

УДК 547.7/8

О.А. НУРКЕНОВ, И.В. КУЛАКОВ,  
А.Е. АРИНОВА, С.Д. ФАЗЫЛОВ, М.Ж. ЖУРИНОВ

## СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-(1Н)-2-ОНОВ (-ТИОНОВ)

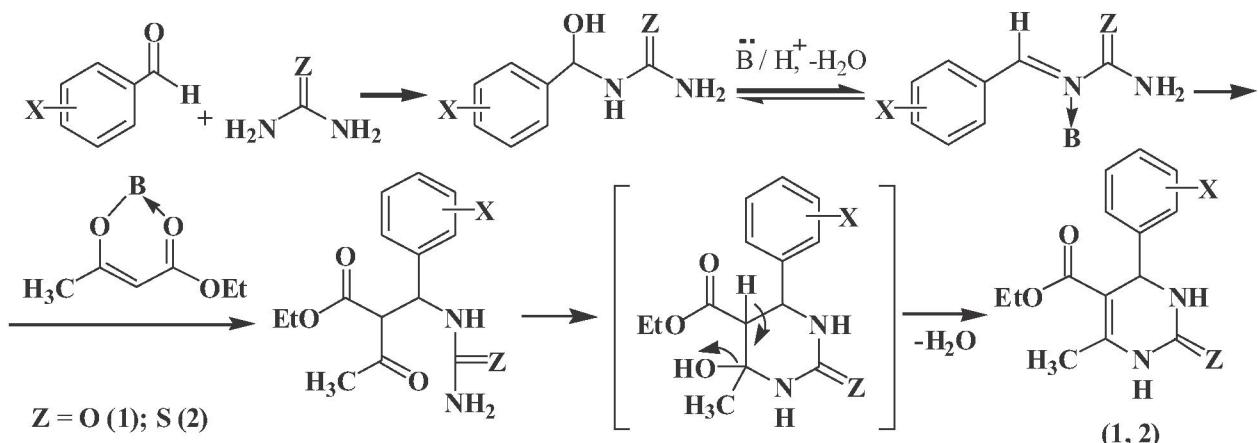
Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, г. Караганда

Предпринята попытка систематизации, обобщения основных данных о получении, строении, реакционной способности и биологической активности 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-онов и 4-арил-3,4-дигидропири-дин-2-тионов, получаемых трехкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли.

В последнее время значительно увеличивается число публикаций по химии 4-арил-3,4-дигидро-пири-мидин-2-онов и 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-тионов, получаемых трехкомпонентной конденсацией по реакции Биджинелли, что связано не только с их препаративной доступностью, но и с проявлением ими широкого спектра фармакологической активности – анальгетической, антибакте-риальной, антигипертензивной и др. [1-3].

К настоящему времени хорошо изучен механизм реакции Биджинелли, синтезировано огромное число производных 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-онов (1) и 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-тионов (2) с различными функциональными заместителями, разработано и запатентовано множество способов их получения, включая микроволновой, без растворителя, найдены высокоэффективные катализаторы, приведшие к значительному повышению выходов и сокращению времени проведения конденсации [4-11].

Механизм реакции Биджинелли под действием катализатора – основания Льюиса (В) выглядит следующим образом:



Огромный вклад в изучение реакции Биджинелли, строения и биологических свойств 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-онов и 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-тионов внес австрийский химик О. Карре [12].

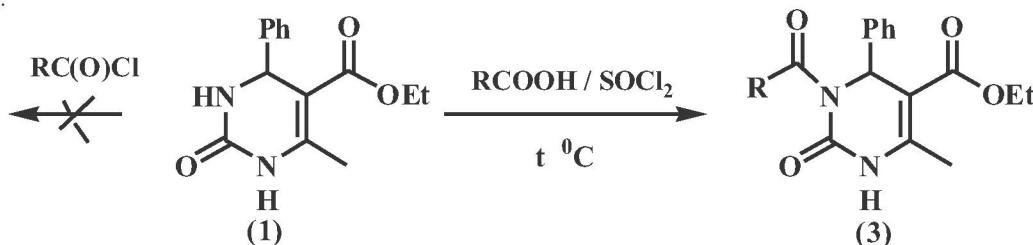
Следует также отметить, что интенсивные работы по синтезу 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-онов, 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-тионов и их производных ведутся в странах с высоко развитой фарминдустрией, в частности, учеными-химиками Индии и Китая [13-20].

Среди производных 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-онов и 4-арил-3,4-дигидропири-мидин-2-тионов обнаружены также соединения с не менее ценными фармакологическими свойствами (антибактериальные, противовирусные, антидиабетические, гепатопротекторные, противовозможные и др.), что

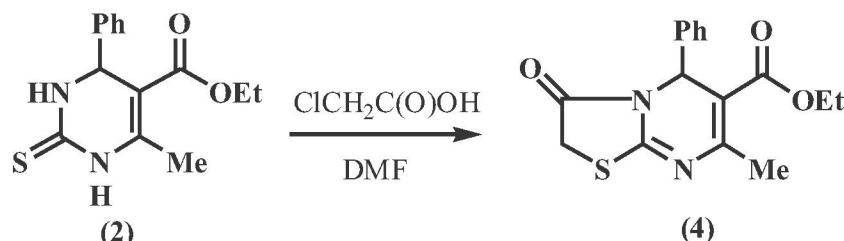
делает дальнейшие поиски в ряду 4-арил-3,4-дигидропиrimидин-2-онов и 4-арил-3,4-дигидропиrimидин-2-тионов весьма актуальными.

Внимание многих ученых-химиков привлекает также наличие, например, в 4-арил-3,4-дигидропиrimидин-2-тионах, нескольких реакционных нуклеофильных центров, позволяющих проводить разнообразные моно- и dialкилирование и ацилирование [21-23].

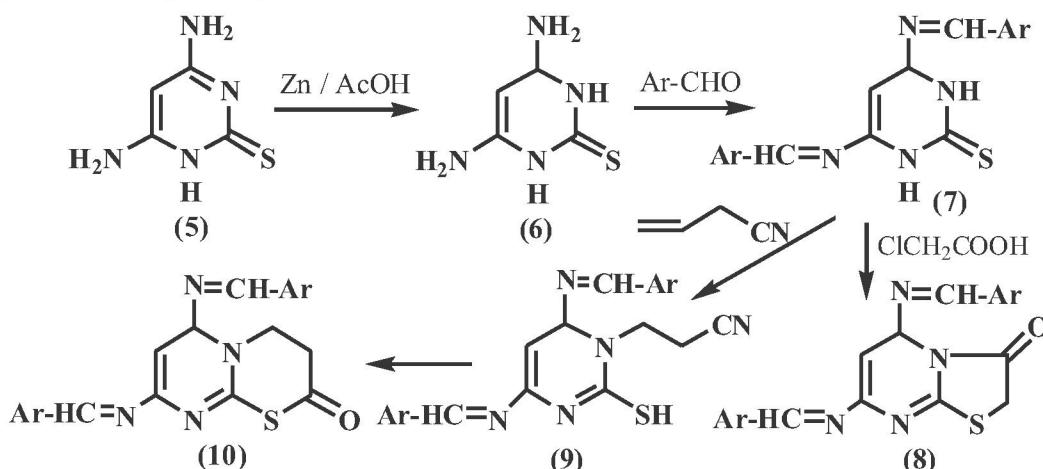
Так, в работе [21] рассмотрена оптимизация метода получения N(3)-ацилпроизводных 6-метил-4-фенил-5-этоксикарбонил-3,4-дигидропиrimидин-2-она (1). Было установлено, что оптимальными для ацетилирования производных (1), проходящее по N(3)-атому азота, происходит в системе тионилхлорид-карбоновая кислота (соотношение исходного вещества (1), кислоты и тионилхлорида – 1:10:10 (мол.)), позволяющее в этих условиях получить N(3)-ацилпроизводные (3 а-е) с выходами 47–70 %:



Наличие в структуре 3,4-дигидропиrimидин-2-тионов нескольких реакционных центров позволяет также проводить на их основе весьма перспективные реакции циклизации. Так, в работе [24] приводится метод циклизации 4-фенил-3,4-дигидропиrimидин(1H)-2-тиона (2) в 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-a]пиrimидин (4), заключающийся в кипячении (2) в растворе DMFA с хлоруксусной кислотой:



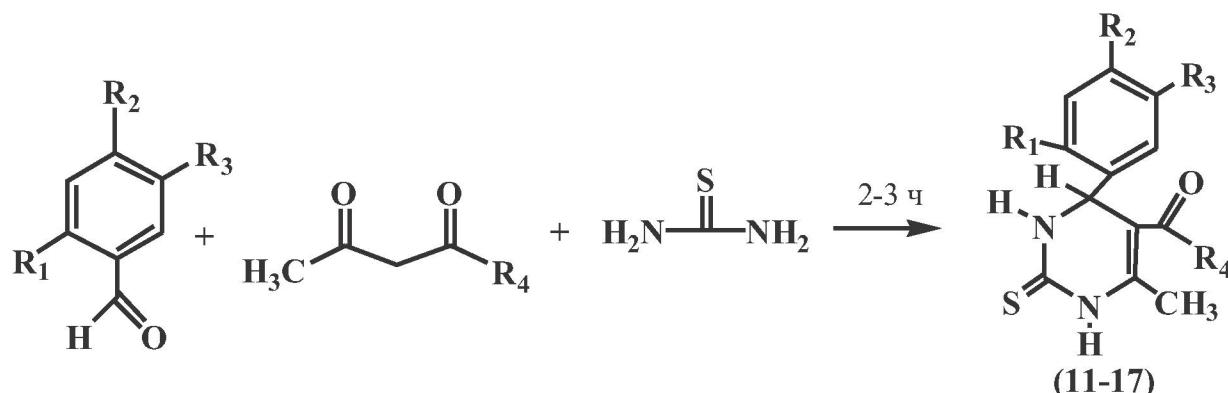
На основе аналога 3,4-дигидропиrimидин-(1H)-2-тиона (2) – 4,6-диамино-1H-пиrimидин-2-тиона (5) авторы [25] провели весьма интересную цепь превращений по синтезу производных пириимидо-[2,1-*b*] [1,3]-тиазина (10) и тиазоло-[3,2-*a*]-пириимида (8), заключающихся соответственно в циклизации N-пропионитрильного производного (9) в уксусной кислоте и 4,6-бис-(бензилиденамино)-1,3,4-тригидропиrimидин-2-тиона (7) под действием хлоруксусной кислоты. Соединения (8, 10) послужили далее синтонами для последующих превращений и циклизаций. Скрининг соединений показал их выраженную антибактериальную активность.



Наличие нескольких реакционных нуклеофильных центров в 4-арил-3,4-дигидропиrimидин-2-тионах позволяют не только проводить разнообразные моно- и диалкилирование и ацилирование [21-23], но и проводить на их основе весьма перспективные реакции циклизации.

Так, в работе [24] приводится метод циклизации 4-фенил-3,4-дигидропиrimидин(1H)-2-тиона в 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-a]пиrimидин, заключающийся в кипячении в растворе ДМФА с хлоруксусной кислотой. Проведенные нами попытки проведения аналогичной циклизации с 4-метокси- и 2,4-диметоксифенилзамещенными 3,4-дигидропиrimидин(1H)-2-тионами приводят к значительному количеству ярко-окрашенных в красный цвет побочных соединений, затрудняющих в конечном итоге выделение целевого продукта.

С этой целью по известным методикам кипячения исходных реагентов в растворе ДМФА (или в растворе этанола в присутствии катализатора  $MnCl_2$ ) были наработаны с хорошими выходами (65-90%) для дальнейших превращений исходные 4-(арил)-3,4-дигидропиrimидин(1H)-2-тионы по схеме:



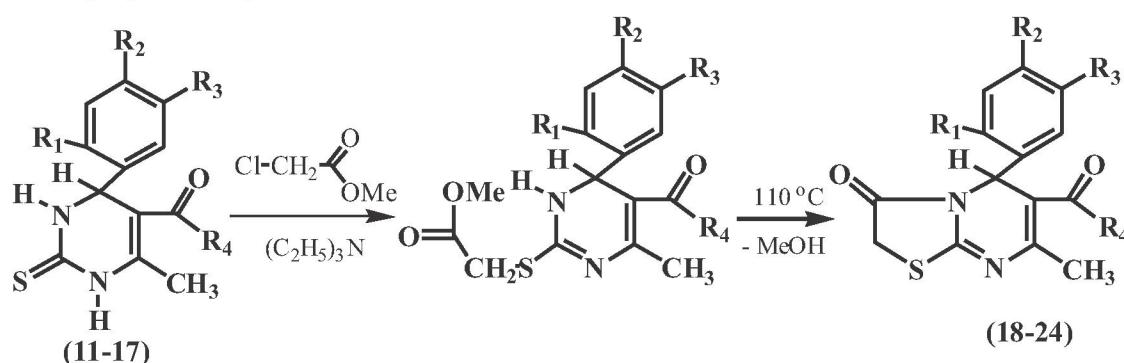
$R_1 = H, R_2 = MeO, R_3 = H, R_4 = OEt$  (11);  $R_1 = MeO, R_2 = MeO, R_3 = H, R_4 = OEt$  (12);

$R_1 = H, R_2 = F, R_3 = H, R_4 = OEt$  (13);  $R_1 = MeO, R_2 = MeO, R_3 = Br, R_4 = OEt$  (14);

$R_1 = H, R_2 = MeO, R_3 = H, R_4 = Me$  (15);  $R_1 = MeO, R_2 = MeO, R_3 = H, R_4 = Me$  (16);

$R_1 = H, R_2 = F, R_3 = H, R_4 = Me$  (17). Выходы 65-90%

С целью получения на основе 4-арилзамещенных 3,4-дигидропиrimидин(1H)-2-тионов (11-17) производных 3,5-дигидро-2H-тиазоло[3,2-a]пиrimидинов был разработан новый, препаративно более доступный метод получения, заключающийся в кипячении толуольных растворов 4-арилзамещенных 3,4-дигидропиrimидин(1H)-2-тионов (11-17) с небольшим избытком метилового эфира хлоруксусной кислоты в присутствии триэтиламина.



$R_1 = H, R_2 = MeO, R_3 = H, R_4 = OEt$  (18);  $R_1 = MeO, R_2 = MeO, R_3 = H, R_4 = OEt$  (19);

$R_1 = H, R_2 = F, R_3 = H, R_4 = OEt$  (20);  $R_1 = MeO, R_2 = MeO, R_3 = Br, R_4 = OEt$  (21);

$R_1 = H, R_2 = MeO, R_3 = H, R_4 = Me$  (22);  $R_1 = MeO, R_2 = MeO, R_3 = H, R_4 = Me$  (23);

$R_1 = H, R_2 = F, R_3 = H, R_4 = Me$  (24).

При проведении реакции предполагалось, что реакция остановится на стадии образования одного из промежуточных продуктов S- либо N- алкилирования, образование которых зависит от применяемых растворителей и акцепторов, влияющих, вероятно, на процесс тион-тиольного перехода. Однако, практически с 84-90%-ным выходом были выделены целевые продукты циклизации (18-24) [26].

Соединения (18-24) представляют собой светло-оранжевые и светло-коричневые кристаллические вещества, хорошо растворимые в горячих бензоле, этилацетате, этаноле, с температурой плавления меньшей, чем у исходных тионов (11-17).

Образование 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-а]пирамидинов (18-24) доказано отсутствием в ИК-спектрах полос поглощения валентных колебаний аминогрупп N-H в области 3300 -3100 см<sup>-1</sup> по сравнению с исходными 3,4-дигидропирамидин(1Н)-2-тионами и появлением колебаний карбонила C=O в циклической тиазольной системе в области 1740-1730 см<sup>-1</sup>.

В спектрах ЯМР<sup>1</sup>H соединений (18-24) отсутствуют сигналы сложноэфирной метоксигруппы и N(3)-H протонов, проявляющихся в исходных соединениях и продуктах их N(1)-моноалкилирования в виде дублетов в области 9,2 м.д. Метиленовые протоны CH<sub>2</sub> тиазолового кольца оказываются неэквивалентными и проявляются дублетами с высокой КССВ *J* = 17,7 Гц.

С целью возможного установления пространственного строения бициклических тиазолопирамидинов, нами осуществлено рентгеноструктурное исследование соединения (19) [27]. Пространственное строение молекулы (19) представлено на рисунке 67.

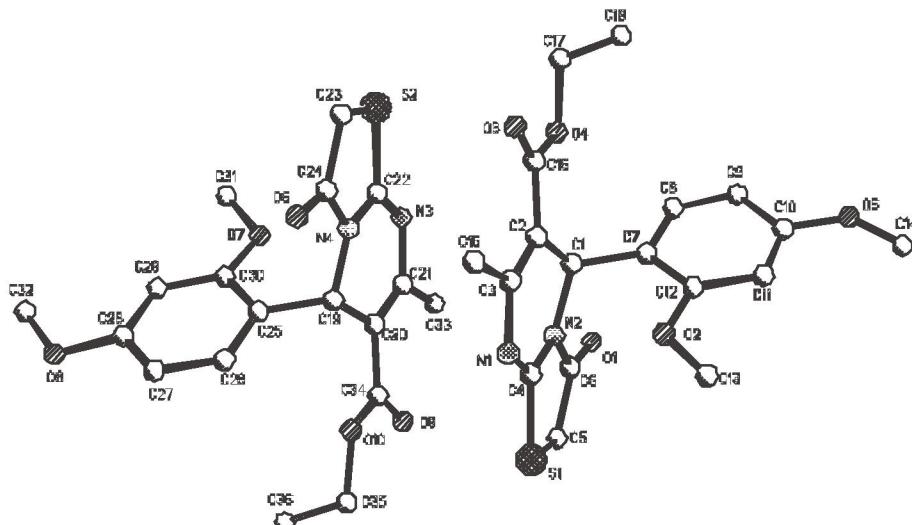
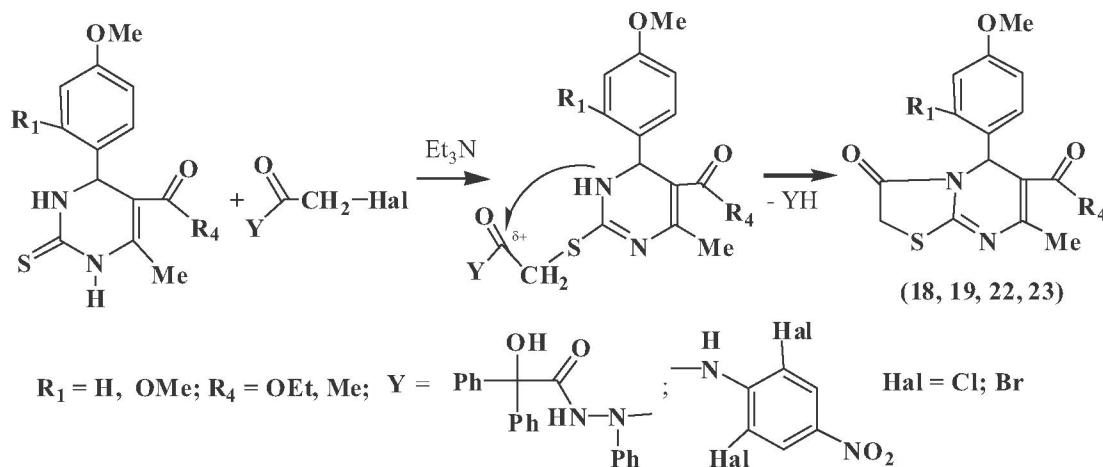


Рисунок 67. Пространственное строение молекулы (19)

Установлено, что структура (19) состоит из двух геометрически независимых молекул (19a) и (19b), расположенных в одной независимой ячейке. Длины связей и валентные углы (CCDC 692504) в структуре близки к стандартным величинам [28]. Тиазолиновый цикл в каждой молекуле почти плоский ±0,03 Е с выходом атома серы из плоскости остальных атомов на 0,12 Е, карбонильные группы O<sub>6</sub> и O<sub>1</sub> лежат на этой плоскости. Пирамидиновый цикл принимает конформацию «уплощенной софы»  $\Delta C_s^1 = 5,34$  Е и  $\Delta C_s^{19} = 5,48$  Е с выходом атомов C<sub>1</sub> и C<sub>19</sub> на 0,24 Е и 0,19 Е соответственно в (2.28a) и (2.28b), этот цикл также может принимать конформацию искаженной ванны как в структуре 5-нитро-4-(2-нитрофенил)-6-фенил-3,4-дигидро-(1Н)-пирамидин-2-она [29].

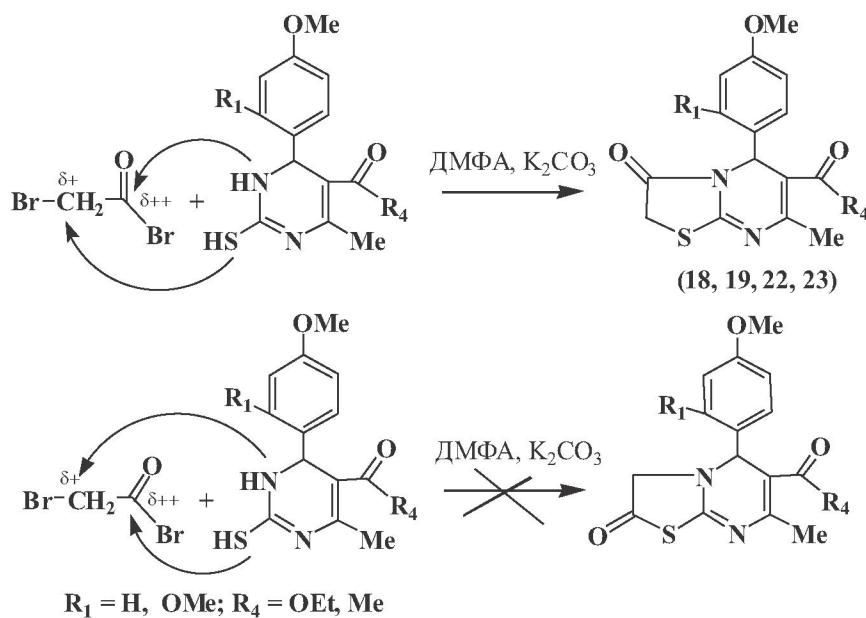
Поскольку многие 3,4-дигидропирамидин-2-тионы обладают анальгетической, антибактериальной, антигипертензивной активностью [1-3], с целью получения новых биологически активных производных, были проведены попытки введения в их структуру другие фармакофорные фрагменты, путем их алкилирования, синтезированным по методике [30] β-хлорацетил-β-фенилгидразидом бензиловой кислоты, являющийся удобным синтоном для синтеза разнообразных аминоацетильных производных фенилгидразида бензиловой кислоты с высокой противосудорожной и анальгетической активностью [31, 32], а также некоторыми дигалоген-, нитрозамещенными анилидами бромуксусной кислоты [33].

Алкилирование проводили по аналогичной методике при кипячении эквимольных количеств реагентов в толуоле в присутствии триэтиламина [34]. Однако неожиданно вместо продуктов алкилирования были выделены продукты их внутримолекулярной циклизации в соответствующие 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-*a*]пиrimидины по уже известной вышеописанной схеме реакции:



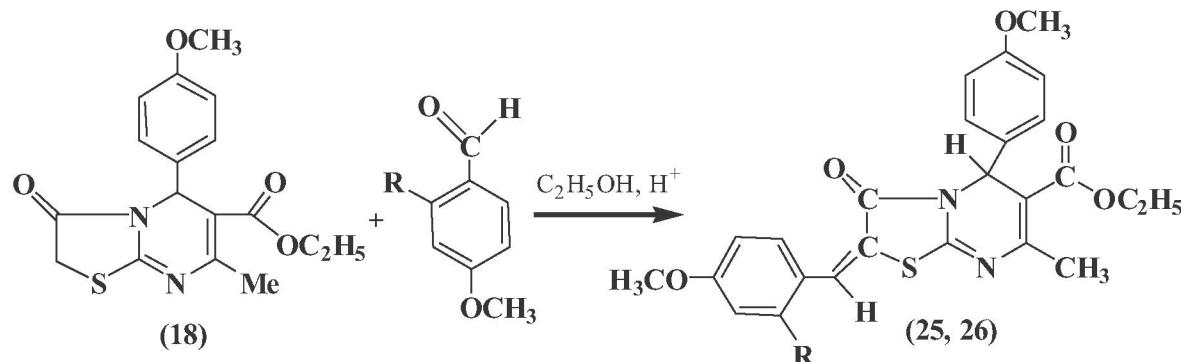
Образование тиазолопирамидинов (18, 19, 22, 23) в данном случае происходит путем нуклеофильной атаки неподеленной парой электронов атома азота карбонильного атома углерода, промежуточно образующегося продукта алкилирования с замыканием в тиазольное кольцо и отщеплением объемных остатков фенилгидразида бензиловой кислоты и 2,6-дигалоген-4-нитроанилина. Соединения (18, 19, 22, 23) по данным ИК, ЯМР<sup>1</sup>Н и масс-спектров оказались идентичными соединениям, полученным при циклизации под действием метилового эфира хлоруксусной кислоты, описанным ранее.

Оказалось, что соединения (18, 19, 22, 23) образуются и при ацилировании 3,4-дигидропирамидин-2-тионов бромангидридом бромуксусной кислоты в безводном ДМФА в присутствии двойного избытка поташа, хотя предполагалось, что первоначальная нуклеофильная атака электроннодефицитного карбонильного атома углерода приведет к промежуточному продукту S-ацилирования, а затем произойдет замыкание тиазольного цикла при N-алкилировании оставшейся группой  $\text{CH}_2\text{Br}$  с образованием изомерных тиазоло[3,2-*a*]пирамидин-2-онов.



Но и в этом случае нами было установлено [34], что процесс идет по приведенной выше видимо общей схеме реакции, что согласуется с общими принципами теории жестких и мягких кислот и оснований.

С целью проверки  $\text{CH}_2$  – кислотных свойств тиазольного фрагмента в молекуле тиазолопиримидина были проведены реакции конденсации с некоторыми ароматическими альдегидами. Установлено, что синтезированные тиазолопиримидины образуют с выходом 65-70% соответствующие бензилиденовые производные только в присутствии кислотного катализатора (нескольких капель уксусной кислоты).



**R = H (25); OCH<sub>3</sub> (26).**

Строение образующихся бензилиденовых производных 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-*a*]пиrimидинов (25, 26) однозначно доказано ЯМР<sup>1</sup>Н-спектроскопией, в котором помимо протонов исходного 3,5-дигидро-2Н-тиазоло[3,2-*a*]пиrimидина, кроме исчезающих сигналов в виде дублет дублетов, характерных для протонов S-CH<sub>2</sub>- фрагмента тиазолового кольца исходных тиазоло[3,2-*a*]пиrimидинов, проявляются дополнительные протоны 4-метоксифенильного остатка и синглет протона бензилиденовой группировки при 7,74 м.д.

Таким образом, анализ современной химической литературы и публикаций в зарубежных изданиях по органической химии и фармакологии за последние 10 лет показал, что производные 3,4-дигидропиrimидин-(1Н)-2-онов-(2-тионов) представляют огромный интерес не только в плане их возможной препаративной модификации, но и постоянным обнаружением и выявлением среди этого класса производных соединений с новыми видами биологической активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wipf P., Cunningham V. // Tetrahedron Lett. 1995. Vol.36. P. 7819.
  2. Gupta R., Gupta A.K., Paul S., Kachroo P.L. // Ind. Journal of Chem. Sect. B. 1995. Vol .34. P. 151.
  3. Grover G.J., Dzwonczyk S., McMullin D.M., Normandin C.S., Moreland S.J. // Journal Cardiovasc. Pharmacol. 1995. Vol.26. P. 289.
  4. Deshmukh M.B., Anbhule P.V., Jadhav S.D., Mali A.R., Jagtap S.S., Deshmukh S.A. // Ind. Journal of Chem. Sect. B. 2007. Vol. 46. P.1545-1548.
  5. Saini A., Kumar S., Sandhu J.S. // Ind. Journal of Chem. Sect. B. 2007. Vol.46. P. 1690-1694.
  6. Saini A., Kumar S., Sandhu J.S. // Ind. Journal of Chem. Sect. B. 2007. Vol.46. P. 1886-1889.
  7. Ma J.J., Zang X.H., Zhou X., Wang C., Jing C.L., Li Q. // Ind. Journal of Chem. Sect. B. 2007. Vol.46. P. 2045-2048.
  8. Макаев Ф., Стынгач Е., Мунтяну В., Погребной С., Рыбковская З., Барбад А. // Журн. орган. химии. 2007. Т.43, Вып. 10. С.1518-1520.
  9. Pathak V.N., Gupta R., Varshney B. // Ind. Journal of Chem. Sect. B. 2008. Vol.47. P. 434-438.
  10. Kundu S.K., Majee A., Hajra A. // Ind. Journal of Chem. Sect. B. 2009. Vol.48B. P. 408-412.
  11. Ramatchandiran N., Sumathi S., Buvaneswari G. // Ind. Journal of Chem. Sect. B. 2009. Vol.48. P. 865-867.
  12. Kappe C.O. // Tetrahedron. 1993. Vol. 49. P. 6937-6963.
  13. Nicolotti O., Canu Boido C., Sparatore F., Carotti A. // Farmaco. 2002. Vol.57. P. 469.
  14. Canu Boido C., Tasso B., Boido V., Sparatore F. // Farmaco. – 2003. – № 58. – P. 265.
  15. Тлегенов Р.Т. // Химия раст. сырья. 2007. №1. С 49-52.
  16. Хакимова Т.В., Рузлякова О.А., Шавалиева Г.А., Фатыхов А.А., Васильева Е.В., Спирихин Л.В. // Химия природ. соедин. 2001. № 4. С. 301-305.
  17. Махмудов У.С., Рахимов Ш.Б., Таиходжаев Б., Левкович М.Г., Виноградова В.И. // Химия природ. соедин. 2008. №2. С.165-168.
  18. Махмудов У.С., Тургунов К.К., Таиходжаев Б., Сапрыкина В.А., Шахидоятов Х.М. // Химия природ. соедин. – 2008. –№3. С. 375-378.
  19. Marcaurelle L.A, Johannes C., Yohannes D., Tillotson B.P, Mann D. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19(9). P.2500-2503.

20. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Айнабаев А.А., Турдыбеков К.М., Газалиев А.М. // Химия природ. соедин. 2009. №1. С. 56-58.
21. Колесов М.А., Орлов В.Д. // Вестн. Харьков. нац. унив. Химия. 2005. Вып. 13(36), № 669. С. 39-42.
22. Колесов М.А., Орлов В.Д., Васильева Ю.М. // Вестн. Харьков. нац. унив. Химия. 2006. Вып. 14(37), № 731. С. 69-73.
23. Колесов М.А., Орлов В.Д. // Химия гетероцикл. соединений. 2005. № 2. С. 292-293.
24. Курбанова М.М. // Журн. орган. химии. 2006. Т.42, Вып. 12. С.1878-1879.
25. Sayed H.H., Shamroukh A.H., Rashad A.E. // Acta Pharm. 2006. Vol.56. P.231-244.
26. Кулаков И.В., Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М. // Химия гетероцикл. соединений. 2010. № 4. С. 618-623.
27. Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Турдыбеков Д.М., Исабаева Г.М., Махмутова А.С., Турдыбеков К.М. // Химия гетероцикл. соединений. 2009. № 7. С. 1075-1079.
28. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1987. Vol.2. P. S1-S19.
29. Рыбалова Т.В., Седова В.Ф., Гатилов Ю.В., Шкурко О.П. // Журнал структурной химии. 2002. № 43. С. 580-584.
30. Бердинский И.С., Петюнин П.А. // Журн. общ. химии 1956. Т.26. С. 2592-2595.
31. Кolla В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. Йошкар-Ола. С 1976. – 263.
32. Бердинский И.С., Посыгина Е.Ю., Тарасова О.П. / Хим.-фарм. журн. 1990. №4. С. 24-26.
33. Кулаков И.В., Жамбеков З.М., Фазылов С.Д., Нуркенов О.А. // Журн. общ. химии. 2008. Т.78. Вып.12. С. 2028-2032.
34. Кулаков И.В. // Химия гетероцикл. соединений. 2009. №8. С. 1274-1276.
14. Canu Boido C., Tasso B., Boido V., Sparatore F. *Farmaco*, **2003**, 58. p. 265.
15. Tlegenov R.T. *Khimiia rast syr'ia*, **2007**, 1, 49-52 (in Russ.).
16. Khakimova T.V., Ruzliakova O.A., Shavalieva G.A., Fatykhov A.A., Vasil'eva E.V., Spirikhin L.V. *Khimiia prirod. soedin.*, **2001**, 4, 301-305 (in Russ.).
17. Makhmudov U.S., Rakhimov Sh.B., Tashkhodzhaev B., Levkovich M.G., Vinogradova V.I. *Khimiia prirod. soedin.*, **2008**, 2, 165-168 (in Russ.).
18. Makhmudov U.S., Turgunov K.K., Tashkhodzhaev B., Saprykina V.A., Shakhidoitov Kh.M. *Khimiia prirod. soedin.*, **2008**, 3, 375-378 (in Russ.).
19. Marcaurelle L.A., Johannes C., Yohannes D., Tillotson B.P., Mann D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19(9), 2500-2503.
20. Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Ainabaev A.A., Turdybekov K.M., Gazaliev A.M. *Khimiia prirod. soedin.*, **2009**, 1, 56-58.
21. Kolosov M.A., Orlov V.D. *Vestn. Khar'kov. nats. univ. Khimiia*, **2005**, 13(36), 669, 39-42 (in Russ.).
22. Kolosov M.A., Orlov V.D., Vasil'eva Iu.M. *Vestn. Khar'kov. nats. univ. Khimiia*, **2006**, 14(37), 731, 69-73 (in Russ.).
23. Kolosov M.A., Orlov V.D. *Khimiia geterotsikl. soedinenii*, **2005**, 2, 292-293 (in Russ.).
24. Kurbanova M.M. *Zhurn. organ. Khimii*, **2006**, 42, 12, 1878-1879 (in Russ.).
25. Sayed H.H., Shamroukh A.H., Rashad A.E. *Acta Pharm.*, **2006**, 56, 231-244.
26. Kulakov I.V., Gazaliev A.M., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M. *Khimiia geterotsikl. soedinenii*, **2010**, 4, 618-623 (in Russ.).
27. Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Isabaeva G.M., Makhmutova A.S., Turdybekov K.M. *Khimiia geterotsikl. soedinenii*, **2009**, 7, 1075-1079 (in Russ.).
28. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1987**, 2, 1-19.
29. Rybalova T.V., Sedova V.F., Gatilov Iu.V., Shkurko O.P. *Zhurnal strukturnoi khimi*, **2002**, 43, 580-584 (in Russ.).
30. Berdinskii I.S., Petuin P.A. *Zhurn. obshch. Khimii*, **1956**, 26, 2592-2595 (in Russ.).
31. Kolla V.E., Berdinskii I.S. *Farmakologija i khimiia proizvodnykh gidrazina*, Ioshkar-Ola, **1976**, 263 p. (in Russ.).
32. Berdinskii I.S., Posiagina E.Iu., Tarasova O.P. *Khim.-farm. zhurn.*, **1990**, 4, 24-26 (in Russ.).
33. Kulakov I.V., Zhambekov Z.M., Fazylov S.D., Nurkenov O.A. *Zhurn. obshch. khimi*, **2008**, 78, 12, 2028-2032 (in Russ.).
34. Kulakov I.V. *Khimiia geterotsikl. soedinenii*, **2009**, 8, 1274-1276 (in Russ.).

### References

- Wipf P., Cunningham V. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36. p. 7819.
- Gupta R., Gupta A.K., Paul S., Kachroo P.L. *Ind. Journal of Chem. Sect. B.*, **1995**, 34, p. 151.
- Grover G.J., Dzwonczyk S., McMulltn D.M., Normadinam C.S., Moreland S.J. *Journal Cardiovasc. Pharmacol.*, **1995**, 26, p. 289.
- Deshmukh M.B., Anbhule P.V., Jadhav S.D., Mali A.R., Jagtap S.S., Deshmukh S.A. *Ind. Journal of Chem. Sect. B.*, **2007**, 46, 1545-1548.
- Saini A., Kumar S., Sandhu J.S. *Ind. Journal of Chem. Sect. B.*, **2007**, 46, 1690-1694.
- Saini A., Kumar S., Sandhu J.S. *Ind. Journal of Chem. Sect. B.*, **2007**, 46, 1886-1889.
- Ma J.J., Zang X.H., Zhou X., Wang C., Jing C.L., Li Q. *Ind. Journal of Chem. Sect. B.*, **2007**, 46, 2045-2048.
- Makaev F., Styngach E., Muntianu V., Pogrebnoi S., Rybkovskaia Z., Barba A. *Zhurn. organ. Khimii*, **2007**, 43, 10, 1518-1520 (in Russ.).
- Pathak V.N., Gupta R., Varshney B. *Ind. Journal of Chem. Sect. B.*, **2008**, 47, 434-438.
- Kundu S.K., Majee A., Hajra A. *Ind. Journal of Chem. Sect. B.*, **2009**, 48B, 408-412.
- Ramatchandiran N., Sumathi S., Buvaneswari G. *Ind. Journal of Chem. Sect. B.*, **2009**, 48, 865-867.
- Kappe C.O. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6937-6963.
- Nicolotti O., Canu Boido C., Sparatore F., Carotti A. *Farmaco*, **2002**, 57, p. 469.
- Canu Boido C., Tasso B., Boido V., Sparatore F. *Farmaco*, **2003**, 58. p. 265.
- Tlegenov R.T. *Khimiia rast syr'ia*, **2007**, 1, 49-52 (in Russ.).
- Khakimova T.V., Ruzliakova O.A., Shavalieva G.A., Fatykhov A.A., Vasil'eva E.V., Spirikhin L.V. *Khimiia prirod. soedin.*, **2001**, 4, 301-305 (in Russ.).
- Makhmudov U.S., Rakhimov Sh.B., Tashkhodzhaev B., Levkovich M.G., Vinogradova V.I. *Khimiia prirod. soedin.*, **2008**, 2, 165-168 (in Russ.).
- Makhmudov U.S., Turgunov K.K., Tashkhodzhaev B., Saprykina V.A., Shakhidoitov Kh.M. *Khimiia prirod. soedin.*, **2008**, 3, 375-378 (in Russ.).
- Marcaurelle L.A., Johannes C., Yohannes D., Tillotson B.P., Mann D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19(9), 2500-2503.
- Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Ainabaev A.A., Turdybekov K.M., Gazaliev A.M. *Khimiia prirod. soedin.*, **2009**, 1, 56-58.
- Kolosov M.A., Orlov V.D. *Vestn. Khar'kov. nats. univ. Khimiia*, **2005**, 13(36), 669, 39-42 (in Russ.).
- Kolosov M.A., Orlov V.D., Vasil'eva Iu.M. *Vestn. Khar'kov. nats. univ. Khimiia*, **2006**, 14(37), 731, 69-73 (in Russ.).
- Kolosov M.A., Orlov V.D. *Khimiia geterotsikl. soedinenii*, **2005**, 2, 292-293 (in Russ.).
- Kurbanova M.M. *Zhurn. organ. Khimii*, **2006**, 42, 12, 1878-1879 (in Russ.).
- Sayed H.H., Shamroukh A.H., Rashad A.E. *Acta Pharm.*, **2006**, 56, 231-244.
- Kulakov I.V., Gazaliev A.M., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M. *Khimiia geterotsikl. soedinenii*, **2010**, 4, 618-623 (in Russ.).
- Kulakov I.V., Nurkenov O.A., Turdybekov D.M., Isabaeva G.M., Makhmutova A.S., Turdybekov K.M. *Khimiia geterotsikl. soedinenii*, **2009**, 7, 1075-1079 (in Russ.).
- Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1987**, 2, 1-19.
- Rybalova T.V., Sedova V.F., Gatilov Iu.V., Shkurko O.P. *Zhurnal strukturnoi khimi*, **2002**, 43, 580-584 (in Russ.).
- Berdinskii I.S., Petuin P.A. *Zhurn. obshch. Khimii*, **1956**, 26, 2592-2595 (in Russ.).
- Kolla V.E., Berdinskii I.S. *Farmakologija i khimiia proizvodnykh hidrazina*, Ioshkar-Ola, **1976**, 263 p. (in Russ.).
- Berdinskii I.S., Posiagina E.Iu., Tarasova O.P. *Khim.-farm. zhurn.*, **1990**, 4, 24-26 (in Russ.).
- Kulakov I.V., Zhambekov Z.M., Fazylov S.D., Nurkenov O.A. *Zhurn. obshch. khimi*, **2008**, 78, 12, 2028-2032 (in Russ.).
- Kulakov I.V. *Khimiia geterotsikl. soedinenii*, **2009**, 8, 1274-1276 (in Russ.).

### Резюме

Үш компонентті конденсация Биджинелли реакциясы бойынша 4-арил-3,4-дигидропириимидин-2-ондар және 4-арил-3,4-дигидропириимидин-2-тиондарының алынуы, құрылымы, реакциялық қабілеттілігі мен биологиялық белсенделілігінің негізгі нәтижелері жүйеленіп корытынды жасалды.

### Summary

The attempt of ordering, generalization of a specification about getting, structure, reactionary ability and biological activity of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidine-2-ones and 4-aryl-3,4-dihydropyrimidine-2-thione, received by three-component condensation on reaction Biginelly is undertaken.