

Н. Н. Колос*, Л. Л. Замигайло^а, Н. В. Чечина,
И. В. Омельченко^а, О. В. Шишкин^а, Е. В. Ващенко^а

ТРЁХКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ 1,3-ДИМЕТИЛБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ, АРИЛГЛИОКСАЛЕЙ И ЗАМЕЩЁННЫХ ТИОМОЧЕВИН

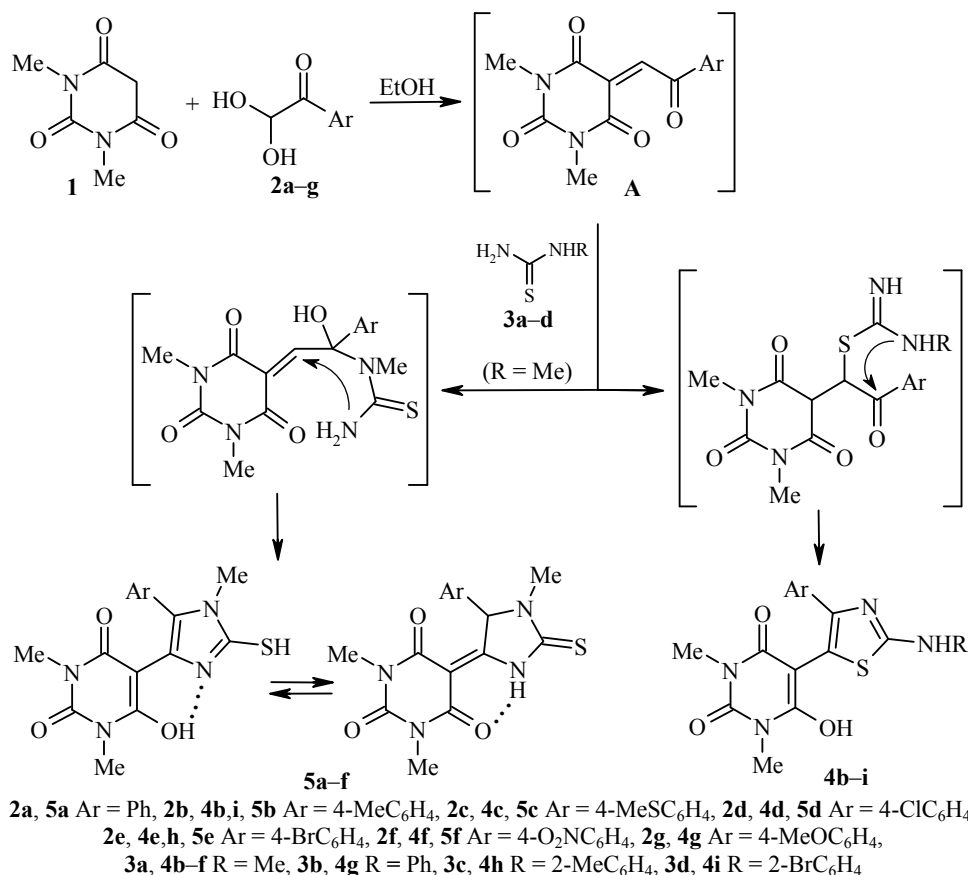
Однореакторной трёхкомпонентной конденсацией 1,3-диметилбарбитуровой кислоты, гидратов арилглиоксалеи и *N*-метилтиомочевин синтезированы 4-арил-2-метиламино-5-арил-2-меркапто-1-метилимидазолы, содержащие фрагмент 1,3-диметилбарбитуровой кислоты. Аналогичная реакция с участием *N*-арилтиомочевин протекает региоселективно с образованием 4-арил-2-ариламино-5-арил-2-меркапто-1-метилимидазолов. Установлено, что в кристаллах 5-арил-2-меркаптоимидазолы существуют в имидазолин-2-тионной форме.

Ключевые слова: арилглиоксали, 6-гидрокси-1,3-диметил-5-(2-(метиламино)-4-арил-2-меркапто-1-метилимидазол-5-ил)пиримидин-2,4-дионы, 1,3-диметилбарбитуровая кислота, 1,3-диметил-5-(1-метил-5-арил-2-тиоксоимидазолин-4-илиден)пиримидин-2,4,6-трионы, *N*-метил(арил)тиомочевин, однореакторный синтез.

Тиазольный цикл входит в состав ряда биологически и фармакологически важных продуктов природного и синтетического происхождения. Так, активным химическим центром кофермента тиамин является тиазолиевый фрагмент [1]. Производные тиазола проявляют противоопухолевую активность [2], а также используются в медицине как антибиотики [3–5], антиконвульсанты [6], препараты для лечения язвенной болезни [7, 8], противомикробные средства [9, 10]. Это стимулирует повышенный интерес к разработке простых и удобных методов синтеза и функционализации тиазольного ядра.

Ранее нами было показано, что трёхкомпонентная однореакторная конденсация 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (1,3-ДМБК), арилглиоксалеи и тиомочевин или *N*-арилтиомочевин приводит к производным 2-аминотиазола [11]. С целью расширения потенциала найденного метода получения функционализированных тиазолов в настоящей работе изучена трёхкомпонентная конденсация 1,3-ДМБК **1** с гидратами арилглиоксалеи **2a–g** и *N*-метил(арил)тиомочевинами **3a–d**. Реакцию проводили путём кипячения исходных реагентов в этаноле. При этом в случае *N*-метилтиомочевин **3a** из горячей реакционной смеси фильтрованием были выделены высокоплавкие продукты **4b–f**, а из охлаждённого маточного раствора – соединения **5a–f**, температуры плавления которых оказались приблизительно на 100 °С ниже, а выходы несколько выше, чем соединений **4b–f**. При использовании фенилглиоксала **2a** из реакционной смеси нам удалось выделить только низкоплавкое соединение **5a**.

Формирование тиазольного цикла в реакциях арилглиоксалеи, 1,3-ДМБК и тиомочевин обсуждалось ранее и может проходить через образование фенацилиденпроизводного **A** [12]. Нуклеофильное присоединение меркаптогруппы по наиболее электрофильному центру экзоциклического енонового фрагмента с дальнейшей циклизацией приводит к тиазолам **4b–i**. Образование имидазолов **5a–f**, вероятно, связано с конкурентным 1,2-нуклеофильным



присоединением более основного центра по карбонильной группе и формированием пятичленного цикла в результате экзотригональной циклизации. В пользу такого предположения свидетельствует образование исключительно тиазолов **4g-i** в реакциях кислоты **1**, соответствующих гидратов арилглиокселей **2b,e,g**, и *N*-арилтиомочевин **3b-d**, что можно объяснить снижением нуклеофильности атомов азота в *N*-арилтиомочевинах [13], и как результат – отсутствие первичной атаки по карбонильной группе.

Строение полученных соединений установлено с использованием физико-химических методов. Так, спектры ЯМР ¹H соединений **4b-f** подобны спектрам описанных ранее тиазолов [11]. Они характеризуются мультиплетами ароматических протонов, девятипротонным синглетом накладывающихся метильной группы тиомочевинного фрагмента и метильных групп фрагмента диметилбарбитуровой кислоты, а также уширенными синглетами обменных протонов NH (9.0–9.2 м. д.) и протонов 6-ОН пиримидинового цикла (12.1–12.5 м. д.). Особенностью спектров ЯМР ¹H тиазолов **4g-i** является отсутствие сигнала протона 6-гидроксигруппы вследствие быстрого обмена с водой, присутствующей в ДМСО-d₆. Аналогичная картина наблюдалась и для описанных ранее тиазолов, содержащих карбамоильный фрагмент в положении 2 цикла [11].

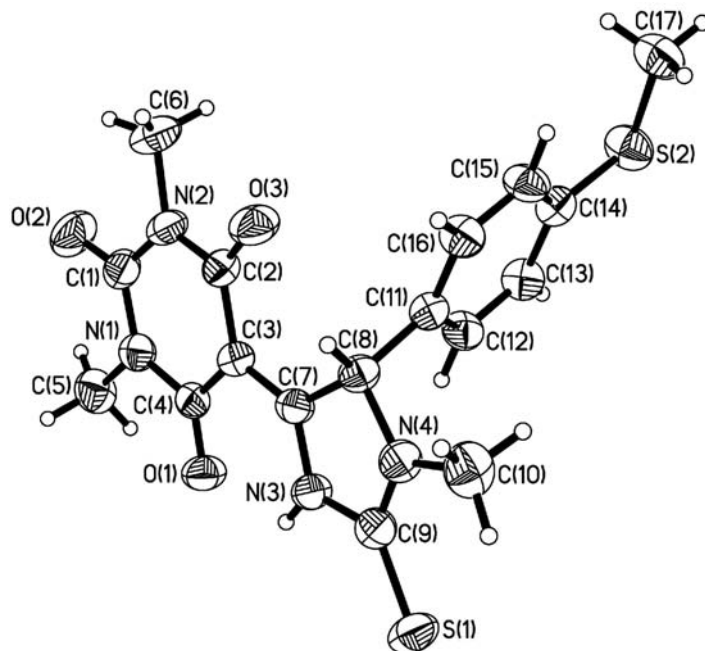
В спектрах ЯМР ¹H соединений **5a-f** наблюдается смещение синглета протонов *N*-метильной группы тиомочевинного фрагмента в область более слабого поля ($\delta \approx 3.4$ м. д.), шестипротонный синглет метильных групп пиримидинового цикла проявляется при 3.1 м. д., присутствуют обменный уширенный сигнал протона гидроксильной группы в области 12.0–12.2 м. д.

Отметим, что спектры ЯМР ^{13}C соединений **5** и соответствующих тиазолов **4** отличаются незначительно. Углеродные спектры соединений **4b,c,e** были отредактированы с помощью эксперимента DEPT-135, что позволило исключить из рассмотрения четвертичные атомы углерода и провести корректное отнесение оставшихся сигналов.

Масс-спектры соединений **4, 5 b,d** имеют одинаковые значения пиков молекулярных ионов. Особенностью фрагментации соединений **5a-f** является выброс молекулы метанимина $[\text{M}-\text{CH}_2\text{NH}]^+$, отщепление изотиоцианатного радикала $[\text{M}-\text{CNS}]^+$, а также образование осколочного иона $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2\text{S}]^+$. Основным направлением фрагментации тиазолов **4b,d** является деструкция тиазольного цикла с выбросом молекулы *N*-метилцианамида – $[\text{M}-\text{MeNHCN}]^+$.

Полученные результаты позволили нам идентифицировать соединения **5a-f** как 5-арил-2-меркапто-1-метилимидазолы, содержащие в положении 4 остаток 1,3-ДМБК. Наличие арильного заместителя в положении 5 цикла подтверждено с помощью ЯЭО, выполненного для имидазола **5d**. Насыщение сигнала протонов *N*-метильной группы тиомочевинного фрагмента приводит к отклику на *орто*-протонах хлорфенильного радикала, что свидетельствует об их пространственном сближении.

Окончательно строение соединений **5a-f** было подтверждено рентгеноструктурным исследованием одного из их представителей **5c** (рисунок). В кристаллической фазе соединение находится в тионной форме, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью $\text{N}(3)-\text{H}(3\text{N})\cdots\text{O}(1)$ ($\text{H}\cdots\text{O}$ 2.03 Å, $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ 124°). Связь $\text{C}(3)-\text{C}(7)$ 1.385(3) Å удлинена относительно среднего значения 1.340 Å [14], связи $\text{C}(7)-\text{N}(3)$ 1.340(3) Å и $\text{C}(3)-\text{C}(4)$ 1.443(3) Å укорочены (средние значения 1.355 и 1.509 Å соответственно) вследствие сопряжения между карбонильной группой $\text{C}(4)-\text{O}(1)$ и тиоамидной группой. Пятичленный цикл находится в конформации "уплощенный конверт". Атом $\text{C}(8)$ отклоняется от плоскости остальных атомов имидазольного цикла на 0.14 Å.



Молекулярная структура соединения **5c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В то же время имидазолы **5a–f** в растворах ДМСО- d_6 существуют преимущественно в тиольной форме. Доля тионной формы соединений **5a–e** не превышает 25%, о чем свидетельствует интегральная интенсивность сигнала протона Н-5 имидазольного цикла в области 5.04–5.08 м. д. (данные не приводятся в экспериментальной части), а также отсутствие сигнала атома углерода тиоамидной группы в области 170–180 м. д. в спектрах ЯМР ^{13}C . В спектрах ЯМР ^1H соединения **5f** тионная форма не обнаружена. Хотелось бы подчеркнуть, что обе таутомерные формы соединений **5** дополнительно стабилизированы внутримолекулярными водородными связями.

Заметим, что синтезированные имидазолы **5a–f** содержат структурный фрагмент лекарственного препарата Мерказолил (1-метилимидазолин-2-тион), который является синтетическим анти тиреоидным (тиреостатическим) средством и используется в медицинской практике для специфического лечения гиперфункции щитовидной железы [15]. Поэтому дальнейшее исследование фармакологической активности полученных имидазолов представляется целесообразным.

Таким образом, обнаружено, что в исследуемой трёхкомпонентной конденсации наблюдается конкуренция между нуклеофильными центрами разной природы *N*-метилтиомочевины, что приводит к формированию как тиазольного, так и имидазольного цикла. В случае *N*-арилтиомочевин взаимодействие проходит региоселективно с образованием 2-аминофункционализированных тиазолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian VX-200 Mercury (200 МГц), спектры ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker AM-400 (100 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Hewlett-Packard LC/MSD 1100, метод ионизации – ЭУ (70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе LECO CHNS-900. Температуры плавления определены на столике Кюфлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах: PhMe–EtOAc, 1:1, CH_2Cl_2 –2-PrOH, 10:1, проявитель – пары иода.

5-(4-Арил-2-метиламино-тиазол-5-ил)-6-гидрокси-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **4b–f и 5-(5-арил-1-метил-2-сульфанил-1*H*-имидазол-4-ил)-6-гидрокси-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **5a–f** (общая методика).** Смесь эквимольных количеств (по 1.0 ммоль) 1,3-ДМБК **1**, гидратов арилглиокселей **2a–f** и тиомочевины **3a** в 10 мл EtOH кипятят в течение 5–30 мин до начала выпадения осадков соединений **4b–f** (при использовании гидрата арилглиокселя **2a** соединение **4a** не образуется). После быстрого охлаждения до комнатной температуры, соединения **4b–f** отфильтровывают и промывают на фильтре EtOH. Из фильтрата через 1–3 ч выдерживания при комнатной температуре выпадают осадки соединений **5a–f**, которые очищают перекристаллизацией из EtOH.

5-(4-Арил-2-ариламино-тиазол-5-ил)-6-гидрокси-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **4g–i** синтезированы аналогично соединениям **4b–f** из 1,3-ДМБК **1**, гидратов арилглиокселей **2b,e,g** и тиомочевин **3b–d**. Поскольку соединения **5** в этом случае не образуются, реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на 1 сут и отфильтровывали продукты **4g–i**.

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-[2-метиламино-4-(4-метилфенил)тиазол-5-ил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4b**).** Выход 0.11 г (30%). Порошок кремового цвета. Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.27 (3*H*, с, ArCH $_3$); 3.01 (9*H*, с, 3NCH $_3$); 7.14 (2*H*, д, *J* = 8.1, Н-3,5 Ar); 7.31 (2*H*, д, *J* = 8.1, Н-2,6 Ar); 9.02 (1*H*, с, NH); 12.40 (1*H*, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.8 (ArCH $_3$); 28.4 (2NCH $_3$); 32.1 (NHCH $_3$); 79.9 (C-5'); 1944

120.4 (C-5); 128.0, 129.5, 130.8, 131.5 (C Ar); 137.7 (C-4); 150.0 (C-2); 161.8 (2C=O); 168.2 (COH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 358 $[M]^+$ (100), 332 (5), 302 $[M-\text{MeNHCN}]^+$ (9), 270 (7), 265 (15), 115 (8), 114 (5), 91 (10), 56 (10). Найдено, %: C 56.88; H 5.12; N 15.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 56.97; H 5.06; N 15.63.

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-[2-метиламино-4-(4-метилсульфанилфенил)тиазол-5-ил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4с). Выход 0.12 г (30%). Порошок кремового цвета. Т. пл. >300 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53 (3H, с, SCH_3); 3.00 (9H, с, 3NCH_3); 7.21 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,5 Ar); 7.39 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 Ar); 9.10 (1H, с, NH); 12.48 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 (SCH_3); 27.9 (2NCH_3); 32.4 (NHCH_3); 80.0 (C-5'); 122.0 (C-5); 128.9, 125.2, 129.8, 136.3 (C Ar); 138.7 (C-4); 151.1 (C-2); 160.9 (2C=O); 167.8 (COH). Найдено, %: C 52.35; H 4.59; N 14.42; S 16.56. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 52.29; H 4.65; N 14.35; S 16.42.

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-[2-метиламино-4-(4-хлорфенил)тиазол-5-ил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4d). Выход 0.13 г (35%). Порошок кремового цвета. Т. пл. 290–292 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.07 (9H, с, 3NCH_3); 7.39 (2H, д, $J = 8.8$, H-3,5 Ar); 7.45 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6 Ar); 9.12 (1H, с, NH); 12.11 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.8 (2NCH_3); 32.1 (NHCH_3); 78.2 (C-5'); 120.4 (C-5); 129.2, 130.1, 130.8, 131.1 (C Ar); 135.5 (C-4); 153.0 (C-2); 161.8 (2C=O); 168.2 (COH). Масс-спектр (для изотопа ^{35}Cl), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 378 $[M]^+$ (100), 322 $[M-\text{MeNHCN}]^+$ (7), 264 (25), 229 (30), 201 (15), 180 (10), 137 (12), 100 (100), 76 (11). Найдено, %: C 50.80; H 4.04; N 14.71. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 50.73; H 3.99; N 14.79.

5-[4-(4-Бромфенил)-2-метиламинотиазол-5-ил]-6-гидрокси-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4е). Выход 0.12 г (29%). Мелкокристаллический порошок кремового цвета. Т. пл. >300 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.02 (9H, с, 3NCH_3); 7.41 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 7.51 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar); 9.07 (1H, с, NH); 12.15 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.9 (2NCH_3); 32.5 (NHCH_3); 78.8 (C-5'); 121.8 (C-5); 127.9, 131.0, 131.6, 132.2 (C Ar); 136.7 (C-4); 151.1 (C-2); 160.9 (2C=O); 168.8 (COH). Найдено, %: C 45.31; H 3.64; N 13.33. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 45.40; H 3.57; N 13.24.

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-[2-метиламино-4-(4-нитрофенил)тиазол-5-ил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4f). Выход 0.12 г (31%). Светло-жёлтые кристаллы. Т. пл. >300 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.01 (9H, с, 3NCH_3); 7.62 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar); 8.17 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 9.20 (1H, с, NH); 12.15 (1H, с, OH). Найдено, %: C 49.40; H 3.94; N 18.04. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 49.35; H 3.88; N 17.99.

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-[4-(4-метоксифенил)-2-фениламинотиазол-5-ил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4g). Выход 0.36 г (82%). Белый порошок. Т. пл. 281–282 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.13 (6H, с, 2NCH_3); 3.61 (3H, с, OCH_3); 6.88 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,5 Ar); 6.98 (1H, т, $J = 7.2$, H-4 Ph); 7.30–7.37 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.53–7.63 (4H, м, H-2,6 Ph, H-2,6 Ar); 10.29 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 436 $[M]^+$ (100), 323 (10), 322 (30), 279 (5), 202 (10), 176 (12), 194 (10), 135 (12), 77 (70), 76 (13). Найдено, %: C 60.38; H 4.69; N 12.77. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 60.54; H 4.62; N 12.84.

5-[4-(4-Бромфенил)-2-(2-метилфенил)аминотиазол-5-ил]-6-гидрокси-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4h). Выход 0.31 г (62%). Белый порошок. Т. пл. 263–264 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, ArCH_3); 3.09 (6H, с, 2NCH_3); 7.22–7.30 (3H, м, H Ar); 7.45–7.65 (5H, м, H Ar); 9.92 (1H, с, NH). Масс-спектр (для изотопа ^{79}Br), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 498 $[M]^+$ (100), 350 (50), 311 (10), 227 (20), 160 (25), 133 (80), 132 (50), 131 (30), 104 (18), 76 (5). Найдено, %: C 52.72; H 3.70; N 11.10. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 52.91; H 3.83; N 11.22.

5-[2-(2-Бромфенил)амино-4-(4-метилфенил)тиазол-5-ил]-6-гидрокси-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4i). Выход 0.34 г (68%). Белый порошок. Т. пл. 260–262 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (3H, с, ArCH_3); 3.09 (6H, с, 2NCH_3); 7.08–7.12 (3H, м, H Ar); 7.34–7.44 (3H, м, H Ar); 7.70 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 7.90 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 9.95 (1H, с, NH). Масс-спектр (для изотопа ^{79}Br), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 498 $[M]^+$

(35), 420 (25), 419 (100), 305 (35), 270 (5), 153 (12), 115 (15), 91 (12). Найдено, %: С 52.80; Н 3.69; N 11.27. $C_{22}H_{19}BrN_4O_3S$. Вычислено, %: С 52.91; Н 3.83; N 11.22.

6-Гидрокси-5-(1-метил-2-сульфанил-5-фенил-1*H*-имидазол-4-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (5a). Выход 0.20 г (58%). Светло-песочные кристаллы. Т. пл. 228–229 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.07 (6H, с, 2NCH₃); 3.41 (3H, с, 1'-CH₃); 7.27–7.33 (5H, м, Н Ph); 12.32 (1H, с, OH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 344 [M]⁺ (100), 315 [M–CH₂NH]⁺ (5), 286 [M–CNS]⁺ (7), 256 [M–C₂H₄N₂S]⁺ (8), 215 (5), 118 (5), 91 (6), 58 (5). Найдено, %: С 55.60; Н 4.59; N 16.37. $C_{16}H_{16}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 55.80; Н 4.68; N 16.27.

6-Гидрокси-5-[2-меркапто-1-метил-5-(4-метилфенил)-2-сульфанил-1*H*-имидазол-4-ил]-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (5b). Выход 0.19 г (53%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 208–210 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.28 (3H, с, ArCH₃); 3.11 (6H, с, 2NCH₃); 3.35 (3H, с, 1'-CH₃); 7.20–7.32 (4H, м, Н Ar); 12.05 (1H, с, OH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 358 [M]⁺ (100), 329 [M–CH₂NH]⁺ (3), 300 [M–CNS]⁺ (10), 270 [M–C₂H₄N₂S]⁺ (10), 156 (8), 116 (15), 91 (20), 88 (3), 58 (18). Найдено, %: С 56.85; Н 5.12; N 15.70. $C_{17}H_{18}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 56.97; Н 5.06; N 15.63.

6-Гидрокси-5-[2-меркапто-1-метил-5-(4-метилсульфанилфенил)-2-сульфанил-1*H*-имидазол-4-ил]-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (5c). Выход 0.16 г (40%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 196–198 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.47 (3H, с, SCH₃); 3.12 (6H, с, 2NCH₃); 3.37 (3H, с, 1'-CH₃); 7.22–7.37 (4H, м, Н Ar); 12.04 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.8 (SCH₃); 28.8 (2NCH₃); 33.9 (1'-CH₃); 80.5 (C-5'); 116.7 (C-5); 126.2, 126.6, 130.1, 139.3 (C Ar); 130.8 (C-4); 151.6 (C-2); 161.6 (2C=O); 168.7 (COH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 390 [M]⁺ (100), 361 [M–CH₂NH]⁺ (5), 332 [M–CNS]⁺ (10), 302 [M–C₂H₄N₂S]⁺ (15), 149 (20), 110 (5), 88 (5), 58 (20). Найдено, %: С 52.20; Н 4.69; N 14.27. $C_{17}H_{18}N_4O_3S_2$. Вычислено, %: С 52.29; Н 4.65; N 14.35.

6-Гидрокси-5-[1-метил-2-сульфанил-5-(4-хлорфенил)-1*H*-имидазол-4-ил]-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (5d). Выход 0.16 г (42%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 200–201 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.11 (6H, с, 2NCH₃); 3.43 (3H, с, 1'-CH₃); 7.32 (2H, д, *J* = 7.8, Н-3,5 Ar); 7.43 (2H, д, *J* = 7.8, Н-2,6 Ar); 12.05 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.8 (2NCH₃); 33.4 (1'-CH₃); 79.0 (C-5'); 116.0 (C-5); 129.0, 130.9, 131.1, 131.5, 132.5 (C-4, C Ar); 151.0 (C-2); 161.8 (2C=O); 169.0 (COH). Масс-спектр (для изотопа ^{35}Cl), *m/z* ($I_{отн}$, %): 378 [M]⁺ (100), 349 [M–CH₂NH]⁺ (5), 320 [M–CNS]⁺ (10), 290 [M–C₂H₄N₂S]⁺ (10), 156 (8), 111 (15), 88 (4), 58 (12). Найдено, %: С 50.65; Н 4.07; N 14.72. $C_{16}H_{15}ClN_4O_3S$. Вычислено, %: С 50.73; Н 3.99; N 14.79.

5-[5-(4-Бромфенил)-1-метил-2-сульфанил-1*H*-имидазол-4-ил]-6-гидрокси-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (5e). Выход 0.17 г (40%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 192–193 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.10 (6H, с, 2NCH₃); 3.38 (3H, с, 1'-CH₃); 7.29 (2H, д, *J* = 8.2, Н-3,5 Ar); 7.58 (2H, д, *J* = 8.2, Н-2,6 Ar); 12.05 (1H, с, OH). Масс-спектр (для изотопа ^{79}Br), *m/z* ($I_{отн}$, %): 422 [M]⁺ (100), 393 [M–CH₂NH]⁺ (6), 364 [M–CNS]⁺ (11), 334 [M–C₂H₄N₂S]⁺ (9), 156 (8), 155 (13), 88 (4), 58 (12). Найдено, %: С 45.30; Н 3.45; N 13.16. $C_{16}H_{15}BrN_4O_3S$. Вычислено, %: С 45.40; Н 3.57; N 13.24.

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-[1-метил-5-(4-нитрофенил)-2-сульфанил-1*H*-имидазол-5-ил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (5f). Выход 0.14 г (37%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 200–202 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.01 (6H, с, 2NCH₃); 3.43 (3H, с, 1'-CH₃); 7.58 (2H, д, *J* = 8.6, Н-2,6 Ar); 8.17 (2H, д, *J* = 8.6, Н-3,5 Ar); 12.20 (1H, с, OH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 389 [M]⁺ (100), 360 [M–CH₂NH]⁺ (8), 331 [M–CNS]⁺ (10), 301 [M–C₂H₄N₂S]⁺ (14), 122 (20), 110 (10), 88 (8), 58 (20). Найдено, %: С 49.20; Н 3.84; N 17.84. $C_{16}H_{15}N_5O_3S$. Вычислено, %: С 49.35; Н 3.88; N 17.99.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5c. Кристаллы соединения **5c** моноклинные, $C_{17}H_{18}N_4O_3S_2$, при 20 °С: *a* 5.9678(5), *b* 15.4918(11), *c* 19.5066(14) Å; β 97.080(7)°; *V* 1789.7(2) Å³; *M* 390.47; *Z* 4; пространственная группа *P*2₁/*c*, $d_{выч}$ 1.449 г/см³, μ (MoK α) 0.323 мм⁻¹; *F*(000) 816. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 10916 отражений (5208 независимых, *R*_{int} 0.049) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохро-

матор, ω -сканирование, $2\theta_{\max} 60^\circ$). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [16]. Положения атомов водорода определены методом разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно, за исключением атомов водорода метильных групп, уточнённых по модели "наездник" с $U_{\text{iso}} = 1.5U_{\text{eq}}$. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.105 по 5208 отражениям (R_1 0.056 по 2556 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 0.89). Полные кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 874086).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. М. Родуэлл, *Биохимия человека*, Мир, Москва, 1993, т. 1, с. 186.
2. R. Romagnoli, P. G. Baraldi, C. L. Cara, M. K Salvador, R. Bortolozzi, G. Basso, G. Viola, J. Balzarini, A. Brancale, X.-H. Fu, J. Li, S.-Z. Zhang, E. Hamel, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 6015 (2011).
3. W.-L. Wang, D.-Y. Yao, M. Gu, M.-Z. Fan, J.-Y. Li, Y.-C. Xing, F.-J. Nan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 5284 (2005).
4. A. Raveh, S. Moshe, Z. Evron, E. Flescher, S. Carmeli, *Tetrahedron*, **66**, 2705 (2010).
5. B. E. Fink, D. S. Mortensen, S. R. Stauffer, Z. D. Aron, J. A. Katzenellenbogen, *Chem. Biol.*, **6**, 205 (1999).
6. F. Haviv, J. D. Ratajczyk, R. W. DeNet, F. A. Kerdesky, R. L. Walters, S. P. Schmidt, J. H. Holms, P. R. Young, G. W. Carter, *J. Med. Chem.*, **31**, 1719 (1988).
7. F. Clemence, O. L. Martret, F. Delevallee, J. Benzoni, A. Jouanen, S. Jouquey, M. Mouren, R. Deraedt, *J. Med. Chem.*, **31**, 1453 (1988).
8. J. C. Jaen, L. D. Wise, B. W. Caprathe, H. Tecle, S. Bergmeier, C. C. Humblet, T. G. Heffner, L. T. Meltzner, T. A. Pugsley, *J. Med. Chem.*, **33**, 311 (1990).
9. K. Tsuji, H. Ishikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 1601 (1994).
10. A. M. Vijesh, A. M. Isloor, V. Prabhu, S. Ahmad, S. Malladi, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 5460 (2010).
11. Н. Н. Колос, Л. Л. Замигайло, В. И. Мусатов, *XTC*, 1220 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 970 (2009).]
12. L. L. Gozalishvili, T. V. Beryozkina, I. V. Omelchenko, R. I. Zubatyuk, O. V. Shishkin, N. N. Kolos, *Tetrahedron*, **64**, 8759 (2008).
13. J. Kaválek, V. Štěrba, S. E. Bahaie, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **48**, 1430 (1983).
14. H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Structure correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2. p. 741.
15. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Москва, 2010, с. 541.
16. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*, 1998, rev. 5.1.

Харьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина,
пл. Свободы, 4, Харьков 61022, Украина
e-mail: kolos_n@mail.ru

Поступило 19.05.2012

^a НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
пр. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина
e-mail: shishkin@xray.isc.kharkov.com