

SYNTEZY UKŁADU TIAZOLO[4,5-*d*]PIRYMIDYNY

SYNTHESES OF THE THIAZOLO[4,5-*d*]PYRIMIDINE SYSTEM

Lilianna Becan

*Katedra i Zakład Technologii Leków
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław
e-mai: lilianna.becan@umed.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Syntezy pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny

1.1. z pochodnych azyny

1.2. z pochodnych azolu

1.2.1. kondensacje z ortoestrami i bezwodnikami kwasowymi

1.2.2. kondensacje z kwasem mrówkowym i formamidem

1.2.3. kondensacje z disiarczkiem węgla, izotiocyjanianami i rodankiem potasowym

1.2.4. kondensacje z hydrazyną, hydrazydami i pochodnymi mocznika

1.2.5. kondensacje z aldehydami aromatycznymi i chlorkami kwasowymi

1.2.6. inne reakcje otrzymywania tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr n. farm. Lilianna Becan ukończyła Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu (obecnie Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich). Obecnie jest adiunktem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków tej uczelni. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 1998 r. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny oraz izoksazolo[4,5-*d*]pirymidyny o potencjalnej aktywności biologicznej.

ABSTRACT

This review is focused on the literature data about the preparation of the thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine scaffold. The synthesis of this ring system has been accomplished by various methods. The synthesis can proceed via a pyrimidine onto which a thiazole ring can be annulated. The second approach involve annulation of a pyrimidine ring onto the preformed thiazole ring. Thiazolo[4,5-*d*]pyrimidines have been obtained by condensation of pyrimidine derivatives with thioamides [2], thionyl chloride [3], thiourea [4], bromomalnonitrile [5], isothiocyanates [6] or under the influence of temperature [7]. However, most of the literature refers the methods of synthesis which begin with formation of the appropriately substituted thiazole ring. This synthetic route for preparation of fused derivatives utilizes orthoesters [8, 9], acetic anhydride [9,10], formic acid derivatives [11, 12], carbon disulfide [13,14], appropriate isothiocyanates [15-18], urea and hydrazine derivatives [19-23], aromatic aldehydes and acid chlorides [24, 25] as key building blocks. Cyclization also occurs in high temperature or acidic reaction medium [26, 27]. The solid-phase synthesis was also described [28].

Keywords: thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives, synthesis

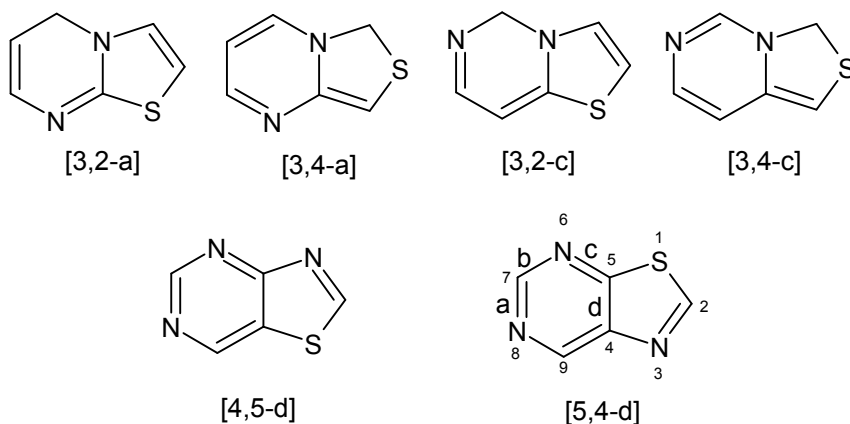
Słowa kluczowe: pochodne tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny, synteza

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DMSO	- dimetylosulfotlenek (ang. <i>dimethylsulfoxide</i>)
TEA	- trietyloamina (ang. <i>triethylamine</i>)
DMF	- dimetyloformamid (ang. <i>dimethylformamide</i>)
HPLC	- wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. <i>high-performance liquid chromatography</i>)
Ar	- aryl (ang. <i>aryl</i>)
Ac	- acetyl (ang. <i>acetyl</i>)
Y	- wydajność (ang. <i>yield</i>)

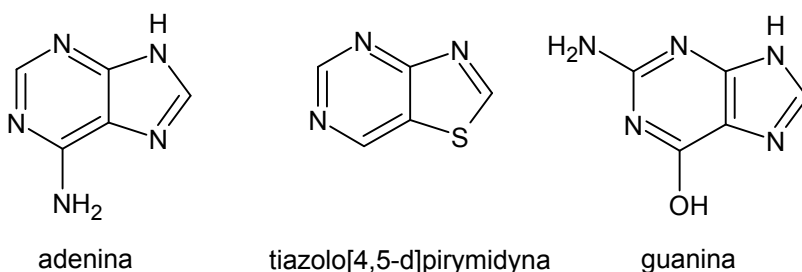
WPROWADZENIE

Tiazolopirymidyny są heterocyklicznymi związkami organicznymi zbudowanymi ze sprzężonych ze sobą pierścieni tiazolu i pirymidyny. Nie występują w związkach pochodzenia naturalnego, można je otrzymać na drodze syntezy chemicznej. Istnieje sześć izomerów strukturalnych, w zależności od wzajemnego położenia pierścieni i umiejscowienia heteroatomów azotu i siarki (Rys. 1).



Rysunek 1
Figure 1

Układ tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny jest jednym z dwóch możliwych izomerów nie zawierających mostkowego atomu azotu. Ze względu na podobieństwo budowy z imidazolopirymidyną jest postrzegany jako 7-tio analog puryn, które stanowią podstawę budowy zasad azotowych adeniny i guaniny.



Rysunek 2
Figure 2

Synteza związków chemicznych będących modyfikacją struktury naturalnych puryn i pirymidyn jest metodą otrzymywania substancji aktywnych biologicznie i jest przedmiotem zainteresowania wielu ośrodków badawczych na całym świecie. Wśród pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny znajdują się związki o aktywności

antyproliferacyjnej, przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Wywierają wpływ na różne receptory i enzymy z czego wynika ich działanie przeciwzapalne, antydepresyjne i przeciwparkinsonowskie. Hamują też wzrost chwastów i mogą być stosowane jako pestycydy. Rezultaty badań różnorodnej aktywności biologicznej pochodnych tego izomeru zostały omówione we wcześniejszej publikacji [1].

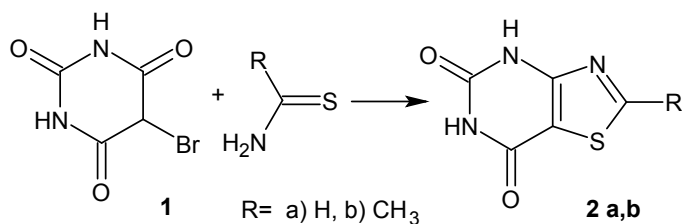
W niniejszej pracy zostaną przedstawione metody otrzymywania układu tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny, opisane dotychczas w piśmiennictwie chemicznym. Spośród obszernej literatury dotyczącej omawianego tematu wybrano przykładowe syntezy bicyklicznego układu, grupując je w zależności od zastosowanych reagentów.

1. SYNTEZY POCHODNYCH TIAZOLO[4,5-*d*]PIRYMIDYNY

W zależności od zastosowanych substratów można je podzielić na syntezy z pochodnych azyny (pirymidyny) oraz syntezy z pochodnych azolu (tiazolu).

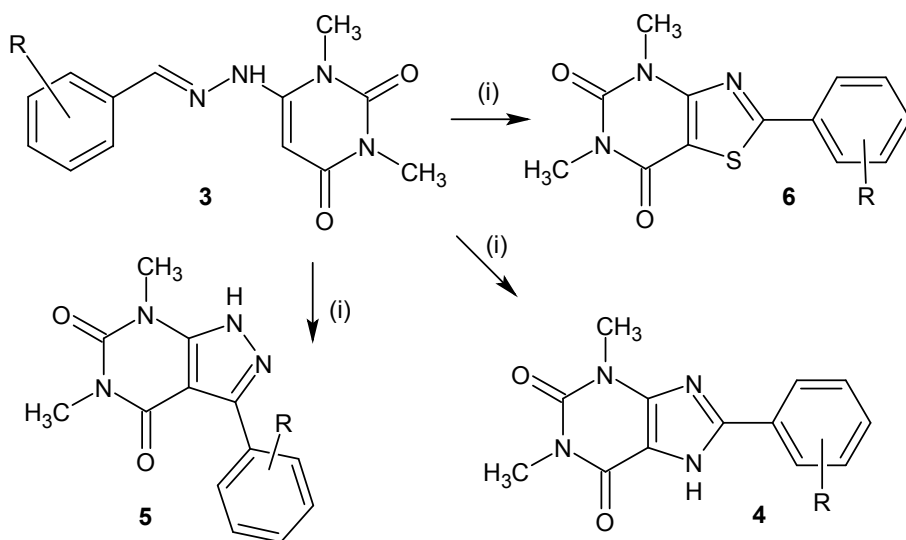
1.1. Z POCHODNYCH AZYNY

Pierwsza synteza pochodnych izomeru [4,5-*d*] tiazolopirymidyny została przeprowadzona przez Erlenmeyera i Furgera w 1943 r. [2]. Substratem była pochodna pirymidyny, kwas 5-bromobarbiturowy **1**. W wyniku kondensacji z tioformamidem lub tioacetamidem dobudowano do niej pierścień tiazolu. Otrzymano bicykliczny tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-5,7(4*H*,6*H*)-dion (**2a**) i jego 2-metylową pochodną **2b**.



Schemat 1
Scheme 1

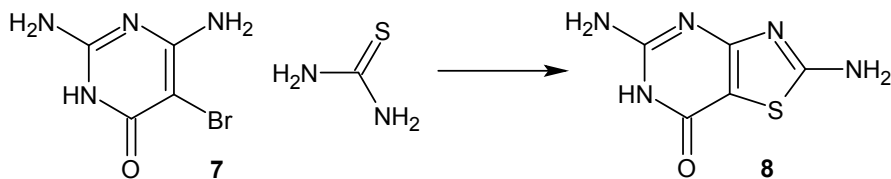
Wytworzeniem pirymidyn skondensowanych z różnymi azolami skutkowałą reakcja pochodnych 6-arylideno-1,3-dimetylouracylu **3** z nadmiarem chlorku tionylu, przeprowadzona w suchym benzenie, w temperaturze 95°C. Puryny **4** krystalizowały w mieszaninie reakcyjnej, natomiast pirazolo[3,4-*d*]pirymidyny **5** i tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **6** otrzymano z przesączu, w wyniku frakcjonowanej krystalizacji [3].



R = H, 4-Br, 4-Cl, 4-CH₃, 2-CH₃, (i) = SOCl₂

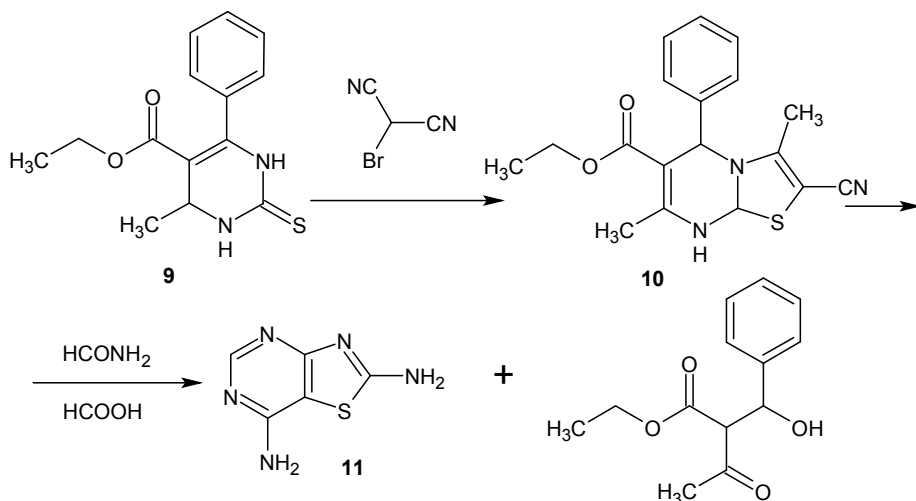
Schemat 2
Scheme 2

2,5-Diaminotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-on (**8**) został zsyntetyzowany z 2,6-diamino-5-bromopirymidyn-4(3*H*)-onu (**7**) w reakcji z tiomocznikiem [4].

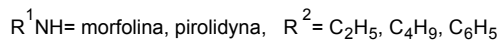
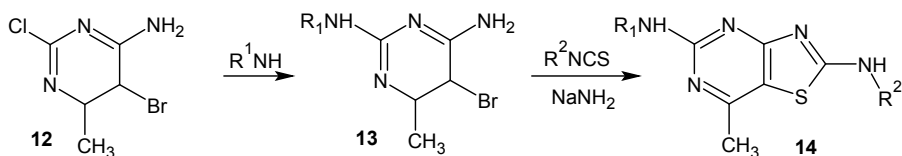


Schemat 3
Scheme 3

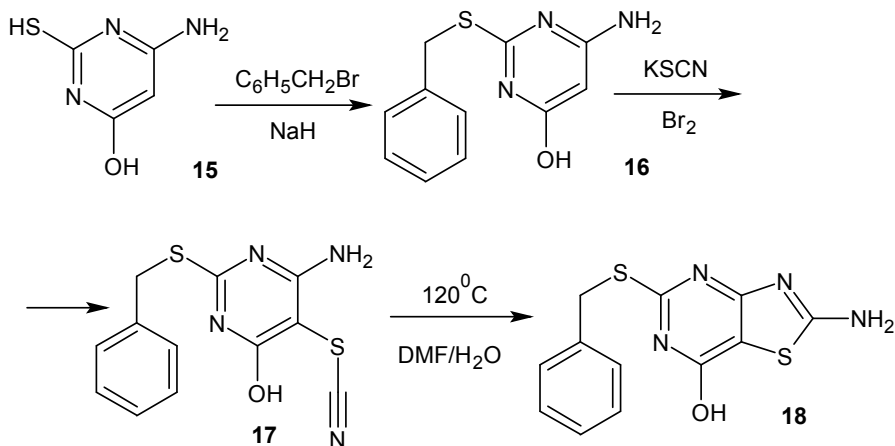
Pirymidyna **9** reagowała z bromomalonitrylem z wytworzeniem estru etylowego kwasu 3-amino-2-cyano-5-fenyl-7-metylo-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirymidyno-6-karboksylowego (**10**). Następnie, w reakcji z formamidem w obecności kwasu mrówkowego próbowano uzyskać związek tricykliczny. Jednakże, jak podają autorzy pod wpływem reagentów związek **10** uległ hydrolizie i przegrupowaniu do ketoestru oraz 2,7-diaminotiazolo[4,5-*d*]pirymidyny (**11**) [5].



4,5-Diaminopirymidyny **13** zostały otrzymane z 4-amino-5-bromo-2-chloro-6-metylopirymidyny (**12**), poprzez reakcję z cyklicznymi aminami piperidyną i morfoliną. Następnie związki **13** poddano cyklokondensacji, z różnymi izotiocyanianami w temperaturze 130°C, w obecności amidku sodowego, z wytworzeniem pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **14**. Wydajność reakcji cyklokondensacji wynosiła 40–65% [6].



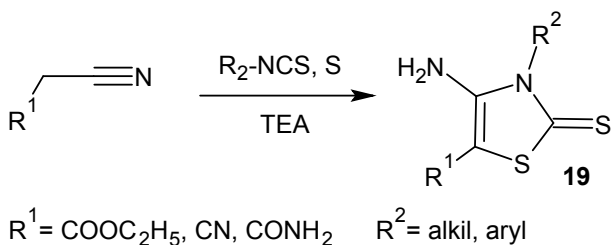
6-Amino-2-tiopirymidyn-4-ol (**15**) w reakcji z bromkiem benzylu, w obecności wodoroku sodu, uległ *S*-alkilowaniu do pochodnej **16**. W wyniku addycji elektrofilowej tiocyjanianu, w obecności bromu, utworzył się związek **17**. Podczas długotrwałego ogrzewania (27 h) w wysokiej temperaturze, w środowisku DMF/woda nastąpiła wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja pochodnej **17** z utworzeniem tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **18**. Reakcja przebiegła ze 100% wydajnością, a otrzymany związek miał 98% czystość (analiza HPLC) [7].



Schemat 6
Scheme 6

1.2. Z POCHODNYCH AZOLU

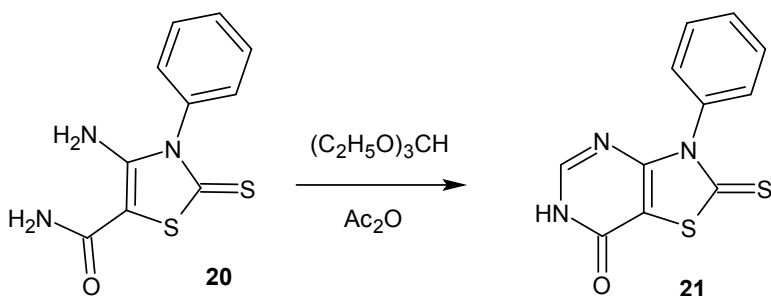
kondensacje odpowiednio podstawionych tiazoli z różnymi reagentami są najczęściej stosowaną metodą syntezy układu tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny. W latach 60. XX w. Gweld opracował sposób syntezy pochodnych tiazolu z siarki, izotiocyanianów i nitryli z aktywną grupą metylenową [8]. Powstałe w wyniku tej reakcji pochodne kwasu 4-aminotiazolo-5-karboksylowego **19** stanowią substrat w syntezie wielu tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn.



Schemat 7
Scheme 7

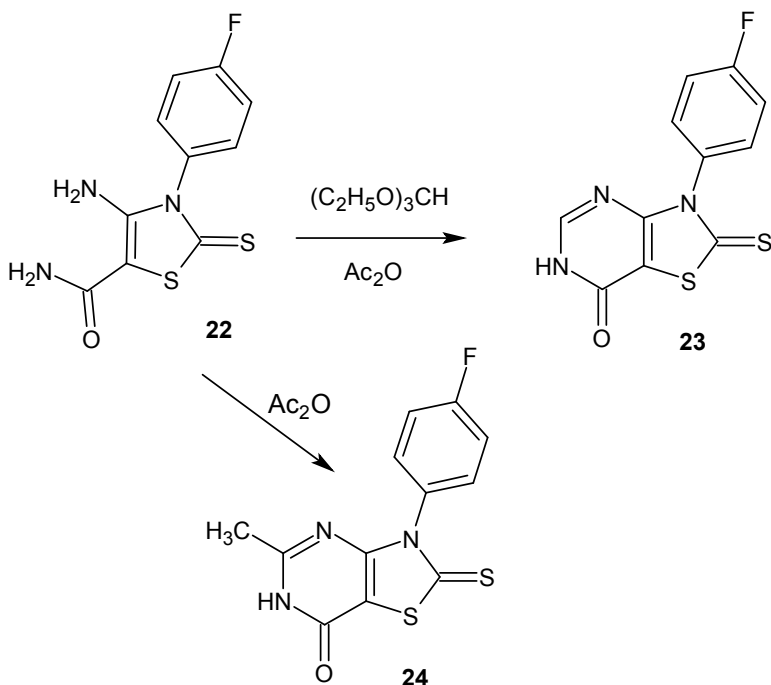
1.2.1. Kondensacje z ortomrówczanami i bezwodnikami kwasowymi

Kondensacja 4-amino-3-fenyl-2-tio-2,3-dihydro-5-karbamoilotiazolu (**20**) z mieszaniną ortomrówczanu trietylu i bezwodnika octowego prowadziła do 3-fenyl-2-tio-2,3-dihydro-7(6H)-tiazolo[4,5-*d*]pirymidin-7(6H)-onu (**21**), z wysoką 85% wydajnością [8].



Schemat 8
Scheme 8

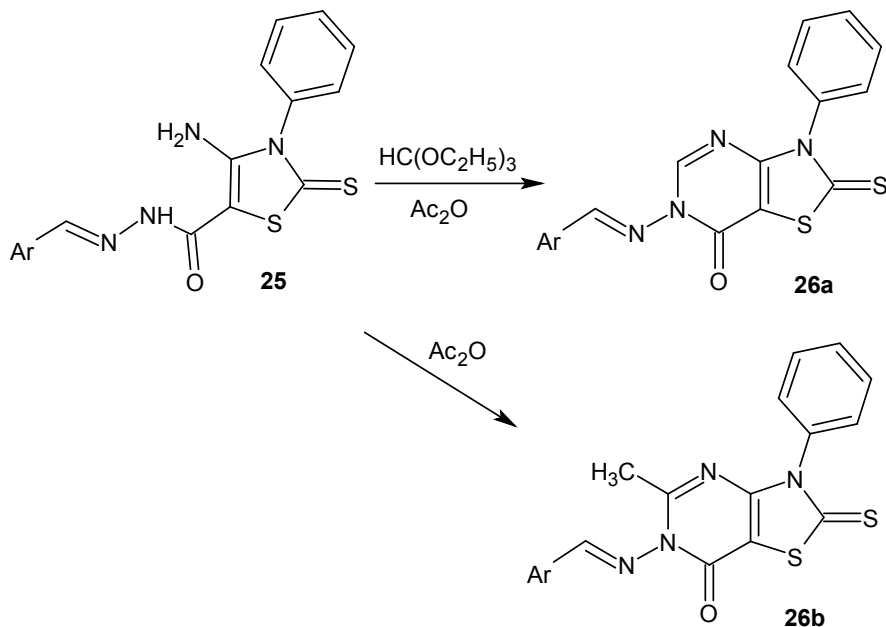
Efektom analogicznej syntezy z zastosowaniem 4-amino-3-(4-fluorofenyl)-2-tiokso-2,3-dihydro-5-karbamoilotiazolu (**22**) była pochodna **23**. Natomiast reakcja kondensacji tiazolu **22** tylko z bezwodnikiem octowym dała 5-metylotiazolo[4,5-*d*]pirymidynę **24**. Wydajność tych kondensacji była podobna, wynosiła 85 i 88% [9].



Schemat 9
Scheme 9

Hydrazydy kwasu 4-aminotiazolo-5-karboxylowego **25** reagują z tymi odczynnikami podobnie jak amidy. Tworzą się 6-arylidnohydrazydo-3-fenyl-2-tiokso-

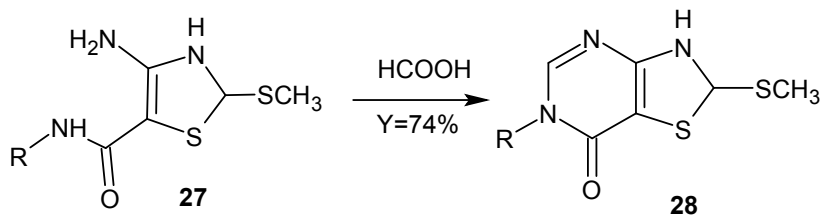
2,3-dihydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-ony **26a** oraz ich 5-metylowe pochodne **26b**. Wydajność tych reakcji jest jednak znacznie niższa i wynosi 70% [10].



Schemat 10
Scheme 10

1.2.2. Kondensacje z kwasem mrówkowym i formamidem

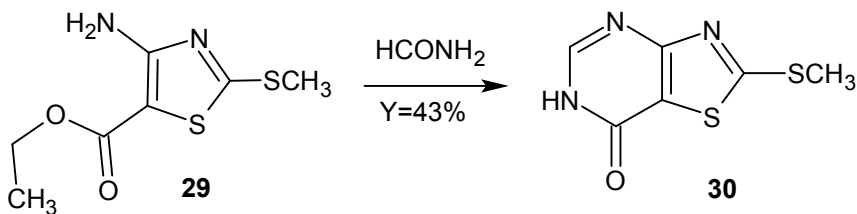
2-Metylotio-4-aminotiazolo-5-karboksamidy **27** kondensowane z kwasem mrówkowym tworzą 2-metylotiotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-ony **28**.



R= H, alkil, aryl

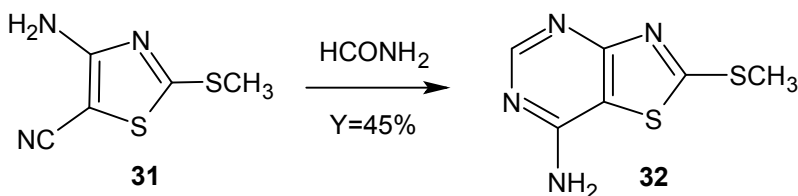
Schemat 11
Scheme 11

Ester **29** w reakcji z formamidem cyklizuje do 2-metylotiozolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-onu (**30**).



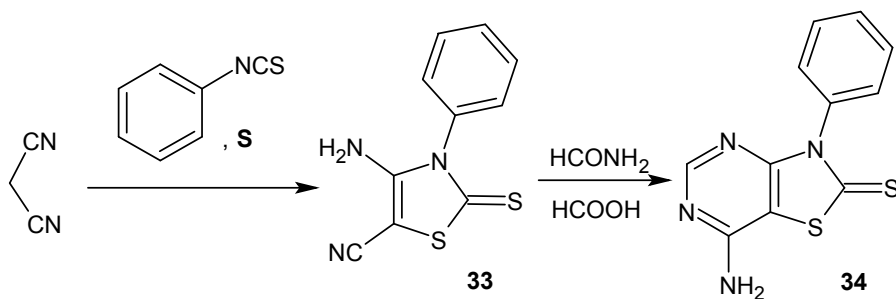
Schemat 12
Scheme 12

Natomiast kondensacja nityrylu **31** z formamidem prowadzi do powstania 7-aminopochodnej **32** [11].



Schemat 13
Scheme 13

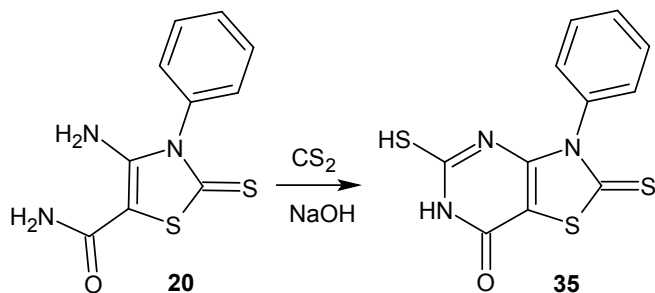
W reakcji kondensacji malononitrylu, siarki i izotiocyanianu fenylu powstaje tiazol **33**, który pod wpływem mieszaniny formamidu i kwasu mrówkowego cyklizuje z utworzeniem 7-amino-3-fenyl-2,3-dihydrotiozolo[4,5-*d*]pirymidyno-2-tionu (**34**). Wydajność reakcji wyniosła 72% [12].



Schemat 14
Scheme 14

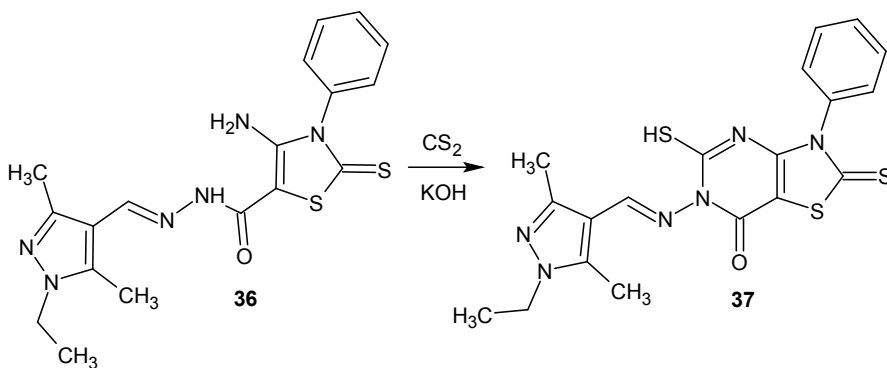
1.2.3. Kondensacje z disiarczkiem węgla, izotiocyanianami lub rodankiem potasowym

Tiazol **20** reagował z disiarczkiem węgla z utworzeniem 3-fenyl-2-tiokso-5-tiotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-onu (**35**). Reakcja zachodziła w temperaturze pokojowej z wydajnością 60% [13].



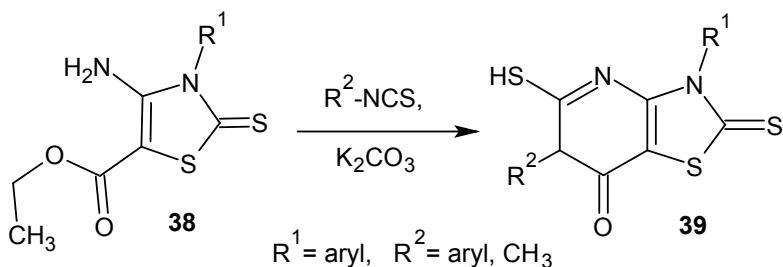
Schemat 15
Scheme 15

Kondensacja *N*-podstawionego tiazolu **36** z disiarczkiem węgla zachodziła w środowisku alkalicznym, w temperaturze pokojowej i skutkowała utworzeniem 5-tiopochnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny (**37**) z 72% wydajnością [14].



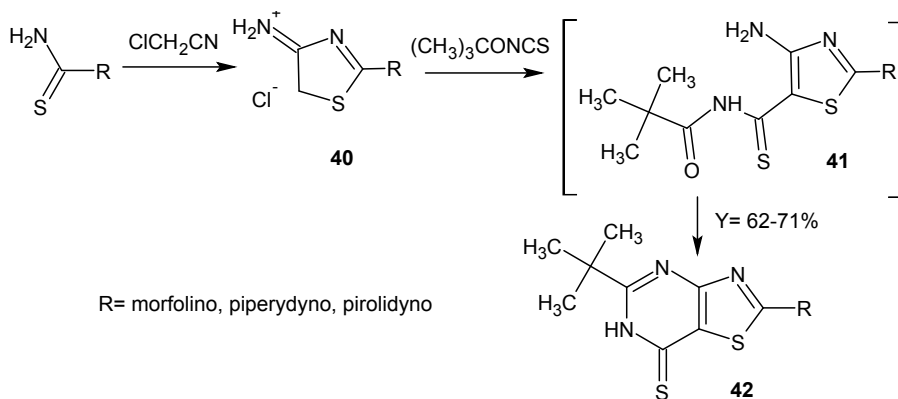
Schemat 16
Scheme 16

Estry kwasu 4-aminotiazolo-5-karboxylowego **38** reagowały z izotiocyanianami w środowisku zasadowym i podobnie jak w przypadku reakcji z disiarczkiem węgla, produktem były 5-tiopochno-**39** [15, 16].



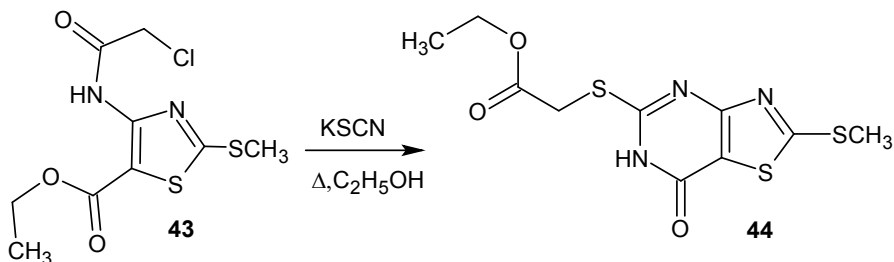
Schemat 17
Scheme 17

W reakcji *in situ* pochodnych tiomocznika, podstawionych morfoliną, piperidyną lub piperydyną, z chloroacetonitrylem tworzyły się odpowiednie chlorki 2-aminotiazolo-4(5H)-iminiowe **40**. Traktowane izotiocyjanianem piwaloilu przejściowo formowały piwaloilo podstawione 2,4-diaminotiazolo-5-karbotioamidy **41**. Następnie w wyniku kondensacji grupy piwaloilowej z wolną grupą aminową przy C4 związku **41**, powstały bicykliczne 2-cykloamino-5-(*tert*-butylo)-7-tio-6,7-dihydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **42** [17].



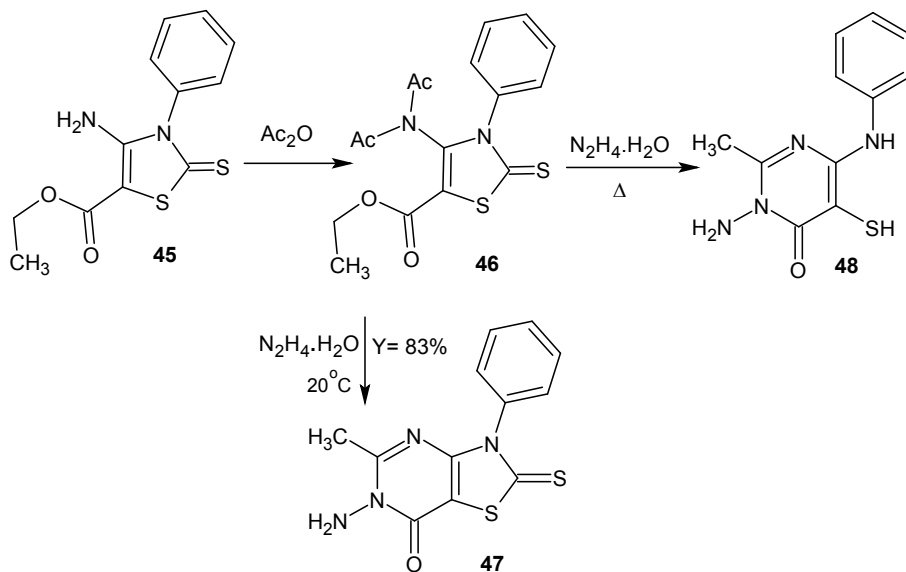
Schemat 18
Scheme 18

N-chloroacetylo pochodna tiazolu o budowie enaminokarbonylowej **43** w reakcji z tiocyjanianem potasowym, po trzech godzinach ogrzewania w alkoholu etylowym utworzyła tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-on **44** [18].

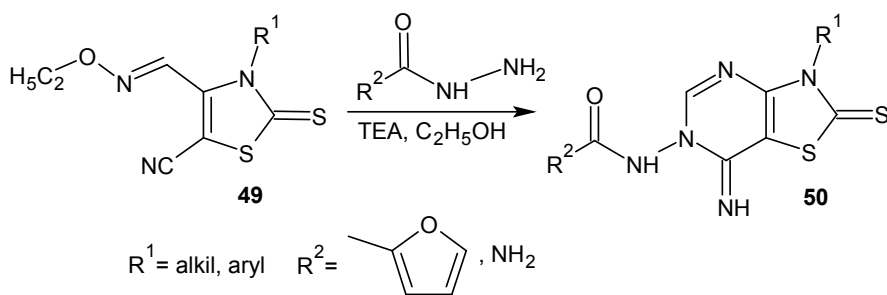
Schemat 19
Scheme 19

1.2.4. Kondensacje z hydrazyną, hydrazydami i pochodnymi mocznika

Ester etylowy kwasu 4-aminotiazolo-5-karboxyowego (**45**) reagował z wodzianem hydrazyny tworząc układ tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny. Najpierw grupa aminowa tiazolu **45** została przeprowadzona w *N,N*-diacetylową pochodną **46**, następnie w wyniku kondensacji związku **46** w łagodnych warunkach z 50% wodzianem hydrazyny powstał 6-amino-3-fenyl-5-metylo-2-tioksotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-on (**47**). Interesujący jest fakt, że *N*-monoacetylowa pochodna nie ulegała cyklizacji, natomiast rezultatem 30 min ogrzewania w temperaturze wrzenia pochodnej **46** z 60–80% wodzianem hydrazyny była pochodna pirymidyny **48** [19].

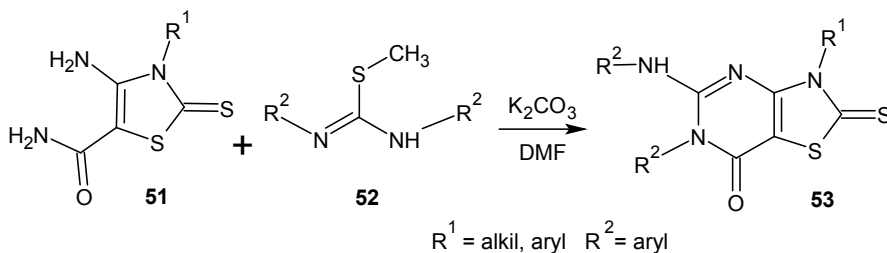
Schemat 20
Scheme 20

4-(Etoksymetyleno)amino pochodne **49** tworzą się podczas ogrzewania 4-aminotiazolo-5-karbonitryli z ortomórczanem trietylu. Związki **49** w reakcji kondensacji z równomolową ilością semikarbazydu lub hydrazynu kwasu 2-furano-karboxylogowego, w obecności TEA, cyklizują w pokojowej temperaturze do 6-*N*-acyloamino pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **50**. Cyklizacja pochodnych mocznikowych przebiega z wydajnością 68–90%, w przypadku furoamidów sięga nawet 96% [20].



Schemat 21
Scheme 21

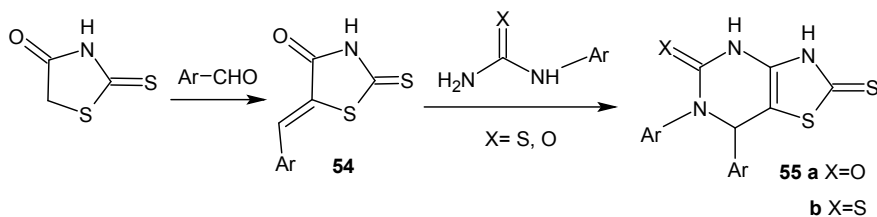
Symetrycznie podstawione pochodne *S*-metylodiariloizotiomocznika **52** kondensowane w warunkach alkalicznych z 4-amino-3-alkilo/arylo-tiazolo-5-karboxamidami **51** utworzyły 3,5,6-tripodstawione pochodne 2-tiokso-2,3-dihydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-onu **53**. Otrzymano 17 pochodnych z bardzo zróżnicowaną wydajnością 27–77% [21].



Schemat 22
Scheme 22

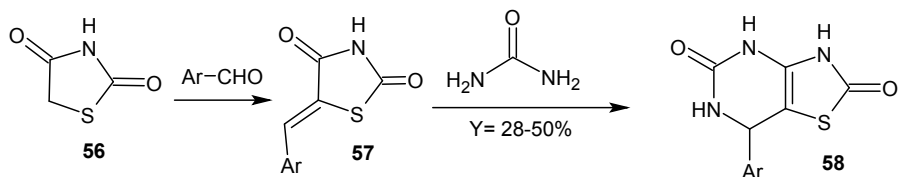
Rodanina w reakcji Knoevenagla z aldehydami aromatycznymi tworzy arylidenotiazole **54**. W wyniku cyklokondensacji z *N*-arylo mocznikiem lub *N*-arylotiomocznikiem uzyskano odpowiednio 6,7-diarylo-2-tiokso-2,3,6,7-tetrahydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-5(4*H*)-ony **55a** i 6,7-diarylo-2,5-ditiokso-2,3,4,5,6,7-heksahydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **55b**. Czas potrzebny do przeprowadzenia powyższych reakcji w reaktorze mikrofalowym wyniósł od 2 do 5 minut, w metodzie konwencjonalnej reagenty ogrzewano w temperaturze wrzenia od 1 do 6 godzin.

Autorzy, niestety nie porównali wydajności poszczególnych reakcji prowadzonych metodą konwencjonalną i w reaktorze MW, podając tylko wartości skrajne 22–72% i 25–87% [22].



Schemat 23
Scheme 23

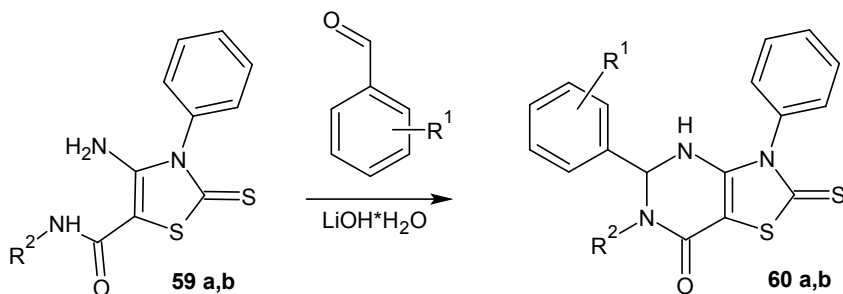
W podobnym w swej strukturze do rodaniny tiazolidyno-2,4-dionie (**56**), aktywna grupa metylenowa również ulega reakcji Knoevenagla z aldehydami aromatycznymi. Utworzone 5-arylidentiazolidyno-2,4-diony **57** w reakcji z mocznikiem cykliczują w środowisku kwaśnym, do 7-arylotiazolopirymidyny **58** [23].



Schemat 24
Scheme 24

1.2.5. Kondensacje z aldehydami aromatycznymi i chlorkami kwasowymi

Aminoamidowe pochodne tiazolu **59a** ogrzewane w temperaturze wrzenia z aldehydami aromatycznymi ulegały cyklocondensacji z wytworzeniem 4-arylo pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **60a**. Nadmiar aldehydu stanowił medium reakcyjne, jako zasadowy katalizator zastosowano jednowodny wodorotlenek litu. Otrzymano też 4,6-dipodstawione pochodne tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **60b**, poddając alkilo/aryloamidy **59b** reakcji z aldehydami aromatycznym, przy zachowaniu analogicznych warunków reakcji. Reakcje przebiegały z wydajnością 54–70% [24].

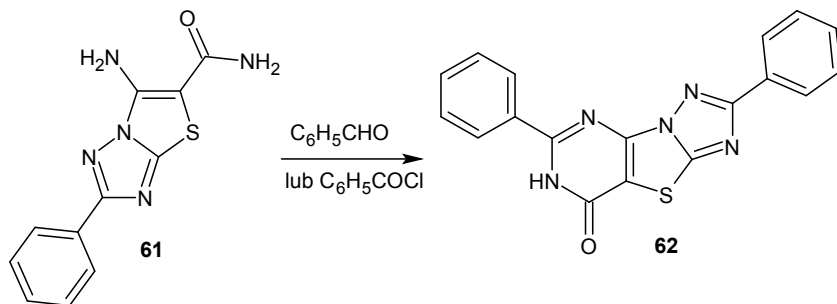


R¹ = o-Cl, p-Cl, p-F, o-OCH₃ **59 a, 60 a** R² = H **59 b, 60 b** R² = CH₃, C₆H₅, CH₂C₆H₅

Schemat 25

Scheme 25

Kondensacja 5-amino-2-fenyl[1,3-tiazolo][3,2-*d*][1,2,4]triazolo-6-karboxamidu **61** z benzaldehydem, w obecności niewielkiej ilości piperydyny prowadziła do utworzenia 2,6-difenyl[1,2,4]triazolo[2,3':3,2][1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-8(7*H*)-onu **62**. Związek **62** powstał również poprzez działanie na aminoamid **61** chlorkiem benzoilu. Wydajność obydwu kondensacji była podobna i wynosiła odpowiednio 40 i 46% [25].



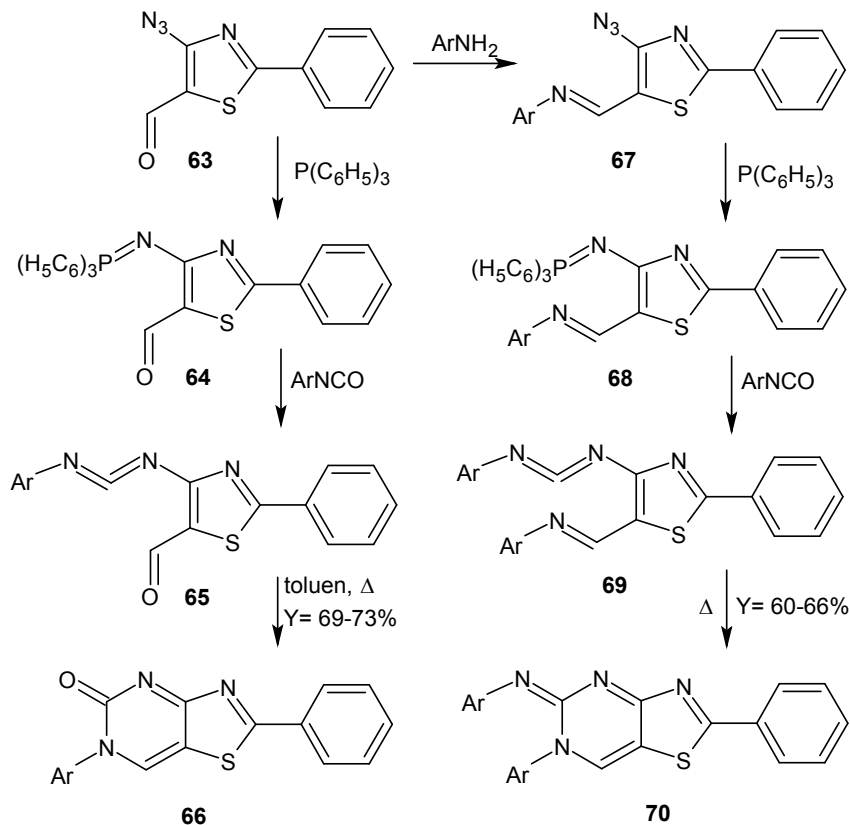
Schemat 26

Scheme 26

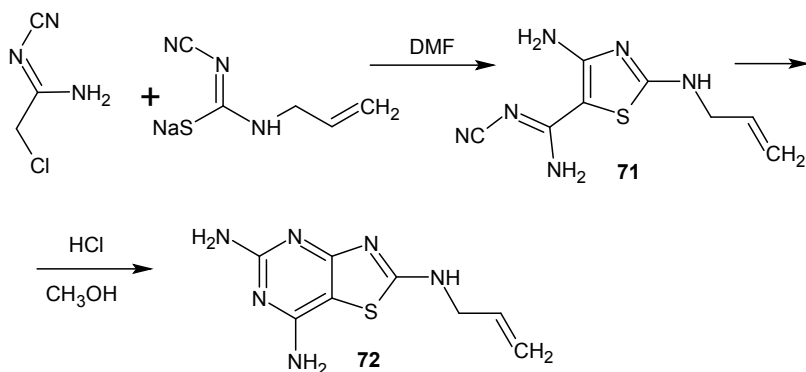
1.2.6. Inne reakcje otrzymywania tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn

4-Azydo-3-fenylotiazolo-5-karbaldehyd **63** poddano reakcji z trifenylofosfiną. Powstały iminofosforan **64** reagował, zgodnie z mechanizmem reakcji aza-Wittiga, z izocyjanianami aryłowymi tworząc wysoce reaktywne karbodiimidy **65**. Podczas ogrzewania w toluenie, w temperaturze wrzenia karbodiimidy **65** uległy reakcji elektrocyklicznej i w wyniku przegrupowania Dimrotha powstały 6-arylo-2-fenylotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-5(6*H*)-ony **66**. 4-Azydo-3-fenylotiazolo-5-karbaldehyd **63** potraktowano także aromatycznymi aminami, a powstałe zasady

Schiffa **67** poddano reakcji z tryfenylofosfiną. Utworzone iminifosforany **68** poddano reakcji aza-Wittiga z izocyjanianami aryłowymi, w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika ogrzano powstałe karbodiimidy **69** powyżej temperatury topnienia, nastąpiła reakcja elektrocykliczna z wytworzeniem dwupierścieniowych pochodnych **70** [26].

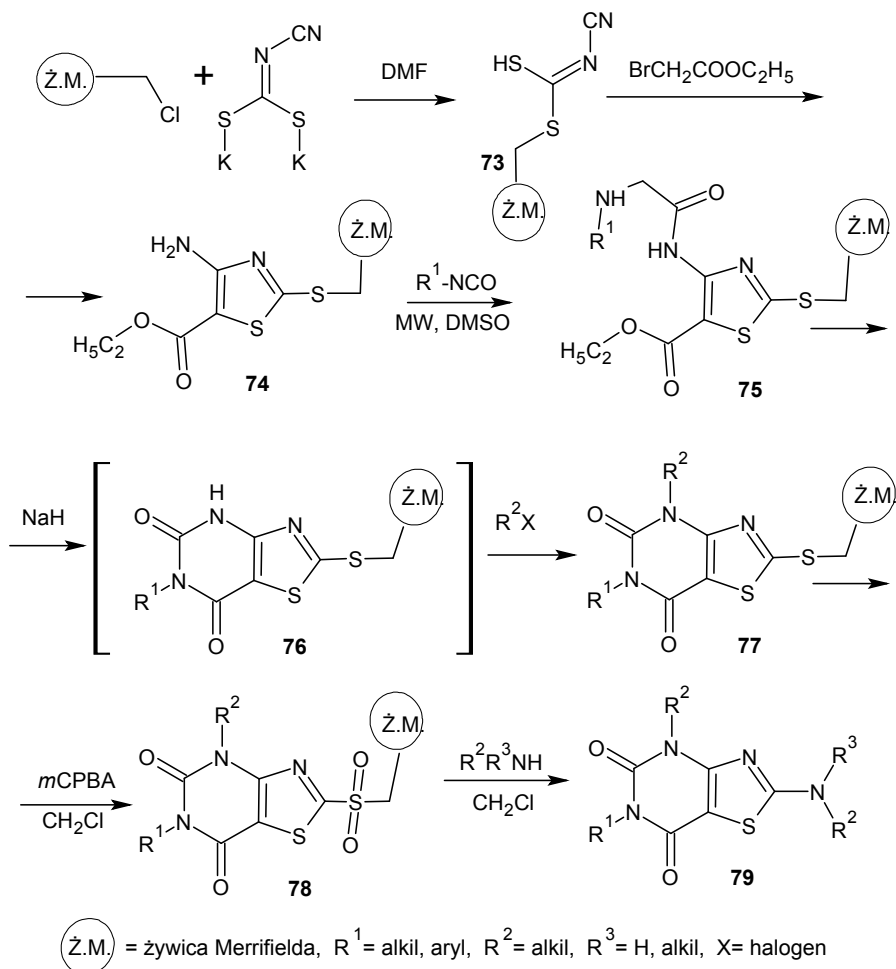


2-Chloro-*N*-cyanoacetamidyna w kondensacji z solą sodową 1-allilo-3-cyjanomocznika utworzyła w pokojowej temperaturze 2-(alliloamino)-4-amino-*N*-cyjanotiazolo-5-karkoksamidynę (**71**). Związek **71** w kwaśnym środowisku uległ wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji. W wyniku zamknięcia pierścienia diaminopirymidynowego, z wysoką 78% wydajnością powstała 2-(alliloamino)-5,7-diaminotiazolo[4,5-*d*]pirymidyna (**72**) [27].



Schemat 28
Scheme 28

Synteza w fazie stałej, z wykorzystaniem nośnika, żywicy Merrifielda prowadzi do 2,4,6-tripodstawionych pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-5,7-dionu **79**. W pierwszym etapie nośnik łączył się z cyjanodiimidowęglanem dipotasowym i tworzył pochodną **73**, z której w reakcji z bromooctanem etylu powstał, związany z żywicą Merrifielda tiazoloaminoester **74**. Żywica aminoestrowa **74**, po spęcznieniu w DMSO została poddana promieniowaniu mikrofalowemu i grupa aminowa tiazolu reagowała z izocyjanianem. Powstała pochodna mocznika **75** cyklizowała w obecności wodoru sodowego do 6-podstawionych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-5,7-dionów **76**. Alkilowanie ich halogenkiem alkilowym prowadziło do 4,6-dipodstawionych pochodnych **77**. Po utlenieniu sulfidu **77** kwasem *m*-chloronadtlenobenzoesowym (mCPBA) do sulfonu **78** nastąpiła końcowa substytucja aminami, z jednoczesnym odłączeniem od podłoża stałego produktu reakcji 2,4,6-tripodstawionej pochodnej tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-5,7-dionu **79**. Ogólna wydajność tej wieloetapowej syntezy wyniosła od 10 do 30% [28].



Schemat 29
Scheme 29

PODSUMOWANIE

Tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny to heterocykliczne, dwupierścieniowe układy skondensowane, w których pierścień pirymidynowy jest skondensowany z pierścieniem tiazolu. Można je otrzymać w wyniku kondensacji pochodnych pirymidyny poprzez cyklizację sprzężonego z nim pierścienia tiazolowego w reakcji z tioamidami [2], chlorkiem tionylu [3], tiomocznikiem [4], bromomalononitrylem [5], izotiocyjanianami [6] lub pod wpływem temperatury [7]. Innym sposobem jest rozpoczęcie syntezy od otrzymania odpowiednio podstawionych pochodnych tiazolu i poddania ich kondensacji z różnymi reagentami. Pierścień pirymidynowy cyklizuje

w reakcji z ortoestrami [8,9], bezwodnikiem octowym [10, 11], pochodnymi kwasu mrówkowego [11, 12], disiarczkiem węgla [13, 14], izotiocyanianami [15–18], pochodnymi hydrazyny i mocznika [19–23], aldehydami aromatycznymi i chlorkami kwasowymi [24, 25] oraz pod wpływem wysokiej temperatury lub kwaśnego środowiska [26, 27]. Opracowano też syntezę na nośnikach żywicznych przeprowadzoną w fazie stałej [28].

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L. Becan, *Wiad. Chem.*, 2013, **11–12**, 1051.
- [2] H. Erlenmeyer, H.P. Furger, *Helv. Chim. Acta*, 1943, **26**, 366.
- [3] M. Ichiba, K. Senga, *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, **22**, 381.
- [4] J.C. Sircar, M.J. Suto, M.E. Scott, M.K. Dong, R.B. Gilbersten, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 1804.
- [5] S.M. Sherif, M.M. Youssef, K.M. Mobarak, A.-S.M. Abdel-Fattah, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 9561.
- [6] M. Bakavoli, M. Nikopour, M. Rahimizadeh, *J. Heterocycl. Chem.*, 2006, **43**, 1327.
- [7] S. Karlström, G. Nordval, D. Sohn, A. Hettman, D. Turek, K. Åhlin, A. Kers, M. Claesson et al., *J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 3177.
- [8] K. Gewald, *Journal für praktische Chemie*, 1966, **32**, 26.
- [9] H.T.Y. Fahmy, S.A.F. Rostom, M.N. Saudi, J.K. Zjawiony, D.J. Robins, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 2003, **336**, 216.
- [10] S.M. Rida, N.S. Habib, E.A.M. Badawey, H.T.Y. Fahmy, H.A. Ghozlan, *Pharmazie*, 1996, **51**, 927.
- [11] D. Wobig, *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, **4**, 409.
- [12] F. Azam, I.A. Alkskas, M.A. Ahmed, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 3889.
- [13] N.S. Habib, S.M. Rida, E.A.M. Badawey, H.T.Y. Fahmy, *Monatshefte für Chemie*, 1996, **127**, 1203.
- [14] H.T.Y. Fahmy, S.A.F. Rostom, A.A. Bekhit, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 2002, **5**, 213.
- [15] E.A.M. Badawey, S.M. Rida, A.A. Hazza, H.T.Y. Fahmy, Y.M. Gohar, *Eur. J. Med. Chem.*, 1993, **28**, 91.
- [16] H. Urgan, A. Balkan, M. Özalp, *Arzneim.-Forsch./Drug Res*, 2000, **50**, 1115.
- [17] C. Hahnemann, H. Hartmann, *Helv. Chim. Acta*, 2003, **86**, 1949.
- [18] M. Gruner, M. Rehwald, K. Eckert, K. Gewald, *Heterocycles*, 2000, **53**, 2363.
- [19] K. Gewald, U. Hain, R. Schindler, *Monatshefte für Chemie*, 1994, **125**, 1129.
- [20] P.M. Luthra, C.B. Mishra, P.K. Jha, S.K. Barodia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 1214.
- [21] M. Chhabria, I. Rathod, K. Vala, P. Patel, *Med. Chem. Res.*, 2011, **20**, 1450.
- [22] V.V. Dabholkoar, S.S. Ahmed, *Indian J. Chem.*, 2004, **43B**, 2646.
- [23] J.D. Akbari, K.B. Mehta, S.J. Pathak, H.S. Joshi, *Indian J. Chem.*, 2008, **47B**, 477.
- [24] L. Becan, E. Wagner, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 2008, **58**, 521.
- [25] H.A. H. El-Sherief, Z.A. Hozien, A.F.M. El-Mahdy, A.A. O. Sarhan, *ARKIVOC*, 2011, **10**, 71.
- [26] P. Molina, A. Arques, M.V. Vinader, J. Becher, K. Brondum, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 4654.
- [27] V.A. Artyomov, L.A. Rodinowskaya, A.M. Shestopalov, V.P. Litvinov, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 1011.
- [28] T. Lee, J.H. Park, D.H. Lee, Y.D. Gong, *J. Comb. Chem.*, 2009, **11**, 495.

Praca wpłynęła do Redakcji 13 września 2013