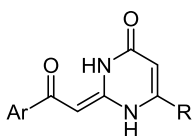


Синтез и особенности превращений 2-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов

Аркадий А. Яволовский¹, Лидия В. Грищук¹, Юрий Э. Иванов¹,
Сергей М. Плужник-Гладырь^{1*}, Герберт Л. Камалов¹

¹ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины,
Львосторфская дорога, 86, Одесса 65080, Украина; e-mail: sergey_pluzhnik@ukr.net

Поступило 22.01.2019
Принято 15.02.2019



Рассмотрены методы синтеза и особенности превращений 2-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов в реакциях нуклеофильного и электрофильного замещения, а также в сопутствующих им процессах: кислотном расщеплении, изомеризации и деструкции диазинового цикла.

Ключевые слова: пиримидины, кислотное расщепление, механохимическая активация, нуклеофильное и электрофильное замещение, сульфидное сжатие.

2-(2-Оксо-2-арилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-оны **1** и их производные – это группа полифункциональных гетероциклов, которые принято рассматривать как азоаналоги 1,3-дикарбонильных соединений (рис. 1), имеющих строение енаминкетонов, находящихся в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров.¹

Благодаря разнообразию химических превращений, эти соединения оказались весьма эффективными при получении широкого спектра новых, а также аналогов труднодоступных гетероциклических остовов, представляющих интерес в качестве искусственных фоточувствительных систем,^{2,3} полупродуктов органического синтеза⁴ и биологически активных соединений.⁵

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщить результаты исследований (с 1977 по 2018 г.) методов синтеза и превращений 2-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов **1**, обусловленных их специфическим строением. Первые сведения о

синтезе этих соединений появились в 1977 г., удобный способ их получения с использованием доступных реагентов был разработан только одиннадцать лет спустя, а их химические превращения начали изучаться уже после 2004 г. Тем не менее после 2012 г. по этой тематике работала только группа авторов настоящей обзорной статьи. Надеемся, что список приведенной литературы является исчерпывающим.

Первые способы синтеза^{6,7} соединений **1** (не нашедшие в дальнейшем практического применения) заключались в селективном бензоилировании 2,3,6-триметилпиримидин-4-она (**2**) либо в замещении нитрильной группы 2-циано-3,6-триметилпиримидин-4-она (**3**) ацетофеноном в щелочной среде. В последнем случае авторы⁷ не приводят выхода конечного продукта (схема 1).

Схема 1

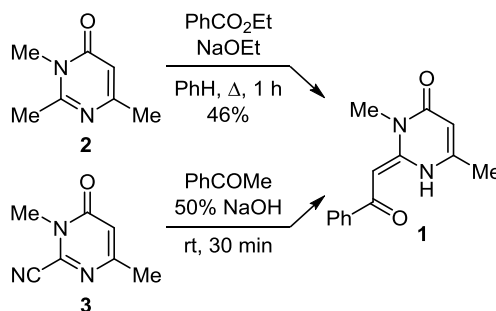
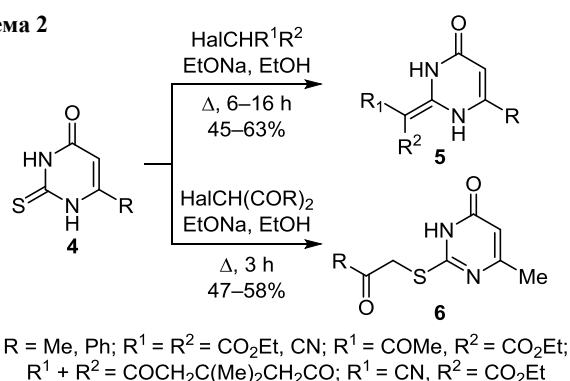


Рисунок 1. Строение 2-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов (**1**).

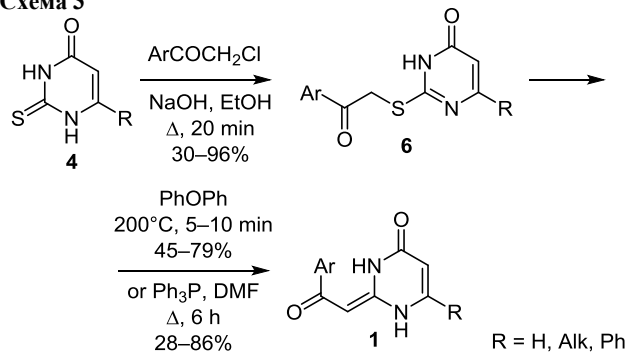
Один из наиболее эффективных методов синтеза β -дикарбонильных соединений, и особенно их азо-аналогов,⁸ получил название "реакция сульфидного сжатия". Необходимым условием осуществления этой реакции является способность исходных α -оксо(имино)-алкил- β -оксоалкилсульфидов под действием оснований и (или) нагревания к образованию циклического (эписульфидного) интермедиата с последующей экструзией атома серы. Отщеплению серы также способствуют повышенная температура и соединения трехвалентного фосфора.⁸ Использование этого подхода позволяет из 2-тиоурацилов **4** и галогенидов малонового, ацетоуксусного, циануксусного эфиров, а также малонитрила и димедона в одну стадию синтезировать⁹ дизамещенные 2-метиленпиримидины **5** (схема 2).

Схема 2



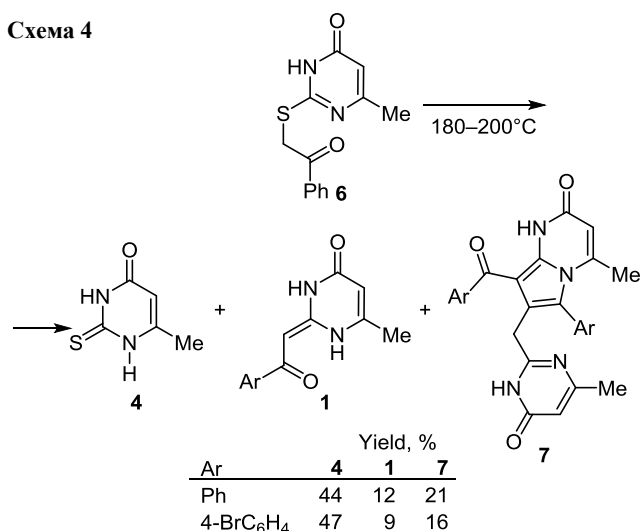
Во избежание образования побочных продуктов реакции с малонитрилом и циануксусным эфиром проводились без добавления EtONa. Взаимодействием с 2-галоген-1,3-дикетонами 2-тиоурацилы **4** (схема 2) образуют продукты расщепления связи C–C – соединения **6**.⁹ В свою очередь, для десульфуризации 2-(ароилметилсульфанил)пиримидинов **6** необходимы более жесткие условия¹ (схема 3). Понизить температуру реакции можно с помощью трифенилфосфина.^{10,11}

Схема 3



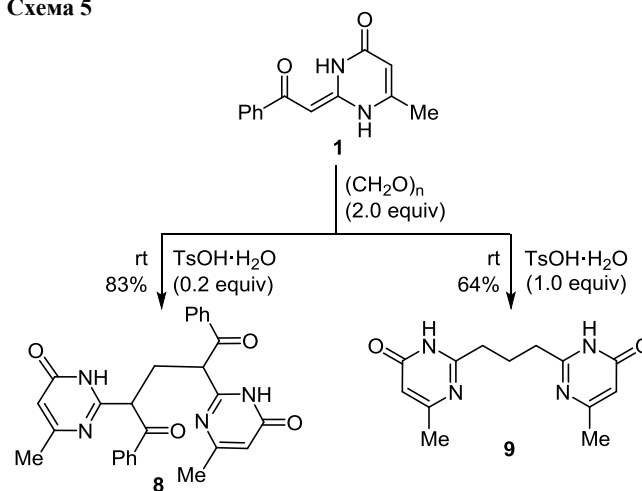
При термолитизе 2-бензоилтиопиримидинов **6** в отсутствие растворителя основным компонентом расплава оказался 6-метил-2-тиоурацил **4** (схема 4).¹¹ При этом также были выделены соответствующие алкилиденпиримидины **1** и производные пирроло[1,2-*a*]пиримидина **7**.

Схема 4



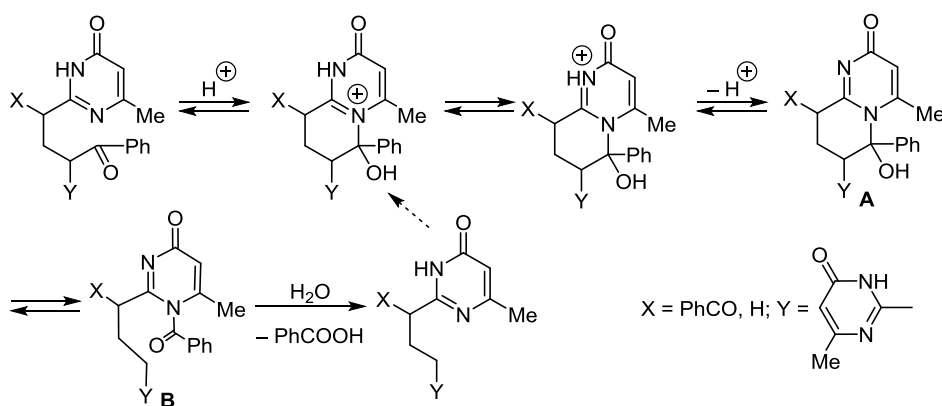
Известно всего несколько примеров превращений соединений **1** по механизму электрофильного замещения: алкилирование, азосочетание, бромирование, нитрозирование. Наиболее подробно изучена реакция с альдегидами.¹² При механохимической активации реагентов и комнатной температуре соединение **1** (R = Me, Ar = Ph) взаимодействует с параформом в соотношении 2:1. Изменяя количество толуолсульфокислоты, в результате оказалось возможным получить как биспроизводное **8**, так и симметрично замещенный пропан **9** (схема 5).¹²

Схема 5



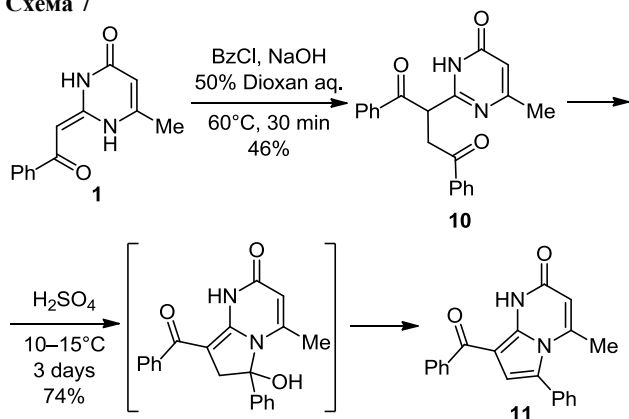
По мнению авторов цитируемой работы,¹² легкость трансформации биспиримидина **8** в соединение **9** обусловлена, с одной стороны, кислотным катализом последовательных стадий присоединения атома азота гетероцикла к бензоильной группе (схема 6). С другой стороны, напряженность шестичленных тетраэдрических промежуточных продуктов **A** должна облегчить разрыв связи C–C с образованием *N*-бензоилпроизводных **B**, последующий гидролиз которых приводит к продуктам кислотного расщепления – бензойной кислоте и монобензоильному интермедиату (X = PhCO) и после второго цикла превращений к соединению **9** (X = H).

Схема 6



Таким образом, в обсуждаемом процессе пиримидиновый цикл играет роль своеобразного промотора, способствующего разрыву связи С–бензоил. Можно отметить, что предложенный механизм имеет много общего с так называемым имидазольным катализом. Косвенным образом в пользу образования циклических интермедиатов свидетельствуют превращения, которые приведены на схеме 7. Дикетон **10**, полученный алкилированием соединения **1** α -бромацетофеноном, образует пиррол **11** в результате дегидратации под действием концентрированной H_2SO_4 .¹¹

Схема 7



В отличие от реакции с параформом, соединение **1** взаимодействует с ароматическими и гетероароматическими альдегидами в соотношении 1:1. При этом характер конечных продуктов зависит от природы заместителя в молекуле альдегида (схема 8).¹² Конденсация соединения **1** с бензальдегидом, *n*-бромбензальдегидом, никотиновым альдегидом и фурфуролом приводит к ненасыщенным кетонам **12**, а с нитробензальдегидами – к *транс*-2-стирилпиримидинам **13**.

Выявлено,¹³ что реакция азосочетания 2-(2-оксо-2-арилэтилиден)пиримидинов **1** с солями фенилдиазония сопровождается изомеризацией образующихся азосоединений **14** в фенилгидразоны **15** (схема 9).

Аналогично рассмотренным выше примерам электрофильного замещения реакции бромирования и нитрозирования соединений **1** проходят по экзоциклической метиновой группе. Полученные соединения оказались удобными синтонами для образования новых гетеро-

Схема 8

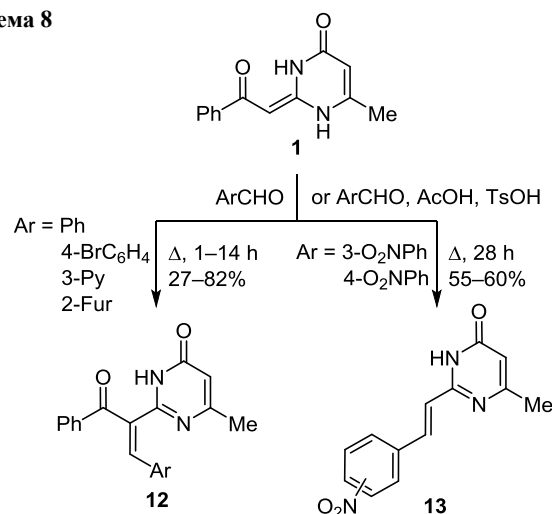
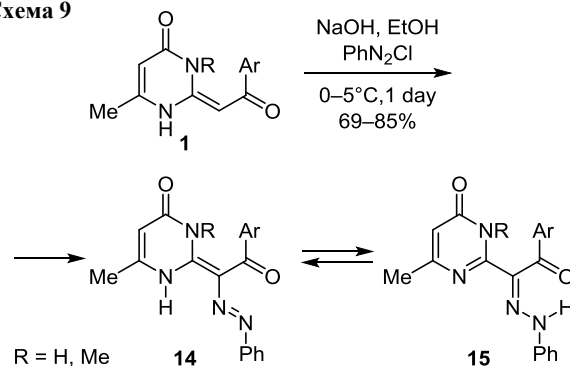


Схема 9



циклических систем, содержащих пиримидиновый и азольные циклы (схемы 10 и 11). Бромиды без выделения вводили в реакции с избытком тиомочевини,¹⁰ в результате которых образовались аминотиазолы **16**. Кетооксим **17** был использован для синтеза ряда 3-*N*-оксидов имидазола **18**, замещенных по положениям 1, 4, и 5 имидазольного цикла (схема 10). Для превращения оксима в имидазол использовалась смесь параформа и соответствующего монозамещенного амина (метиламина, этаноламина, глицина и β -аланина).¹⁴

Исследована возможность использования производных 2-алкилпиримидинов **19**, содержащих в α -положении боковой цепи активированную иминогруппу, в реакциях образования связей N–S (схема 11).^{15,16} Установ-

Схема 10

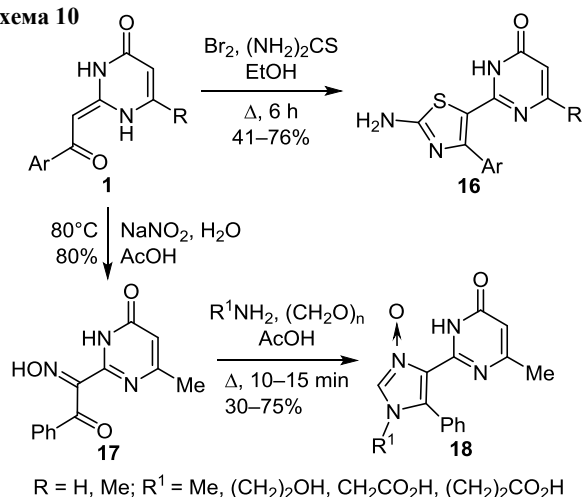
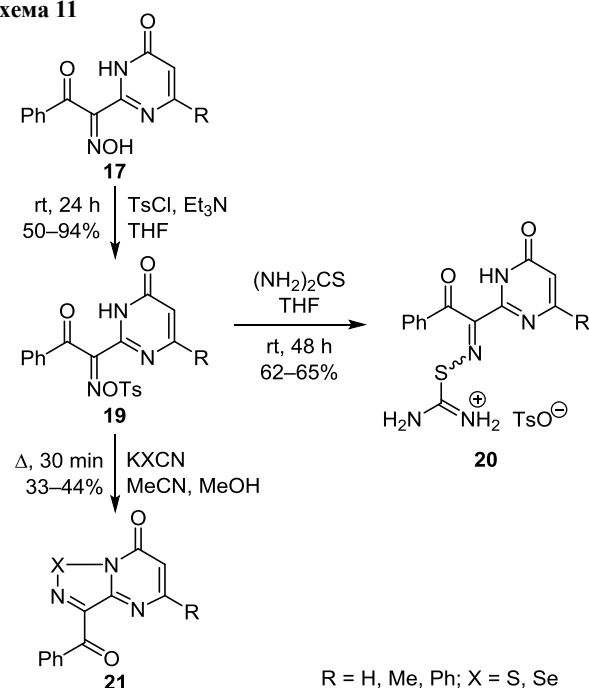


Схема 11



лено, что взаимодействие тиомочевины с производными 2-[2-оксо-1-(1-тозилоксиимино)-2-фенилэтил]пиримидин-4(3H)-онов **19** приводит к образованию *n*-толуол-сульфонатов (*Z,E*-амино({[2-оксо-1-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)-2-фенилэтилен]амино}сульфанил)-метаминия **20**. В результате реакции с роданидом либо селеноцианатом калия были получены новые конденсированные гетероциклы с общим атомом азота – 3-бензоил-7H-[1,2,5]тиа(селена)диазол[2,3-*a*]пиримидин-7-оны **21**.^{15,16}

Особенности нуклеофильного замещения соединения **1** исследованы на примерах реакций с гидроксил-амином и гидразинами^{14,17} (схема 12). На наш взгляд, заслуживает внимания новый вариант расщепления диазинового цикла под действием гидразина,¹⁴ приводящий к образованию смеси 3-амино-5-фенилпиразола (**22**) и 3-метил-2-пиразолин-5-она (**23**).

Взаимодействие соединения **1** с гидроксил-амином и арилгидразинами останавливается на стадии образования соответственно оксимов **24**¹⁴ и гидразонов **25**.¹⁷ Аналогичным образом реагирует и кетооксим **17** с образованием^{14,17} диоксима **26** и гидразона **27** (схема 13).

В отличие от исходного соединения, оксимы **24**¹⁴ и гидразоны **25**¹⁷ имеют иминоалкильную таутомерную форму. В этой связи представляет интерес реакция окисления гидразонов **25** (схема 12), в том числе

Схема 13

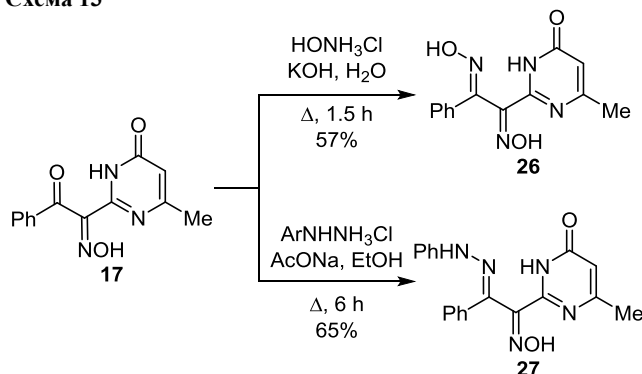
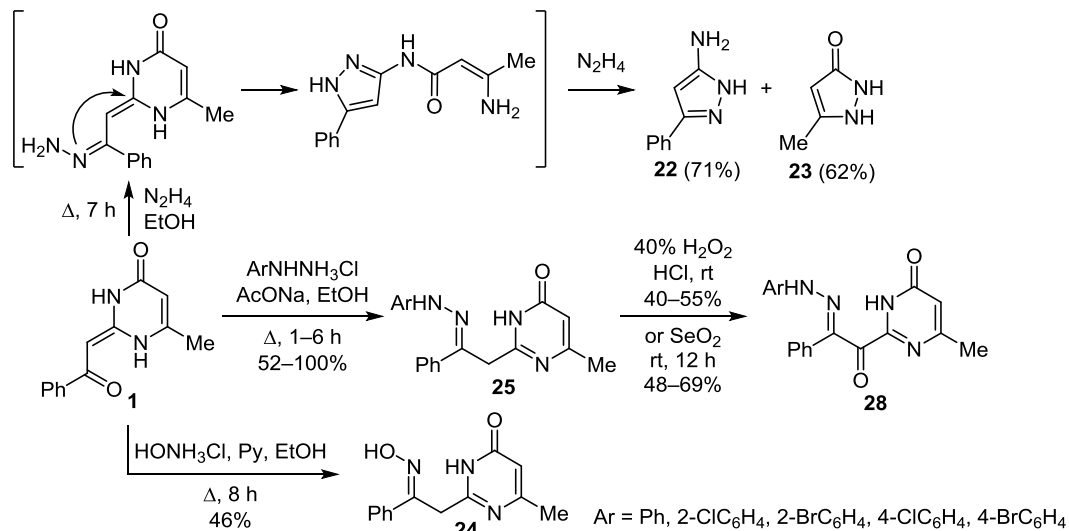


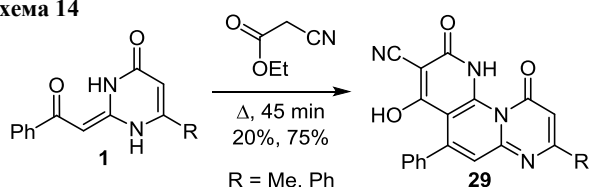
Схема 12



диоксидом селена.¹⁷ Проведение реакции в твердой фазе при механохимической активации реагентов позволяет окислить α -метиленовую группу соединения **25** до карбонильной (соединение **28**).

Еще один пример, когда пиримидины **1** на первой стадии реакции выступают в роли карбонильного компонента, представлен на схеме 14. При кипячении соединений **1** в циануксусном эфире были получены производные нафтиридин-3-карбонитрилов **29**, образование которых можно объяснить последовательностью реакций конденсации по метиленовой группе циануксусного эфира, циклизации образующихся нитрилов в соответствующие имины (стабилизирующиеся в форме аминопиридо[1,2-*a*]пиримидинов) и взаимодействия последних со второй молекулой циануксусного эфира.¹⁸

Схема 14



В заключение отметим, что рассмотренные синтетические подходы (в том числе реакции в твердой фазе) к трансформации 2-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-онов оказались весьма эффективными при получении широкого спектра новых и труднодоступных гетероциклических систем. Тем не менее синтетический потенциал рассмотренного класса соединений далеко не исчерпан.

Список литературы

- Hurst, D. T.; Beautont, C.; Jones, D. T. E.; Kingsley, D. A.; Partridge, J. D.; Rutherford, T. J. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1209.
- Lipunova, G. N.; Nosova, F. V.; Trashakhova, T. V.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 1166. [*Успехи химии* **2011**, *80*, 1115.]
- Камалов, Г. Л.; Яволовский, А. А.; Русакова, Н. В.; Иванов, Ю. Э.; Снурникова, О. В.; Коровин, А. Ю.; Степанов, Д. Е.; Гришчук, Л. В.; Плужник-Гладырь, С. М. В кн. *Фундаментальные проблемы создания новых веществ и*

материалов химического производства; Академперіодика: Киев, 2016, с. 22.

- Десенко, С. М.; Орлов, В. Д. *Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов*; Фолио: Харьков, 1998.
- He, Y.; Kuang, Y.; Chen, F.; Wang, S.; Ji, L.; Clercd, E.; Balzarini, J.; Pannecouque, Ch. *Monatsh. Chem.* **2005**, *136*, 1233.
- Sakamoto, T.; Konno, Sh.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1977**, *6*, 1616.
- Yamanaka, H.; Abe, H.; Hiranuma, H.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 842.
- Roth, M.; Dubs, P.; Götschi, E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 710.
- Yavolovskii, A. A.; Ivanov, Yu. E.; Fonari, M. S.; Croitor, L.; Grishchuk, L. V.; Ivanova, R. Yu.; Kamalov, G. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 2030.
- Stepanov, D. E.; Grishchuk, L. V.; Ivanova, R. Yu.; Ivanov, Yu. E.; Yavolovskii, A. A.; Kamalov, G. L. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 526. [*Журн. общ. химии* **2013**, *83*, 473.]
- Yavolovskii, A. A.; Grishchuk, L. V.; Rakipov, I. M.; Ivanov, Yu. E.; Stepanov, D. E.; Kamalov, G. L. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 725. [*Журн. общ. химии* **2012**, *82*, 639.]
- Yavolovskii, A. A.; Grishchuk, L. V.; Bevzyuk, E. I.; Ivanov, Yu. E.; Stepanov, D. E.; Pluzhnik-Gladyr, S. M.; Kamalov, G. L. *J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 869. [*Журн. общ. химии* **2014**, *84*, 777.]
- Shawali, A. S.; Farghaly, Th. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3051.
- Yavolovskii, A. A.; Grishchuk, L. V.; Rakipov, I. M.; Stepanov, D. E.; Ivanov, Yu. E.; Kamalov, G. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1487. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 1598.]
- Yavolovskii, A. A.; Ivanov, Yu. E.; Grishchuk, L. V.; Kravtsov, V. Kh.; Fonar', M. S.; Kamalov, G. L. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1213. [*Журн. орган. химии* **2018**, *54*, 1202.]
- Yavolovskii, A. A.; Kravtsov, V. Kh.; Fonari, M. S.; Pluzhnik-Gladyr, S. M.; Ivanov, Yu. E.; Grishchuk, L. V.; Kamalov, G. L. In *8th International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" in memoriam of Prof. Valeriy Orlov CHCN-2018 (12th–16th November, 2018, Kharkiv, Ukraine)*. Book of Abstracts; Kharkiv, 2018, p. 126.
- Yavolovskii, A. A.; Pluzhnik-Gladyr, S. M.; Ivanov, Yu. E.; Stepanov, D. E.; Grishchuk, L. V.; Kamalov, G. L. *J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 1604. [*Журн. общ. химии* **2016**, *86*, 1126].
- Yavolovskii, A. A.; Grishchuk, L. V.; Pluzhnik-Gladyr, S. M.; Ivanov, Yu. E.; Rakipov, I. M.; Stepanov, D. E.; Kamalov, G. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 463. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, *55*, 463.]