

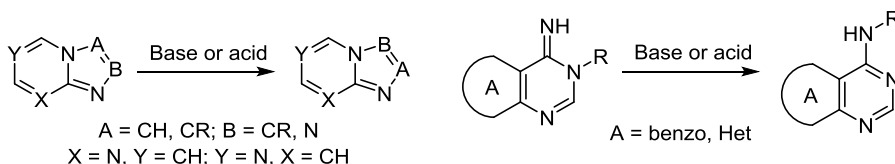
Посвящается академику РАН Валерию Николаевичу Чурушину в связи с его 70-летием

Перегруппировка Димрота в синтезе конденсированных пиримидинов – структурных аналогов противовирусных соединений

Вахид А. Мамедов^{1*}, Наталья А. Жукова¹, Миляуша С. Кадырова¹

¹ 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.¹ В 1909 г. О. Димрот (O. Dimroth) предложил механизм перегруппировки триазола.² Общность этого процесса для соединений пиримидинового ряда была признана в середине 1950-х гг.,^{3,4} а позже выяснилось, что это – еще более общий процесс, характерный для многих азотсодержащих гетероциклических систем.⁵ Термин "перегруппировка Димрота"

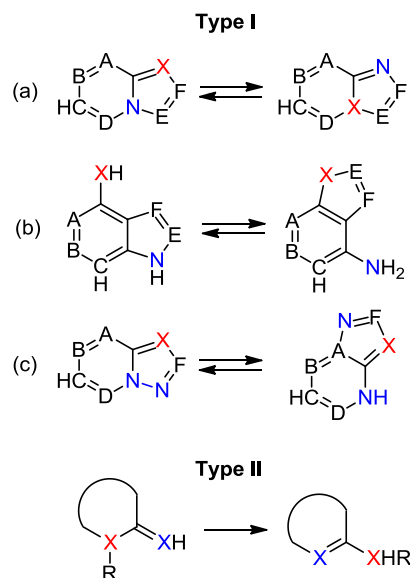
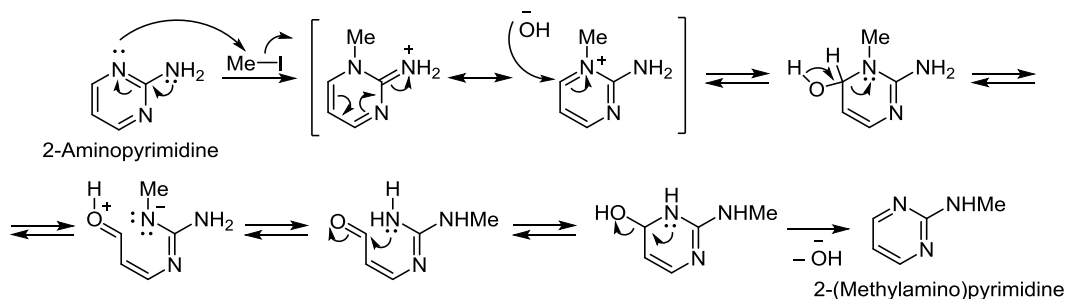


Рисунок 1. Общее схематичное представление двух типов перегруппировки Димрота.

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

Схема 1



Пере­груп­пиров­ка Дим­ро­та ката­ли­зи­ру­ет­ся кис­ло­та­ми,^{7,8} осно­ва­ни­я­ми (щелочью),^{9,10} уско­ря­ет­ся теп­лом или светом.^{11,12} 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);¹³ 2) pH реакционной среды (влияет на скорость пере­груп­пиров­ки);¹⁴ 3) нали­чие электро­ноак­цеп­тор­ных групп (приводит к более легкому раскрытию цикла);¹³ 4) тер­мо­ди­на­ми­че­ская ста­биль­ность ис­ход­но­го со­еди­не­ния и про­дук­та.¹⁵ Ха­рак­тер функ­ци­о­наль­ных групп, элек­трон­ные и стерические эффекты также оказывают влияние на возможность осуществления и ход пере­груп­пиров­ки Дим­ро­та.^{13,16–18}

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)пири­ми­дин¹⁹ (схема 1).

Первичная информация о пере­груп­пиров­ке Дим­ро­та может быть получена из справочников по именным реакциям,^{20,21} 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.²² Другие обзоры по этой теме

датируются 1965–1998 гг. и требуют серьезных дополнений,^{23–27} так же как и разделы в обзорных статьях Л'аббе (L'abbé),²⁸ Майбороды и Бабаева.²⁹ Более современные достижения, касающиеся пере­груп­пиров­ки Дим­ро­та, отражены в относительно недавних обзорных работах.^{5,15,30} 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.³⁰ Кроме того, в последние три года появился ряд новых статей, посвященных синтезу самых разнообразных гетероциклических систем, а именно 2-аминоимидазолтриазолов (2-замещенных триазолов),³¹ [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пири­ди­нов,³² 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтири­ди­нов,³³ [1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов,³⁴ 4-диазо-1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-онов,³⁵ 2-сульфи­до-1,2,3,5-тетрагидро-4*H*[1,2]оксазоло[4',5':5,6]пирано[2,3-*d*][1,3,2]-диазафосфининов³⁶ и тиено[2,3-*d*][1,3,2]диазафосфорин-6-тион-2-сульфидов,³⁷ с использованием пере­груп­пиров­ки Дим­ро­та, что указывает на огромный ее потенциал.

Настоящий обзор посвящен основанном 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),³⁸ 2,4-дизамещенные производные хи­на­золины **2a,b**,

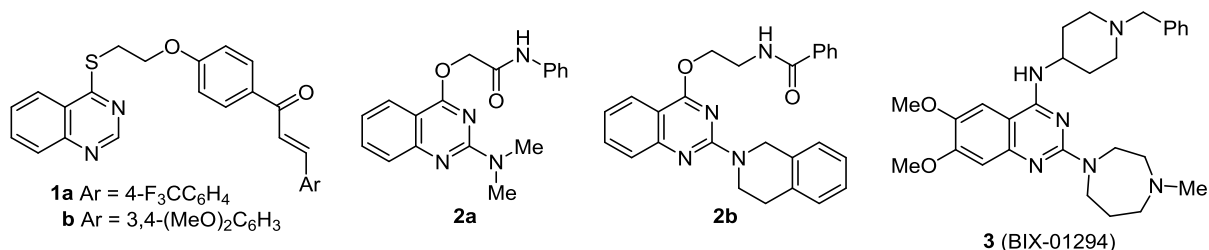


Рисунок 2. Бензоаннелированные производные пири­ми­дина (хиназолины), обладающие противовирусной активностью.

содержащие амидные фрагменты, показывают высокую ингибирующую активность в отношении вируса гриппа А (influenza A/WSN/33 virus, H1N1).³⁹ 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).⁴⁰

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),⁴¹ соединения **5–8** демонстрируют высокую противовирусную активность в отношении штамма ротавируса Wa (rotavirus Wa strain) и вируса Коксаки B4 (Coxsackievirus B4).⁴² Соединение **7b** наиболее

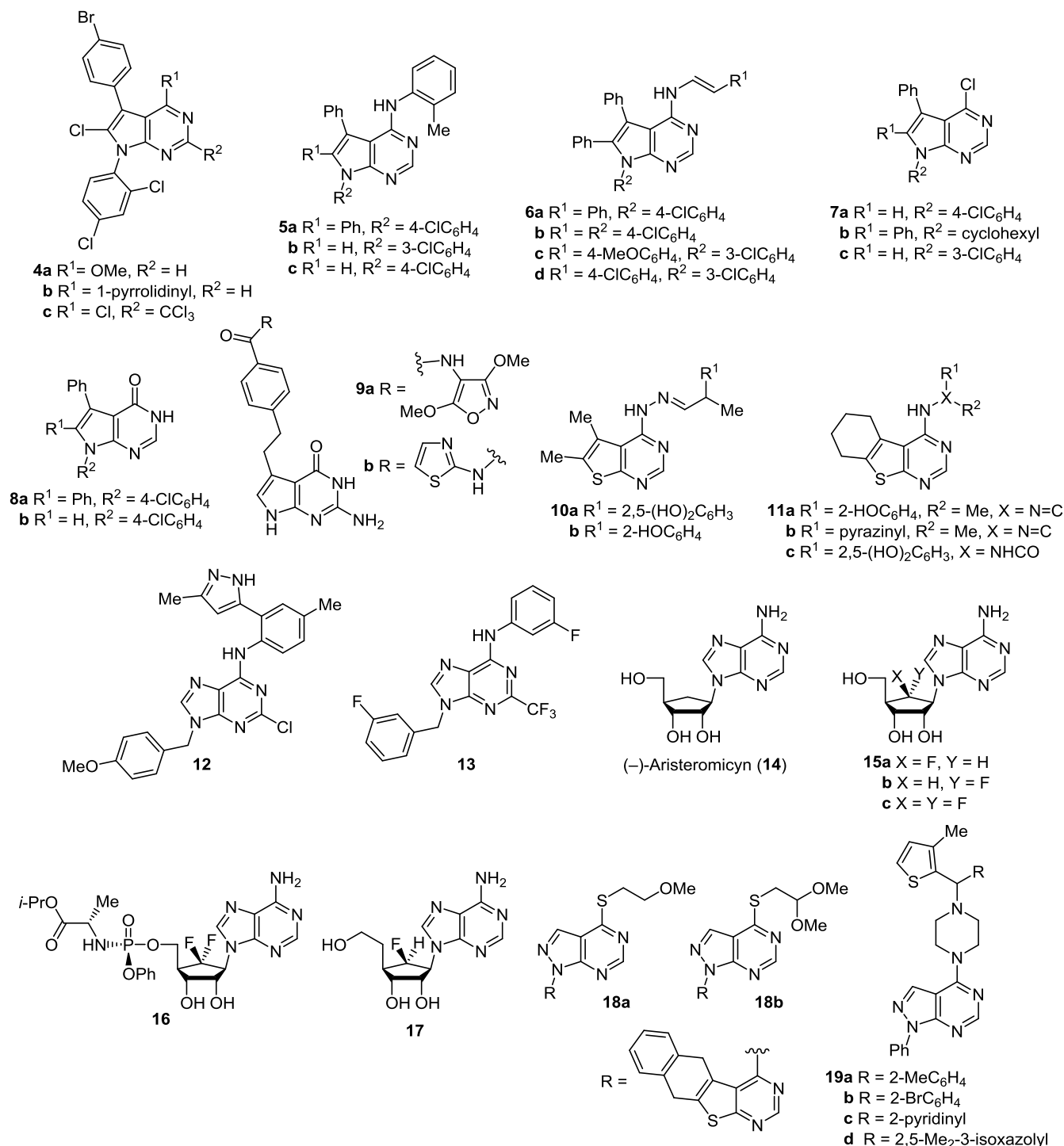


Рисунок 3. Гетероаннелированные производные пириимидина, обладающие противовирусной активностью.

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 = NH₂) 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**.⁴³ Тиенопиримидиновые производные **10a,b** и **11a–c** обладают ингибирующей активностью в отношении вируса гепатита С (hepatitis C virus, HCV).⁴⁴ Пурин **12** проявляет ингибирующий эффект (IC₅₀ 1.9 μM, индекс селективности 58) в отношении вируса денге (dengue virus, DENV),⁴⁵ пурин **13** имеет хорошую активность (IC₅₀ 0.4–13 μM) в отношении 80% из 47 тестируемых серотипов риновируса (rhinovirus).⁴⁶ 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).^{47,48} 6',6'-Дифтораристеромицин (6',6'-difluoroaristeromycin) (**15c**) проявляет сильное противовирусное действие в отношении MERS-CoV.⁴⁸ Фосфорамидатное пролекарство **16** демонстрирует высокую противовирусную активность широкого спектра действия.⁴⁸ 6'-β-Фторгомоаристеромицин (6'-β-fluorohomoaristeromycin) (**17**) проявляет противовирусную активность (IC₅₀ 0.12 μM) в отношении вируса Чикунгунья.⁴⁷ Лекарственные препараты группы нуклеотидных и нуклеозидных аналогов – фамцикловир (famciclovir) и видарабин (vidarabine) – применяются для лечения вирусов простого герпеса (herpes simplex viruses, HSV) и опоясывающего лишая (varicella-zoster virus, VZV),⁴⁹ а адефовир (adefovir) и тенофовир (tenofovir) – для лечения хронического вирусного гепатита В (chronic hepatitis B).⁵⁰ S-Ациклические нуклеозиды производных пиразоло[3,4-d]-пиримидина **18a,b** активны в отношении вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-1),⁵¹ пиразоло[3,4-d]-пиримидины с тиофеновым заместителем **19a–d** обладают высокой ингибирующей активностью в отношении вируса Коксаки В3 (IC₅₀ 0.063–0.089 μM) и средней активностью в отношении энтеровируса 71 (enterovirus 71) (IC₅₀ 0.32–0.65 μM).^{52,53}

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

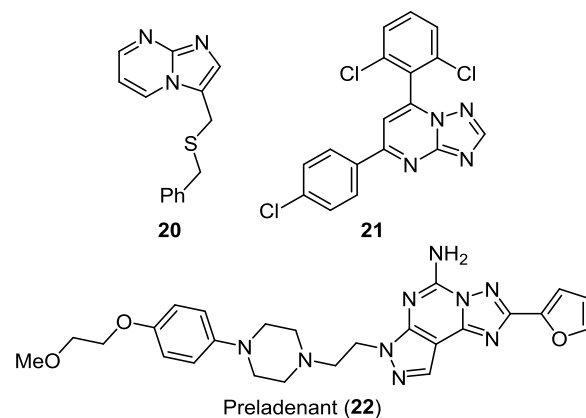


Рисунок 4. Гетероаннелированные производные пиримидина с мостиковым атомом азота, обладающие противовирусной активностью.

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

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

Особенностью аза-гетероциклов, таких как имидазо[1,2-а]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-а]пиримидиновой системе с образованием соответствующего имидазо[1,2-а]пиримидина **23** приводит к более легкой нуклеофильной атаке по положению 5 (рис. 5), то же самое наблюдается в имидазо[1,2-а]пиримидиновой системе с электроноакцепторными заместителями.

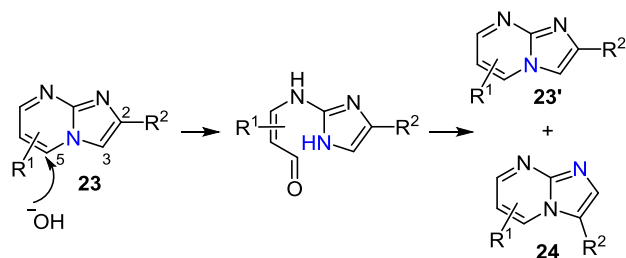
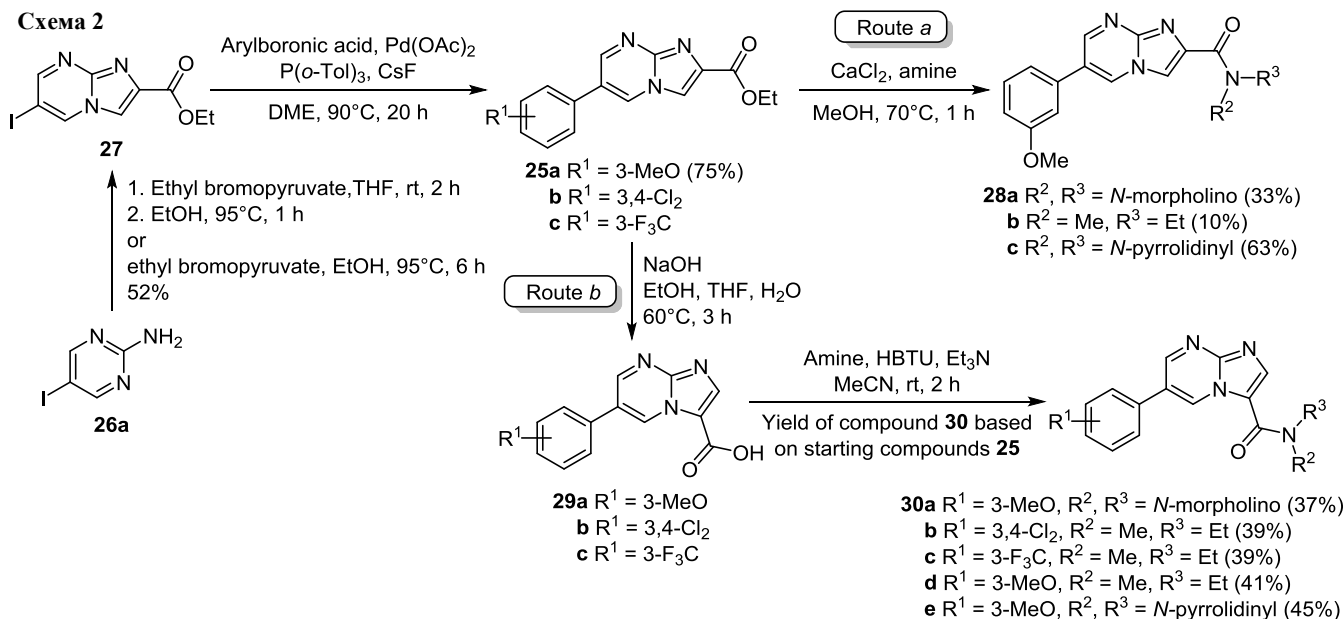


Рисунок 5. Предполагаемый механизм перегруппировки Димрота в основных условиях в имидазо[1,2-а]пиримидиновом цикле.

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-8.⁵⁶ Скорость перегруппировки зависит от pH реакционной среды, а соотношение продуктов обычно зависит от характера заместителей.^{5,13} Для перегруппировок, описанных для имидазо[1,2-*a*]пиримидиновой системы,^{13,57–60} было характерно использование гидролитических^{58–60} или галоформных условий.^{57,59} 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.),¹³ идентифицирующие минимальные характеристики аза-гетероциклов, подвергающихся перегруппировке Димрота. В этом исследовании авторы признают возможность вовлечения H₂O 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,⁶¹ 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 работы⁶¹ 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 ¹⁵N производных **34c, d**, **35b**, **36b** и ¹⁴N 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)⁶² 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

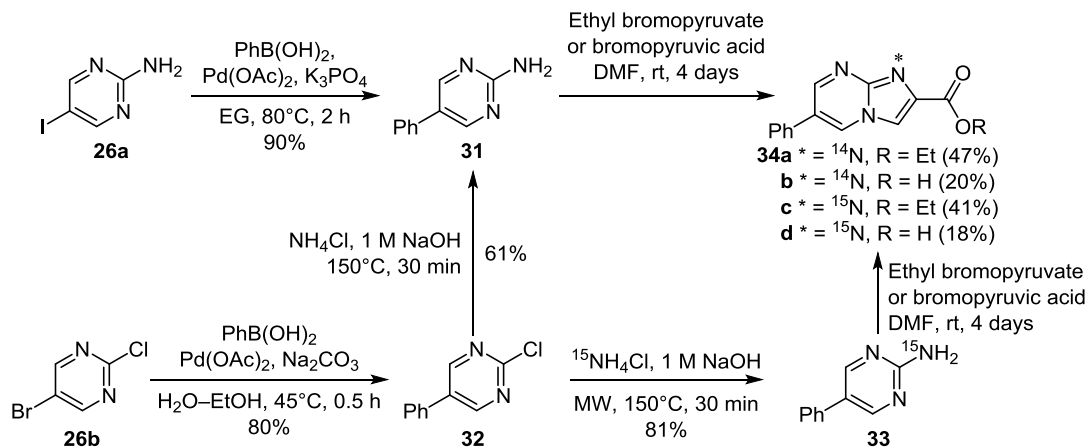


Схема 4

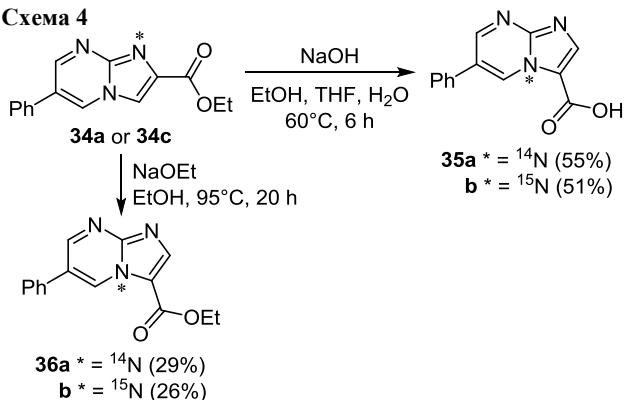
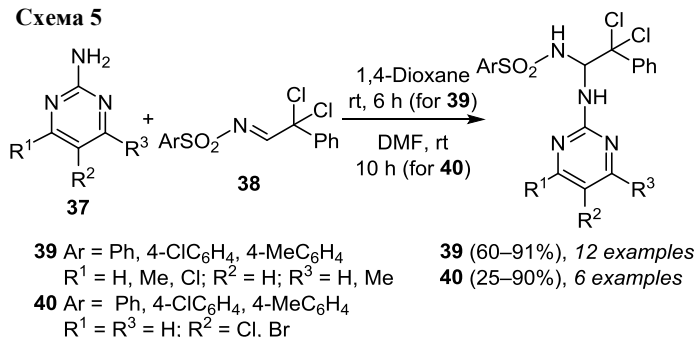


Схема 5



существовании NaOH, тогда как ожидаемые изомерные имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-илсульфонамиды **41'** и **42'** не образуются (схема 6). Образование анелированных 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.⁶³

Схема 6

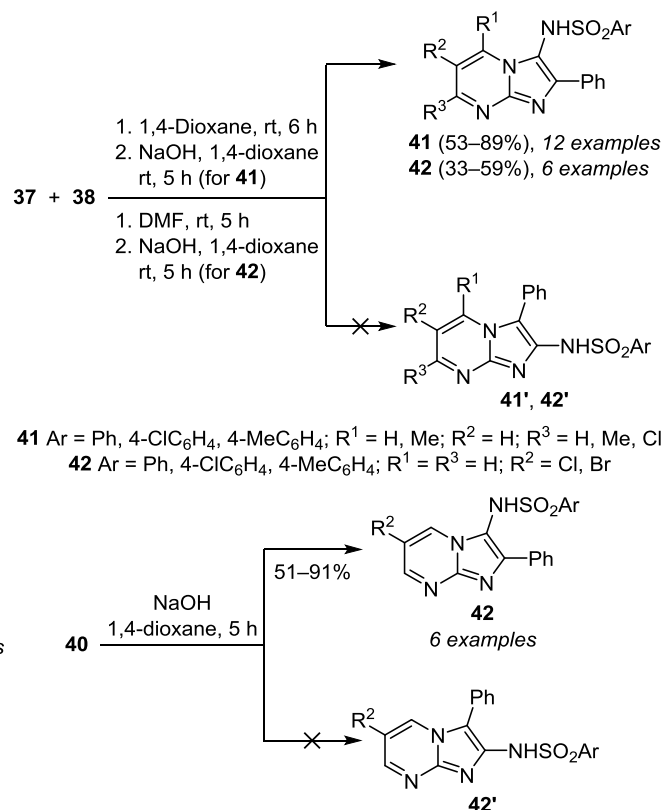
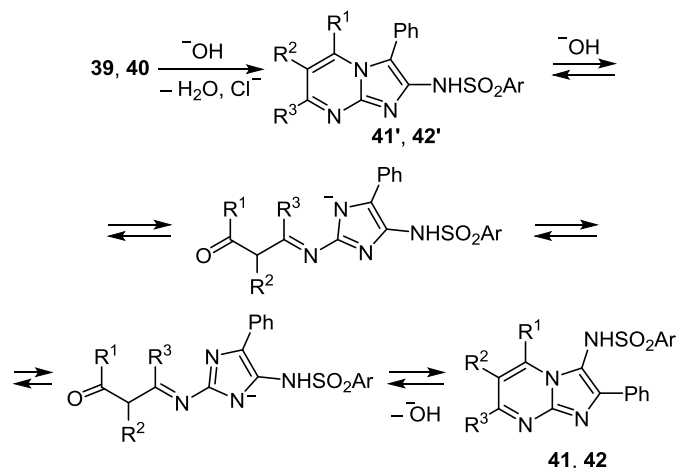


Схема 7



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

В группе Ванга (Wang) показано,⁶⁴ что образующиеся *in situ* в результате окислительной циклизации (6-хлорпиримидин-4-ил)гидразонов **43** под действием иодбензолдиацетата в CH_2Cl_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 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 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 ^1H с 2.39 м. д.

Схема 8

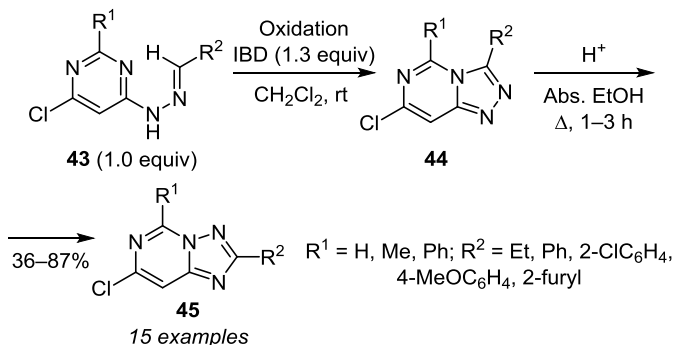


Схема 9

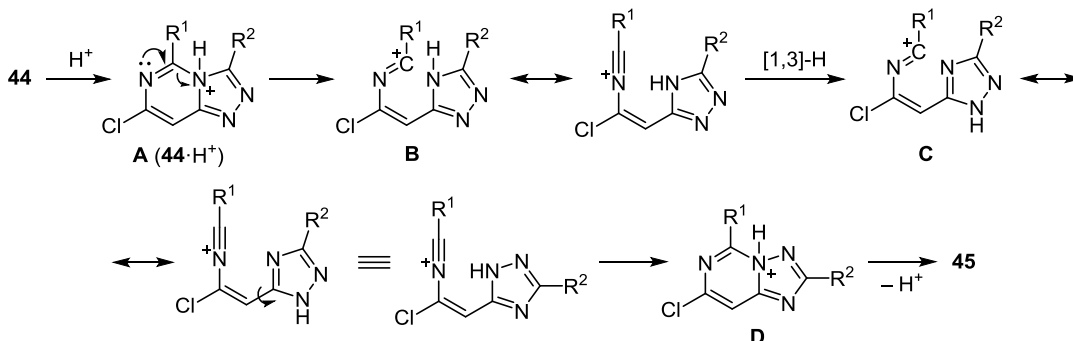
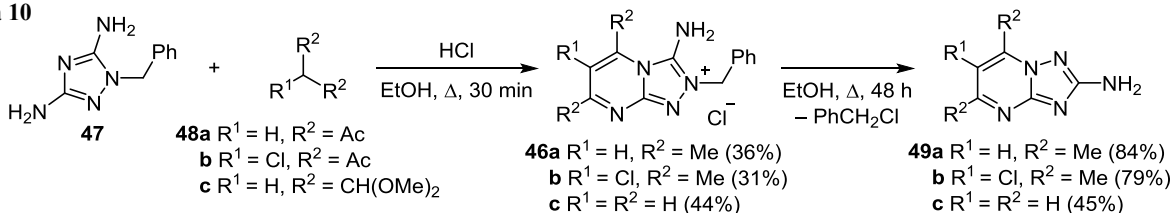


Схема 10



(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.

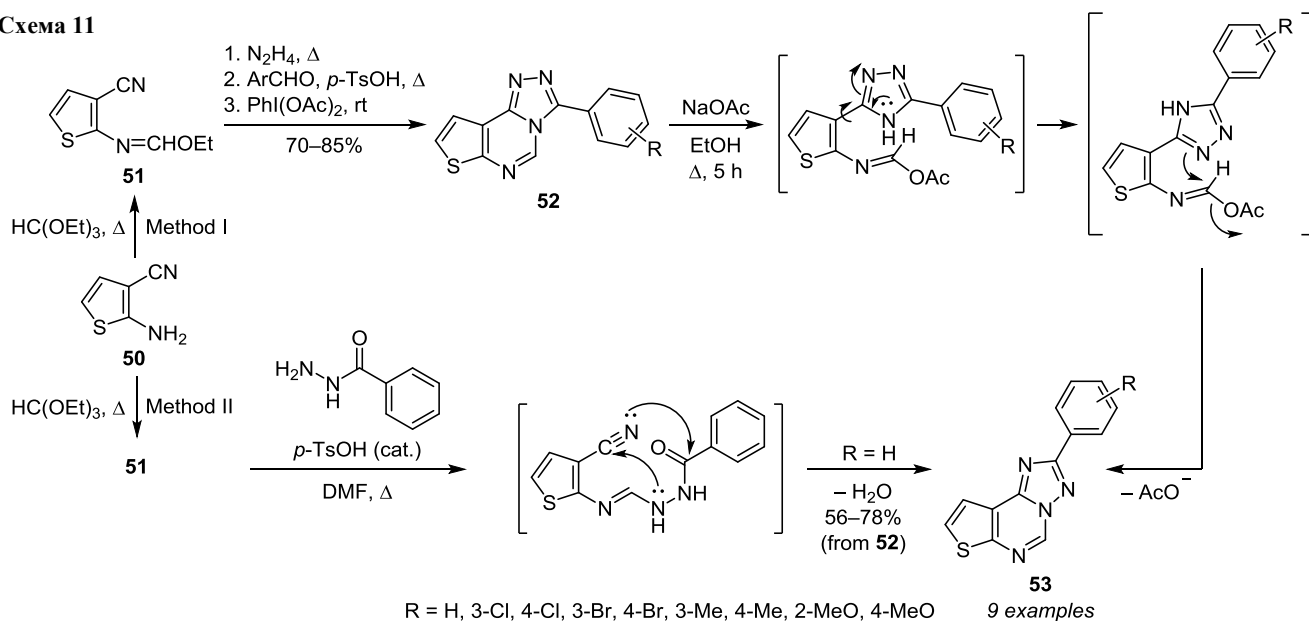
Принятый механизм перегруппировки Димрота включает протонирование атома азота производного пиримидина **44** с образованием интермедиата **A** ($44 \cdot \text{H}^+$), раскрытие цикла (интермедиат **B**), таутомеризацию с Н-сдвигом (интермедиат **C**) 1,2,4-триазольного цикла, замыкание цикла (интермедиат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

Таким образом, авторами работы⁶⁴ 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,⁶⁵ 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-диамин (**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,⁶⁶ что полученные из соединений **50** и **51** 3-арилтиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидины **52** при кипячении в EtOH в присутствии 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 привела 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 пиридина, тогда как аналогичный синглет в спектре изомера **53a** наблюдался при 9.27 м. д. в более слабом поле. Относительно низкопольную область протона пиридина в спектре тиено[3,2-*e*][1,2,4]-триазоло[4,3-*c*]пиридина **52a** можно объяснить близостью атома азота, перегруппированного в триазольном цикле. Чтобы получить убедительные доказательства точной структуры соединений **53**, продукт **53a** ($R = H$) авторы работы⁶⁶ сравнивали с аутентичным образцом, полученным альтернативным методом (схема 11, метод II), разработанным для синтеза имидазо- и пиразолоаналогов трициклов **53**,⁶⁷ что подтвердило образование продуктов **53** из соединений **52** по перегруппировке Димрота. Превращение тиено[3,2-*e*][1,2,4]-триазоло[4,3-*c*]пиридинов **52** в изомеры **53** аналогично перегруппировке [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пири-

динов в щелочи в изомерные [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины.^{9,14,68} Эта перегруппировка также согласуется с перегруппировкой тиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиридин-5(*1H*)-онов,⁶⁹ пиразоло[4,3-*e*][1,2,4]-триазоло[4,3-*c*]пиридинов и 1,4-дизамещенных [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(*4H*)-онов.^{70,71} Таким образом, разработан удобный и надежный метод синтеза 2-арилтиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиримидинов путем перегруппировки 3-арилтиено[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиридинов.

Группой Лаурия (Lauria) показано,⁷² что реакция 3-фенилбензо[4,5]тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-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 продукта⁷³ (схема 12). Это не является неожиданным, так как фактически происходит известная перегруппировка (пирроло)индоло[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридинов **57**, которые в основных условиях превращаются в линейные изомеры **58** через перегруппировку Димрота^{74,75} (схема 13).

Схема 12

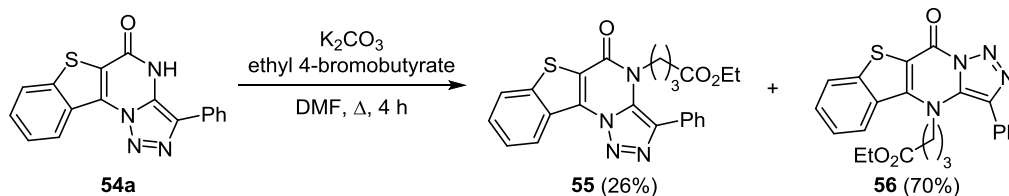
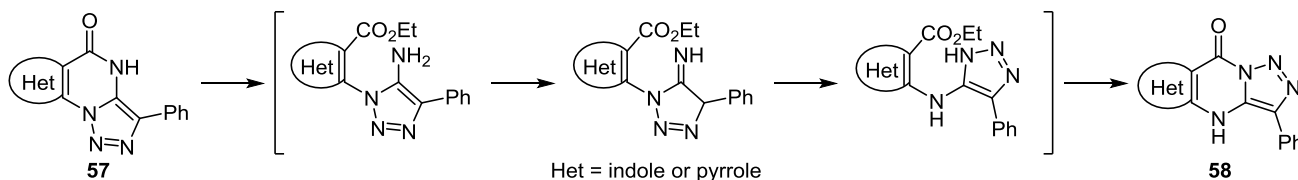
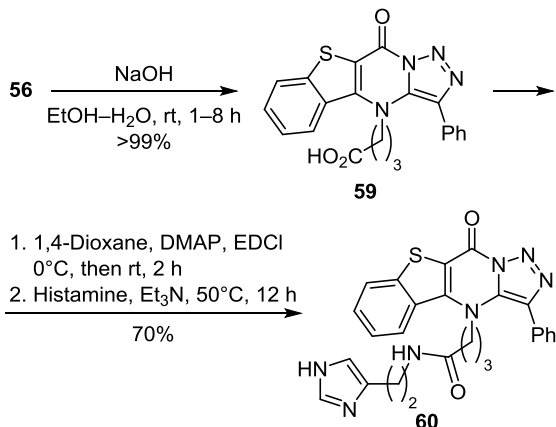


Схема 13



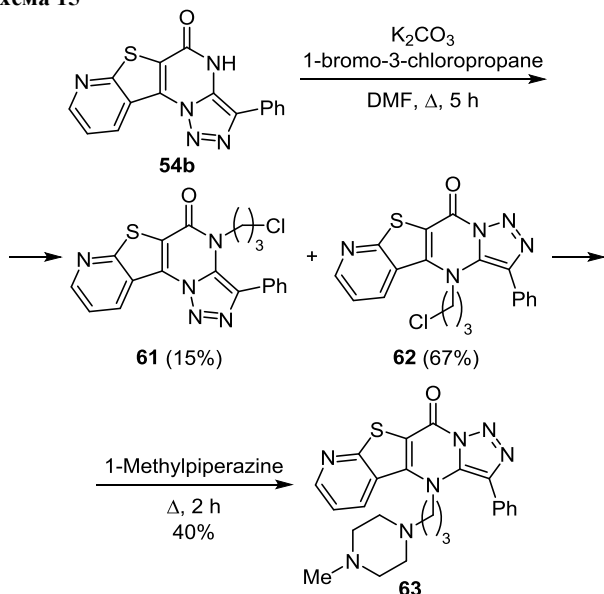
Линейный изомер **56** гидролизовали действием NaOH в EtOH–H₂O с получением соответствующего промежуточного продукта **59**. Производное **60** было получено реакцией карбоновой кислоты **59** с гистамином в присутствии 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодимида и 4-диметиламинопиридина⁷³ (схема 14).

Схема 14



В реакции ангулярного тетрациклического соединения **54b** с 1-бром-3-хлорпропаном в ДМФА в присутствии K₂CO₃ 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**⁷³ (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**⁷³ (рис. 6).

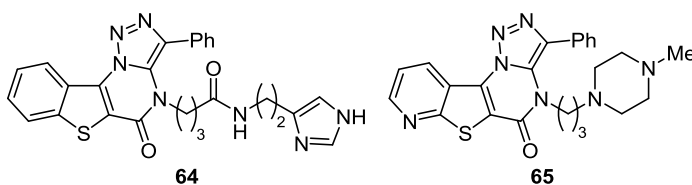
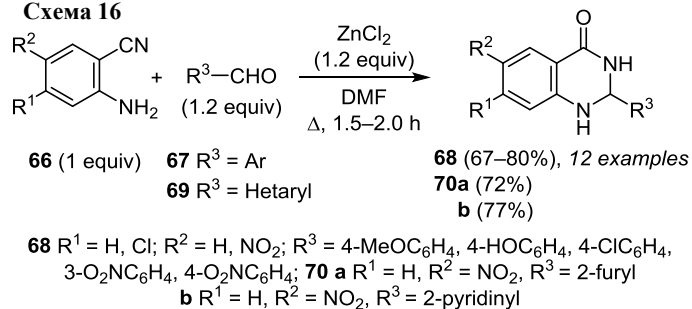


Рисунок 6. Аннелированные тиено[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидины с хорошей противоопухолевой активностью (для соединения **64** отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации, которая ингибирует рост 50% клеток (pGI₅₀), 4.73–6.74; для соединения **65** pGI₅₀ 5.03–6.80).

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

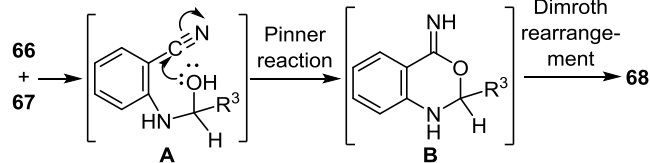
В группе Ли (Li)⁷⁶ разработана эффективная катализируемая кислотой Льюиса конденсация ароматических *o*-аминонитрилов **66** с ароматическими альдегидами **67** в кипящем ДМФА как удобный метод синтеза 1,2-дигидрохиназолин-4(3*H*)-онов **68**. При этом производные 1,2-дигидрохиназолин-4(3*H*)-она **68** 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** (R¹ = H, R² = NO₂) с образованием хиназолинонов **70a,b** с выходами 72 и 77% соответственно (схема 16).

Схема 16



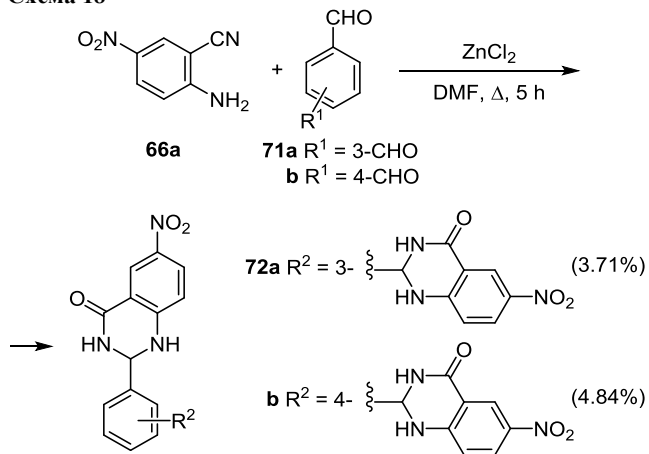
Возможный механизм реакции включает присоединение аминогруппы *o*-аминонитрила **66** к карбонильной группе альдегида **67** с образованием промежуточного соединения **A**. Гидроксильная группа в соединении **A** внутримолекулярно атакует нитрильную группу (реакция Пиннера)⁷⁷ с формированием бензоксазина **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**⁷⁶ (схема 18).

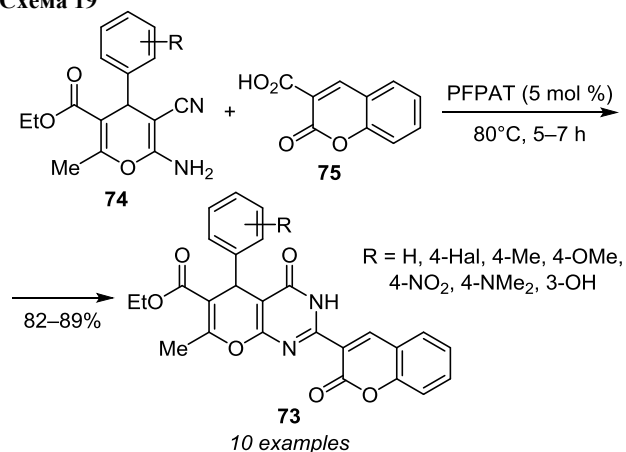
Схема 18



В группе Мансура (Mansoor)⁷⁸ 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.

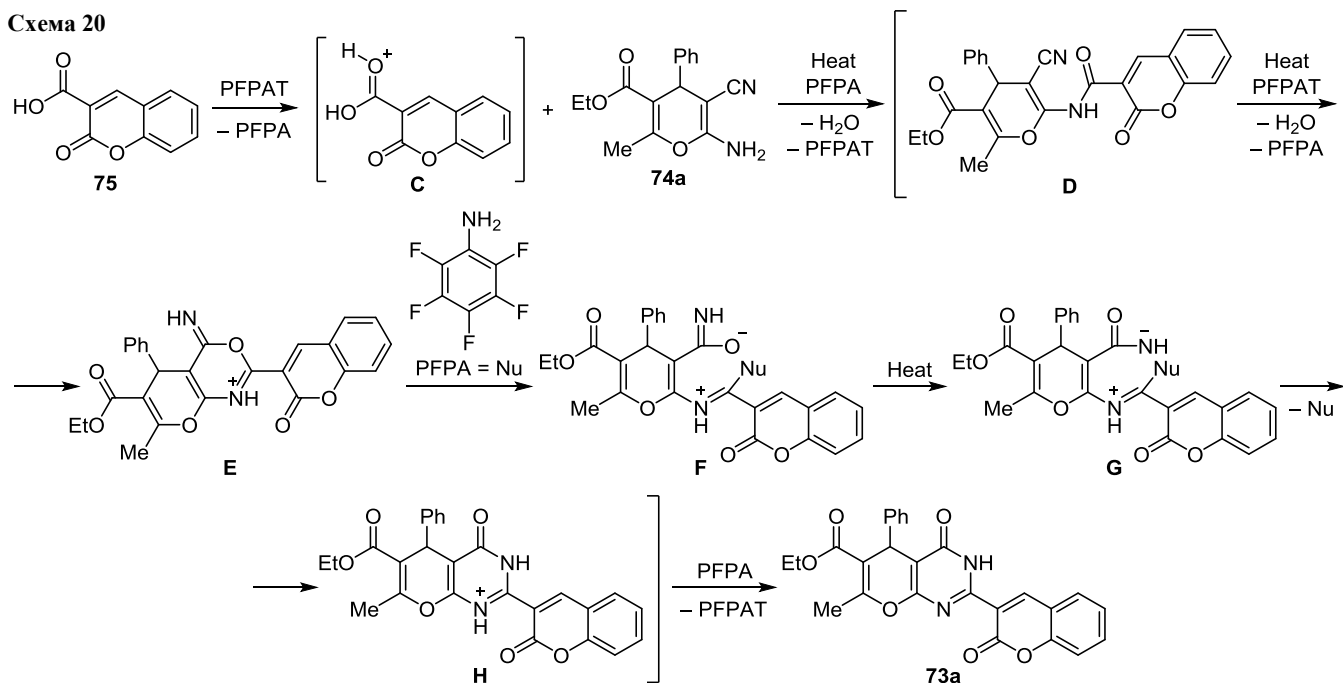
Чтобы объяснить образование соединения **73a** (R = H) через реакцию конденсации, был предложен механизм

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,

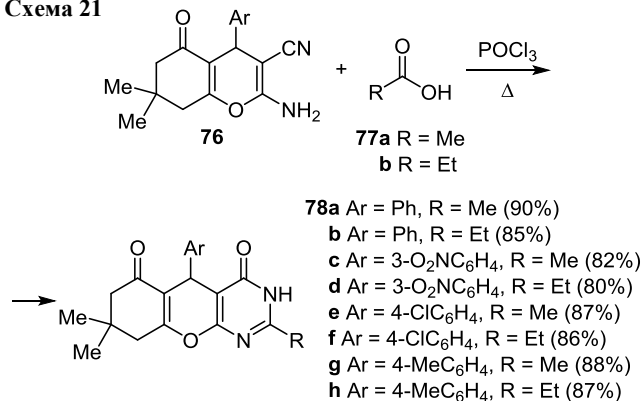
Схема 20



который изредка описывается в литературе как перегруппировка Димрота.^{2,79}

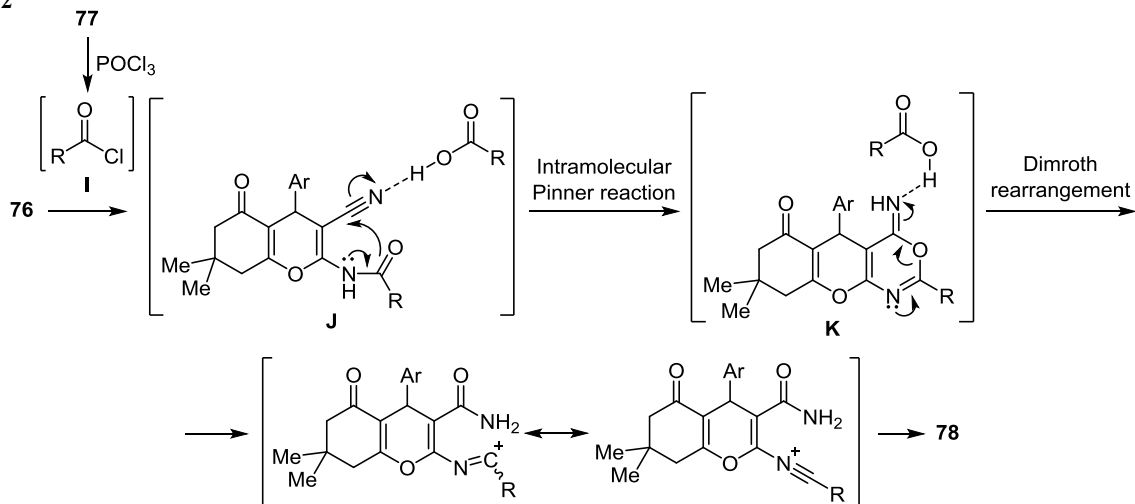
Группой Давудниа (Davoodnia) показано,⁸⁰ что реакция 2-амино-4-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **76** с избытком алифатических карбоновых кислот **77a,b** в присутствии POCl₃ приводит к новым 2-алкил-5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-3*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4,6(5*H*,7*H*)-дионам **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 POCl₃ 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 SOCl₂. В этих условиях продукт **78a** был получен с выходом 82%. Поэтому все последующие реакции синтеза соединений **78b–h** проводили в присутствии POCl₃ 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 POCl₃ приводит к

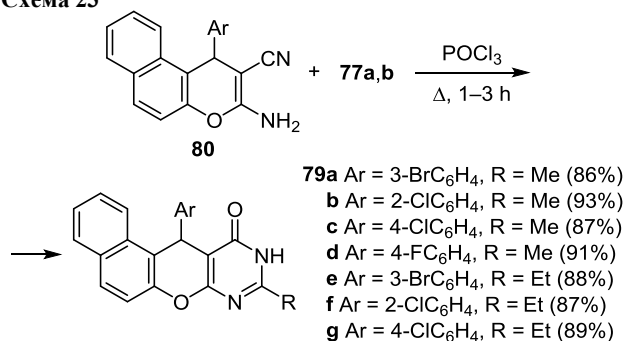
Схема 22



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**⁸⁰ (схема 22).

В группе Давудниа (Davoodnia)⁸¹ 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 POCl₃ с последующей перегруппировкой Димрота (схема 23).

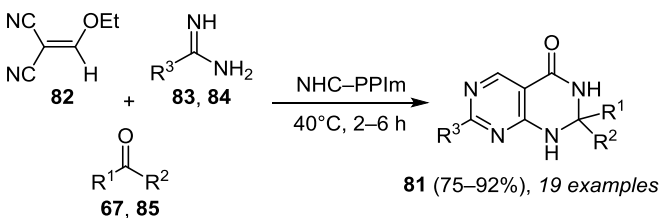
Схема 23



По последовательности стадий механизм образования тетрациклических соединений **79a–g** идентичен механизму образования соединений **78a–h**,⁸⁰ 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.⁸¹

В группе Ли (Li)⁸² 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)малонитрила (**82**), гуанидинов **83** (или амидинов **84**) и кетонов **85** (или альдегидов **67**)⁸³ (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.

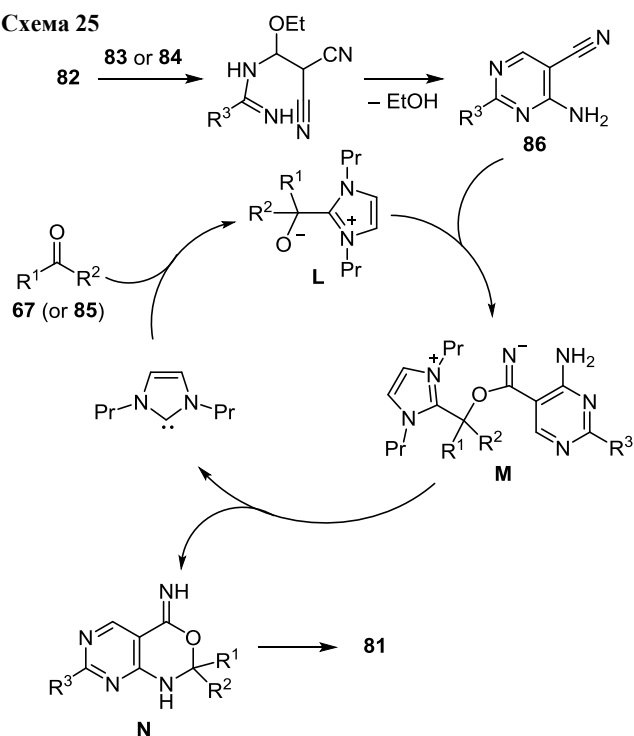
Схема 24



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

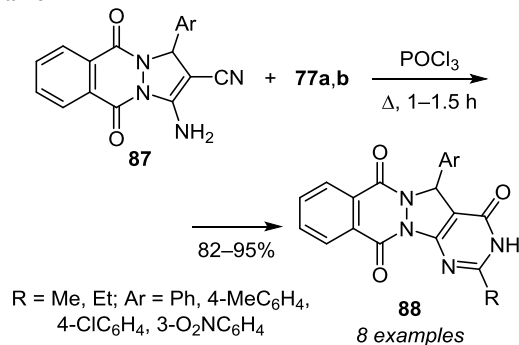
Что касается механизма протекания реакции, на первоначальной стадии 2-(этоксиметил)малонитрил (**82**) вступает в реакцию присоединения по Михаэлю с гуанидинами **83** (или амидинами **84**), после чего следует циклизация, изомеризация и ароматизация до промежуточного соединения – 4-аминопиримидин-5-карбонитрила **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**⁸³ (схема 25).

Схема 25



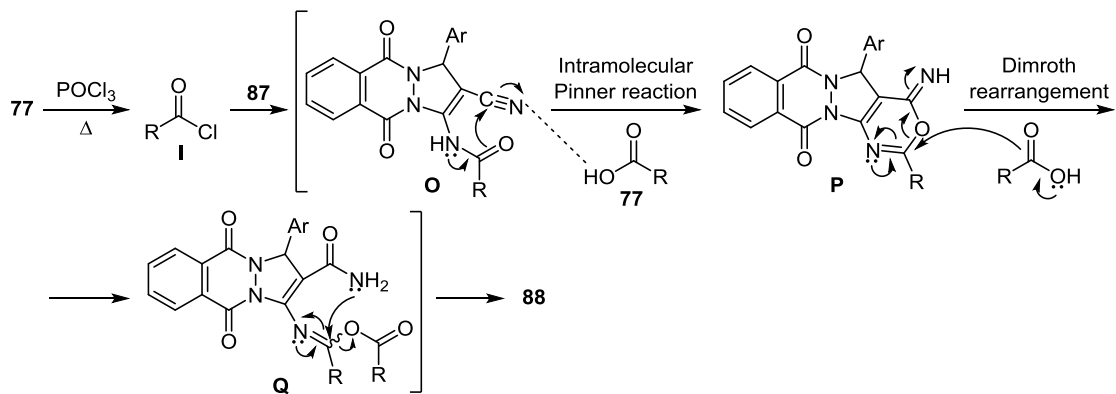
Группой Давудниа (Davoodnia)⁸⁴ реакцией 3-амино-1-арил-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-пиразоло[1,2-*b*]-фталазин-2-карбонитрилов **87** с алифатическими карбоновыми кислотами **77a,b** в присутствии POCl_3 получены производные пиримидо[4',5':3,4]пиразоло[1,2-*b*]-фталазин-4,7,12-трионового циклической системы **88** (схема 26).

Схема 26



Механизм реакции включает каскадный процесс, аналогичный случаям синтеза соединений **78a-h**⁸⁰ (схема 22) и **79a-g** (схема 23),⁸¹ которые инициируются 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)⁷⁹ разработана иницируемая 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.⁸⁵ Авторы работы⁷⁹ предполагают, что ароматический амин **90** атакует углеродный атом *N,N*-диметиламида **89**, что приводит к выбросу NHMe_2 . Промежуточный ароматический амидин может затем циклизоваться в хиназолиновую 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

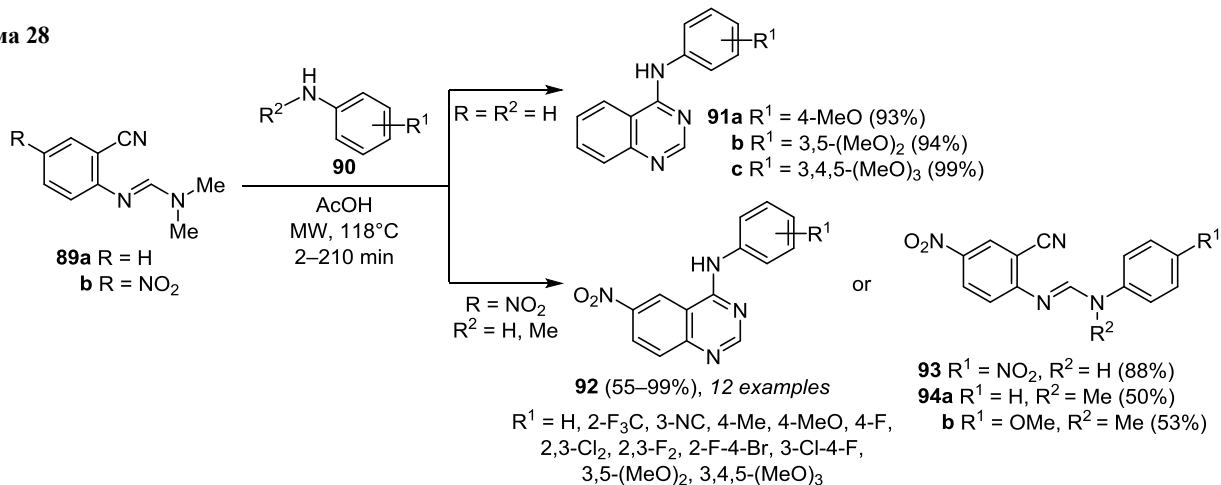


Схема 29

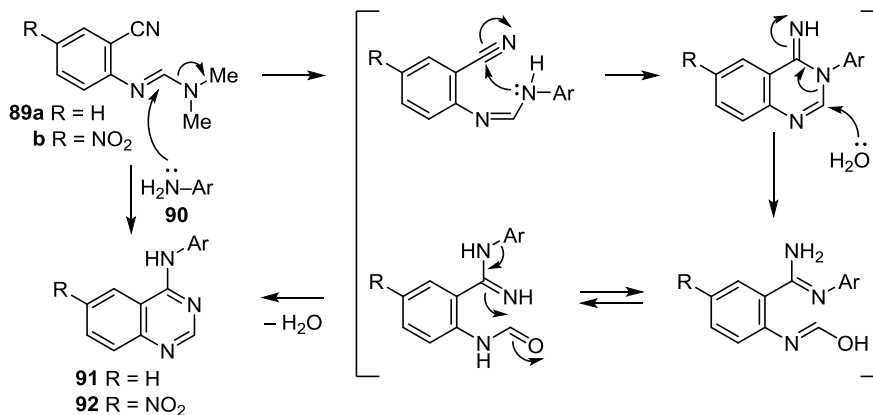
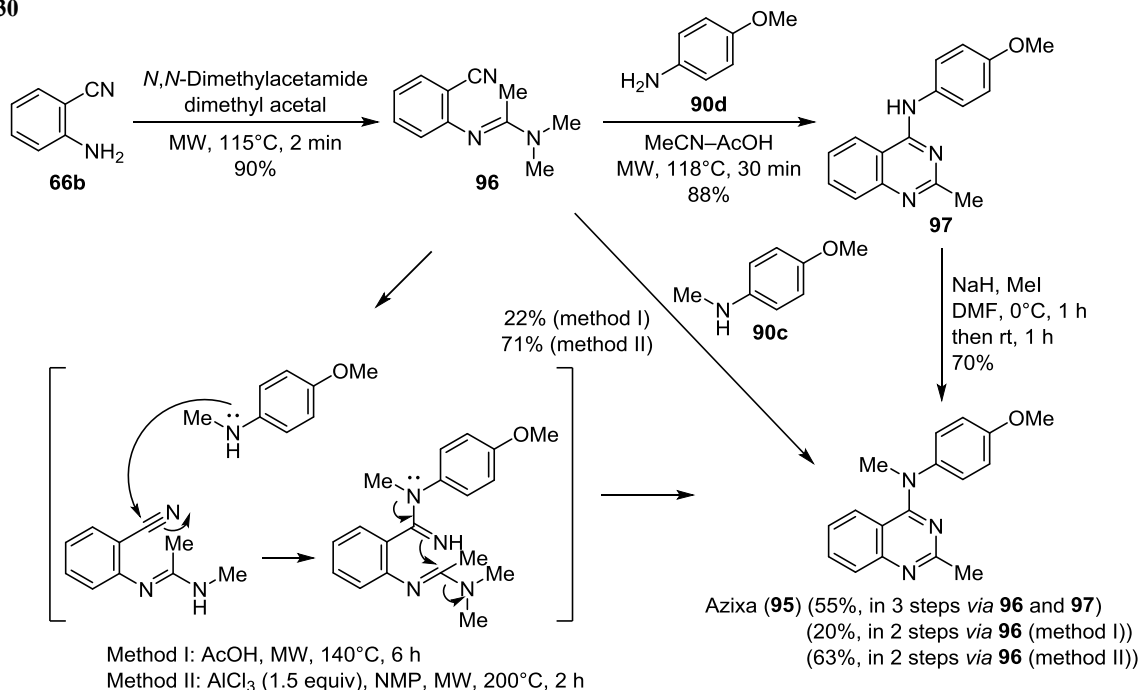


Схема 30



Группой Бессона (Besson) был предложен короткий и эффективный путь к *N*,2-диметил-*N*-(4-метоксифениламино)хиназолину (**95**) – Азикса (Azixa (EPi28495, MPC-6827)) (схема 30), представляющему собой низкомолекулярный ингибитор образования микротрубочек и идентифицированный как мощный индуктор апоптоза.^{86–88} Более того, Азикса (**95**) способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться в головном мозге.⁸⁸ 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-метоксифениламино)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,⁸⁹ 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.⁹⁰ 9-Стадийный метод⁸⁹ (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%.^{91–93} Этот метод легко осуществим, хроматографическая очистка требуется только на четвертой стадии для продукта **102** (схема 31).

Схема 31

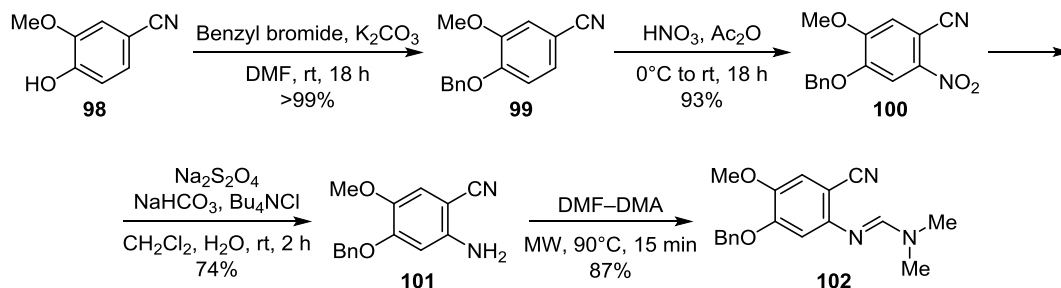


Схема 32

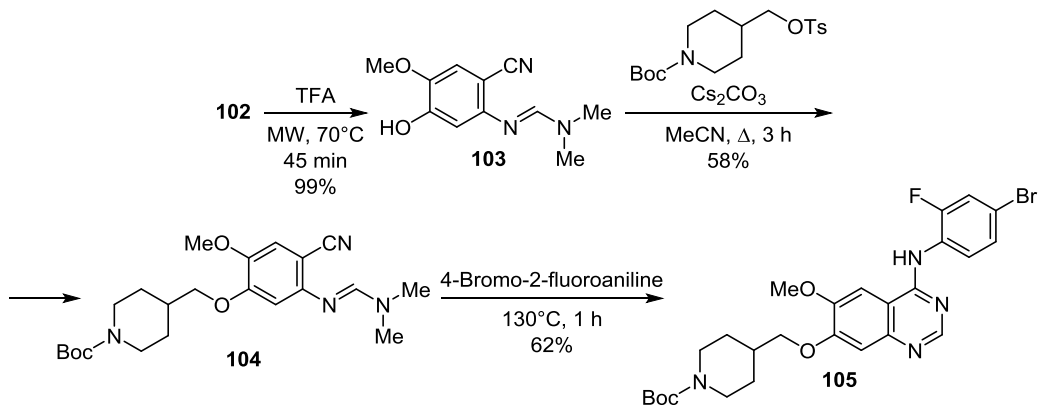


Схема 33

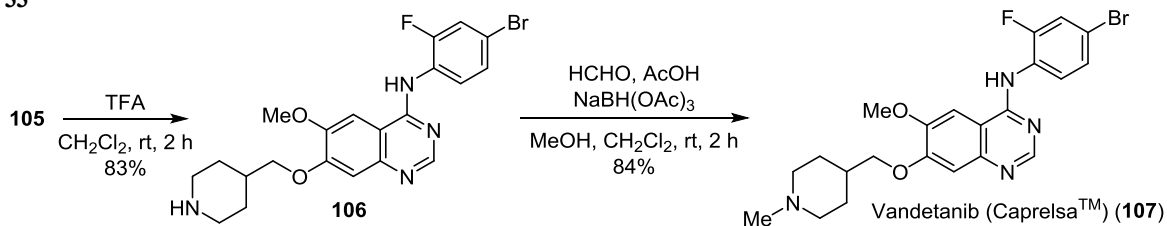
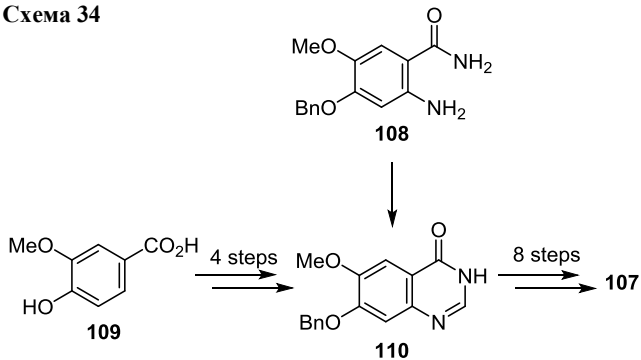


Схема 34



Предложенный механизм перегруппировки Димрота приведен на схеме 35.⁸⁹

Группой Проença (Proença) показано,⁹⁴ что реакции антранилонитрила (**66b**) и триэтилортоформата (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 ¹H. 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

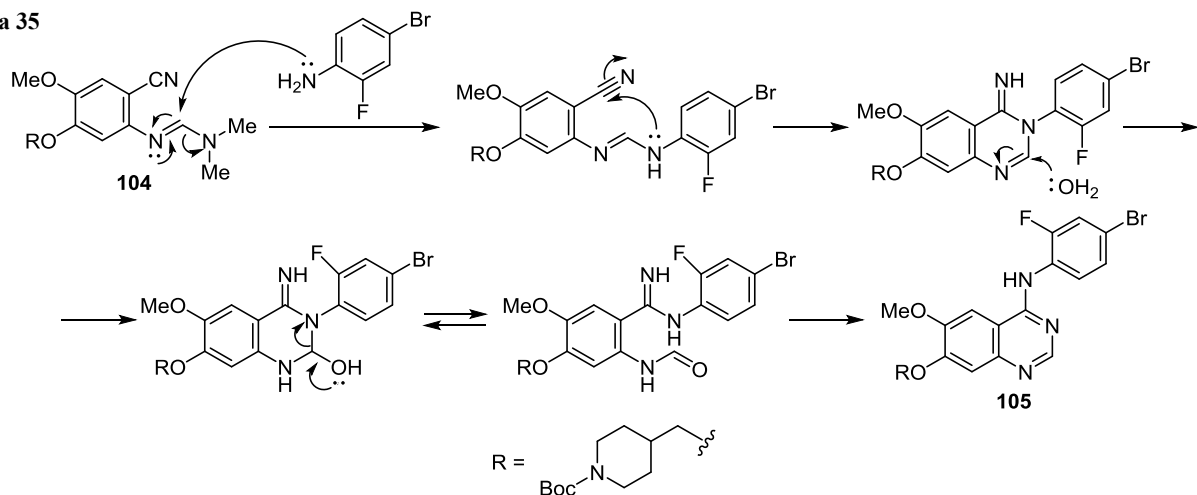
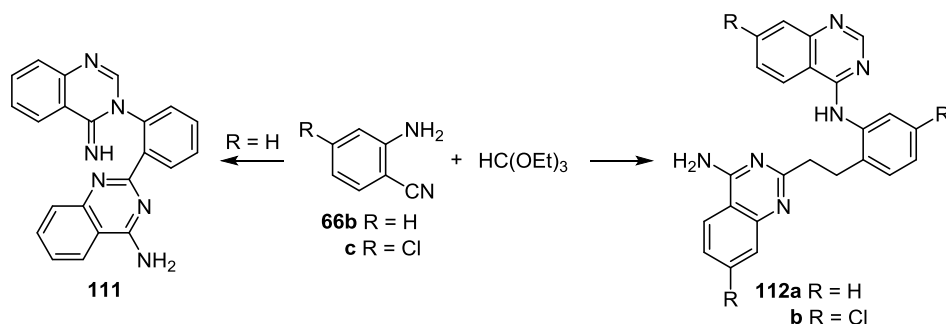


Таблица 1. Взаимодействие 2-аминобензонитрилов **66b,c** и TEOF в различных условиях

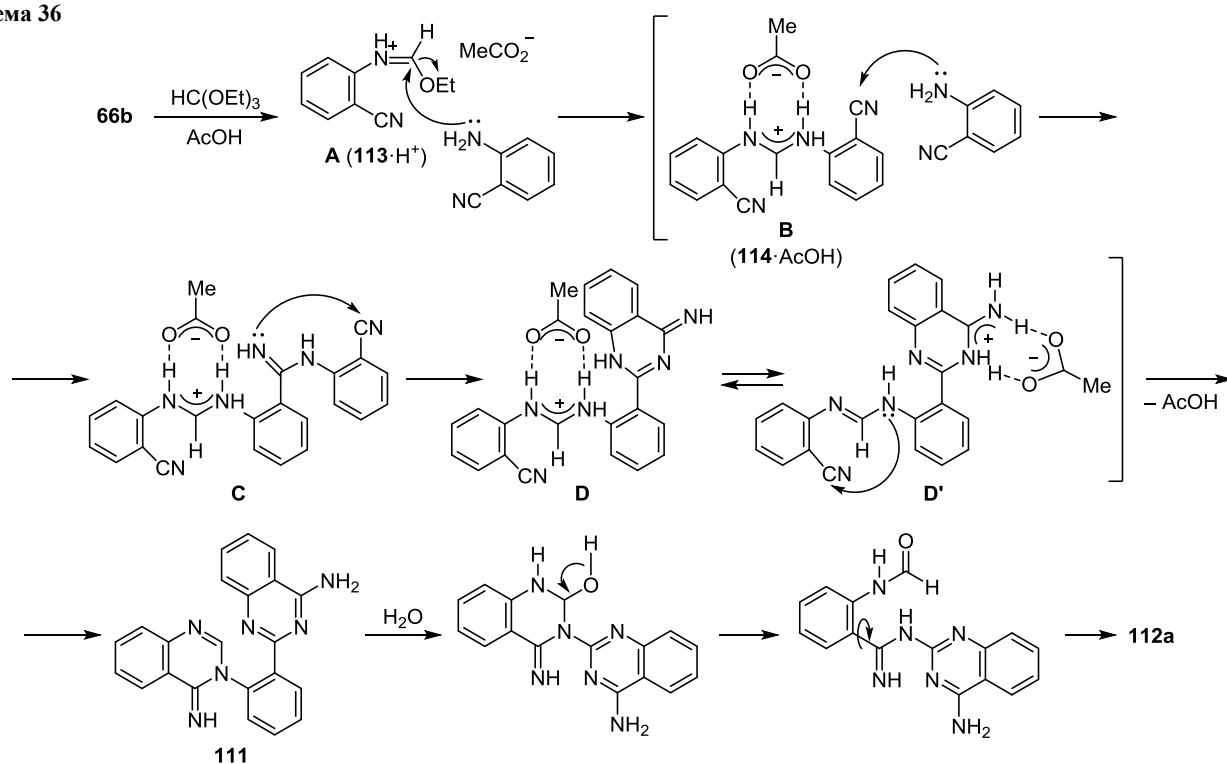
Опыт	Условия реакции	Продукт (выход, %)
1	66b –TEOF, 1:1, AcOH (13 мл/ммоль 66b), комнатная температура, 5 сут	111 (75)
2	66b –TEOF, 1:1, петролейный эфир (1 мл/0.6 ммоль 66b), AcOH (13 мл/ммоль 66b), комнатная температура, 5 сут	112a (90)
3	66b –TEOF, 1:1, петролейный эфир (1 мл/0.2 ммоль 66b), AcOH (13 мл/ммоль 66b), кипячение, 30 мин	112a (52)
4	66b –TEOF, 1:1, EtOH (1 мл/ммоль 66b), AcOH (13 мл/ммоль 66b), 40°C, 11 сут	111 : 112a = 1:2.4 (14)
5	66b –TEOF, 1:1, MeCN (1 мл/ммоль 66b), AcOH (13 мл/ммоль 66b), 40°C, 11 сут	111 : 112a = 1:1 (11)
6	66c –TEOF, 1:2, EtOH (1 мл/0.2 ммоль 66c), AcOH (13 мл/ммоль 66c), кипячение, 3 сут	112b (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⁺) интермедиате **B** (**114**·AcOH) препятствует тесное ионное взаимодействие между амидиниевым и ацетатными ионами.⁹⁴ 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



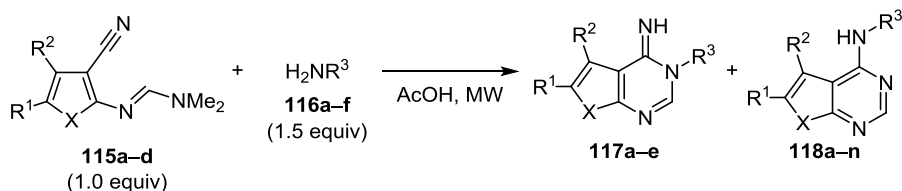
основной путь. Этим можно объяснить высокий выход продукта перегруппировки Димрота – соединения **112a**, полученного при кипячении или при длительном перемешивании при комнатной температуре в петролейном эфире соединения **111** в присутствии каталитического количества кислоты (схема 36).

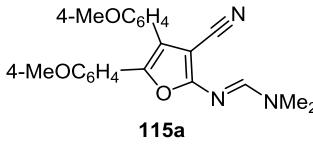
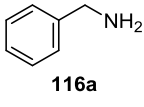
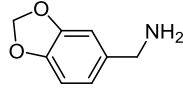
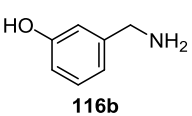
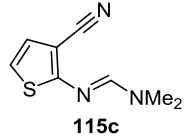
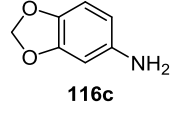
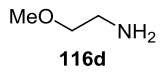
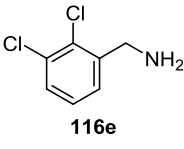
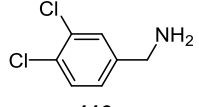
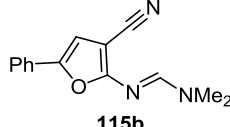
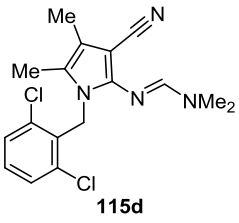
В группе Хана (Han)⁹⁵ на основе соединений **115a–d** и **116a–f** разработан новый дивергентный эффективный и селективный синтез фуру- и пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-иминопроизводных **117a–e** и фуру- и тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-аминов **118a–n** с применением микровол-

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,⁹⁵ 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, %)**
		118a (88)	115b	116e	118i (80)
115a	116a	117a (69)***	115b		118j (18)
115a		118b (87)		116b	118k (86)
115a		118c (53)	115c	116f	118l (68)
115a		118d (91)	115c	116e	118m (77)
115a		118e (62)	115c		118n (81)
	116a	118f (72)		116a	117b (79)* ⁴
115b	116a	118f (72)	115d	116b	117c (81)* ⁴
115b	116b	118g (60)	115d	116c	117d (69)* ⁴
115b	116c	118h (51)	115d	116f	117e (54)* ⁴

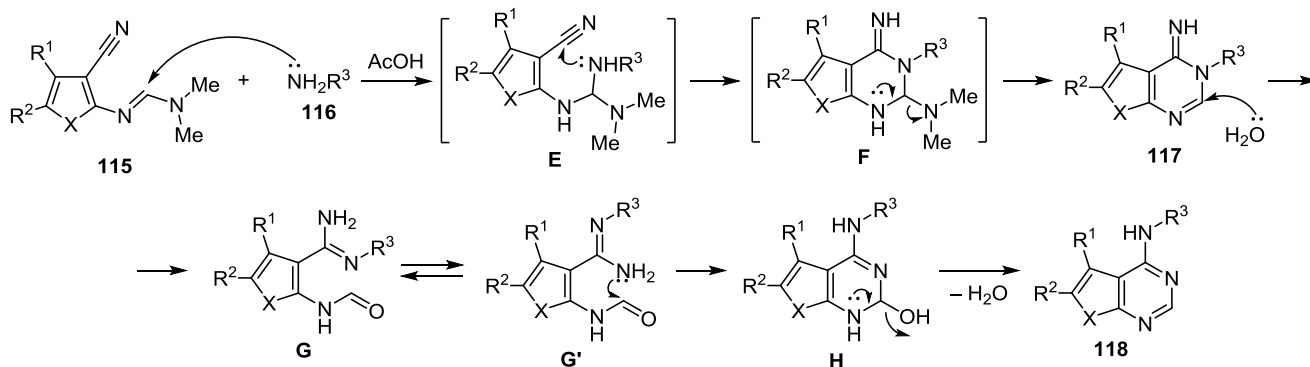
* Выходы выделенных и охарактеризованных продуктов.

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

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

*⁴ Условия реакции: 140°C, 25–35 мин.

Схема 37



точного соединения **E**. Затем происходит внутримолекулярное замыкание цикла с образованием интермедиата **F** с последующим удалением HNMe_2 и с получением продукта **117** (иминопродукт **117** является кинетическим продуктом). После этого H_2O в качестве нуклеофила атакует пиримидиновый цикл и раскрывает его с формированием соединения **G**, в котором амидиновый фрагмент повернут на 180° по сравнению с таутомерной формой **G'**. Последующая электроциклизация и элиминирование H_2O 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*-диметилформамиды **115**, но и их конденсированные аналоги. Например, группой Бессона (Besson) показано,⁹⁶ что реакция *N,N*-диметилформамида **119**, легко получаемого из 3-аминофуро[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]фууро[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 CLK1.⁹⁷

Схема 38

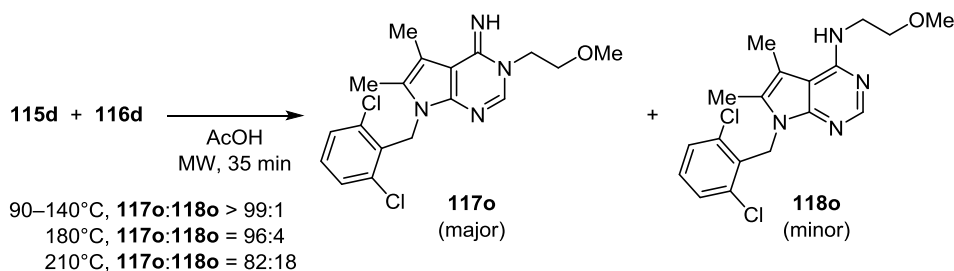


Схема 39

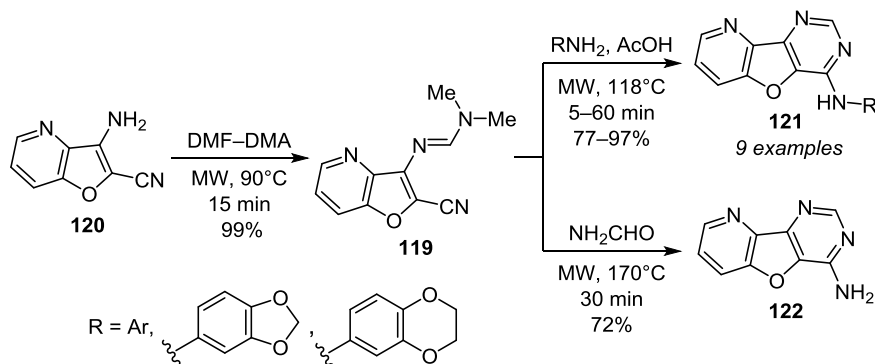
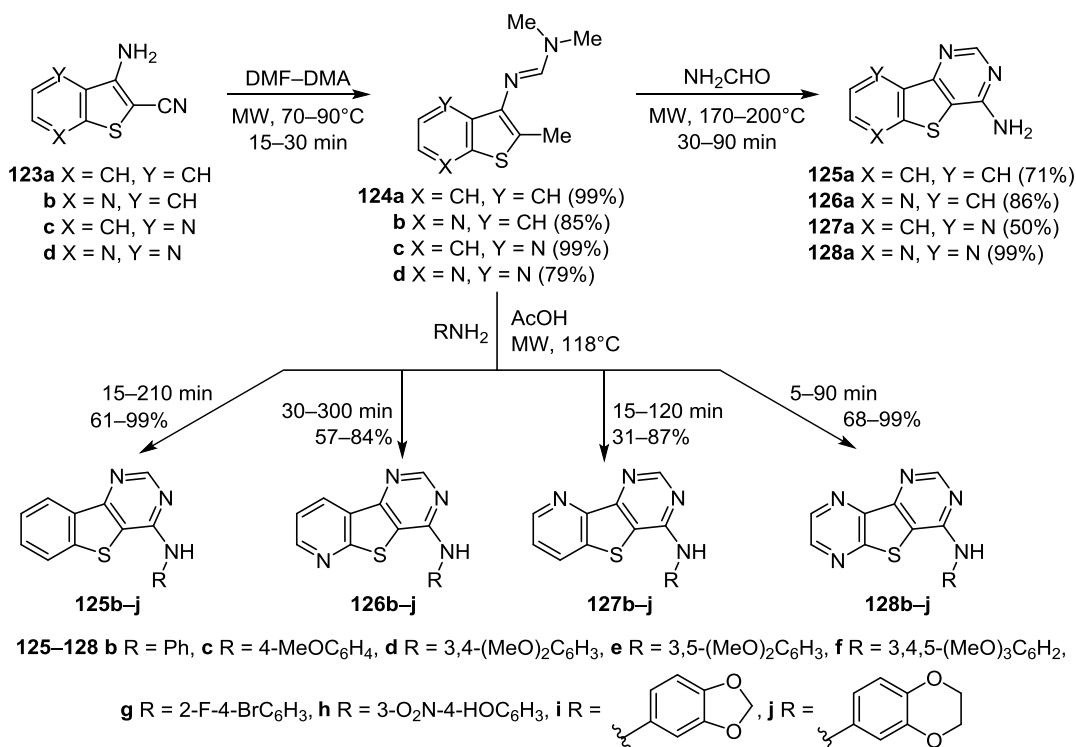
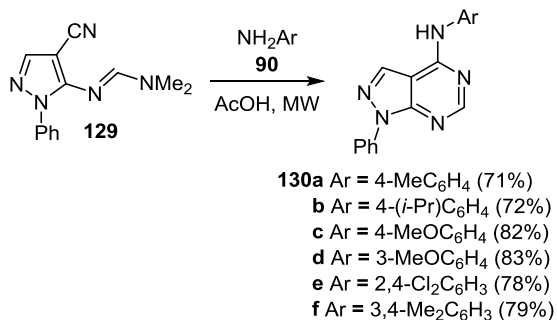


Схема 40



Группой Шихалиева показано,⁹⁸ 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).

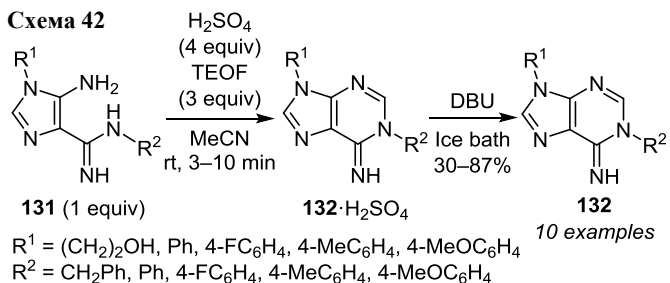
Схема 41



Группой Диас (Dias)⁹⁹ 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 H₂SO₄ 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 H₂SO₄, но реакция протекала очень медленно. При добавлении избытка H₂SO₄ (4 экв.) происходила быстрая реакция (время реакции 5–10 мин) с образованием белых продуктов, которые легко выделялись фильтрацией и были идентифицированы как соли **132a**·H₂SO₄ (R¹ = 4-FC₆H₄, R² = 4-MeOC₆H₄, выход 64%) и **132b**·H₂SO₄ (R¹ = 4-MeOC₆H₄,

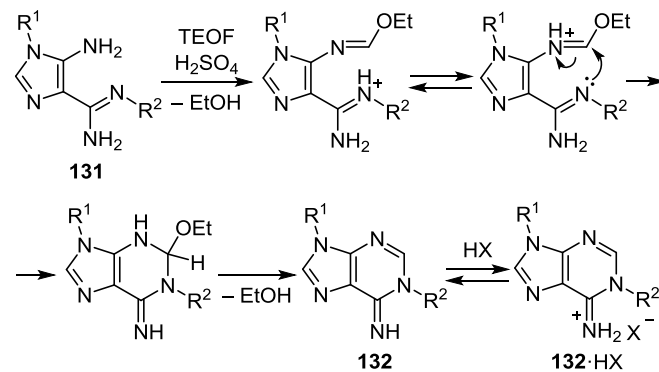
R² = 4-MeC₆H₄, выход 76%). Свободные основания – аденины **132** – были получены *in situ* обработкой DBU соответствующих солей **132**·H₂SO₄ (схема 42).

Схема 42



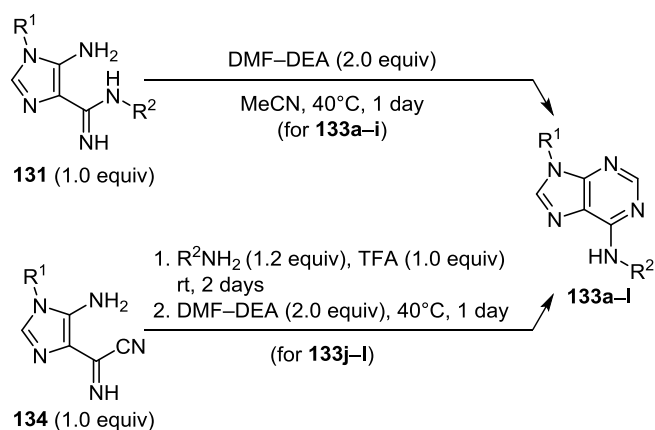
Образование аденинов **132** объясняется регио-селективной конденсацией TEOF с 5-аминогруппой имидазолов **131**, как показано на схеме 43. Альтернативная конденсация с 4-карбоксамидиновой группой из-за образования соли амидиния в присутствии H₂SO₄ является неблагоприятной.⁹⁹

Схема 43



Региоселективный синтез *C*(6)-замещенных аденинов **133a–l** осуществляется, когда те же самые предшественники **131** взаимодействуют с диметилацеталем 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%⁹⁹ (табл. 3).

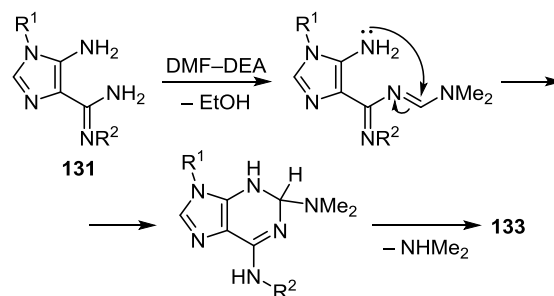
Таблица 3. Выходы аденинов **133a–l**, полученных из имидазолов **131** и **134**



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

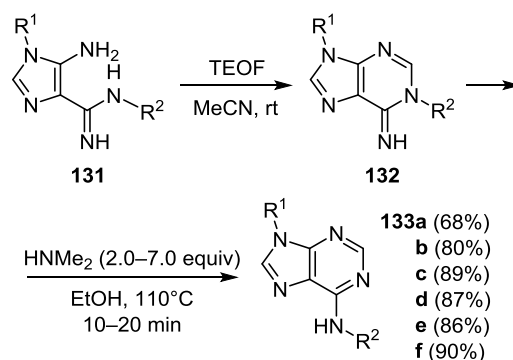
Образование исключительно *C*(6)-изомера **133** этим путем свидетельствует о региоселективной конденсации DMF–DEA со свободной аминогруппой 4-карбоксамидинового заместителя имидазола **131**,⁹⁹ как показано на схеме 44.

Схема 44



C(6)-Замещенные аденины **133a–f** также могут быть получены из *N*(1)-замещенных аденинов путем перегруппировки Димрота в присутствии HNMe₂⁹⁹ (схема 45).

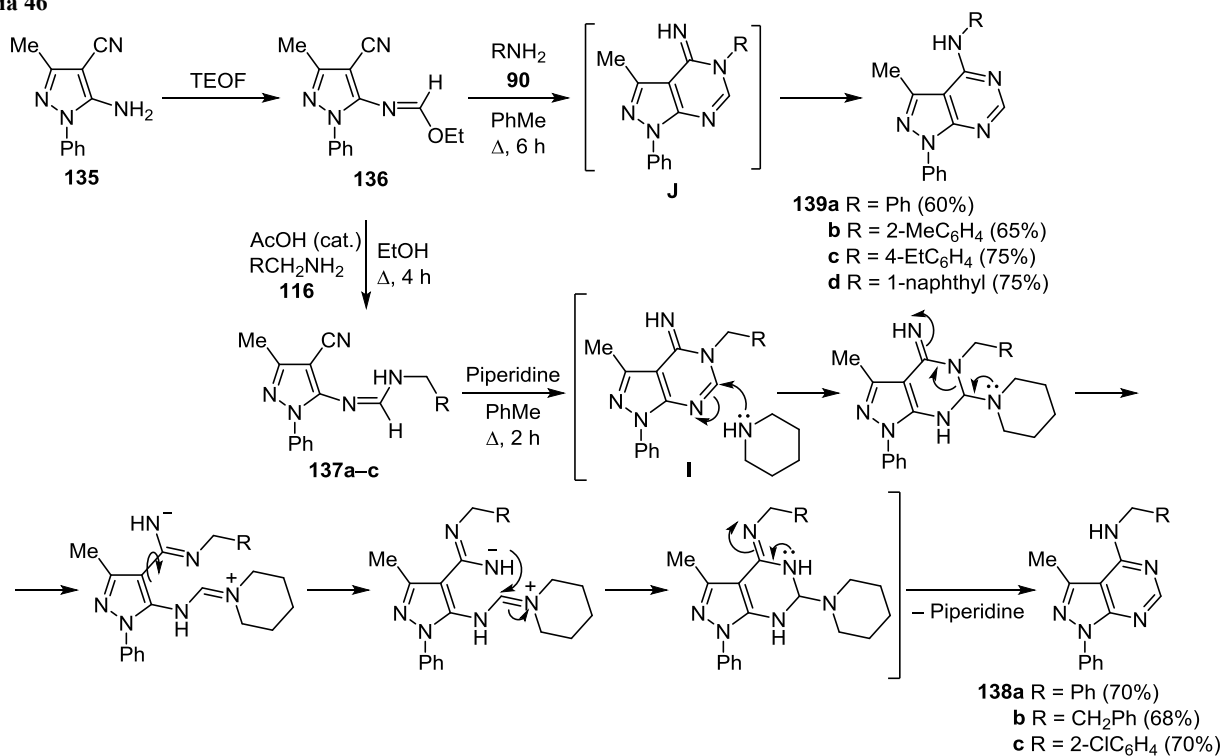
Схема 45



Группой Бен Джаннета (Ben Jannet)¹⁰⁰ взаимодействием 5-аминопиразол-4-карбонитрила **135** с TEOF было получено соответствующее этоксиметиленаминопроизводное **136**¹⁰¹ 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.^{102–104} 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**¹⁰⁰ (схема 46).

Группой Борреля (Borrell)¹⁰⁵ 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 α,β -ненасыщенный сложный эфир **141** имеет заместитель в β -положении (R^2), выходы обычно ниже, чем когда он присутствует в α -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

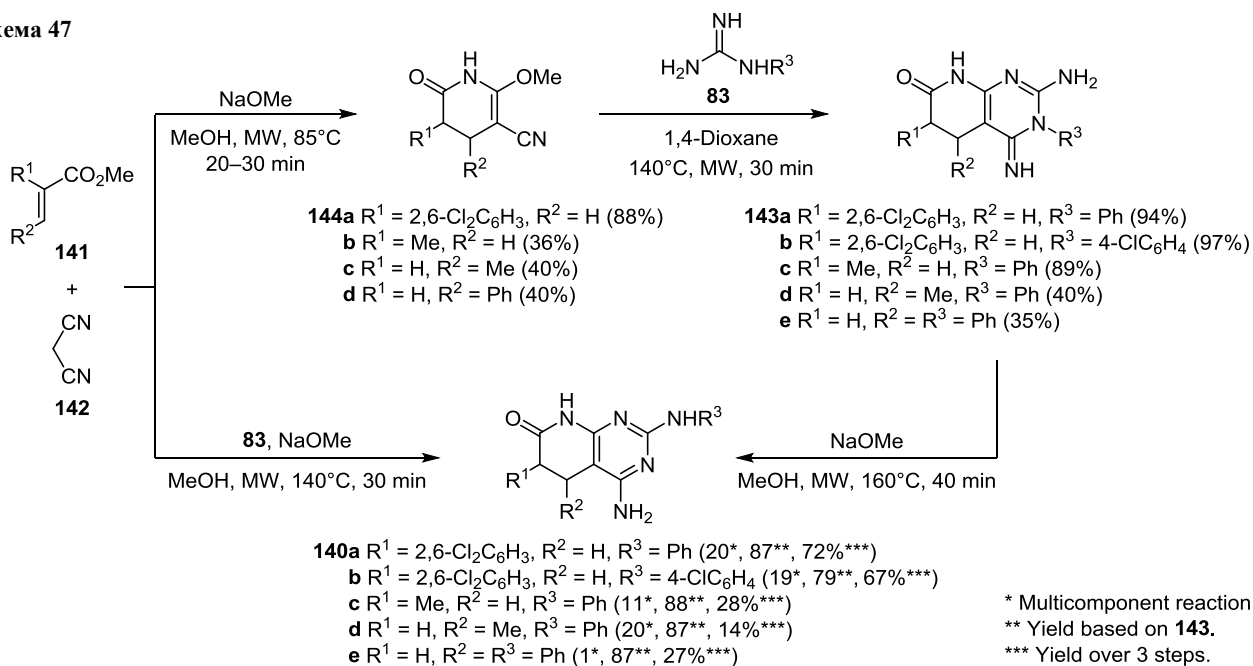
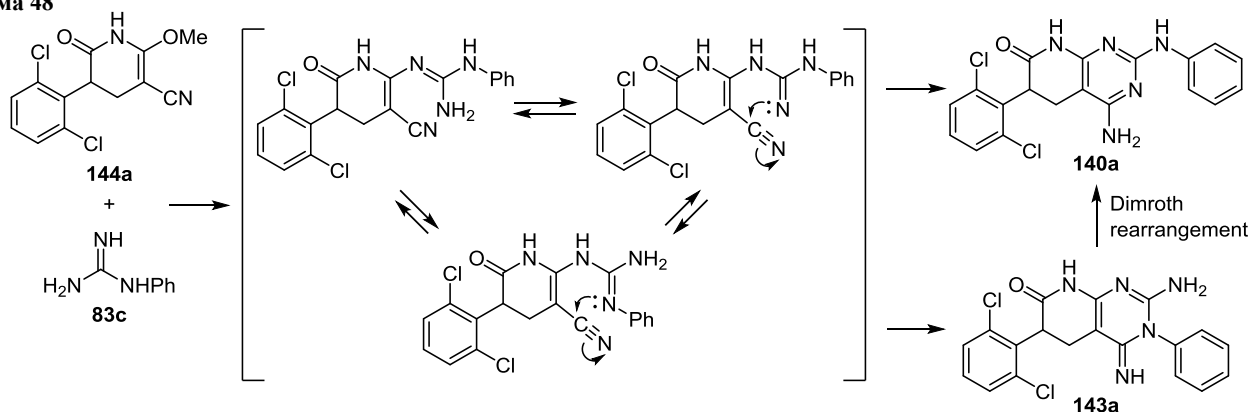


Схема 48



поскольку позволяет получить желаемый пиридо-пиримидин **140** в одну стадию. Предполагаемый механизм образования соединений **143a** и **140a**¹⁰⁵ приведен на схеме 48.

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

Группой Ву (Wu)¹⁰⁶ разработан высокоселективный и эффективный температурно зависимый хемодивергентный метод синтеза 4*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-4-онов и 2-тиоксо-2,3-дигидрохинозаолин-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*)хинозаолинонов **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-NO₂) 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%).¹⁰⁶

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

Схема 49

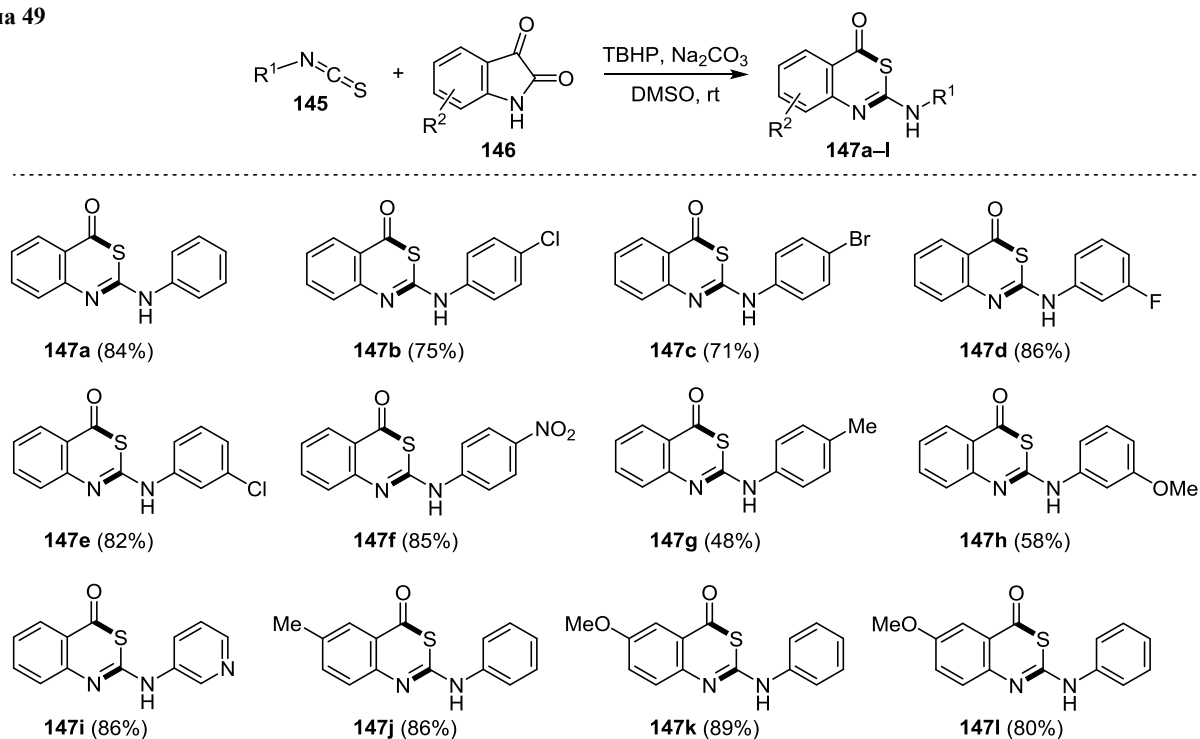
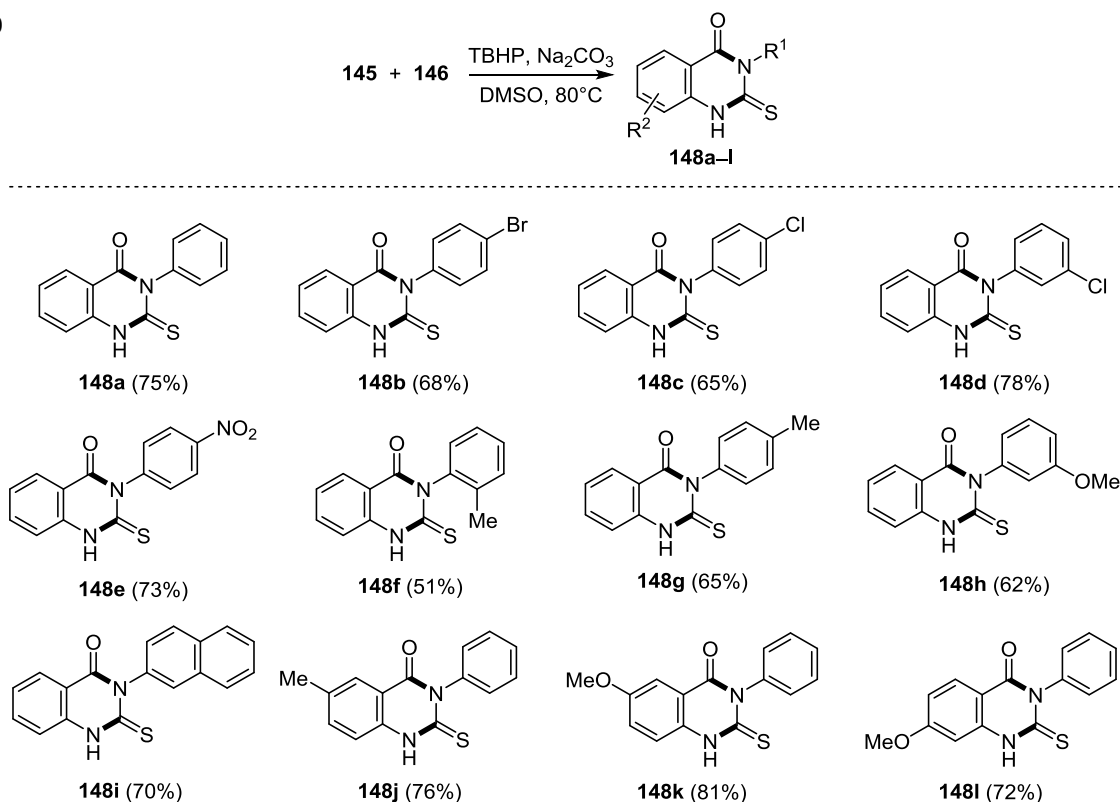


Схема 50

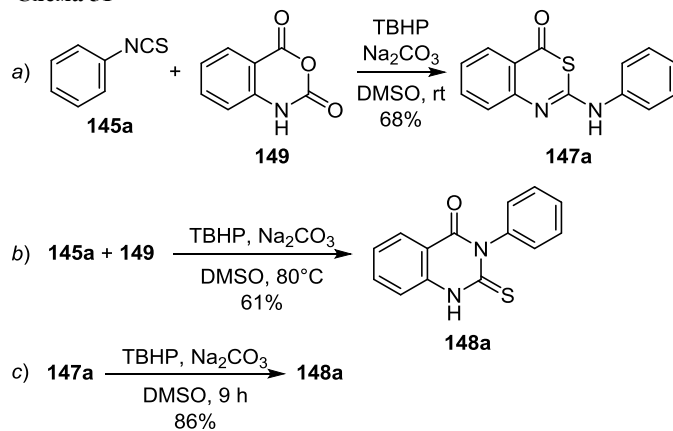


бензолов, содержащих атомы галогена и электроноакцепторные группы в бензольном цикле, протекали с образованием целевых продуктов **148b–e** с высокими выходами (65–78%). Электрононейтральные и электронодонорные группы в различных положениях оказывали небольшое влияние на выходы продуктов **148f–h** (51–65%). 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%)¹⁰⁶ (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**) Na_2CO_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.¹⁰⁶

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 Na_2CO_3 при высокой температуре подвергается перегруп-

Схема 51

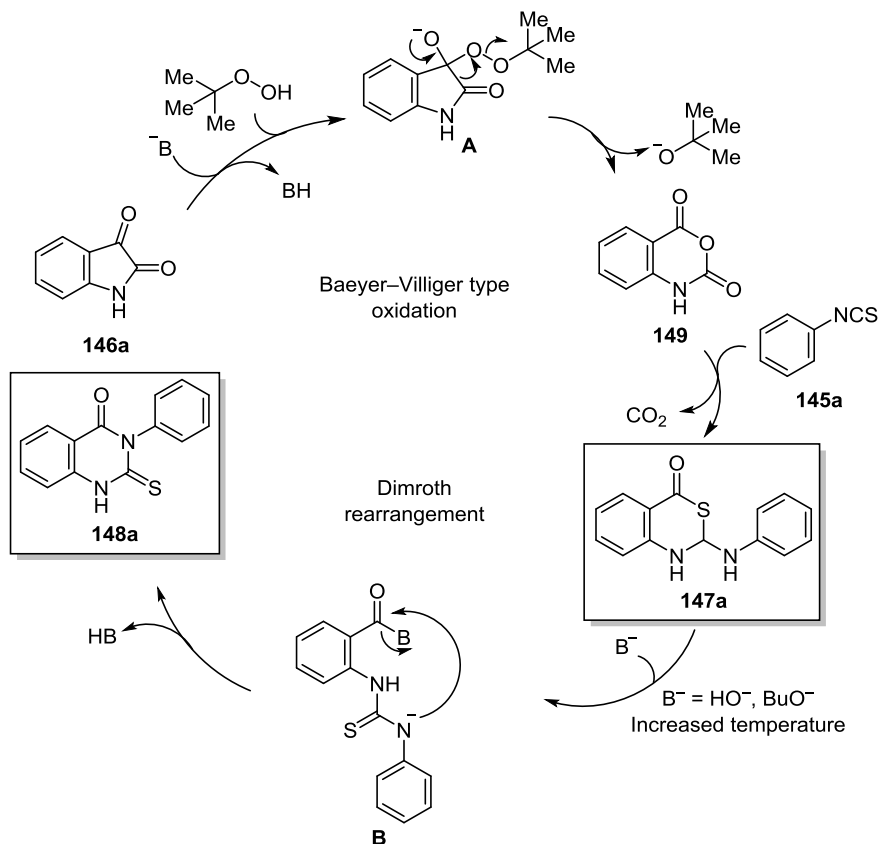


пировке Димрота, образуя стабильный 2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-он **148a**¹⁰⁶ (схема 52).

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.¹⁰⁶

В группе Ву (Wu)¹⁰⁷ 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%).¹⁰⁷

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

Схема 53

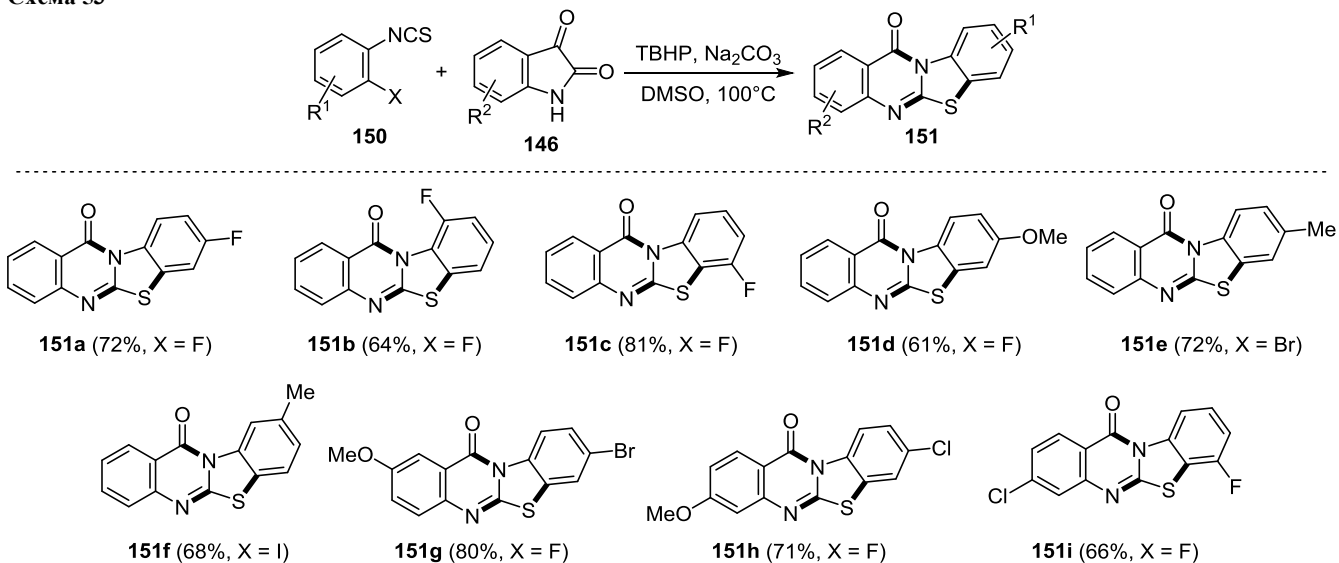
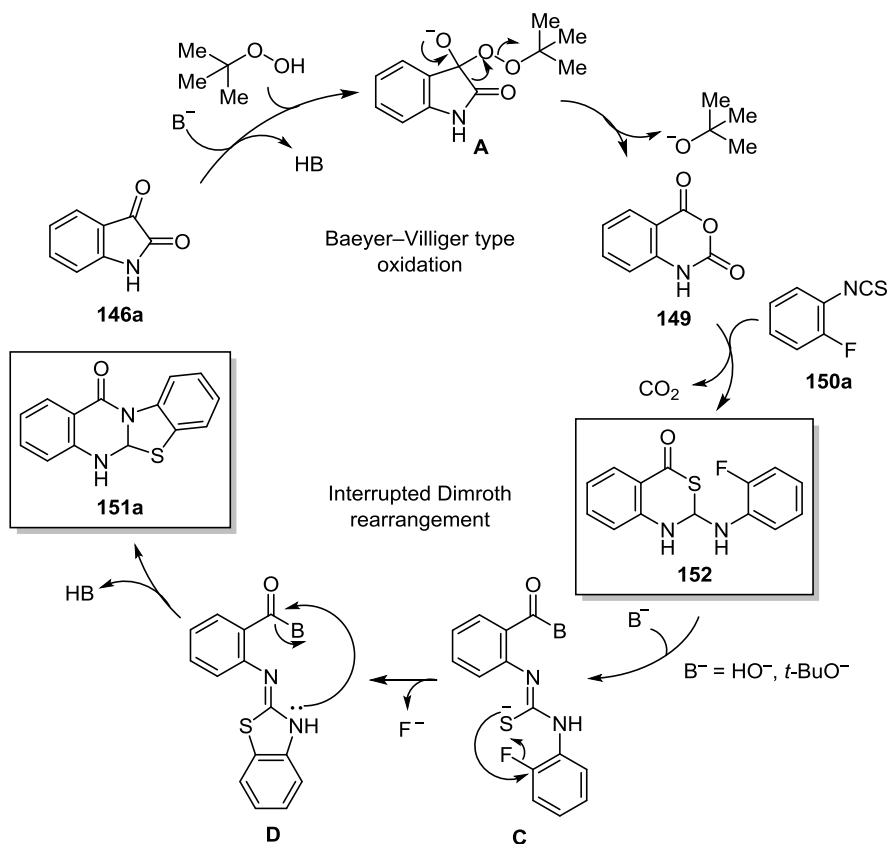


Схема 54



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**¹⁰⁷ (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.; Khalymbadza, 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.