

О. Г. Худина¹, А. Е. Иванова¹, Я. В. Бургарт^{1*}, В. И. Салютин¹

**СИНТЕЗ ПИРИМИДО[2,1-*b*][1,3,5]ТИАДИАЗИНОВ,
СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИФТОРАЛКИЛЬНЫЙ
И АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФРАГМЕНТЫ**

Многокомпонентной циклизацией 6-полифторалкил-2-тиоурацилов с формальдегидом и аминами синтезированы 8-полифторалкилпиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-6-оны, содержащие в своей структуре фрагмент аминокислоты или её эфира. Использование диаминокислот позволило получить бис(пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-6-оны), содержащие в качестве линкера алифатический фрагмент с карбоксильной группой. Для двух синтезированных соединений в экспериментах *in vitro* показана слабая туберкулостатическая активность.

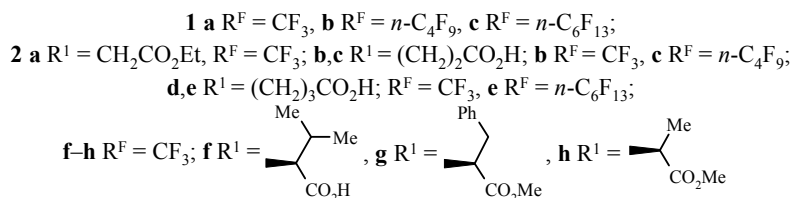
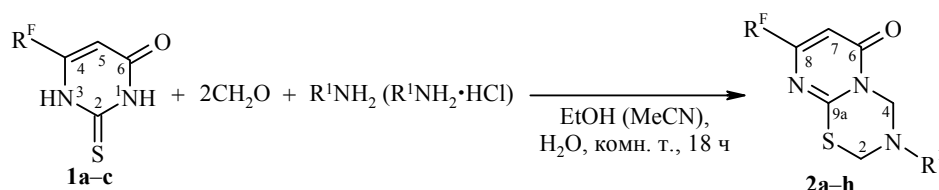
Ключевые слова: аминокислоты, пиримидо[2,1-*b*]тиадиазины, 6-полифторалкил-2-тиоурацилы, формальдегид, реакция Манниха, туберкулостатическая активность.

Данные о формировании пиримидо[2,1-*b*]тиадиазинового остова весьма ограничены [1–4]. Метод синтеза этой гетероциклической системы основан на региоспецифичном аннелировании 2-тиоурацилов тиадиазинным циклом за счёт реакций двойного последовательного аминометилирования (двойной реакции Манниха) с формальдегидом и первичными аминами по нуклеофильным центрам SH и N-3. Возможности метода ограничены использованием 2-тиоурацилов. Синтез таким способом осуществим в случае 2-тиоурацилов, содержащих заместитель в положении 5 [1, 2], так как 2-тиоурацил и 6-метил-2-тиоурацил в реакции Манниха образуют 5-аминометилированные тиоурацилы по нуклеофильному центру SH [5–7]. Недавно нами найдено, что 6-полифторалкил-2-тиоурацилы являются удобными субстратами для получения 3-замещённых 8-полифторалкилпиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов, что становится возможным из-за дезактивирующего влияния электроноакцепторного полифторалкильного заместителя в положении 5 пиримидинового цикла 2-тиоурацила [3, 4]. Данный способ позволяет широко варьировать заместитель в положении 3 пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов за счёт использования различных алифатических, ароматических и гетероциклических аминов.

Цель настоящей работы – изучить возможности использования трёхкомпонентных реакций 6-полифторалкил-2-тиоурацилов с формальдегидом и аминокислотами или их эфирами для получения 8-полифторалкилпиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-6-онов, содержащих фрагмент аминокислоты. Наличие такого фармакофорного фрагмента могло бы, по нашему мнению, обеспечить большую вероятность создания новых высокоэффективных биологически активных пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов. Ранее было показано, что некоторые соединения этого класса обладают антибактериальным и туберкулостатическим действием [1, 3, 4]. Можно предположить, что введение в молекулу этих соединений фармакофорного фрагмента аминокислоты приведёт к расширению спектра биологического действия и повышению активности гетероциклов этого класса. В связи с этим нами

впервые синтезированы 8-полифторалкилпиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-6-оны, содержащие аминокислотный фрагмент.

Трёхкомпонентной реакцией двойного последовательного аминотетирования из 6-полифторалкил-2-тиоурацилов **1a–c**, избытка формалина и аминокислоты или её эфира были получены 8-полифторалкилпиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазин-6-оны **2a–h**. В качестве ахиральной аминокислотной составляющей были использованы этиловый эфир глицина, β-аланин и γ-аминомасляная кислота. Наиболее подходящими растворителями в этих реакциях оказались EtOH и MeCN. С оптически активными аминокислотами и их эфирами – L-валином, гидрохлоридами метилового эфира L-фенилаланина и L-аланина – реакция прошла с хорошими выходами только в MeCN.



У 6-полифторалкил-2-тиоурацилов **1a–c** пять неэквивалентных нуклеофильных центров (атомы азота N-1,3, углерода C-5, экзоциклические атомы серы и кислорода), способных реагировать с электрофилами. Возможность участия групп C=O и C=S в реакции аминотетирования обусловлена их склонностью к кето-енольной или тион-тиольной таутомерии соответственно. Однако циклоконденсация тиоурацилов **1a–c** с двумя молекулами формальдегида и амином проходит региоспецифично по нуклеофильным центрам N-3 и C=S. Сравнительный анализ ИК и ЯМР ¹H и ¹⁹F спектральных характеристик гетероциклов **2a–h** и серии полученных ранее [3, 4] алкил-, арил- и гетарилсодержащих аналогов указывает на их одинаковое региоизомерное строение. Структура некоторых 8-полифторалкилпиримидо[2,1-*b*]тиадиазинов была доказана нами рентгенодифракционными экспериментами в работах [3, 4].

Региоспецифичное протекание реакции двойного аминотетирования 2-тиоурацилов **1a–c** объясняется дезактивирующим влиянием электроноакцепторного полифторалкильного заместителя в положении 6 на соседние реакционные центры C-5 и N-1. Предпочтительность атаки по наиболее нуклеофильному атому серы предопределяет направление первичного аминотетирования [8]. Использование первичных аминов в реакции Манниха обуславливает возможность протекания второго метилирования [9], в которое вовлечён атом N-3, удалённый от полифторалкильной группы и активированный соседней карбонильной группой в положении 4, а не альтернативный атом азота N-1.

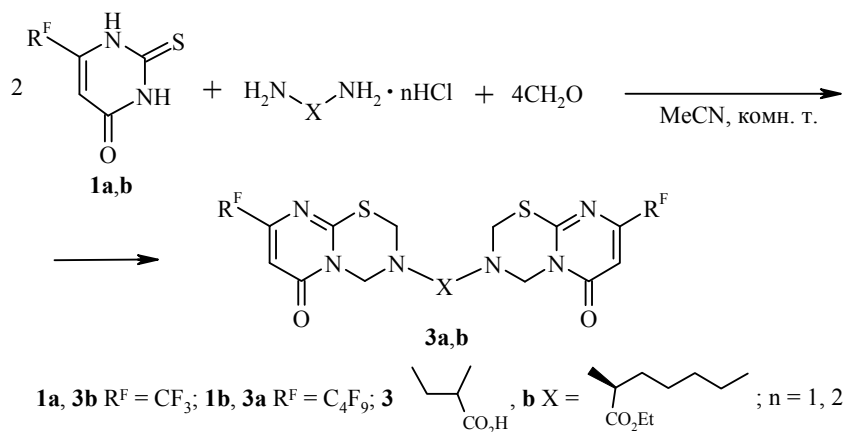
С оптически активными аминокислотами и их эфирами реакция аминотетирования протекает гомофациально, то есть с сохранением конфи-

гурации, поскольку химическое превращение не затрагивает связи с хиральным атомом [10].

Присутствие хирального атома углерода при атоме N-3 в соединениях **2f-h** влияет на форму сигналов метиленовых протонов тиadiaзинового цикла в спектрах ЯМР ^1H . Так, протоны 2-CHa и 2-CHe являются магнитно-неэквивалентными и проявляются в виде АВ-системы или двух дублетов с константой спин-спиновой взаимодействия 12.4–12.7 Гц в области 4.67–4.97 м. д. Аналогично протоны 4-CHa и 4-CHe регистрируют в виде АВ-системы или двух дублетов с КССВ 14.5–14.7 Гц в интервале 5.11–5.36 м. д.

В соединениях **2a-e**, не имеющих асимметрических центров, метиленовые протоны тиadiaзинового цикла 2-CHa и 2-CHe, 4-CHa и 4-CHe, вследствие их магнитной эквивалентности, в спектрах ЯМР ^1H имеют одинаковые химические сдвиги в диапазоне 4.71–5.13 м. д. и синглетный характер.

Использование в реакции аминотетирования тиоурацилов **1a-c** аминокислот с двумя аминогруппами приводит к образованию бис(пиримидо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиadiaзин-6-онов), соединённых карбоксилсодержащим алифатическим мостиком. При этом результат реакции не зависит от соотношения тиоурацила и диаминокислоты. Действием моногидрохлорида DL-2,3-диаминопропионовой кислоты на 2-тиоурацил **1b** в присутствии избытка формалина получена 2,3-бис(8-нонафторбутил-6-оксо-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиadiaзин-3(4*H*)-ил)пропионовая кислота (**3a**) в результате участия двух групп NH_2 DL-2,3-диаминопропионовой кислоты в аннелировании двух молекул 2-тиоурацила **1b** тиadiaзиновыми циклами за счёт четырёх последовательных реакций аминотетирования. В многокомпонентной циклоконденсации тиоурацила **1a** с оптически активным дигидрохлоридом этилового эфира L-лизина синтезирован этил-(2*S*)-2,6-бис(6-оксо-8-трифторметил-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиadiaзин-3(4*H*)-ил)гексаноат (**3b**).



Обнаружено, что длина мостика, соединяющего гетероциклы, в соединениях **3a,b** влияет на мультиплетность сигналов метиленовых протонов тиadiaзиновых циклов в спектрах ЯМР ^1H . Так, в случае длинного пентанового мостика в продукте **3b** метиленовые протоны тиadiaзинового цикла, удалённого от хирального атома углерода, являются магнитно-эквивалентными и имеют в спектре ЯМР ^1H одинаковые химические сдвиги, вследствие чего они регистрируются в виде синглетов. Метиленовые протоны 2-CHa и 2-CHe, 4-CHa и 4-CHe второго тиadiaзинового цикла, соединённого с хиральным центром, регистрируются в спектре ЯМР ^1H в

виде двух АВ-систем из-за их магнитной неэквивалентности, обуславливающей их разные химические сдвиги. Укорочение пентанового мостика до этанового в соединении **3a** приводит к регистрации в спектре ЯМР ^1H только одного синглетного сигнала протонов фрагмента SCH_2N , остальные протоны трёх метиленовых групп тиadiaзиновых циклов из-за близости асимметрического центра магнитно-неэквивалентны и, взаимодействуя друг с другом, проявляются как АВ-системы.

Ранее в опытах *in vitro* нами была обнаружена слабая противотуберкулёзная активность пиримидо[2,1-*b*]тиadiaзинов, содержащих алкильный, арильный или гетероциклический заместитель в положении 3, в отношении лабораторного штамма *Micobacterium tuberculosis* H₃₇Rv [3, 4].

В этой работе нами исследована туберкулостатическая активность пиримидо[2,1-*b*]тиadiaзинов **2c,g**, содержащих фрагменты β-аланина и метилового эфира L-фенилаланина. В качестве препарата сравнения использовали изониазид, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) которого, необходимая для задержания роста *M. tuberculosis*, составляет 0.15 мкг/мл. Оказалось, что введение аминокислотного фрагмента практически не повлияло на повышение туберкулостатической активности. Так, гетероциклы **2c,g** проявили слабое противотуберкулёзное действие: МИК соединения **2c** составила 12.5 мкг/мл, а соединения **2g** – 6.25 мкг/мл.

Таким образом, реакция двойного последовательного аминотетирования 2-тиоурацилов с формалином и аминокислотами или их эфирами является эффективным методом синтеза 8-полифторалкилпиримидо[2,1-*b*]-[1,3,5]тиadiaзин-6-онов, содержащих в своей структуре фрагмент аминокислоты или её эфира. Использование диаминокислот позволяет получать бис(пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]тиadiaзин-6-оны), связанные алифатическим спейсером с карбоксильной группой, в результате протекания четырёх последовательных реакций аминотетирования. Введение фармакофорного фрагмента аминокислоты в молекулу пиримидо[2,1-*b*]тиadiaзиона не приводит к повышению туберкулостатической активности этих соединений по сравнению с аналогами, содержащими алкильный, арильный или гетероциклический заместитель в положении 3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Perkin Elmer Spectrum One с помощью приставки диффузного отражения (соединения **2c,e-g, 3a**) и Thermo Nicolet 6700 с помощью приставки нарушенного полного внутреннего отражения (соединения **2a,d,h, 3b**) в интервале 4000–400 cm^{-1} . Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно), а спектры ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker Avance 500 (126 МГц). Внутренний стандарт для ядер ^1H и ^{13}C – ТМС, для ядер ^{19}F – C_6F_6 ($\delta = 0.0$ м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Perkin Elmer PE 2400 series II. Оптические вращения определены на поляриметре Perkin Elmer М 341 при комнатной температуре. Температуры плавления определены в открытых капиллярах на аппарате для определения точки плавления Stuart SMP30. Колоночная хроматография проведена на силикагеле 60 (0.063–0.02 мм) марки Merck.

6-Полифторалкил-2-тиоурацилы **1a-c** синтезированы по описанной ранее методике [4], аминокислоты и их эфиры являются коммерчески доступными соединениями (Alfa Aesar).

Циклоконденсация 6-полифторалкил-2-тиоурацилов 1a-c с формальдегидом и аминокислотой или её эфиром (общая методика). При перемешивании к раствору

1 ммоль тиюрацила **1a–c** в 10 мл EtOH (синтез соединений **2b–e**) или 10 мл MeCN (синтез соединений **2a, f–h**) добавляют 1.2 ммоль аминокислоты или её эфира и 324 мг (4 ммоль) 37% водного раствора формальдегида. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель частично удаляют в вакууме. Выпавший продукт **2e** отфильтровывают, соединение **2a** экстрагируют гексаном, продукты **2b–d, f–h** – CH₂Cl₂ и очищают перекристаллизацией из гексана.

Этил-[6-оксо-8-(трифторметил)-2H,6H-пиримидо[2,1-b][1,3,5]тиадиазин-3(4H)-ил]ацетат (2a). Выход 72%, масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1745 (CO₂Et), 1684 (C=O), 1495 (C=C, C=N), 1195–1123 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 3.58 (2H, с, NCH₂); 4.24 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 4.83 (2H, с, SCH₂N); 5.13 (2H, с, NCH₂N); 6.52 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м. д.: 90.0 (с, CF₃). Найдено, %: С 40.96; Н 3.73; N 12.91. С₁₁H₁₂F₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 40.87; Н 3.74; N 13.00.

3-[6-Оксо-8-(трифторметил)-2H,6H-пиримидо[2,1-b][1,3,5]тиадиазин-3(4H)-ил]-пропионовая кислота (2b). Выход 51%, белый порошок, т. пл. 137–138 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.49 (2H, т, *J* = 6.8, CH₂); 2.91 (2H, т, *J* = 6.8, NCH₂); 4.87 (2H, с, SCH₂N); 5.02 (2H, с, NCH₂N); 6.60 (1H, с, CH); 12.1 (1H, уш. с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆), δ , м. д.: 92.2 (с, CF₃). Найдено, %: С 38.67; Н 3.21; N 13.45. С₁₀H₁₀F₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 38.84; Н 3.26; N 13.59.

3-[8-(Нонафторбутил)-6-оксо-2H,6H-пиримидо[2,1-b][1,3,5]тиадиазин-3(4H)-ил]-пропионовая кислота (2c). Выход 58%, белый порошок, т. пл. 146–148 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3247 (ОН), 1735 (CO₂H), 1668 (C=O), 1503 (C=C, C=N), 1238–1124 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.54 (2H, т, *J* = 6.5, CH₂); 3.00 (2H, т, *J* = 6.5, NCH₂); 4.75 (2H, с, SCH₂N); 5.01 (2H, с, NCH₂N); 6.51 (1H, с, CH); 8.95 (1H, уш. с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN), δ , м. д. (*J*, Гц): 33.7 (CH₂); 47.3 (NCH₂); 57.8 (SCH₂N); 65.1 (NCH₂N); 107.7–114.3 (м, β, γ -CF₂CF₂); 111.1 (т, ³J_{C-F} = 5.0, C-7), 113.9 (т, т, ¹J_{C-F} = 257.5, ²J_{C-F} = 31.0, α -CF₂); 118.9 (к, т, ¹J_{C-F} = 288.2, ²J_{C-F} = 33.3, CF₃); 151.71 (т, ²J_{C-F} = 26.0, C-8); 162.2, 164.1 (C-6,9a); 173.7 (CO₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 37.1–37.2 (2F, м, CF₂); 40.2–40.3 (2F, м, CF₂); 46.3–46.4 (2F, м, CF₂); 82.2 (3F, т, *J* = 9.5, CF₃). Найдено, %: С 34.12; Н 2.14; N 8.88. С₁₃H₁₀F₉N₃O₃S. Вычислено, %: С 34.00; Н 2.19; N 9.15.

4-[6-Оксо-8-(трифторметил)-2H,6H-пиримидо[2,1-b][1,3,5]тиадиазин-3(4H)-ил]-бутановая кислота (2d). Выход 54%, масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3340 (ОН), 1728 (CO₂H), 1683 (C=O), 1495 (C=C, C=N), 1186–1120 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.89–1.93 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.47 (2H, т, *J* = 7, CH₂CO₂H); 2.82 (2H, т, *J* = 7, NCH₂); 4.71 (2H, с, SCH₂N); 5.07 (2H, с, NCH₂N); 6.51 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м. д.: 90.0 (с, CF₃). Найдено, %: С 41.17; Н 3.75; N 12.82. С₁₁H₁₂F₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 40.87; Н 3.74; N 13.00.

4-[6-Оксо-8-(тридекафторгексил)-2H,6H-пиримидо[2,1-b][1,3,5]тиадиазин-3(4H)-ил]бутановая кислота (2e). Выход 57%, белый порошок, т. пл. 114–115 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3276 (ОН), 1733 (CO₂H), 1670 (C=O), 1505 (C=C, C=N), 1249–1116 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.69–1.72 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.27 (2H, т, *J* = 7.1, CH₂CO₂H); 2.68 (2H, т, *J* = 7.1, NCH₂); 4.87 (2H, с, SCH₂N); 5.05 (2H, с, NCH₂N); 6.63 (1H, с, CH); 12.07 (1H, уш. с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 36.8–36.9 (2F, м, CF₂); 40.0–40.1 (2F, м, CF₂); 41.1–41.2 (4F, м, 2CF₂); 46.6 (2F, т, *J* = 13.4, CF₂); 82.4 (3F, т, *J* = 9.3, CF₃). Найдено, %: С 33.81; Н 2.03; N 7.06. С₁₆H₁₂F₁₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 33.52; Н 2.11; N 7.33.

(2S)-3-Метил-2-[6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H,6H-пиримидо[2,1-b]-[1,3,5]тиадиазин-3(4H)-ил]бутановая кислота (2f). Выход 62%, белый порошок, т. пл. 90–92 °С, [α]_D 13.2 (с 1.007, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2577 (ОН), 1725 (CO₂H), 1680 (C=O), 1638, 1588, 1492 (C=C, C=N), 1203–1118 (C–F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.98 (3H, д, *J* = 6.6, CH₃); 1.05 (3H, д, *J* = 6.7, CH₃); 2.08–2.10 (1H, м, CH(CH₃)₂); 3.17 (1H, д, *J* = 9.3, CHCO₂H); 4.67 (1H, д, *J* = 12.4, 2-CHa); 4.97 (1H, д, *J* = 12.4, 2-CHe); 5.11 (1H, д, *J* = 14.5, 4-CHa); 5.35 (1H, д, *J* = 14.5, 4-CHe); 6.52 (1H, с,

CH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: 90.2 (с, CF_3). Найдено, %: С 42.92; Н 4.2; N 12.31. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 42.73; Н 4.18; N 12.46.

Метил-(2S)-2-[6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H,6H-пиримидо[2,1-b]-[1,3,5]тиадиазин-3(4H)-ил]-3-фенилпропионат (2g). Выход 60%, белый порошок, т. пл. 80–82 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 2.8 (с 1.018, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1743 (CO_2CH_3), 1681 ($\text{C}=\text{O}$), 1651, 1603, 1493 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1211–1115 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.06 (1H, д, д, $^2J = 14.0$, $^3J = 7.7$) и 3.14 (1H, д, д, $^2J = 14.0$, $^3J = 7.7$, CH_2CH); 3.52 (3H, с, OCH_3); 3.86 (1H, т, $J = 7.7$, CH); 4.70 (1H, д, $J = 12.6$, 2-CHa) и 4.90 (1H, д, $J = 12.6$, 2-CHe); 5.17 (1H, д, $J = 14.7$, 4-CHa); 5.21 (1H, д, $J = 14.7$, 4-CHe); 6.48 (1H, с, CH); 7.16 (2H, д, $J = 7.0$, H-*o* Ph); 7.21–7.30 (3H, м, H-*m,n* Ph). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: 90.0 (с, CF_3). Найдено, %: С 50.90; Н 4.02; N 10.31. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 51.12; Н 4.04; N 10.52.

Метил-(2S)-2-[6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H,6H-пиримидо[2,1-b]-[1,3,5]тиадиазин-3(4H)-ил]пропионат (2h). Выход 56%, масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 79.94 (с 1.076, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1741 (CO_2CH_3), 1684 ($\text{C}=\text{O}$), 1496 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1204–1123 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.45 (3H, д, $J = 7.1$, CH_3); 3.71 (3H, с, OCH_3); 3.74 (1H, к, $J = 7.1$, CHCH_3); 4.69 (1H, д, $J = 12.7$, 2-CHa) и 4.93 (1H, д, $J = 12.7$, 2-CHe); 5.06 (1H, д, $J = 14.6$, 4-CHa); 5.36 (1H, д, $J = 14.6$, 4-CHe); 6.53 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: 90.0 (с, CF_3). Найдено, %: С 40.65; Н 3.77; N 13.12. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 40.87; Н 3.74; N 13.0.

Циклоконденсация тиоурацилов 1a,b с формальдегидом и диамино-кислотами (общая методика). При перемешивании добавляют 1 ммоль диамино-кислоты или её эфира и 324 мг (3 ммоль) 37% водного раствора формальдегида к раствору 1 ммоль тиоурацила **1a,b** в 10 мл MeCN. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 14–18 ч. Выпавший продукт **3a** отфильтровывают. Для выделения соединения **3b** растворитель частично удаляют в вакууме, остаток экстрагируют CH_2Cl_2 . Соединения **3a,b** очищают переосаждением гексаном из раствора в диэтиловом эфире.

2,3-Бис(8-(нонафторбутил)-6-оксо-3,4-дигидро-2H,6H-пиримидо[2,1-b][1,3,5]-тиадиазин-3(4H)-ил)пропионовая кислота (3a). Выход 53%, белый порошок, т. пл. 122–123 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3412 (OH), 1720 (CO_2H), 1678 ($\text{C}=\text{O}$), 1541, 1494 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1234–1135 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д. (J , Гц): 3.10 (1H, д, д, $^2J = 14$, $^3J = 7.2$) и 3.20 (1H, д, д, $^2J = 14$, $^3J = 7.2$, CH_2CH); 3.91 (1H, т, $J = 7.2$, CHCO_2H); 4.66 (2H, с, SCH_2N); 4.79 (1H, д, $J = 12.7$) и 4.86 (1H, д, $J = 12.7$, SCH_2N); 4.89 (1H, д, $J = 14.1$) и 4.95 (1H, д, $J = 14.1$, NCH_2N); 5.14 (1H, д, $J = 14.6$) и 5.20 (1H, д, $J = 14.6$, NCH_2N); 6.51 (2H, с, 2CH). Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3CN), δ , м. д. (J , Гц): 38.1–38.2 (4F, м, 2 CF_2); 41.2–41.3 (4F, м, 2 CF_2); 47.0–47.1 (4F, м, 2 CF_2); 82.7 (3F, т, т, $^3J = 9.8$, $^4J = 2.3$, CF_3); 82.8 (3F, т, т, $^3J = 9.7$, $^4J = 2.6$, CF_3). Найдено, %: С 32.98; Н 1.71; N 10.1. $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 32.71; Н 1.67; N 9.95.

Этил-(2S)-2,6-бис(6-оксо-8-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H,6H-пиримидо[2,1-b]-[1,3,5]тиадиазин-3(4H)-ил)гексаноат (3b). Выход 51%, масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 23.5 (с 1.011, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1731 (CO_2Et), 1684 ($\text{C}=\text{O}$), 1495 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), 1178–1121 ($\text{C}-\text{F}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.34–1.44 (2H, м, CH_2); 1.55–1.63 (2H, м, CH_2); 1.75–1.86 (2H, м, CH_2); 2.73 (2H, т, $J = 7.1$, NCH_2); 3.54 (1H, т, $J = 7.0$, CH); 4.05 (1H, д, к, $^2J = 10.8$, $^3J = 7.1$) и 4.15 (1H, д, к, $^2J = 10.8$, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.71 (2H, с, SCH_2N); 4.73 (1H, д, $J = 12.6$) и 4.85 (1H, д, $J = 12.6$, SCH_2N); 5.06 (2H, с, NCH_2N); 5.13 (1H, д, $J = 14.5$) и 5.37 (1H, д, $J = 14.5$, NCH_2N); 6.51 (1H, с, CH); 6.53 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: 89.9 (3H, с, CF_3), 90.0 (3H, с, CF_3). Найдено, %: С 43.28; Н 3.98; N 13.56. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 43.00; Н 3.94; N 13.67.

Определение туберкулостатической активности проведено в ФГБУ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Минздрава России. Для исследования гетероциклов **2c,g** использована твёрдая питательная среда "Новая" методом вертикальной диффузии. Для засева культуру лабораторного штамма H₃₇Rv взвешивают на торсионных весах и навеску в количестве 10 мг помещают в

фарфоровую ступку, тщательно растирают и готовят суспензию культуры по бактериальному стандарту мутности 100 млн микробных тел в миллилитре. Полученную взвесь в количестве 0.2 мл засевают в пробирки с питательной средой и с 5.0 мл исследуемого соединения соответствующего разведения. Путём последовательного разведения готовят следующие концентрации препаратов: 100, 50, 12.5, 6.25, 3.5, 1.5, 0.7, 0.3, 0.15 мкг/мл. Пробирку инкубируют 7–10 сут в термостате при 37 °С [11]. Изучение действия веществ на *M. tuberculosis* проводят параллельно в трёх пробирках на каждую концентрацию.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 13-03-00617), программы УрО РАН (проект 12-М-34-2064), Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-3656.2014.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. A. H. El-Sherief, Z. A. Hozien, A. F. M. El-Mahdy, A. A. O. Sarhan, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**, 1294 (2010).
2. В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско, Е. Б. Русанов, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1384 (2007). [*Russ. Chem. Bull.*, **56**, 1437 (2007).]
3. O. G. Khudina, A. E. Ivanova, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, M. A. Kravchenko, *J. Fluorine Chem.*, **147**, 31 (2013).
4. О. Г. Худина, А. Е. Иванова, Я. В. Бургарт, П. А. Слепухин, В. И. Салоутин, О. Н. Чупахин, М. А. Кравченко, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1059 (2013). [*Russ. Chem. Bull.*, **62**, 1060 (2013).]
5. L. Monti, G. Franchi, *Gazz. Chim. Ital.*, **85**, 516 (1955).
6. T. Pospieszny, I. Małeczka, Z. Paryzek, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4166 (2010).
7. W. J. Serfontein, H. H. E. Schroeder, *J. S. African Chem. Inst.*, **19**, 38 (1966); *Chem. Abstr.*, **65**, 13700 (1966).
8. Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, С. Э. Зурабян, *Биоорганическая химия*, ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2012, с. 82.
9. К. В. Вацууро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, с. 269.
10. E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle, *Basic Organic Stereochemistry*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 2001, p. 101.
11. В. Н. Василев, *Микобактериозы и микозы легких*, Медицина и физкультура, София, 1971, с. 377.

¹ Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: burgart@ios.uran.ru

Поступило 31.03.2014