

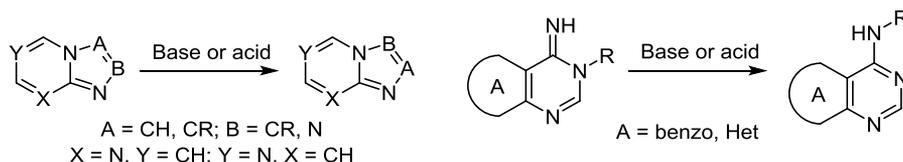
Посвящается академику РАН Валерию Николаевичу Чурушину в связи с его 70-летием

## Перегруппировка Димрота в синтезе конденсированных пиримидинов – структурных аналогов противовирусных соединений

Вахид А. Мамедов<sup>1\*</sup>, Наталья А. Жукова<sup>1</sup>, Миляуша С. Кадырова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр РАН", ул. Арбузова, 8, Казань 420088, Россия; e-mail: tamedov@iopc.ru

Поступило 1.09.2020  
Принято после доработки 16.11.2020

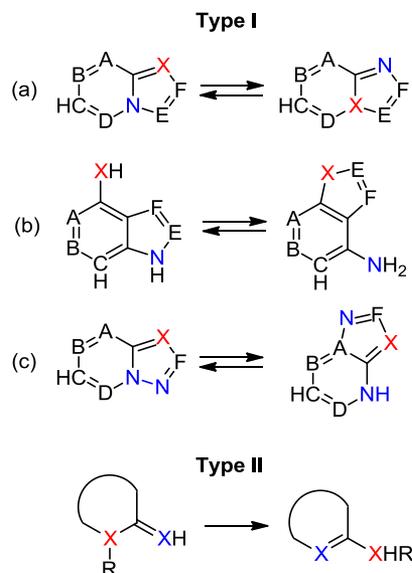


В обзоре рассмотрено применение перегруппировки Димрота в синтезе конденсированных пиримидинов, являющихся ключевыми структурными фрагментами противовирусных средств. Основное внимание уделено публикациям за последние 10 лет. Библиография – 107 ссылок.

**Ключевые слова:** имидазо[1,2-*a*]пиримидины, пиазоло[3,4-*d*]пиримидины, пирроло[2,3-*d*]пиримидины, пурины, тиено[2,3-*d*]пиримидины, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины, [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидины, фуоро[2,3-*d*]пиримидины, хиназолин(он)ы, перегруппировка Димрота, противовирусная активность.

Перегруппировка Димрота – это изомеризация гетероциклов, при которой происходит перемещение двух гетероатомов в гетероциклических системах или в заместителях при них через процессы раскрытия цикла и замыкания цикла. Эту перегруппировку можно подразделить на два типа: перемещение гетероатомов внутри циклов конденсированных систем (тип I) и перемещение экзо- и эндоциклических гетероатомов в гетероциклических системах (тип II) (рис. 1). Второй тип перегруппировки, частным случаем которой является изомеризация 1-замещенных 2-имино-1,2-дигидропиримидинов под действием оснований в 2-замещенные аминопиримидины (амидиновая перегруппировка), более распространен.

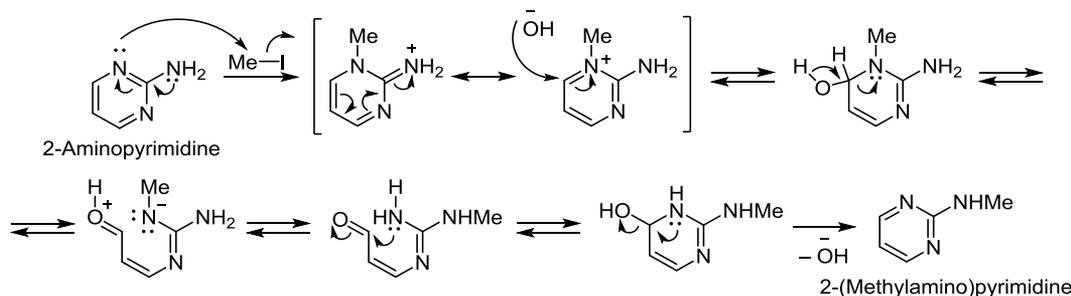
Впервые перегруппировку, носящую имя Димрота, наблюдал Б. Ратке (B. Rathke) на производном триазина, но он не представил каких-либо объяснений этого явления.<sup>1</sup> В 1909 г. О. Димрот (O. Dimroth) предложил механизм перегруппировки триазола.<sup>2</sup> Общность этого процесса для соединений пиримидинового ряда была признана в середине 1950-х гг.,<sup>3,4</sup> а позже выяснилось, что это – еще более общий процесс, характерный для многих азотсодержащих гетероциклических систем.<sup>5</sup> Термин "перегруппировка Димрота"



**Рисунок 1.** Общее схематичное представление двух типов перегруппировки Димрота.

был введен в 1963 г. Д. Дж. Брауном (D. J. Brown) и Дж. С. Харпером (J. S. Harper).<sup>6</sup>

Схема 1



Пере­груп­пиров­ка Дим­ро­та ката­ли­зи­ру­ет­ся кис­ло­та­ми,<sup>7,8</sup> осно­ва­ни­я­ми (щелочью),<sup>9,10</sup> уско­ря­ет­ся теп­лом или светом.<sup>11,12</sup> На ход пере­груп­пиров­ки Дим­ро­та в гетероциклических системах влияют многочисленные факторы: 1) степень аза-замещения в циклах (большее количество атомов азота в цикле приводит к более легкой нуклеофильной атаке);<sup>13</sup> 2) pH реакционной среды (влияет на скорость пере­груп­пиров­ки);<sup>14</sup> 3) нали­чие электро­ноакцепторных групп (приводит к более легкому раскрытию цикла);<sup>13</sup> 4) тер­мо­ди­на­ми­че­ская ста­биль­ность исходного соединения и продукта.<sup>15</sup> Характер функциональных групп, электронные и стерические эффекты также оказывают влияние на возможность осуществления и ход пере­груп­пиров­ки Дим­ро­та.<sup>13,16–18</sup>

Не­смот­ря на то, что конкретный путь, по которому происходит пере­груп­пиров­ка Дим­ро­та, зависит от многих факторов, в целом существуют три принципиально различные стадии: 1) образование аддукта атакой нуклеофилом гетероциклического цикла, 2) электроциклическое раскрытие цикла в аддукте с последующим вращением вокруг ординарной связи и 3) замыкание цикла с участием других структурных единиц. В совокупности эти стадии известны как механизм ANRORC (addition of nucleophile, ring opening, and ring closure). Если пере­груп­пиров­ка происходит в результате нагрева или облучения, то первым шагом является электроциклическое раскрытие цикла, за которым следует замыкание цикла. Представленный механизм иллюстрирует пере­груп­пиров­ку 2-имино-1-метил-1,2-дигидропири­ми­дина (1-метилпири­ми­дин-2(1*H*)-имина) в 2-(метиламино)пири­ми­дин<sup>19</sup> (схема 1).

Первичная информация о пере­груп­пиров­ке Дим­ро­та может быть получена из справочников по именным реакциям,<sup>20,21</sup> а более подробная – из обзорных статей, посвященных отдельным ее аспектам. Имеется, например, обзорная статья Фьюджи (Fujii) и Итая (Itaya) 1998 г., связанная с пере­груп­пиров­кой производных аденина.<sup>22</sup> Другие обзоры по этой теме

датируются 1965–1998 гг. и требуют серьезных дополнений,<sup>23–27</sup> так же как и разделы в обзорных статьях Л'аббе (L'abbé),<sup>28</sup> Майбороды и Бабаева.<sup>29</sup> Более современные достижения, касающиеся пере­груп­пиров­ки Дим­ро­та, отражены в относительно недавних обзорных работах.<sup>5,15,30</sup> Авторы этих работ наглядно продемонстрировали, что хотя пере­груп­пиров­ка Дим­ро­та и старая, но не устаревшая.

Анализ литературы за последние 10 лет показал, что имеется несколько работ, не вошедших в обзор 2017 г., по пере­груп­пиров­ке Дим­ро­та.<sup>30</sup> Кроме того, в последние три года появился ряд новых статей, посвященных синтезу самых разнообразных гетероциклических систем, а именно 2-аминоимидазолтриазолов (2-замещенных триазолов),<sup>31</sup> [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пири­ди­нов,<sup>32</sup> 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтири­ди­нов,<sup>33</sup> [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов,<sup>34</sup> 4-диазо-1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-онов,<sup>35</sup> 2-сульфи­до-1,2,3,5-тетрагидро-4*H*[1,2]оксазоло[4',5':5,6]пи­ра­но[2,3-*d*][1,3,2]-диазафосфининов<sup>36</sup> и тиено[2,3-*d*][1,3,2]диазафосфорин-6-тион-2-сульфидов,<sup>37</sup> с использованием пере­груп­пиров­ки Дим­ро­та, что указывает на огромный ее потенциал.

Настоящий обзор посвящен основан­ным на пере­груп­пиров­ке Дим­ро­та методам синтеза бензо- и гетероаннелированных производных пири­ми­дина, являющихся структурной основой многих биологически активных соединений и препаратов с противовирусной активностью. Методы синтеза сгруппированы в зависимости от типа исходных гетероциклических систем, подвергающихся пере­груп­пиров­ке. Прежде чем перейти к методам синтеза, проведем краткий анализ конденсированных производных пири­ми­дина с противовирусной активностью.

Представленные на рис. 2 бензоаннелированные производные пири­ми­дина, а именно 4-сульфанилхи­на­золины **1a,b**, проявляют ингибирующее действие в отношении вируса табачной мозаики (tobacco mosaic virus, TMV),<sup>38</sup> 2,4-дизамещенные производные хи­на­золи­на **2a,b**,

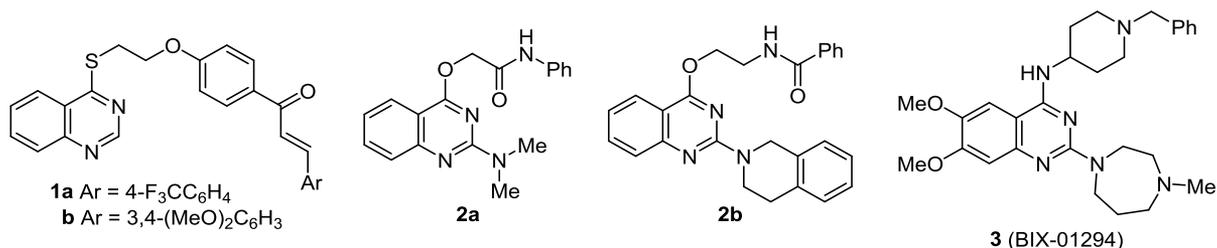


Рисунок 2. Бензоаннелированные производные пири­ми­дина (хи­на­золины), обладающие противовирусной активностью.

содержащие амидные фрагменты, показывают высокую ингибирующую активность в отношении вируса гриппа А (influenza A/WSN/33 virus, H1N1).<sup>39</sup> Производное пириимидина **3** (BIX-01294), известное как ингибитор метилтрансферазы, по результатам проведенного виртуального скрининга вошло в число самых эффективных опубликованных ингибиторов вируса Эбола (Ebola virus).<sup>40</sup>

На рис. 3 представлены структуры ряда гетероаннелированных производных пириимидина, обладающих

противовирусной активностью: пирроло[2,3-*d*]пириимидин(он)ов, тиено[2,3-*d*]пириимидинов, пуринов и пиразоло[3,4-*d*]пириимидинов. Пирроло[2,3-*d*]пириимидины **4a–c** показывают великолепную активность как эффективные ингибиторы вируса вирусной диареи крупного рогатого скота (bovine viral diarrhea virus, BVDV),<sup>41</sup> соединения **5–8** демонстрируют высокую противовирусную активность в отношении штамма ротавируса Wa (rotavirus Wa strain) и вируса Коксаки B4 (Coxsackievirus B4).<sup>42</sup> Соединение **7b** наиболее

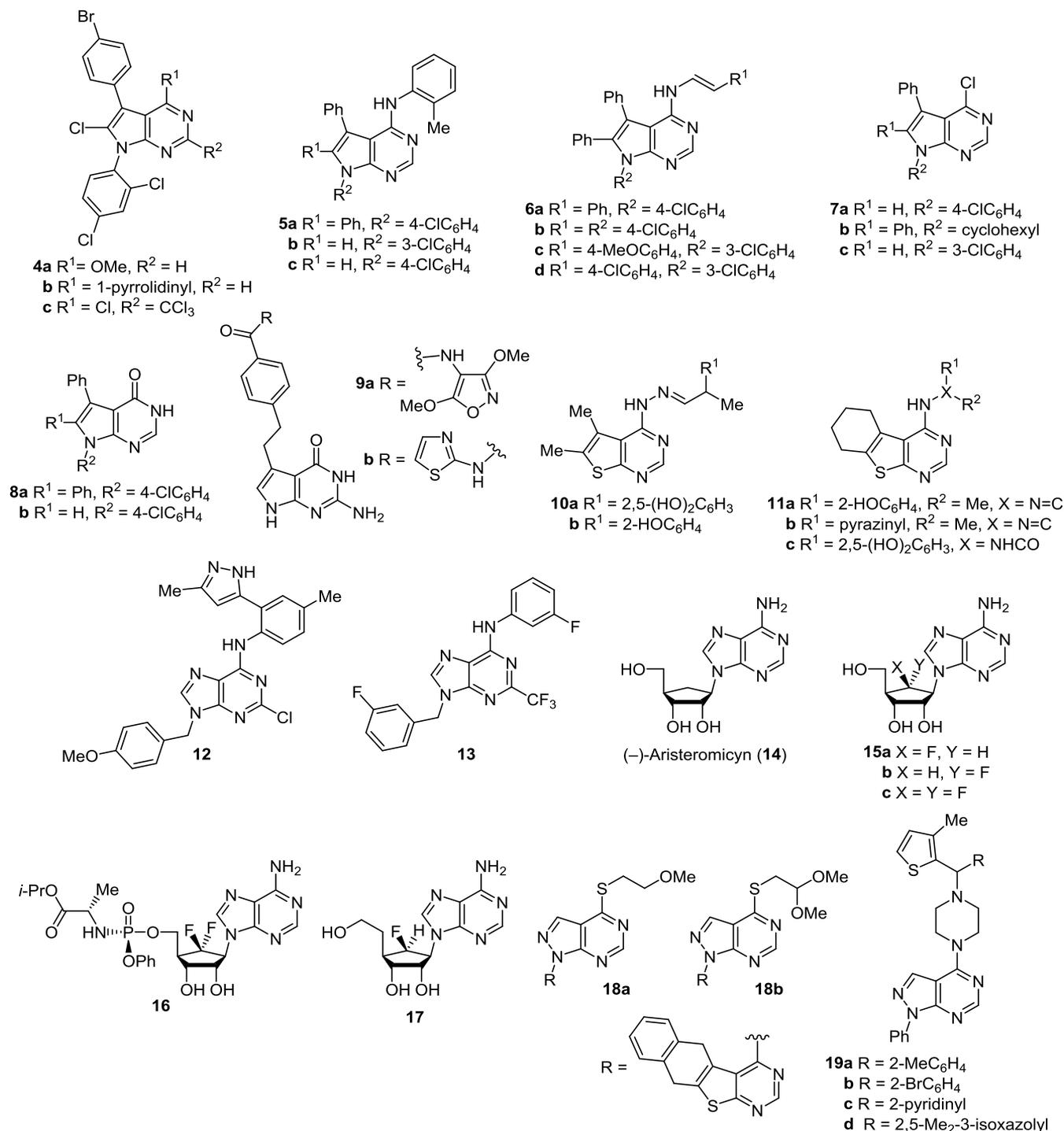


Рисунок 3. Гетероаннелированные производные пириимидина, обладающие противовирусной активностью.

эффективно из всех исследованных соединений в отношении ротавируса Wa и вируса Коксаки В4, что делает его соединением-лидером в поиске лекарственных противовирусных препаратов, активных в отношении обоих вирусов. Неглутаматные производные 4-[2-(2-амино-4-оксо-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-3-ил)-этил]бензамида **9** (R = NH<sub>2</sub>) показывают в 4–7 раз более высокую противовирусную активность, чем структурно подобный им лекарственный препарат пеметрексед (remetrexed), в отношении вируса болезни Ньюкасла (Newcastle disease virus, NDV), относящегося к семейству парамиксовирусов (paramyxoviruses). Среди исследованных соединений **9** наиболее высокую противовирусную активность проявляют соединения **9a,b**.<sup>43</sup> Тиенопиримидиновые производные **10a,b** и **11a-c** обладают ингибирующей активностью в отношении вируса гепатита С (hepatitis C virus, HCV).<sup>44</sup> Пурин **12** проявляет ингибирующий эффект (IC<sub>50</sub> 1.9 μM, индекс селективности 58) в отношении вируса денге (dengue virus, DENV),<sup>45</sup> пурин **13** имеет хорошую активность (IC<sub>50</sub> 0.4–13 μM) в отношении 80% из 47 тестируемых серотипов риновируса (rhinovirus).<sup>46</sup> Аристеромицин (aristeromycin) (**14**) и его 6'-фторированные аналоги **15a,b** активны в отношении РНК-вирусов, таких как коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV), вирус Зика (Zika virus, ZIKV) и вирус Чикунгунья (Chikungunya virus, CHIKV).<sup>47,48</sup> 6',6'-Дифтораристеромицин (6',6'-difluoroaristeromycin) (**15c**) проявляет сильное противовирусное действие в отношении MERS-CoV.<sup>48</sup> Фосфорамидатное пролекарство **16** демонстрирует высокую противовирусную активность широкого спектра действия.<sup>48</sup> 6'-β-Фторгомоаристеромицин (6'-β-fluorohomoaristeromycin) (**17**) проявляет противовирусную активность (IC<sub>50</sub> 0.12 μM) в отношении вируса Чикунгунья.<sup>47</sup> Лекарственные препараты группы нуклеотидных и нуклеозидных аналогов – фамциклоvir (famciclovir) и видарабин (vidarabine) – применяются для лечения вирусов простого герпеса (herpes simplex viruses, HSV) и опоясывающего лишая (varicella-zoster virus, VZV),<sup>49</sup> а адефовир (adefovir) и тенофовир (tenofovir) – для лечения хронического вирусного гепатита В (chronic hepatitis B).<sup>50</sup> S-Ациклические нуклеозиды производных пирозоло[3,4-d]пиримидина **18a,b** активны в отношении вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-1),<sup>51</sup> пирозоло[3,4-d]пиримидины с тиофеновым заместителем **19a-d** обладают высокой ингибирующей активностью в отношении вируса Коксаки В3 (IC<sub>50</sub> 0.063–0.089 μM) и средней активностью в отношении энтеровируса 71 (enterovirus 71) (IC<sub>50</sub> 0.32–0.65 μM).<sup>52,53</sup>

Среди гетероаннелированных производных пиримидина, содержащих мостиковый атом азота, также найдены соединения, обладающие противовирусной активностью. Например, имидазо[1,2-*a*]пиримидин **20** проявляет специфичную активность в отношении цитомегаловируса (cytomegalovirus, CMV),<sup>54</sup> [1,2,4]триазоло-

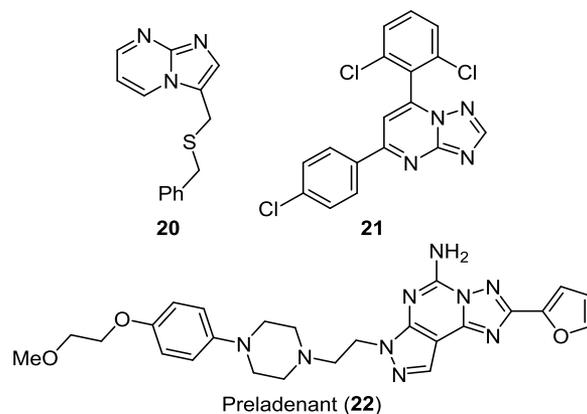


Рисунок 4. Гетероаннелированные производные пиримидина с мостиковым атомом азота, обладающие противовирусной активностью.

[1,5-*a*]пиримидин **21** активен в ингибировании поверхностного антигена вируса гепатита В (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg),<sup>50</sup> преладенант (preladdenant) (**22**) (рис. 4), известный как селективный ингибитор 2α-аденозиновых рецепторов и применяемый при терапии болезни Паркинсона, проявляет высокую ингибирующую активность в отношении вируса Зика.<sup>55</sup>

#### Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих пятичленные циклы с двумя атомами азота

Особенностью аза-гетероциклов, таких как имидазо[1,2-*a*]пиримидины, является то, что они могут претерпевать перегруппировку Димрота в соответствующих условиях реакции. Эта трансформация описывается как перемещение гетероатомов в гетероциклической системе **23** с изменениями в циклической структуре (соединение **24**) или без них (соединение **23'**) (рис. 5), и это часто нежелательная побочная реакция, которая происходит обычно в основных средах. Многие факторы влияют на склонность аза-гетероциклов к перегруппировке Димрота. Как правило, уменьшение π-электронной плотности конденсированного 6-членного цикла увеличивает скорость перегруппировки. Таким образом, аза-замещение в имидазо[1,2-*a*]пиримидиновой системе с образованием соответствующего имидазо[1,2-*a*]пиримидина **23** приводит к более легкой нуклеофильной атаке по положению 5 (рис. 5), то же самое наблюдается в имидазо[1,2-*a*]пиримидиновой системе с электрооакцепторными заместителями.

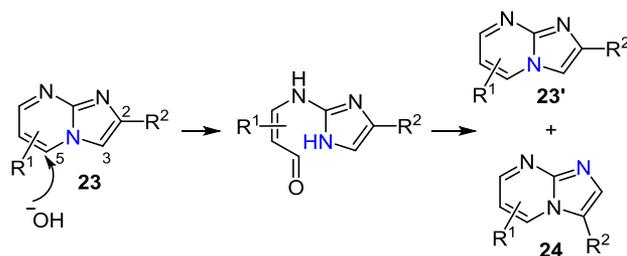
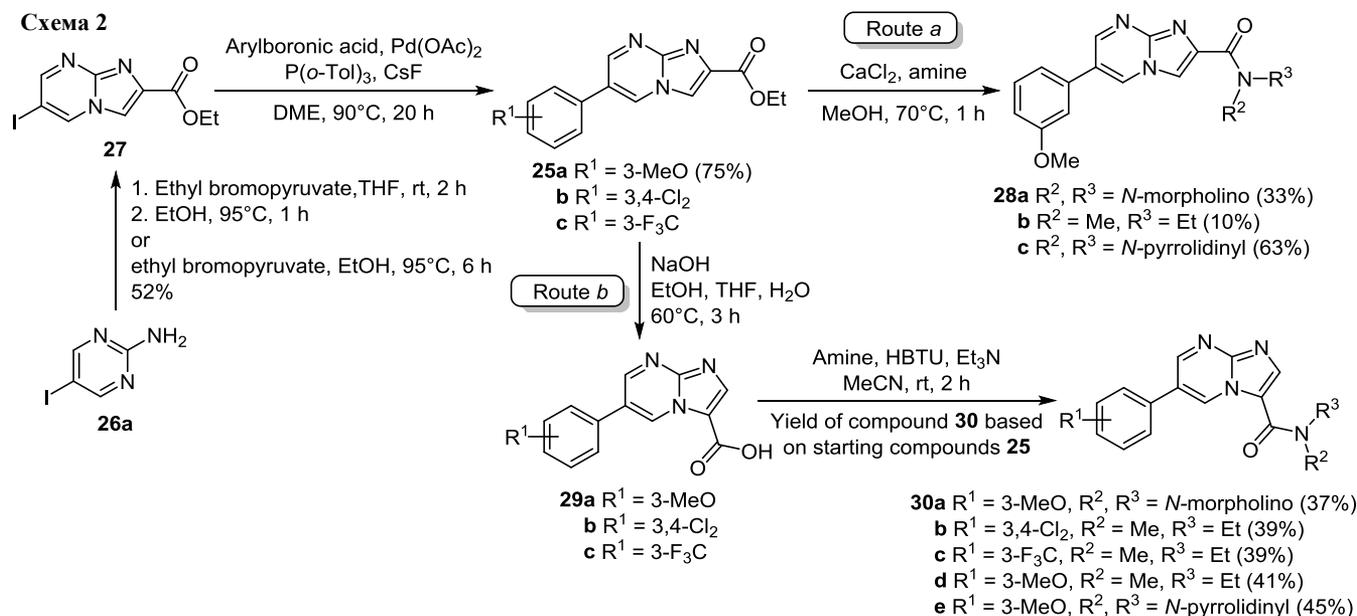


Рисунок 5. Предполагаемый механизм перегруппировки Димрота в основных условиях в имидазо[1,2-*a*]пиримидиновом цикле.

Схема 2



В результате 2-фенилимидазо[1,2-*a*]пиримидин не подвергается перегруппировке в щелочных условиях, однако та же самая циклическая система претерпевает перегруппировку в присутствии электроноакцепторных заместителей, таких как нитрогруппа в положении С-6 или С-8.<sup>56</sup> Скорость перегруппировки зависит от pH реакционной среды, а соотношение продуктов обычно зависит от характера заместителей.<sup>5,13</sup> Для перегруппировок, описанных для имидазо[1,2-*a*]пиримидиновой системы,<sup>13,57–60</sup> было характерно использование гидролитических<sup>58–60</sup> или галоформных условий.<sup>57,59</sup> Перегруппировка Димрота может также происходить в кислотных условиях или при фотоактивации в других аза-гетероциклах и особенно в триазоло[4,3-*a*]пиримидинах и триазоло[4,3-*c*]пиримидинах, хотя такие трансформации не наблюдались в имидазо[1,2-*a*]пиримидиновой системе.

Были описаны механистические аспекты перегруппировки, в том числе приведены некоторые важные кинетические параметры, электронные и стерические факторы (Гюеррет (Guerret) и сотр.),<sup>13</sup> идентифицирующие минимальные характеристики аза-гетероциклов, подвергающихся перегруппировке Димрота. В этом исследовании авторы признают возможность вовлечения H<sub>2</sub>O с помощью других механизмов, таких как 1,4-присоединение или таутомерия, но делают вывод, что их данные наилучшим образом подтверждают механизм, включающий нуклеофильную атаку на атом С-5 с раскрытием пиримидинового цикла, как показано на рис. 5.

Группой Рассел (Russell) было показано,<sup>61</sup> что реакции этил-6-арилимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилатов **25a–c**, получаемых из 2-амино-5-иодопиримидина (**26a**) конденсацией с этилбромпируватом с образованием 6-иодимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоксилата **27** на первой стадии и последующим кросс-сочетанием его по Сузуки с различно замещенными производными арилбороновой кислоты, в зависимости

от способа амидирования, приводят либо к амидам имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоновой кислоты **28a–c** (схема 2, путь *a*), либо через промежуточные соединения **29a–c** к изомерным им амидам имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты **30a–e** (путь *b*). При этом непосредственное амидирование этилового эфира 6-арилимидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоновой кислоты **25a** обеспечивает образование соответствующих амидов 2-карбоновой кислоты **28a–c** (путь *a*), но когда для этой цели был использован альтернативный путь, включающий гидролиз сложных эфиров **25a–c** на первоначальной стадии и последующее амидирование образующихся карбоновых кислот **29a–c**, происходило образование амидов имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты **30a–e** (путь *b*) в результате протекания перегруппировки Димрота. Очевидно, что изомеризация должна происходить либо на стадии гидролиза, либо на стадии образования амида, причем стадия гидролиза сложного эфира, протекающая в водно-основных условиях, более вероятна для этого процесса.

Авторами работы<sup>61</sup> проведен тщательный анализ структур **25a–c** и **29a–c** с привлечением комплекса методов ЯМР, в том числе специально синтезированных из соединений **31–33** для этой цели меченных изотопом <sup>15</sup>N производных **34c, d**, **35b**, **36b** и <sup>14</sup>N производных **34a, b**, **35a**, **36a** имидазо[1,2-*a*]пиримидинов (схемы 3 и 4), в результате чего показано, что перегруппировка Димрота действительно происходит на стадии гидролиза, а не на стадии амидирования.

В группе Розенцвейга (Rozenzveig)<sup>62</sup> реакцией 2-аминопиримидинов **37** с *N*-(2,2-дихлор-2-фенилэтилиден)аренсульфонамидами **38** с хорошими выходами синтезированы продукты нуклеофильного присоединения к азометиновой группе – *N*-[1-(гетарил-амино)-2,2-дихлор-2-фенилэтил]сульфонамиды **39** и **40** (схема 5), и показано, что последние легко циклизуются, в том числе и *in situ*, с образованием имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-илсульфонамидов **41** и **42** в при-

Схема 3

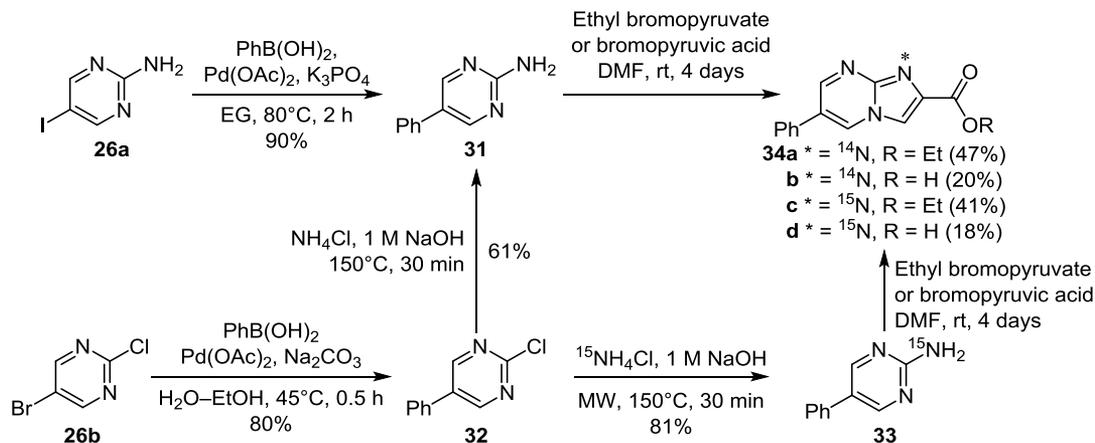


Схема 4

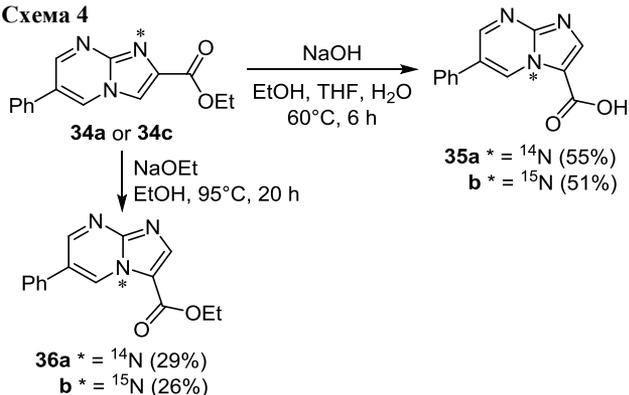
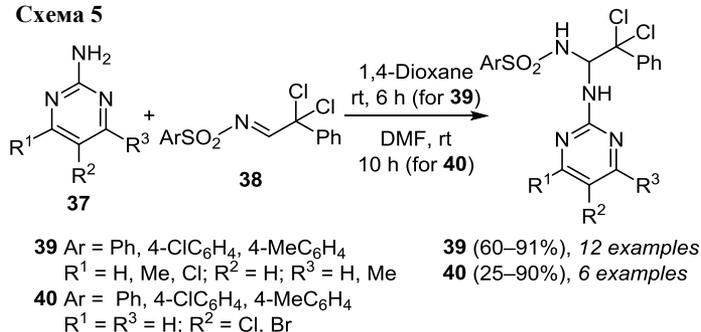


Схема 5



существовании NaOH, тогда как ожидаемые изомерные имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-илсульфонамиды **41'** и **42'** не образуются (схема 6). Образование аннелированных гетероциклических производных – имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-илсульфонамидов **41** и **42** – объясняется перегруппировкой Димрота.

Образование соединений **41** и **42** может протекать через гетероциклизацию аддуктов **39** и **40** в промежуточные имидазопиримидины **41'** и **42'**, которые подвергаются дальнейшей изомеризации в конечные гетероциклы **41** и **42** в соответствии с перегруппировкой Димрота (схема 7). Следует отметить, что на основании представленных данных этот тип изомеризации протекает в обратном направлении: в присутствии основания 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидины подвергаются изомеризации в 2-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидины. Эта реакция является одним из методов получения производных 2-аминоимидазо[1,2-*a*]пиримидина.<sup>63</sup>

Схема 6

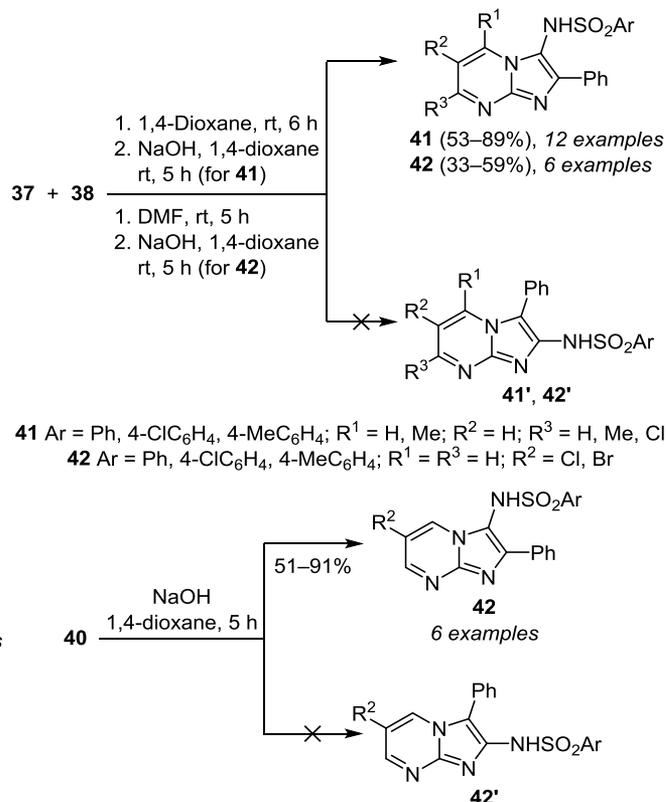
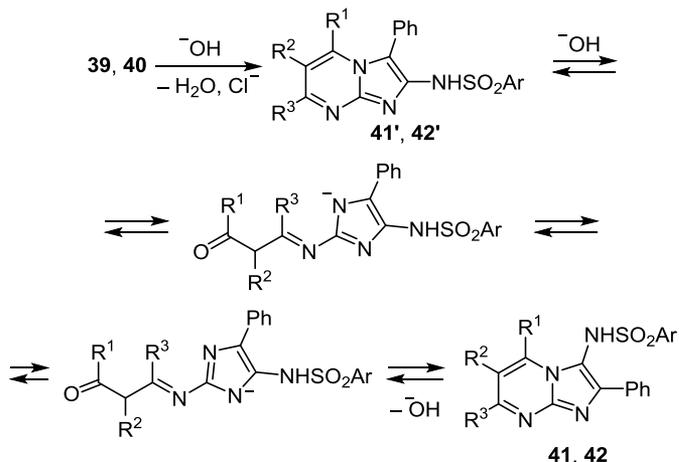


Схема 7



**Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих пятичленные циклы с тремя атомами азота**

В группе Ванга (Wang) показано,<sup>64</sup> что образующиеся *in situ* в результате окислительной циклизации (6-хлорпиримидин-4-ил)гидразонов **43** под действием иодбензолдиацетата в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  производные [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов **44** подвергаются перегруппировке Димрота с формированием [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов **45** с умеренными (в случае использования гидразонов пропионового альдегида) и высокими выходами (в случае использования гидразонов замещенных бензальдегидов и фурфурола) (схема 8). При этом обнаружено, что перегруппировка триазола **44** в соединение **45**, хотя и очень медленная, происходит спонтанно. Процесс можно катализировать действием  $\text{HCl}$ . В одном случае с выходом 90% был выделен чистый [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидин **44a** ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ), который растворяли в  $\text{EtOH}$  и перемешивали при комнатной температуре. Через сутки наблюдалось образование [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидина **45a** ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ), а полная изомеризация была завершена через 10 дней, о чем свидетельствовал сдвиг сигнала метильной группы в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  с 2.39 м. д.

Схема 8

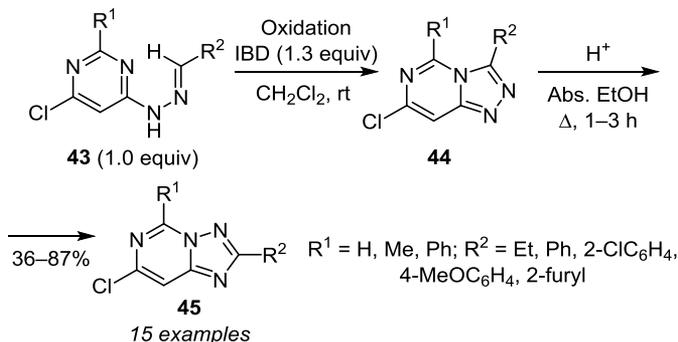


Схема 9

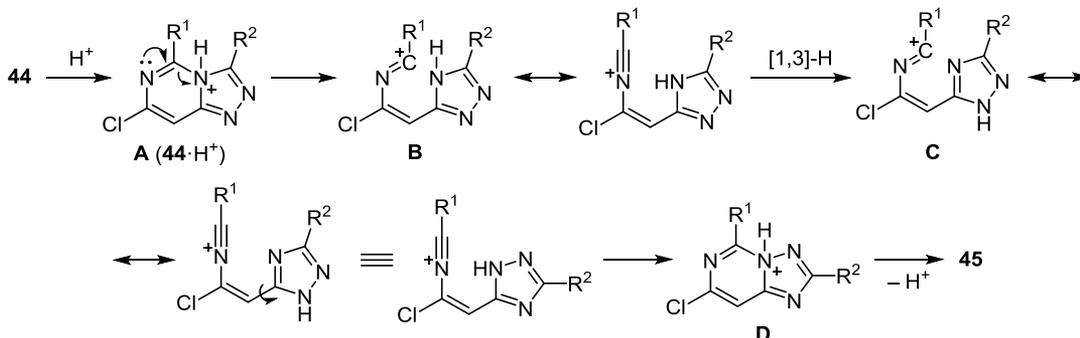
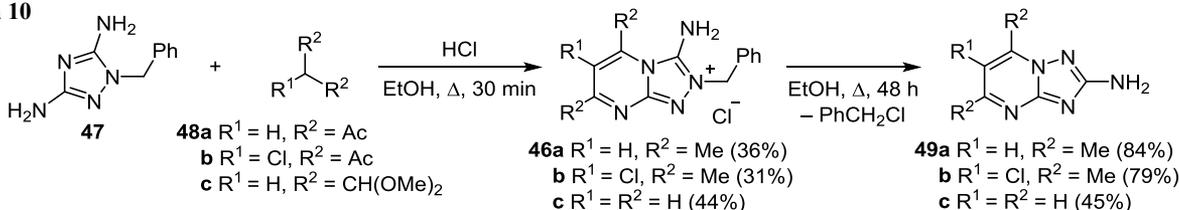


Схема 10



(соединение **44a**) к 3.04 м. д. (продукт **45a**). Поскольку соединения **44** обычно нестабильны по сравнению с их [1,5-*c*]аналогами **45**, выделение исходных [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидиновых промежуточных соединений не имело препаративного значения.

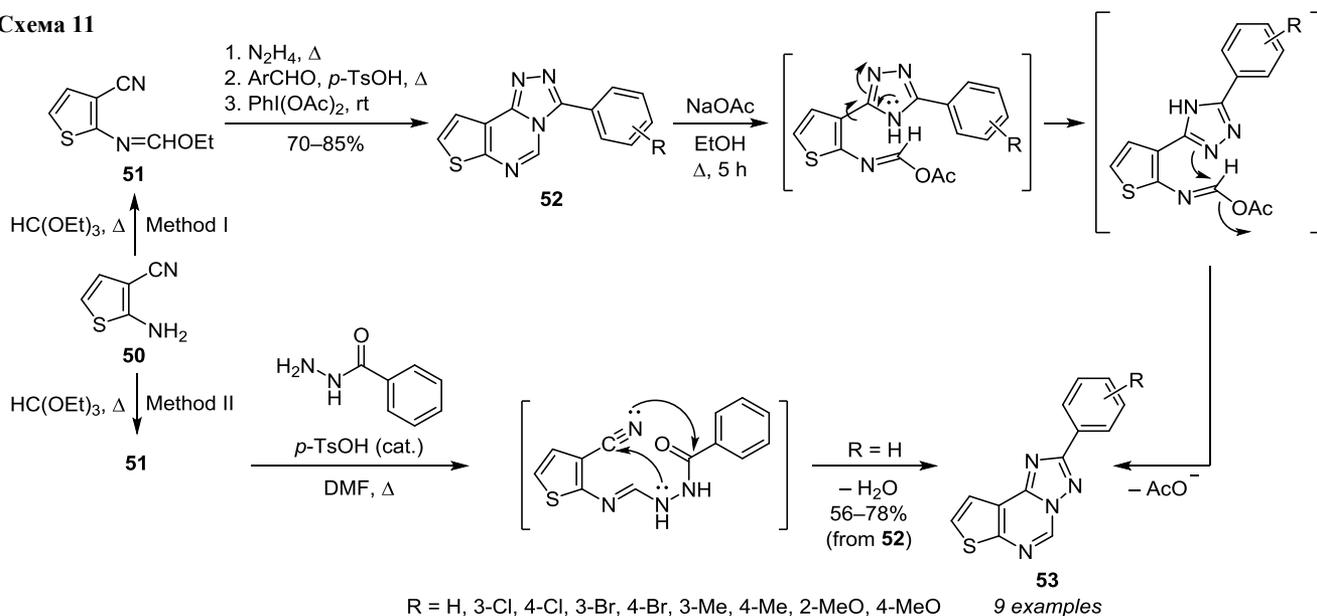
Принятый механизм перегруппировки Димрота включает протонирование атома азота производного пиримидина **44** с образованием интермедиата **A** ( $44 \cdot \text{H}^+$ ), раскрытие цикла (интермедиат **B**), таутомеризацию с Н-сдвигом (интермедиат **C**) 1,2,4-триазольного цикла, замыкание цикла (интермедиат **D**) и депротонирование до изомерного [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидина **45** (схема 9).

Таким образом, авторами работы<sup>64</sup> предложен общий и удобный способ синтеза новых производных [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов. Процесс имеет несколько преимуществ, включая хорошие выходы, простоту эксплуатации, экологичность, относительно короткое время реакции, широкий набор субстратов, что делает его полезным и привлекательным процессом для синтеза структурно разнообразных триазолопиримидинов.

Чернышевым и Астаховым было показано,<sup>65</sup> что хлориды 3-амино-2-бензил[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидина **46a-c**, получаемые при кратковременном нагревании 1-бензил[1,2,4]триазол-3,5-диамина (**47**) с 1,3-дикетонами **48a,b** или 1,1,3,3-тетраметоксипропаном (**48c**), подвергаются перегруппировке Димрота с образованием 2-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **49a-c** (схема 10).

Сонг и Сон (Song, Son) показали,<sup>66</sup> что полученные из соединений **50** и **51** 3-арилтиено[3,2-*e*] [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидины **52** при кипячении в  $\text{EtOH}$  в присутствии  $\text{NaOAc}$  изомеризуются в термодинамически более стабильные соединения **53** посредством последовательного раскрытия и замыкания цикла в результате перегруппировки типа перегруппировки Димрота (схема 11, метод I). Например, реакция тиено[3,2-*e*] [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидина **52a** ( $\text{R} = \text{H}$ , 1 экв.)

Схема 11



с  $NaOAc$  (2 экв.) в кипящем  $EtOH$  в течение 5 ч приво- дила только к одному продукту – соединению **53a** ( $R = H$ ) с выходом 76%. В частности, каждый изомер **52** и **53** был различим по спектрам ЯМР  $^1H$ . Например, наиболее заметный пик в спектре соединения **52a** наблюдался при 9.02 м. д. как синглет, приписываемый протону пириимидина, тогда как аналогичный синглет в спектре изомера **53a** наблюдался при 9.27 м. д. в более слабом поле. Относительно низкопольную область протона пириимидина в спектре тиено[3,2-*e*][1,2,4]-триазоло[4,3-*c*]пириимидина **52a** можно объяснить близостью атома азота, перегруппированного в триазольном цикле. Чтобы получить убедительные доказательства точной структуры соединений **53**, продукт **53a** ( $R = H$ ) авторы работы<sup>66</sup> сравнивали с аутентичным образцом, полученным альтернативным методом (схема 11, метод II), разработанным для синтеза имидазо- и пиразолоаналогов трициклов **53**,<sup>67</sup> что подтвердило образование продуктов **53** из соединений **52** по пере- группировке Димрота. Превращение тиено[3,2-*e*][1,2,4]- триазоло[4,3-*c*]пириимидинов **52** в изомеры **53** анало- гично перегруппировке [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пирими-

динов в щелочи в изомерные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]- пириимидины.<sup>9,14,68</sup> Эта перегруппировка также согла- суется с перегруппировкой тиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло- [4,3-*c*]пириимидин-5(*1H*)-онов,<sup>69</sup> пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]- триазоло[4,3-*c*]пириимидинов и 1,4-дизамещенных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(*4H*)-онов.<sup>70,71</sup> Таким образом, разработан удобный и надежный метод синтеза 2-арилтиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пири- мидинов путем перегруппировки 3-арилтиено[3,2-*e*]- [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пириимидинов.

Группой Лаурия (Lauria) показано,<sup>72</sup> что реакция 3-фенилбензо[4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пири- мидин-5(*4H*)-она (**54a**) с этил-4-бромбутиратом в ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$  протекает с образованием кроме ожидаемого продукта **55** (с низким выходом) линейного изомера **56** в качестве основного продукта<sup>73</sup> (схема 12). Это не является неожиданным, так как фактически происходит известная перегруппировка (пирроло)индоло[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пириимидинов **57**, которые в основных условиях превращаются в линей- ные изомеры **58** через перегруппировку Димрота<sup>74,75</sup> (схема 13).

Схема 12

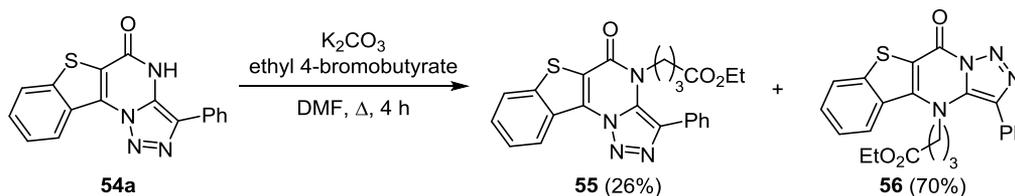
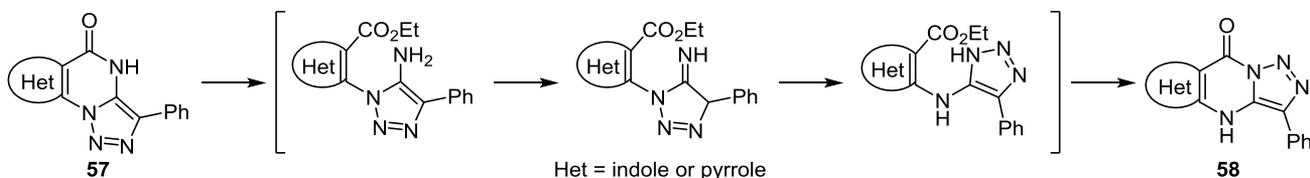
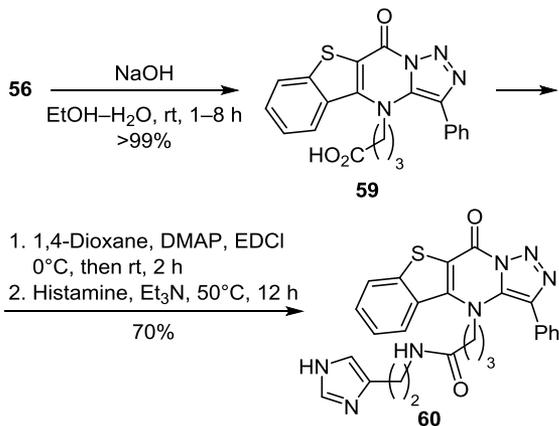


Схема 13



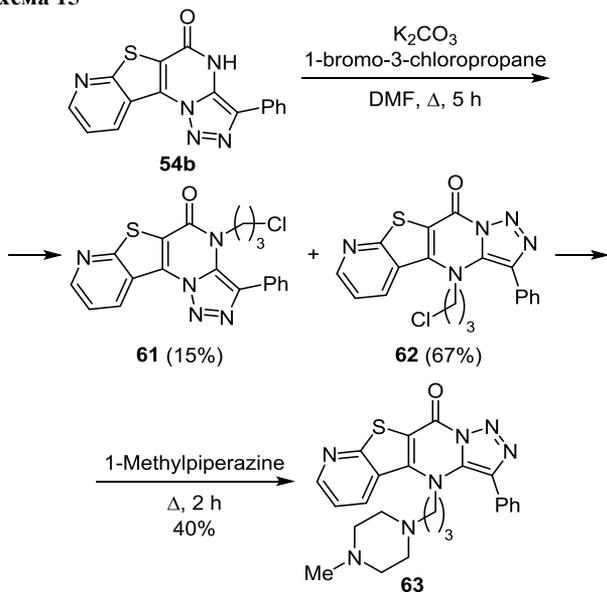
Линейный изомер **56** гидролизовали действием NaOH в EtOH–H<sub>2</sub>O с получением соответствующего промежуточного продукта **59**. Производное **60** было получено реакцией карбоновой кислоты **59** с гистамином в присутствии 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодимида и 4-диметиламинопиридина<sup>73</sup> (схема 14).

Схема 14

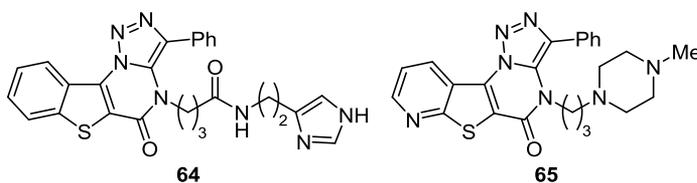


В реакции ангулярного тетрациклического соединения **54b** с 1-бром-3-хлорпропаном в ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> наряду с образованием ожидаемого хлорпропильного производного **61** снова наблюдали перегруппировку с конкурентным образованием линейного изомера **62** как основного продукта. В результате кипячения соединения **62** в 1-метилпиперазине было получено производное **63**<sup>73</sup> (схема 15).

Схема 15



Таким образом, полученные экспериментальные данные способствовали синтезу новых линейных изомеров производных бензо- и пиридиноаннелированных тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **60** и **63**, обладающих противоопухолевой активностью – аналогов ангулярных изомеров **64** и **65**<sup>73</sup> (рис. 6).

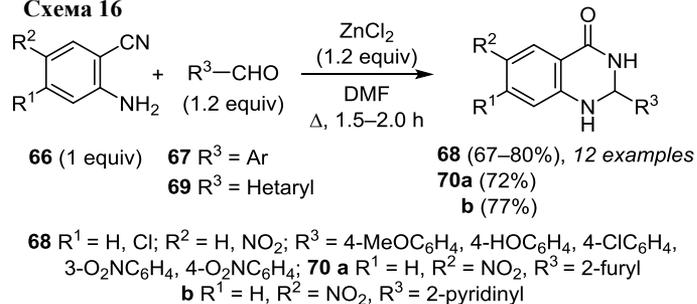


**Рисунок 6.** Аннелированные тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидины с хорошей противоопухолевой активностью (для соединения **64** отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации, которая ингибирует рост 50% клеток (pGI<sub>50</sub>), 4.73–6.74; для соединения **65** pGI<sub>50</sub> 5.03–6.80).

### Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих шестичленные циклы с атомами азота и кислорода

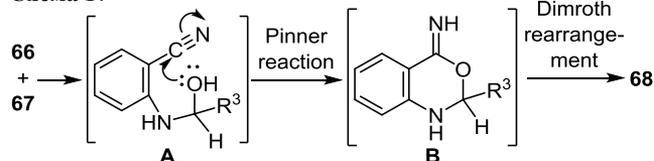
В группе Ли (Li)<sup>76</sup> разработана эффективная катализируемая кислотой Льюиса конденсация ароматических *o*-аминонитрилов **66** с ароматическими альдегидами **67** в кипящем ДМФА как удобный метод синтеза 1,2-дигидрохиназолин-4(3*H*)-онов **68**. При этом производные 1,2-дигидрохиназолин-4(3*H*)-она **68** были получены с хорошими выходами. Положение и природа заместителя в фенильном цикле арилальдегидов не влияют на выходы хиназолинонов, несмотря на то, что использовались бензальдегиды с нитро- и метокси- заместителями с кардинально различающимся электронным влиянием на ароматическую систему. Гетероароматические альдегиды **69** также легко вступали в реакцию с *o*-аминонитрилом **66a** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>) с образованием хиназолинонов **70a,b** с выходами 72 и 77% соответственно (схема 16).

Схема 16



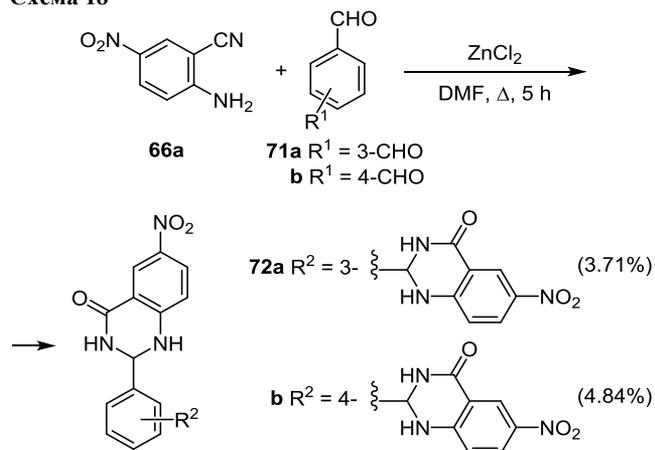
Возможный механизм реакции включает присоединение аминогруппы *o*-аминонитрила **66** к карбонильной группе альдегида **67** с образованием промежуточного соединения **A**. Гидроксильная группа в соединении **A** внутримолекулярно атакует нитрильную группу (реакция Пиннера)<sup>77</sup> с формированием бензоксазина **B**, который далее подвергается перегруппировке Димрота с образованием конечного продукта **68** (схема 17).

Схема 17



Использование в этой реакции изо- и терефталальдегидов **71a,b** обеспечивает образование соответствующих бисхинозалинонов **72a,b**<sup>76</sup> (схема 18).

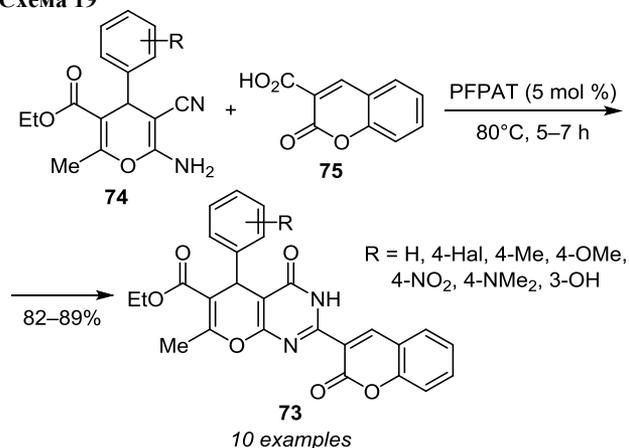
Схема 18



В группе Мансура (Mansoor)<sup>78</sup> разработан новый простой эффективный и без применения растворителей метод синтеза производных ряда этиловых эфиров 5-арил-7-метил-2-(2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **73**, который базируется на конденсации этиловых эфиров 2-амино-4-арил-6-метил-3-циано-4*H*-пиран-5-карбоновой кислоты **74** с кумарин-3-карбоновой кислотой (**75**) в присутствии трифлата пентафторфениламмония в качестве недорогого органокатализатора (схема 19). Этот метод отличают высокие выходы, экологичность, простота исполнения, короткое время реакции и легкость выделения продуктов.

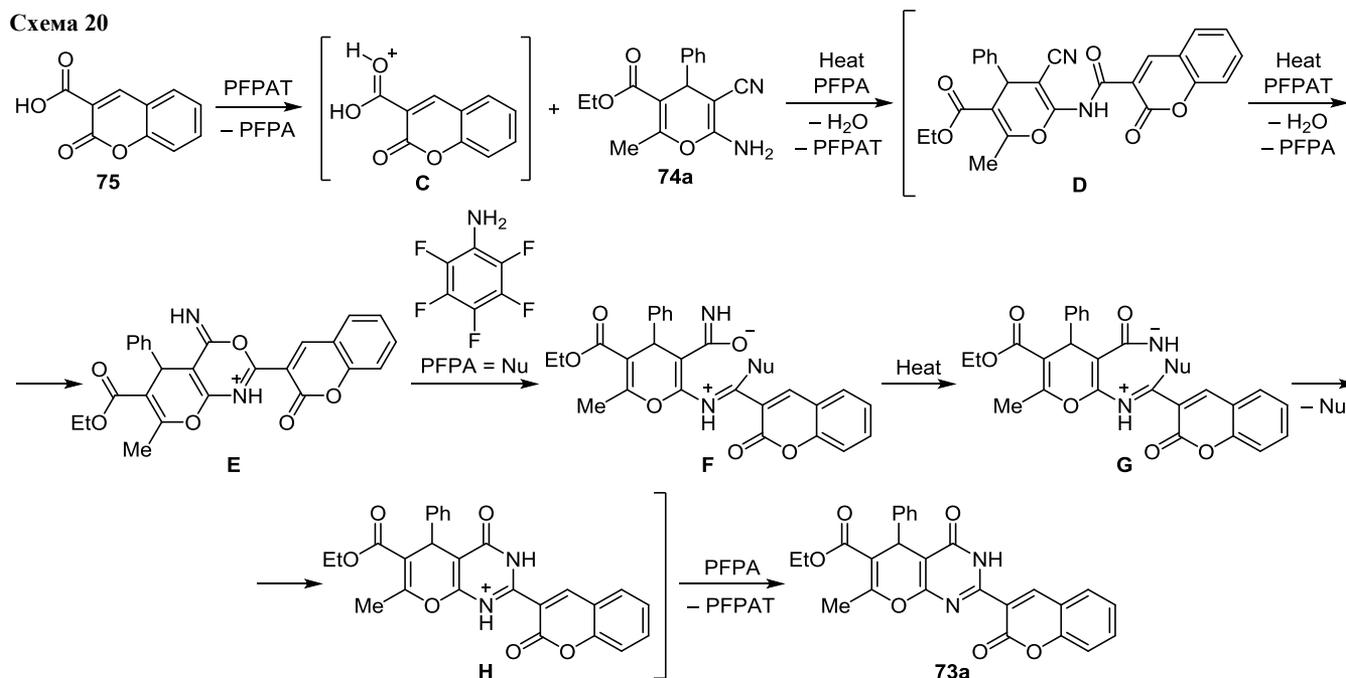
Чтобы объяснить образование соединения **73a** (R = H) через реакцию конденсации, был предложен механизм

Схема 19



процесса, который включает, во-первых, протонирование кумарин-3-карбоновой кислоты (**75**) трифлатом пентафторфениламмония в качестве кислоты Бренстеда с образованием катионного промежуточного продукта **C**. Далее в результате амидирования интермедиата **C** посредством производного 2-амино-4*H*-пирана **74a** (R = H) образуется промежуточный продукт **D**. На следующей стадии происходит протонирование нитрильной группы интермедиата **D** с последующей реакцией циклоприсоединения с образованием промежуточного продукта **E**. В дальнейшем реакция присоединения пентафторфениламина с раскрытием цикла до промежуточных соединений **F** и **G** и последующим замыканием цикла промежуточного соединения **G** приводит к образованию интермедиата **H**, который превращается в продукт **73a** (R = H) в результате реакции депротонирования (схема 20). Интересно, что образование соединения **73a**, полученного в результате конденсации кумарин-3-карбоновой кислоты (**75**) с производным 2-амино-4*H*-пирана **74a**, подтверждает механизм реакции,

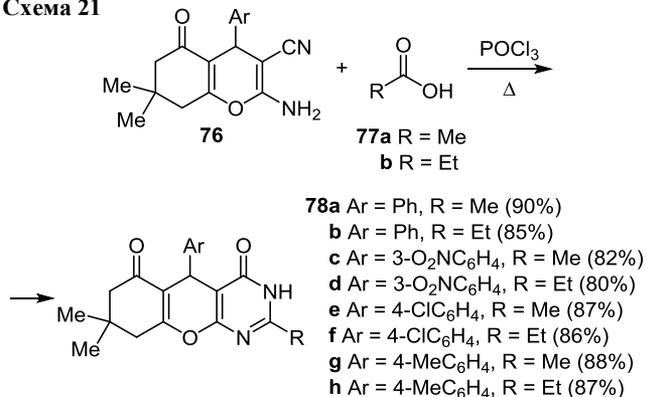
Схема 20



который изредка описывается в литературе как перегруппировка Димрота.<sup>2,79</sup>

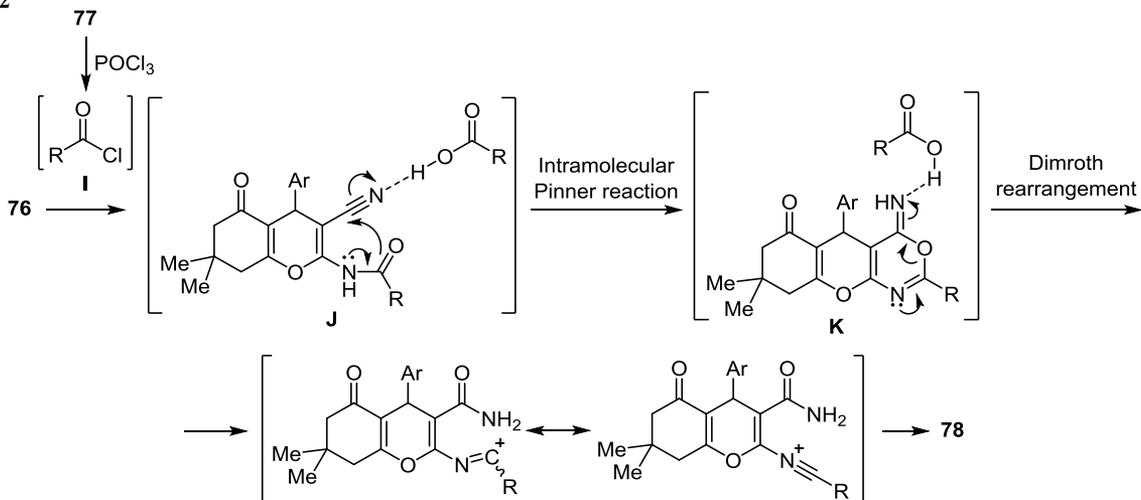
Группой Давудниа (Davoodnia) показано,<sup>80</sup> что реакция 2-амино-4-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **76** с избытком алифатических карбоновых кислот **77a,b** в присутствии POCl<sub>3</sub> приводит к новым 2-алкил-5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-3*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4,6(5*H*,7*H*)-дионам **78a–h** с высокими выходами (схема 21). Оптимальными условиями для проведения реакции является кипячение 2-амино-4-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **76** в избытке AcOH (**77a**) в присутствии POCl<sub>3</sub> в качестве хлорирующего агента в течение 150 мин. Снижение температуры реакции до 100°C приводило к снижению выхода продукта с 90 до 78% при прочих равных условиях. Для сравнения синтез соединения **78a** также был проведен с использованием SOCl<sub>2</sub>. В этих условиях продукт **78a** был получен с выходом 82%. Поэтому все последующие реакции синтеза соединений **78b–h** проводили в присутствии POCl<sub>3</sub> при кипячении в AcOH (**77a**) или пропановой кислоте (**77b**).

Схема 21



Предполагаемый механизм образования соединений **78** включает тандемные внутримолекулярную реакцию Пиннера и перегруппировку Димрота. Хлорирование карбоновой кислоты **77** посредством POCl<sub>3</sub> приводит к

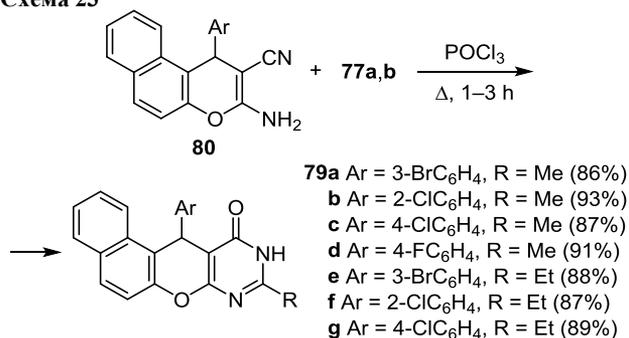
Схема 22



образованию ацилхлорида **I**, который вступает в реакцию с исходным соединением **76** с формированием промежуточного продукта **J**. Это соединение подвергается внутримолекулярной реакции Пиннера и последующей перегруппировке Димрота, в результате чего через оксазиновый интермедиат **K** образуется конечный продукт **78**<sup>80</sup> (схема 22).

В группе Давудниа (Davoodnia)<sup>81</sup> также осуществлен синтез некоторых 9-алкил-12-арил-10,12-дигидро-11*H*-бензо[*f*]хромено[2,3-*d*]пиримидин-11-онов **79** посредством внутримолекулярной реакции Пиннера 3-амино-1-арил-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбонитрилов **80** с алифатическими карбоновыми кислотами **77a,b** в присутствии POCl<sub>3</sub> с последующей перегруппировкой Димрота (схема 23).

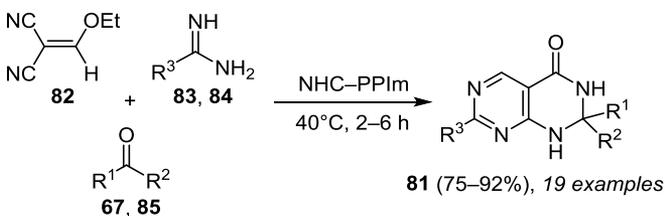
Схема 23



По последовательности стадий механизм образования тетрациклических соединений **79a–g** идентичен механизму образования соединений **78a–h**,<sup>80</sup> приведенному на схеме 22. Синтезированные соединения **79a–g** были исследованы на антибактериальную активность против *B. cereus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. enterica* subsp. *enterica* и *E. coli*. Все соединения ингибировали рост тестируемых бактерий в концентрации 5 мг/мл. Соединение **79e** с самыми низкими значениями минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной концентрации против *B. cereus* было сопоставимо с действующими стандартами против этой бактерии – тетрациклином и ампициллином.<sup>81</sup>

В группе Ли (Li)<sup>82</sup> разработан катализируемый *N*-гетероциклическим карбеном (NHC-PPIm – в данном случае генерируемый концентрированием водного раствора гидроксида 1,3-дипропилимидазолия) метод синтеза 2,3-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидин-4(1*H*)-онов **81**, основанный на трехкомпонентной реакции 2-(этоксиметил)малононитрила (**82**), гуанидинов **83** (или амидинов **84**) и кетонов **85** (или альдегидов **67**)<sup>83</sup> (схема 24). Этот высокоэффективный метод включает каскад превращений, таких как реакция Михаэля, циклизация, изомеризация, ароматизация, затем нуклеофильная атака и перегруппировка Димрота. Метод позволяет избежать использования дорогостоящих реагентов и многостадийных процессов. Были исследованы серии кетонов **85** (или бензальдегидов **67**) и гуанидинов **83** (или амидинов **84**) (схема 24). Теоретически различные карбонильные соединения могли бы влиять отрицательно на эту реакцию из-за стерического затруднения и загруженности цикла, но реакции всех карбонильных соединений с гуанидином **83a** ( $R^3 = \text{NH}_2$ ) приводили к продуктам **81** с хорошими и высокими выходами (75–92%); реакции с *N,N*-димилгуанидином **82b** ( $R^3 = \text{NMe}_2$ ) также приводили к соответствующим соединениям **81** с хорошими выходами (79–86%). Чтобы расширить сферу применения этой однореакторной методологии, был выбран определенный ряд гуанидинов **83** (соединения **83c** ( $R^3 = \text{NHPh}$ ), **83d** ( $R^3 = \text{NHMe}$ ), **83e** ( $R^3 = \text{NHEt}$ )) и амидинов **84** (соединения **84a** ( $R^3 = \text{Me}$ ), **84b** ( $R^3 = \text{Ph}$ )), и соответствующие соединения **81** были получены с хорошими или высокими выходами (75–92%). Эти результаты иллюстрируют универсальность катализатора NHC-PPIm и преимущества данного однореакторного метода.

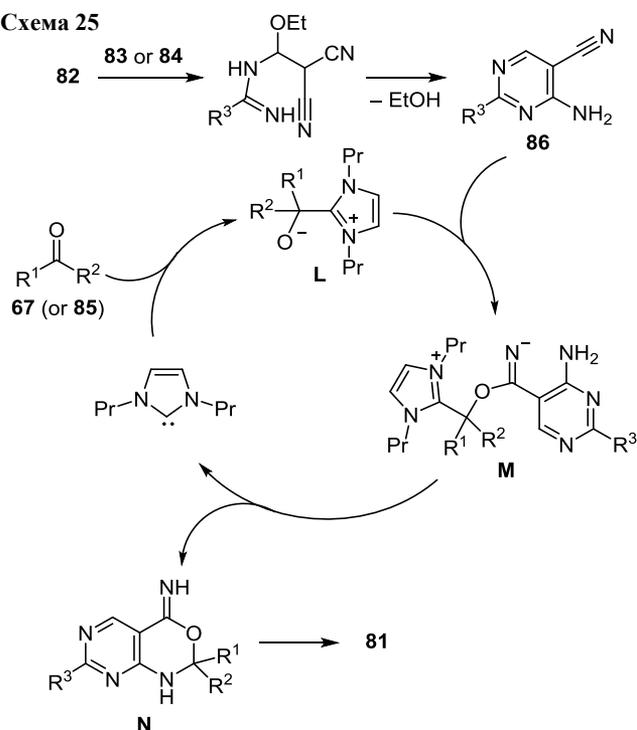
Схема 24



$R^1 = \text{H, Me, Et; } R^2 = \text{Me, Et, } n\text{-Pr, } i\text{-Pr, Ph; } R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5, (\text{CH}_2)_6;$   
 $R^3 = \text{NH}_2, \text{NMe}_2, \text{NHPh, NHMe, NHEt, Me, Ph}$

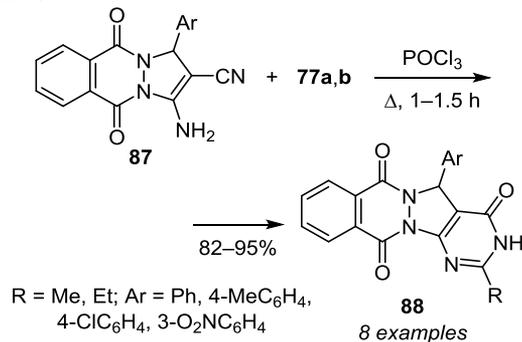
Что касается механизма протекания реакции, на первоначальной стадии 2-(этоксиметил)малононитрил (**82**) вступает в реакцию присоединения по Михаэлю с гуанидинами **83** (или амидинами **84**), после чего следует циклизация, изомеризация и ароматизация до промежуточного соединения – 4-аминопиримидин-5-карбонитрила **86**. Нуклеофильная атака промежуточного соединения Бреслоу (Breslow) **L** карбонитрилом **86** приводит к образованию соединения **M**. Затем интермедиат **M** высвобождает NHC-PPIm и образуется 1,3-оксазин **N**, который впоследствии претерпевает перегруппировку Димрота с формированием конечного продукта **81**<sup>83</sup> (схема 25).

Схема 25



Группой Давудни (Davoodnia)<sup>84</sup> реакцией 3-амино-1-арил-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-пиразоло[1,2-*b*]-фталазин-2-карбонитрилов **87** с алифатическими карбоновыми кислотами **77a,b** в присутствии  $\text{POCl}_3$  получены производные пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[1,2-*b*]-фталазин-4,7,12-трионового циклической системы **88** (схема 26).

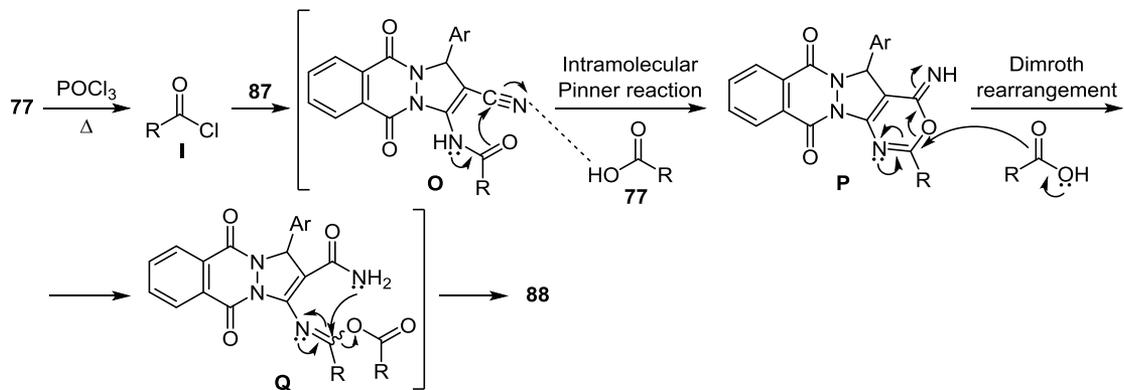
Схема 26



$R = \text{Me, Et; Ar = Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4,$   
 $4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

Механизм реакции включает каскадный процесс, аналогичный случаям синтеза соединений **78a–h**<sup>80</sup> (схема 22) и **79a–g** (схема 23),<sup>81</sup> которые инициируются  $\text{POCl}_3$ , с образованием ацилхлорида **I** из соответствующей карбоновой кислоты. Далее нуклеофильная атака аминогруппы в соединениях **87** на активированную карбонильную группу ацилхлорида **I** приводит к образованию промежуточного соединения **O**, которое затем внутримолекулярно циклизуется по реакции Пиннера с образованием оксазинового промежуточного соединения **P**. Интермедиат **P** впоследствии через промежуточное соединение **Q** подвергается перегруппировке Димрота с образованием конечных тетрацик-

Схема 27



лических продуктов **88** (схема 27). В этих условиях попытки выделить промежуточные соединения не увенчались успехом даже после тщательного мониторинга реакций.

### Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих шестичленные циклы с двумя атомами азота

В группе Бессона (Besson)<sup>79</sup> разработана инициируемая микроволновым облучением конденсация *N*-(4-арил-2-циано)-*N,N*-диметилформамидинов **89a,b** с анилинами **90** как полезный и быстрый метод синтеза 4-анилинохиназолинов **91a–c** и **92** (схема 28). В случае реакции соединения **89b** с ароматическим амином **90a** ( $R^1 = 4\text{-NO}_2$ ,  $R^2 = \text{H}$ ) с сильной электрооакцепторной

нитрогруппой процесс останавливается на стадии образования амидина **93** (схема 28).

Образование соединений **94a,b** при конденсации *N*-метиланилинов **90b** ( $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ) и **90c** ( $R^1 = 4\text{-MeO}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ) с иминем **89b** (схема 28) подтверждает механизм реакции, который до сих пор редко описывался в литературе.<sup>85</sup> Авторы работы<sup>79</sup> предполагают, что ароматический амин **90** атакует углеродный атом *N,N*-диметиламида **89**, что приводит к выбросу  $\text{NHMe}_2$ . Промежуточный ароматический амидин может затем циклизоваться в хиначолиновую структуру, в которой эндоциклический и экзоциклический атомы азота меняются местами в результате перегруппировки Димрота, что приводит к 4-анилинохиназолинам **91** и **92** (схема 29).

Схема 28

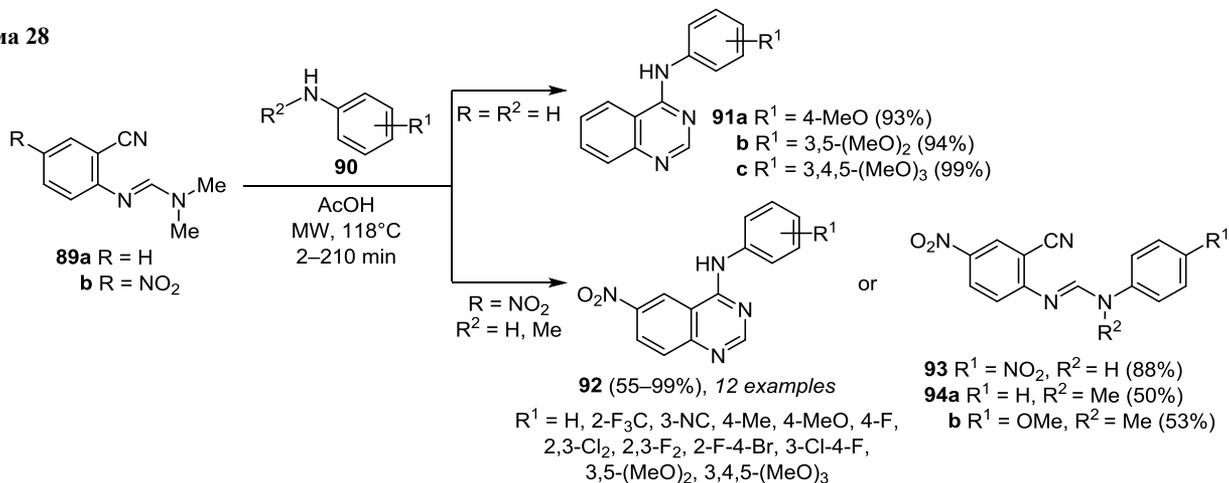


Схема 29

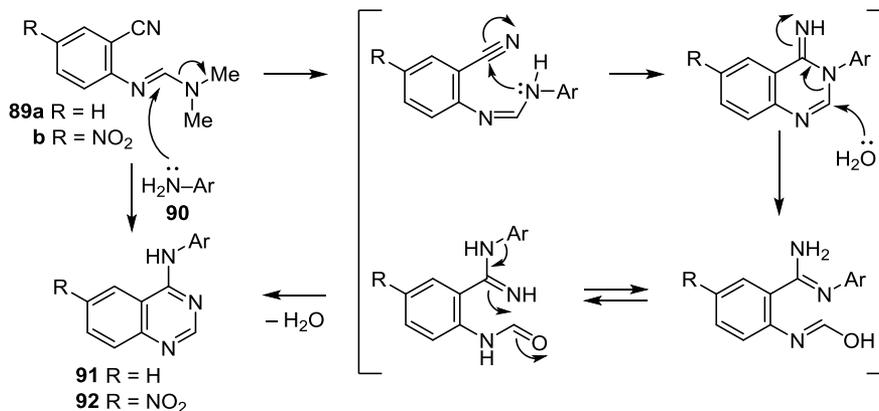
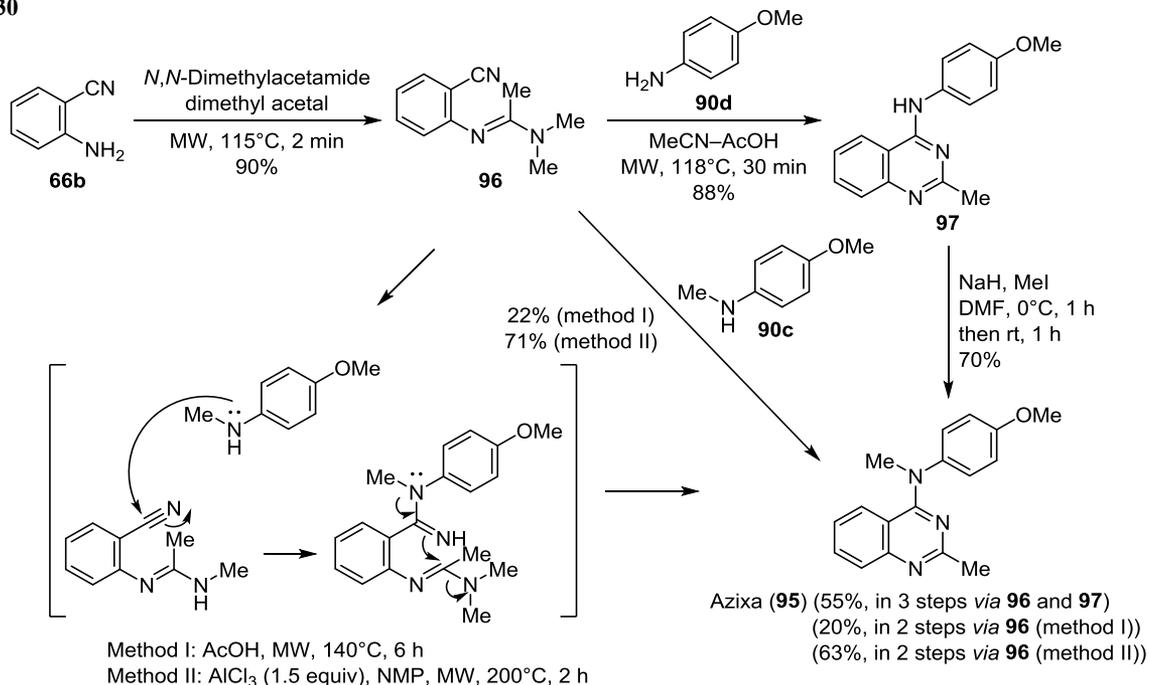


Схема 30



Группой Бессона (Besson) был предложен короткий и эффективный путь к *N*,2-диметил-*N*-(4-метоксифенил-амино)хиназолину (**95**) – Азикса (Azixa (EPi28495, MPC-6827)) (схема 30), представляющему собой низкомолекулярный ингибитор образования микротрубочек и идентифицированный как мощный индуктор апоптоза.<sup>86–88</sup> Более того, Азикса (**95**) способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться в головном мозге.<sup>88</sup> Это свойство делает Азикса (**95**) хорошим кандидатом для лечения первичных и метастатических опухолей головного мозга, терапия которых фактически ограничена. Синтез 4-анилинохиназолина **95** начинается с реакции антрилилонитрила (**66b**) и *N,N*-диметилацетамида диметилацетала (схема 30). По сравнению с синтезированными ранее соединениями **89a,b**, для синтеза амидина **96** требуется больше энергии из-за стерических затруднений, связанных с метильными группами при атоме азота. Однако он был получен с высоким выходом (90%) после 2 мин микроволнового облучения при 115°C. Конденсация 4-метоксианилина (**90d**) с амидином **96** в условиях, описанных для получения продуктов **91a–c** и **92**, требовала более длительного времени реакции (30 мин) для получения хиназолина **97** с выходом 56% вместе со

значительным количеством побочных продуктов. Однако нагревание амидина **96** при микроволновом облучении в смеси MeCN–AcOH, 7:3, приводит с высоким выходом (88%) к 2-метил-*N*-(4-метоксифенил-амино)хиназолину (**97**), который после *N*-метилирования превращается в Азикса (**95**) с выходом 55% в расчете на исходный антрилилонитрил (**66b**) (схема 30).

С использованием перегруппировки Димрота Смитом (Smith) с группой исследователей был предложен альтернативный путь,<sup>89</sup> включающий последовательную трансформацию соединений **98–106**, получения вандетаниба (vandetanib) (**107**) (схемы 31–33), открытого AstraZeneca и являющегося перорально доступным ингибитором тирозинкиназы с активностью против рецепторов VEGFR/EGFR/RET и в настоящее время используемого для лечения медуллярного рака щитовидной железы.<sup>90</sup> 9-Стадийный метод<sup>89</sup> (схемы 31–33) позволил синтезировать вандетаниб (**107**) с выходом 7% по сравнению с ранее описанными 12–14-стадийными методами с участием соединений **108–110** (схема 34), обеспечивающими образование вандетаниба (**107**) с выходом 4–20%.<sup>91–93</sup> Этот метод легко осуществим, хроматографическая очистка требуется только на четвертой стадии для продукта **102** (схема 31).

Схема 31

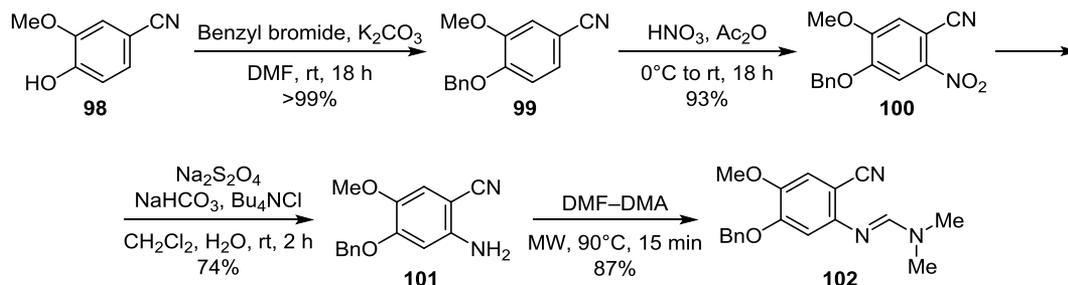


Схема 32

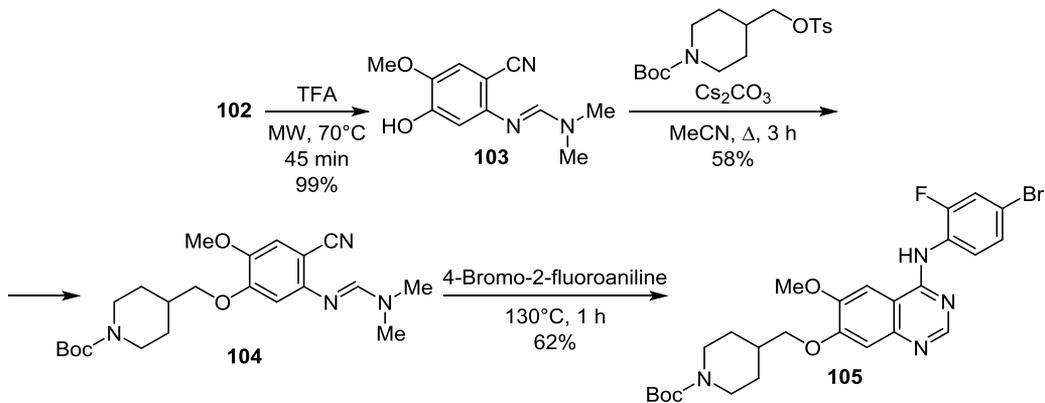


Схема 33

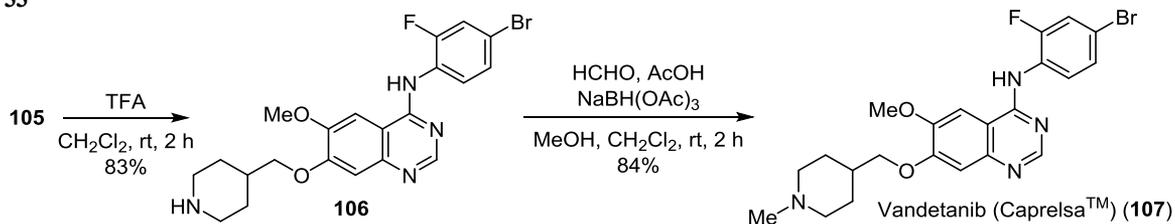
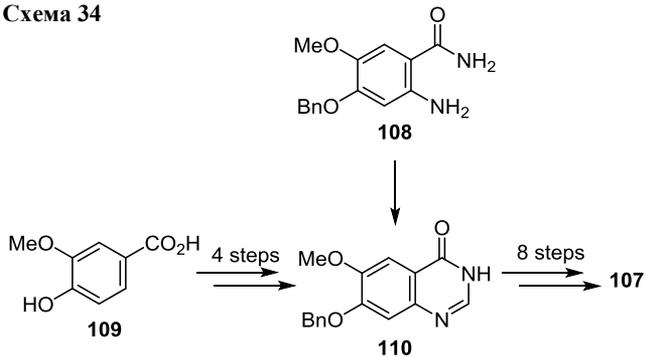


Схема 34



Предложенный механизм перегруппировки Димрота приведен на схеме 35.<sup>89</sup>

Группой Проенца (Proença) показано,<sup>94</sup> что реакции антранилонитрила (**66b**) и триэтилортоформиата (TEOF), в зависимости от условий проведения эксперимента, приводят к различным производным хиазолина с высокими и низкими выходами как в виде индивидуальных соединений, так и в виде смесей. Например,

соединение **111** выделяли после перемешивания в течение 5 сут при комнатной температуре смеси антранилонитрил (**66b**) – TEOF, 1:1, в присутствии AcOH (табл. 1, опыт 1). Использование петролейного эфира в качестве растворителя приводило к образованию соединения **112a** либо при выдерживании при комнатной температуре в течение 5 сут (опыт 2), либо при кипячении в течение 30 мин (опыт 3). Образование соединения **112a** происходит в результате перегруппировки Димрота соединения **111** (схема 36), что было подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Реакция 2-амино-4-хлорбензонитрила (**66c**) с TEOF в кипящем EtOH в присутствии AcOH в качестве катализатора протекает с образованием продукта **112b** с выходом 4% в течение 3 сут (опыт 6). При этом 88% исходного соединения остается незатронутым. Реакции же антранилонитрила (**66b**) и TEOF в присутствии AcOH в EtOH или в MeCN при 40°C в течение длительного времени (11 сут) завершаются образованием смесей соединений **111** и **112a** в молярном

Схема 35

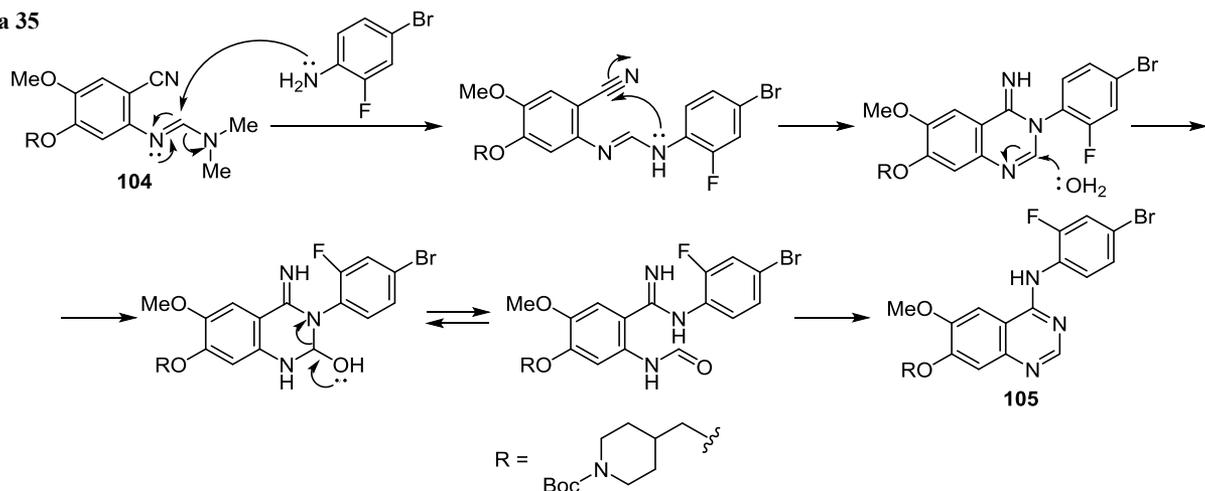
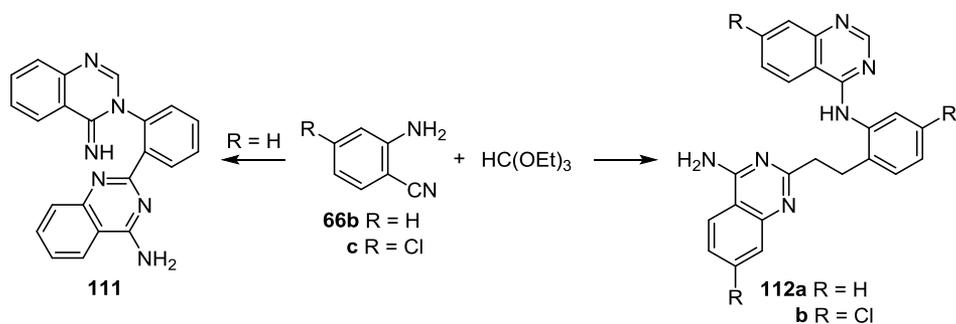


Таблица 1. Взаимодействие 2-аминобензонитрилов **66b,c** и TEOF в различных условиях

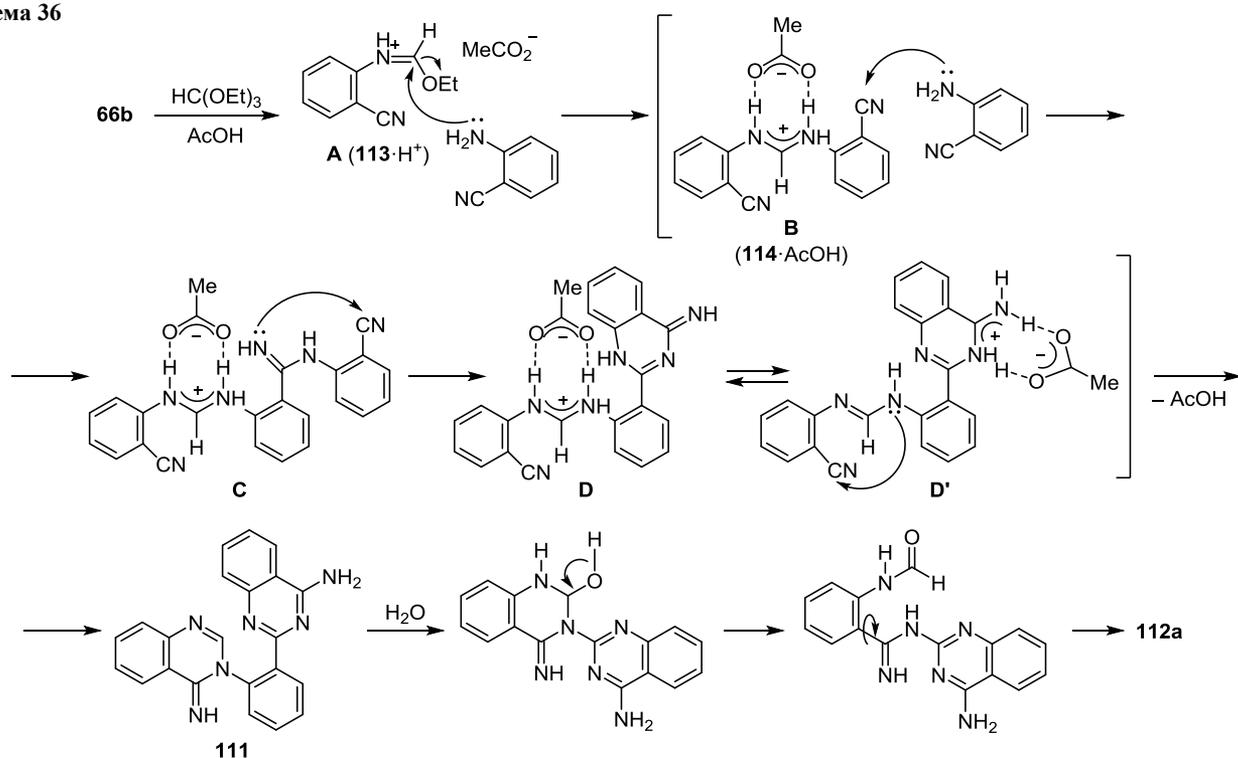
Опыт	Условия реакции	Продукт (выход, %)
1	<b>66b</b> –TEOF, 1:1, AcOH (13 мл/ммоль <b>66b</b> ), комнатная температура, 5 сут	<b>111</b> (75)
2	<b>66b</b> –TEOF, 1:1, петролейный эфир (1 мл/0.6 ммоль <b>66b</b> ), AcOH (13 мл/ммоль <b>66b</b> ), комнатная температура, 5 сут	<b>112a</b> (90)
3	<b>66b</b> –TEOF, 1:1, петролейный эфир (1 мл/0.2 ммоль <b>66b</b> ), AcOH (13 мл/ммоль <b>66b</b> ), кипячение, 30 мин	<b>112a</b> (52)
4	<b>66b</b> –TEOF, 1:1, EtOH (1 мл/ммоль <b>66b</b> ), AcOH (13 мл/ммоль <b>66b</b> ), 40°C, 11 сут	<b>111</b> : <b>112a</b> = 1:2.4 (14)
5	<b>66b</b> –TEOF, 1:1, MeCN (1 мл/ммоль <b>66b</b> ), AcOH (13 мл/ммоль <b>66b</b> ), 40°C, 11 сут	<b>111</b> : <b>112a</b> = 1:1 (11)
6	<b>66c</b> –TEOF, 1:2, EtOH (1 мл/0.2 ммоль <b>66c</b> ), AcOH (13 мл/ммоль <b>66c</b> ), кипячение, 3 сут	<b>112b</b> (4)

соотношении 1:2.4 с суммарным выходом 14% (опыт 4) и в соотношении 1:1 с суммарным выходом 11% (опыт 5), в обоих случаях сложных для идентификации.

Образование соединения **111** под действием AcOH можно объяснить, если предположить, что внутримолекулярной циклизации в полученном из промежуточного продукта **A** (**113**·H<sup>+</sup>) интермедиате **B** (**114**·AcOH) препятствует тесное ионное взаимодействие между амидиниевым и ацетатным ионами.<sup>94</sup> Тогда цианогруппа становится доступна для нуклеофильной атаки другой молекулой антранилонитрила (**66b**), ведущей к

интермедиату **C**. Внутримолекулярное образование связи между азотом иминогруппы и цианогруппой приводит к промежуточному соединению **D** с новым более основным аминопиримидиновым фрагментом. Ацетат-ион теперь будет предпочтительно стабилизироваться посредством ионного взаимодействия с амидиновым фрагментом в промежуточном соединении **D'**, что приведет к внутримолекулярной циклизации с образованием соединения **111**. Неполарный растворитель будет способствовать образованию плотной ионной пары, в конечном итоге ответственной за

Схема 36



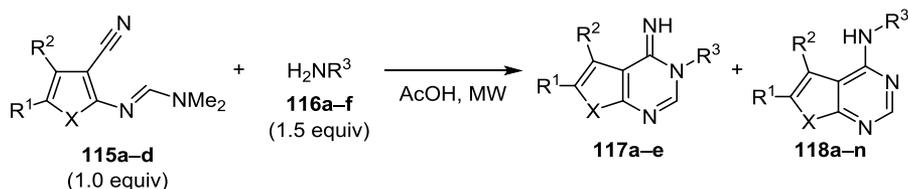
основной путь. Этим можно объяснить высокий выход продукта перегруппировки Димрота – соединения **112a**, полученного при кипячении или при длительном перемешивании при комнатной температуре в петролейном эфире соединения **111** в присутствии каталитического количества кислоты (схема 36).

В группе Хана (Han)<sup>95</sup> на основе соединений **115a–d** и **116a–f** разработан новый дивергентный эффективный и селективный синтез фуру- и пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-иминопроизводных **117a–e** и фуру- и тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-аминов **118a–n** с применением микровол-

нового облучения. В реакции использовались легкодоступные амины **116a–f** и замещенные *N,N*-диметилформамидины **115a–d**. Оптимальные условия реакции для синтеза фуру- и пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-иминопроизводных **117a–e**: 110 или 140°C, 25–35 мин, а для получения структурно различных фуру- и тиено[2,3-*d*]пиримидинов **118a–n**: 180°C, 35 мин (табл. 2).

Предполагаемый механизм реакции,<sup>95</sup> как показано на схеме 37, включает перегруппировку Димрота. Сначала аминогруппа соединения **116** атакует углеродный атом формамида **115** с образованием промежу-

**Таблица 2.** Выходы фуру- и пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-иминопроизводных **117a–e** и фуру- и тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-аминов **118a–n**, полученных взаимодействием нитрилов **115a–d** и аминов **116a–f**



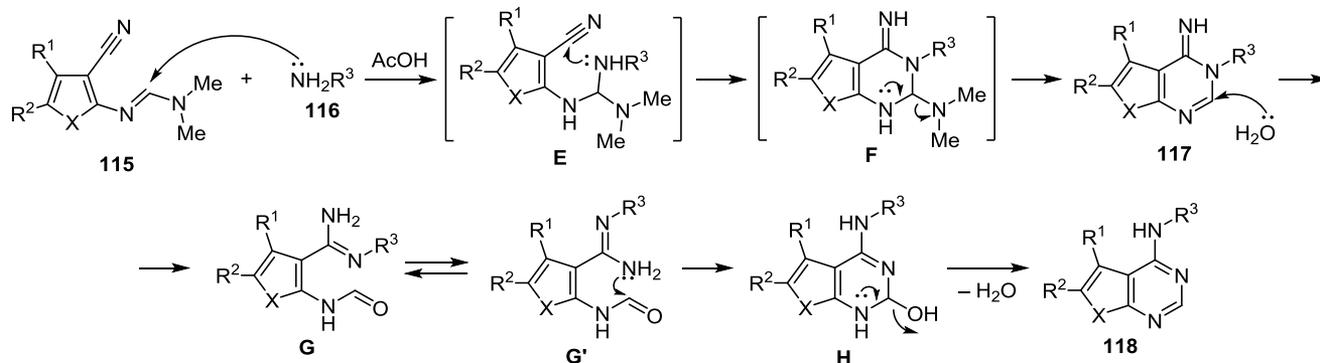
Нитрил	Амин	Продукт (выход, %)**	Нитрил	Амин	Продукт (выход, %)**
	<b>118a</b> (88)	<b>115b</b>		<b>118j</b> (18)	
<b>115a</b>		<b>116b</b>	<b>118k</b> (86)		
<b>115a</b>		<b>118d</b> (91)	<b>115c</b>	<b>116e</b>	<b>118m</b> (77)
<b>115a</b>		<b>118n</b> (81)			
	<b>118f</b> (72)	<p>* Выходы выделенных и охарактеризованных продуктов.</p>			

\*\* Условия реакции для соединений **118a–n**: 180°C, 35 мин.

\*\*\* Условия реакции: 110°C, 25–35 мин.

\*<sup>4</sup> Условия реакции: 140°C, 25–35 мин.

Схема 37



точного соединения **E**. Затем происходит внутримолекулярное замыкание цикла с образованием интермедиата **F** с последующим удалением  $\text{HNMe}_2$  и с получением продукта **117** (иминопродукт **117** является кинетическим продуктом). После этого  $\text{H}_2\text{O}$  в качестве нуклеофила атакует пиримидиновый цикл и раскрывает его с формированием соединения **G**, в котором амидиновый фрагмент повернут на  $180^\circ$  по сравнению с таутомерной формой **G'**. Последующая электроциклизация и элиминирование  $\text{H}_2\text{O}$  из соединения **H** приводит к термодинамически стабильному продукту **118** (предпочтителен при высокой температуре). Даже когда в качестве исходного реагента использовали *N*-(2,6-дихлорбензильное) производное пиррола **115d**, наблюдалась такая же тенденция (схема 38).

Аналогичной реакции подвергаются не только *N,N*-диметилформамидины **115**, но и их конденсированные аналоги. Например, группой Бессона (Besson) показано,<sup>96</sup> что реакция *N,N*-диметилформамида **119**, легко получаемого из 3-аминофуоро[3,2-*b*]пиридин-2-карбонитрила (**120**) под действием диметилацетала *N,N*-диметилформамида (DMF–DMA), с различными

ароматическими аминами и формамидом (который играет двойную роль: растворителя и реагента) под действием микроволнового облучения приводит к пиридо[2,3':4,5]фуоро[3,2-*d*]пиримидинам **121** и **122** соответственно (схема 39).

Группой Бессона (Besson) также впервые на основе соединений **123** и **124 a–d** разработан и оптимизирован эффективный метод синтеза бензо[*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-аминов **125a–j**, их пиридоаналогов **126** и **127 a–j** и пиазиноаналогов **128a–j**. *N*-Арилбензо[*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амины **125–128 b–j** были получены путем ускоренной микроволновым облучением конденсации ароматических аминов с *N,N*-диметилформамидами **124a–d**. Последние были синтезированы реакцией производных тиофена **123** с DMF–DMA (схема 40). Была оценена ингибирующая активность конечных продуктов против пяти протеинкиназ (CDK5/p25, CK1δ/ε, GSK3α/β, DYRK1A и CLK1). Серия производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-амина **126a–j** оказалась особенно перспективной для разработки новых фармакологических ингибиторов киназ CK1 и CLK1.<sup>97</sup>

Схема 38

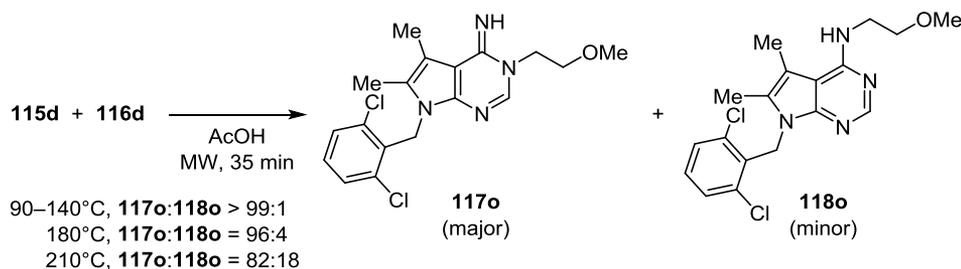


Схема 39

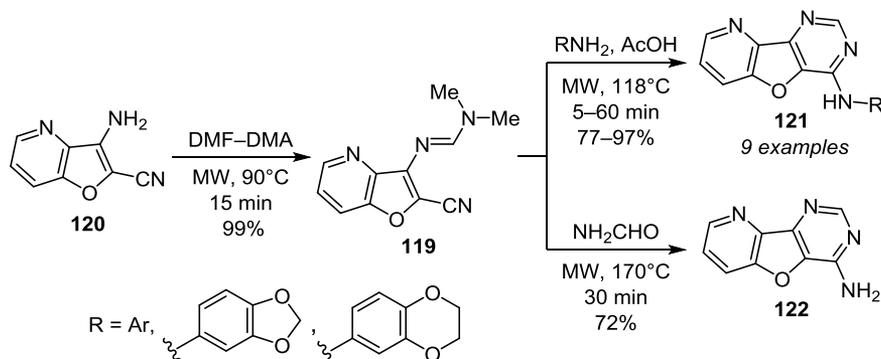
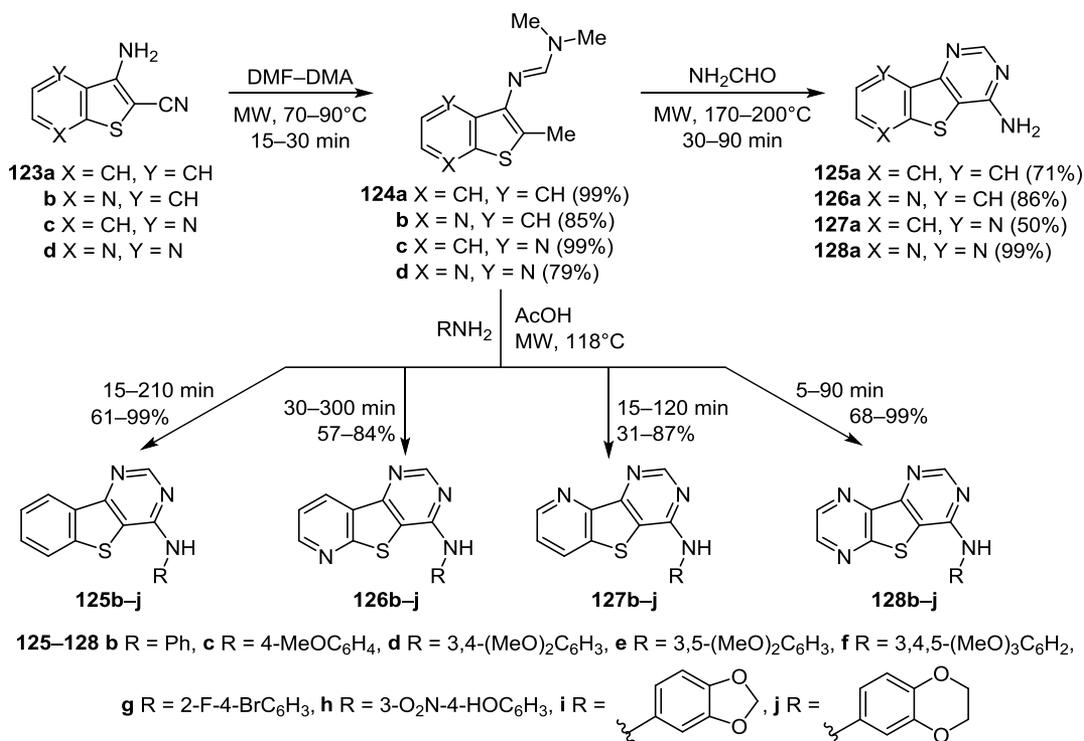
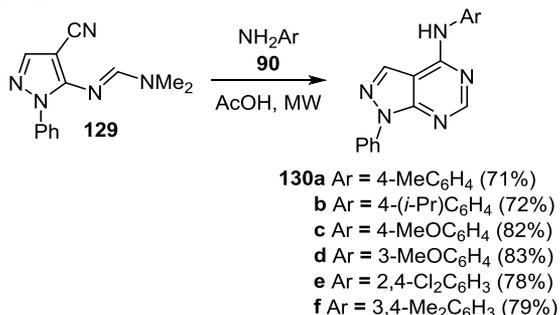


Схема 40



Группой Шихалиева показано,<sup>98</sup> что реакция *N'*-(1-фенил-4-циано-1*H*-пиразол-5-ил)-*N,N*-диметилформамида (**129**) с анилинами **90** в AcOH под действием микроволнового облучения заканчивается образованием *N*-замещенных 1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]-пиримидин-4-аминов **130a–f** (схема 41).

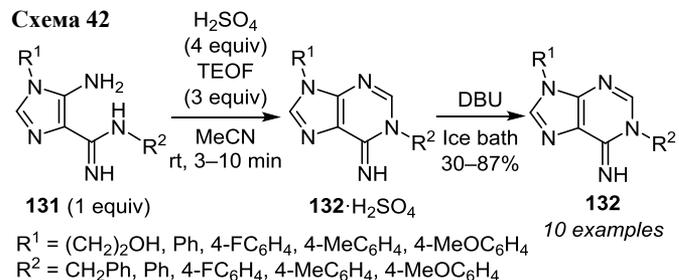
Схема 41



Группой Диас (Dias)<sup>99</sup> разработаны новые и эффективные методы синтеза *N*(1)- и *C*(6)-замещенных аденинов из легкодоступных 5-аминоимидазол-4-карбоксамидинов **131**. Конденсация этих соединений с TEOF в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> привела к селективному синтезу *N*(1)-замещенных аденинов **132**. При этом реакцию с нейтральными амидинами **131** предварительно проводили при комнатной температуре в присутствии 1–4 экв. TEOF и каталитического количества H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, но реакция протекала очень медленно. При добавлении избытка H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 экв.) происходила быстрая реакция (время реакции 5–10 мин) с образованием белых продуктов, которые легко выделялись фильтрацией и были идентифицированы как соли **132a**·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, выход 64%) и **132b**·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

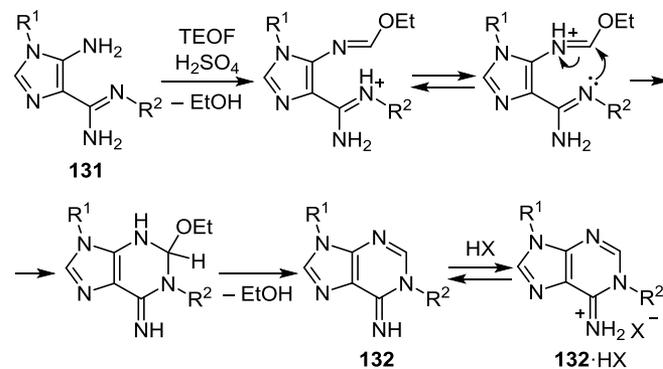
R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, выход 76%). Свободные основания – аденины **132** – были получены *in situ* обработкой DBU соответствующих солей **132**·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (схема 42).

Схема 42



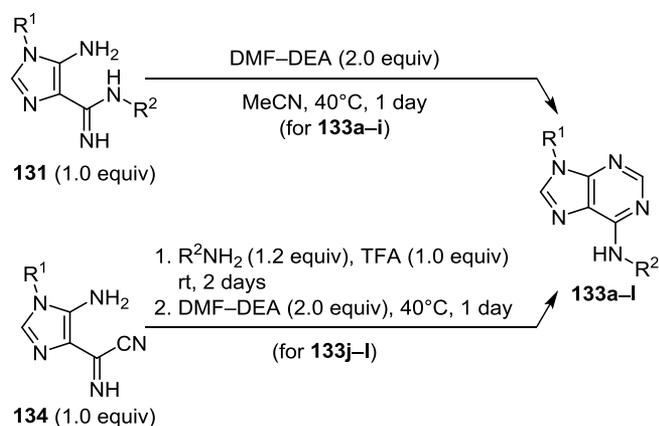
Образование аденинов **132** объясняется регио-селективной конденсацией TEOF с 5-аминогруппой имидазолов **131**, как показано на схеме 43. Альтернативная конденсация с 4-карбоксамидиновой группой из-за образования соли амидиния в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> является неблагоприятной.<sup>99</sup>

Схема 43



Региоселективный синтез *C*(6)-замещенных аденинов **133a–l** осуществляется, когда те же самые предшественники **131** взаимодействуют с диэтилацеталем диметилформаида (DMF–DEA) в MeCN при 40°C. При проведении реакции в течение 1 сут в этих условиях продукты **133a–i** были выделены с хорошими и высокими выходами (61–93%). *C*(6)-Алкиладенины **133j–l** были получены с помощью одностадийной реакции имидазолов **134** и бензиламина или 2-метоксиэтиламина. На первой стадии имидазол **134** сочетали с амином и 1 экв. TFA при комнатной температуре. Затем в реакционную смесь добавили DMF–DEA и продолжили реакцию в течение ночи, что привело к образованию аденинов **133j–l** с выходами 48–86%<sup>99</sup> (табл. 3).

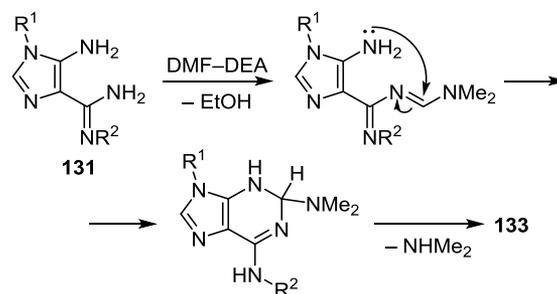
Таблица 3. Выходы аденинов **133a–l**, полученных из имидазолов **131** и **134**



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %
<b>133a</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	84
<b>133b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	78
<b>133c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	88
<b>133d</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83
<b>133e</b>	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	91
<b>133f</b>	CH <sub>2</sub> Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78
<b>133g</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61
<b>133h</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91
<b>133i</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93
<b>133j</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	73
<b>133k</b>	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Ph	86
<b>133l</b>	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> Ph	48

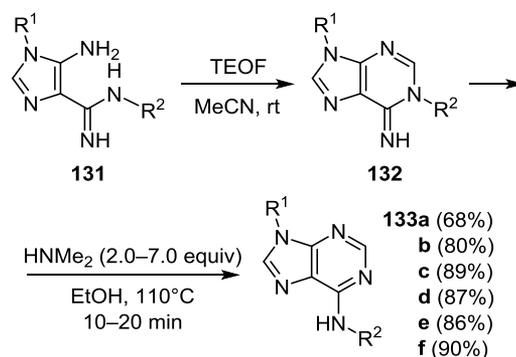
Образование исключительно *C*(6)-изомера **133** этим путем свидетельствует о региоселективной конденсации DMF–DEA со свободной аминогруппой 4-карбоксамидинового заместителя имидазола **131**,<sup>99</sup> как показано на схеме 44.

Схема 44



*C*(6)-Замещенные аденины **133a–f** также могут быть получены из *N*(1)-замещенных аденинов путем перегруппировки Димрота в присутствии HNMe<sub>2</sub><sup>99</sup> (схема 45).

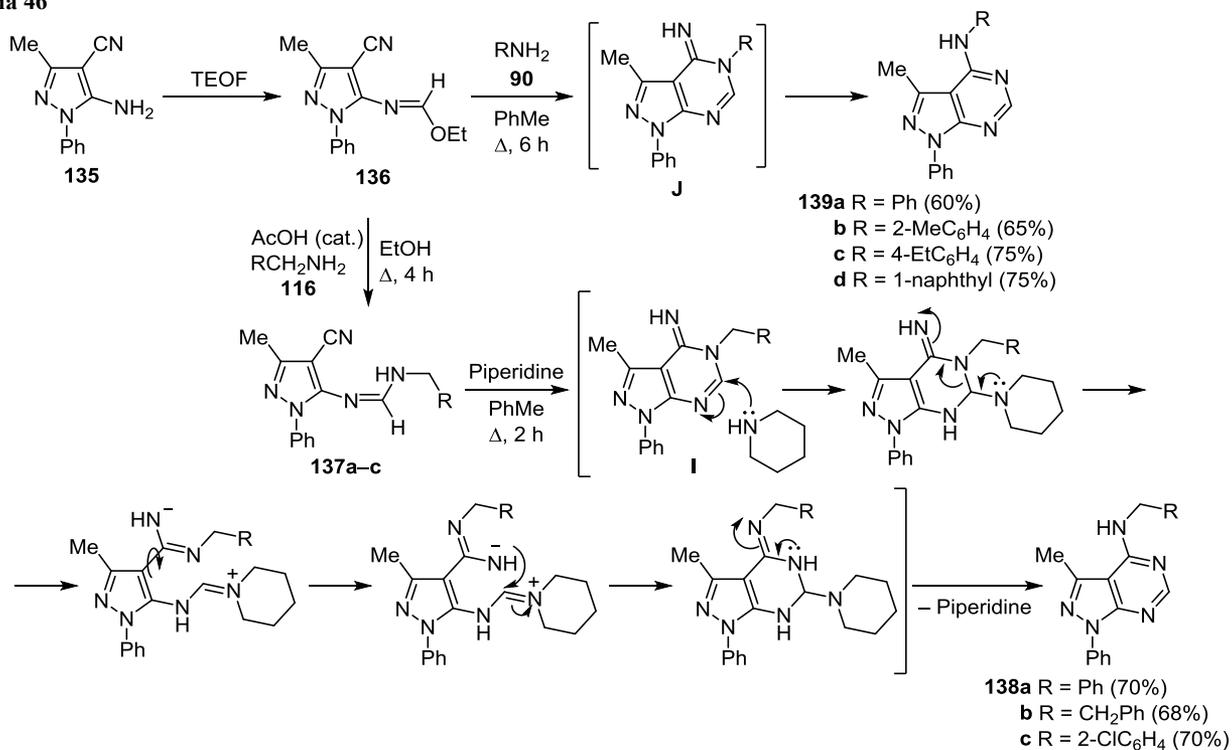
Схема 45



Группой Бен Джаннета (Ben Jannet)<sup>100</sup> взаимодействием 5-аминопиразол-4-карбонитрила **135** с TEOF было получено соответствующее этоксиметиленаминопроизводное **136**<sup>101</sup> и показано, что имидат **136** взаимодействовал с алифатическими аминами **116** по двум своим электрофильным центрам с образованием в две стадии через промежуточные соединения **137a–c** пиразолопиримидинов **138a–c**. На первой стадии конденсация имидата **136** с аминами **116** в EtOH в присутствии каталитического количества AcOH приводит к промежуточным соединениям **137a–c** за счет нуклеофильной атаки аминогруппы на имидный атом углерода. На второй стадии выделяемые амидины **137a–c** подвергаются внутримолекулярной циклизации с *in situ* образованием интермедиатов **I**, которые изомеризуются в термодинамически более стабильные производные пиразолопиримидинов **138a–c** через тандемное раскрытие и замыкание цикла пиримидина, катализируемое основанием (схема 46). Эта перегруппировка соответствует обсуждаемым в более ранних работах.<sup>102–104</sup> Реакция соединений **136** с ароматическими аминами **90** приводит к *N*-арил-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-аминам **139a–d** через перегруппировку Димрота промежуточно образующихся соединений **J**<sup>100</sup> (схема 46).

Группой Борреля (Borrell)<sup>105</sup> разработаны два метода синтеза 2-ариламино-5,6-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онов **140a–e**: один из них включает многокомпонентную реакцию между α,β-ненасыщенным эфиром

Схема 46



**141**, малонитрилом (**142**) и арилгуанидином **83** (предварительно полученным из карбонатной соли) в присутствии NaOMe в MeOH, а другой – перегруппировку Димрота 3-арилзамещенных пиридопиримидинов **143a–e**, образующихся при обработке пиридонов **144a–d** арилгуанидинами **83** в 1,4-диоксане, в 2-арил-аминопиридопиримидины **140a–e** при нагревании в MeOH в присутствии NaOMe (схема 47). Выходы (для каждой стадии и общий выход) ряда 2-ариламинозамещенных пиридопиримидинов **140a–e** с использованием обеих методик показаны для сравнения на схеме 47.

По схеме 47 видно, что а) общие выходы образования 4-амино-5,6-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онов **140a–e** через 3-арилзамещенные пиридопиримидины **143a–e**, как правило, выше, чем полученные в результате многокомпонентной реакции; б) когда  $\alpha,\beta$ -ненасыщенный сложный эфир **141** имеет заместитель в  $\beta$ -положении ( $R^2$ ), выходы обычно ниже, чем когда он присутствует в  $\alpha$ -положении ( $R^1$ ); и в) хотя многокомпонентная реакция дает более низкие выходы, чем трехстадийная процедура, в некоторых случаях она может быть хорошей альтернативой,

Схема 47

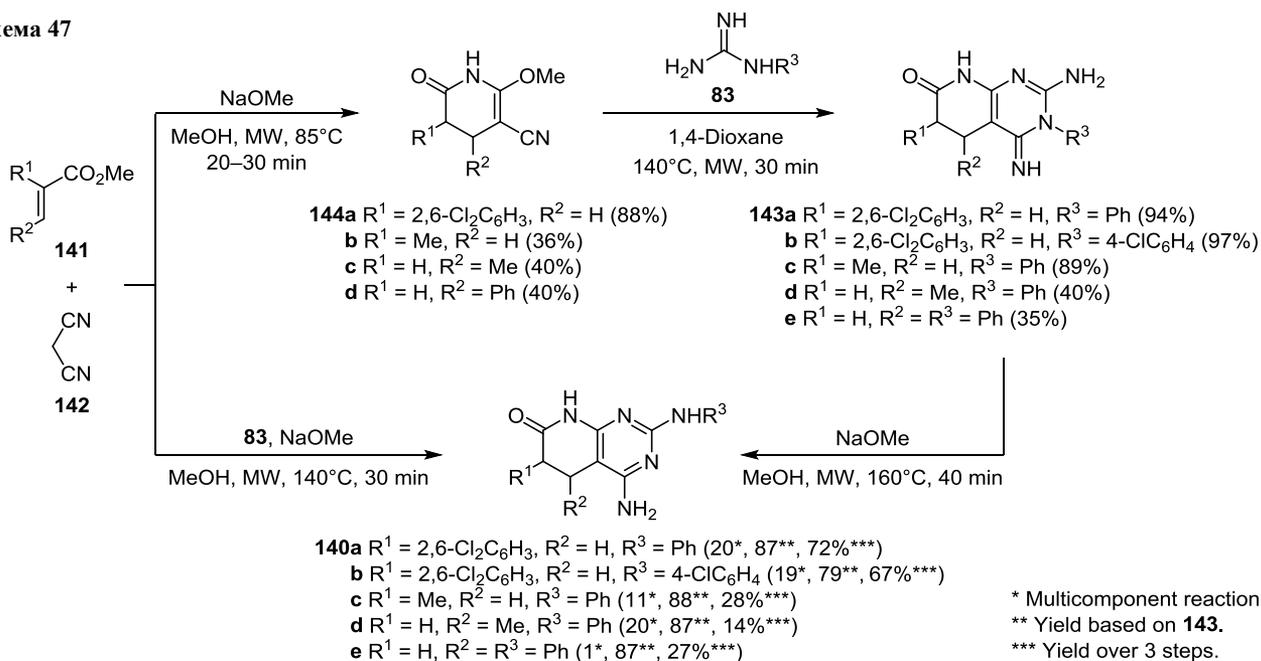
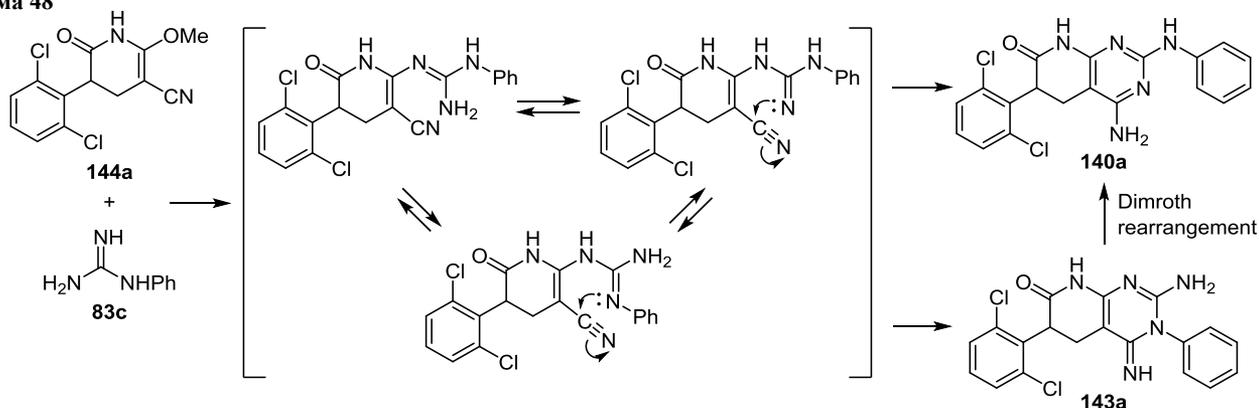


Схема 48



поскольку позволяет получить желаемый пиридопиримидин **140** в одну стадию. Предполагаемый механизм образования соединений **143a** и **140a**<sup>105</sup> приведен на схеме 48.

#### Перегруппировка конденсированных гетероциклических систем, содержащих шестичленные циклы с атомами азота и серы

Группой Ву (Wu)<sup>106</sup> разработан высокоселективный и эффективный температурно зависимый хемодивергентный метод синтеза 4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов и 2-тиоксо-2,3-дигидрохинозалин-4(1*H*)-онов из изотиоцианатов **145** и изатинов **146**. Метод включает в себя каскад процессов окисления и декарбоксилирования с последующей циклизацией, при этом проведение реакции при комнатной температуре обеспечивает образование производных 2-амино-4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов **147a–l** (схема 49), а при 80°C – производных 2-тиоксо-4(3*H*)хинозалинонов **148a–l** (схема 50).

В случае синтеза 4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов **147a–l**, как показано на схеме 49, использование галогенированных (3-F, 3-Cl, 4-Cl и 4-Br) изотиоцианатобензолов **145** приводит к целевым продуктам **147b–e** с хорошими выходами (71–86%). Электроноакцепторная группа (4-NO<sub>2</sub>) оказала положительное влияние на реакцию, при этом желаемый продукт **147f** был получен с хорошим выходом (85%). Электронодонорные группы (4-Me, 3-MeO) также приводили к соответствующим соединениям **147g,h** со средними выходами (48 и 58% соответственно). Более того, 3-изотиоцианопиридин вступал в реакцию, образуя продукт **147i** с хорошим выходом (86%). Что касается заместителей в изатиновом фрагменте, электронейтральные и электронодонорные группы не влияют на ход реакции, так как при любых вариациях были получены продукты **147j–l** с хорошими выходами (80–89%).<sup>106</sup>

В случае синтеза производных 2-тиоксо-2,3-дигидрохинозалин-4(1*H*)-она **148a–l** реакции изотиоцианато-

Схема 49

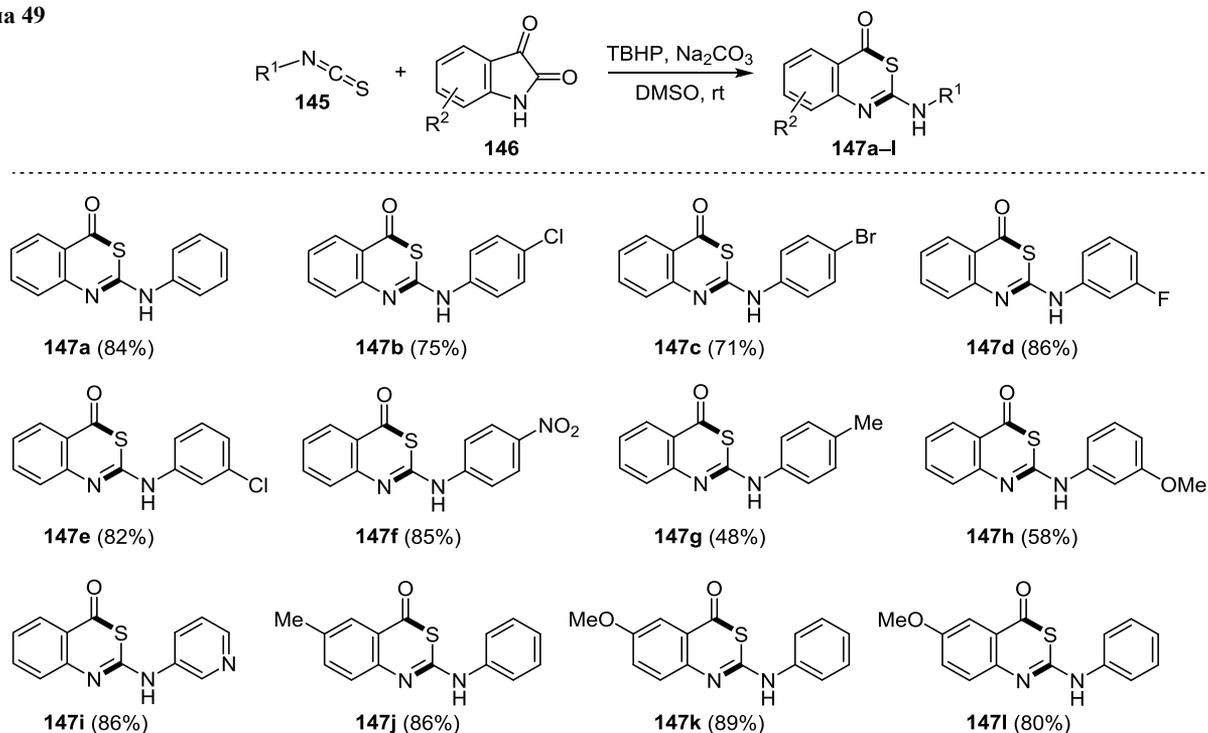
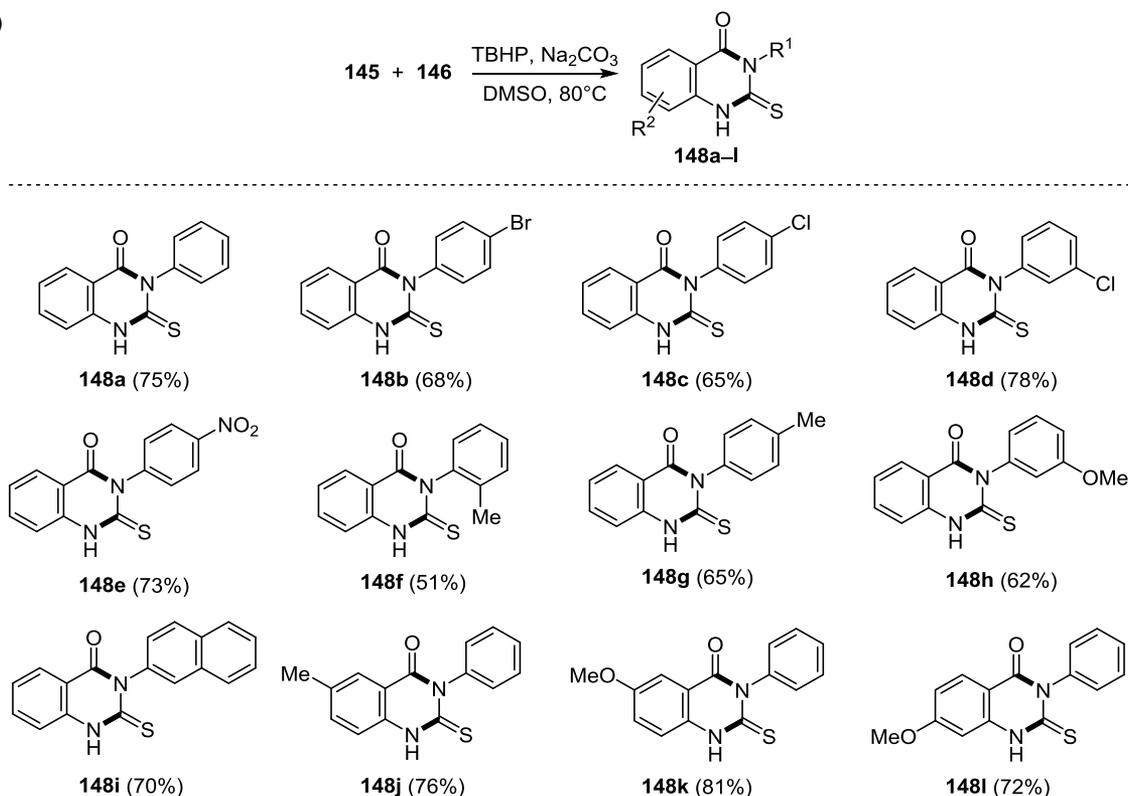


Схема 50

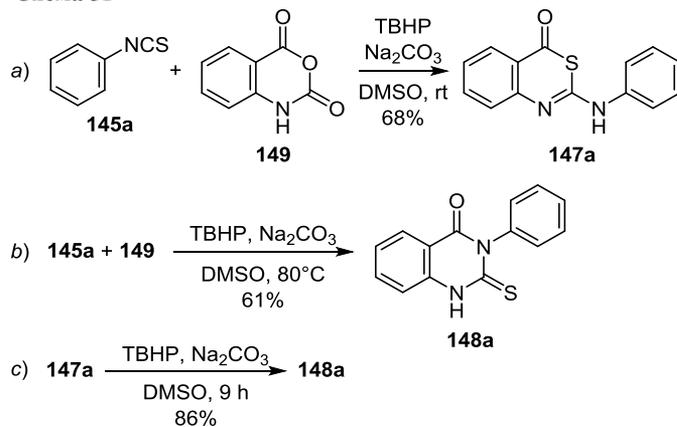


бензолов, содержащих атомы галогена и электроноакцепторные группы в бензольном цикле, протекали с образованием целевых продуктов **148b–e** с высокими выходами (65–78%). Электрононейтральные и электронодонорные группы в различных положениях оказывали небольшое влияние на выходы продуктов **148f–h** (51–65%). Стерически затрудненный 2-изотиоцианатонафталин также вступал в реакцию с образованием целевого продукта **148i** с выходом 70%. Кроме того, производные изатина с электрононейтральными и электронодонорными группами показали хорошую реакционную способность (соединения **148j–l**, выходы 72–81%)<sup>106</sup> (схема 50).

На основе результатов нижеприведенных реакций фенилизотиоцианата (**145a**) с ангидридом **149** при различных температурных условиях с образованием соединений **147a** и **148a** и обработки 2-(фениламино)-4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-она (**147a**)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в ДМСО при 100°C, в результате чего происходит перегруппировка Димрота с образованием соединения **148a** (схема 51), предложен механизм протекания процессов для реакции фенилизотиоцианатов с изатинами.<sup>106</sup>

На начальной стадии процесса инициируемой нуклеофильной атакой *трет*-бутилперокси-аниона на изатин **146a** ( $\text{R}^2 = \text{H}$ ) образуется промежуточное соединение **A**, которое затем превращается в ангидрид **149** по механизму, подобному окислению по Байеру–Виллигеру. Затем циклизация фенилизотиоцианата (**145a**) с ангидридом **149** с одновременным декарбоксилированием приводит к 2-(фениламино)-4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-ону **147a**, который в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  при высокой температуре подвергается перегруп-

Схема 51

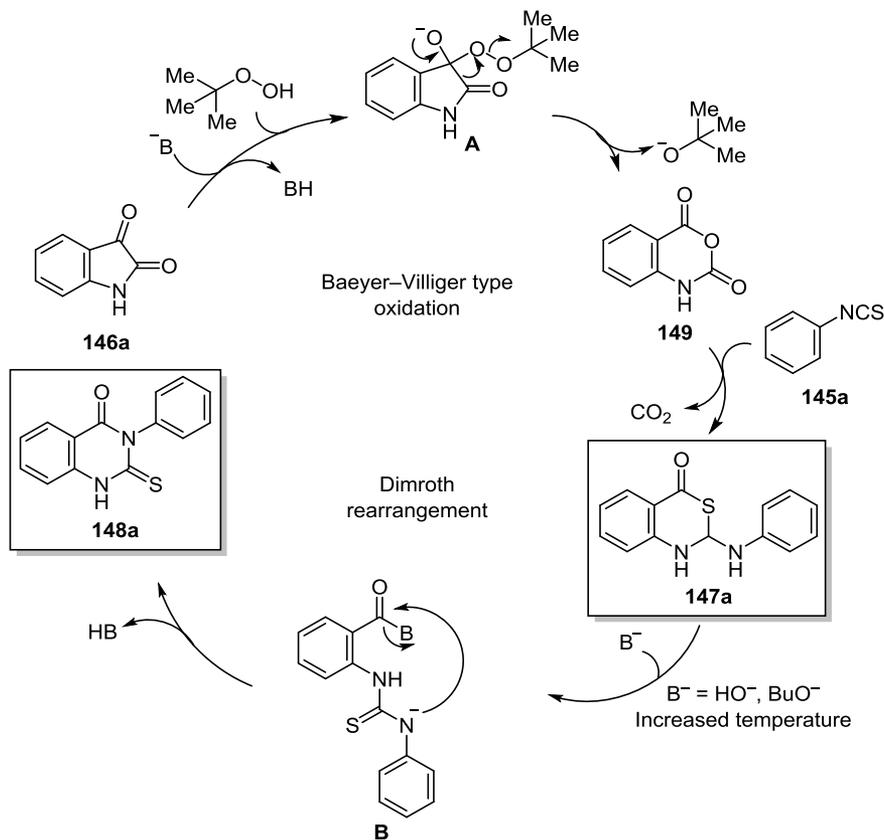


пировке Димрота, образуя стабильный 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-он **148a**<sup>106</sup> (схема 52).

Таким образом, был разработан высокоселективный, катализируемый основанием, контролируемый температурой метод синтеза 4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов и 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов. Метод включает кинетически контролируемый тандемный процесс окисление–циклизация с декарбоксилированием в реакциях изотиоцианатов с изатинами. Проведение реакции при комнатной температуре обеспечивает образование 4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов, а при повышении температуры до 80°C – 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов.<sup>106</sup>

В группе Ву (Wu)<sup>107</sup> применение (2-галогенарил)-изотиоцианатов вместо изотиоцианобензолов в реакции с коммерчески доступными изатинами позволило

Схема 52



разработать эффективный метод синтеза производных 12*H*-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она без использования переходных металлов. Ключевой шаг к синтезу этих соединений – перегруппировка Димрота.

Как показано на схеме 53, электронные свойства и положение заместителя в фенильном цикле производного (2-галогенарил)изотиоцианата **150** практически не влияют на ход реакции. Соединения с атомами фтора в положениях 3, 4 и 6 хорошо вступают в реакцию, образуя целевые продукты **151a–c** с хорошими выходами (64–81%). Заместители в положениях 6

фенильного цикла приводят к небольшому снижению выхода, что, вероятно, связано со стерическими затруднениями. Наличие электронодонорных групп (4-*MeO*, 4-*Me* и 5-*Me*) снижает выходы продуктов **151d–f** (61–72%). Использование других галогенов в качестве заместителей в исходных соединениях **150** не влияет на ход реакции и не снижает выходы продуктов **151g–i** (66–80%).<sup>107</sup>

На основании приведенных результатов и литературных данных был предложен возможный механизм реакции с использованием изатина **146a** ( $R^2 = H$ ) и

Схема 53

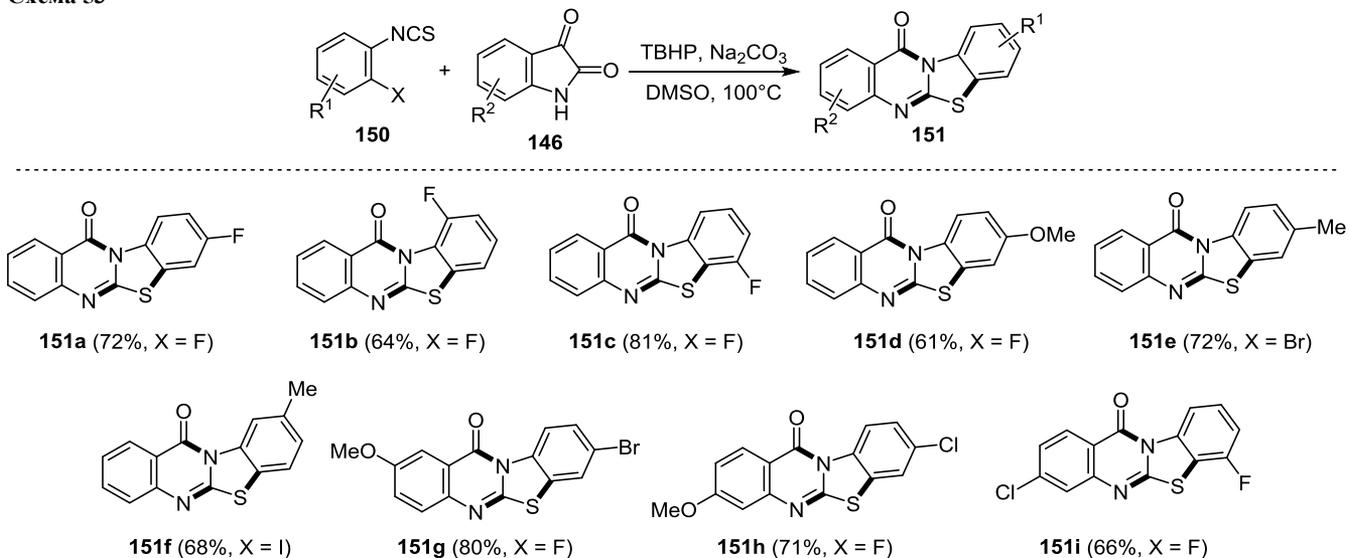
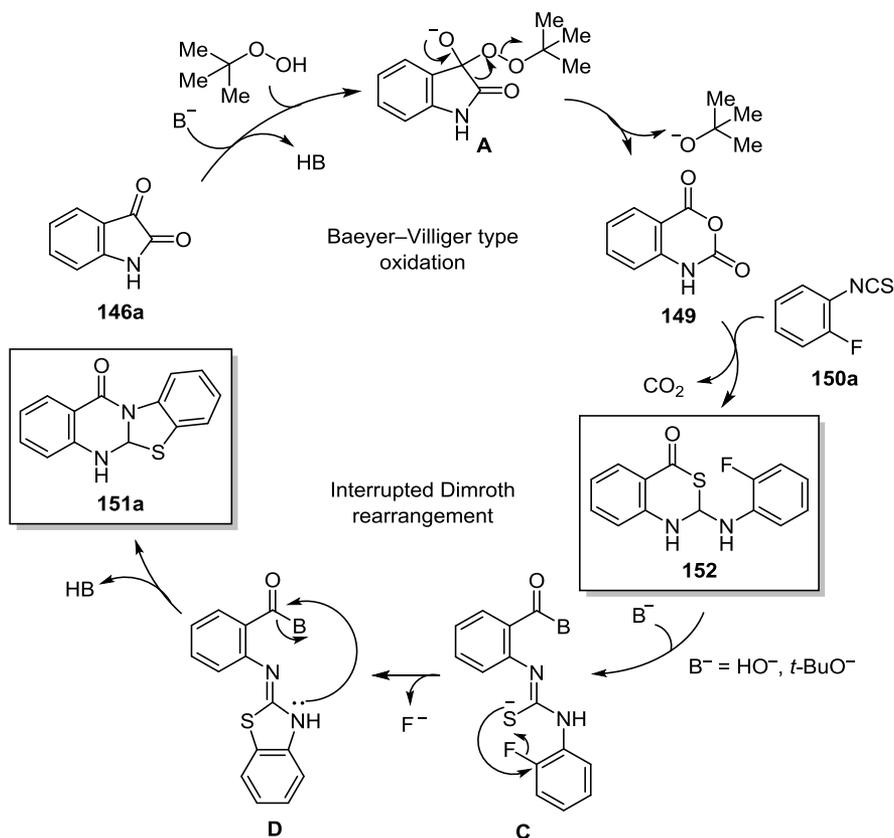


Схема 54



2-изотиоцианато-1-фторбензола (**150a**) в качестве примера. Первоначально изатин **146a** трансформируется в промежуточное соединение **A** в результате нуклеофильной атаки *трет*-бутилперокси-аниона с последующей внутримолекулярной перегруппировкой с образованием ангидрида **149** – продукта окисления типа окисления по Байеру–Виллигеру. Циклизация с декарбоксилированием ангидрида **149** с 2-изотиоцианато-1-фторбензолом (**150a**) дает промежуточное соединение – бензотиазинон **152**. Затем протекает перегруппировка Димрота соединения **152**, которая прерывается внутримолекулярным ароматическим нуклеофильным замещением с образованием промежуточного соединения **C**. Наконец, внутримолекулярное амидирование соединения **D** приводит к продукту **151a**<sup>107</sup> (схема 54).

Таким образом, анализ литературных данных позволил сделать вывод о важности пиримидинов и их конденсированных аналогов и в связи с этим о необходимости разработки новых методов их получения, а также о перспективности исследований в области поиска направлений их практического использования. Перегруппировка Димрота является простым и эффективным способом конструирования конденсированных пиримидинов часто в рамках однократного синтеза из доступных исходных реагентов. Важным положительным моментом перегруппировки Димрота является вариабельность исходных реагентов, что позволяет получать различные конденсированные системы с пиримидиновым циклом с разнообразными замести-

телями. Вместе с тем зависимость регионарности и селективности реакций от множества факторов делает исследования в этом направлении интересными и непредсказуемыми. Еще не раскрытый в полной мере потенциал конденсированных аналогов пиримидинов как соединений с практически важными свойствами гарантирует в будущем постоянный интерес химиков-синтетиков как к этому классу соединений в целом, так и к методам построения пиримидинового цикла в комбинации с другими карбо- и гетероциклическими циклами и с использованием перегруппировки Димрота. Мы надеемся, что систематизация литературных данных по синтезу различных конденсированных аналогов пиримидинов может быть отправной точкой для разработки подходов к синтезу как природных соединений, так и их модифицированных аналогов с прогнозируемой биологической активностью.

#### Список литературы

1. Rathke, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 867.
2. Dimroth, O. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, *364*, 183.
3. Brown, D. J.; Hoerger, E.; Mason, S. F. *J. Chem. Soc.* **1955**, 4035.
4. Carrington, H. C.; Curd, F. H. S.; Richardson, D. N. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1858.
5. El Ashry, E. S. H.; El Kilany, Y.; Rashed, N.; Assafir, H. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 1999, vol. 75, p. 79.
6. Brown, D. J.; Harper, J. S. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1276.
7. L'abbé, G.; Vanderstede, E. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1811.
8. Nagamatsu, T.; Fujita, T. *Heterocycles* **2002**, *57*, 631.
9. Loakes, D.; Brown, D. M.; Salisbury, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3865.

10. Loakes, D.; Brown, D. M.; Salisbury, S. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1333.
11. Ogata, Y.; Takagi, K.; Hayashi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 2505.
12. Fanghaenel, E.; Kordts, B.; Richter, A. M.; Dutschmann, K. *J. Prakt. Chem.* **1990**, 332, 387.
13. Guerret, P.; Jacquier, R.; Maury, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 8, 643.
14. Brown, D. J.; Nagamatsu, T. *Aust. J. Chem.* **1977**, 30, 2515.
15. El Ashry, E. S. H.; Nadeem, S.; Shah, M. R.; El Kilany, Y. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2010, vol. 101, p. 161.
16. Liu, K. C.; Shih, B. J.; Chern, J. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 391.
17. Vaughan, K.; LaFrance, R. J.; Tang, Y.; Hooper, D. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1709.
18. Stevens, M. F. G.; Chui, W. K.; Castro, M. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 849.
19. Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2010, vol. 1, p. 905.
20. Kurti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: Boston, 2005.
21. Hassner, A.; Namboothiri, I. *Organic Syntheses Based on Name Reactions*; Elsevier: Amsterdam, 2012.
22. Fujii, T.; Itaya, T. *Heterocycles* **1998**, 48, 359.
23. Brown, D. J.; Harper, J. S. In *Pteridine Chemistry*; Pfeleiderer, W.; Taylor, E. C., Eds.; Macmillan: New York, 1964, p. 219.
24. Brown, D. J. In *Mechanism of Molecular Migrations*; Thyagarajan, B. S., Ed.; Interscience Publishers: New York, 1968, vol. 1, p. 209.
25. Brown, D. J. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines. Supplement 1*; John Wiley & Sons: Hoboken, 1970.
26. L'abbé, G. *Ind. Chim. Belge* **1971**, 36, 3.
27. Fujii, T.; Itaya, T.; Saito, T. *Symp. Heterocycl.* **1977**, 129.
28. L'abbé, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 627.
29. Maiboroda, D. A.; Babaev, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**, 31, 1251. [Химия гетероцикл. соединений **1995**, 1445.]
30. Krajczyk, A.; Boryski, J. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21, 2515.
31. Steenackers, H.; Ermolat'ev, D.; Trang, T. T. T.; Savalia, B.; Sharma, U. K.; De Weerd, A.; Shah, A.; Vanderleyden, J.; Van der Eycken, E. V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3671.
32. Koltun, D. O.; Parkhill, E. Q.; Elzein, E.; Kobayashi, T.; Notte, G. T.; Kalla, R.; Jiang, R. H.; Li, X.; Perry, T. D.; Avila, B.; Wang, W.-Q.; Smith-Maxwell, C.; Dhalla, A. K.; Rajamani, S.; Stafford, B.; Tang, J.; Mollova, N.; Belardinelli, L.; Zabolocki, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3202.
33. Sirakanyan, S. N.; Avetisyan, N. G.; Naravyan, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 470. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 500.]
34. Krinochkin, A. P.; Kopchuk, D. S.; Giri, K.; Shtaitz, Y. K.; Starnovskaya, E. S.; Khalymbadzha, I. A.; Drokin, R. A.; Ulomsky, E. N.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 8202.
35. Li, Z.; Chen, J.; Wu, L.; Ren, A.; Lu, P.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2020**, 22, 26.
36. Ali, T. E.; Assiri, M. A.; Abdel-Kariem, S. M.; Yahia, I. S. *J. Sulfur Chem.* **2018**, 39, 472.
37. Khalladi, K.; Touil, S. *J. Sulfur Chem.* **2012**, 33, 27.
38. Wan, Z.; Hu, D.; Li, P.; Xie, D.; Gan, X. *Molecules* **2015**, 20, 11861.
39. Wang, M.; Zhang, G.; Wang, Y.; Wang, J.; Zhu, M.; Cen, S.; Wang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, 30, 127143.
40. Capuzzi, S. J.; Sun, W.; Muratov, E. N.; Martínez-Romero, C.; He, Sh.; Zhu, W.; Li, H.; Tawa, G.; Fisher, E. G.; Xu, M.; Shinn, P.; Qiu, X.; García-Sastre, A.; Zheng, W.; Tropsha, A. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 3582.
41. Sroor, F. M.; Basyouni, W. M.; Tohamy, W. M.; Abdelhafez, T. H.; El-awady, M. K. *Tetrahedron* **2019**, 75, 130749.
42. Mohamed, M. S.; Sayed, A. I.; Khedr, M. A.; Nofal, S.; Soror, S. H. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2019**, 127, 102.
43. Balaraman, S.; Nayak, N.; Subbiah, M.; Elango, K. P. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27, 2538.
44. Bassetto, M.; Leyssen, P.; Neyts, J.; Yerukhimovich, M. M.; Frick, D. N.; Brancale, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 31.
45. Venkatesham, A.; Saudi, M.; Kaptein, S.; Neyts, J.; Rozenski, J.; Froeyen, M.; Van Aerschot, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 101.
46. Kelley, J. L.; Linn, J. A.; Davis, R. G.; Selway, J. W. T. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, 25, 623.
47. Shin, Y. S.; Jarhad, D. B.; Jang, M. H.; Kovacicova, K.; Kim, G.; Yoon, J.-s.; Kim, H.-R.; Hyun, Y. E.; Tipnis, A. S.; Chang, T.-S.; van Hemert, M. J.; Jeong, L. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 187, 111956.
48. Yoon, J.-s.; Kim, G.; Jarhad, D. B.; Kim, H.-R.; Shin, Y.-S.; Qu, S.; Sahu, P. K.; Kim, H. O.; Lee, H. W.; Wang, S. B.; Kong, Y. J.; Chang, T.-S.; Ogando, N. S.; Kovacicova, K.; Snijder, E. J.; Posthuma, C. C.; van Hemert, M. J.; Jeong, L. S. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 6346.
49. Ходак, Л. А.; Мушенко, Л. В.; Ржевская, О. А. *Международн. мед. журн.* **2005**, 2, 124.
50. Yu, W.; Goddard, C.; Clearfield, E.; Mills, C.; Xiao, T.; Guo, H.; Morrey, J. D.; Motter, N. E.; Zhao, K.; Block, T. M.; Cuconati, A.; Xu, X. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 5660.
51. Rashad, A. E.; Hegab, M. I.; Abdel-Megeid, R. E.; Micky, J. A.; Abdel-Megeid, F. M. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7102.
52. Chern, J.-H.; Shia, K.-S.; Hsu, T.-A.; Tai, C.-L.; Lee, C.-C.; Lee, Y.-C.; Chang, C.-S.; Tseng, S.-N.; Shih, S.-R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2519.
53. Chen, T.-C.; Chang, H.-Y.; Lin, P.-F.; Chen, J.-H.; Hsu, J. T.-A.; Chang, C.-Y.; Shih, S.-R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, 53, 2740.
54. Gueiffier, A.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Kerbal, A.; Essassi, E. M.; Debouzy, J.-C.; Witvrouw, M.; Blache, Y.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Chapat, J.-P. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2856.
55. Micewicz, E. D.; Khachatoorian, R.; French, S. W.; Ruchala, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 452.
56. Jacquier, R.; Lopez, H.; Maury, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 755.
57. Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Madesclaire, M.; Gueiffier, A.; Blache, Y.; Viols, H.; Chapat, J. P.; Dauphin, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 691.
58. Abignente, E.; Sacchi, A.; Laneri, S.; Rossi, F.; D'Amico, M.; Berrino, L.; Calderaro, V.; Parrillo, C. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, 29, 279.
59. Anafloos, A.; Benchat, N.; Mimouni, M.; Abouricha, S.; Ben-Hadda, T.; El-Bali, B.; Hakkou, A.; Hacht, B. *Letts. Drug Des. Discovery* **2004**, 1, 224.
60. Borisov, A. V.; Tolmachev, A. A.; Zavada, O. A.; Zhuravel, I. A.; Kovalenko, S. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 704. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 754.]
61. Chatzopoulou, M.; Martiniz, R. F.; Willis, N. J.; Claridge, T. D. W.; Wilson, F. X.; Wynne, G. M.; Davies, S. G.; Russell, A. J. *Tetrahedron* **2018**, 74, 5280.
62. Rozentsveig, I. B.; Serykh, V. Yu.; Chernysheva, G. N.; Kondrashov, E. V.; Fedotova, A. I.; Ushakov, I. A.; Tretyakov, E. V.; Romanenko, G. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6547.
63. Carballares, S.; Cifuentes, M. M.; Stephenson, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2041.

64. Tang, C.; Li, Z.; Wang, Q. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2629.
65. Astakhov, A. V.; Chernyshev, V. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1417. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1519.]
66. Son, H. Y.; Song, Y.-H. *J. Korean Chem. Soc.* **2010**, 54, 350.
67. Okamura, T.; Kurogi, Y.; Hashimoto, K.; Nishikawa, H.; Nagao, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2443.
68. Lovelette, C. A.; Geagan, K. J. *Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 1345.
69. Nagamatsu, T.; Ahmed, S.; Hossion, A. M. L.; Ohno, S. *Heterocycles* **2007**, 73, 777.
70. Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M.; Shurrab, N. K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10339.
71. Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M.; Shurrab, N. K. *Heterocycles* **2008**, 75, 1479.
72. Lauria, A.; Patella, C.; Abbate, I.; Martorana, A.; Almerico, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 65, 381.
73. Lauria, A.; Abbate, I.; Patella, C.; Martorana, A.; Dattolo, G.; Almerico, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 62, 416.
74. Lauria, A.; Diana, P.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Cirrincione, G.; Dattolo, G.; Almerico, A. M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9723.
75. Lauria, A.; Patella, C.; Diana, P.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Cirrincione, G.; Dattolo, G.; Almerico, A. M. *Heterocycles* **2003**, 60, 2669.
76. Tang, J.-H.; Shi, D.-X.; Zhang, L.-J.; Zhang, Q.; Li, J.-R. *Synth. Commun.* **2010**, 40, 632.
77. Roger, R.; Neilson, D. *Chem. Rev.* **1961**, 61, 179.
78. Ghashang, M.; Mansoor, S. S.; Aswin, K. *J. Adv. Res.* **2014**, 5, 209.
79. Foucourt, A.; Dubouilh-Benard, C.; Chosson, E.; Corbière, C.; Buquet, C.; Iannelli, M.; Leblond, B.; Marsais, F.; Besson, T. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4495.
80. Karimi, N.; Davoodnia, A.; Pordel, M. *Heterocycl. Commun.* **2018**, 24, 31.
81. Ebrahimi, Z.; Davoodnia, A.; Motavalizadehkakhky, A.; Mehrzad, J. *Org. Prep. Proced. Int.* **2019**, 51, 357.
82. Zhen, B.; Jiao, Q.; Zhang, Y.; Wu, Q.; Li, H.; Shi, D.; Li, J. *Catal. Commun.* **2013**, 32, 1.
83. Liu, M.; Li, J.; Chen, S.; Huang, D.; Chai, H.; Zhang, Q.; Shi, D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 35629.
84. Hosseininasab, N.; Davoodnia, A.; Rostami-Charati, F.; Tavakoli-Hoseini, N.; Khojastehnezhad, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55, 161.
85. Chandregowda, V.; Rao, G. V.; Reddy, G. C. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 813.
86. Besson, T.; Chosson, E. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2007**, 10, 903.
87. Sirisoma, N.; Pervin, A.; Zhang, H.; Jiang, S.; Willardsen, J. A.; Anderson, M. B.; Mather, G.; Pleiman, C. M.; Kasibhatla, S.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2341.
88. Kasibhatla, S.; Baichwal, V.; Cai, S. X.; Roth, B.; Skvortsova, I.; Skvortsov, S.; Lukas, P.; English, N. M.; Sirisoma, N.; Drewe, J.; Pervin, A.; Tseng, B.; Carlson, R. O.; Pleiman, C. M. *Cancer Res.* **2007**, 67, 5865.
89. Brocklesby, K. L.; Waby, J. S.; Cawthorne, C.; Smith, G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1467.
90. Chau, N. G.; Haddad, R. J. *Clin. Cancer Res.* **2013**, 19, 524.
91. Hennequin, L. F.; Stokes, E. S. E.; Thomas, A. P.; Johnstone, C.; Plé, P. A.; Ogilvie, D. J.; Dukes, M.; Wedge, S. R.; Kendrew, J.; Curwen, J. O. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1300.
92. Hennequin, L. F.; Thomas, A. P.; Johnstone, C.; Stokes, E. S. E.; Plé, P. A.; Lohmann, J.-J. M.; Ogilvie, D. J.; Dukes, M.; Wedge, S. R.; Curwen, J. O.; Kendrew, J.; Lambert-van der Brempt, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5369.
93. Gold, H. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 956.
94. Marinho, E.; Araujo, R.; Proença, F. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8681.
95. Han, Y.; Ebinger, K.; Vandevier, L. E.; Maloney, J. W.; Nirschl, D. S.; Weller, H. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 629.
96. Loidreau, Y.; Marchand, P.; Dubouilh-Benard, C.; Nourrisson, M.-R.; Duflos, M.; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 944.
97. Loidreau, Y.; Marchand, P.; Dubouilh-Benard, C.; Nourrisson, M.-R.; Duflos, M.; Lozach, O.; Loaec, N.; Meijer, L.; Besson, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 58, 171.
98. Кошелева, Е. А.; Шихалиев, Х. С.; Пономарева, Л. Ф. *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация* **2016**, 7.
99. Senhorães, N.; Costa, A. L.; Silva, D. I.; Proença, M. F.; Dias, A. M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10014.
100. Rahmouni, A.; Romdhane, A.; Ben Said, A.; Majouli, K.; Ben Jannet, H. *Turk. J. Chem.* **2014**, 38, 210.
101. Eljazi, I. A.; Samar, A. A. *Molecules* **2001**, 6, 621.
102. Ducray, R.; Ballard, P.; Barlaam, B. C.; Hickinson, M. D.; Kettle, J. G.; Ogilvie, D. J.; Trigwell, C. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 959.
103. Shawali, A. S.; Hassaneen, H. M.; Shurrab, N. K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10339.
104. Oliveira-Campos, A. M. F.; Salaheldin, A. M.; Rodrigues, L. M. *ARKIVOC* **2007**, (xvi), 92.
105. Galve, I.; Puig de la Bellacasa, R.; Sánchez-García, D.; Batllori, X.; Teixidó, J.; Borrell, J. I. *Mol. Diversity* **2012**, 16, 639.
106. Zhou, Z.-W.; Jia, F.-C.; Xu, C.; Jiang, S.-F.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 1773.
107. Zhou, Z.-W.; Jia, F.-C.; Xu, C.; Jiang, S.-F.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 1056.