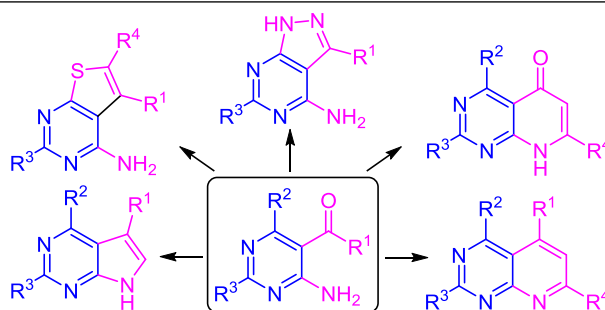


## *o*-Аминопиримидинальдегиды и кетоны: синтез и применение для получения конденсированных пиримидинов

Александр В. Комков<sup>1</sup>, Анна А. Суханова<sup>1</sup>, Леонид Г. Менчиков<sup>1</sup>, Игорь В. Заварзин<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: zavi@ioc.ac.ru

Поступило 22.03.2022  
Принято после доработки 14.04.2022



В обзоре обобщены литературные данные по методам синтеза *o*-аминопиримидинальдегидов и *o*-аминопиримидинкетонов и их применению для построения конденсированных пиримидинов, в частности пиридо[2,3-*d*]пиримидинов, пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов, пиазоло[3,4-*d*]пиримидинов, хиначолинов, пиримидо[4,5,6-*de*]хиначолинов, тиено[2,3-*d*]пиримидинов, пирроло[2,3-*d*]пиримидинов, циклопента[*d*]пиримидинов, пиримидо[4,5-*b*]азепинов и пиримидо[4,5-*b*]хинолинов.

**Ключевые слова:** *o*-аминопиримидинальдегиды, *o*-аминопиримидинкетоны, конденсированные пиримидины.

Циклическая система пиримидина широко распространена в природе.<sup>1,2</sup> Поэтому соединения с пиримидиновым фрагментом привлекают пристальное внимание химиков-органиков. Натуральные пиримидиновые производные и их синтетические аналоги имеют обширный спектр биологической активности.<sup>3–8</sup> Пиримидиновый фрагмент входит в состав многих биологически активных соединений, что делает его важным фармакофором при разработке новых лекарственных препаратов.<sup>9,10</sup>

Среди соединений с пиримидиновым фрагментом особое место занимают конденсированные пиримидины, которые находят обширное применение в медицине.<sup>11–14</sup> Одним из методов синтеза конденсированных пиримидинов являются реакции гетероаннелирования, в частности, пиримидинов, содержащих реакционноспособные vicinally расположенные функциональные группы. При этом отдельную группу представляют *o*-аминопиримидинальдегиды и *o*-аминопиримидинкетоны, которые являются удобными синтонами для получения конденсированных пиримидинов. Единственный обзор,<sup>15</sup> в котором обобщены методы гетероаннелирования карбоциклических и гетероциклических *o*-аминоальдегидов (4-аминопиримидин-5-карбальдегидов), был опубликован в 1980 г.

В настоящем обзоре суммированы методы синтеза пиримидиновых *o*-аминоальдегидов и кетонов, их функционально замещенных производных, а также их некоторых таутомеров – пиримидинонов и пиримидинтионов. В частности, впервые обобщены методы синтеза труднодоступных пиримидиновых *o*-аминокетонов. Кроме того, систематизированы данные по синтезу конденсированных пиримидинов на основе пиримидиновых *o*-аминоальдегидов и *o*-аминокетонов, в том числе специфические только для кетонов. При этом наиболее детально рассмотрены работы, проводимые в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН.

### 1. СИНТЕЗ ИСХОДНЫХ *o*-АМИНОПИРИМИДИНАЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ

Пиримидины представляют собой π-дефицитные гетероциклы, в которых оба атома азота пиримидинового цикла обладают сильным электроакцепторным эффектом. При этом, поскольку атомы азота пиримидина находятся в *meta*-положении друг к другу, их отдельные эффекты взаимно усиливаются, и в результате соседствующие с азотом положения 2, 4 и 6 пиримидина испытывают дефицит π-электронов. Это

проявляется в повышенной реакционной способности заместителей в этих положениях по отношению к нуклеофильным реагентам. Так, галоген в этих положениях пиримидинов легко замещается даже такими слабыми нуклеофилами, как аммиак, амины или алкоксид натрия.<sup>1</sup>

Наименее электронно-дефицитным в пиримидиновом цикле является положение 5, поэтому электрофильные реагенты легко атакуют это положение, особенно при наличии активирующих электронодонорных групп при других атомах углерода пиримидинового цикла. В результате, по положению 5 довольно легко происходят реакции электрофильного замещения, в частности реакция Вильсмайера–Хаака, на основе которой разработаны методы синтеза пиримидиновых производных.

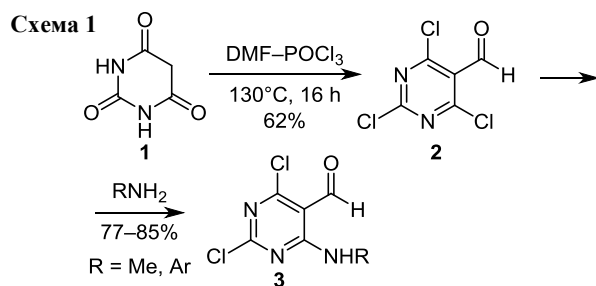
Молекулы *o*-аминопиримидинальдегидов и *o*-аминопиримидинкетонотов характеризуются наличием двух функциональных заместителей – аминогруппы и карбонильной группы. Поэтому синтезы этих соединений проводятся по пути создания этих групп, а также введения дополнительных заместителей, в том числе в пиримидиновый цикл. Среди большого числа превращений, приводящих к *o*-аминопиримидинальдегидам и *o*-аминопиримидинкетонам, в настоящем обзоре выделены несколько реакций, которые носят общий характер и которые можно рассматривать как общие методы синтеза таких соединений.

Ниже в данном разделе будут рассмотрены только замещенные пиримидиновые производные, которые используются для синтеза конденсированных пиримидинов.

## 1.1. Синтез *o*-аминопиримидинальдегидов

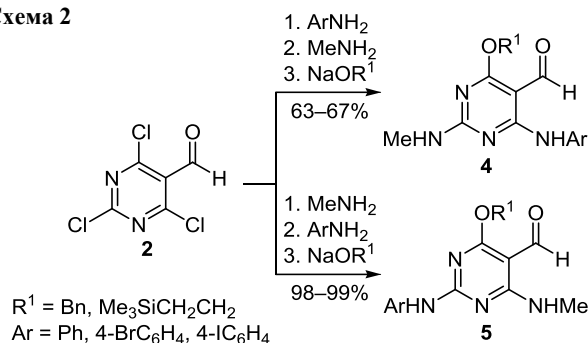
**1.1.1. Реакция Вильсмайера–Хаака.** Одним из наиболее распространенных общих методов получения 2,6-дизамещенных производных 4-аминопиримидин-5-карбальдегида является хлорформилирование оксопроизводных пиримидина при помощи реактива Вильсмайера–Хаака с последующим замещением атома хлора в положении 4 пиримидинового цикла на аминогруппу.

При этом в качестве оксопроизводных пиримидина наиболее часто используют барбитуровую кислоту (**1**), хлорформилированием которой получают 2,4,6-трихлорпиримидин-5-карбальдегид (**2**).<sup>16</sup> 2,4,6-Трихлорпиримидин-5-карбальдегид (**2**) легко вступает в реакции с аминами с образованием аминопроизводных **3** (схема 1).<sup>17–19</sup> Остальные атомы хлора в полученных соединениях можно заместить другими нуклеофилами.



На основе 2,4,6-трихлорпиримидин-5-карбальдегида (**2**) были разработаны эффективные синтезы полизамещенных пиримидинов **4** и **5** с использованием анилинов или метиламина и алкоксидных нуклеофилов (схема 2).<sup>20</sup>

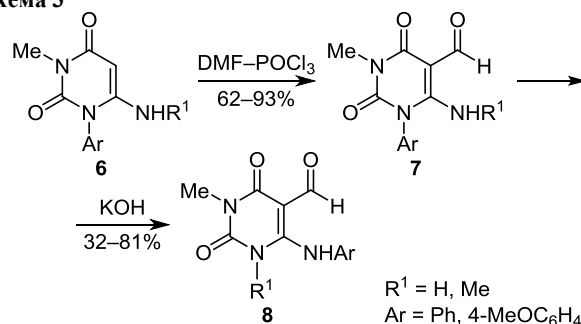
### Схема 2



Такие превращения (схема 2) протекают региоселективно. Это обусловлено тем, что электроноакцепторный заместитель (альдегидная группа или кетогруппа) в положении 5 пиримидинового цикла в соединении **2** усиливает дефицит электронов в положениях 2, 4 и 6, в результате атомы хлора в положениях 4 и 6 становятся наиболее реакционноспособными к нуклеофильному замещению. Поэтому введение 4-аминогруппы в структуру **2** протекает легко, однако при этом электронодонорный эффект 4-аминогруппы противостоит электроноакцепторному эффекту карбонильной группы. В результате дальнейшее замещение остальных атомов хлора в *o*-аминопиримидинальдегидах и кетонах становится затрудненным и требует более жестких условий. Такая существенная разница реакционной способности при замещении первого и последующих атомов хлора в соединении **2** позволяет последовательно в три стадии региоселективно получать соединения **4** и **5** с аминогруппами разной природы в положениях 4 и 2(6) и другими донорными заместителями.

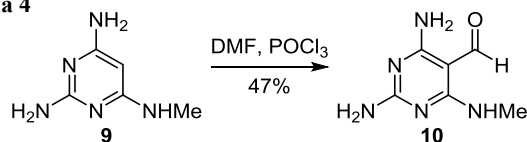
Вместо барбитуровой кислоты в аналогичных схемах получения *o*-аминоальдегидов пиримидина использовались также производные урацила (пиримидин-2,4-диона) и 6-аминоурацила. Так, при действии реактива Вильсмайера–Хаака на 1,3-дизамещенный 6-аминоурацил **6** образуются альдегиды **7**, которые под действием оснований подвергаются перегруппировке Димрота, превращаясь в соответствующие альдегиды **8** (схема 3).<sup>21,22</sup>

### Схема 3



4-Амино-1,3-диметилацетил был также формилирован по положению 5 формилуксусным ангидридом.<sup>23</sup> Наконец, 2,4-диамино-6-(метиламино)пиримидин-5-карбальдегид (**10**) был получен формилированием *N*<sup>4</sup>-метилпиримидин-2,4,6-триамина (**9**) (схема 4).<sup>24</sup>

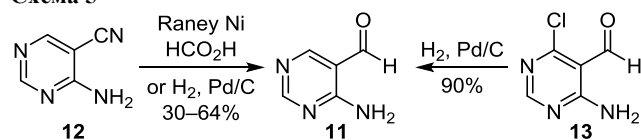
Схема 4



**1.1.2. Восстановление цианогруппы 4-аминопиримидин-5-карбонитрилов.** Еще одним общим удобным методом синтеза 4-аминопиримидин-5-карбальдегидов является восстановление цианогруппы в 4-аминопиримидин-5-карбонитрилах, которые легко образуются из этоксиметилденмалонитрила и гуанидинов, амидинов, тиомочевин и *o*-метилизо-мочевин.<sup>25</sup> В качестве восстановителей нитрильной группы наибольшее распространение получили никель Ренея в кислой среде и водород в присутствии палладиевых катализаторов.

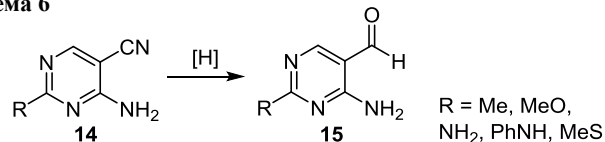
Так, незамещенный 4-аминопиримидин-5-карбальдегид (**11**) получают восстановлением 4-аминопиримидин-5-карбонитрила (**12**) под действием никеля Ренея в  $\text{HCO}_2\text{H}$ <sup>26,27</sup> или под действием водорода над Pd/C в кислой среде (водной HCl или  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),<sup>28,29</sup> а также гидрированием 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида (**13**) (схема 5).<sup>30</sup>

Схема 5



Подобные реакции восстановления производных 4-аминопиримидин-5-карбонитрила применяют и для синтеза 2-замещенных 4-аминопиримидин-5-карбальдегидов. Так, синтез 2,4-диаминопиримидин-5-карбальдегида (**15**, R =  $\text{NH}_2$ ) проводят восстановлением 2,4-диаминопиримидин-5-карбонитрила (**14**) (схема 6). В качестве восстановителя чаще всего также используют никель Ренея в муравьиной кислоте, при этом выходы альдегидов **15** составляют 59–86%.<sup>27,31–35</sup> В то же время попытка гидрирования нитрила водородом над никелем Ренея в муравьиной кислоте окончилась неудачей.<sup>31</sup> Однако реакцию гидрирования 2,4-диаминопиримидин-5-карбонитрила (**14**, R =  $\text{NH}_2$ ) водородом удается провести над никелем Ренея в среде метанола (выход соединения **15** – 80%)<sup>36</sup> либо на Pd/C (в среде 2 н. HCl).<sup>37</sup>

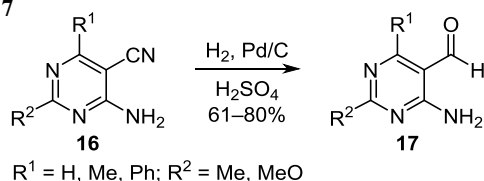
Схема 6



Аналогично восстановлением 4-амино-2-метилпиримидин-5-карбонитрила (**14**, R = Me) под действием никеля Ренея в кислой среде получен 4-амино-2-метилпиримидин-5-карбальдегид (**15**, R = Me) (схема 6). При этом выходы 4-амино-2-метилпиримидин-5-карбальдегида (**15**, R = Me) в среде муравьиной кислоты составляют 20–60%,<sup>27,38,39</sup> а в уксусной кислоте – 75%.<sup>40</sup>

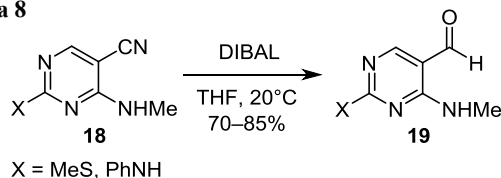
Ряд дизамещенных 4-аминопиримидин-5-карбальдегидов (**17**) также были получены восстановлением цианогруппы в 4-амино-5-цианопиримидинах (**16**) (схема 7).<sup>28,41–43</sup> В качестве восстанавливающего агента в этих превращениях возможно также использование никеля Ренея в муравьиной кислоте.<sup>39,44,45</sup>

Схема 7



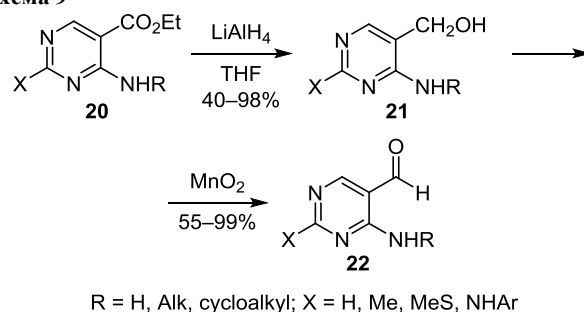
В то же время в синтезе производных 4-(метил-амино)пиримидин-5-карбальдегида (**19**) для восстановления нитрильной группы в исходных пиримидинах **18** применялся гидрид диизобутилалюминия (DIBAL) (схема 8).<sup>43</sup>

Схема 8



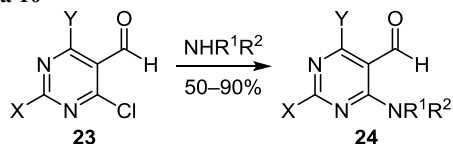
**1.1.3. Восстановление сложноэфирной группы до группы OH и последующее окисление.** Третий общий двухстадийный метод синтеза *o*-аминопиримидинальдегидов основан на применении 4-аминопиримидин-5-карбоксилатов **20**, в которых сложноэфирную группу сначала восстанавливают до соответствующих спиртов **21**, а затем окисляют до целевого альдегида **22** (схема 9). В качестве окислителя на второй стадии чаще всего используют  $\text{MnO}_2$ ,<sup>43,46–56</sup> кроме того описаны единичные примеры успешного использования в этой реакции *N*-оксида *N*-метилморфолина с перрутеном тетрапропиламмония<sup>46</sup> и кислорода воздуха в присутствии TEMPO.<sup>57</sup>

Схема 9



**1.1.4. Другие реакции.** Среди других реакций для получения *o*-аминопиримидинальдегидов наиболее часто используется аминирование производных 4-хлорпиримидин-5-карбальдегида, полученных различными методами кроме реакции Вильсмайера–Хаака. Так, из 2-замещенных 4-хлорпиримидин-5-карбальдегидов **23** (Y = H) была получена серия 2-замещенных *o*-аминопиримидинальдегидов **24** (схема 10).<sup>53,58,59</sup> Аналогично из 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегидов **23** (Y = Cl) была получена серия 2,6-дизамещенных 4-аминопиримидин-5-карбальдегидов **24** (схема 10).<sup>60–70</sup>

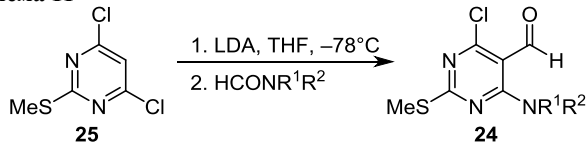
Схема 10



X = H, Cl, MeS, Me, Ph,  $\text{NH}_2$ ; Y = H, Cl  
 $\text{R}^1$  = H, Me, Et, Alk;  $\text{R}^2$  = H, Alk, cycloalkyl,  $\text{CH}_2\text{Ar}$   
 $\text{R}^1 + \text{R}^2$  = piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, morpholin-4-yl

Кроме того, отметим синтез 6-диалкиламино-4-хлорпиримидин-5-карбальдегидов **24** (X = MeS, Y = Cl) литиированием 4,6-дихлор-2-(метилсульфанил)пиримидина (**25**) по положению 5 при помощи диизопропиламида лития с последующей обработкой третичными формамидами (схема 11).<sup>71</sup> Эта цепочка превращений может быть удобной альтернативой реакции Вильсмайера–Хаака.

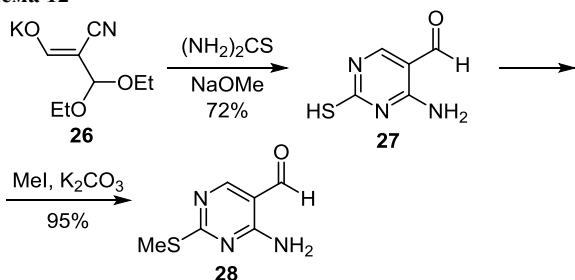
Схема 11



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$  (75%),  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$  (89%)

Наконец, предложен еще один альтернативный путь синтеза 4-амино-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (**28**) (схема 12).<sup>49</sup> На первой стадии конденсация калиевой соли 2-гидроксиэтил-3-цианоакрилата (**26**) с тиомочевинной приводит к пиримидинтиолу **27**, который далее взаимодействовал с метилиодидом с образованием соединения **28**.

Схема 12

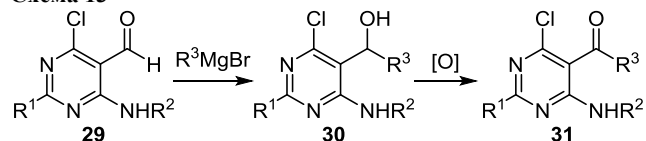


Таким образом, существующие методы синтеза позволяют получать *o*-аминопиримидинкарбальдегиды как со свободной, так и с замещенной аминогруппой и с различными заместителями в пиримидиновом цикле.

## 1.2. Синтез *o*-аминопиримидинкетонов

**1.2.1. Реакция Гриньяра.** Наиболее распространенным общим методом получения *o*-аминопиримидинкетонов **31** являются синтезы, основанные на реакции Гриньяра бромидов алкил- или арилмагния с соответствующими пиримидиновыми альдегидами **29** и последующее окисление образовавшихся спиртов **30** в целевые *o*-аминопиримидинкетоны **31** (схема 13).<sup>19,71,72</sup> При этом в качестве окислителей использовались  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CrO}_3$ , и хлорхромат или дихромат пиридиния.

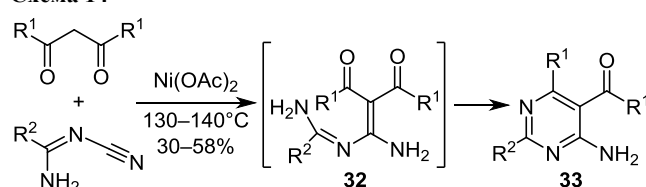
Схема 13



$\text{R}^1 = \text{H, Me, MeS, MeO, Me}_2\text{N}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Alk, Ar}$ ;  $\text{R}^3 = \text{Alk, All, Ar}$

**1.2.2. Реакция *N*-цианоамидинов с  $\beta$ -дикетонами.** Для получения *o*-аминопиримидинкетонов с незамещенной группой  $\text{NH}_2$  достаточно удобной является реакция  $\beta$ -дикетонов (ацетилацетона, бензоилметана) с *N*-цианоамидинами<sup>73</sup> или коммерческим *N*-цианогуанидином (дициандиамидом) в присутствии  $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ . В результате присоединения активного метиленового фрагмента по цианогруппе и последующей циклизации аддукта **32** образуются 4-амино-5-ацилпиримидины **33** (схема 14).<sup>74–77</sup>

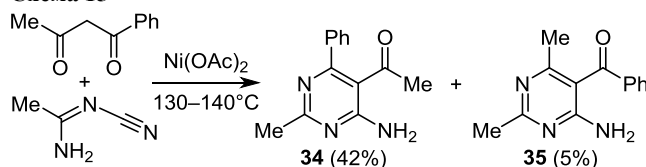
Схема 14



$\text{R}^1 = \text{Me, Ph}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me, CCl}_3, \text{Ar, cyclopropyl, NH}_2$

Оптимальные результаты этой реакции (выходы 30–58%) достигаются при проведении процесса в среде  $\beta$ -дикарбонильных соединений при  $130–140^\circ\text{C}$  с использованием эквимолярного количества  $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ . Вероятно, в качестве интермедиатов образуются продукты присоединения  $\beta$ -дикарбонильных соединений по связи  $\text{C}\equiv\text{N}$ , способные к внутримолекулярной циклизации. В отсутствие  $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ , а также в присутствии щелочных ( $\text{NaOEt}$ ) и кислотных ( $\text{TsOH}$ ) катализаторов пиримидины **33** не образуются. При использовании несимметричного  $\beta$ -дикетона – бензоилацетона – происходит образование изомерных пиримидинов **34** и **35** в соотношении  $\sim 8:1$  (схема 15).<sup>78</sup>

Схема 15



**1.2.3. Синтез на основе аминалей и *N,S*-ацеталей моноацил- и диацетилкетенов.** В аминалях кетенов уже имеется готовый вицинальный аминокильный фрагмент. При этом аминали и *N,S*-ацетали моноацилкетенов взаимодействуют с электрофилами как С-нуклеофилы, а аминали и ацетали диацетилкетенов – как N-нуклеофилы. Метилсульфанильная группа в образовавшихся из *N,S*-ацеталей кетенов пиримидинах может быть замещена аминами или непосредственно или после окисления в метилсульфонильную группу.

Так, реакцией аминаля бензоилкетена **36** с бензоилизотиоцианатом в качестве С-нуклеофила получен тиаамид **37**, который под действием водного аммиака циклизуется в 6-амино-5-бензоилпиримидин-4(3*H*)-тион (**38**) (схема 16).<sup>79</sup>

Схема 16

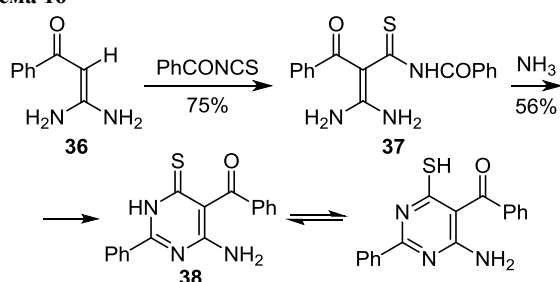


Схема 17

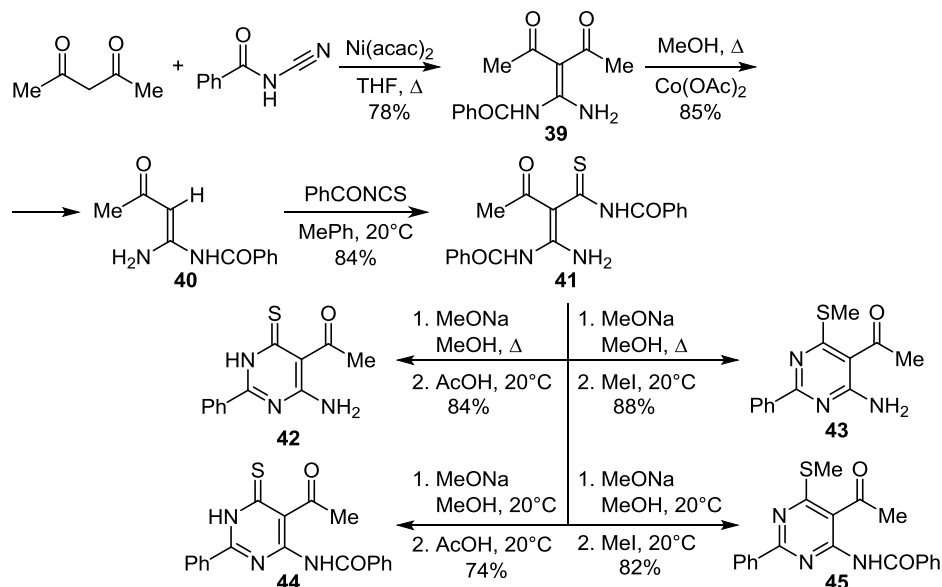
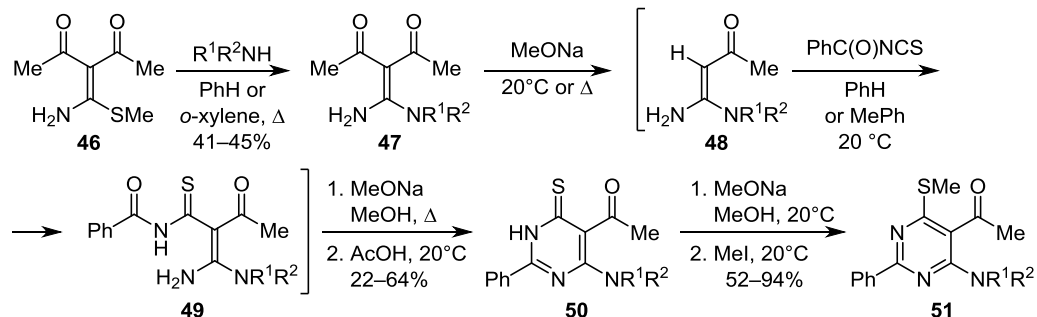


Схема 18



$R^1 = H, R^2 = Bn, n-C_4H_9, 3-ClC_6H_4, 3-F_3CC_6H_4, 3,5-Me_2C_6H_3$ ;  $R^1R^2N = \text{O} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N-$ ;  $R^3-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N-$ ;  $R^3 = Me, 4-MeOC_6H_4, 4-FC_6H_4$

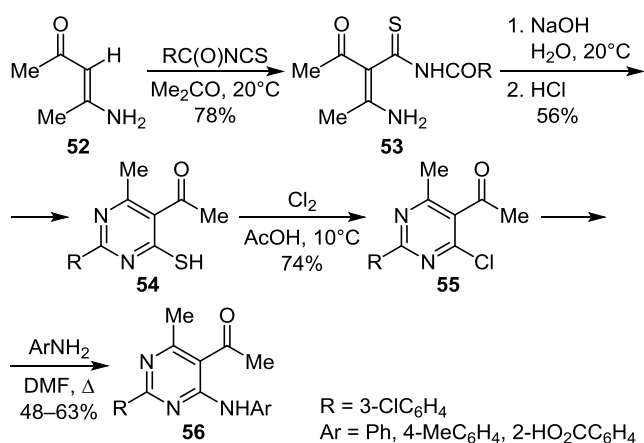
На основе реакции *N*-бензоиламиналя ацетилкетена с бензоилизотиоцианатом была разработана схема синтеза 6-амино-5-ацетилпиримидин-4-тиона (**42**) и его *S*-метилированного производного **43** (схема 17).<sup>80</sup> Аминаль диацетилкетена **39**,<sup>81</sup> получаемый катализируемым ацетилацетонатом никеля (**Ni(acac)<sub>2</sub>**) присоединением ацетилацетона к бензоилцианамиду, был превращен в аминаль моноацетилкетена **40** селективным *S*-деацилирующим метанолизом, катализируемым ацетатом кобальта (использование для деацетилирования оснований), как, например, **MeONa**, невозможно из-за одновременного *N*-дебензоилирования, приводящего к образованию, в отличие от соединений **36** и **40**, нестабильного аминаля моноацетилкетена).<sup>82</sup> Далее моноацетилкетенаминаль **40** превращали в тиаамид **41**, из которого были получены соединения **42–45**. Если проводить циклизацию тиаамида **41** в кипящем **MeOH**, то образуются пиримидины **42** и **43** с незамещенной группой **NH<sub>2</sub>**, а если при комнатной температуре, то бензоильная группа сохраняется и образуются соединения **44** и **45**, что важно для последующей циклизации в конденсированные пиримидины.

Для синтеза замещенных по атому азота 6-амино-5-ацетилпиримидин-4-тионов (**50**) и их *S*-метилированных производных **51** (схема 18)<sup>83</sup> в качестве исходного соединения был использован *N,S*-ацеталь диацетил-

кетена **46**,<sup>84</sup> который был превращен в соответствующие аминали **47**. Дальнейшие реакции включали дезацетилирование под действием MeONa в MeOH, присоединение бензоилизотиоцианата и циклизацию в соединения **50** и **51**. При этом аминали **48** и тиоамиды **49** использовались без выделения. По этой же схеме на основе соответствующих кетенаминалей был получен ряд других аналогичных пириимидинтионов.<sup>85</sup>

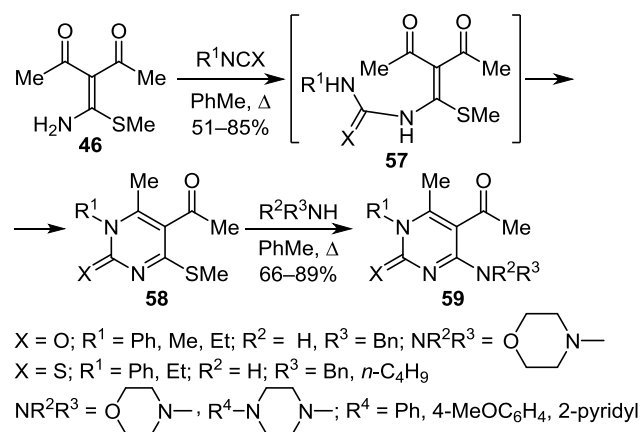
Ароилизотиоцианаты в некоторых случаях могут использоваться *in situ* (схема 19).<sup>86</sup> Так, реакцией енаминона **52** и 3-хлорбензоилизотиоцианата, генерируемого *in situ* из 3-хлорбензоилхлорида и тиоцианата аммония, был получен тиоамид **53**, который был циклизован в пириимидин **54**. Последующие превращения последнего в хлорпириимидин **55** и замещение анилинами привели к соединениям **56**.<sup>86</sup>

Схема 19



Для синтеза пириимидин-2-онов и пириимидин-2-тионов с винциальными амино- и ацетильными группами удобным исходным соединением является *N,S*-ацеталь диацетилкетена **46**, так как он взаимодействует как с изоцианатами, так и с изотиоцианатами, а в образующихся продуктах группа MeS замещается аминами. Так, при взаимодействии *N,S*-ацетала **46** с изоцианатами или изотиоцианатами образуются пириимидин-2-оны(тионы) **58**,<sup>87–89</sup> а промежуточные мочевины **57** не фиксируются (схема 20). Последующее замещение

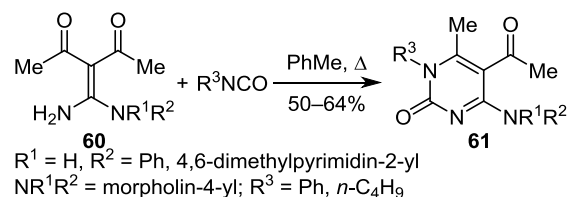
Схема 20



группы MeS приводит к аминопириимидин-2-онам(тионам) **59**.<sup>87–90</sup> Следует отметить, что замещение группы MeS в пириимидинтионах происходит легче, чем в пириимидинонах, которые, в частности, не взаимодействуют с замещенными пиперазинами.

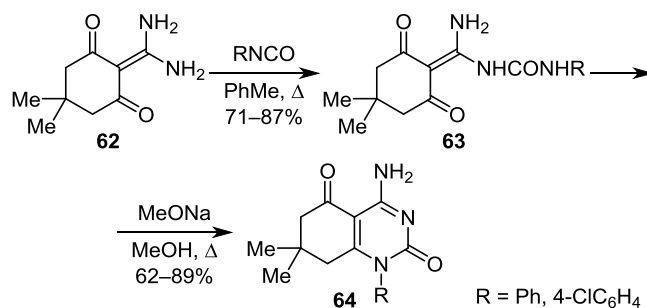
Аналогично *N,S*-ацеталу кетена **46** аминали диацетилкетена **60**<sup>81</sup> также взаимодействуют с изоцианатами (но не с изотиоцианатами) с образованием пириимидинов **61** (схема 21).<sup>87</sup>

Схема 21



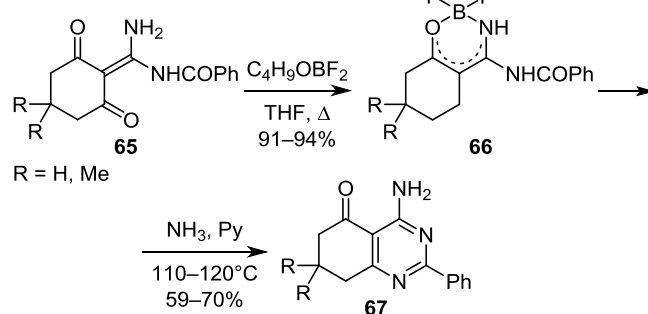
Циклический кетенаминаль **62**,<sup>91,92</sup> полученный промотируемым Ni(OAc)<sub>2</sub> присоединением бензоилцианамид к димедону с последующим дебензоилированием, также вступает в реакцию с изоцианатами при кипячении в PhMe, но с образованием мочевины **63**, циклизация которых в дигидрохиназолиндионы **64** происходит только под действием MeONa в кипящем MeOH (схема 22).<sup>93</sup>

Схема 22



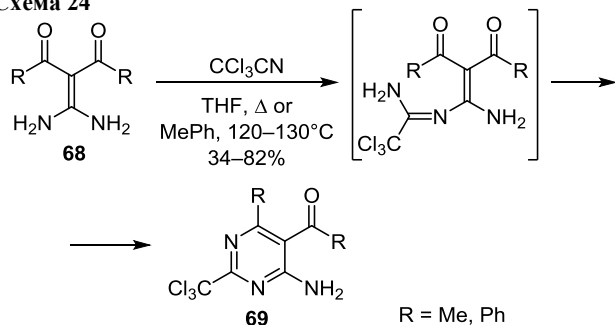
Циклические кетенаминали **65** были также превращены в дигидрохиназолиноны **67** через дифторборные комплексы **66** (схема 23).<sup>94</sup>

Схема 23



Для получения *o*-амипириимидинкетенов с незамещенной группой NH<sub>2</sub> и группой CCl<sub>3</sub> в положении 2 была использована реакция кетенаминалей диацетилкетенов<sup>81</sup> с трихлорацетонитрилом (схема 24).<sup>95</sup> Кетен-

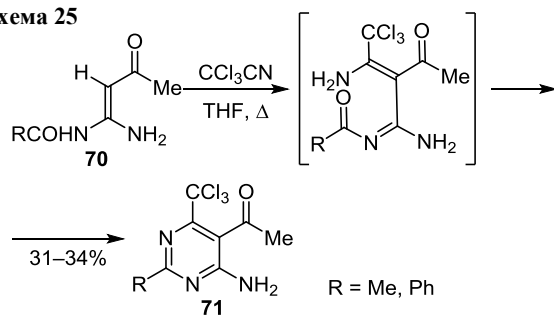
Схема 24



аминали **68** взаимодействовали с  $\text{CCl}_3\text{CN}$  при 120–130°C с образованием пиримидинов **69**.<sup>95</sup> В случае кетен-аминалей, полученных из несимметричного  $\beta$ -дикетона – бензоилацетона, как и в реакции с *N*-цианоаминами (схема 24),<sup>78</sup> образовывалась смесь изомерных пиримидинов.<sup>95</sup>

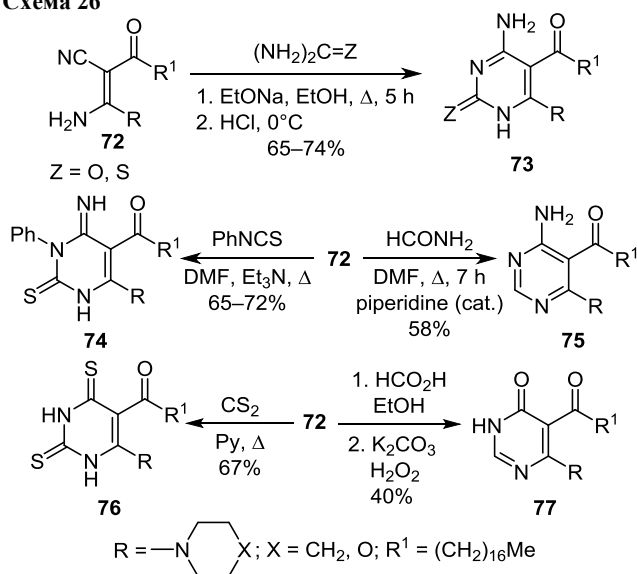
Аминали моноацетилкетена **70**<sup>82</sup> взаимодействуют с  $\text{CCl}_3\text{CN}$  как С-нуклеофилы, что приводит к образованию пиримидинов **71** с группой  $\text{CCl}_3$  в положении 6, изомерных соединениям **69** (схема 25).<sup>95</sup>

Схема 25



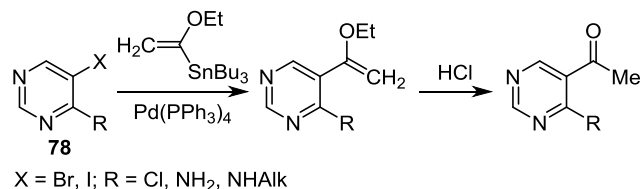
На основе кетенаминаля **72**, полученного из стеариновой кислоты, малононитрила и морфолина или пиперидина был синтезирован ряд *o*-аминостеарилоил-пиримидинов, пиримидинонов и пириимидинтионов **73–77** (схема 26).<sup>96</sup>

Схема 26



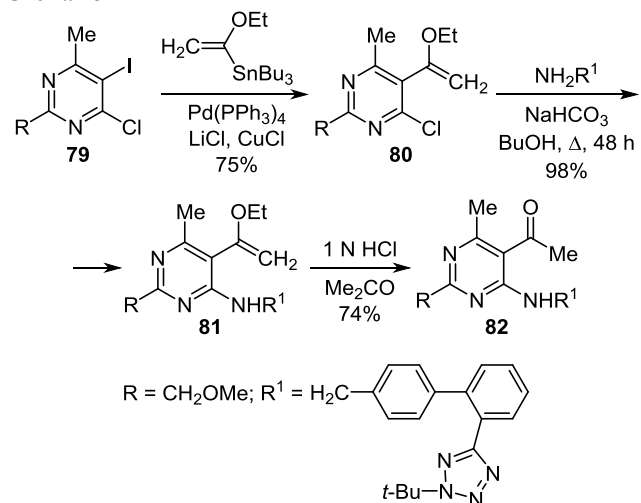
**1.2.4. Реакции кросс-сочетания 5-галогенпиримидинов с (1-этоксивинил)трибутилоловом.** В качестве еще одного метода введения ацетильного фрагмента в пиримидиновый цикл можно рассматривать реакцию кросс-сочетания 5-галогенпиримидинов **78** с (1-этоксивинил)трибутилоловом или его производными с последующим гидролизом этоксивинильной группы до ацетильной (схема 27).<sup>97–100</sup>

Схема 27



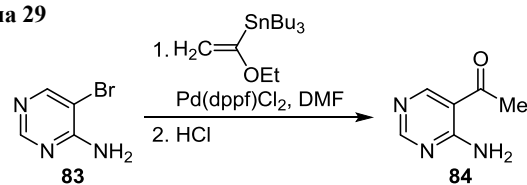
Так, реакция сочетания 4-хлор-5-иодпириимидина **79** с (1-этоксивинил)трибутилоловом приводит к образованию пириимидина **80**, последующее аминирование с образованием соединения **81** и гидролиз этоксивинильной группы последнего до ацетильной привел к *o*-аминопириимидинкетону **82** (схема 28).<sup>97</sup>

Схема 28



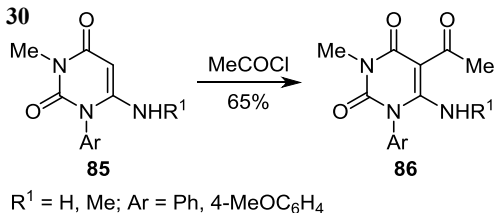
Этот метод был использован также для синтеза простейшего представителя *o*-аминопириимидинкетонов – 1-(4-аминопириимидин-5-ил)этан-1-она (**84**) из 5-бром-4-аминопириимидина (**83**) (схема 29).<sup>101</sup>

Схема 29



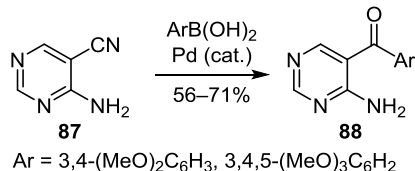
**1.2.5. Другие реакции.** Среди других реакций синтеза производных *o*-аминопириимидинкетонов отметим ацетилирование производных 6-аминоурацила **85** при помощи ацетилхлорида с образованием соединений **86** (схема 30).<sup>21</sup>

Схема 30



Наконец, пиримидинарилкетоны **88** были получены присоединением арилборных кислот к производным 4-аминопиримидин-5-карбонитрила (**87**) (схема 31).<sup>102</sup>

Схема 31



Таким образом, существующие методы синтеза позволяют получать как алкил-, так и арилзамещенные *o*-аминопиримидинкетоны с различными заместителями в пиримидиновом цикле.

## 2. СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИМИДИНОВ

В этом разделе обобщены методы синтеза конденсированных пиримидинов, которые разбиты на 4 подраздела по функциональным группам исходных пиримидинов, принимающих участие в образовании конденсированных пиримидинов.

В первом подразделе суммированы синтезы с участием карбонила альдегидного или кетонного фрагмента и аминогруппы. Такие реакции являются общими как для пиримидинальдегидов, так и пиримидинкетонов. В частности, обсуждаются реакции с кетонами и соединениями с активным метиленовым звеном:  $\beta$ -дикетонами,  $\beta$ -кетоэфирами,  $\beta$ -диэфирами,  $\beta$ -динитрилами,  $\beta$ -нитриламидами, арилацетонитрилами. Кроме того, рассмотрена трехкомпонентная реакция с 1,3-циклогександионами и ортоэфирами, реакции ацилирования с последующими циклизациями, реакции с изоцианатами, восстановительное аминирование альдегидной группы или кетогруппы с последующими циклизациями.

Во втором подразделе представлены реакции с участием метильной (метиленовой) группы ацильного фрагмента и группы RNH исходных пиримидинов, характерные только для пиримидинкетонов. При этом будут рассмотрены реакции, которые начинаются по группе NH<sub>2</sub> и заканчиваются циклизацией с участием метильной группы и, наоборот, начинаются по метильной (метиленовой) группе с последующей циклизацией по группе RNH. В качестве реагентов в этих реакциях применяют ацетали ДМФА и ацетамида, ангидриды и хлорангидриды кислот, диэтилоксалат, диэтилкарбонат.

В третьем подразделе рассматриваются реакции с участием заместителя у аминогруппы и ацильного (альдегидного) фрагмента. Такие превращения в основном носят частный характер, но иногда приводят к

образованию интересных бигетероциклов: пиримидо[4,5-*d*]хинолина и пиримидо[4,5-*d*]азепина.

Наконец, в четвертом подразделе рассмотрены реакции с участием только ацильного (альдегидного) фрагмента, но без участия аминогруппы исходных пиримидинов. Они позволяют получать аминзамещенные производные конденсированных пиримидинов.

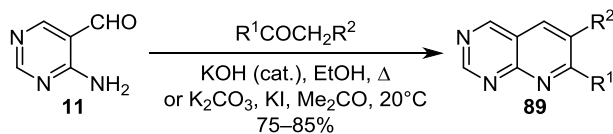
### 2.1. Реакции с участием карбонильного фрагмента и аминогруппы

#### 2.1.1. Реакции с соединениями с активной группой СН<sub>2</sub>. Синтез пиридо[2,3-*d*]пиримидинов.

Такие синтезы в большинстве случаев являются общими как для *o*-аминоальдегидов, так и для *o*-аминокетонов. Среди них значительное место занимает реакция Фридлендера.<sup>103–106</sup> Применение *o*-аминопиримидинальдегидов в реакции Фридлендера по масштабам значительно уступает *o*-аминобензальдегидам и *o*-аминопиридинальдегидам и требует использования сильных оснований, что связано с пониженной нуклеофильностью группы NH<sub>2</sub> в пиримидинах. Возможно, первой стадией в данном случае является альдольная конденсация, а не образование основания Шиффа, что связано с повышенной электрофильностью карбонильной группы в пиримидинах. Дискуссия о том, что является первичной в реакции Фридлендера: образование основания Шиффа или альдольная конденсация, приводится в ранее опубликованных обзорных статьях.<sup>103–106</sup> Однако отсутствие выделенных промежуточных продуктов не позволяет однозначно сделать такой вывод.

Использование *o*-аминопиримидинкетонов, содержащих ацильный фрагмент, в основно-катализируемой реакции Фридлендера в значительной степени осложняется способностью таких пиримидинов вступать в реакцию самоконденсации по Фридлендеру, что связано как с повышенной электрофильностью карбонильной функции, так и с повышенной нуклеофильностью метильных групп в ацильном фрагменте пиримидинов. При этом, как будет показано далее, замена оснований на гидрохлориды позволяет осуществить эту реакцию. Выделенный в этих превращениях промежуточный енамион указывает на первичное протекание реакции образования основания Шиффа. В соответствии с реакцией Фридлендера 4-аминопиримидин-5-карбальдегид (**11**) конденсируется с различными ароматическими кетонами с образованием пиридо[2,3-*d*]пиримидинов **89** (схема 32).<sup>107,108</sup>

Схема 32

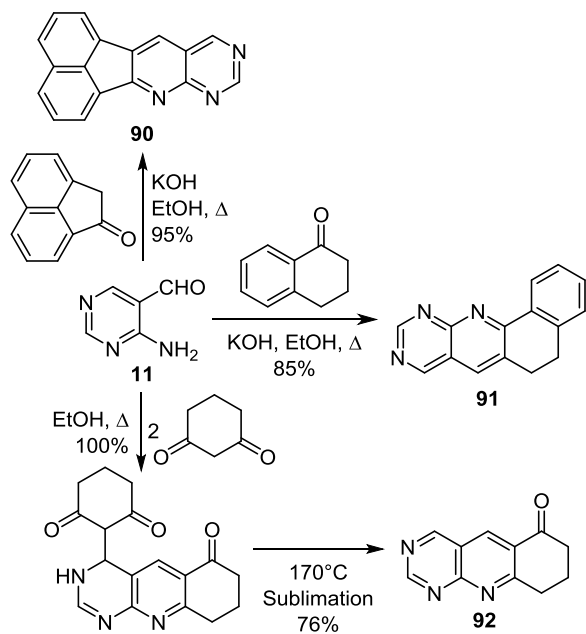


$R^1 = \text{Ar, 2-pyridinyl, 2-thienyl, 2-furanyl, 2-naphthyl; } R^2 = \text{H, Me, Ph}$

Реакция Фридлендера была использована также для получения ряда других полициклических соединений **90–92** взаимодействием *o*-аминоальдегида **11** с нафтоном,  $\alpha$ -тетраолоном и 1,3-циклогександионом

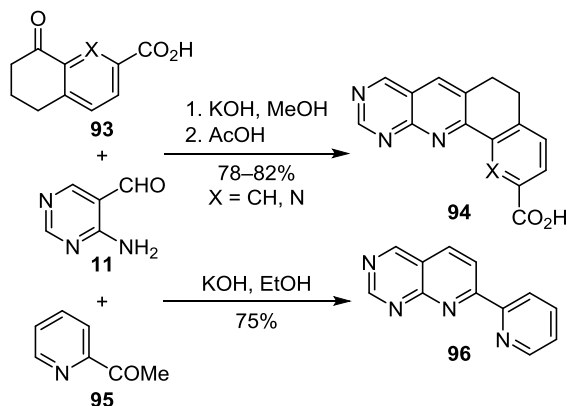


Схема 33



(схема 33).<sup>109,110</sup> При этом в реакции с 1,3-циклогександионом проходило также присоединение его второй молекулы по связи C(4)–N(3) пиридинового цикла, элиминирование которой удалось достичь при сублимации при 170°C. Аналогично, взаимодействием *o*-аминоальдегида **11** с кетоном **93** и 2-ацетилпиридином (**95**), были получены пиридо[2,3-*d*]пиримидины **94** и **96** (схема 34).<sup>29,111</sup>

Схема 34



Реакция Фридлендера незамещенного 4-аминопиридин-5-карбальдегида (**11**) легко проходит для ароматических метилкетонов  $\text{ArCOCH}_2\text{R}$  и  $\text{ArCH}_2\text{COR}$  ( $\text{R} = \text{алкил, арил}$ ). В то же время алифатические кетоны (ацетон, циклогексанон) не вступают в реакцию в этих условиях с соединением **11**. Однако при введении донорного заместителя в положение 2 пиридинового цикла 4-аминопиридин-5-карбальдегида (**11**) реакция Фридлендера протекает и с алифатическими кетонами. Так, 4-амино-2-метокси-5-формилпиримидины **97** взаимодействуют не только с ароматическими кетонами, но и с ацетоном, циклогексаноном и циклопентаноном с

образованием пиридо[2,3-*d*]пиримидинов **98** и полициклических соединений **99** и **100** (схема 35).<sup>42</sup> Аналогичная реакция аминзамещенного пиридина **10** с ацетофенонами привела к образованию 7-арилпиридо[2,3-*d*]пиримидинов **101** (схема 36).<sup>24</sup>

Схема 35

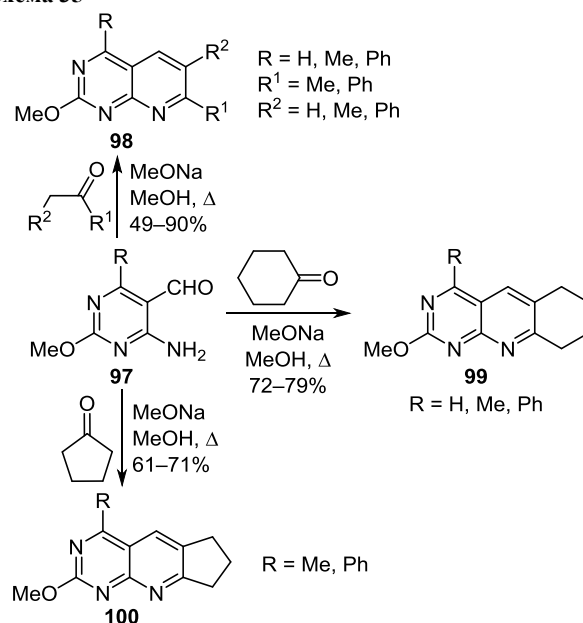
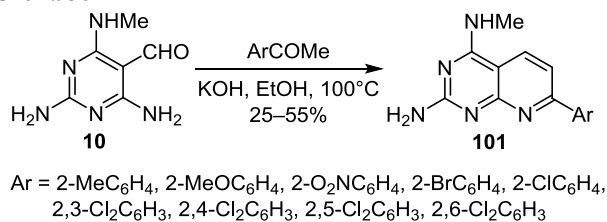
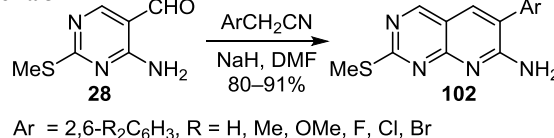


Схема 36



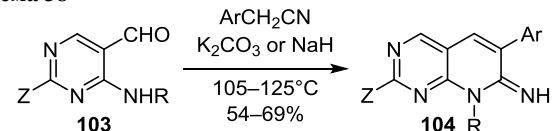
Реакцией *o*-аминоальдегида **28** с арилацетонитрилами были синтезированы 6-арилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-амины **102** (схема 37).<sup>48</sup>

Схема 37



Подобным образом, реакцией *o*-аминоальдегидов **103** с арилацетонитрилами, были синтезированы 6-арилпроизводные пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-аминов и -7-иминов **104** (схема 38).<sup>43,56</sup>

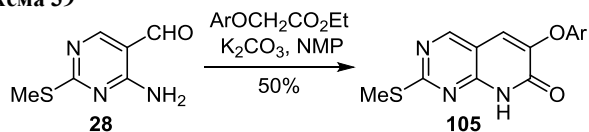
Схема 38



$\text{R} = \text{H, Me}$ ;  $\text{Ar} = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{Ph}, 2\text{-thienyl}, 3\text{-thienyl}$   
 $\text{Z} = \text{MeS, PhNH}$

Ряд 6-арилоксизамещенных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онов **105** был получен взаимодействием *o*-аминоальдегида **28** с этиларилоксиацетатами в присутствии *N*-метил-2-пирролидона (NMP) (схема 39).<sup>49</sup>

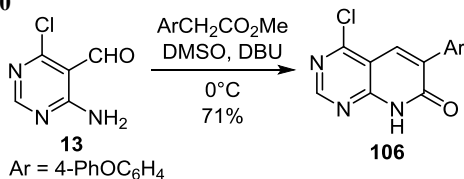
Схема 39



Ar = 2,6-R<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = H, Me, OMe, F, Cl, Br

Реакцией *o*-аминоальдегида **13** с метил-2-(4-фенокси-фенил)ацетатом получен 6-арилзамещенный 4-хлор-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он **106** (схема 40).<sup>60</sup>

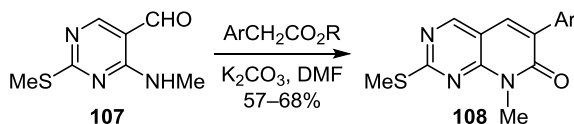
Схема 40



Ar = 4-PhOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Ряд 6-арилпроизводных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она **108** был получен реакцией *o*-аминоальдегида **107** с арилацетатами (схема 41).<sup>54,55,112</sup>

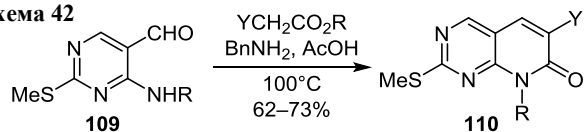
Схема 41



R = Me, Et; Ar = 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,6-F<sub>2</sub>-5-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Наряду с арилацетатами в реакцию с *o*-аминоальдегидами **109** вовлекались также другие производные уксусной кислоты, в результате чего была получена серия производных пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она **110**, содержащих заместитель в положении 6 (схема 42).<sup>50,52</sup>

Схема 42

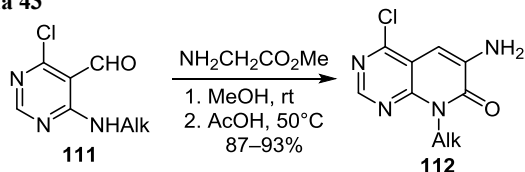


R = H, Alk, cycloalkyl

Y = CN, NO<sub>2</sub>, MeSO<sub>2</sub>, ArSO<sub>2</sub>, ArCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, ArNHCO, ArNHSO<sub>2</sub>, ArNHCO

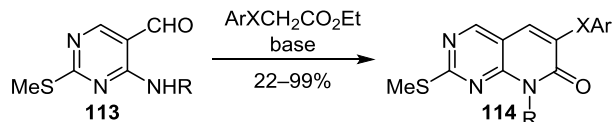
Разработан синтез 6-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-онов **112** взаимодействием 4-аминопиримидин-5-карбальдегидов **111** и генерируемого *in situ* *N*-защищенного метилглицината (схема 43).<sup>113</sup>

Схема 43



На основе реакции 4-метиламино- и 4-фениламинозамещенных *o*-аминоальдегидов **113** с производными этилацетата под действием основания был получен еще один ряд пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онов **114** (схема 44).<sup>49</sup>

Схема 44

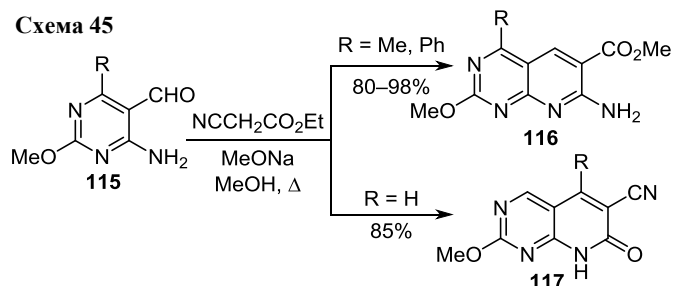


R = Me, 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O

X = O, S, CH<sub>2</sub>; Ar = 2,6-R<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = H, Me, OMe, F, Cl, Br

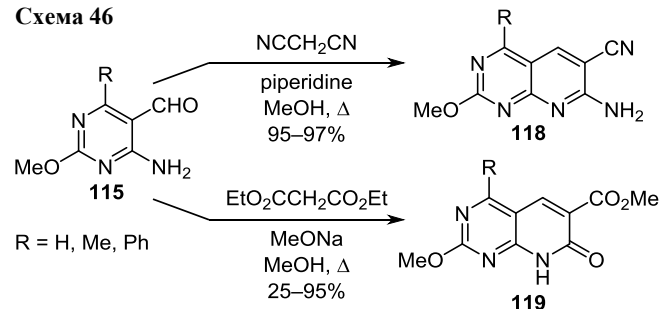
*o*-Аминоальдегиды **115** также легко конденсируются с этилцианоацетатом в основно-катализируемых условиях.<sup>42</sup> Однако направление циклизации зависит от заместителя в положении 6 пиримидинового цикла. В случае метильного или фенильного заместителей циклизация происходит с участием цианогруппы и образуются перэтерифицированные эфиры **116**, тогда как в случае незамещенного атома С-6 в циклизации участвует сложноэфирная группа и образуется нитрил **117** (схема 45). Следует отметить, что для этой реакции необходимо применение сильного основания, а в случае применения пиперидина реакция не идет.<sup>42</sup> В то же время пиперидин является весьма эффективным катализатором для аналогичной конденсации более нуклеофильного 2-аминоникотинальдегида с метиленкетонами.<sup>114</sup>

Схема 45



Кроме того, *o*-аминоальдегиды **115** вступают в реакцию с малонитрилом или малоновым эфиром, в результате которой были получены соответственно пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрилы **118** и эфиры пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновых кислот **119** (схема 46).<sup>42</sup> Однако из *o*-аминоальдегидов **115** не удается получить продукты циклоконденсации по Фридендеру

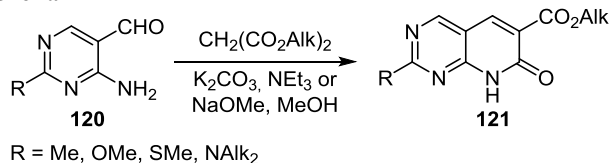
Схема 46



ни с ацетилацетоном, ни с этилацетоацетатом как в основных, так и в кислых условиях.<sup>42</sup>

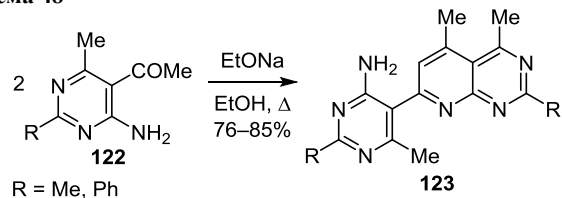
Для конденсации *o*-аминоальдегидов среди других соединений с активным метиленовым звеном применяли также малонаты. Так, реакцией *o*-аминоальдегидов **120** с алкилмалонатами был синтезирован ряд пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-онов **121** (схема 47, о выходе не сообщалось).<sup>115,116</sup>

Схема 47



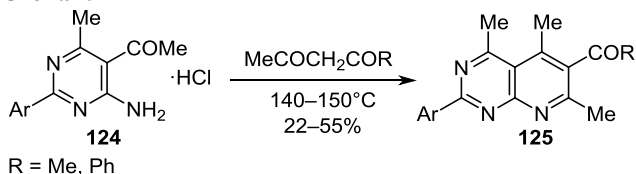
Использование в реакции Фридлендера *o*-аминокетонов вместо *o*-аминоальдегидов во многом осложняется их способностью вступать в реакцию самоконденсации по Фридлендеру, особенно в основных условиях. Так, из кетонов **122** образуются преимущественно продукты самоконденсации **123** (схема 48).<sup>76</sup>

Схема 48



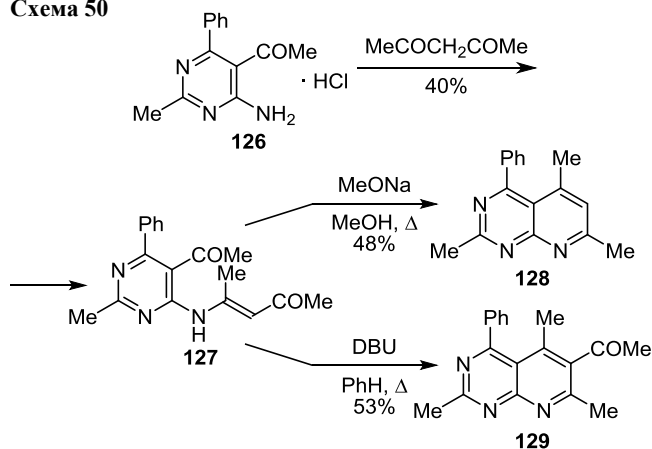
Решить указанную проблему удастся путем применения *o*-аминопиридинкетонов в виде их гидрохлоридов, что позволяет осуществить реакцию Фридлендера как с β-дикетонами, так и с этилацетоацетатом.<sup>117</sup> Реакцию проводят при нагревании гидрохлоридов пиридинонов **124** с ацетилацетоном или бензоилацетоном и получают 6-ацилпиридо[2,3-*d*]пиримидины **125** (схема 49).<sup>117</sup> В случае несимметричного дикетона – бензоилацетона – замыкание пиридинового цикла протекает селективно с участием ацетильного фрагмента, и образуются только 6-бензоилпиридопиримидины.

Схема 49



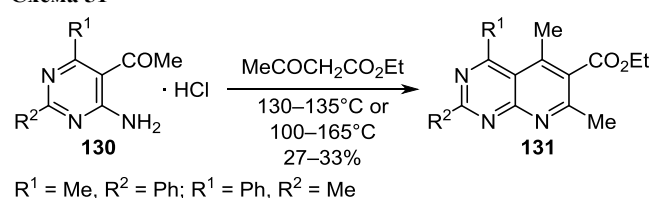
При реакции гидрохлорида **126** с ацетилацетоном в аналогичных условиях образуется только промежуточный енамин **127**, для циклизации которого требуются основные условия. При этом под действием MeONa происходит дезацетилирование, и образуется пиридопиримидин **128**, а для получения пиридопиримидина **129** с ацетильной группой необходимо использовать диазабициклоундецен (DBU) (схема 50).<sup>117</sup>

Схема 50



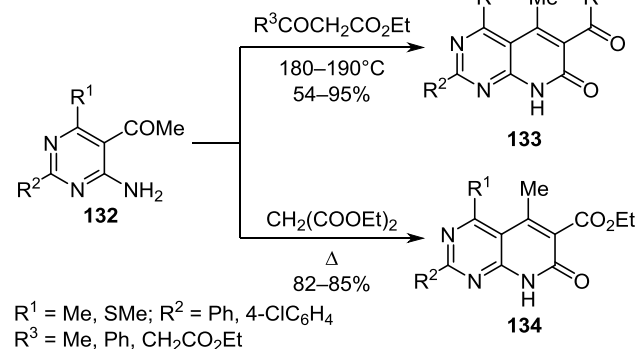
При взаимодействии гидрохлоридов **130** с ацетоуксусным эфиром образуются эфиры пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **131** (схема 51). При этом в образовании бицикла **131** принимает участие ацетильная, а не сложноэфирная группа β-кетоэфиров.<sup>117</sup>

Схема 51



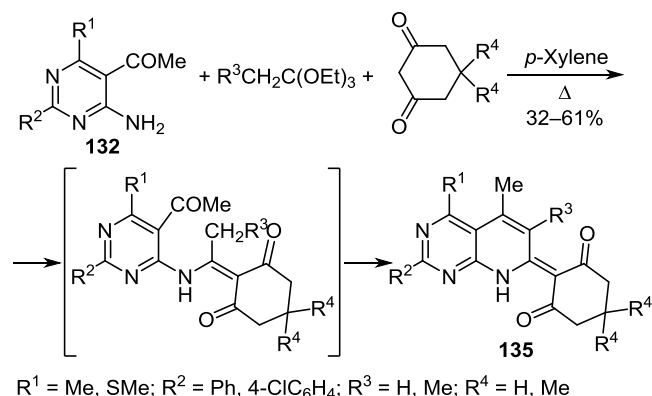
В то же время реакция пиридинонов **132** в виде оснований, а не гидрохлоридов, с β-кетоэфирами (эфирами ацетоуксусной, бензоилуксусной и 1,3-ацетондикарбоновой кислот) приводит к 6-ацил-5-метилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онам **133** (схема 52).<sup>118</sup> Таким образом, в образовании бициклов **134** принимает участие сложноэфирная, а не ацильная группа β-кетонов, и реакция протекает не по классическому варианту конденсации Фридлендера, при которой получают сложные эфиры **131** (схема 51).<sup>118</sup> В аналогичных условиях из пиридинонов **133** и малонового эфира были синтезированы пиридиноновые эфиры **134**.<sup>118</sup> Эти бициклы не могут быть получены в основных условиях синтеза под действием MeONa из-за самоконденсации по Фридлендеру исходных пиридинонов (схема 48).

Схема 52



Среди других синтезов конденсированных пиримидинов, не связанных с реакцией Фридлендера, отметим трехкомпонентную конденсацию 4-амино-5-ацетилпиримидинов **132** с 1,3-циклогександионами и триэтилортоацетатом или триэтилортопропионатом. Реакция проходит с участием енаминового фрагмента исходных пиримидинов и приводит к образованию пиридо[2,3-*d*]-пиримидинов **135** (схема 53).<sup>119</sup>

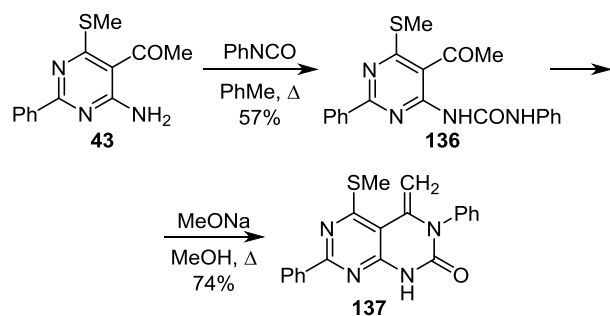
Схема 53



**2.1.2. Реакции с изоцианатами. Синтез пиридо[4,5-*d*]пиримидинов.** В результате взаимодействия *o*-аминопиридинкетонов с изоцианатами образуются соответствующие мочевины, которые далее в основных условиях превращаются в пиридо[4,5-*d*]пиримидины.

Так, в реакции пиримина **43** с фенилизотиоцианатом при кипячении в PhMe образуется мочевина **136**, которая под действием MeONa циклизуется в пиридо[4,5-*d*]пириимидин **137** с экзоциклической метиленовой группой (схема 54).<sup>80</sup>

Схема 54



В аналогичных условиях дигидрохинозаолиндионы **64** в реакции с изоцианатами образуют мочевины **138**, которые под действием MeOH превращаются в 7,8-дигидро-1*H*-пиридо[4,5,6-*de*]хинозаолин-2,5(3*H*,6*H*)-дионы **139** (схема 55).<sup>93</sup>

Взаимодействие монозамещенных по экзоциклическому атому азота пириимидин-2-онов(тионов) **140** с изоцианатами приводит непосредственно к соответствующим пиридо[4,5-*d*]пириимидин-2,7-дионам или 2-тиоксопиридо[4,5-*d*]пириимидин-7-онам **141**, при этом промежуточные мочевины не фиксируются (схема 56).<sup>87,88</sup>

Схема 55

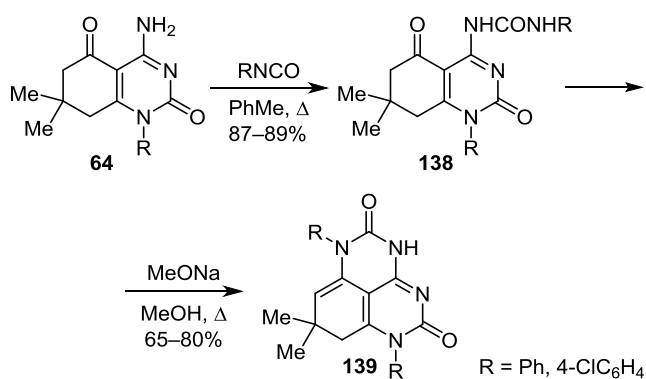
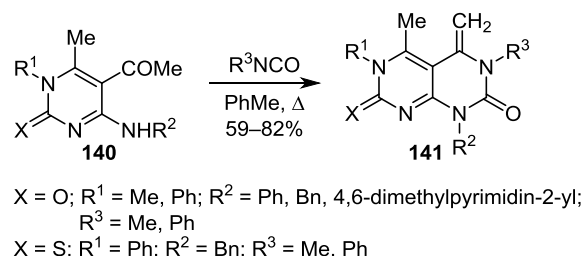
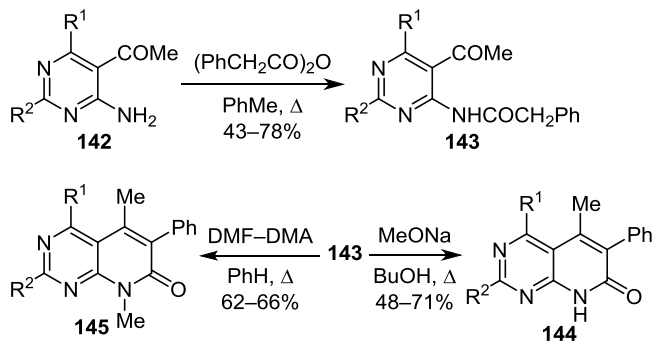


Схема 56



**2.1.3. Ацилирование. Синтез пиридо[2,3-*d*]пиримидинов и пиридо[4,5-*d*]пиримидинов.** Соединения **143**, представляющие собой продукты ацилирования пиримидинов **142** фенилуксусным ангидридом, циклизуются под действием MeONa в пиридо[2,3-*d*]пириимидин-7-оны **144** (схема 57).<sup>77,120</sup> Аналогичным образом амиды **143** в реакции с диметилацеталем диметилформамида (DMF–DMA) образуют бигетероциклы **145** (схема 57). В данном случае циклизация происходит под действием метилатного аниона от DMF–DMA, который также метилирует эндоциклический атом азота. Эта циклизация происходит с участием активной группы CH<sub>2</sub> бензильного фрагмента и карбонила ацетильного фрагмента в пиримидинах **143**.

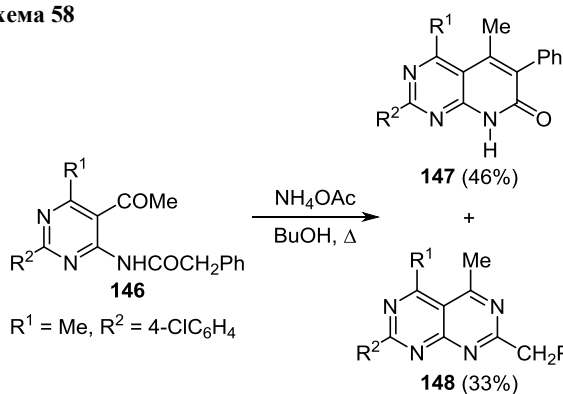
Схема 57



$R^1 = \text{Me, Ph, SMe}; R^2 = \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4$

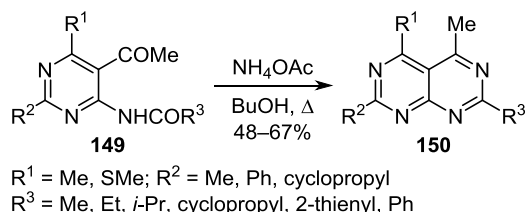
При взаимодействии ацилированных пиримидинов **146** с ацетатом аммония наряду с ожидаемыми соединениями **147** образуются также пиридо[4,5-*d*]пириимидины **148** (схема 58).<sup>121</sup>

Схема 58



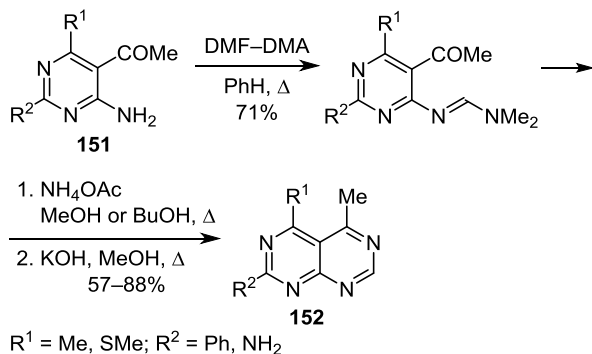
Циклизация ацилированных пиримидинов **149**, в которых отсутствует активная группа CH<sub>2</sub> в *N*-ацильном фрагменте, приводит только к пиридино[4,5-*d*]-пиридинам **150**, аналогичным бигетероциклам **148** (схема 59).<sup>121</sup>

Схема 59



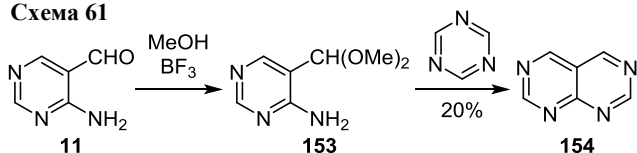
Пиридино[4,5-*d*]пиридины **152** были получены конденсацией пиримидинов **151** с DMF–DMA по группе NH<sub>2</sub> с последующей циклизацией под действием NH<sub>4</sub>OAc (схема 60).<sup>75,80</sup>

Схема 60



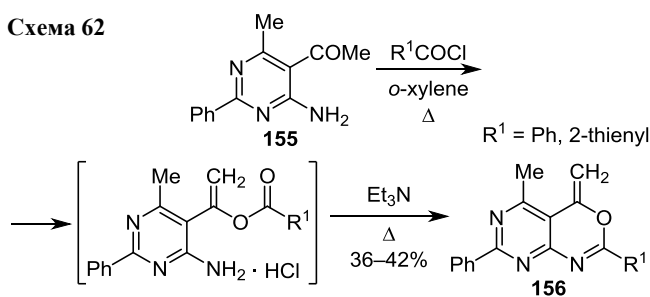
Пиридино[4,5-*d*]пиридин **154** получен конверсией аминоальдегида **11** в ацеталь **153** с последующей реакцией с симметричным триазином (схема 61).<sup>30</sup>

Схема 61



Пиридин **155** может быть использован и для получения пиридино[4,5-*d*][1,3]оксазинов **156** (схема 62).<sup>77</sup>

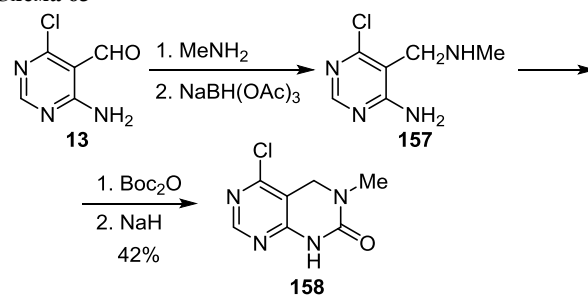
Схема 62



#### 2.1.4. Восстановительное аминирование группы COR. Синтез пиридино[4,5-*d*]пиримидинов.

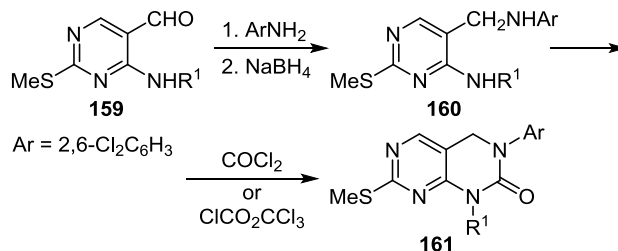
Путем восстановительного аминирования альдегидной группы пириминальдегида **13** и последующей циклизацией образующегося аминопиримина **157** получен дигидропиридино[4,5-*d*]пиридин-2(1*H*)-он **158** (схема 63).<sup>122</sup>

Схема 63



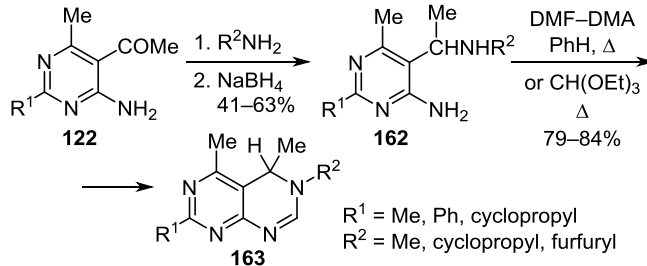
Аналогично на основе восстановительного аминирования альдегидной группы *o*-аминопириминальдегида **159** с образованием пиримина **160** и его дальнейшей циклизацией синтезированы дигидропиридино[4,5-*d*]пиридин-2-оны **161** (схема 64).<sup>123</sup>

Схема 64



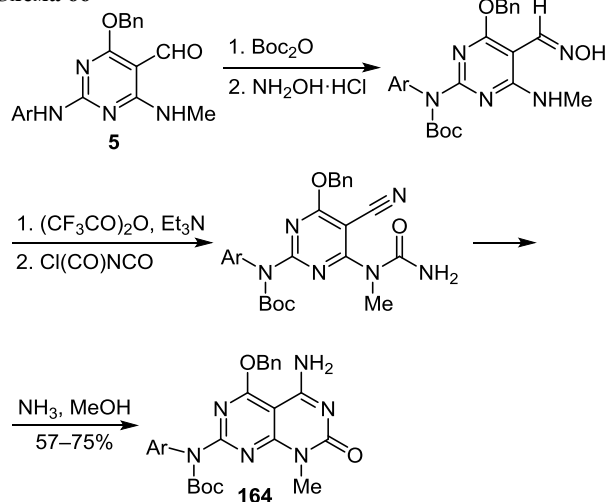
Применение восстановительного аминирования возможно также и в случае *o*-аминопиридинкетонов. На схеме 65 показан синтез дигидропиридино[4,5-*d*]пиримидинов **163** из 4-амино-5-ацетилпиримидинов **122** через пиридин **162**.<sup>121</sup>

Схема 65



Наконец, описана схема получения пиримидо[4,5-*d*]-пиримидин-2-онов **164** из *o*-аминопиримидинальдегидов **5** (схема 66).<sup>20</sup>

Схема 66



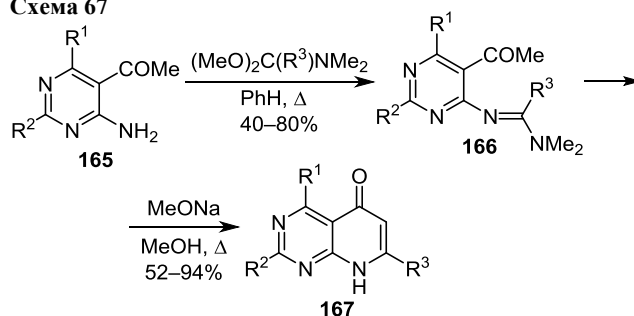
Этот метод синтеза основан на превращении альдегидной группы в цианогруппу, а аминогруппы в мочевины. В то же время аналогичная цепочка превращений изомерных гетероциклам **5** пиримидинов **4**, в которых группа MeNH расположена в положении 4, а группа ArNH – в положении 2, останавливается на последней стадии и получить аналогичные пиримидопиримидином **164** бициклы не удается.<sup>20</sup>

## 2.2. Реакции с участием атома азота группы NHR и метильной (метиленовой) группы ацильного фрагмента. Синтез пиридо[2,3-*d*]пиримидинов

Синтезы, представленные в этом разделе, характерны только для пиримидинкетонов, содержащих ацильную группу. В этих реакциях первоначально участвует группа NHR, а затем происходит циклизация по метильной группе ацильного фрагмента или, наоборот, сначала реакция идет по метильной (метиленовой) группе ацильного фрагмента, а затем происходит циклизация по группе RNH. Таким путем были получены различные функционально замещенные пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-оны. Эти методы синтеза основаны на повышенной нуклеофильности метильной группы ацильного фрагмента в пиримидинах и успешно могут быть использованы также для других гетероциклических систем, в которых ацильная группа связана с акцепторными циклами.

Так, 4-амино-5-ацетилпиримидины **165** взаимодействуют с диметилацеталями ДМФА или диметилацетамида с образованием амидинов **166**, которые далее циклизуются в пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-оны **167** (схема 67).<sup>78,80,95</sup> При этом превращение пиримидина **165**, в котором находится трихлорметильная группа в положении 6 пиримидинового цикла ( $R^1 = \text{CCl}_3$ ), приводит к образованию бицикла **167**, в котором группа  $\text{CCl}_3$  замещена на метоксильную ( $R^1 = \text{OMe}$ ) (схема 67).<sup>95</sup>

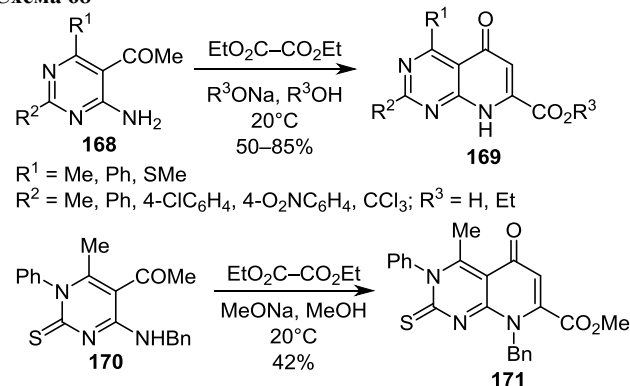
Схема 67



**165**, **166**  $R^1 = \text{Me, Ph, SMe, CCl}_3$ ; **167**  $R^1 = \text{Me, Ph, SMe, OMe}$   
**165–167**  $R^2 = \text{Me, Ph, CCl}_3$ ;  $R^3 = \text{H, Me}$

Пиримидины **168** взаимодействуют с диэтилоксалатом с образованием эфиров 5-оксо-5,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-карбоновых кислот **169** (схема 68).<sup>76</sup> Проведение реакции в мягких условиях (при комнатной температуре или при кратковременном кипячении) позволяет избежать конкурентной самоконденсации по Фридлиндеру исходных пиримидинов **168**. Аналогично из пиримидинтиона **170** был получен бигетероцикл **171** (схема 68).<sup>88</sup>

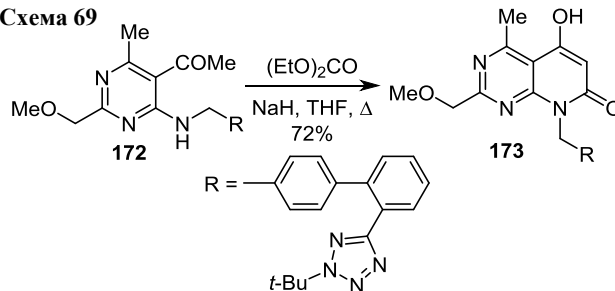
Схема 68



$R^1 = \text{Me, Ph, SMe}$   
 $R^2 = \text{Me, Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4, \text{CCl}_3$ ;  $R^3 = \text{H, Et}$

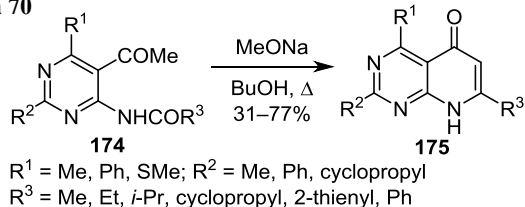
Превращение пиримидина **172** в пиридопиримидин **173** осуществляли с использованием диэтилкарбоната (схема 69).<sup>97</sup>

Схема 69



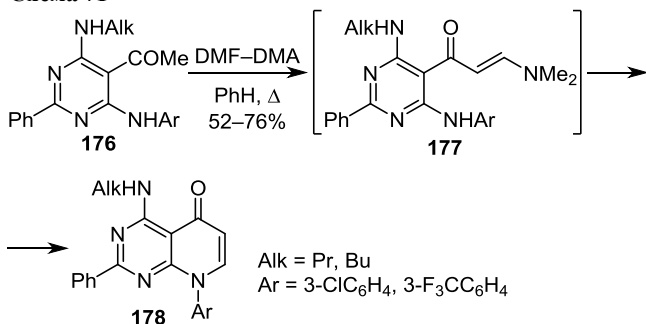
Ацилированные по группе  $\text{NH}_2$  пиримидины **174** циклизуются в пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-оны **175** (схема 70).<sup>77,78,80,120</sup> В этой циклизации участвует метильная группа ацильного фрагмента и амидный карбонил. При проведении этой реакции в MeOH бигетероциклы **175** не образуются, а происходит только конкурирующий процесс дезацилирования.

Схема 70



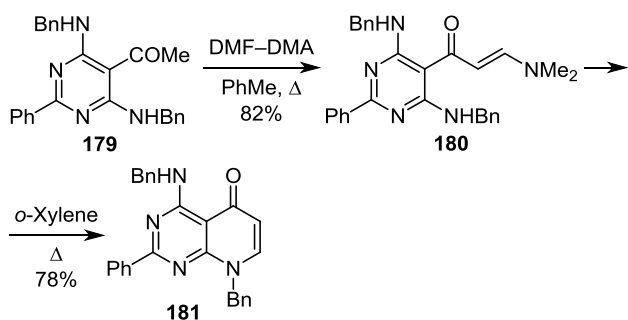
Пиридопиримидиноны **178** получены из пиридинонов **176** под действием DMF–DMA (схема 71).<sup>124</sup> При этом циклизация интермедиатов **177** протекает селективно с участием ариламиногруппы, а алкиламиногруппа не затрагивается.

Схема 71



Реакция пиридина **179** с DMF–DMA приводит только к нециклическому продукту конденсации по ацильной группе – соединению **180**, циклизация которого в бигетероцикл **181** происходит в более жестких условиях (схема 72).<sup>124</sup>

Схема 72

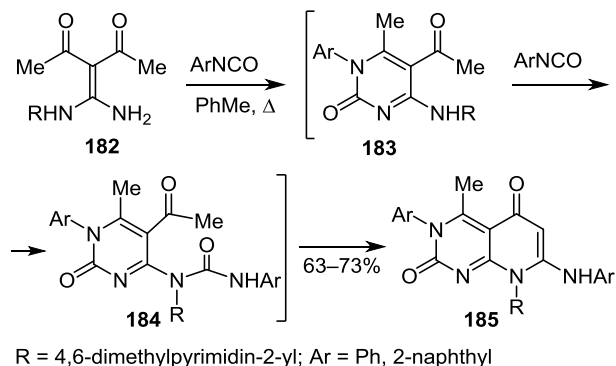


Конденсация под действием DMF–DMA по метильной (метиленовой) группе ацильного фрагмента с последующей циклизацией по группе RNH является достаточно общим методом синтеза функционализированных пиридинонов, пиридинонов, пиридинтионов с vicinalными группами RNH и  $R^1\text{CH}_2\text{CO}$ , где  $R^1 = \text{H, Me, CN, F}$ .<sup>77,85,88,90</sup> При этом циклизация промежуточных конденсированных продуктов происходит как термически, так и под действием основания (например, MeONa в MeOH).<sup>90</sup>

В заключение этого раздела отметим пример реакции кетенамина диацетилкетена **182**<sup>81</sup> с арилизонцианатами, в результате которой были получены пиридо[2,3-*d*]пиридин-2,5-дионы **185** (схема 73).<sup>87,125</sup> При этом циклизация промежуточной мочевины **184**

происходила с участием метилового атома углерода ацильной группы и карбонила мочевинового фрагмента. Этот пример также интересен тем, что промежуточные пиридин-2-оны **183** и мочевины **184** не выделялись.

Схема 73

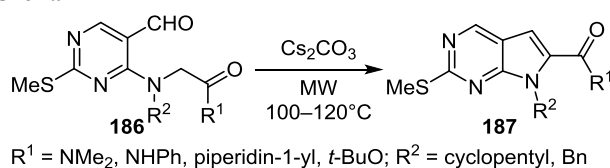


### 2.3. Реакции с участием заместителя аминогруппы и ацильного (альдегидного) фрагмента. Синтез пирроло[2,3-*d*]пиридинонов, пиридино[4,5-*b*]азепинов, пиридино[4,5-*b*]хинолинов

Примеры реакций с участием заместителя у аминогруппы и ацильного (альдегидного) фрагмента исходных *o*-аминопиридинальдегидов и *o*-аминопиридинкетон-ов немногочисленны. Однако именно такой тип реакций приводит к образованию производных пирроло[2,3-*d*]пиридина, пиридино[4,5-*d*]хинолина и пиридино[4,5-*d*]азепина, которые представляют большой интерес в синтезе различных биологически активных соединений, например производных пирроло[2,3-*d*]пиридинонов сложного строения.<sup>126</sup>

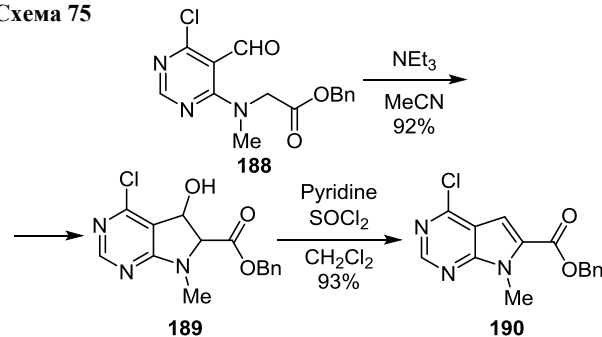
Ряд замещенных пирроло[2,3-*d*]пиридинонов **187** был получен из *o*-аминопиридинальдегидов **186** (схема 74).<sup>59</sup>

Схема 74



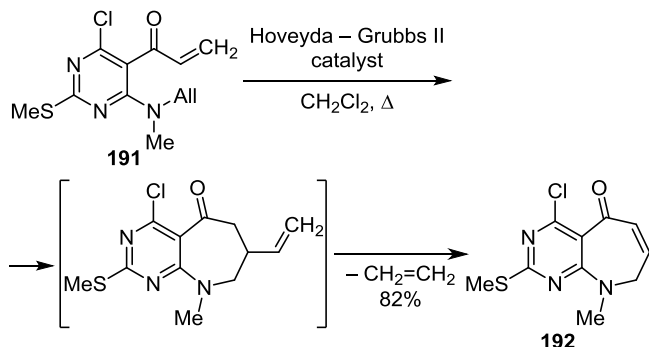
Еще один пирроло[2,3-*d*]пиридин **190** получен в две стадии из *o*-аминопиридинальдегида **188** через первоначально образующееся производное 5-гидрокси-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-*d*]пиридина **189** (схема 75).<sup>64</sup>

Схема 75



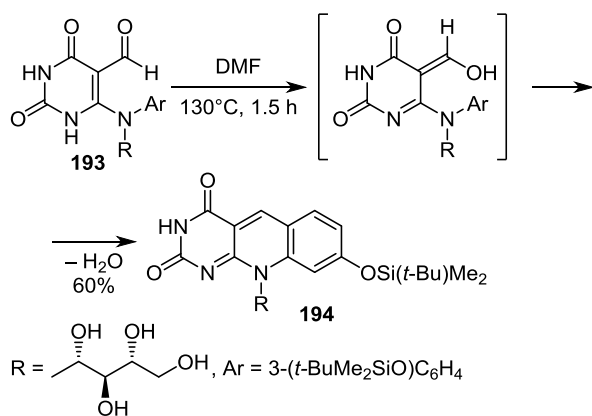
Другой тип гетероциклической системы – пиридино[4,5-*b*]азепин **192** – получен из пиридина **191** в присутствии рутениевых катализаторов (схема 76).<sup>72</sup>

Схема 76



Описан также синтез пиридино[4,5-*d*]хинолина **194** циклизацией по альдегидной группе пиридина **193** (схема 77).<sup>16</sup>

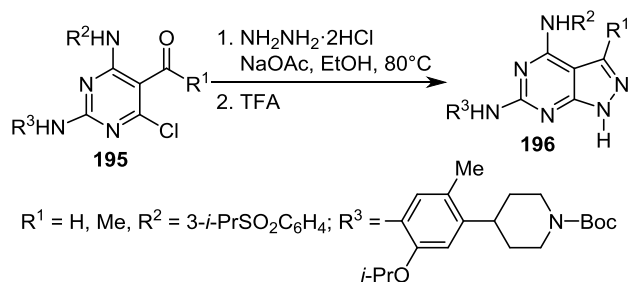
Схема 77



#### 2.4. Реакции с участием ацильного (альдегидного) фрагмента. Синтез пиразоло[3,4-*d*]пиридино, тиено[2,3-*d*]пиридино, циклопента[*d*]пиридино и хиназолинов

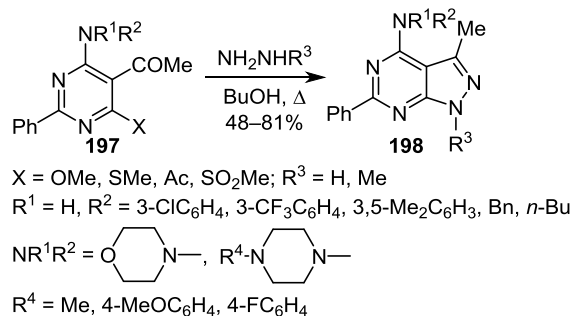
Реакции с участием только ацильного (альдегидного) фрагмента, но без участия аминогруппы исходных пиридино позволяют получать аминозамещенные конденсированные пиридино. Так, циклизацией хлорзамещенных пиридино **195** под действием гидразина был получен ряд пиразоло[3,4-*d*]пиридино **196** (схема 78).<sup>19</sup>

Схема 78



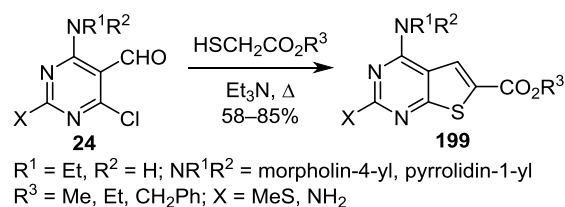
Пиразоло[3,4-*d*]пиридино **198** были также получены действием гидразинов на пиридино **197**, в которых вместо атома хлора замещаются другие функциональные группы (схемы 79).<sup>83</sup>

Схема 79



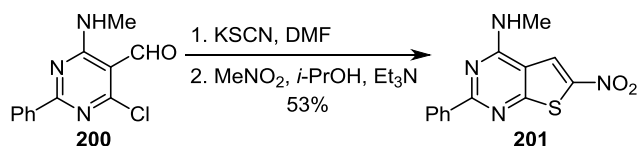
Еще один тип конденсированных пиридино – тиено[2,3-*d*]пиридино **199** – получены взаимодействием 2-амино-4-хлорпиридинальдегидов **24** ( $\text{Y} = \text{Cl}$ , схема 10) с меркаптоацетатами (схема 80).<sup>69, 127</sup>

Схема 80



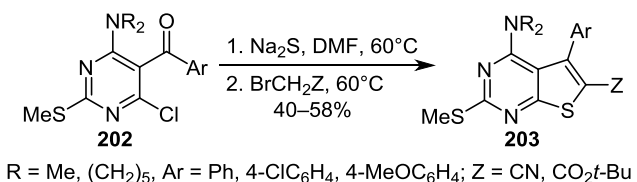
На основе *o*-аминопиридинальдегида **200** получен также 6-нитро-2-фенилтиено[2,3-*d*]пиридин **201** (схема 81).<sup>68</sup>

Схема 81



Еще один ряд тиено[2,3-*d*]пиридино **203** был получен взаимодействием *o*-аминопиридинкетонс **202** с бромацетонитрилом или бромуксусным эфиром (схема 82).<sup>71</sup>

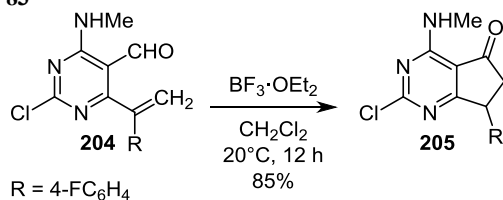
Схема 82



Другой конденсированный пиридин – замещенный циклопента[*d*]пиридин **205** – был получен реакцией замыкания циклопентанового цикла в пиридине **204** (схема 83).<sup>17,18</sup>

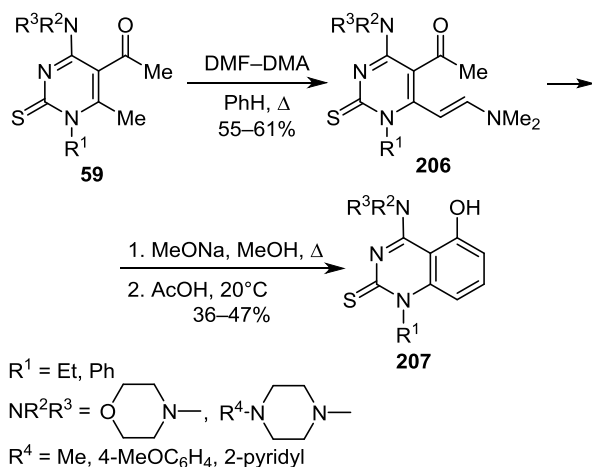


Схема 83



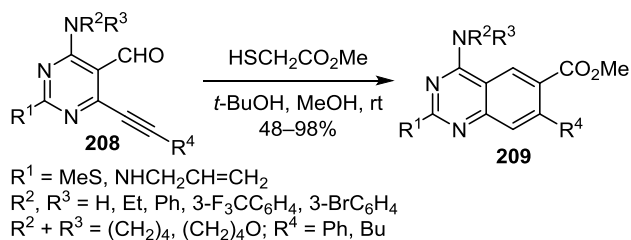
В заключение этого раздела приведем примеры синтеза хиназолинов. В частности, пиримидинтионы **59** (X = S, схема 20) в реакции с DMF–DMA конденсируются преимущественно по метильной, а не по ацетильной группе с образованием пиримидинтионов **206**, которые под действием MeONa циклизуются в хиназолины **207** (схема 84).<sup>90</sup> Конденсированные по ацетильной группе пиримидинтионы не превращаются в хиназолины.

Схема 84



Наконец, серия хиназолинов **209** была получена из 6-алкинилпроизводных 4-аминопиримидин-5-карбальдегидов **208** (схема 85).<sup>128</sup>

Схема 85



Таким образом, существующие методы получения 5-замещенных (альдегидов и кетонов) 4-аминопиримидинов (*o*-аминопиримидинальдегидов и *o*-аминопиримидинкетонов) сделали эти соединения удобными синтонами в органическом синтезе. На их основе разработаны несколько эффективных и удобных стратегий синтеза широкого класса конденсированных пиримидинов, в частности практически важных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов, пиримидо[4,5-*d*]пиримидинов, пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов, хиназолинов, пиримидо[4,5,6-*de*]-

хиназолинов, тиено[2,3-*d*]пиримидинов, пирроло[2,3-*d*]пиримидинов, циклопента[*d*]пиримидинов, пиримидо[4,5-*b*]азепинов, пиримидо[4,5-*b*]хинолинов.

### Список литературы

- Brown, D. J.; Evans, R. F.; Cowden, W. B.; Fenn, M. D. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: The Pyrimidines*; John Wiley & Sons: New York, 1994, vol. 52.
- Hurst, D. T. *An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines, and Pteridines*; John Wiley & Sons: Chichester, 1980.
- Van Herrewege, Y.; Vanham, G.; Michiels, J.; Franssen, K.; Kestens, L.; Andries, K.; Janssen, P.; Lewi, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 3684.
- Sammond, D. M.; Nailor, K. E.; Veal, J. M.; Nolte, R. T.; Wang, L.; Knick, V. B.; Rudolph, S. K.; Truesdale, A. T.; Nartey, E. N.; Stafford, J. A.; Kumar, R.; Cheung, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3519.
- Basha, N. J.; Goudgaon, N. M. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1246*, 131168.
- Bhat, A. R. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal* **2017**, *2*, 555581.
- Venturini Filho, E.; Pinheiro, E. M. C.; Pinheiro, S.; Greco, S. *J. Tetrahedron* **2021**, *92*, 132256.
- Abdellatif, K. R. A.; Bakr, R. B. *Med. Chem. Res.* **2021**, *30*, 31.
- Ajani, O. O.; Isaac, J. T.; Owwoye, T. F.; Akinsiku, A. A. *Int. J. Biol. Chem.* **2015**, *9*, 148.
- Farghaly, A. M.; AboulWafa, O. M.; Elshaiher, Y. A. M.; Badawi, W. A.; Haridy, H. H.; Mubarak, H. A. E. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 360.
- Selvam, T. P.; James, C. R.; Dniandev, P. V.; Valzita, S. K. *Res. Pharm.* **2015**, *2*(4), 01.
- Mohana Roopan, S.; Sompalle, R. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 645.
- Abbas, N.; Swamy, P. M. G.; Dhiwar, P.; Patel, S.; Giles, D. *Pharm. Chem. J.* **2021**, *54*, 1215.
- Yadav, P.; Shah, K. *Chem. Biol. Drug Des.* **2021**, *97*, 633.
- Caluwe, P. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2359.
- Hossain, M. S.; Le, C. Q.; Joseph, E.; Nguyen, T. Q.; Johnson-Winters, K.; Foss, F. W. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5082.
- Strotman, N. A.; Ramirez, A.; Simmons, E. M.; Soltani, O.; Parsons, A. T.; Fan, Y.; Sawyer, J. R.; Rosner, T.; Janey, J. M.; Tran, K.; Li, J.; La Cruz, T. E.; Pathirana, C.; Ng, A. T.; Deerberg, J. J. *Org. Chem.* **2018**, *83*, 11133.
- Zhang, Y.; Boy, K. M.; Wu, Y.-J.; Ramirez, A.; Toyn, J. H.; Ahljianian, M. K.; Albright, C. F.; Zhuo, X.; Johnson, B. M.; Denton, R. R.; Olson, R. E.; Thompson, L. A.; Macor, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127530.
- Michellys, P.-Y.; Chen, B.; Jiang, T.; Jin, Y.; Lu, W.; Marsilje, T. H.; Pei, W.; Uno, T.; Zhu, X.; Wu, B.; Nguyen, T. N.; Bursulaya, B.; Lee, C.; Li, N.; Kim, S.; Tuntland, T.; Liu, B.; Sun, F.; Steffy, A.; Hood, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1090.
- Beingessner, R. L.; Deng, B.-L.; Fanwick, P. E.; Fenniri, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 931.
- Hirota, K.; Ni, P.-Z.; Suzuki, A.; Takasu, H.; Kitade, Y.; Maki, Y. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1992**, *40*, 2839.
- Bredereck, H.; Simchen, G.; Wahl, R.; Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 512.
- Pfleiderer, W.; Strauss, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *612*, 173.
- Cheung, A. W.-H.; Banner, B.; Bose, J.; Kim, K.; Li, S.; Marcopulos, N.; Orzechowski, L.; Sergi, J. A.; Thakkar, K. C.; Wang, B.-B.; Yun, W.; Zwingelstein, C.; Berthel, S.; Olivier, A. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7518.

25. Taylor, E. C.; Knopf, R. J.; Meyer, R. F.; Holmes, A.; Hoefle, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5711.
26. Bennett, L. R.; Blankley, C. J.; Fleming, R. W.; Smith, R. D.; Tessman, D. K. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 382.
27. He, H.; Xia, H.; Xia, Q.; Ren, Y.; He, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5652.
28. Bredereck, H.; Simchen, G.; Traut, H. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 3664.
29. Bell, T. W.; Beckles, D. L.; Debetta, M.; Glover, B. R.; Hou, Z.; Hung, K.-Y.; Khasanov, A. B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34, 321.
30. Bredereck, H.; Simchen, G.; Krämer, M. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3743.
31. Stuart, A.; Paterson, T.; Roth, B.; Aig, E. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 667.
32. Wyss, P. C.; Gerber, P.; Hartman, P. G.; Hubschwerlen, C.; Locher, H.; Marty, H.-P.; Stahl, M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2304.
33. Bag, S.; Tawari, N. R.; Degani, M. S.; Queener, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3187.
34. Karoli, T.; Mamidyala, S. K.; Zuegg, J.; Fry, S. R.; Tee, E. H. L.; Bradford, T. A.; Madala, P. K.; Huang, J. X.; Ramu, S.; Butler, M. S.; Cooper, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2428.
35. Wen, K.; Bai, Y.; Wei, Y.; Li, C.; Shen, J.; Wang, Z. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68, 10944.
36. Chen, W.; Yao, X.; Huang, Z.; Mao, F.; Guan, L.; Tang, Y.; Jiang, H.; Li, J.; Huang, J.; Jiang, L.; Zhu, J. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, 30, 250.
37. Otzen, T.; Wempe, E. G.; Kunz, B.; Bartels, R.; Lehwerk-Yvetot, G.; Hänsel, W.; Schaper, K.-J.; Seydel, J. K. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 240.
38. Baxter, R. L.; Hartley, A. B.; Chan, H. W. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2963.
39. Zhou, Y.; Zhang, S.; He, H.; Jiang, W.; Hou, L.; Xie, D.; Cai, M.; Peng, H.; Feng, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 84.
40. He, H.; Xia, Q.; He, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2295.
41. Taylor, E. C.; MacKillop, A. *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles*; Interscience Publishers: New York, 1970, p. 224.
42. Perandones, F.; Soto, J. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 413.
43. Boschelli, D. H.; Wu, Z.; Klutchko, S. R.; Showalter, H. D. H.; Hamby, J. M.; Lu, G. H.; Major, T. C.; Dahring, T. K.; Batley, B.; Panek, R. L.; Keiser, J.; Hartl, B. G.; Kraker, A. J.; Klohs, W. D.; Roberts, B. J.; Patmore, S.; Elliott, W. L.; Steinkampf, R.; Bradford, L. A.; Hallak, H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4365.
44. Zhou, Y.; Zhang, S.; Cai, M.; Wang, K.; Feng, J.; Xie, D.; Feng, L.; Peng, H.; He, H. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, 69, 5804.
45. Zhou, Y.; Cai, M.; Zhou, H.; Hou, L.; Peng, H.; He, H. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2021**, 177, 104894.
46. VanderWel, S. N.; Harvey, P. J.; McNamara, D. J.; Repine, J. T.; Keller, P. R.; Quin, J.; Booth, R. J.; Elliott, W. L.; Dobrusin, E. M.; Fry, D. W.; Toogood, P. L. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2371.
47. Wu, Z.; Hartnett, J. C.; Neilson, L. A.; Robinson, R. G.; Fu, S.; Barnett, S. F.; Defeo-Jones, D.; Jones, R. E.; Kral, A. M.; Huber, H. E.; Hartman, G. D.; Bilodeau, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1274.
48. Le Corre, L.; Girard, A.-L.; Aubertin, J.; Radvanyi, F.; Benoist-Lassel, C.; Jonquoy, A.; Mugniery, E.; Legeai-Mallet, L.; Busca, P.; Le Merrer, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2164.
49. Goldstein, D. M.; Soth, M.; Gabriel, T.; Dewdney, N.; Kuglstat, A.; Arzeno, H.; Chen, J.; Bingenheimer, W.; Dalrymple, S. A.; Dunn, J.; Farrell, R.; Frauchiger, S.; La Fargue, J.; Ghate, M.; Graves, B.; Hill, R. J.; Li, F.; Litman, R.; Loe, B.; McIntosh, J.; McWeeney, D.; Papp, E.; Park, J.; Reese, H. F.; Roberts, R. T.; Rotstein, D.; San Pablo, B.; Sarma, K.; Stahl, M.; Sung, M.-L.; Suttman, R. T.; Sjogren, E. B.; Tan, Y.; Trejo, A.; Welch, M.; Weller, P.; Wong, B. R.; Zecic, H. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2255.
50. Reddy, M. V. R.; Akula, B.; Jatiani, S.; Vasquez-Del Carpio, R.; Billa, V. K.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Venkata Subbaiah, D. R. C.; Bharathi, E. V.; Pallela, V. R.; Ramkumar, P.; Jain, R.; Aggarwal, A. K.; Reddy, E. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 521.
51. Chang, S.; Zhang, L.; Xu, S.; Luo, J.; Lu, X.; Zhang, Z.; Xu, T.; Liu, Y.; Tu, Z.; Xu, Y.; Ren, X.; Geng, M.; Ding, J.; Pei, D.; Ding, K. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2711.
52. Reddy, M. V. R.; Akula, B.; Cosenza, S. C.; Athuluridivakar, S.; Mallireddigari, M. R.; Pallela, V. R.; Billa, V. K.; Subbaiah, D. R. C. V.; Bharathi, E. V.; Vasquez-Del Carpio, R.; Padgaonkar, A.; Baker, S. J.; Reddy, E. P. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 578.
53. Rudolph, J.; Murray, L. J.; Ndubaku, C. O.; O'Brien, T.; Blackwood, E.; Wang, W.; Aliagas, I.; Gazzard, L.; Crawford, J. J.; Drobnick, J.; Lee, W.; Zhao, X.; Hoeflich, K. P.; Favor, D. A.; Dong, P.; Zhang, H.; Heise, C. E.; Oh, A.; Ong, C. C.; La, H.; Chakravarty, P.; Chan, C.; Jakubiak, D.; Epler, J.; Ramaswamy, S.; Vega, R.; Cain, G.; Diaz, D.; Zhong, Y. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 5520.
54. Zhang, J.; Lu, D.; Wei, H.-X.; Gu, Y.; Selkoe, D. J.; Wolfe, M. S.; Augelli-Szafran, C. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2138.
55. Liu, H.; Niu, D.; Tham Sjin, R. T.; Dubrovskiy, A.; Zhu, Z.; McDonald, J. J.; Fahnoe, K.; Wang, Z.; Munson, M.; Scholte, A.; Barrague, M.; Fitzgerald, M.; Liu, J.; Kothe, M.; Sun, F.; Murtie, J.; Ge, J.; Rocnik, J.; Harvey, D.; Ospina, B.; Perron, K.; Zheng, G.; Shehu, E.; D'Agostino, L. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 1899.
56. Nikhar, S.; Siokas, I.; Schlicher, L.; Lee, S.; Gyrd-Hansen, M.; Degtrev, A.; Cuny, G. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 215, 113252.
57. Xie, Y.; Mo, W.; Xu, D.; Shen, Z.; Sun, N.; Hu, B.; Hu, X. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4288.
58. Diaz, J. L.; Cuevas, F.; Pazos, G.; Álvarez-Bercedo, P.; Oliva, A. I.; Sarmentero, M. Á.; Font, D.; Jiménez-Aquino, A.; Morón, M.; Port, A.; Pascual, R.; Dordal, A.; Portillo-Salido, E.; Reinoso, R. F.; Vela, J. M.; Almansa, C. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 2167.
59. Shi, X.; Quan, Y.; Wang, Y.; Wang, Y.; Li, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 33, 127725.
60. Zhang, X.; Sheng, X.; Shen, J.; Zhang, S.; Sun, W.; Shen, C.; Li, Y.; Wang, J.; Lv, H.; Cui, M.; Zhu, Y.; Huang, L.; Hao, D.; Qi, Z.; Sun, G.; Mao, W.; Pan, Y.; Shen, L.; Li, X.; Hu, G.; Gong, Z.; Han, S.; Li, J.; Chen, S.; Tu, R.; Wang, X.; Wu, C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 1863.
61. Clark, J.; Parvizi, B.; Southon, I. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 125.
62. Nikpour, M.; Hasanzadeh, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 4380.
63. Liu, J.; Zhao, H.; Zhou, X.; He, Y.; Chen, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 2332.
64. Wang, T.; Liu, X.; Hao, M.; Qiao, J.; Ju, C.; Xue, L.; Zhang, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 2936.
65. Xu, G.; Searle, L. L.; Hughes, T. V.; Beck, A. K.; Connolly, P. J.; Abad, M. C.; Neeper, M. P.; Struble, G. T.; Springer, B. A.; Emanuel, S. L.; Gruninger, R. H.; Pandey, N.; Adams, M.; Moreno-Mazza, S.; Fuentes-Pesquera, A. R.; Middleton, S. A.; Greenberger, L. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3495.

66. Abdel-Raheem, S.; Kamak El-Dean, A. M.; Abd ul-Malik, M. A.; Abd-Ella, A. A.; Al-Taifi, E. A.; Hassanien, R.; El-Sayed, M. E. A.; Mohamed, S. K.; Zawam, S. A.; Bakhite, E. A. *Curr. Chem. Lett.* **2021**, 10, 337.
67. Beingsner, R. L.; Diaz, J. A.; Hemraz, U. D.; Fenniri, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 661.
68. Albesa-Jové, D.; Chiarelli, L. R.; Makarov, V.; Pasca, M. R.; Urresti, S.; Mori, G.; Salina, E.; Vocat, A.; Comino, N.; Mohorko, E.; Ryabova, S.; Pfeiffer, B.; Lopes Ribeiro, A. L. d. J.; Rodrigo-Unzueta, A.; Tera, M.; Zanoni, G.; Buroi, S.; Altmann, K.-H.; Hartkoorn, R. C.; Glockshuber, R.; Cole, S. T.; Riccardi, G.; Guerin, M. E. *ACS Chem. Biol.* **2014**, 9, 1567.
69. Tumkevicius, S.; Kaminskas, A.; Bucinskaite, V.; Labanauskas, L. *Heterocycl. Commun.* **2003**, 9, 89.
70. Comeo, E.; Kindon, N. D.; Soave, M.; Stoddart, L. A.; Kilpatrick, L. E.; Scammells, P. J.; Hill, S. J.; Kellam, B. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 2656.
71. Kobayashi, K.; Suzuki, T.; Kozuki, T. *Heterocycles* **2012**, 85, 1405.
72. Moss, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 993.
73. Huffman, K. R.; Schaefer, F. C. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1812.
74. Dorokhov, V. A.; Gordeev, M. F.; Komkov, A. V.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1990**, 39, 130.
75. Dorokhov, V. A.; Gordeev, M. F.; Komkov, A. V.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1991**, 40, 142.
76. Komkov, A. V.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, 51, 1875.
77. Komkov, A. V.; Kozlov, M. A.; Dmitrenok, A. S.; Kolotyrykina, N. G.; Minyaev, M. E.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 787.
78. Komkov, A. V.; Ugrak, B. I.; Bogdanov, V. S.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, 43, 1392.
79. Goerdeler, J.; Keuser, U. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 3106.
80. Komkov, A. V.; Sakharov, A. M.; Bogdanov, V. S.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, 44, 1278.
81. Dorokhov, V. A.; Gordeev, M. F.; Dem'yanets, Z. K.; Bochkareva, M. N.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989**, 38, 1654.
82. Dorokhov, V. A.; Gordeev, M. F.; Komkov, A. V.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1990**, 39, 340.
83. Komkov, A. V.; Voronkova, V. A.; Shashkov, A. S.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, 61, 332.
84. Dorokhov, V. A.; Gordeev, M. F.; Shashkova, E. M.; Komkov, A. V.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1991**, 40, 2274.
85. Dorokhov, V. A.; Komkov, A. V.; Shashkova, E. M.; Bogdanov, V. S.; Bochkareva, M. N. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 1848.
86. Sayed, H. H.; Moustafa, A. H.; Yousif, N. M.; Assy, M. G.; Abd El-Halim, M. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 2318.
87. Dorokhov, V. A.; Gordeev, M. F.; Komkov, A. V.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1991**, 40, 2267.
88. Dorokhov, V. A.; Komkov, A. V.; Baranin, S. *ARKIVOC*, **2003**, (xiv), 178.
89. Komkov, A. V.; Baranin, S. V.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, 63, 469.
90. Komkov, A. V.; Kozlov, M. A.; Linitskii, Y. A.; Vasil'ev, L. S.; Dmitrenok, A. S.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 772.
91. Dorokhov, V. A.; Gordeev, M. F. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1989**, 38, 1104.
92. Voronkova, V. A.; Komkov, A. V.; Shashkov, A. S.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, 60, 148.
93. Dorokhov, V. A.; Voronkova, V. A.; Komkov, A. V.; Shashkov, A. S. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, 60, 2320.
94. Dorokhov, V. A.; Prezent, M. A. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 1442.
95. Komkov, A. V.; Potapova, T. V.; Zuev, M. I.; Baranin, S. V.; Bubnov, Y. N. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, 68, 365.
96. El-Sayed, R.; Alotaibi, H. H.; Elhady, H. A. *J. Oleo Sci.* **2018**, 67, 551.
97. Ellingboe, J. W.; Collini, M. D.; Quagliato, D.; Chen, J.; Antane, M.; Schmid, J.; Hartupee, D.; White, V.; Park, C. H.; Tanikella, T.; Bagli, J. F. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4251.
98. Matulenko, M. A.; Lee, C.-H.; Jiang, M.; Frey, R. R.; Cowart, M. D.; Bayburt, E. K.; DiDomenico, S.; Gfesser, G. A.; Gomtsyan, A.; Zheng, G. Z.; McKie, J. A.; Stewart, A. O.; Yu, H.; Kohlhaas, K. L.; Alexander, K. M.; McGaraughty, S.; Wismer, C. T.; Mikusa, J.; Marsh, K. C.; Snyder, R. D.; Diehl, M. S.; Kowaluk, E. A.; Jarvis, M. F.; Bhagwat, S. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3705.
99. Liu, C.; Lin, J.; Langevine, C.; Smith, D.; Li, J.; Tokarski, J. S.; Khan, J.; Ruzanov, M.; Strnad, J.; Zupa-Fernandez, A.; Cheng, L.; Gillooly, K. M.; Shuster, D.; Zhang, Y.; Thankappan, A.; McIntyre, K. W.; Chaudhry, C.; Elzinga, P. A.; Chiney, M.; Chimalakonda, A.; Lombardo, L. J.; Macor, J. E.; Carter, P. H.; Burke, J. R.; Weinstein, D. S. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 677.
100. Olson, K. L.; Holt, M. C.; Ciske, F. L.; Kramer, J. B.; Heiple, P. E.; Collins, M. L.; Johnson, C. M.; Ho, C. S.; Morano, M. I.; Barrett, S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, 34, 127759.
101. Zhong, B.; Sun, L.; Shi, H.; Li, J.; Chen, C.; Chen, Z. Patent WO 2017176812.
102. Chen, J.; Ye, L.; Su, W. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 8204.
103. Cheng, C.-C.; Yan, S.-J. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons: Hoboken, 1982, vol. 28, p. 37.
104. Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel, H. D. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24463.
105. Kouznetsov, V. V.; Vargas Mendez, Y. V.; Melendez Gomez, M. M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 141.
106. Dze, K.; Samad, F. *Int. J. Appl. Sci. Eng. Technol.* **2020**, 8(X), 36.
107. Evens, G.; Caluwe, P. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1438.
108. Suresh, M.; Lavanya, P.; Vasu, K.; Sudhakar, D.; Rao, C. V. *J. Chem. Pharm. Res.* **2010**, 2(2), 82.
109. Caluwe, P.; Majewicz, T. G. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2566.
110. Majewicz, T. G.; Caluwe, P. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1058.
111. Bell, T. W.; Khasanov, A. B.; Drew, M. G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14092.
112. Ren, L.; Ahrendt, K. A.; Grina, J.; Laird, E. R.; Buckmelter, A. J.; Hansen, J. D.; Newhouse, B.; Moreno, D.; Wenglowsky, S.; Dinkel, V.; Gloor, S. L.; Hastings, G.; Rana, S.; Rasor, K.; Risom, T.; Sturgis, H. L.; Voegtli, W. C.; Mathieu, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3387.
113. Zinchenko, A. M.; Muzychka, L. V.; Kucher, O. V.; Sadkova, I. V.; Mykhailiuk, P. K.; Smolii, O. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 6519.
114. Hawes, E. M.; Wibberley, D. G. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 315.
115. Cadilla, R.; Deaton, D. N.; Do, Y.; Elkins, P. A.; Ennulat, D.; Guss, J. H.; Holt, J.; Jeune, M. R.; King, A. G.; Klapwijk, J. C.; Kramer, H. F.; Kramer, N. J.; Laffan, S. B.; Masuria, P. I.; McDougal, A. V.; Mortenson, P. N.; Musetti, C.; Peckham, G. E.; Pietrak, B. L.; Poole, C.; Price, D. J.; Rendina, A. R.; Sati, G.; Saxty, G.; Shearer, B. G.; Shewchuk, L. M.; Sneddon, H. F.; Stewart, E. L.; Stuart, J. D.; Thomas, D. N.; Thomson, S. A.;

- Ward, P.; Wilson, J. W.; Xu, T.; Youngman, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115791.
116. Anderson, K.; Chen, Y.; Chen, Z.; Dominique, R.; Glenn, K.; He, Y.; Janson, C.; Luk, K.-C.; Lukacs, C.; Polonskaia, A.; Qiao, Q.; Railkar, A.; Rossman, P.; Sun, H.; Xiang, Q.; Vilenchik, M.; Wovkulich, P.; Zhang, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6610.
117. Komkov, A. V.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, 56, 2293.
118. Komkov, A. V.; Yakovlev, I. P.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, 54, 784.
119. Komkov, A. V.; Present, M. A.; Ignatenko, A. V.; Yakovlev, I. P.; Dorokhov, V. A. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 2085.
120. Komkov, A. V.; Kozlov, M. A.; Nasyrova, D. I.; Dmitrenok, A. S.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 15.
121. Komkov, A. V.; Kozlov, M. A.; Present, M. A.; Dmitrenok, A. S.; Kolotyrykina, N. G.; Minyaev, M. E.; Zavarzin, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 243.
122. Oslob, J. D.; Zhu, J.; Barr, K.; Cossrow, J.; Raimundo, B.; Tanaka, H. Patent WO2006065703.
123. Dunn, J. P.; Fisher, L. E.; Goldstein, D. M.; Harris, W.; Hill, C. H.; Smith, I. E. D.; Welch, T. R. Patent WO2001029042.
124. Komkov, A. V.; Baranin, S. V.; Dmitrenok, A. S.; Kolotyrykina, N. G.; Zavarzin, I. V. *Russ. Chem. Bull.* **2021**, 70, 378.
125. Gordeev, M. F.; Komkov, A. V.; Dorokhov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, 26, 1075.
126. Revuelto, A.; Ruiz-Santaquiteria, M.; de Lucio, H.; Gamo, A.; Carriles, A. A.; Gutiérrez, K. J.; Sánchez-Murcia, P. A.; Hermoso, J. A.; Gago, F.; Camarasa, M.-J.; Jiménez-Ruiz, A.; Velázquez, S. *ACS Infect. Dis.* **2019**, 5, 873.
127. Bissyris, E. E.; Belekos, D.; Magafa, V.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G.; Cordopatis, P. *Synthesis* **2005**, 3159.
128. Cikotiene, I.; Buksnaitiene, R.; Sazinas, R. *Tetrahedron* **2011**, 67, 706.