SH-enol
1.98ppm (d, 3H, $^4J_{\text{HH}}=1.1\text{Hz}$) C_5-CH_3
5.04ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{\text{HH}}=5.8\text{Hz}$) $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}_2$
5.26ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{cis}}=10.2\text{Hz}$) $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}-$
5.34ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$) $\underline{\text{CH}_2}=\text{CH}-$
5.95ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{cis}}=10.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}}=5.8\text{Hz}$)



7.03ppm (d.kw., 1H, $^3J_{\text{HH}}=5.5\text{Hz}$, $^4J_{\text{HH}}=1.1\text{Hz}$) C₆-H
10.15ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 100°C)

m/e=182 (41.7%, M⁺·) 167 (100%, M⁺·-15)

3*N*-allilo-2-tiouracyl (3*p*)

wydajność: 20%

temp.top.: 119.5-120.5°C lit.⁵⁰ temp.top.: 119.2°C

analiza elementarna:

C ₇ H ₈ N ₂ OS (168.2)	obl.	C 49.98	H 4.79	N 16.65	S 19.06
	ozn.	50.06	4.76	16.34	19.06

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

λ_{max} (a×10³)=278.0nm(12.81), 216.2nm(13.26), 190.8nm(8.94)
 λ_{min} (a×10³)=245.2nm(2.98), 195.6nm(12.34)

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

λ_{max} (a×10³)=318.7nm(13.19), 261.8nm(7.23), 210.8nm(14.47)
 λ_{min} (a×10³)=280.8nm(2.83), 243.6nm(4.46)

¹H-NMR (CDCl₃):

1.89ppm (s) SH-enol
5.02ppm (d.d.d., 2H, $^3J_{\text{HH}}=5.7\text{Hz}$) N-CH₂-CH=
5.25ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{cis}}=10.3\text{Hz}$) CH₂=CH-
5.32ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$) CH₂=CH-
5.93ppm (d.d.t., 1H, $^3J_{\text{trans}}=17.2\text{Hz}$, $^3J_{\text{cis}}=10.3\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}}=5.7\text{Hz}$)
 $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-$
6.07ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{HH}}=7.6\text{Hz}$, $^4J_{\text{HH}}=1.2\text{Hz}$) C₅-H
7.16ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{HH}}=7.6\text{Hz}$, $^3J_{\text{HH}}=5.8\text{Hz}$) C₆-H
10.80ppm (s) NH

MS (70eV, temp.parowania 80°C)

m/e=168 (36.7%, M⁺·) 153 (100%, M⁺·-15)

3*N*-allilo-5-(*E*)-(2-karboksywinylo)-2-tiouracyl (13)

wydajność: 17%

temp.top.: 235.0-237.0°C

analiza elementarna:

C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S (238.3)	obl. C	50.41	H	4.23	N	11.76	S	13.46
	ozn.	50.02		3.98		11.65		13.30

UV (EtOH:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 337.4\text{nm}(18.99), 291.6\text{nm}(8.51), 222.8\text{nm}(7.67),$
 $196.7\text{nm}(13.29)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 300.4\text{nm}(8.29), 244.8\text{nm}(3.41), 214.8\text{nm}(7.29)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 356.7\text{nm}(19.68), 282.9\text{nm}(7.50), 199.4\text{nm}(15.75)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 307.2\text{nm}(4.19), 246.4\text{nm}(4.12)$

¹H-NMR (DMSO-d₆):

5.03ppm (m, 2H, ³J_{HH}=5.3Hz) N-CH₂-CH=

5.22ppm (m, 1H) CH₂=CH-

5.26ppm (m, 1H) CH₂=CH-

5.95ppm (d.d.t., 1H, ³J_{trans}=16.4Hz, ³J_{cis}=11.2Hz, ³J_{HH}=5.3Hz)
CH₂=CH-CH₂-

6.96ppm (AB, 1H, ³J_{AB}=15.8Hz) -CH=CH-COOH

7.45ppm (AB, 1H, ³J_{BA}=15.8Hz) -CH=CH-COOH

8.13ppm (s, 1H) C₆-H

MS (70eV)

m/e=238 (46.0%, M ⁺ ·)	m/e=98 (20.7%)
223 (100%, M ⁺ ·-15)	94 (17.4%)
221 (1.8%, M ⁺ ·-17)	72 (11.9%)
209 (2.4%, M ⁺ ·-29)	67 (11.3%)
205 (2.9%, M ⁺ ·-33)	45 (10.3%)
195 (9.6%, M ⁺ ·-43)	44 (10.0%)
193 (9.7%, M ⁺ ·-45)	41 (27.3%)
183 (4.3%, M ⁺ ·-55)	39 (36.5%)
182 (3.9%, M ⁺ ·-56)	27 (16.5%)
165 (4.4%, M ⁺ ·-73)	17 (35.2%)

4. Izomeryzacja pochodnych 3N-allilo-2-tiouracylu.

4.1. Izomeryzacja 3N-allilo-6-metylo-2-tiouracylu (3a) prowadzona za pomocą 5% HCl³⁴.

911 mg (5 mmoli) 3N-allilo-6-metylo-2-tiouracylu zawiesiłem w 40 cm³ 5% kwasu solnego i ogrzewałem do wrzenia przez 24 h (kontrola tlc w układzie CHCl₃:EtOH=92:8 v/v). Po ostudzeniu mieszaninę reakcyjną ekstrahowałem chloroformem (3×10 cm³), ekstrakt suszyłem za pomocą bezw. K₂CO₃. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałem produkt surowy, który oczyszczałem przez krystalizację z etanolu (18a, 152 mg, wydajność 15%).

Warstwę wodną zalkalizowałem roztworem zasady sodowej i ponownie ekstrahowałem chloroformem (5×10 cm³). Chloroformowy ekstrakt przemyłem wodą i suszyłem bezw. MgSO₄. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymałem produkt surowy, który krystalizowałem z heksanu (17a, 565 mg, wydajność 62%)

3N-(2-tiolopropylo)-6-metylouracyl (18a)

wydajność: 15%

temp.top.: 204.0–206.5°C

UV (H₂O:HCl=1:1 v/v pH=2):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 262.0\text{nm} (14.86), 196.8\text{nm} (18.54)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 232.8\text{nm} (4.25)$

(EtOH:NaOH=1:1 v/v pH=12):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 282.6\text{nm} (16.90), 207.0\text{nm} (22.43)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 256.4\text{nm} (7.81)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.37ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}=6.9\text{Hz}$) CH_3CH
1.57ppm (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}=8.3\text{Hz}$) CH-SH
1.71ppm (s) OH-enol
2.18ppm (s, 3H) $\text{C}_6\text{-CH}_3$
3.39ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{gr}}=7.6\text{Hz}$) $\text{CH}_3\text{CH(SH)CH}_2\text{-}$
4.01ppm (AB, 1H, $^2J_{\text{AB}}=13.1\text{Hz}$, $^3J_{\text{AX}}=7.2\text{Hz}$) $\text{N-CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{-CH}_\text{x}(\text{SH})\text{-CH}_3$
4.05ppm (AB, 1H, $^2J_{\text{BA}}=13.1\text{Hz}$, $^3J_{\text{BX}}=7.9\text{Hz}$) $\text{N-CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{-CH}_\text{x}(\text{SH})\text{-CH}_3$
5.60ppm (s, 1H) $\text{C}_5\text{-H}$
10.20ppm (s) NH

MS (70eV, temp. parowania 120°C)⁴³

m/e=201 (0.5%, $\text{M}^+\cdot +\text{H}$)
200 (0.4%, $\text{M}^+\cdot$)
167 (3.9%, $\text{M}^+\cdot -\text{SH}$)
140 (6.7%, $\text{M}^+\cdot -\text{CH}_3\text{CH=S}$)
127 (100%, $\text{M}^+\cdot -\text{CH}_2\text{-CS-CH}_3$)

2,3-dihydro-2,7-dimetylo-5H-oksazolo[1,2-c]pirymidyn-5-tion
(17a)

wydajność: 62%

temp.top.: $100.0\text{-}101.5^\circ\text{C}$

analiza elementarna:

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$ (182.2)	obl.	C 52.73	H 5.53	N 15.37	S 17.59
	ozn.	52.58	5.58	15.30	17.41

UV (EtOH):

$\lambda_{\text{max}}(\text{a}\times 10^3)=315.6\text{nm}(14.50)$, $225.2\text{nm}(8.22)$, $203.0\text{nm}(13.87)$
 $\lambda_{\text{min}}(\text{a}\times 10^3)=270.8\text{nm}(1.09)$, $213.4\text{nm}(4.96)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.53ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}=6.8\text{Hz}$) CH-CH_3
2.33ppm (s, 3H) $\text{C}_7\text{-CH}_3$
4.00ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{HH}}=6.8\text{Hz}$) $\text{-CH}_2\text{CH-CH}_3$
4.19ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wic}}=5.8\text{Hz}$, $^2J_{\text{gem}}=12.9\text{Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$
4.48ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wic}}=7.3\text{Hz}$, $^2J_{\text{gem}}=12.9\text{Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$

6.19ppm (s, 1H) C₈-H

¹³C-NMR (CDCl₃):

20.49ppm	CH-CH ₃	99.42ppm	=C-H
25.10ppm	=C-CH ₃	155.38ppm	N-C-O
39.93ppm	CH-CH ₃	160.57ppm	=C-CH ₃
57.74ppm	N-CH ₂ -CH	174.58ppm	C=S

4.2.. Synteza 6,7-dialkilo-2,3-dihydro-2-metylo-5H-tiazolo- -[3,2-a]pirymidyn-5-onów (16a-p).

Przepis ogólny.

2.5 mmola odpowiedniego 3N-allylo-5,6-dialkilo-2-tiouracylu (3a-p) ogrzewałem do wrzenia w 30 cm³ bezwodnego etanolu nasyconego suchym gazowym chlorowodorem (stęż. ok. 2.5 M). Przebieg reakcji kontrolowałem chromatograficznie w układzie CHCl₃:EtOH =92:8 v/v. Mieszaninę reakcyjną zatężyłem pod zmniejszonym ciśnieniem do połowy objętości. Wytrącony osad odsączyłem i rozpuściłem w niewielkiej ilości wody. Roztwór wodny, po zalkalizowaniu zasadą sodową ekstrahowałem chloroformem (3×15cm³). Chloroformowy ekstrakt przemyłem wodą i suszyłem bezw. MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika, produkt surowy krystalizowałem z heksanu lub mieszaniny heksan:benzen=2:1 v/v.

2,3-dihydro-2,7-dimetylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on (16a)

wydajność: 82%

temp.top.: 60.5-63.0°C lit.³⁴ temp.top.: 56-58°C

analiza elementarna:

C ₈ H ₁₀ N ₂ OS (182.2)	obl.	C 52.73	H 5.53	N 15.37	S 17.59
	ozn.	52.75	5.56	15.09	17.46

UV (EtOH):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 287.0 \text{ nm} (8.49), 229.2 \text{ nm} (7.71), 203.0 \text{ nm} (12.17)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 256.2 \text{ nm} (2.56), 216.4 \text{ nm} (6.21)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.55 ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CH-CH₃

2.22 ppm (d, 3H, $^4J_{\text{HH}} = 0.6 \text{ Hz}$) C₇-CH₃

3.99 ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6 \text{ Hz}$) -CH₂CH-CH₃

4.10 ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}} = 6.2 \text{ Hz}, ^2J_{\text{gem}} = 12.5 \text{ Hz}$) N-CH₂-CH

4.47 ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}} = 7.3 \text{ Hz}, ^2J_{\text{gem}} = 12.5 \text{ Hz}$) N-CH₂-CH

5.99 ppm (kw, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 0.6 \text{ Hz}$) C₆-H

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

20.69 ppm CH-CH₃ 107.84 ppm =C-H

23.47 ppm =C-CH₃ 161.07 ppm =C-CH₃

38.36 ppm CH-CH₃ 164.09 ppm N-C=N

55.14 ppm N-CH₂-CH 164.68 ppm C=O

**2,3-dihydro-7-etylo-2-metylo-5H-tiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on
(16b)**

wydajność: 86%

temp.top.: 48.0–50.5°C

analiza elementarna:

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (196.3)	obl.	C 55.08	H 6.16	N 14.27	S 16.33
	ozn.	55.44	6.14	13.86	16.31

UV (EtOH):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 287.0 \text{ nm} (8.50), 229.1 \text{ nm} (7.93), 202.4 \text{ nm} (13.35)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 256.0 \text{ nm} (2.56), 216.5 \text{ nm} (6.41)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.19 ppm (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$) CH₂CH₃

1.55 ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CH-CH₃

2.49 ppm (d.kw., 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}, ^4J_{\text{HH}} = 0.7 \text{ Hz}$) C₇-CH₂CH₃

3.99 ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) -CH₂CHCH₃

4.09 ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}} = 6.2 \text{ Hz}, ^2J_{\text{gem}} = 12.5 \text{ Hz}$) N-CH₂-CH

4.48ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}}=7.2\text{Hz}$, $^2J_{\text{g e m}}=12.5\text{Hz}$) N-CH₂-CH
 6.00ppm (t, 1H, $^4J_{\text{HH}}=0.7\text{Hz}$) C₆-H

MS (70eV, temp.pokojowa).

m/e=196 (100%, M ⁺ ·)	m/e=123 (10.2%)
181 (7.5%, M ⁺ ·-15)	108 (7.5%)
168 (16.6%, M ⁺ ·-28)	74 (8.6%)
167 (21.8%, M ⁺ ·-29)	53 (10.5%)
153 (7.4%, M ⁺ ·-43)	41 (20.8%)
126 (16.9%)	39 (16.6%)

2,3-dihydro-2-metylo-7-propylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on
(16c)

wydajność: 75%

temp.top.: 49.0-52.0°C

analiza elementarna:

C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OS (210.3)	obl.	C 57.12	H 6.71	N 13.32	S 15.25
	ozn.	56.83	6.79	13.45	15.07

UV (EtOH):

$\lambda_{\text{max}} (a \times 10^3) = 287.2\text{nm} (8.04)$, $229.4\text{nm} (7.59)$, $202.1\text{nm} (14.14)$
 $\lambda_{\text{min}} (a \times 10^3) = 256.5\text{nm} (2.39)$, $216.5\text{nm} (6.03)$

¹H-NMR (CDCl₃):

0.94ppm (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}=7.5\text{Hz}$) -CH₂CH₂CH₃
 1.55ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}=6.7\text{Hz}$) CHCH₃
 1.64ppm (sex, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.5\text{Hz}$) -CH₂CH₂CH₃
 2.41ppm (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7.5\text{Hz}$) -CH₂CH₂CH₃
 3.99ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{HH}}=6.7\text{Hz}$) -CH₂CH-CH₃
 4.08ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}}=6.3\text{Hz}$, $^2J_{\text{g e m}}=12.5\text{Hz}$) N-CH₂-CH
 4.47ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}}=7.2\text{Hz}$, $^2J_{\text{g e m}}=12.5\text{Hz}$) N-CH₂-CH
 5.98ppm (s, 1H) C₆-H

MS (70eV, temp.parowania 50°C):

m/e=210 (46.8%, M ⁺ ·)	m/e=139 (9.1%, M ⁺ ·-71)
195 (50.7%, M ⁺ ·-15)	112 (13.7%)

182 (100%, M ⁺ -28)	67 (18.3%)
166 (3.1%, M ⁺ -42)	55 (15.0%)
167 (3.9%, M ⁺ -43)	41 (61.0%)
154 (43.1%, M ⁺ -56)	39 (50.8%)
140 (8.7%, M ⁺ -70)	

**7-cykloheksylo-2,3-dihydro-2-metylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-
-5-on (16d)**

wydajność: 71%

temp.top.: 82.5-84.5°C

analiza elementarna:

C ₁₃ H ₁₈ N ₂ OS (250.4)	obl.	C 62.37	H 7.25	N 11.19	S 12.81
	ozn.	62.27	7.18	11.65	12.53

UV (EtOH):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 288.4 \text{ nm} (7.80), 230.3 \text{ nm} (7.68), 203.6 \text{ nm} (18.19)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 256.4 \text{ nm} (2.29), 218.0 \text{ nm} (6.47)$

¹H-NMR (CDCl₃):

- 1.21-1.40ppm (m, 5H) C₆H₁₁
- 1.55ppm (d, 3H, ³J_{HH}=6.6Hz) CHCH₃
- 1.68-1.89ppm (m, 5H) C₆H₁₁
- 2.30-2.34ppm (m, 1H) C₆H₁₁
- 3.98ppm (sex, 1H, ³J_{HH}=6.6Hz) CH₂CHCH₃
- 4.08ppm (d.d., 1H, ³J_{wic}=6.3Hz, ²J_{gem}=12.4Hz) N-CH₂-CH
- 4.47ppm (d.d., 1H, ³J_{wic}=7.2Hz, ²J_{gem}=12.4Hz) N-CH₂-CH
- 5.96ppm (d, 1H, ⁴J_{HH}=0.4Hz) C₆-H

MS (70eV, temp.pokojowa):

m/e=250 (52.1%, M ⁺ ·)	m/e=182 (28.6%, M ⁺ ·-82)
235 (3.4%, M ⁺ ·-15)	79 (5.6%)
221 (13.6%, M ⁺ ·-43)	41 (26.2%)
209 (12.3%, M ⁺ ·-55)	39 (9.4%)
195 (100% , M ⁺ ·-69)	

**7-cykloheksylometylo-2,3-dihydro-2-metylo-5H-tiazolo[3,2-a]pi-
rymidyn-5-on (16e)**

wydajność: 70%

temp.top.: 96.0-98.0°C

analiza elementarna:

C ₁₄ H ₂₀ N ₂ OS (264.4)	obl.	C 63.60	H 7.63	N 10.60	S 12.13
	ozn.	63.76	7.67	10.09	12.07

UV (EtOH):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 288.3 \text{ nm} (8.74), 231.0 \text{ nm} (8.60), 204.1 \text{ nm} (18.60)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 257.2 \text{ nm} (2.61), 218.0 \text{ nm} (7.08)$

¹H-NMR (CDCl₃):

0.87-1.29ppm (m, 5H) C₆H₁₁

1.56ppm (d, 3H, ³J_{HH}=6.6Hz) CH-CH₃

1.60-1.76ppm (m, 6H) C₆H₁₁

2.30ppm (d, 2H, ³J_{HH}=6.8Hz) C₇-CH₂C₆H₁₁

3.99ppm (sex, 1H, ³J_{HH}=6.6Hz) -CH₂CHCH₃

4.08ppm (d.d., 1H, ³J_{wic}=6.4Hz, ²J_{gem}=12.4Hz) N-CH₂-CH

4.49ppm (d.d., 1H, ³J_{wic}=7.1Hz, ²J_{gem}=12.4Hz) N-CH₂-CH

5.94ppm (s, 1H) C₇-H

MS (70eV, temp.pokojowa):

m/e=264 (5.4%, M ⁺ ·)	m/e=182 (100%, M ⁺ ·-82)
249 (0.3%, M ⁺ ·-15)	154 (8.3%)
235 (0.7%, M ⁺ ·-29)	55 (7.6%)
221 (1.6%, M ⁺ ·-43)	41 (16.7%)
209 (1.0%, M ⁺ ·-55)	39 (7.0%)
190 (1.0%, M ⁺ ·-74)	

**2,3-dihydro-7-fenyl-2-metylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on
(16f)**

wydajność: 92%

temp.top.: 168.0-169.0°C

analiza elementarna:

$C_{13}H_{12}N_2OS$ (244.3)	obl.	C 63.91	H 4.95	N 11.47	S 13.12
	ozn.	63.94	5.25	11.38	13.11

UV (EtOH):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 308.1nm(7.30), 255.0nm(32.38), 206.7nm(27.43)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 288.8nm(6.57), 226.4nm(12.52)$

1H -NMR ($CDCl_3$):

1.59ppm (d, 3H, $^3J_{HH} = 6.7Hz$) $CHCH_3$

4.03ppm (sex, 1H, $^3J_{HH} = 6.7Hz$) $-CH_2CHCH_3$

4.16ppm (d.d., 1H, $^3J_{wi} = 6.1Hz, ^2J_{gem} = 12.6Hz$) $N-CH_2-CH$

4.54ppm (d.d., 1H, $^3J_{wi} = 7.3Hz, ^2J_{gem} = 12.6Hz$) $N-CH_2-CH$

6.59ppm (s, 1H) C_6-H

7.41-7.93ppm (m, 5H) C_6H_5

MS (70eV, temp.pokojowa):

m/e=244 (100%, $M^{+ \cdot}$)	m/e=156 (6.6%, $M^{+ \cdot} - 88$)
229 (21.6%, $M^{+ \cdot} - 15$)	103 (10.4%)
216 (12.4%, $M^{+ \cdot} - 28$)	102 (20.3%)
202 (1.4%, $M^{+ \cdot} - 42$)	77 (7.1%)
201 (4.1%, $M^{+ \cdot} - 43$)	76 (6.4%)
174 (4.8%, $M^{+ \cdot} - 70$)	41 (11.3%)
171 (7.7%, $M^{+ \cdot} - 73$)	39 (5.6%)

7-benzyl-2,3-dihydro-2-metylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on
(16g)

wydajność: 85%

temp.top.: 129.5-130.5°C

analiza elementarna:

$C_{14}H_{14}N_2OS$ (258.3)	obl.	C 65.09	H 5.46	N 10.84	S 12.41
	ozn.	65.77	5.56	10.68	12.17

UV (EtOH):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 288.9nm(7.73), 228.0nm(12.12), 205.0nm(22.31)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 258.7nm(3.06), 219.8nm(11.37)$

1H -NMR ($CDCl_3$):

1.54ppm (d, 3H, $^3J_{HH}=6.6\text{Hz}$) CHCH_3
 3.78ppm (s, 2H) $\text{C}_7\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 3.98ppm (sex, 1H, $^3J_{HH}=6.6\text{Hz}$) CH_2CHCH_3
 4.07ppm (d.d., 1H, $^3J_{wi c}=6.2\text{Hz}$, $^2J_{g e m}=12.5\text{Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$
 4.45ppm (d.d., 1H, $^3J_{wi c}=7.2\text{Hz}$, $^2J_{g e m}=12.5\text{Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$
 5.88ppm (s, 1H) $\text{C}_5\text{-H}$
 7.18-7.37ppm (m, 5H) C_6H_5

MS (70eV, temp.parowania 70°):

m/e=264 (4.7%, $\text{M}^{+ \cdot}$)	m/e=207 (0.9%, $\text{M}^{+ \cdot}-57$)
249 (0.3%, $\text{M}^{+ \cdot}-15$)	195 (1.0%, $\text{M}^{+ \cdot}-69$)
235 (0.7%, $\text{M}^{+ \cdot}-29$)	182 (100%, $\text{M}^{+ \cdot}-86$)
221 (1.7%, $\text{M}^{+ \cdot}-43$)	41 (14.4%)
209 (1.0%, $\text{M}^{+ \cdot}-55$)	39 (7.0%)

2,3-dihydro-7-(2-fenylloetylo)-2-metylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidin-5-on (16h)

wydajność: 90%

temp.top.: 64.5-66.0°C

analiza elementarna:

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ (272.4)	obl.	C 66.15	H 5.92	N 10.29	S 11.77
	ozn.	66.19	5.96	9.91	11.56

UV (EtOH):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 288.4\text{nm} (8.67), 205.7\text{nm} (24.16)$

$\lambda_{pp} (a \times 10^3) = 223.2\text{nm} (12.47)$

$\lambda_{min} (a \times 10^3) = 257.2\text{nm} (3.05)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.56ppm (d, 3H, $^3J_{HH}=6.7\text{Hz}$) CH-CH_3
 2.73-2.98ppm (m, 4H) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 4.00ppm (sex, 1H, $^3J_{HH}=6.7\text{Hz}$) CH_2CHCH_3
 4.09ppm (d.d., 1H, $^3J_{wi c}=6.2\text{Hz}$, $^2J_{g e m}=12.5\text{Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$
 4.48ppm (d.d., 1H, $^3J_{wi c}=7.2\text{Hz}$, $^2J_{g e m}=12.5\text{Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$
 5.96ppm (s, 1H) $\text{C}_6\text{-H}$
 7.16-7.31ppm (m, 5H) C_6H_5

MS (70eV, temp.pokojowa):

m/e=272 (100%, M ⁺ ·)	m/e=195 (24.1%, M ⁺ ·-77)
257 (1.6%, M ⁺ ·-15)	91 (47.8%)
243 (7.9%, M ⁺ ·-29)	41 (10.7%)
229 (1.0%, M ⁺ ·-43)	39 (9.7%)

**2,3-dihydro-2,6,7-trimetylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on
(16i)**

wydajność: 94%

temp.top.: 85.0-86.0°C

analiza elementarna:

C ₉ H ₁₂ N ₂ OS (196.3)	obl.	C 55.08	H 6.16	N 14.27	S 16.33
	ozn.	55.09	5.96	14.45	16.57

UV (EtOH):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 289.3nm(7.88), 241.4nm(6.62), 201.7nm(10.49)$
 $\lambda_{min}(a \times 10^3) = 260.8nm(2.97), 217.6nm(4.44)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.54ppm (d, 3H, ³J_{HH}=6.7Hz) CHCH₃
2.00ppm (s, 3H) C₆-CH₃
2.23ppm (s, 3H) C₇-CH₃
3.97ppm (sex, 1H, ³J_{HH}=6.7Hz) CH₂CHCH₃
4.08ppm (d.d., 1H, ³J_{wic}=6.2Hz, ²J_{gem}=12.5Hz) N-CH₂-CH
4.47ppm (d.d., 1H, ³J_{wic}=7.2Hz, ²J_{gem}=12.5hz) N-CH₂-CH

MS (70eV, temp.pokojowa):

m/e=196 (100%, M ⁺ ·)	m/e=54 (10.3%)
181 (29.3%, M ⁺ ·-15)	53 (12.2%)
167 (12.8%, M ⁺ ·-29)	41 (17.7%)
153 (7.9%, M ⁺ ·-43)	39 (12.1%)

**2,3-dihydro-2,6-dimetylo-7-etylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on
(16j)**

wydajność: 70%

temp.top.: 60.0-61.5°C

analiza elementarna:

C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OS (210.3)	obl.	C 57.12	H 6.71	N 13.32	S 15.25
	ozn	57.10	6.71	13.10	15.25

UV (EtOH):

$\lambda_{max}(a \times 10^3) = 289.2 \text{ nm} (8.07), 240.3 \text{ nm} (7.22), 202.8 \text{ nm} (11.55)$

$\lambda_{min}(a \times 10^3) = 260.4 \text{ nm} (3.13), 217.4 \text{ nm} (4.48)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.16 ppm (t, 3H, ³J_{HH} = 7.6 Hz) C₇-CH₂CH₃

1.53 ppm (d, 3H, ³J_{HH} = 6.7 Hz) CHCH₃

2.01 ppm (s, 3H) C₆-CH₃

2.51 ppm (kw, 2H, ³J_{HH} = 7.6 Hz) C₇-CH₂CH₃

3.97 ppm (sex, 1H, ³J_{HH} = 6.7 Hz) CH₂CHCH₃

4.07 ppm (d.d., 1H, ³J_{wic} = 6.3 Hz, ²J_{gem} = 12.5 Hz) N-CH₂-CH

4.46 ppm (d.d., 1H, ³J_{wic} = 7.2 Hz, ²J_{gem} = 12.5 Hz) N-CH₂-CH

MS (70 eV, temp.pokojowa):

m/e = 196 (100%, M ⁺ ·)	m/e = 123 (7.1%, M ⁺ ·-73)
181 (29.3%, M ⁺ ·-15)	108 (2.8%, M ⁺ ·-88)
167 (12.8%, M ⁺ ·-29)	96 (12.2%)
154 (7.7%, M ⁺ ·-42)	55 (10.4%)
153 (7.9%, M ⁺ ·-43)	41 (17.7%)
140 (2.4%, M ⁺ ·-56)	39 (12.1%)
127 (3.5%, M ⁺ ·-69)	

2,3-dihydro-2,7-dimetylo-6-etylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on (16k)

wydajność: 87%

temp.top.: 66.0-67.5°C

analiza elementarne:

C ₁₀ H ₁₄ N ₂ OS (210.3)	obl.	C 57.12	H 6.71	N 13.32	S 15.25
	ozn.	57.20	6.82	13.33	15.33

UV (EtOH):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 289.1 \text{ nm} (9.41), 241.4 \text{ nm} (7.66), 202.4 \text{ nm} (12.20)$
 $\lambda_{min} (a \times 10^3) = 260.8 \text{ nm} (3.94), 218.0 \text{ nm} (5.16)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.07 ppm (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$) $\text{C}_8\text{-CH}_2\text{CH}_3$
 1.54 ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CH-CH_3
 2.25 ppm (s, 3H) $\text{C}_7\text{-CH}_3$
 2.49 ppm (kw, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$) $\text{C}_6\text{-CH}_2\text{CH}_3$
 3.97 ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CH_2CHCH_3
 4.08 ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wic}} = 6.2 \text{ Hz}, ^2J_{\text{gem}} = 12.5 \text{ Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$
 4.47 ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wic}} = 7.2 \text{ Hz}, ^2J_{\text{gem}} = 12.5 \text{ Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$

MS (70 eV, temp. parowania 50°C):

m/e = 210 (33.8%, $\text{M}^+ \cdot$)	m/e = 138 (2.3%, $\text{M}^+ \cdot - 72$)
195 (100%, $\text{M}^+ \cdot - 15$)	136 (1.1%, $\text{M}^+ \cdot - 74$)
182 (0.04%, $\text{M}^+ \cdot - 28$)	67 (5.0%)
181 (0.05%, $\text{M}^+ \cdot - 29$)	41 (16.0%)
167 (1.9%, $\text{M}^+ \cdot - 43$)	39 (9.7%)

2,3-dihydro-6,7-trimetyleno-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on
(161)

wydajność: 95%

temp. top.: $118.0\text{--}120.0^\circ\text{C}$

analiza elementarna:

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (208.3)	obl.	C 57.67	H 5.81	N 13.45	S 15.39
	ozn.	58.12	6.02	13.00	15.00

UV (EtOH):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 288.6 \text{ nm} (7.10), 245.2 \text{ nm} (6.81), 202.1 \text{ nm} (12.51)$
 $\lambda_{min} (a \times 10^3) = 263.4 \text{ nm} (3.01), 219.4 \text{ nm} (4.40)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.54 ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CHCH_3
 2.05 ppm (qw, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6 \text{ Hz}$) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
 2.71–2.81 ppm (m, 4H) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
 4.00 ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CH_2CHCH_3

4.10ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}}=6.2\text{Hz}$, $^2J_{\text{g e m}}=12.5\text{Hz}$) N-CH₂-CH
 4.48ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}}=7.1\text{Hz}$, $^2J_{\text{g e m}}=12.5\text{Hz}$) N-CH₂-CH

MS (70eV, temp.parowania 50°C):

m/e=208 (100%, M ⁺ ·)	m/e=135 (5.6%, M ⁺ ·-73)
193 (8.2%, M ⁺ ·-15)	120 (8.7%, M ⁺ ·-88)
180 (10.8%, M ⁺ ·-28)	65 (7.5%)
166 (3.0%, M ⁺ ·-42)	41 (10.9%)
152 (1.8%, M ⁺ ·-56)	39 (10.1%)
138 (2.6%, M ⁺ ·-70)	

**2,3-dihydro-6,7-tetrametyleno-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on
(16m)**

wydajność: 88%

temp.top.: 177.5-180.0°C

analiza elementarna:

C ₁₁ H ₁₄ N ₂ OS (222.3)	obl.	C 59.43	H 6.35	N 12.60	S 14.42
	ozn.	59.57	6.63	12.57	14.43

UV (EtOH):

$\lambda_{\text{max}} (a \times 10^3) = 285.5\text{nm} (8.05), 242.4\text{nm} (7.49), 201.6\text{nm} (12.06)$
 $\lambda_{\text{min}} (a \times 10^3) = 261.0\text{nm} (3.79), 219.6\text{nm} (5.14)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.54ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}=6.7\text{Hz}$) CHCH₃
 1.66-1.80ppm (m, 4H) -CH₂CH₂-
 2.44-2.48ppm (m, 2H) C₆-CH₂-
 2.52-2.57ppm (m, 2H) C₇-CH₂-
 3.97ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{HH}}=6.7\text{Hz}$) CH₂CHCH₃
 4.09ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}}=6.1\text{Hz}$, $^2J_{\text{g e m}}=12.5\text{Hz}$) N-CH₂-CH
 4.47ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}}=7.2\text{Hz}$, $^2J_{\text{g e m}}=12.5\text{Hz}$) N-CH₂-CH

MS (70eV, temp.parowania 50°C):

m/e=222 (100%, M ⁺ ·)	m/e=122 (11.6%)
207 (36.2%, M ⁺ ·-15)	79 (7.5%)
194 (24.9%, M ⁺ ·-28)	77 (6.6%)

180 (5.9%, M ⁺ -42)	41 (15.3%)
166 (4.6%, M ⁺ -56)	39 (9.8%)

2,3-dihydro-6,7-pentametyleno-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on (16n)

wydajność: 83%

temp.top.: 134.5-135.5°C

analiza elementarna:

C ₁₂ H ₁₆ N ₂ OS (236.3)	obl.	C 60.99	H 6.82	N 11.85	S 13.57
	ozn.	60.96	6.77	11.65	13.55

UV (EtOH):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 294.1 \text{ nm} (8.87), 242.0 \text{ nm} (8.05), 203.8 \text{ nm} (16.77)$
 $\lambda_{min} (a \times 10^3) = 263.0 \text{ nm} (2.52), 218.2 \text{ nm} (4.63)$

¹H-NMR (CDCl₃):

1.54ppm (d, 3H, ³J_{HH}=6.7Hz) CHCH₃
 1.57-1.84ppm (m, 6H) -(CH₂)₃-
 2.66-2.73ppm (m, 4H) C₆-CH₂- oraz C₇-CH₂-
 3.98ppm (sex, 1H, ³J_{HH}=6.7Hz) CH₂CHCH₃
 4.08ppm (d.d., 1H, ³J_{wic}=6.2Hz, ²J_{gem}=12.5Hz) N-CH₂-CH
 4.47ppm (d.d., 1H, ³J_{wic}=7.2Hz, ²J_{gem}=12.5Hz) N-CH₂-CH

MS (70eV, temp.parowania 30°C):

m/e=236 (100%, M ⁺ .)	166 (10.1%, M ⁺ -70)
221 (51.0%, M ⁺ -15)	108 (9.9%)
208 (38.0%, M ⁺ -28)	41 (23.6%)
194 (12.8%, M ⁺ -42)	39 (12.4%)

2,3-dihydro-2,6-dimetylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on (16o)

wydajność: 94%

temp.top.: 137.5-138.5°C

analiza elementarna:

C ₈ H ₁₀ N ₂ OS (182.2)	obl.	C 52.73	H 5.53	N 15.37	S 17.59
--	------	---------	--------	---------	---------

ozn. 52.78 5.71 15.18 17.85

UV (EtOH):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 288.8 \text{ nm} (7.77), 235.2 \text{ nm} (6.00), 204.8 \text{ nm} (8.70)$
 $\lambda_{min} (a \times 10^3) = 258.2 \text{ nm} (2.38), 216.6 \text{ nm} (4.38)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.55 ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CHCH_3
 2.00 ppm (d, 3H, $^4J_{\text{HH}} = 1.1 \text{ Hz}$) $\text{C}_6\text{-CH}_3$
 4.00 ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CH_2CHCH_3
 4.11 ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}} = 6.3 \text{ Hz}, ^2J_{\text{gem}} = 12.6 \text{ Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$
 4.50 ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wi c}} = 7.2 \text{ Hz}, ^2J_{\text{gem}} = 12.6 \text{ Hz}$) $\text{N-CH}_2\text{-CH}$
 7.60 ppm (kw, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.1 \text{ Hz}$) $\text{C}_7\text{-H}$

MS (70 eV, temp. pokojowa)

m/e=182 (100%, $\text{M}^+ \cdot$)	m/e=94 (12.3%, $\text{M}^+ \cdot -88$)
167 (48.3%, $\text{M}^+ \cdot -15$)	82 (19.8%)
153 (9.3%, $\text{M}^+ \cdot -29$)	74 (11.2%)
140 (8.9%, $\text{M}^+ \cdot -42$)	55 (11.5%)
126 (4.3%, $\text{M}^+ \cdot -56$)	41 (16.4%)
112 (2.4%, $\text{M}^+ \cdot -70$)	39 (25.7%)
109 (11.5%, $\text{M}^+ \cdot -73$)	

2,3-dihydro-2-metylo-5H-tiazolo[3,2-a]pirymidyn-5-on (16p)

wydajność: 96%

temp.top.: 102.5-103.5°C

analiza elementarna:

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ (168.2)	obl.	C 49.98	H 4.79	N 16.65	S 19.06
	ozn.	50.01	4.77	16.64	19.06

UV (EtOH):

$\lambda_{max} (a \times 10^3) = 288.4 \text{ nm} (8.24), 226.7 \text{ nm} (7.23), 205.0 \text{ nm} (10.91)$
 $\lambda_{min} (a \times 10^3) = 255.2 \text{ nm} (1.97), 216.0 \text{ nm} (5.86)$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

1.56 ppm (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CHCH_3
 4.02 ppm (sex, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7 \text{ Hz}$) CH_2CHCH_3

4.13ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wic}}=6.3\text{Hz}$, $^2J_{\text{gem}}=12.7\text{Hz}$) N-CH₂-CH
 4.51ppm (d.d., 1H, $^3J_{\text{wic}}=7.3\text{Hz}$, $^2J_{\text{gem}}=12.7\text{Hz}$) N-CH₂-CH
 6.15ppm (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}=6.6\text{Hz}$) C₆-H
 7.72ppm (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}=6.6\text{Hz}$) C₇-H

MS (70eV, temp.pokojowa):

m/e=168 (100%, M ⁺ ·)	m/e=95 (20.9%, M ⁺ ·-73)
153 (39.8%, M ⁺ ·-15)	80 (16.3%, M ⁺ ·-88)
140 (7.4%, M ⁺ ·-28)	74 (28.3%)
126 (3.9%, M ⁺ ·-42)	59 (10.5%)
125 (3.3%, M ⁺ ·-43)	53 (9.2%)
112 (4.8%, M ⁺ ·-56)	41 (22.1%)
98 (2.6%, M ⁺ ·-70)	39 (12.7%)

V. LITERATURA CYTOWANA.

1. Janssen A.J., *J.Clin.Pharmacol.* 31, 396-400 (1991)
2. Renoux G.,Renoux M., *C.R.Acad.Sci.* 272-D, 349-350 (1971)
3. Greenspan E.M.,Erlich R., *Cancer Invest.* 9, 111-124 (1991)
4. Stevenson H.C.,Green I.,Hamilton J.M.,Calabro B.A.;
Parkinson D.R., *J.Clin.Oncol.* 9, 2052-2066 (1991)
5. Moertel C.G.,Fleming T.R.,MacDonald J.S.,Haller D.G.,
Laurie J.A.,Goodman P.J.,Ungerleider J.S.,Emerson W.A.
Tormey D.C.,Glick J.H.,Veeder M.H.,Mailiard J.A.,
N.Engl.J.Med. 322, 352-358 (1990)
6. DeLorenzo L.,Stewart J.A., *J.Clin.Oncol.* 8, 365 (1990)
7. Renoux G., *Drugs* 19, 89-99 (1980)
8. Müller W., *Pharmazie* 44, 367-371 (1989)
9. Whitcomb M.E.,Merluzzi V.J.,Cooperband S.R., *Cell.Immun.*
21, 272-277 (1976)
10. Grem J.L.,Allegra C.J., *J.Natl.Cancer Inst.* 81,1413-1417
(1989)
11. Renoux G.,Renoux M., *J.Immun.* 113, 779-790 (1974)
12. Lichtenfeld J.L.,Desner M.R.,Wiernik P.H.,Mardiney M.R.,
Cancer Treat.Rep. 60, 571-574 (1976)
13. Goldstein G., *J.Rheumatol.Suppl.* 4, 143-148 (1978)
14. Shu Y.Z.,Kingston D.G.I.,Van Tassell R.L.,Wilkins T.D.,
Xenobiotica 21, 737-750 (1991)
15. Hanson K.A.,Nagel D.L.,Heidrick M.L., *Int.J.Immunopharmac.*
13, 655-668 (1991)
16. Hanson K.A.,Heidrick M.L., *Int.J.Immunopharmac.* 13, 669-676
(1991)
17. El-Shorbagi A-N.,Sakai S.,El-Gendy M.A.,Omar N.,Farag H.H.,

- Chem.Pharm.Bull.* 36, 4760-4768 (1988)
18. Andreani A., Rambaldi M., Locatelli A., Isetta A.M.,
Eur.J. Med.Chem. 26, 335-337 (1991)
19. Chicault M., Luu-Duc C., Boucherle A., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 40, 55-57 (1990)
20. Balse M.N., Mahajanshetti C.S., *Indian.J.Chem.* 19B, 263-265 (1980)
21. Marin A., Valls N., Berenguer F.J., Alonso M.T., Martinez A.R.,
Martinez M.M., ELguero J., *Il Farmaco Ed.Sci.* 47, 63-75 (1992)
22. Amarouch H., Loiseau P.R., Bonnafous M., Caujolle R., Payard M.
Loiseau P.M., Bories C., Gayral P., *Il Farmaco Ed.Sci.* 43, 421-437 (1988)
23. Fujiwara M., Shibata K., Takayanagi N., Matsunari K., Yamamoto I.,
Japan.J.Pharmacol. 51, 549-554 (1989)
24. Shibata K., Kobayashi T., Takayanagi N., Fujiwara M., Yamamoto I.,
Int.J.Immunopharmac. 12, 497-502 (1990)
25. Vermeir M., Boens N., *Biochim.Biophys.Acta* ,1104, 63-72 (1992)
26. Weikert R.J., Bingham S., Emanuel M.A., Fraser-Smith E.B.
Loughhead D.G., Nelson P.H., Poulton A.L., *J.Med.Chem.* 34, 1630-1633 (1991)
27. Jaguelin S., Robert A., Genetet N., Gayral P., *Eur.J.Med.Chem.* 26, 313-321 (1991)
28. Brewer M.D., Dorgan R.J.J., Manger B.R., Mamalis P., Webster R.
J.Med.Chem. 30, 1848-1853 (1987)
29. El-Shorbagi A-N., Sakai S., El-Gendy M., Omar N., Farag H.H.,
Chem.Pharm.Bull. 37, 2971-2975 (1989)

30. Mase T., Arima H., Tomioka K., Yamada T., Murase K.,
J. Med. Chem. 29, 386-394 (1986)
31. Caujolle R., Amarouch H., Payard M., Loiseau P.R., Bories C.,
Loiseau P.M., Gayral P., *Eur. J. Med. Chem.* 24, 287-292
(1989)
32. Caujolle R., Favrot J.D., Loiseau P.R., Payard M., Amarouch H.,
Lazrek H., Linas M.D., Seguela J.P., Loiseau P.M., Bories C.
Gayral P., *Pharm. Acta Helv.* 66, 237-240 (1991)
33. Caujolle R., Payard M., Loiseau P.R., Amarouch H., Linas M.D.,
Seguela J.P., Bories C., Loiseau P.M., Gayral P.,
Eur. J. Med. Chem. 26, 723-727 (1991)
34. Ajello T., Miraglia A., *Gazz. Chim. Ital.* 78, 921-932 (1948);
Chem. Abstr. 43, 6985 (1949)
35. Kendall J.D., Duffin G.F., *Brit. Patent* 634,951:
Chem. Abstr. 44, 9287 (1950)
36. Seperic, Morat *BRD Patent* 2140601; *Chem. Abstr.* 77, 5516x
(1972)
37. Ram J.V., Vanden Berghe D.A., Vlietinck A.J., *Liebigs Ann.*
Chem. 1987, 797-801
38. Pecorari P., Rinaldi M., Costantino L., Provvigionato A.,
Carmelli C., Portolani M., *Il Farmaco Ed. Sci.* 46, 899-911
(1991)
39. Khan R.H., Rastogi R.C., *J. Agric. Food Chem.* 39, 2300-2303
(1991)
40. Jeanneunicolle E., Benoitguyod M., Namil A., Leclerc G.,
Eur. J. Med. Chem. 27, 115-120 (1992)
41. Brown G.R., Dyson W.R., *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 1527-1529
42. Kinoshita T., Ueshima Y., Saitoh K., Yoshida Y., Furukawa S.,
Chem. Pharm. Bull. 35, 90-96 (1987)

43. Falch E., Natvig T., *Acta Chem.Scand.* 24, 1423-1430 (1970)
44. Antaki H., Petrow V., *J.Chem.Soc.* 1951, 551-555
45. Pashkurov N.G., Reznik V.S., *Khim.Geterotsikl.Soedin.* 1968, 918-920; *Chem.Abstr.* 71, 13088 (1969)
46. Szajda M., Wyrzykiewicz E., *Pol.J.Chem.* 57, 1027-1031 (1983)
47. Krzyżosiak W.J., Biernat J., Ciesiołka J., Górnicki P., Wiewiórowski M., *Tetrahedron Lett.* 1979, 2647-2648
48. Bormann G., Troxler F., *Helv.Chim.Acta* 54, 1687-1691 (1971)
49. Hurst D.T., Beaumont C., Jones D.T.E., Kingsley D.A., Partridge J.D., Rutherford T.J., *Aust.J.Chem.* 41, 1209-1219 (1988)
50. Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z., *J.Org.Chem.* 50, 764-768 (1985)
51. Skaric V., Skaric D., Cizmek A., *J.Chem.Soc., Perkin Trans.I* 1984, 2221-2225
52. Singh H., Singh S., Mehta R.K., *Indian J.Chem.Sect.B* 14B, 215-216 (1976); *Chem.Abstr.* 85, 123851r (1976)
53. Komoriya K., Tsuchimoto M., Naruchi T., Okimura T., Yamamoto I., *J.Immunopharmacol.* 4, 285-288 (1983)
54. Eur.Pat.Appl.EP 110,435 (1984); *Chem.Abstr.* 102, 6522t (1985)
55. Dramiński M., Fiszler B., *Roczniki Chem.* 45, 19-25 (1971)
56. Naito T., Hirata M., Kawakami T., Sano M., *Chem.Pharm.Bull.* 9, 703-708 (1961)
57. Jackman M., Bergman A.J., Archer S., *J.Am.Chem.Soc.* 70, 497-500 (1948)
58. Miller W.H., Dessert A.M., Anderson G.W., *J.Am.Chem.Soc.* 70, 500-502 (1948)
59. Dramiński M., Frass E., Greger J., Fabianowska-Majewska K., *Coll.Czech.Chem.Communs.* 50, 280-285 (1985)

60. Damiński M., Frass E., "Synteza 1N-allilo- i 3N-allilo-5,6-trimetylenouracylu" - Sprawozdanie z tematu badawczego PAN nr 09.7.1.1.5 (1981)
61. Anderson G.W., Halverstadt I.F., Miller W.H., Roblin R.O., *J. Am. Chem. Soc.* 67, 2197-2200 (1945)
62. Damiński M., Frass E., Zgit-Wróblewska A., *Biuletyn HAM* 23, 178-182 (1980)
63. Kavalek J., Machacek V., Sterba V., *Coll. Czech. Chem. Commun* 48, 1872-1877 (1983)
64. Damiński M., Fiszler B., *Roczniki Chem.* 45, 1349-1352 (1971)
65. Goto S., Yamanaka A., Kagara K., Yazawa H., *Chem. Express* 3, 211-214 (1988)
66. Tietze L-F., Meier H., Voß E., *Synthesis* 1988, 274-277
67. Fissekis J.D., Sweet F., *J. Org. Chem.* 38, 264-269 (1973)
68. Shugar D., Fox J.J., *Bull. Soc. Chim. Belg.* 61, 293-309 (1952)
69. Sano M., *Chem. Pharm. Bull* 10, 320-327 (1962)
70. Nollet A.J.H., Koomen G.J., Grose W.F.A., Pandit U.K., *Tetrahedron Lett.* 1969, 4607-4608
71. Falch E., *Acta Chem. Scand.* 24, 137-144 (1970)
72. Damiński M., *Khím. Geterotsykl. Soedin.* 1980, 705
73. Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z., *Tetrahedron* 41, 5289-5293 (1985)
74. Sugiyama M., Sakamoto T., Tabata K., Endo K., Kobayashi M., Ito K., Fukumi H., *Chem. Pharm. Bull.* 37, 2122-2131 (1989)
75. Basnak I., Farkas J., *Coll. Czech. Chem. Commun* 41, 311-316, (1976)
76. Sono M., Hayatsu H., *Chem. Pharm. Bull.* 21, 995-1000 (1973)
77. Bauerlein E., Kiehl R., *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 675-679
78. Straley J.M., Adams A.C., *Org. Syntheses* 37, 32-33 (1957)

79. Sicker D., Mann G., *Coll. Czech. Chem. Commun* 53, 839-850,
(1988)
80. Roberts D.C., McElvain S.M., *J. Am. Chem. Soc.* 59, 2007-2008
(1937)
81. Rhoads S.J., Gilbert J.C., Decora A.W., Garland T.R., Spangler
R.J., Urbigkit M.J., *Tetrahedron* 19, 1625-1644 (1963)
82. Henze H.R., Holder C.B., *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1545-1547 (1944)
83. Sokołowska I., Tyfczyńska J., *Acta Polon. Pharm.* 32, 67-72
(1975)
84. Effenberger F., Maier R., Schonwalder K.H., Ziegler T.,
Chem. Ber. 115, 2766-2782 (1982)
85. Deno N.C., *J. Am. Chem. Soc.* 69, 2233-2234 (1947)
86. Dieckmann W., Kron, A., *Chem. Ber.* 41, 1260-1278 (1908)



3362/R

POLITECHNIKA ŁÓDZKA
Dyrektorat Wydziału Chemicznego
Plac Żeromskiego nr 118
50-824 ŁÓDŹ
W3/537/93

Łódź 28.05. 93
....., dnia 197..... r.
Biblioteka Główna
w Politechnice Łódzkiej
nazwa szkoły
w miejscu

Przesyłam w załączeniu egzemplarz rozprawy doktorskiej
mgr inż. Krzysztofa Turskiego

(Imię i nazwisko)

na temat Nowe pochodne tiazolo/3,2-a/ pirymidyny-
-Potencjalne immunomodulatory.

z prośbą o udostępnienie rozprawy zainteresowanym w związku z dyskusją
publiczną, która odbędzie się w dniu 8 czerwca 93r o godz. 13⁰⁰

w Sali Konferencyjnej przy ul. Żeromskiego 116
Gmach Chemii I piętro

Załącznik

SW-DH/10 zlec. 1973/WA/PA

DZIEKAN
Wydział Chemiczny
KDA-4 2405 197 485 bl. a 80x2 k.
Prof. dr hab. inż. Józef Mawda