

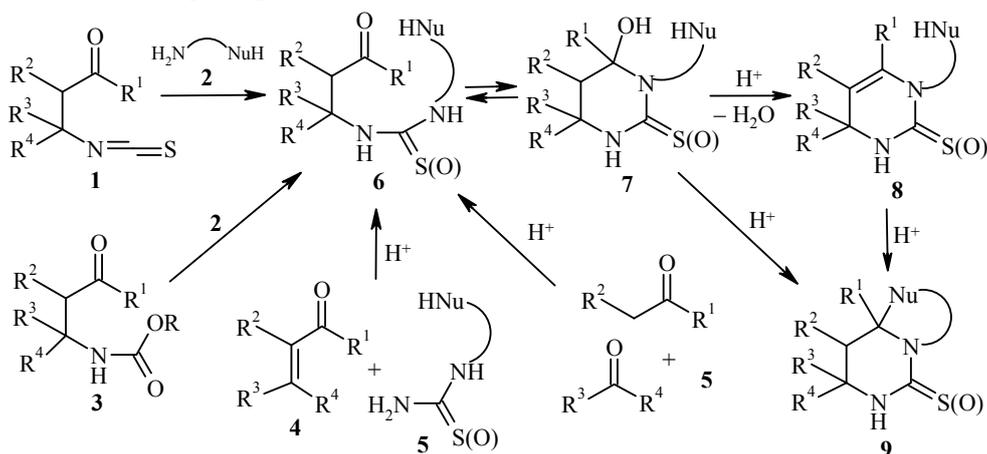
А. С. Фисюк\*

**ДОМИНО-РЕАКЦИИ  
В СИНТЕЗЕ АННЕЛИРОВАННЫХ ПО СВЯЗИ N(1)–C(6)  
ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНОВ(ТИОНОВ)  
(ОБЗОР)**

Систематизирован материал, относящийся к синтезу аннелированных по связи N(1)–C(6) тетрагидропиримидин-2(1H)-онон(тион)ов путём каскадной циклизации замещённых *N*-(3-оксоалкил)мочевин и тиомочевин. Приведены основные закономерности этого процесса.

**Ключевые слова:** *N*-(3-оксоалкил)мочевины, *N*-(3-оксоалкил)тиомочевины, аннелированные тетрагидропиримидины, домино-реакции, каскадная циклизация.

Незатухающий интерес к синтезу гидрированных производных пиримидин-2(1H)-онон(тион)ов обусловлен их заметной биологической активностью [1, 2]. Наиболее известными представителями этого класса соединений являются 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онон(тион)ы **8** [3]. Помимо реакции Биджинелли, соединения **8** и их предшественники – 6-гидрокси-тетрагидропиримидин-2(1H)-онон(тион)ы **7** – могут быть получены взаимодействием 1,3-изотиоцианатоальдегидов и кетонов **1** или *N*-(3-оксоалкил)карбаматов **3** с аминами **2** [4, 5], взаимодействием  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений **4** с мочевины или тиомочевины **5** [6, 7] и другими способами [6, 8–10]. В кислых средах пиримидины **7**, **8** способны вступать в реакцию как (тио)уреидоалкилирующие реагенты, присоединяя нуклеофил по положению 6 гетероцикла [7, 11].

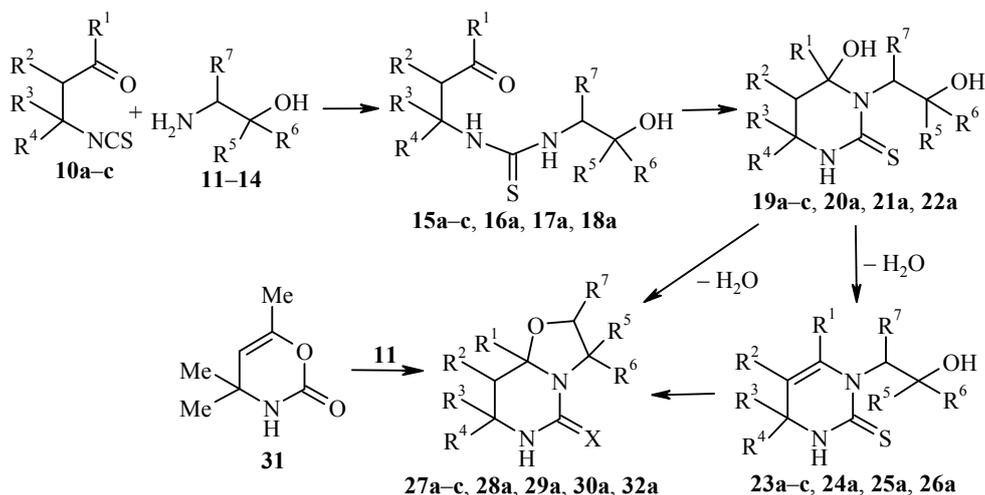


Как синтез, так и реакции соединений **7**, **8** с нуклеофилами протекают в одних и тех же условиях. Поэтому использование в качестве исходных соединений аминов **2** или мочевины **5**, содержащих в молекуле второй нуклеофильный центр, может привести к каскаду циклизаций с образованием аннелированных пиримидинов **9**.

Целью настоящего обзора является систематизация и анализ литературного материала с середины прошлого века по настоящее время, касающегося методов синтеза аннелированных по связи N(1)–C(6) тетрагидропиримидин-2(1*H*)-онов(тионов) **9** путём каскадной циклизации *N*-(3-оксоалкил)мочевин и тиомочевин **5**. С помощью такого подхода получено значительное число би- и полициклических соединений. В то же время работы, обобщающие материал в этой области, представлены лишь одним обзором, опубликованным в материалах конференции [12] и посвящённым домино-реакциям в синтезе пиримидо[6,1-*a*]изохинолинов и пиримидо[6,1-*a*]-β-карболинов.

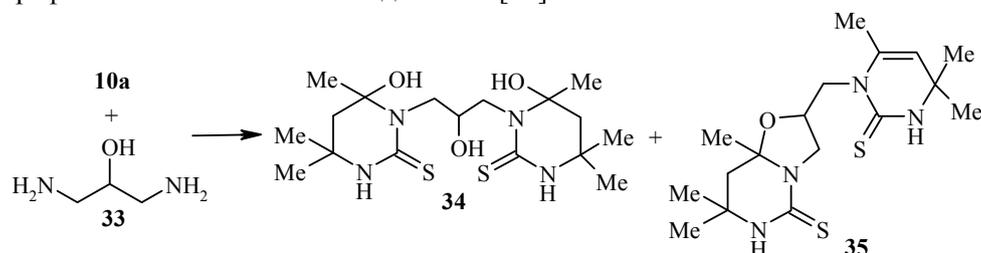
### [1,3]Оксазоло[3,2-*c*]пиримидины

Взаимодействие аминспиртов **11–14** с 1,3-изотиоцианатокарбонильными соединениями **10** приводит к образованию *N*-(3-оксоалкил)тиомочевин **15–18**, спонтанно циклизующихся в 6-гидрокситетрагидропиримидин-2(1*H*)-тионы **19–22**, которые в случае проведения реакции при комнатной или пониженной температуре могут быть выделены. Впервые эта реакция была осуществлена ещё в 1948 г. [13]. Авторы сообщали, что взаимодействие изотиоцианатокетона **10a** с аминоэтанолом **11** в воде при нагревании в присутствии кислоты приводит к дигидропиримидин-2-тиону **23a**. Из реакционной среды был выделен промежуточный продукт, которому было ошибочно приписано строение тиомочевины **15a**. Позднее было установлено [14], что промежуточным продуктом является тетрагидропиримидинтион **19a**. При нагревании в этаноле или бензоле он количественно превращается в оксазоло[3,2-*c*]пиримидин **27a**. Было установлено, что нагревание изотиоцианатокетонов **10a–c** и аминспиртов **11–14** в толуоле или ксилоле [14], этаноле [15], воде [16], метаноле при pH ~2 [17] приводит к гексагидро-5*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*c*]пиримидин-5-тионам **27a–c**, **28–30 a**.

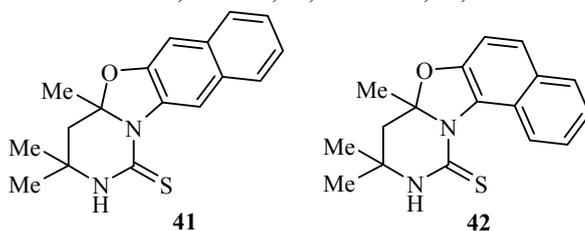
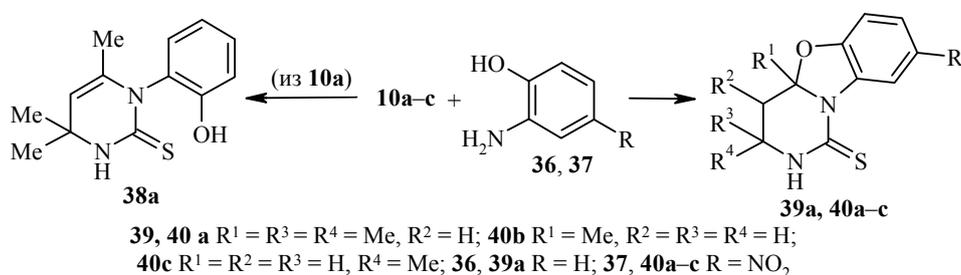


**27a–c**, **28a**, **29a**, **30a** X = S, **32a** X = O; **a** R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **b** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H;  
**c** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Me; **11**, **15**, **19**, **23**, **27**, **32** R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = R<sup>7</sup> = H;  
**12**, **16**, **20**, **24**, **28** R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = Ph; **13**, **17**, **21**, **25**, **29** R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = Me, R<sup>7</sup> = Ph;  
**14**, **18**, **22**, **26**, **30** R<sup>5</sup> = Me, R<sup>6</sup> = H, R<sup>7</sup> = Ph

В работе [15] сообщалось, что при нагревании 4,4,6-триметил-3,4-дигидро-2*H*-1,3-оксазин-2-она (**31**) с 2-аминоэтанолом (**11**) образуется гексагидро-5*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*c*]пиримидин-5-он (**32a**). Реакцией 1,3-диаминопропанола **33** с изотиоцианатокетоном **10a** был получен кристаллический продукт **34** с выходом 25%. Образующийся в результате его циклизации оксазоло[3,2-*c*]пиримидин **35** был выделен из оставшейся реакционной смеси хроматографией на силикагеле с выходом 40% [18].



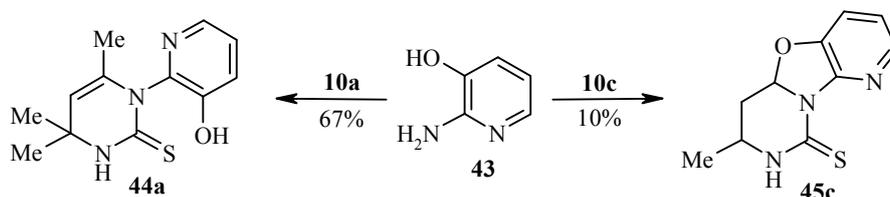
*o*-Аминофенолы **36**, **37** реагируют с 1,3-изотиоцианатокетонами **10a–c** аналогично аминспиртам **11–14** [14, 16, 18]. Так, нагревание соединений **10a** и **36** в ксилоле [14] приводит к образованию 3,3,4*a*-триметил-2,3,4,4*a*-тетрагидро-1*H*-пиримидо[6,1-*b*][1,3]бензоксазол-1-тиона (**39a**) с выходом 95%. Так же как и с аминспиртами, глубина протекания реакции зависит от pH среды. При нагревании этих соединений в метаноле при pH ~4.3 в течение 8 ч был получен 1-(2-гидроксифенил)-4,4,6-триметил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тион (**38a**) с выходом 40%, а при pH ~1.0 основным продуктом реакции оказалось соединение **39a** [17]. Реакцией изотиоцианатов **10a,b** с 2-амино-4-нитрофенолом (**37**) в метаноле при pH ~4.0 были получены нитропроизводные **40a,b**. Синтез соединения **40c** осуществлён [19] конденсацией альдегида **10c** с нитроаминофенолом **37** на силикагеле при действии микроволнового излучения.



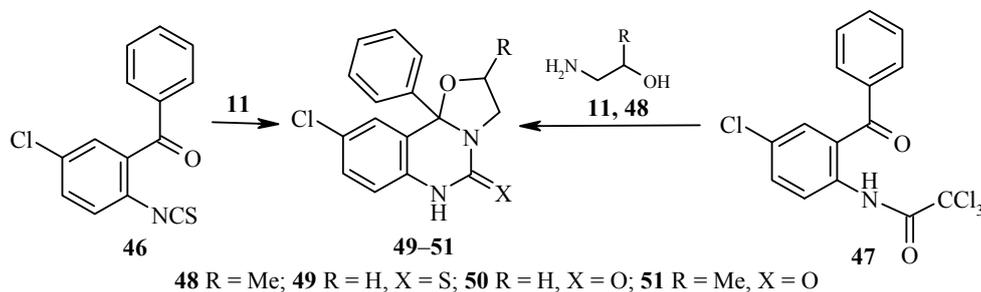
Конденсацией изотиоцианатокетона **10a** с 3-амино-2-нафтолом и 1-амино-2-нафтолом были получены оксазолопиримидин-2-тионы **41** и **42** соответственно [18].

Регионаправленность реакции аминспиртов с изотиоцианатокетонами зависит и от строения 3-оксоалкильной цепи предшественника **10**. Так, при взаимодействии 2-амино-3-гидроксипиридина **43** с изо-

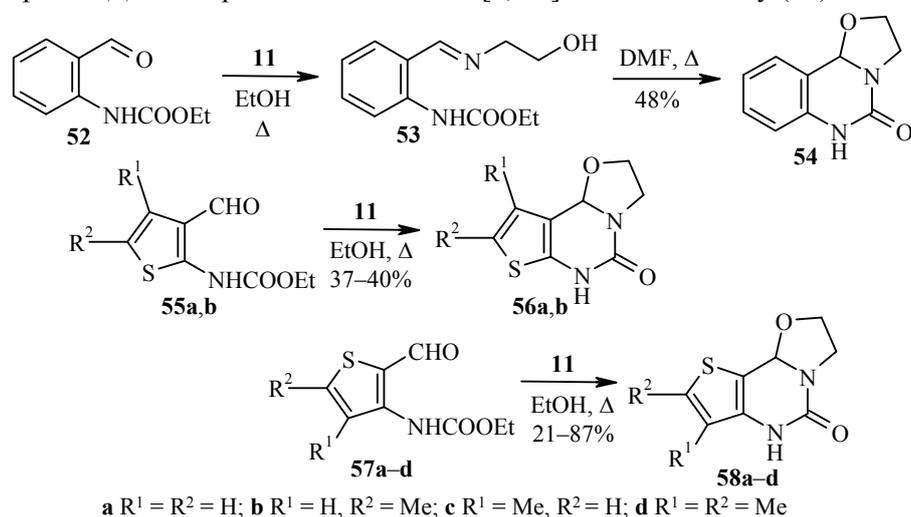
тиоцианатокетоном **10a** при кипячении в метаноле был получен дигидропиримидин **44a**, в то время как с изотиоцианатоальдегидом **10c** оксазоло[3,2-*c*]пиримидин-9-тион **45c** образуется уже при комнатной температуре [20].



Аналогичным образом из (2-изотиоцианато-5-хлорфенил)(фенил)метанона (**46**) [21] и *N*-(2-бензоил-4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорацетамида (**47**) [22] получены бензоаннелированные производные оксазоло[3,2-*c*]пиримидин-5-онов-тионов) **49–51**.

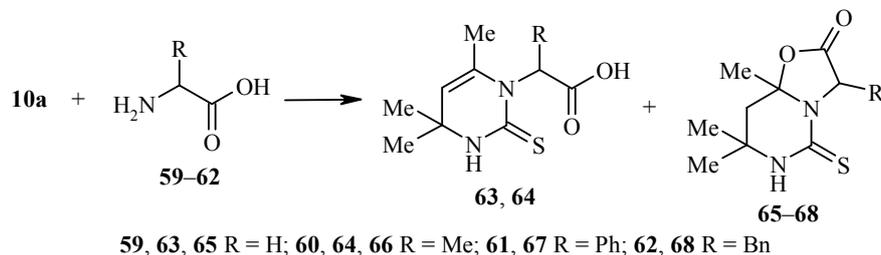


Для синтеза тиенопиримидинов **56a,b**, **58a–d** использованы карбаматы **55a,b**, **57a–d** [23]. В этой же работе было показано, что при взаимодействии аминок спирта с формильными производными **52**, **55**, **57** промежуточными продуктами являются имины. Так, при нагревании этил(2-формилфенил)карбамата (**52**) и моноэтаноламина в спирте был получен имин **53**, последующее нагревание которого в ДМФА приводило к оксазоло[3,2-*c*]хиназолин-5-ону (**54**).

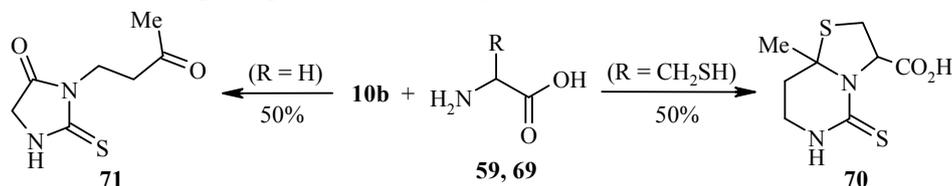


Конденсация изотиоцианатокетона **10a** с глицином (**59**) и аланином (**60**) в воде впервые была реализована ещё в 1950 г. [24]. Сообщалось, что её продуктами являются (4,4,6-триметил-2-тиоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил)-уксусные кислоты **63**, **64**. Более поздние исследования [25] показывают, что реакция глицина и изотиоцианатокетона **10a** в гексаноле приводит к смеси

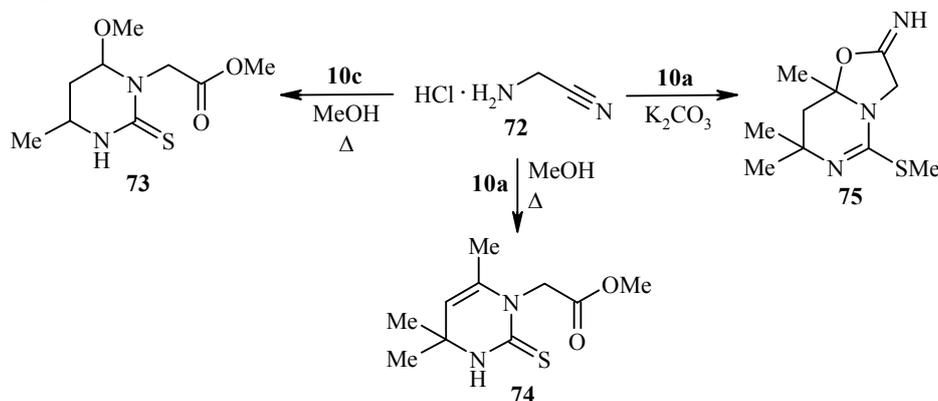
кислоты **63** и лактона **65** в соотношении 1:9. Эти же результаты были получены при проведении реакции в спирте [26]. Более устойчивые лактоны **66–68**, полученные из  $\alpha$ -замещённых аминокислот – аланина (**60**), фенилаланина (**61**) и фенилглицина (**62**) – были выделены в чистом виде с выходами 60–81% [26].



Иначе протекает реакция 4-изотиоцианатобутанона-2 (**10b**) с глицином. Она приводит к образованию тиогидантоина **71**. Такое направление реакции авторы [27] объясняют отсутствием стерических препятствий в  $\beta$ -положении изотиоцианатокетона **10b**. В то же время в случае реакции цистеина (**69**) с соединением **10b** тиогидантоин не образуется [16], основным продуктом является тиазоло[3,2-*c*]пиримидин-3-карбоновая кислота (**70**).

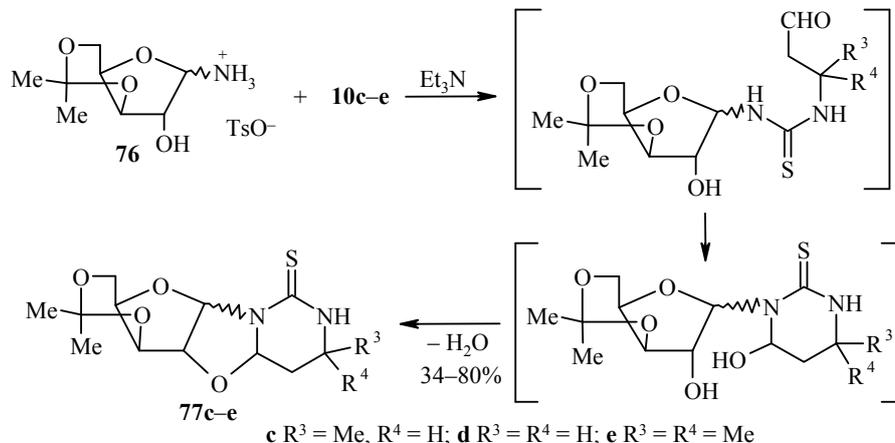


В работе [20] было изучено взаимодействие гидрохлорида  $\alpha$ -аминоацетонитрила с  $\beta$ -изотиоцианатокетонами и показано, что нагревание соединений **10a, c** и **72** в метаноле приводит к эфирам **73** и **74**. В то же время при проведении реакции в присутствии карбоната калия получен бициклический продукт **75** с выходом 30%.



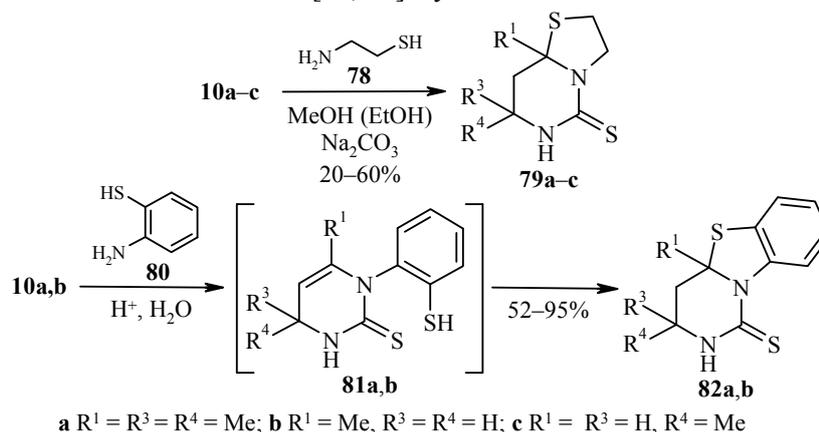
В серии работ Шуталева было изучено взаимодействие гликозиламинов с изотиоцианатоальдегидами **10c–e**. Сообщалось, что образующиеся в результате этой реакции 4-гидрокси-3-рибофуранозилгексагидропиримидин-2-тионы [28–30], а также 4-гидрокси-3-ксилофуранозилгексагидропиримидин-2-тионы [31, 32], имеющие в сахарном остатке гидроксильную группу, способны в результате внутримолекулярной дегидратации превращаться в соответствующие циклонуклеозиды. В качестве примера такого превращения ниже представлено взаимодействие 3,5-*O*-изопропилиденксилофуранозиламина (**76**) с

соединениями **10c–e**, приводящее к 4,2'-ангидро-4-гидрокси-3-(3',5'-*O*-изопропилиден- $\alpha$ -D-ксилофуранозил)гексагидропиримидин-2-тионам **77c–e**.



### [1,3]Тиазоло[3,2-*c*]пиримидины

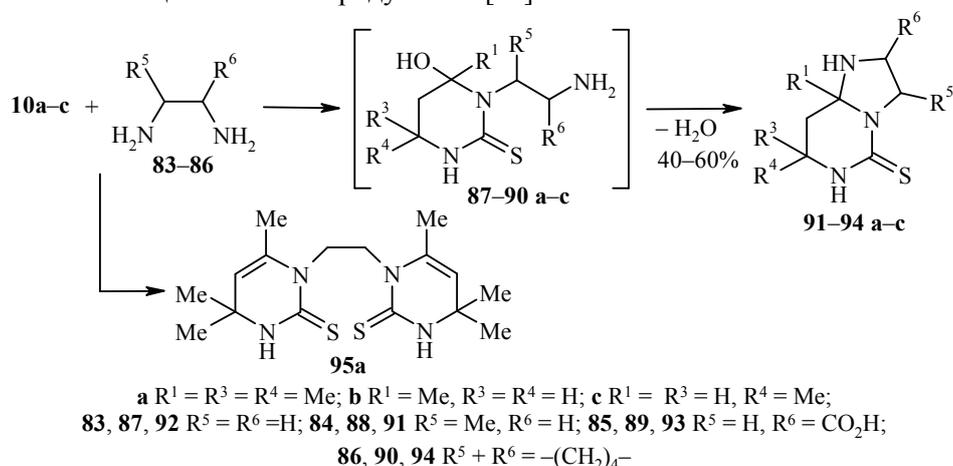
2-Аминоэтилтиол (**78**) реагирует с изотиоцианатокарбонильными соединениями **10a–c** аналогично аминспиртам, образуя гексагидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*c*]пиримидин-5-тионы **79a–c** при нагревании в этаноле [15, 16] или метаноле в присутствии карбоната натрия [20]. В работе [33] сообщалось, что реакция изотиоцианатокетона **10a** с 2-аминотиофенолом (**80**) в воде в условиях кислотного катализа приводит к образованию кристаллического продукта, которому была ошибочно приписана структура 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тиона **81a**. Позднее было установлено, что при нагревании в ксилоле образуется продукт, имеющий строение 3,3,4а-триметил-2,3,4,4а-тетрагидро-1*H*-пиримидо[6,1-*b*][1,3]бензотиазол-1-тиона (**82a**) [14]. [1,3]Тиазоло[3,2-*c*]пиримидины **82a,b** были получены также при нагревании соединений **80** и **10a,b** в метаноле или этаноле [16, 17] в условиях кислотного катализа.



### Имидазо[1,2-*c*]пиримидины

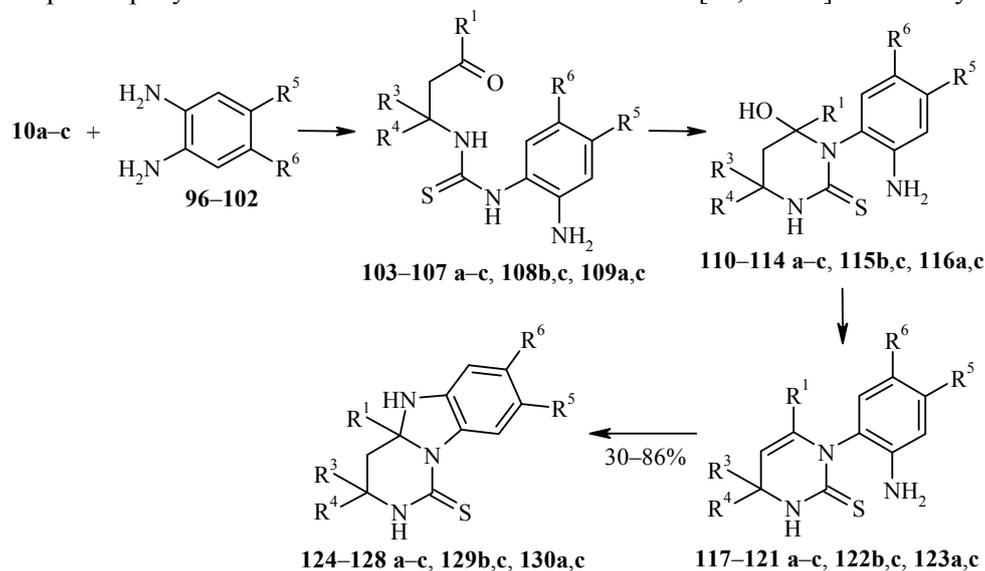
Взаимодействие изотиоцианатокетона **10a** с этилендиамином (**83**) впервые изучено в работе [14]. Было показано, что в зависимости от молярного соотношения компонентов при нагревании в ксилоле образуется гексагидроими-

дазо[1,2-*c*]пиримидин-5(1*H*)-тион (**92a**) или соединение **95a**. При проведении реакции в метаноле при комнатной температуре образовывался гидроксипиримидин **87a**, а при нагревании с каталитическим количеством серной кислоты – бициклический продукт **92a** [34].



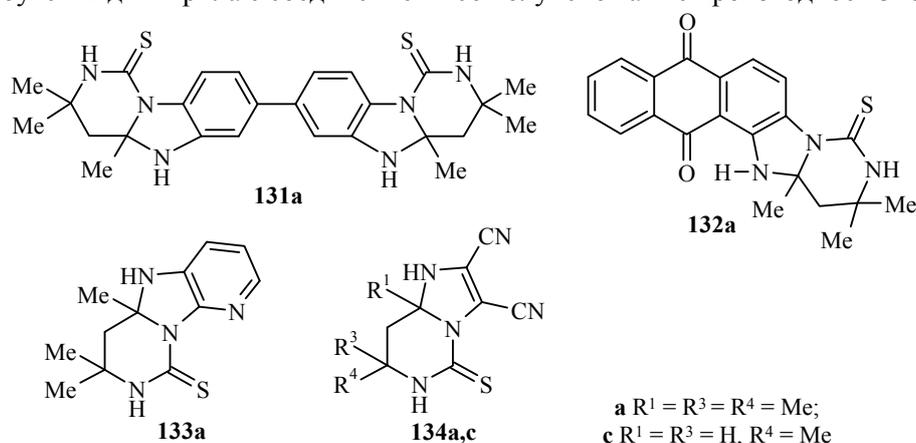
Аналогичным образом при нагревании соединений **10a,b** и **83–85** в этаноле или метаноле были получены имидазопиримидины **91b**, **92a** и **93a** [15, 34, 19]. Реакция изотиоцианата **10a** и циклогексан-1,2-диамина (**86**) привела к образованию соединения **94a** уже при комнатной температуре, тогда как в случае соединения **10c** для получения бициклических продуктов **94c** потребовалось нагревание и кислотный катализ [18].

Нагреванием изотиоцианатокарбонильных соединений **10a–c** с *o*-фенилендиаминными **96–102** в ксилоле в отсутствие катализатора [14] или в метиловом спирте в присутствии каталитических количеств кислот [17, 34–40] были полу-

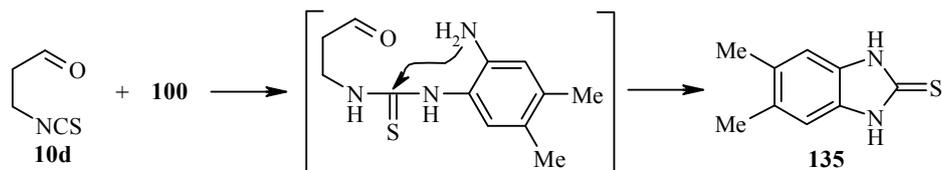


чены 3,4,4a,5-тетрагидропиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-тионы **126–130**. При проведении реакции при комнатной температуре были выделены промежуточные соединения **104b** [39], **110a** [17], **112a** [36], **113a** [37], **119a** [36] или их смеси **111a** и **125a** [34]. Взаимодействие несимметричных *o*-фенилендиаминов **97–99**, **101**, **102** с изотиоцианатокетонами **10a,b** привело к получению 8- или 7-замещённых 3,4,4a,5-тетрагидропиримидо[1,6-*a*]бензимидазол-1(2*H*)-тионов **125–127 a,b** ( $R^6 = \text{NO}_2, \text{Bz}, \text{CO}_2\text{H}$ ) или **129b**, **130a** ( $R^5 = \text{Me}, \text{Cl}$ ). Получение одного из возможных изомеров авторы работ [17, 37, 39] объясняли тем, что образование тиомочевин **103–109 a,b** происходит в результате реакции более нуклеофильной (основной) аминогруппы *o*-фенилендиамина с NCS группой изотиоцианата **10a,b**.

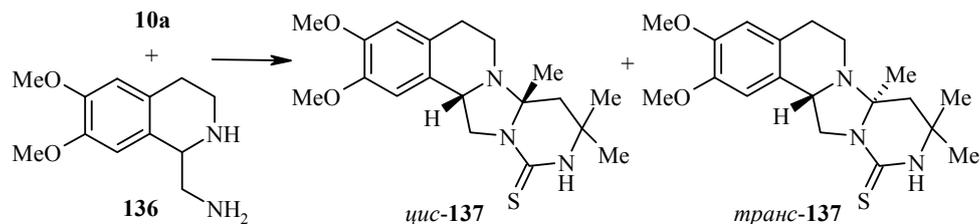
Аналогичным образом с изотиоцианатокетонильным соединением **10a** реагируют бифенил-3,3',4,4'-тетрамин [20], 1,2-диаминоантра-9,10-хинон [34], 2,3-диаминопиридин [39] и (2*Z*)-2,3-диаминобутен-2-динитрил [18], при этом образуются продукты **131–134 a** соответственно. В реакции (2*Z*)-2,3-диаминобутен-2-динитрила с соединением **10c** получено также производное **134c**.



В то же время при взаимодействии изотиоцианатоальдегида **10d** с фенилендиамином **100** единственным продуктом реакции, выделенным с выходом 10%, оказался 5,6-диметилбензимидазол-(1*H*)-тион **135** [38].

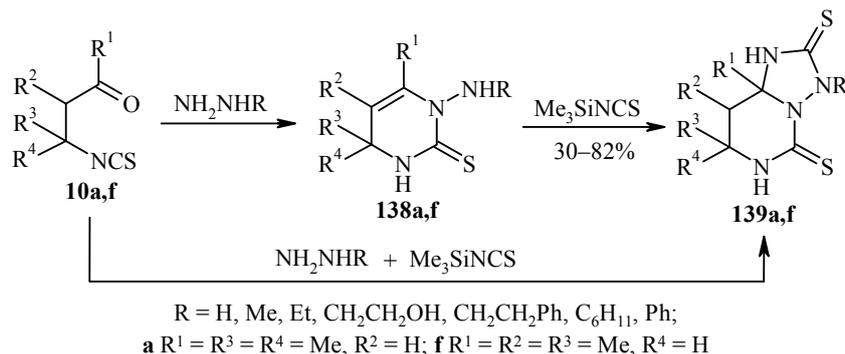


Нагреванием изотиоцианатокетона **10a** и [(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил]амин (**136**) в толуоле получена смесь диастереомеров *цис*-**137** и *транс*-**137** в соотношении 17:83, из которой был выделен преобладающий диастереомер *транс*-**137** с выходом 23% [41].

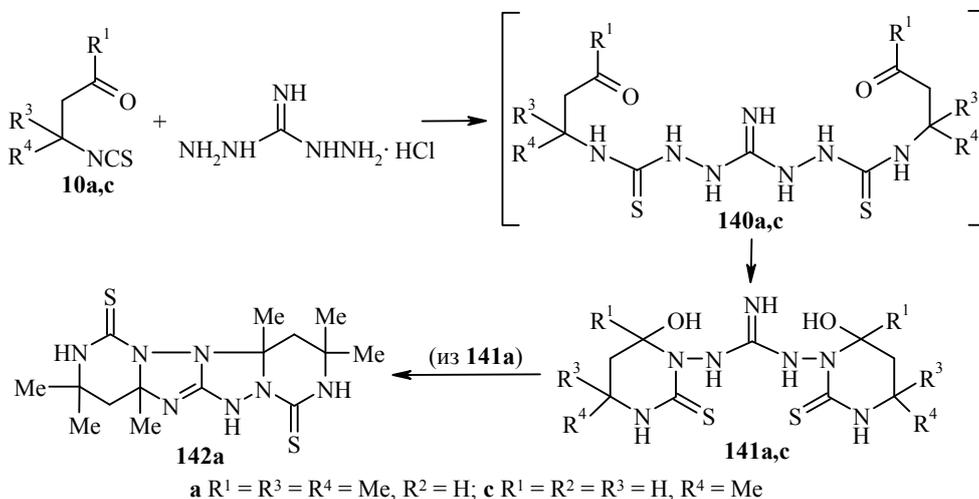


## [1,2,4]Триазоло[1,5-с]пиримидины

При изучении взаимодействия 4-изотиоцианато-4-метилпентан-2-она (**10a**) с монозамещёнными гидразинами в сильноокислой среде с невысокими выходом был выделен [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин **139a**. Бициклическое соединение **139** могло быть получено только из двух молекул изотиоцианатокетона **10a**, одна из которых являлась поставщиком роданистоводородной кислоты. Авторы работы [42] в качестве источника роданистоводородной кислоты предложили использовать триметилсилилизотиоцианат, что привело к увеличению выхода продуктов **139**. Соединения **139a,f** также синтезированы действием на дигидропиримидины **138a,f** триметилсилилизотиоцианата.



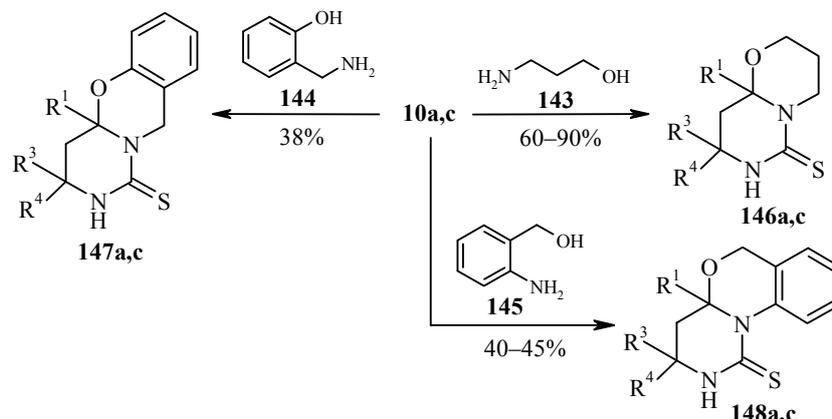
Реакция изотиоцианатокетона **10a** с гидрохлоридом диаминогуанидина привела к образованию тетрациклического продукта **142a** с выходом 35%. В то же время при взаимодействии гидрохлорида диаминогуанидина и альдегида **10c** было выделено лишь соединение **141c**, выход которого составил 38% [18].



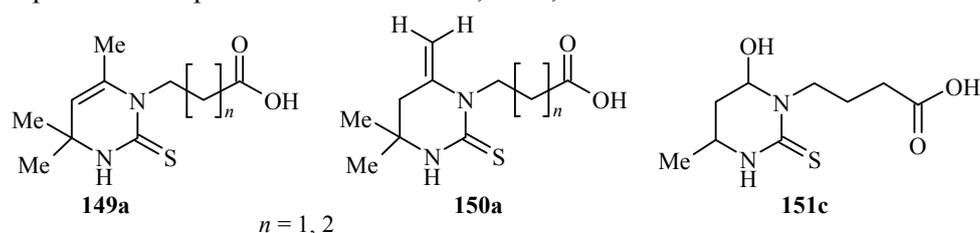
## Пиримидо[6,1-*b*][1,3]оксазины

Аналогично 1,2-аминспиртам с изотиоцианатокетонными соединениями реагируют 1,3-аминспирты. При нагревании 3-аминопропанола (**143**) с соединениями **10a,c** в ксилоле [14], метиловом или этиловом спиртах [16, 34] образуются пиримидо[6,1-*b*][1,3]оксазин-6-тионы **146a** [14, 34] и **146c** [16].

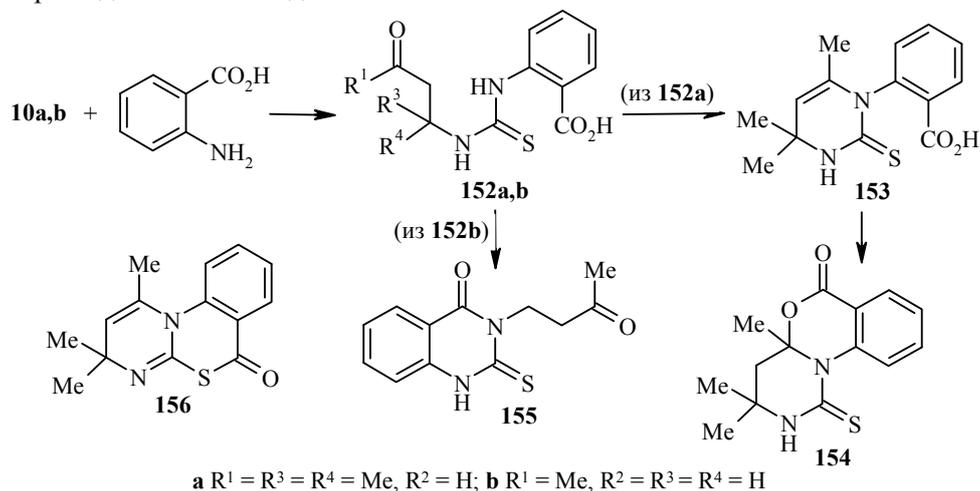
Реакция с 2-(аминометил)фенолом (**144**) и (2-аминофенил)метанолом (**145**) приводит к соответствующим бензопроизводным **147a,c** и **148a,c** [14, 20].



В отличие от  $\alpha$ -аминокислот, дигидропиридины, образующиеся в результате взаимодействия изотиоцианатокарбонильных соединений **10a,c** с  $\beta$ -аланином [26] или 4-аминобутановой кислотой [26, 20], менее склонны к замыканию второго цикла. В этом случае реакция останавливается на стадии образования карбоновых кислот **149a**, **150a**, **151c**.

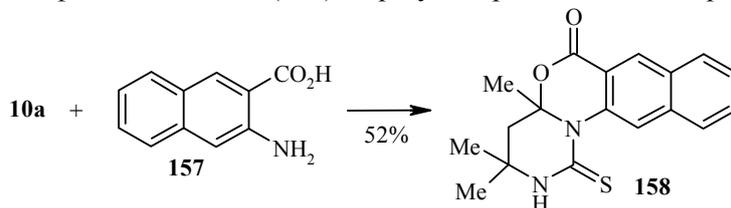


В работе [24] сообщалось, что при взаимодействии 4-изотиоцианато-4-метилпентан-2-она (**10a**) с антралиловой кислотой образуется 3,4-дигидропиримидин **153** с выходом 59%.



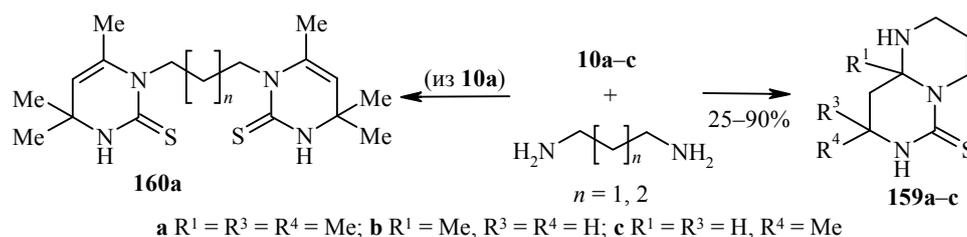
Несколько позже продукту взаимодействия этих соединений было приписано строение пиримидо[1,2-*a*][3,1]бензотиазин-6-она **156** [43]. И лишь в работах [25, 44] было установлено, что в результате этой реакции образуется тетрагидро-1*H*,6*H*-пиримидо[1,6-*a*][3,1]бензоксазин-6-он **154**. В то же время реакция антралиловой кислоты с 4-изотиоцианатобутан-2-оном (**10b**) идёт по

другому направлению с образованием производного 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-она **155** [27]. Различия в регионаправленности реакции авторы объясняют стерическими факторами. Аналогично антралиновой кислоте при нагревании в метаноле [18] с изотиоцианатокетоном **10a** реагирует 3-амино-2-нафтольная кислота (**157**), образуя тетрациклический продукт **158**.

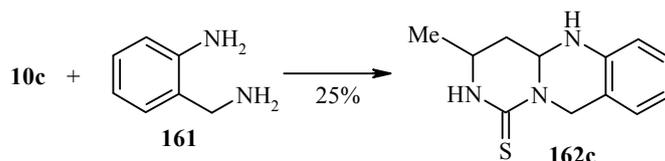


### Пиримидо[1,6-*a*]пиримидины

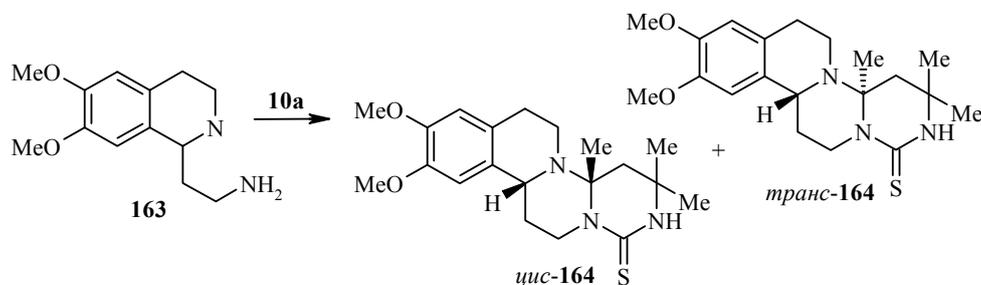
Регионаправленность взаимодействия изотиоцианатокарбонильных соединений **10a–c** с 1,3-диаминопропаном зависит от соотношения реагентов. Если диамин берётся в избытке, то основными продуктами оказываются октагидро-6*H*-пиримидо[1,6-*a*]пиримидин-6-тионы **159a–c** [14–16]. В случае недостатка 1,3-диамина реакция соединения **10a** приводит к бис-пиримидинам **160a** [14]. При использовании 1,4-диаминобутана было получено только соединение **160a** ( $n = 2$ ) [36, 38].



Бензопроизводное пиримидо[1,6-*a*]пиримидина **162c** образуется при нагревании изотиоцианата **10c** и (2-аминобензил)амин (**161**) в метаноле [20].

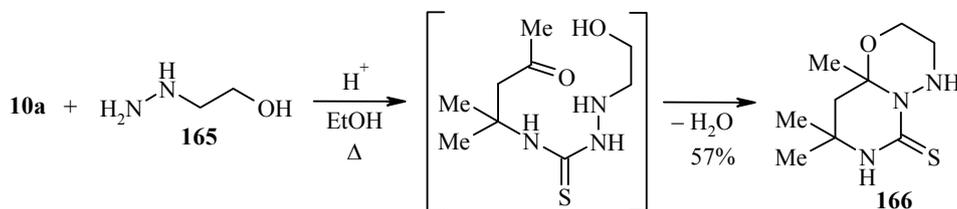


Реакция [2-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)этил]амин (**163**) с соединением **10a** приводит к диастереомерам *цис*-**164** и *транс*-**164** в отношении 7:3, выделенных с выходами 20 и 10% соответственно.

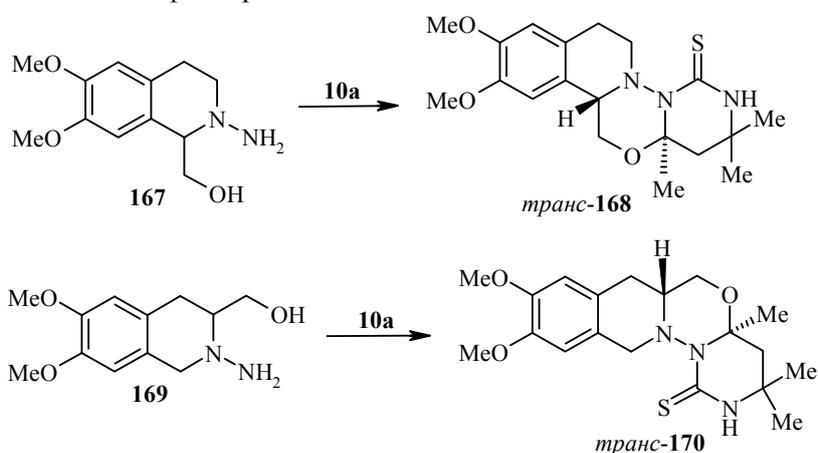


### Пиримидо[6,1-*b*][1,3,4]оксадиазины

В работе [42] было показано, что реакция 4-изотиоцианато-4-метилпентан-2-она (**10a**) с 2-гидразиноэтанолом (**165**) в условиях кислотного катализа приводит к пиримидо[6,1-*b*][1,3,4]оксадиазин-6-тиону **166**.



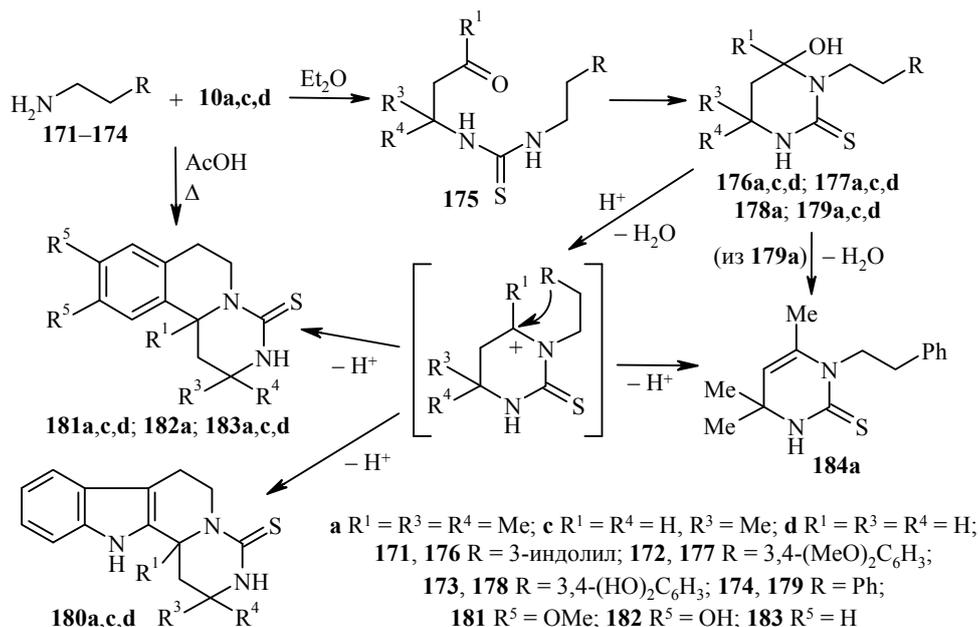
Реакция гидразиноспиртов **167** и **169** [41] с изотиоцианатом **10a** была использована для синтеза гетероциклов *транс*-**168** и *транс*-**170**, выделенных с выходами 21 и 22%. Соответствующие *цис*-изомеры в продуктах этих реакций не были зафиксированы.



### Пиримидо[6,1-*a*]изохинолины и пиримидо[6,1-*a*]-β-карболины

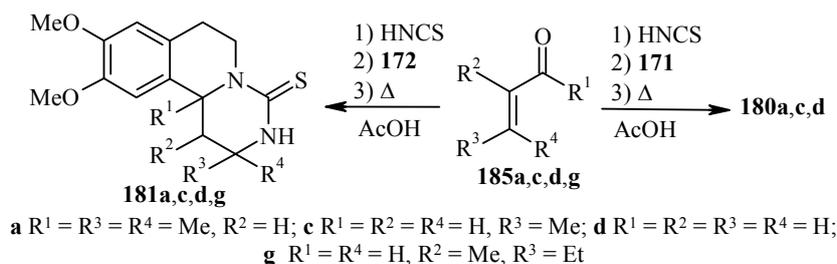
Первые публикации по синтезу пиримидо[6,1-*a*]изохинолинов **181–183** и пиримидо[6,1-*a*]-β-карболинов **180** на основе β-изотиоцианатокарбонильных соединений **10** относятся к 2003 г. [45, 46]. Синтез соединений **180–182** осуществлён тремя методами. Реакцией 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединений **10a,c,d** с арилэтиламинами **171–173** в эфире были получены *N*-(3-оксоалкил)-*N'*-(2-арилэтил)тиомочевины **175**, спонтанно циклизующиеся в реакционной среде в 6-гидрокси-пиримидинтионы **176a,c,d**, **177a,c,d**, **178a** и **179a,c,d**.

Было показано, что соединения **176a,c,d** и **177a**, **178a** при нагревании в течение 3 ч в уксусной кислоте, а соединения **179a,c,d** в течение 2 ч в 85% фосфорной кислоте подвергаются внутримолекулярному амидоалкилированию (точнее, тиoureидоалкилированию), превращаясь в 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионы **181a**, **182a**, **183a,c,d** и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]-β-карболин-4(1*H*)-тионы **180a,c,d**. Выходы продуктов циклизации **180**, **181**, **183** в пересчёте на исходный амин составляли 19–73% (метод А). Образование соединений **181a,c**, **182a** и **180a,c**



происходило также при нагревании смесей арилэтиламинов **171–173** с 1,3-изотиоцианатокарбонильными соединениями **10a,c** в уксусной кислоте. В этом случае в реакционной среде протекала каскадная циклизация первоначально образующихся тиомочевин **175**, приводящая к соединениям **181a,c**, **182a** и **180a,c** с выходами 44–93% (метод В).

С целью упрощения синтеза соединений **180**, **181** была разработана ещё одна методика, в которой исходные 1,3-изотиоцианатокарбонильные соединения **10** получали *in situ*. Последовательным действием на  $\alpha,\beta$ -непредельные альдегиды и кетоны **185a,c,d,g** роданистоводородной кислоты (которую генерировали в реакционной среде из KNCS и  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) в уксусной кислоте, а затем аминами **171**, **172** были синтезированы соединения **181a,c,d,g** и **180a,c,d** с выходами 21–64% (метод С).



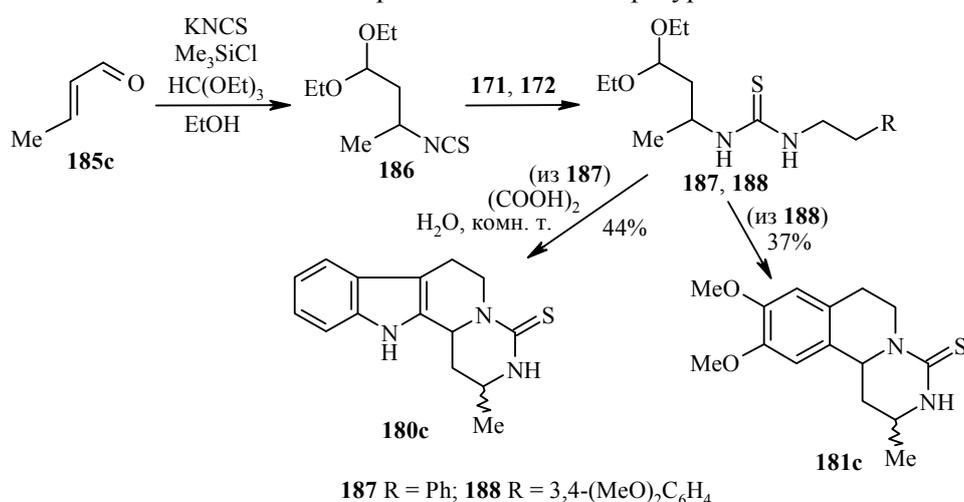
Лучшие результаты были получены при конденсации изотиоцианатокарбонильных соединений **10** и амина **172**. Выход соединения **181a**, полученного методами А, В и С составил 73, 84 и 64% соответственно (суммарный выход на двух стадиях в пересчёте на амин **172**).

Необходимо отметить, что на замыкание изохинолинового цикла существенное влияние оказывают электронные свойства ароматического ядра арилэтильного фрагмента [47]. Так, соединение **179a**, не содержащее донорных заместителей в ароматическом кольце, при нагревании в уксусной кислоте в течение 3 ч не циклизуется, а подвергается дегидратации, превращаясь в 4,4,6-триметил-1-(2-фенилэтил)-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тион **184a**.

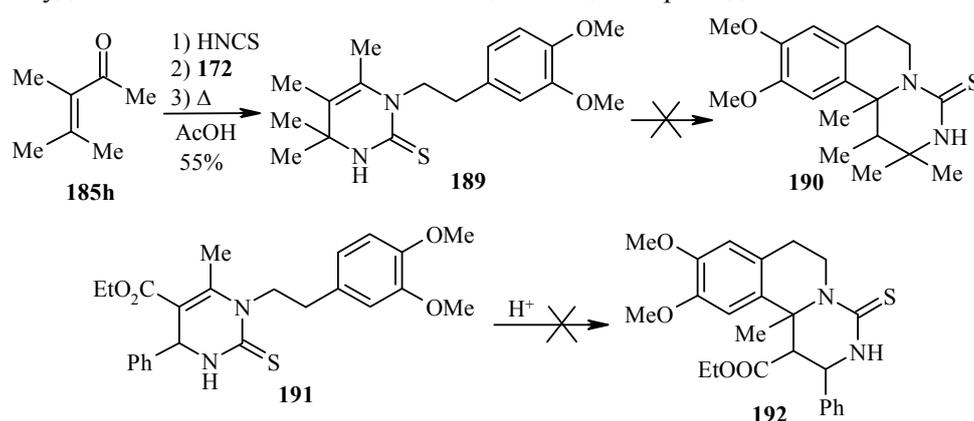
Не подвергаются циклизации в этих условиях также соединения **179a,c,d**. Осуществить замыкание цикла в соединениях **179a,c,d** удалось только при нагревании в 85% фосфорной кислоте в течение 2 ч, выходы составили 19, 22 и 50% соответственно.

Заместители в положениях 5 и 6 пиримидинового цикла также оказывают влияние при формировании хинолинового или  $\beta$ -карболинового циклов соединений **180–183**.

Соединения **180c** и **181c**, образование которых протекает через пиримидины, не содержащие в положениях 5 и 6 алкильных заместителей, могут быть получены в очень мягких условиях. В работе [48] реакцией 3-изотиоцианатоацеталей и арилэтиламинов были получены тиомочевины **187**, **188**. Каскадная циклизация соединений **187**, **188** протекает уже при обработке их водной щавелевой кислотой при комнатной температуре.



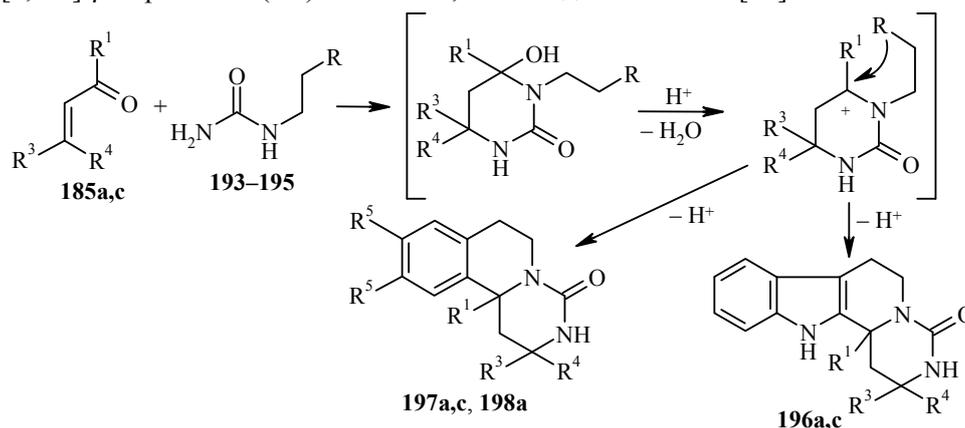
В то же время при действии на  $\alpha,\beta$ -непредельный кетон **185h** роданистоводородной кислотой, а затем амином **172** (растворитель AcOH, кипячение в течение 3 ч) образования изохинолинового цикла не происходило [47]. Реакция приводила лишь к 3,4-дигидро-2(1*H*)-пиримидинтиону **189**. Неудачной также оказалась попытка циклизации пиримидина **191**.



Получить из соединений **189** и **191** соответствующие пиримидоизохинолинтионы **190** и **192** не удалось ни путём более длительного нагревания в AcOH (10 ч), ни заменой кислоты на трифторуксусную или фосфорную.

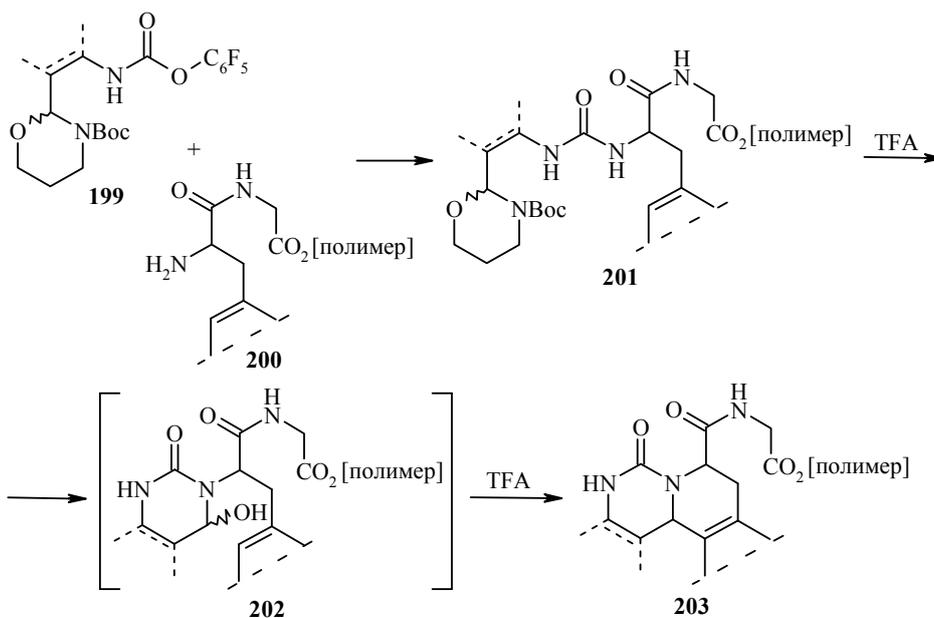
Таким образом, формированию изохинолинового цикла мешают стерические препятствия вызванные заместителями в положениях 5 и 6 дигидропиридинов **189** и **191**. В то время как соединения **180–183a** и **181g**, содержащие лишь один заместитель в положениях 1 или 11b, этим методом могут быть получены.

В работе [49] показано, что нагревание мезитилоксида **185a** или кротонowego альдегида **185c** с мочевины **193–195** в спирте в слабокислой среде приводит к получению соединений 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо-[6,1-*a*]изохинолин-4-онов **197a,c**, **198a** и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо-[6,1-*a*]-β-карболин-4(1*H*)-онов **196a,c** с выходами 63–94% [49].



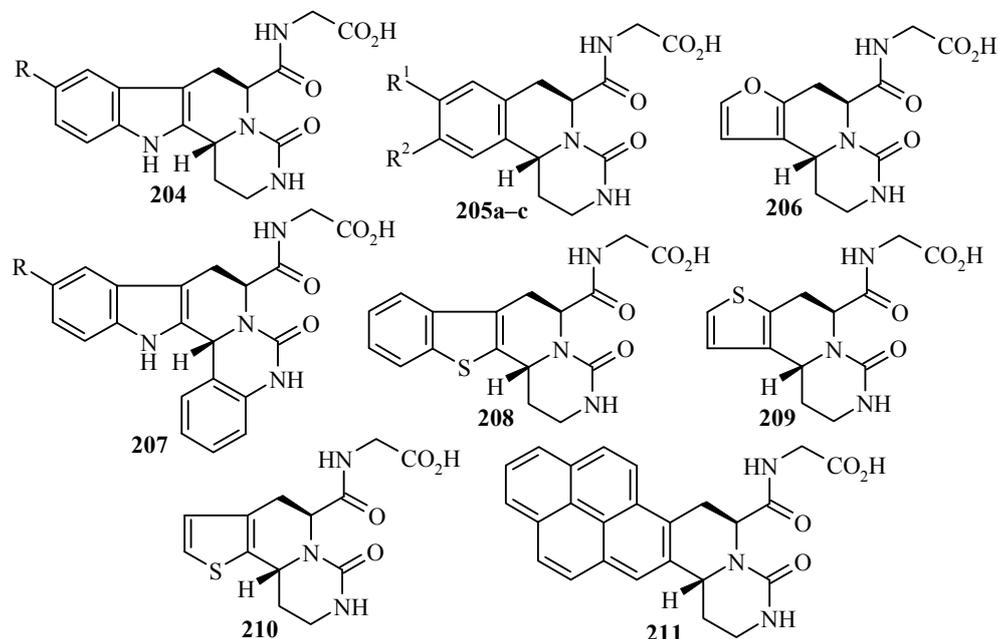
**193** R = 3-индолил; **194** R = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **195** R = 3,4-(HO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **197** R<sup>5</sup> = MeO;  
**198** R<sup>5</sup> = OH; **a** R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me; **c** R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me

Тремя годами позже в работе [50] сообщалось о твёрдофазном синтезе три-, тетра- и пентациклических соединений, представленном как "новая *N*-карбамилминиевая реакция Пикте–Шпенглера". *N*-(3-Оксоалкил)карбаматы **199**, содержащие *N*-Boc-1,3-оксазинановую защиту формильной группы, вводили в реакцию с дипептидом **200**, закреплённым на смоле. После обработки образующейся таким образом мочевины **201** трифторуксусной кисло-



той последовательно протекало удаление защитной группировки, замыкание пиримидинового цикла и внутримолекулярное амидоалкилирование образующегося интермедиата **202**, приводящее к образованию соединения **203**.

Такой подход обеспечил синтез соединений **204–211** с высокой чистотой и энантиомерным избытком, превышающим 95%.



**204, 207** R = H, F, Br; **205 a** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H; **c** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OMe

### Особенности циклизации *N*-(3-оксоалкил)замещённых мочевин и тиомочевин

Таким образом, домино-реакции достаточно интенсивно используются в синтезе различных аннелированных пиримидинов, позволяют получать сложные гетероциклические соединения на основе доступных предшественников.

В основе этого подхода лежит каскадная циклизация *N*-(3-оксоалкил)-замещённых мочевин и тиомочевин, приводящая на первом этапе к образованию 6-гидрокситетрагидропиримиди-2(1*H*)-онов(тионов). В результате такой циклизации образуется новый реакционный центр, который вступает во внутримолекулярную реакцию амидоалкилирования с образованием аннелированного пиримидина. Анализ литературных данных показывает, что такие процессы в ряду гомологов и аналогов *N*-(3-оксоалкил)замещённых мочевин и тиомочевин протекают не всегда однозначно. Их направленность, выход продуктов в ряде случаев существенно зависят от строения исходного соединения, влияние которого на протекание реакций не обсуждалось.

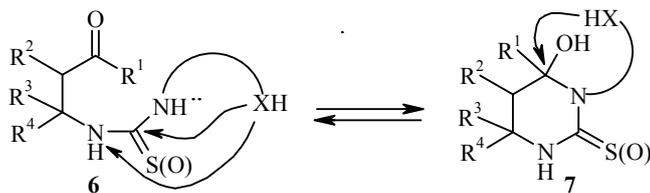
В соответствии с классификацией Болдуина [51] замыкание пиримидинового цикла (6-*экзо-триг*), а также пяти- и шестичленных гетероциклов (5- и 6-*экзо-тет*), образующихся на следующей стадии, являются процессами благоприятными. Тем не менее, накопление заместителей в алкильной цепи, соединяющей две реагирующие группы, существенно сказывается на устойчивости циклической и цепной форм. При изучении положения кольчато-цепного таутомерного равновесия 6-гидрокси-пиримидин-2-тионов и *N*-(3-оксо-

алкил)тиомочевин [52] было показано, что увеличение эффективного объёма заместителей в  $\beta$ -положении по отношению к карбонильной группе ( $R^3$  и  $R^4$ ) приводит к увеличению стабильности циклической формы. Аналогичное влияние заместителей отмечено для подобных шестичленных гетероциклических систем [53, 54] и пятичленных гетероциклов [55].

Для объяснения эффекта ускоренной циклизации полизамещённых бифункциональных соединений ранее была предложена термодинамическая концепция [56], основанная на сравнении энтальпии и энтропии для линейных и циклических структур. В ряду замещённых гексанов и циклогексанов обнаружено, что при наличии алкильных заместителей в цикле имеется меньше скошенных несвязанных взаимодействий, чем у соединений с открытыми цепями. Это означает, что энтальпийные факторы в большей степени благоприятствуют циклизации замещённой цепи по сравнению с незамещённой.

Разветвления ограничивают внутреннее вращение, чем понижают энтропию соединений с открытой цепью, но не могут существенно изменить энтропию циклических соединений, имеющих меньшую свободу внутреннего вращения. Т. е. энтропийный фактор также способствует циклизации полизамещённых структур. Особенно циклизацию облегчают геминальные группы, поэтому такой эффект часто называют *гем*-диметильным, или эффектом Торпа–Ингольда [57].

Наоборот, увеличение эффективного объёма заместителей в  $\alpha$ -положении по отношению к карбонилу ( $R^1$  и  $R^2$ ), а также объёма заместителя при атоме азота N(1) уменьшает стабильность циклической формы вследствие стерических препятствий, возникающих на стадии замыкания кольца.



Замыкание пиримидинового цикла в результате атаки атома азота уреидного(тиоуреидного) фрагмента молекулы по карбонилу и последующая реакция (тио)уреидоалкилирования, приводящая к образованию аннелированного по положению C(6)–N(1) пиримидина, не является единственным возможным путём превращения полифункциональных соединений **6**, **7**. В результате атаки функциональной группы XH по атому углерода или азота тиоуреидного фрагмента раскрытой формы **6** может формироваться другой гетероцикл. Реализация этих альтернативных путей превращения соединений **6**, **7** должна зависеть от устойчивости цепной и циклической форм, и, следовательно, от природы и наличия заместителей  $R^1$ – $R^4$ .

Эти данные хорошо коррелируют с экспериментальными результатами, ранее не нашедшими удовлетворительного объяснения. Например, становится понятным, почему реакции изотиоцианатокетонов **10b,d** (в отличие от соединения **10a**) с глицином, антраниловой кислотой и фенилендиамином не приводят к производным пиримидина [16, 27], а образуют продукты **71**, **155** и **135**. Легко объяснить повышенную устойчивость лактонов **66–68**, полученных конденсацией изотиоцианатокетона **10a** и замещённых  $\alpha$ -аминокислот, в отличие от глицина [26]. Вклад заместителей в устойчивость линейной и циклической формы не является единственным фактором, влияющим на направления цикли-

зации замещённых *N*-(3-оксоалкил)мочевин(тиомочевин). Следует также учитывать другие факторы, которые в ряде случаев являются определяющими при образовании бициклической системы, такие как стерические препятствия [47], возникающие при образовании второго цикла (соединения **189–192**), размер циклической системы (соединения **149–151, 160**) [26], прочностью связи C(6)–Nu.

Необходимо отметить, что возможности каскадной циклизации *N*-(3-оксоалкил)мочевин(тиомочевин) для синтеза аннелированных по связи N(1)–C(6) пиримидинов реализованы далеко не полностью. Многие пиримидины были получены при изучении реакционной способности 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединений, взаимодействие которых с аминами, содержащими в молекуле второй нуклеофильный центр, приводило к каскаду циклизаций. Использование других стратегий синтеза предшественников, содержащих нужный набор функциональных групп и заместителей, приведёт к изменению методологии и выявлению новых возможностей получения аннелированных по связи N(1)–C(6) пиримидинов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 11-03-00338а).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. О. Карпе, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 879 (2000).
2. С. О. Карпе, in *Multicomponent Reactions*, J. Zhu, H. Bienaymé (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
3. Л. Титце, Г. Браше, К. Герике, *Домино-реакции в органическом синтезе*, Бинном. Лаборатория знаний, Москва, 2010. [L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gerike, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.]
4. S. M. Sondhi, N. Singh, S. Rajvanshi, *Monatsh. Chem.*, **135**, 119 (2004).
5. M. Sugiyama, T. Sakamoto, H. Fukumi, *Heterocycles*, **29**, 1317 (1989).
6. W. Wendelin, K. Schermanz, J. Kerbl, *Monatsh. Chem.*, **114**, 717 (1983).
7. H. Petersen, *Synthesis*, 243 (1973).
8. Е. Л. Ханина, Д. Х. Муцениеце, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 452 (1984). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **20**, 431 (1984).]
9. J. Mirek, T. A. Holak, *Chem. Scr.*, **22**, 133 (1983).
10. H. Tanino, T. Nakata, T. Kaneko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2818 (1977).
11. Л. А. Игнатова, А. Д. Шуталев, М. Г. Пагаев, Б. В. Унковский, *ХГС*, 234 (1988). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **24**, 197 (1988).]
12. А. С. Фисюк, А. Ю. Муканов, в кн. *Азотсодержащие гетероциклы. Сборник трудов 3-й Международной конференции "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов"*, ICSPF, Москва, 2006, т. 1, с. 468.
13. R. A. Mathes, F. D. Stewart, F. Swedish, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1452 (1948).
14. G. Zigeuner, W. B. Lintschinger, A. Fuchsgruber, K. Kollmann, *Monatsh. Chem.*, **107**, 171 (1976).
15. H. Singh, S. Kumar, *Heterocycles*, **22**, 2505 (1984).
16. H. Singh, S. Kumar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 261 (1987).
17. R. K. Sahu, A. Magan, B. Gupta, S. M. Sondhi, R. C. Srimal, G. K. Patnaik, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **88**, 45 (1994).
18. S. M. Sondhi, S. Jain, A. D. Dwivedi, R. Shukla, R. Raghbir, *Indian J. Chem., Sect. B*, **47**, 136 (2008).
19. S. M. Sondhi, N. Singh, M. Johar, A. Kumar, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 6158 (2005).
20. S. M. Sondhi, R. N. Goyal, A. M. Lahoti, N. Singh, R. Shukla, R. Raghbir, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 3185 (2005).
21. P. Richter, O. Morgenstern, *Pharmazie*, **37**, 379 (1982).
22. M. Yamamoto, H. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2135 (1981).
23. M. Sugiyama, T. Sakamoto, H. Fukumi, *Heterocycles*, **29**, 1317 (1989).

24. R. A. Mathes, F. D. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1879 (1950).
25. G. Zigeuner, K. Kollmann, W. B. Lintschinger, A. Fuchsgruber, *Monatsh. Chem.*, **107**, 183 (1976).
26. С. И. Филимонов, Ж. В. Чиркова, И. Г. Абрамов, А. С. Шашков, С. И. Фирганг, Г. А. Сташина, *Известия вузов. Химия и хим. технология*, **53**, 83 (2010).
27. H. Singh, S. Kumar, *Tetrahedron*, **43**, 2177 (1987).
28. А. Д. Шуталев, Л. А. Игнатова, Б. В. Унковский, *ХГС*, 548 (1984). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **20**, 447 (1984).]
29. А. Д. Шуталев, Л. А. Игнатова, Б. В. Унковский, *ХГС*, 852 (1985). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **21**, 711 (1985).]
30. А. Д. Шуталев, Л. А. Игнатова, Б. В. Унковский, *ХГС*, 1652 (1986). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **22**, 1336 (1986).]
31. А. Д. Шуталев, Л. А. Игнатова, Б. В. Унковский, *ХГС*, 279 (1990). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **26**, 243 (1990).]
32. А. Д. Шуталев, Л. А. Игнатова, *ХГС*, 1252 (1993). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **29**, 1070 (1993).]
33. R. A. Mathes, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1747 (1953).
34. S. M. Sondhi, R. P. Verma, N. Singhal, V. K. Sharma, R. Shukla, G. K. Patnaik, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **118**, 7 (1996).
35. S. M. Sondhi, R. P. Verma, V. K. Sharma, N. Singhal, J. L. Kraus, M. Camplo, J.-C. Chermann, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **122**, 215 (1997).
36. S. M. Sondhi, V. K. Sharma, R. P. Verma, N. Singhal, R. Shukla, R. Raghbir, M. P. Dubey, *Synthesis*, 878 (1999).
37. S. M. Sondhi, M. Johar, S. Rajvanshi, S. G. Dastidar, R. Shukla, R. Raghbir, J. W. Lown, *Aust. J. Chem.*, **54**, 69 (2001).
38. S. M. Sondhi, S. Rajvanshi, M. Johar, N. Bharti, A. Azam, A. K. Singh, *Eur. J. Med. Chem.*, **37**, 835 (2002).
39. S. M. Sondhi, M. Johar, R. Shukla, R. Raghbir, N. Bharti, A. Azam, *Aust. J. Chem.*, **54**, 461 (2001).
40. R. Sahu, S. M. Sondhi, B. Gupta., *Talanta*, **42**, 401 (1995).
41. E. Vigoczki, A. Hetenyi, L. Lazar, F. Fulop, *ARKIVOC*, xii, 8 (2009).
42. R. Neidlein, W.-D. Ober, *Monatsh. Chem.*, **107**, 1241 (1976).
43. N. Gill, N. K. Ralhan, H. S. Sachdev, K. S. Narang, *J. Org. Chem.*, **26**, 966 (1961).
44. G. Zigeuner, K. Schweiger, M. Baier, A. Fuchsgruber, *Monatsh. Chem.*, **109**, 113 (1978).
45. А. С. Фисюк, А. Ю. Муканов, *Вестн. Омского ун-та*, 28 (2003).
46. А. С. Фисюк, А. Ю. Муканов, *ХГС*, 307 (2003). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **39**, 277 (2003).]
47. A. S. Fisyuk, A. Y. Mukanov, N. V. Poendaev, *Mol. Diversity*, **14**, 455 (2010).
48. А. С. Фисюк, А. Ю. Муканов, *Журн. орган. химии*, **42**, 1291 (2006).
49. A. S. Fisyuk, A. Yu. Mukanov, E. Yu. Novikova, *Mendeleev Commun.*, 278 (2003).
50. F. Diness, J. Beyer, M. Meldal, *Chem.–Eur. J.*, **12**, 8056 (2006).
51. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 734 (1976).
52. Б. В. Унковский, Л. А. Игнатова, М. А. Зайцева, *ХГС*, 889 (1969). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **5**, 662 (1969).]
53. А. С. Фисюк, Б. В. Унковский, А. С. Московкин, И. В. Мирошниченко, М. Я. Ботников, *ХГС*, 985 (1992). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **28**, 823 (1992).]
54. A. S. Fisyuk, N. V. Poendaev, *Targets Heterocycl. Syst.*, **5**, 271 (2001).
55. A. H. Koedjikov, P. M. Ivanov, I. G. Pojarlieff, *ARKIVOC*, xii, 44 (2001).
56. N. L. Allinger, V. Zalkow, *J. Org. Chem.*, **25**, 701 (1960).
57. R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.*, **107**, 1080 (1915).

Омский государственный университет  
им. Ф. М. Достоевского,  
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия  
e-mail: fisyuk@chemomsu.ru

Поступило 5.02.2012