

Г. Мекушкене, П. Вайнилавичюс

СИНТЕЗ

6-[4-(АЛЛИЛ/ФЕНИЛ)-5-ТИОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ]ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНОВ И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЭЛЕКТРОФИЛАМИ

Циклизацией 1-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-ил)карбонил-4-R-тиосемикарбазидов в щелочной среде синтезированы 6-(4-R-5-тиоксо-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2,4-дионы (R = All, Ph). Алкилирование последних иодметаном протекает по атому серы и приводит к образованию соответствующих метилсульфанилпроизводных; ацелирование ацетилхлоридом при R = Ph происходит по атому N₍₁₎ триазольного цикла с образованием соответствующего ацетилпроизводного, а при R = All в тех же условиях не имеет места. Указанное аллилзамещенное под действием брома в кипящем метаноле циклизуется в 6-бромметил-3-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-ил)-5,6-дигидротриазоло[2,3-с]-1,2,4-триазол. Полученные метилсульфанилзамещенные в условиях реакций Манниха и бромирования образуют продукты по положению 5 кольца урацила: 5-метилморфолино(пиперидино)- и 5-бром-(4-R-5-тиоксо-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2,4-дионы соответственно.

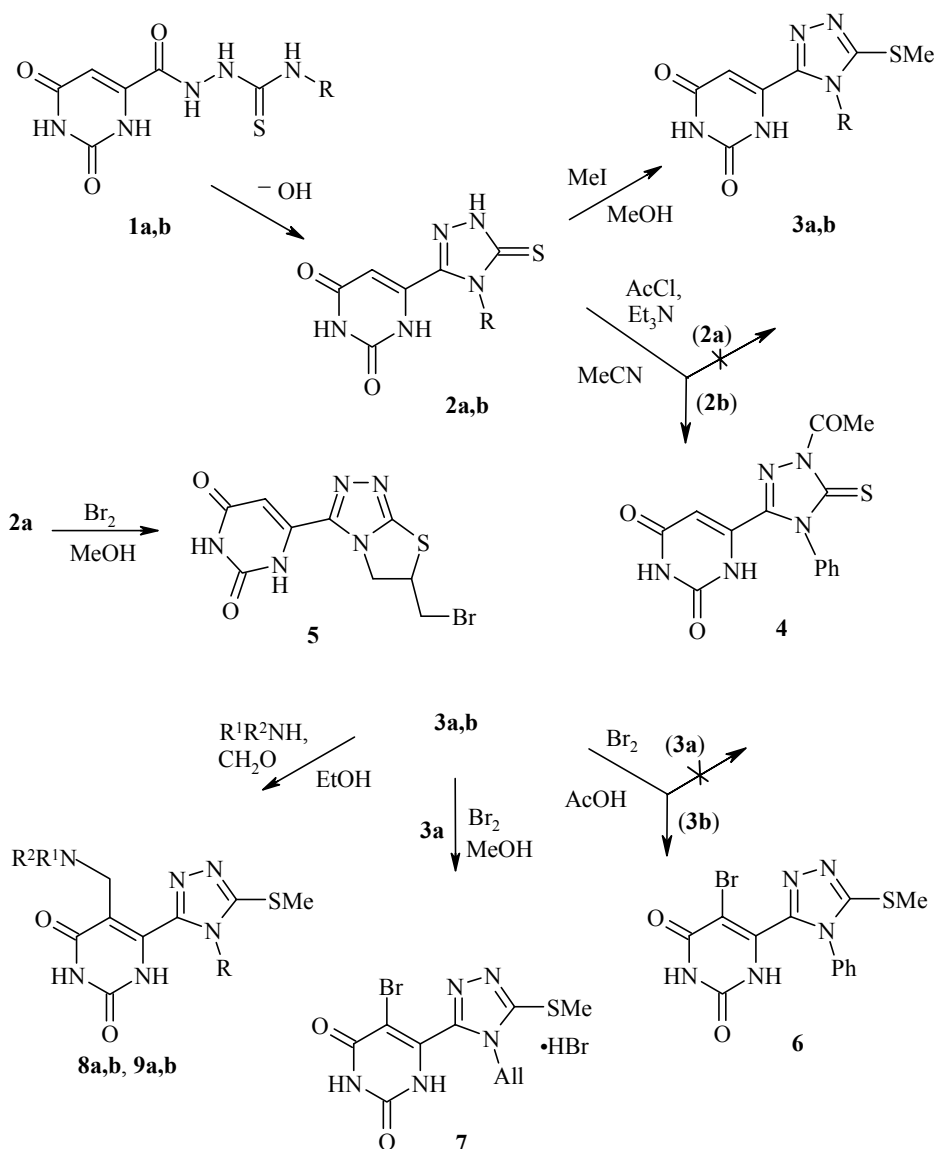
Ключевые слова: 6-[4-(аллил/фенил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-3-ил]пиримидин-2,4-дионы, 6-бромметил-3-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-ил)-5,6-дигидротриазоло[2,3-с]-1,2,4-триазол, аминометилирование, ацелирование, бромирование, метилирование, продукты реакции Манниха.

Неконденсированные бициклические соединения, включающие ядра урацила и 1,2,4-триазола, представляют интерес не только с химической точки зрения в связи с их способностью к различным превращениям с участием гетероциклов, но и как потенциальные биологически активные вещества. Установлено, что некоторые из них усиливают действие флеомицина [1], обладают туберкулостатическим [2, 3], противовоспалительным [4], антиконвульсивным [5], антидепрессивным [6], нематоцидным и фунгицидным [7, 8] действием. Синтезированные нами ранее производные 2-(3-тиоксо-1,2,4-триазол-5-ил)-4,6-дифенилпиримидина проявили противовоспалительную активность [9, 10].

В продолжение исследований в ряду триазолилпиримидинов в настоящей работе описаны синтез из 1-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-ил)карбонил-4-R-тиосемикарбазидов **1a,b** 6-(4-R-5-тиоксо-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2,4-дионов **2a,b** и взаимодействие последних с электрофильными реагентами.

Из гидразида оротовой кислоты и аллил- или фенилизотиоцианата по известной методике [11] получены соответствующие тиосемикарбазиды **1a,b**, которые путем циклизации в 10% КОН превращены в замещенные пиримидиндионы **2a,b**.

Известно, что 4-алкил(арил)-1,2,4-триазол-3-тионы взаимодействуют с разнообразными электрофильными реагентами по атому S или N₍₂₎ [12, 13]. В случае соединений **2a,b** можно было также ожидать образование продуктов по атому N₍₁₎-, N₍₃₎-, O- или C₍₅₎-кольца пиримидина.



1–3, 8, 9 a $\text{R} = \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, **b** $\text{R} = \text{Ph}$; **8** $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{пиперидино}$; **9** $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{морфолино}$

Обработка соединений **2a,b** иодметаном в кипящем метаноле в присутствии MeONa привела к продуктам алкилирования по атому серы – метилсульфанилзамещенным **3a,b**. При действии на тионы **2a,b** ацетилхлорида в кипящем абсолютном ацетонитриле в присутствии триэтиламина только в случае фенилзамещенного **2b** с выходом 65% был получен продукт **4** – результат ацетилирования по атому $\text{N}_{(2)}$ триазольного кольца. В этих условиях аллилзамещенное **2a** в реакцию ацетилирования не вступало. Замена растворителя и изменение температуры реакционной среды к положительным результатам не привели.

При кипячении эквимольных количеств брома и тиона **2a** в метаноле с

выходом 44% был получен продукт внутримолекулярной циклизации – замещенный тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазол **5**.

Поскольку при взаимодействии с С-электрофилами триазольный цикл соединений **2a,b** оказался более реакционноспособным, для осуществления реакций по пиримидиновому кольцу мы использовали S-метилпроизводные **3a,b**. Было показано, что бромирование и аминотетилирование (реакция Манниха) последних происходят по атому C₍₅₎ пиримидинового ядра. Так, действие брома в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре на фенилзамещенное **3b** привело к образованию с выходом 44% 5-бромпроизводного **6**. Однако в аналогичных условиях аллилзамещенное соединение **3a** не реагировало с бромом. Продукт бромирования – гидробромид **7** был получен с выходом всего 18% при кипячении эквимолярных количеств замещенного пиримидиндиона **3a** и брома в метаноле. Взаимодействие эквимолярных количеств метилсульфанилзамещенных **3a,b**, формальдегида и пиперидина или морфолина в кипящем этаноле привело к образованию 5-аминотетилпроизводных **8a,b**, **9a,b**.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 1–9

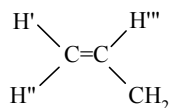
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель)	Выход, %
		С	Н	N		
1a	C ₁₉ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	<u>40.27</u>	<u>4.31</u>	<u>25.72</u>	212–214 (ДМФА–EtOH)	79
		40.14	4.11	26.00		
2a	C ₉ H ₉ N ₅ O ₂ S	<u>43.32</u>	<u>3.58</u>	<u>27.42</u>	240–241 (ДМФА–H ₂ O)	87
		43.02	3.61	27.87		
2b	C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₂ S	<u>49.87</u>	<u>3.29</u>	<u>24.58</u>	300 (ДМФА)	66
		50.16	3.13	24.37		
3a	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	<u>45.03</u>	<u>4.19</u>	<u>26.47</u>	162–164 (EtOH)	79
		45.27	4.18	26.39		
3b	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	<u>51.54</u>	<u>3.47</u>	<u>23.17</u>	299.5–300.5 (ДМФА)	60
		51.77	3.60	23.33		
4	C ₁₄ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	<u>51.27</u>	<u>3.42</u>	<u>21.35</u>	153–154 (диоксан)	65
		51.06	3.37	21.26		
5	C ₉ H ₈ BrN ₅ O ₂ S	<u>33.13</u>	<u>2.44</u>	<u>21.26</u>	236–237 (ДМФА)	44
		32.74	2.44	21.21		
6	C ₁₃ H ₁₀ BrN ₅ O ₂ S	<u>41.17</u>	<u>3.30</u>	<u>18.32</u>	242.0–242.5 (EtOH–H ₂ O)	40
		41.07	2.65	18.45		
7	C ₁₀ H ₁₀ BrN ₅ O ₂ S·HBr	<u>28.04</u>	<u>2.37</u>	<u>16.54</u>	195–198 (ДМФА)	18
		28.25	2.60	16.46		
8a	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	<u>53.36</u>	<u>6.33</u>	<u>22.95</u>	167–170 (EtOH)	53
		53.02	6.12	23.18		
8b	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	<u>57.04</u>	<u>5.80</u>	<u>20.84</u>	190 (разл.) (диоксан)	54
		57.27	5.56	21.08		
9a	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	<u>49.67</u>	<u>5.71</u>	<u>23.28</u>	181–182 (MeOH)	31
		49.44	5.53	23.06		
9b	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₃ S	<u>54.09</u>	<u>5.10</u>	<u>21.30</u>	177–179 (H ₂ O)	30
		53.99	5.03	20.99		

Спектральные характеристики соединений 1–9

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) *
1	2	3
1a	3289, 3170 (NH), 1715 (C=O), 1702 (C ₂ =O), 1672 (C ₄ =O), 1319 (C=S)	6.12 (1H, с, CH _{yp}); 8.39 (1H, с, <u>NH</u> CH ₂); 9.53 (1H, NHCS); 10.73 (1H, с, CONH); 10.92 (1H, с, NH _{yp}); 11.36 (1H, с, NH _{yp}). H _{All} : 5.09 (д. д); 5.15 (д. д); 5.83 (м); 4.13 (д); $J = 1.7$, $J = 10.3$, $J = 17.3$, $J = 5.0$
1b	3184 (NH), 1731 (C=O), 1718 (C ₂ =O), 1674 (C ₄ =O), 1320 (C=S)	6.15 (1H, с, CH _{yp}); 7.21–7.44 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.86 (2H, м, NHCSNH); 10.93 (1H, с, CONH); 10.98 (1H, с, NH _{yp}); 11.37 (1H, с, NH _{yp})
2a	3162, 3080 (NH), 1709 (C ₂ =O), 1679 (C ₄ =O), 1532, 1348 (C=S)	5.91 (1H, с, CH _{yp}); 11.39 (2H, с, NH _{yp}); 13.97 (1H, с, NH _{ra}). H _{All} : 5.16 (д); 4.92 (д); 5.83 (м); 4.69 (д); $J = 0$, $J = 10.8$, $J = 17.1$, $J = 2.7$
2b	3306 (NH), 1719 (C ₂ =O), 1687 (C ₄ =O), 1534, 1340 (C=S)	5.33 (1H, с, CH _{yp}); 7.42–7.51 (5H, м, C ₆ H ₅); 11.15–11.27 (2H, м, NH _{yp}); 14.47 (1H, с, NH _{ra})
3a	3156, 3095 (NH), 1710 (C ₂ =O), 1668 (C ₄ =O), 1309 (C–S–C)	2.68 (3H, с, SCH ₃); 5.88 (1H, с, CH _{yp}); 11.30–11.36 (2H, с, NH _{yp}); H _{All} : 5.26 (д. д); 4.86 (д. д); 5.94 (м); 4.65 (д); $J = 0.9$, $J = 10.5$, $J = 17.3$, $J = 4.2$
3b	3176, 3030 (NH), 1723 (C ₂ =O), 1670 (C ₄ =O), 1315 (C–S–C)	2.65 (3H, с, SCH ₃); 5.19 (1H, с, CH _{yp}); 7.51–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 11.26 (2H, м, NH _{yp})
4	3154 (NH), 1763 (C=O), 1708 (C ₂ =O), 1667 (C ₄ =O), 1532, 1324 (C=S)	2.73 (3H, с, COCH ₃); 5.41 (1H, с, CH _{yp}); 7.48–7.59 (5H, м, C ₆ H ₅); 11.31–11.40 (2H, м, NH _{yp})
5	3163, 3038 (NH), 1706 (C ₂ =O), 1663 (C ₄ =O)	3.95 (2H, д, $^3J = 6.9$, CH ₂ Br); 4.39 (1H, д. д, $^2J = 11.7$, $^3J = 7.5$, NCHH); 4.64 (1H, д. д, $^2J = 11.7$, $^3J = 4$, NCHH); 5.05 (1H, м, $^3J = 4$, $^3J = 6.9$, $^3J = 7.5$, CH _{ra}); 5.84 (1H, с, CH _{yp}); 11.26–11.34 (2H, м, NH _{yp})
6	3166 (NH), 1718 (C ₂ =O), 1691 (C ₄ =O), 1280 (C–S–C), 580 (C–Br)	2.69 (3H, с, SCH ₃); 7.39–7.61 (5H, м, C ₆ H ₅); 11.83 (2H, с, NH _{yp})
7	3381, 3165 (NH), 2726 (N ⁺ H), 1722 (C ₂ =O), 1677 (C ₄ =O), 1284 (C–S–C), 568 (C–Br)	2.68 (3H, с, SCH ₃); 11.33 (1H, с, N ⁺ H _{ra}); 11.70 (1H, с, NH _{yp}); 11.84 (1H, с, NH _{yp}). H _{All} : 5.23 (д); 5.08 (д); 5.80 (м); 4.55 д; $J = 0$, $J = 10.4$, $J = 17.3$, $J = 5.1$
8a	3054 (NH), 1714 (C ₂ =O), 1633 (C ₄ =O), 1306 (C–S–C)	2.08–2.18 (6H, м, (CH ₂) ₃); 3.19 (3H, с, SCH ₃); 3.22 (2H, м, $^2J_{ae} = 11.4$, $^3J_{ae} = 9.3$, N(CH _a He) ₂); 3.86 (2H, д, $^2J_{ae} = 11.4$, (NCH _a He) ₂); 4.34 (2H, с, NCH ₂). H _{All} : 5.73 (д); 5.65 (д); 6.03 (м); 5.06 (д); $J = 0$, $J = 10.6$, $J = 17.1$, $J = 6.2$
8b	3249 (NH), 1721 (C ₂ =O), 1666 (C ₄ =O), 1332 (C–S–C)	1.73–2.18 (6H, м, (CH ₂) ₃); 3.06 (3H, с, SCH ₃); 3.26 (2H, м, $^2J_{ae} = 11.69$, $^3J_{ae} = 12.29$, N(CH _a He) ₂); 3.85 (2H, д, $^2J_{ae} = 11.69$, (NCH _a He) ₂); 4.47 (2H, с, NCH ₂); 7.61–7.90 (5H, м, C ₆ H ₅)

1	2	3
9a	3260, 3199 (NH), 1717 (C ₂ =O), 1680 (C ₄ =O), 1306 (C–S–C)	3.67 (3H, с, SCH ₃); 4.12 (2H, м, ² J _{ae} = 12.5, ³ J _{aa} = 13.2, N(CHaHe) ₂); 4.44 (2H, д, ² J _{ae} = 12.5, (NCHaHe) ₂); 4.80 (2H, м, ² J _{ae} = 12.7, ³ J _{aa} = 13.2, O(CHaHe) ₂); 4.96 (2H, д, ² J _{ae} = 12.7, O(CHaHe) ₂); 4.99 (2H, с, NCH ₂). H _{AlI} : 6.24 (д); 6.16 (д); 6.55 (м); 5.57 (д); J = 0, J = 10.3, J = 17.1, J = 5.9
9b	3182, 3056 (NH), 1720 (C ₂ =O), 1682 (C ₄ =O), 1300 (C–S–C)	3.62 (3H, с, SCH ₃); 4.23 (2H, м, ² J _{ae} = 12.66, ³ J _{aa} = 11.5, N(CHaHe) ₂); 4.50 (2H, д, ² J _{ae} = 12.66, NCHaHe) ₂); 4.86 (2H, м, ² J _{ae} = 12.5, ³ J _{aa} = 11.5, O(CHaHe) ₂); 5.05 (2H, д, ² J _{ae} = 12.5, O(CHaHe) ₂); 5.20 (2H, с, NCH ₂); 8.21–8.47 (5H, м, C ₆ H ₅)

* H_{ур} – протон фрагмента урацила; H_{та} – протон кольца триазола; H_{тиа} – протон кольца тиазола; H_{AlI} – сигналы протонов аллильного заместителя: H', H'', H''', CH₂ и КССВ (J: ²J_{HH'}, ³J_{HH''}, ³J_{H''H'''}, ³J_{H'''CH₂})



Состав и строение синтезированных соединений подтверждаются результатами элементного анализа (табл. 1) и данными ИК спектров и спектров ЯМР ¹H (табл. 2). ИК спектры всех соединений **1–9** содержат полосы поглощения в области 3030–3381 (NH), 1702–1723 (C₂=O) и 1616–1691 см⁻¹ (C₄=O), характерные для кольца урацила [14, 15]. В спектрах тиосемикарбазидов **1a,b** и соединения **4** присутствует еще одна полоса поглощения группы C=O при 1715, 1731 и 1763 см⁻¹ соответственно. Поглощение в спектрах тиосемикарбазидов **1a,b** в области 1319–1320 см⁻¹, а в спектрах тионов **2a,b** и **4** в области 1324–1348 и 1532–1534 см⁻¹ характерно для связи C=S. В спектрах S-метилзамещенных **3, 5–9** эти полосы отсутствуют. Для спектров бромпроизводных **6, 7** характерно наличие полос поглощения в области 568–580 см⁻¹, соответствующих связи C–Br.

В спектрах ЯМР ¹H всех соединений **1–5**, не замещенных по положению 5 кольца урацила, присутствует сигнал протона H-5 этого фрагмента в области 5.2–6.1 м. д., а также сигналы протонов двух групп NH урацила в области 10.9–11.8 м. д. Сигнал протона группы NH триазольного кольца соединений **2a,b** наблюдается в области 13.9–14.5 м. д. В спектрах соединений **6–9**, замещенных по атому C₍₅₎ кольца урацила, сигналы протона H-5 отсутствуют. Для спектров 5-аминометилированных соединений **8, 9** характерно наличие синглетного сигнала протонов группы 5-CH₂ в области 4.3–5.2 м. д.

Сигналы протонов аллильного заместителя в спектрах соединений **1a–3a** и **6, 8a, 9a** приведены в табл. 2. Химические сдвиги и КССВ хорошо согласуются с литературными данными для монозамещенных алкенов [16]. Спектры фенилзамещенных соединений **1b–3b, 4, 6, 8b** и **9b** содержат мультиплетные сигналы протонов фенильной группы в области 7.2–8.5 м. д.

В случае S-метилпроизводных **3, 6–9** для спектров характерно наличие

синглетного сигнала группы SCH₃ в области 2.6–3.7 м. д.

В спектре соединения **5** имеется сигнал протонов заместителя CH₂Br (дублет при 3.9 м. д.), а также сигналы фрагментов тиазольного цикла: группы СН (мультиплет при 5.1 м. д.) и группы СН₂ (два дублета дублетов при 4.4 и 4.6 м. д.).

Предварительное изучение противовоспалительной активности (доц. Э. Удренайте, Медицинский факультет Вильнюсского университета) показало, что соединения **2a,b**, **3a,b** подавляют воспалительный процесс в такой же степени, как и ацетилсалициловая кислота.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Varian Unity Inova (300 МГц) в DMSO-d₆ (соединения **1–7**) и CF₃COOD (соединения **8a,b**, **9a,b**) относительно TMS. ИК спектры получены на спектрометре Spectrum BX FT-IR Perkin–Elmer для суспензий в вазелиновом масле или таблеток KBr (в случае соединений **2b**, **5**, **9a,b**). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных продуктов проводился на пластинках Silufol UV-254 (Kavaliar), элюент этилацетат–метанол, 3:1.

4-Аллил-1-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-ил)карбонилтиосемикарбазид (1a) синтезируют по методике работы [11], выдерживая смесь 5.1 г (30 ммоль) гидразида оротовой кислоты и 5.94 г (5.84 мл, 60 ммоль) аллилизотиоцианата 9 ч при 90 °С в смеси (4:1) абсолютный 2-пропанол–абс. ДМФА. Получают 6.4 г продукта **1a**.

4-Фенил-1-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-ил)карбонилтиосемикарбазид (1b) синтезируют аналогично из гидразида оротовой кислоты и фенилизотиоцианата. Выход 82%, т. пл. 221.5–223 °С (ДМФА) (т. пл. 221.5–223.0 °С [11]).

6-(4-Аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2,4-дион (2a). Смесь 5.5 г (20 ммоль) тиосемикарбазида **1a** и 40 мл 10% KOH кипятят 4 ч. После охлаждения реакционную массу фильтруют, фильтрат подкисляют конц. HCl до слабокислой реакции, выделившийся осадок продукта **2a** отфильтровывают, промывают водой, этанолом, сушат и очищают перекристаллизацией.

6-(5-Тиоксо-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2,4-дион (2b) синтезируют аналогично соединению **2a**.

6-(4-Аллил-5-метилтио-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2,4-дион (3a) и **6-(5-метилтио-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2,4-дион (3b)** (общая методика). К раствору 8 ммоль соединения **2a,b** в 100 мл метанола прибавляют раствор метоксида натрия, приготовленного из 0.18 г (8 ммоль) натрия и 20 мл метанола. В полученный раствор (в случае **2b** – в суспензию) добавляют 1.42 г (0.62 мл, 10 ммоль) иодметана. Смесь кипятят 1 ч и охлаждают. Осадок продукта **3** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

6-(1-Ацетил-5-тиоксо-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2,4-дион (4). В кипящую суспензию 1 г (3.5 ммоль) соединения **2b** в 70 мл абсолютного ацетонитрила добавляют 0.35 г (0.48 мл, 3.5 ммоль) абсолютного триэтиламина. К полученному прозрачному раствору добавляют 0.273 г (0.25 мл, 3.5 ммоль) ацетилхлорида и смесь кипятят 2 ч 30 мин. После охлаждения осадок продукта **4** отфильтровывают, промывают метанолом, эфиром, сушат и перекристаллизовывают.

6-Бромметил-3-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-6-ил)-5,6-дигидротиазол-[2,3-с]-1,2,4-триазол (5). В перемешиваемый кипящий раствор 0.75 г (3 ммоль) соединения **2a** в 125 мл абсолютного метанола добавляют по каплям раствор 0.48 г (0.15 мл, 3 ммоль) брома в 10 мл абсолютного метанола. Смесь кипятят 2.5 ч и охлаждают. Выпавший осадок продукта **5** отфильтровывают, промывают эфиром, сушат и перекристаллизовывают.

5-Бром-6-(5-метилтио-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2,4-дион (6). В раствор 0.5 г (1.65 ммоль) соединения **3b** в 3 мл уксусной кислоты добавляют по каплям раствор 0.29 г (0.095 мл, 1.85 ммоль) брома в 2 мл уксусной кислоты и полученную массу перемешивают при комнатной температуре 45 мин. Затем в реакционную смесь добавляют 5 мл воды и NaOH до нейтральной реакции. Осадок продукта **6** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

Гидробромид 6-(4-аллил-5-метилтио-1,2,4-триазол-3-ил)-5-бромпиримидин-2,4-диола (7). В кипящий раствор 1.0 г (3.76 ммоль) соединения **3a** в 60 мл абсолютного мета-

нола в течение 1 ч добавляют по каплям раствор 0.6 г (0.19 мл, 3.76 ммоль) брома в 15 мл абсолютного метанола. Полученную смесь кипятят при перемешивании 15 ч. Растворитель отгоняют на роторном испарителе досуха, к остатку прибавляют 10 мл ацетонитрила, осадок продукта 7-НВг отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

6-(4-Аллил-5-метилтио-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[морфолино(пиперидино)метил]пиримидин-2,4-дионы 8a, 9a и 6-(5-метилтио-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)-5-[морфолино(пиперидино)метил]пиримидин-2,4-дионы 8b, 9b (общая методика). В раствор 3 ммоль соединения **3a** или суспензию соединения **3b** в 30 мл абсолютного этанола добавляют 0.25 г (0.29 мл, 3 ммоль) пиперидина или 0.26 г (0.26 мл, 3 ммоль) морфолина и 0.26 г (0.24 мл, 3 ммоль) 35% раствора формальдегида. Смесь кипятят 11 ч и охлаждают. Осадок продуктов **8a, 9a** отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. При выделении продуктов **8b, 9b** растворитель упаривают на роторном испарителе, остаток сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. J. Brown, W. B. Cowden, *Austral. J. Chem.*, **36**, 1469 (1983).
2. D. Pancechowska-Ksepko, H. Foks, E. Landowska, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek, *Acta Pol. Pharm.*, **43**, 116 (1986).
3. D. Pancechowska-Ksepko, H. Foks, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek, *Acta Pol. Pharm.*, **50**, 259 (1993).
4. T. R. Belliotti, D. T. Konnor, C. R. Costlan, WO Pat. 9213844; *Chem. Abstr.*, **118**, 6990 (1993).
5. J. M. Kane, B. M. Baron, M. W. Dudley, S. M. Sorensen, M. A. Staeger, F. P. Miller, *J. Med. Chem.*, **33**, 2772 (1990).
6. J. M. Kane, F. P. Miller, US Pat. 4912095; *Chem. Abstr.*, **113**, 211 (1990).
7. W. Eckhardt, E. Beriger, H. Zondler, Eur. Pat. 371925; *Chem. Abstr.*, **113**, 191 385 (1990).
8. W. Eckhardt, E. Beriger, Eur. Pat. 389426; *Chem. Abstr.*, **114**, 102 006 (1991).
9. G. Mekuškienė, P. Gaidelis, P. Vainilavičius, *Pharmazie*, **53**, 94 (1998).
10. G. Mekuškienė, S. Tumkevičius, P. Vainilavičius, *J. Chem. Research (S)*, 213 (2002).
11. Р. Ю. Савицкене, П. И. Вайнилавичюс, Л. Л. Ясинкас, *ЖВХО*, **19**, 462 (1974).
12. M. Dobosh, A. Pachuta, J. Rekas, *Acta Pol. Pharm.*, **50** (2–3), 228 (1993).
13. P. Renukadevi, J. S. Biradar, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 107 (1999); *Chem. Abstr.*, **132**, 293 710 (2000).
14. C. L. Angell, *J. Chem. Soc.*, 504 (1961).
15. E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, **99**, 2380 (1966).
16. Д. Эмсли, Д. Финей, Л. Сатклиф, *Спектроскопия ядерного магнитного резонанса высокого разрешения*, Мир, Москва, 1969, т. 2.

Вильнюсский университет,
Вильнюс 01513, Литва
e-mail: giedrute.mekuskiene@chf.vu.lt

Поступило в редакцию 10.10.2004
После доработки 22.11.2005