

На правах рукописи



Краснов Константин Андреевич

БАРБИТУРОВЫЕ КИСЛОТЫ В ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства»

Официальные оппоненты: **Балова Ирина Анатольевна**, доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», директор института химии

Воскресенский Леонид Геннадьевич, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», декан факультета физико-математических и естественных наук

Ефремова Ирина Евгеньевна, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», профессор кафедры органической химии

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова

Защита состоится 19 июня 2024 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.383.01 созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Белоколонный зал. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), <https://technolog.edu.ru/filecat/472>

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет, e-mail: dissowet@technolog.edu.ru

Автореферат разослан марта 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Григорьева Татьяна Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Химия барбитуровых кислот (пиримидин-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-триона (**1a**) и его производных) представляет собой перспективное и динамично развивающееся направление. Являясь доступными многофункциональными реагентами, барбитуровые кислоты создают широкие возможности для синтеза разнообразных производных, выраженная биологическая активность которых делает данное направление особенно актуальным. 5,5-Диалкилбарбитураты уже более 100 лет используются в медицине в качестве снотворных, седативных, противосудорожных и гипотензивных средств. Помимо этого, синтезированы производные, обладающие противоопухолевыми, противовирусными, антимикробными, кардиопротекторными, антиатеросклеротическими, иммуностропными, антидиабетическими и другими свойствами, актуальными в свете проблем современной медицины. Особую фармакологическую привлекательность придает барбитуровым кислотам их структурная близость к урацилу и другим оксопиримидинам, фрагменты которых прослеживаются в молекулах нуклеозидов, пуринов, ряда витаминов, коферментов, токсинов и других важных биогенных соединений, участвующих в процессах жизнедеятельности. Это создает предпосылки для использования барбитуровых кислот в синтезе гетероциклов, структурно родственных природным.

Степень разработанности темы исследований. Вопреки распространенному мнению о хорошей изученности барбитуровых кислот, их реакционная способность рассмотрена в литературе весьма поверхностно, а синтетические возможности раскрыты далеко не полностью. В связи с этим, исследование в этой области представляется исключительно актуальным в плане создания новых гетероциклических систем с перспективными биологическими свойствами.

Цели и задачи: разработка новых подходов к использованию барбитуровых кислот в качестве «молекулярных платформ» в гетероциклическом синтезе.

Для достижения поставленной цели решались следующие **основные задачи:**

1. Систематизация данных об использовании барбитуровых кислот в синтезе новых гетероциклических систем.
2. Разработка методов синтеза аннелированных производных пиримидина на основе барбитуровых кислот и их аналогов.
3. Изучение реакций гидридного сдвига (Т-реакций) в ряду производных барбитуровой кислоты и родственных соединений.
4. Изучение возможностей использования барбитуровых кислот для модификации веществ природного происхождения – алкалоидов и карбонильных соединений.
5. Изучение стереохимических аспектов реакций гетероциклизации производных барбитуровой кислоты.
6. Изучение многоцентровой реакционной способности барбитуровых кислот и их 2-тиоаналогов в реакциях с электрофильными реагентами.
7. Синтез новых соединений, обладающих антимикробной, противовирусной, противоотечной, антигипоксантной и другими видами биологической активности.

Научная новизна. Обнаружены «быстрые» Т-реакции с участием барбитуровых кислот и родственных соединений, протекающие при комнатной температуре. Значительно расширена область применения Т-реакций, впервые проведены Т-реакции с участием нативных алкалоидов. Изучен и экспериментально доказан механизм гидридного сдвига в 5-(2-аминоарилден)-барбитуратах. Разработан гетерофазный метод стереоселективного проведения Т-

реакций. Открыты новые реакции гидридного сдвига – T2-реакция, протекающая без циклизации, и термическая циклизация 5-(2-алкоксибензилиден)барбитуратов. Обнаружен ряд других неожиданных реакций: алкилирование 1,3-диалкилбарбитуровых кислот алифатическими аминами, аномальная конденсация 2-алкилтио-4,6-дигидроксипиримидинов с салициловыми альдегидами, перегруппировки в ходе взаимодействия барбитуровых кислот с 3,4-дигидроизохинолинами, и другие процессы, представляющих серьезный теоретический интерес. Изучена многоцентровая реакционная способность барбитурат-анионов в реакциях алкилирования и ацилирования, найдены методы региоселективного получения C-, O-, N- и S-замещенных оксопиримидинов. Разработаны подходы к синтезу более 80 типов труднодоступных гетероциклических систем.

Теоретическая и практическая значимость работы. Систематизирован и значительно расширен практический раздел химии барбитуровых кислот и их аналогов. Благодаря проведенным исследованиям доступные, но относительно малоиспользуемые вещества, такие как барбитуровая кислота, ее простейшие производные и 2-тиоаналоги, существенно расширяют свое значение в качестве «молекулярных платформ» для получения потенциально биологически активных систем. Предложены новые подходы в области химии природных соединений. Среди синтезированных соединений выявлены вещества с высокой антимикробной, противотуберкулезной, противовирусной, гепатопротекторной, противоотечной, противовоспалительной, антигипоксантной активностью и другими ценными биологическими свойствами.

Методология и методы исследования. Для установления структуры и чистоты синтезированных веществ использованы современные методы ЯМР, МС-ВР, РСА и жидкостной хроматографии. Мониторинг реакций и исследование механизмов проводили с использованием методов ТСХ, ЯМР и спектрофотометрии.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Барбитуровые кислоты – перспективные реагенты, позволяющие конструировать разнообразные гетероциклические системы с выраженной биоактивностью.
2. Гидридный сдвиг в 5-(2-диалкиламиноарилиден)барбитуратах инициируется при участии СН-π взаимодействия между алкиламиногруппой и арилиденовой С=С связью. Перенос гидрид-иона приводит к цвиттер-ионному интермедиату с последующей циклизацией.
3. Реакции гидридного сдвига барбитуровых кислот открывают уникальные возможности для синтеза разнообразных 5,5-спиро производных пиримидина.
4. Использование барбитуровых кислот в химии природных соединений создает новые подходы к модификации алкалоидов и карбонильных веществ.
5. Реакции в β-дикарбонильном фрагменте барбитуровых кислот расширяют возможности для синтеза [5,6]-аннелированных пиримидиновых гетероциклов.
6. Циклизации барбитуровых кислот через атомы N¹-C⁶ позволяют получать новые би- или трициклические системы, аннелированные через узловой атом азота.
7. Аннелирование 2-тиобарбитуровых кислот через триаду атомов N¹-C²-S позволяет синтезировать оригинальные пиримидотиазольные и пиримидотиазиновые системы.

Степень достоверности и апробация работы. Положения, выносимые на защиту, надежно подтверждены экспериментальными результатами. Все синтетические процедуры воспроизводимы, а структуры полученных продуктов

подтверждены данными современных методов физико-химического анализа. Материалы работы обсуждались на 2-й Международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов», Москва; 9th Ibn Sina International Conference «Pure and Applied Heterocyclic Chemistry», Sharm El-Sheikh (Египет), 2004; Международной конференции по химии гетероциклических соединений, Москва 2005; 3-й Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов», Черногоровка, 2006; XXII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Bari (Italy), 2006; 4-й и 5-й Международных конференциях «Современные аспекты химии гетероциклов», Санкт-Петербург, 2010 г. и 2014 г.

Структура и объем диссертации. По теме опубликовано 140 печатных работ, из них 44 статьи в ведущих журналах списка ВАК, получено 12 патентов и авторских свидетельств, разработаны и зарегистрированы новые лекарственные препараты Неогеп (№ ЛП-004447) и Стафицин (№ ЛП-005399). Диссертация изложена на 348 страницах, содержит 48 таблиц и 37 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список литературы включает 389 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **Главе 1** представлен обзор литературных данных по реакциям аннелирования барбитуровых кислот за 120 лет. Из четырех теоретически возможных направлений циклизации (Схема 1) наиболее разнообразную группу составляют процессы с участием активного β-дикарбонильного фрагмента (O⁴-C⁴-C⁵-C⁶-O⁶) барбитуровых кислот, в результате чего возможно образование 5,5-спиробарбитуратов (**A**), либо 5,6-аннелированных пириимидиновых систем типа **B**.

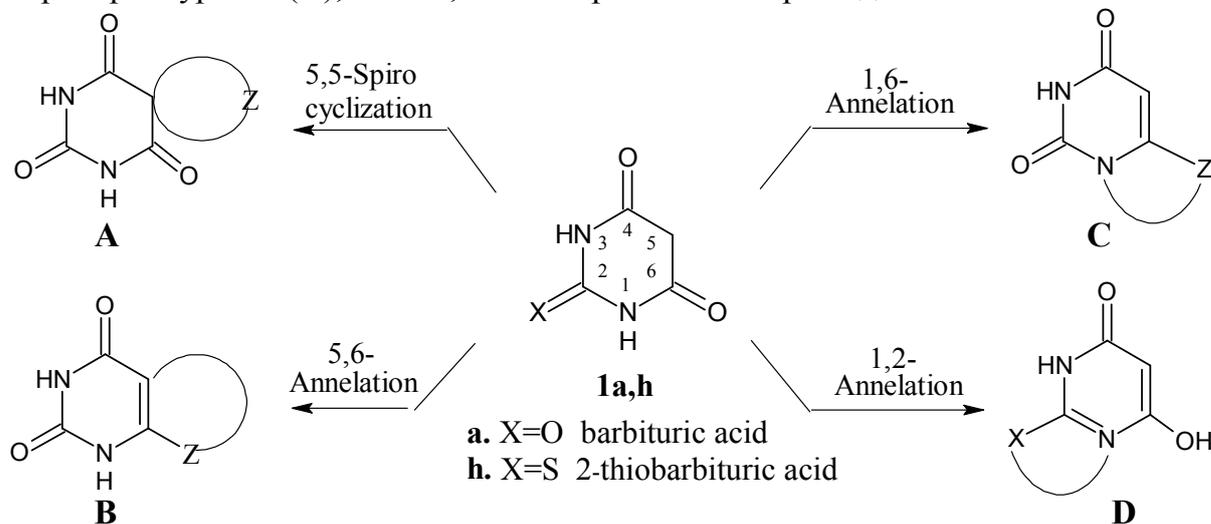


Схема 1 – Основные направления циклизации барбитуровых кислот

Два других направления, приводящие к системам типа **C** и **D**, аннелированным через узловой атом азота, реализуются гораздо реже, что обусловлено ограниченной реакционной способностью амидной триады (N¹-C²-N³).

Глава 2 содержит описание результатов собственных исследований.

В **разделе 2.1** описываются результаты исследования Т-реакций, протекающих при взаимодействии метилен-активных барбитуровых кислот (**1**) с 2-(N,N-диалкиламино)бензальдегидами (**2**). При конденсации **1** с альдегидами **2** в

В молекуле соединения **3a** был обнаружен тесный контакт между атомами водорода H^{17A} и углерода C^9 , сближенных на расстояние 2.34(2) Å (что на 0.6 Å меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса). Ориентация метильной группы $C^{17}H_3$ соответствовала точке перигея атомов H^{17A} и C^9 . Все это указывало на наличие выраженного СН-π взаимодействия, то есть фактически водородной связи $C^{17}H \cdots C^9$ (Рисунок 1). Аналогичные СН-π контакты были обнаружены и в других 5-(*o*-диалкиламинобензилиден)барбитуратах, склонных к реакциям гидридного сдвига. До настоящего времени подобные взаимодействия не рассматривались как фактор, влияющий на реакционную способность соединения. Тем не менее для субстратов барбитурового ряда, этот фактор играет, видимо, принципиальную роль. Даже если не учитывать энергетического вклада водородной связи $C^{17}H \cdots C^9$, ее координирующий эффект очевиден: молекула **3a** фиксируется в конформации, оптимальной для последующего переноса гидрид-иона. Нами предложен механизм реакции, изображенный на Рисунке 2. Вероятно, процесс осуществляется через 6-членное переходное состояние **A**, причем отрыв атома водорода от NCH_3 группы в **3a** протекает практически синхронно с образованием новой связи C^9-H . Протеканию реакции способствует значительная стабилизация цвиттер-ионного интермедиата **B**. Энергия активации гидридного сдвига в **3a**, рассчитанная по кинетическим данным, составляет $E_a = 24.5(0.5)$ ккал/моль. Для субстрата **3** без нитрогруппы ($R = R^1 = Me$, $R^3 = H$, Схема 2) энергия активации еще ниже ($E_a = 12.6(0.5)$ ккал/моль).

Конденсация *орто*-диалкиламинобензальдегидов **7** с СН-кислотами **1** открывает путь синтеза 1,2-замещенных 3-спиро-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **9** (**10**) (Схема 4).

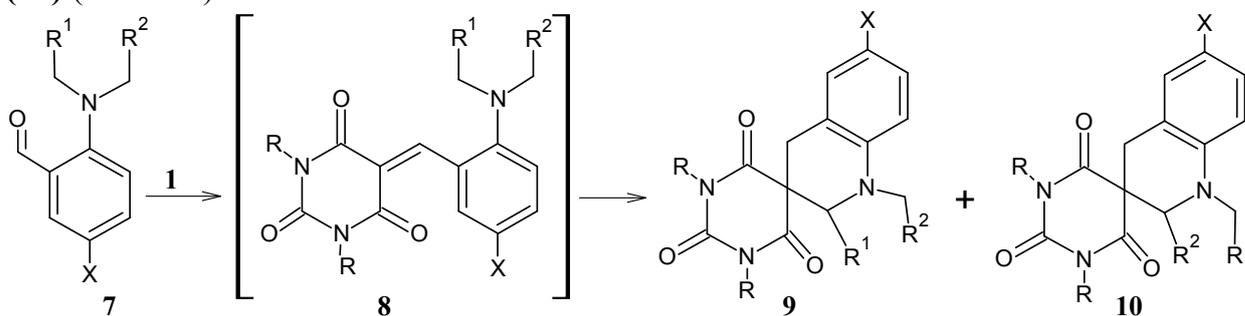
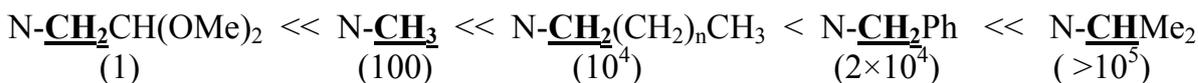


Схема 4 – Общая схема синтеза спиробарбитуратов из кислот **1** и альдегидов **7**

Реакционная способность *N*-алкильных групп в субстратах Кнёвенагеля **8** различается, так как Т-реакции крайне чувствительны к электронным эффектам. Электронодоноры в алкиламиногруппе ускоряют реакцию, а акцепторы напротив, тормозят, дестабилизируя катионный фрагмент цвиттер-ионного интермедиата **C** (Рисунок 1). Алкильные группы можно расставить в следующий ряд по возрастанию относительной реакционной способности:



В субстратах **12**, получаемых *in situ* из *N,N*-диаллиламинобензальдегидов и СН-кислот **1a,c** Т-реакция конкурировала с реакцией циклоприсоединения по Дильсу-Альдеру. При $X=H$, Т-реакция протекала безальтернативно, приводя к спиропроизводным **13**, а в случае $X = NO_2$, в зависимости от условий, удавалось

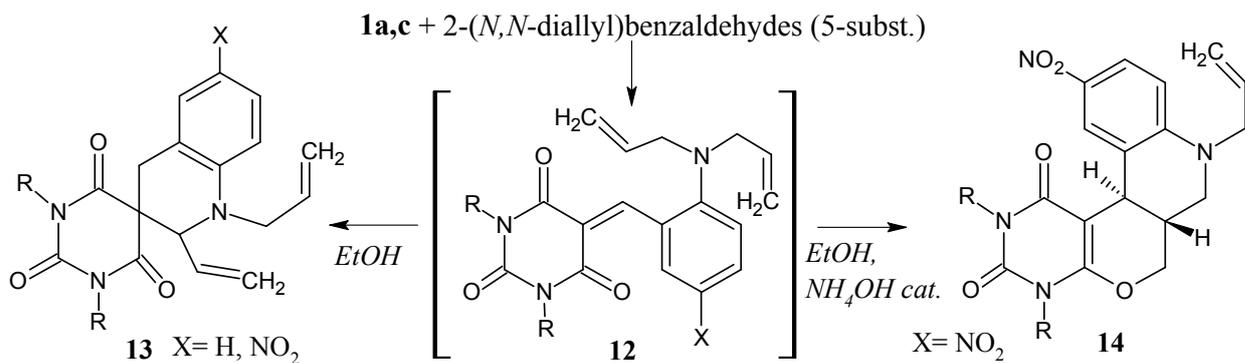


Схема 5 – Циклоприсоединение и Т-реакция с участием аллиламиногруппы

получать как спиропроизводные **13**, так и тетрациклические системы **14** (Схема 5). Особо интересный случай представляют субстраты, содержащие активную *N*-изопропиламиногруппу, которые вступают в Т-реакцию нового типа (Схема 6) Структура продуктов подтверждена данными РСА (Рисунок 2).

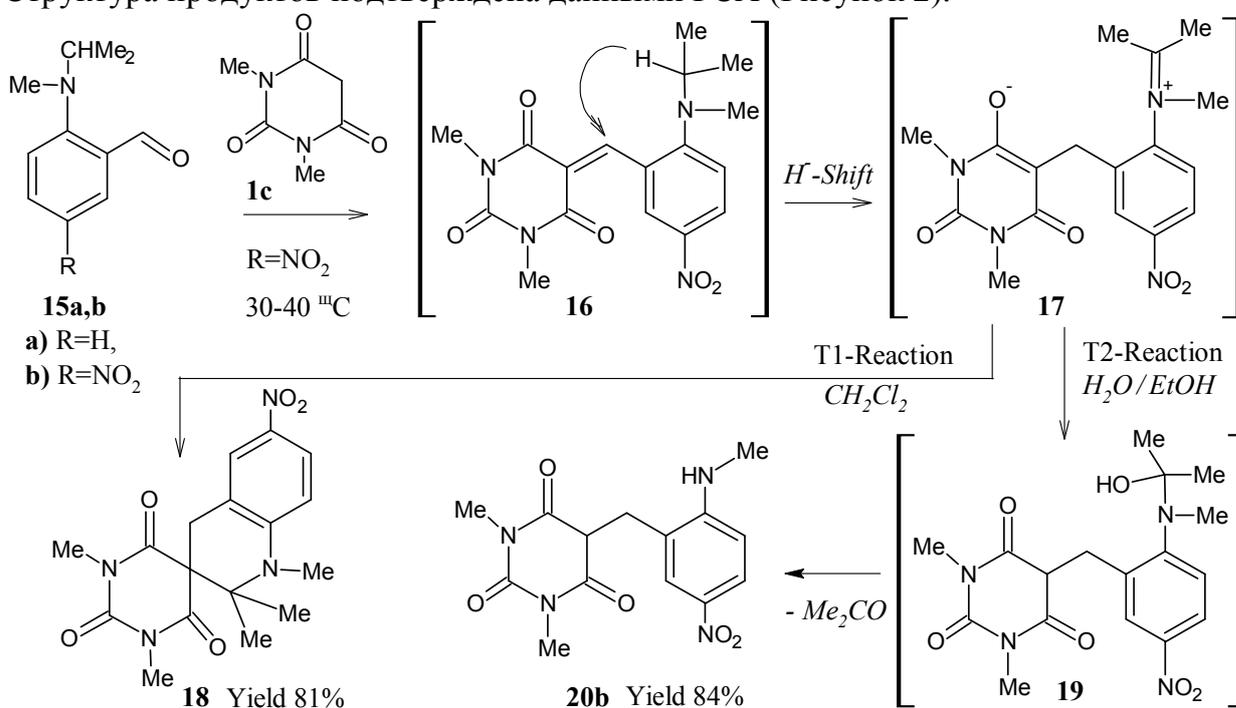


Схема 6 – Т-реакции с участием *N*-изопропильной группы

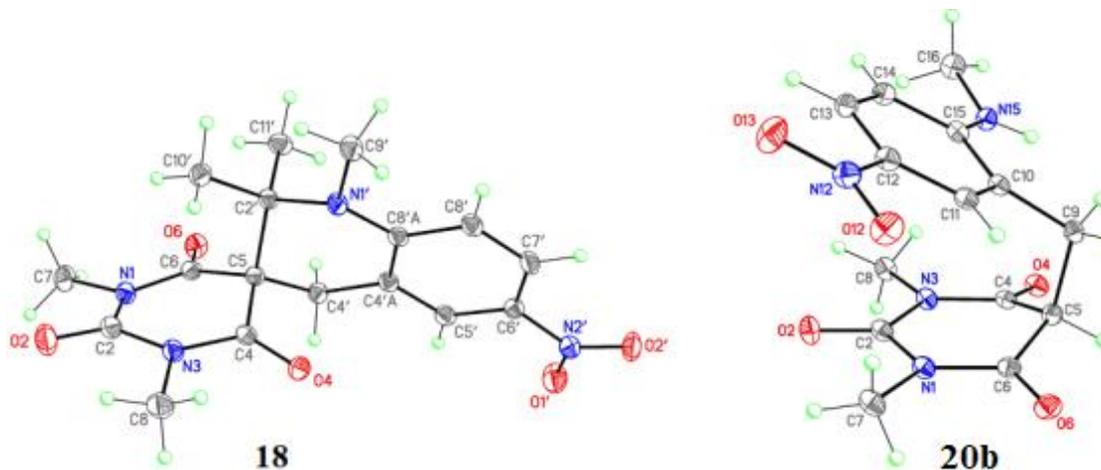


Рисунок 2. ORTEP структуры соединений **18** и **20b** в кристаллах

Конденсацией альдегида **15b** и кислоты **1c** в дихлорметане получено спиропроизводное **18**, а в спирто-водном растворе - продукт рециклизации **20a**. Процесс с участием dealкилирования, механизм которого изображен на Схеме 6, мы обозначили – как «Т2-реакция». Этот процесс имеет общий характер. Варьируя заместители в исходных реагентах мы синтезировали разнообразные 5-(2-*N*-метиламинобензил)барбитуровые кислоты **20**, представляющие новую группу таутомерных соединений, способных существовать в трех формах – 1,3-дикарбонильной (CH), енольной (EH) и цвиттер-ионной (Z) (Схема 6, Рисунок 2 и 3).

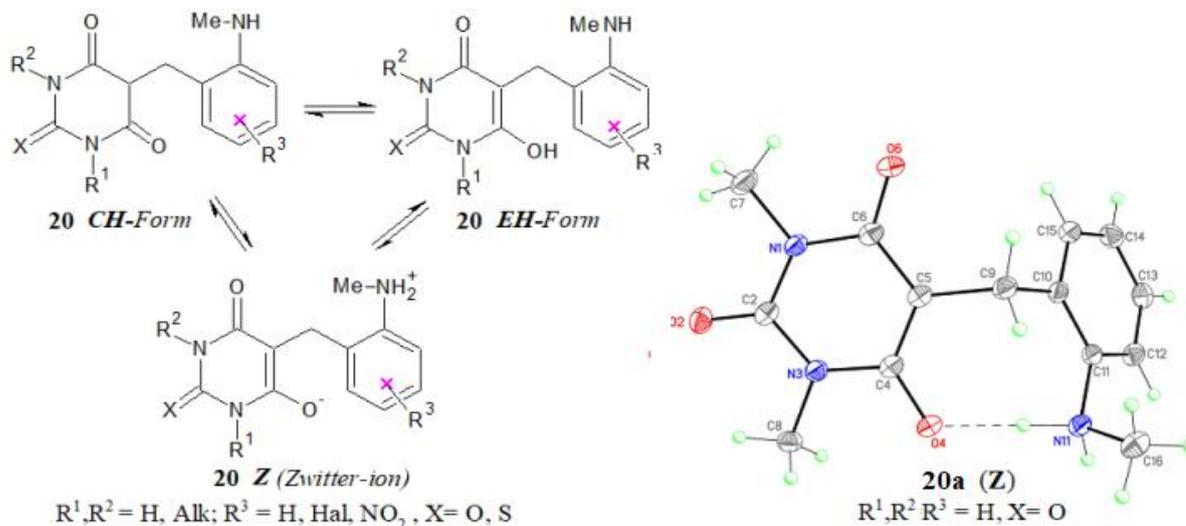


Рисунок 3 – Таутомерия производных **20** и ORTEP структура Z-формы в кристалле

Как показано на Схеме 6, производное **20** образуется из интермедиата **17**, гидролизующегося с отщеплением молекулы ацетона. Этот факт весьма важен, так как он доказывает структуру ключевого интермедиата Т-реакций. Гипотетические цвиттер-ионные частицы типа **17** давно рассматривались в качестве интермедиатов *трет*-амино эффекта, но до настоящего времени их существование ничем не подтверждалось, что оставляло повод для альтернативных версий механизма. В данном же случае, получение конечных продуктов **20** невозможно объяснить иначе, чем протеканием реакции через интермедиат **17**. Таким образом, получено экспериментальное подтверждение ключевой стадии механизма Т-реакций.

Синтезированные производные **20**, как 1,5-бинуклеофилы, легко взаимодействуют с разнообразными альдегидами, приводя к новым продуктам спироциклического строения. Это открывает путь синтеза труднодоступных спироциклических систем типа **21a-c**, перспективных для биоскрининга. (схема 7).

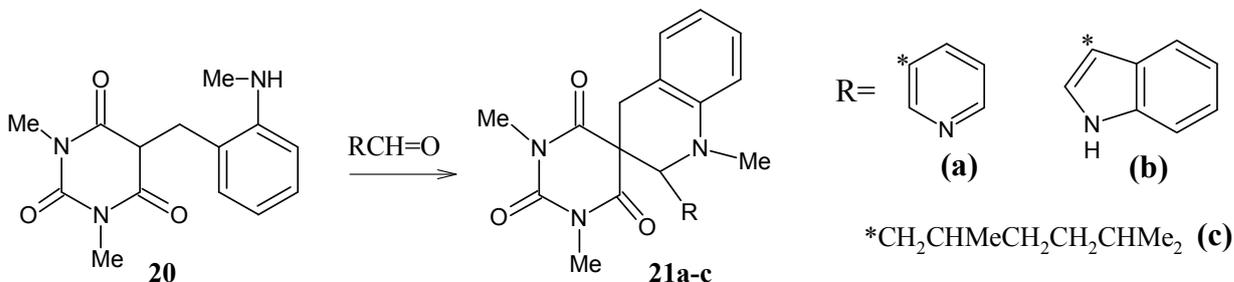


Схема 7 – Реакция производных **20**, с альдегидами

Тандемные процессы, протекающие в ходе конденсации барбитуровых кислот с 2-(*N*-изопропил-*N*-метил)аминобензальдегидами **15**, могут завершаться

рециклизацией; например, так получено производное 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **22a** (схема 8).

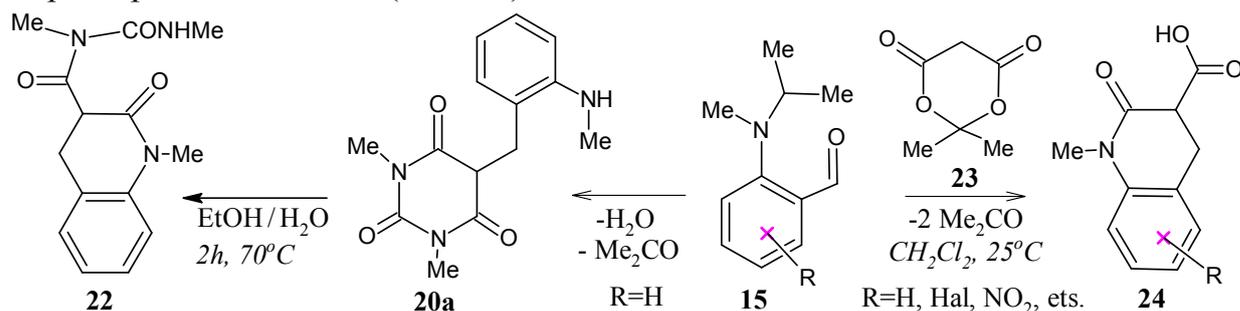


Схема 8 – Рециклизации соединения **20a** и производных кислоты Мельдрума

Конденсация альдегидов **15** с кислотой Мельдрума **23** приводит к 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновым кислотам **24** (Схема 8), без выделения промежуточных продуктов.

В целом, рассмотренные выше на схемах 6 и 8 примеры взаимодействия метилен-активных соединений позволяют заявить об обнаружении новой реакции, обозначенной как «Т2-реакция». Она имеет специфический механизм, воспроизводится на моделях разных структурных классов и обладает потенциалом для расширения, открывая интересные возможности для получения труднодоступных гетероциклических систем.

В разделе 2.2 описываются результаты исследования реакций барбитуровых кислот с 2-формил-*N*-циклодиалкиланилинами. СН-кислоты **1** вступают в Т-реакцию с аминоальдегидами **25**, образуя с отличным выходом спиропроизводные трициклических хинолиновых систем **27** (Схема 9).

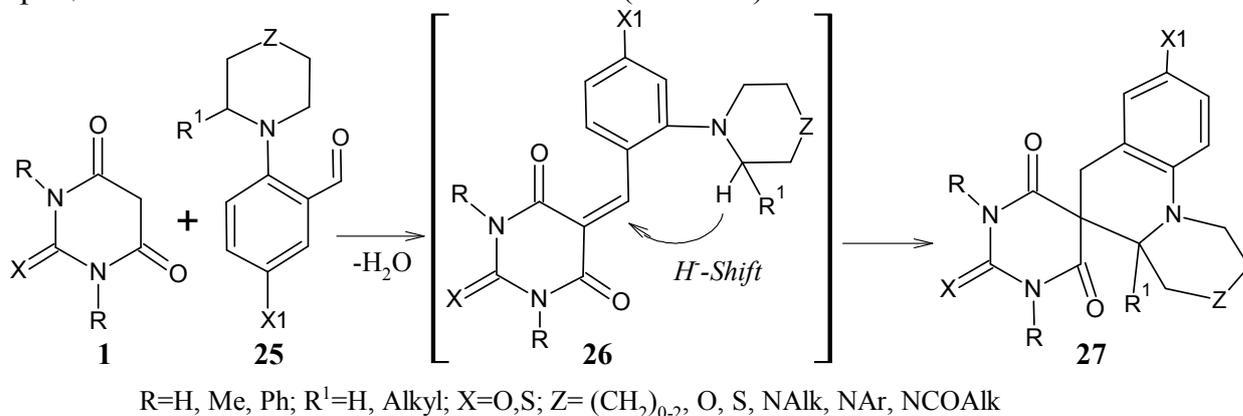
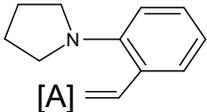
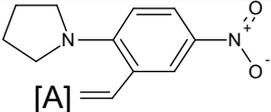
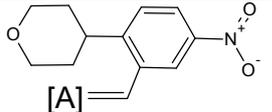
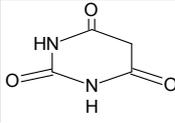
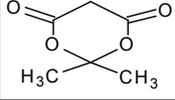
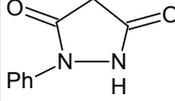
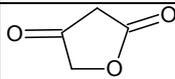
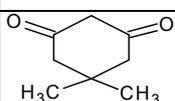
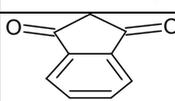


Схема 9 – Синтез спиропроизводных **27**

Гидридный сдвиг и циклизация субстратов **26**, даже нитрозамещенных, в большинстве случаев происходит уже при комнатной температуре. Эта необычно высокая реакционная способность позволяет синтезировать производные **27** на основе барбитуровых кислот **1** и *o*-аминобензальдегидов **25**, с практически любым набором заместителей R , R^1 , X^1 и Z .

Другие метилен-активные соединения (кислота Мельдрума **23**, фенилпиразолидин-3,5-дион **28**, тетроновая кислота **29**, димедон **30**, индан-1,3-дион **31**, малононитрил **32**, диметилмалонат **33**, Схема 10) также дают субстраты, способные вступать Т-реакции, однако они значительно уступают по активности производным барбитуровой кислоты. Данные сравнительной реакционной способности Т-субстратов разных групп приведены в Таблице 1.

Таблица 1 – Условия и скорость Т-реакций для различных субстратов

Фрагмент 1,3-ДКС [A]	Субстрат, время его полной изомеризации (условия)		
			
 (1a)	Менее 5 мин (20 °С, ДМСО)	15 мин (20 °С, ДМСО)	2-3 мин (100 °С, АсОН)
 (23)	Менее 5 мин (20 °С, ДМСО)	40 мин (20 °С, ДМСО)	15 мин (100 °С, АсОН)
 (28)	10 мин (20 °С, ДМСО)	30 мин °С, EtOH) (50	30 мин (118 °С, АсОН)
 (29)	15 мин (50 °С, EtOH)	30 мин °С, EtOH) (76	100 мин (118 °С, АсОН)
 (30)	15 мин (60 °С, АсОН)	30 мин °С, АсОН) (118	Нет реакции (разл. 165 °С,)
 (31)	50 мин (76 °С, EtOH)	40 мин (150 °С, ДМАц)	7 ч (165 °С,)
CH ₂ (CN) ₂ (32)	2 ч (117 °С, <i>n</i> -BuOH)	Нет реакции, разл. 165 °С	Нет реакции
(MeOOC) ₂ CH ₂ (33)	35 ч (117 °С, <i>n</i> -BuOH)	Нет реакции, разл. 190 °С	Нет реакции

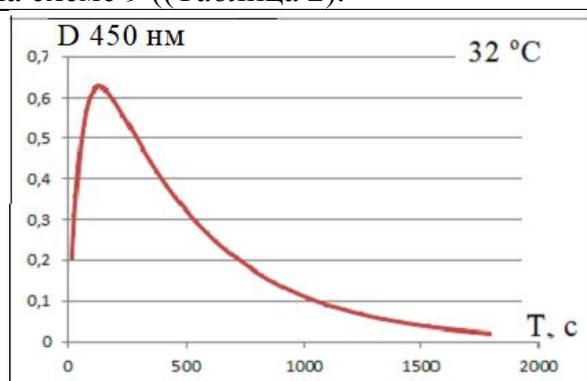
Таким образом, производные **1a** превосходят в 3-5 раз ближайшие по активности субстраты (производные Мельдрума), и на 5-6 порядков превосходят мало активные ациклические аналоги. Изучение одного из стабильных Т-субстратов **260** (R=Me, R¹=H X= Z=O, X¹ = NO₂) методом РСА показало наличие рекордно короткого внутримолекулярного СН-π контакта NHCH⁹⋯C⁹ (2,38(2) Å). Как уже было изложено выше, именно этой структурной особенностью объясняется низкий энергетический барьер для переноса гидрид-иона в 5-(2(-аминоарилден)-барбитуратах.

Методами спектрофотометрии (Рисунок 4) и ¹Н ЯМР была изучена кинетика Т-реакций и рассчитаны энергия активации ключевой стадии для некоторых субстратов **26** (при R=Me, R¹=H, X=O) на схеме 9 ((Таблица 2).

Таблица 2. Энергия активации Т-реакций производных **26** в спирте

X ¹	Z	E _a , кДж/моль
NO ₂	O	111.2 *
H	O	101.1
NO ₂	-	83.0
H	NPh	72.9
H	-	33.5

* В растворе ДМСО

Рисунок 4 – Кинетическая кривая реакции кислоты **1c** с альдегидом **25** (X¹=H, Z= NPh)

Раздел 2.3 посвящен стереонаправленному синтезу спироциклических производных барбитуровой кислоты. Синхронное формирование двух центров асимметрии в Т-реакциях (Схема 11) происходит, как правило, стереонаправленно, а 5,5-спиробарбитураты **37** образуются преимущественно в виде в виде S^*,S^* -диастереомеров (Таблица 3).

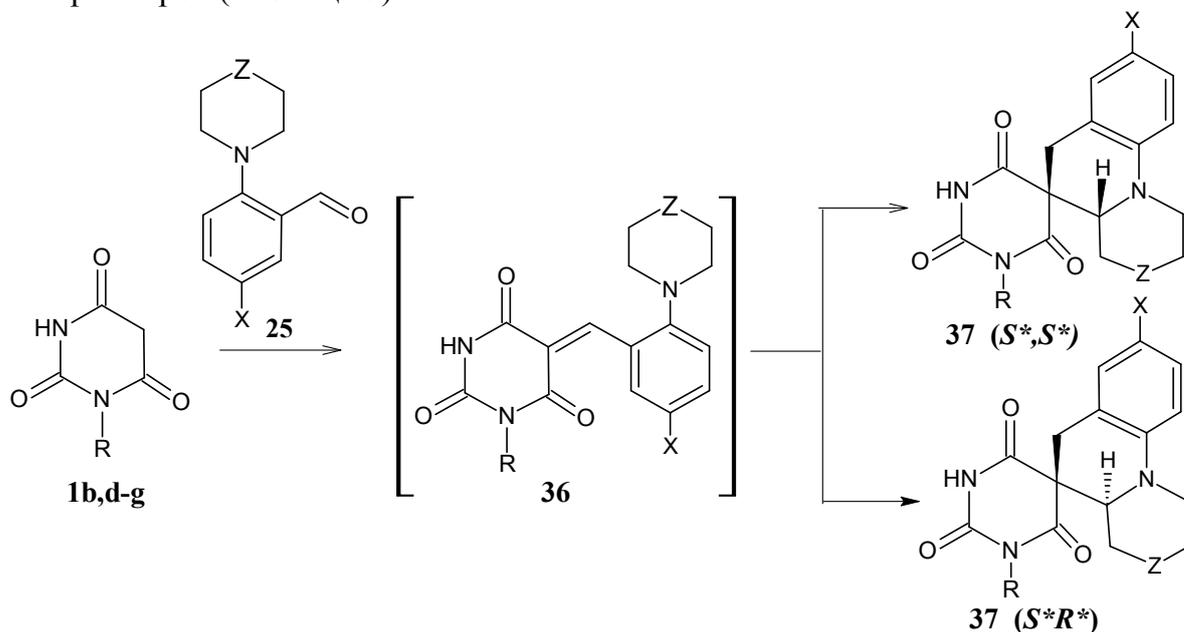


Схема 10 – Стереонаправленный синтез 5,5-спиробарбитуратов **37**

Таблица 3 – Структура и диастереомерный выход спиробарбитуратов **37** (Схема 10)

№	R	X	Z	Общий выход, %	$S^*,S^*/R^*,S^*$, %/ %
37b	Me	H	O	84	89 / 11
37c	Me	NO ₂	-	84	57 / 43
37d	Me	NO ₂	CH ₂	71	100 / 0
37e	Me	NO ₂	NMe	82	54 / 46
37f	Me	NO ₂	O	96	50 / 50
37g	Me	H	NPh	87	90 / 10
37h	<i>t</i> -Bu	H	CH ₂ CH ₂	83	100 / 0
37i	<i>t</i> -Bu	H	O	79	100 / 0
37j	<i>t</i> -Bu	NO ₂	-	80	78 / 22
37k	<i>t</i> -Bu	NO ₂	CH ₂	83	100 / 0
37l	<i>t</i> -Bu	NO ₂	NMe	65	100 / 0
37m	<i>t</i> -Bu	NO ₂	O	95	70 / 30
37o	CH ₂ Ph	H	O	75	80 / 20
36r	CH ₂ Ph	NO ₂	O	90	52 / 48
37s	<i>n</i> -Bu	H	O	84	90 / 10
37v	<i>n</i> -Bu	NO ₂	O	84	56 / 44

Соотношения диастереомеров установлены методом ¹H ЯМР, конфигурация доминирующих изомеров выборочно подтверждена РСА (Рисунок 5).

Тенденция к преимущественному образованию S^*,S^* -диастереомеров спиробарбитуратов **37** связана с тонкой структурой субстратов Кнёвенагеля **36**. Методом РСА в соединении **36** и его аналогах были выявлены тесные

внутримолекулярные С-Н...π контакты (Рисунок 5), фиксирующие конформацию, в которой циклоалкиламиногруппа сближена с пиримидиновой NH группой.

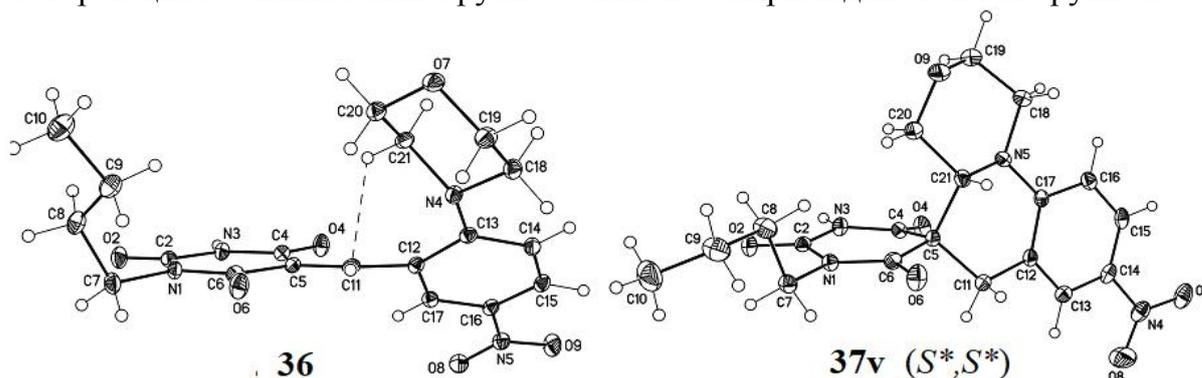


Рисунок 5 – ORTEP структуры субстрата **36v** и продукта его циклизации

Соответствующая взаимная ориентация данных групп наблюдается и в доминирующем S^*,S^* -продукте **37v** (Схема 11). Таким образом, исходная конформация молекулы **36** предрасполагает к образованию именно S^*,S^* -, а не S^*,R^* -диастереомера **37v**.

Аналогичные стереохимические закономерности были отмечены и в случае 1-*t*-бутилбарбитурата **36m**, циклизующегося в продукт **37m** с диастереомерным соотношением 2/1 в пользу S^*,S^* -изомера (Таблица 3). В растворах субстрата **36m** преобладал *E*-конформер (65%), который, очевидно, циклизовался в S^*,S^* -спиропроизводное **37m**, а минорный (35%) *Z*-изомер субстрата **36m** давал продукт с S^*,R^* -конфигурацией (Схема 11).

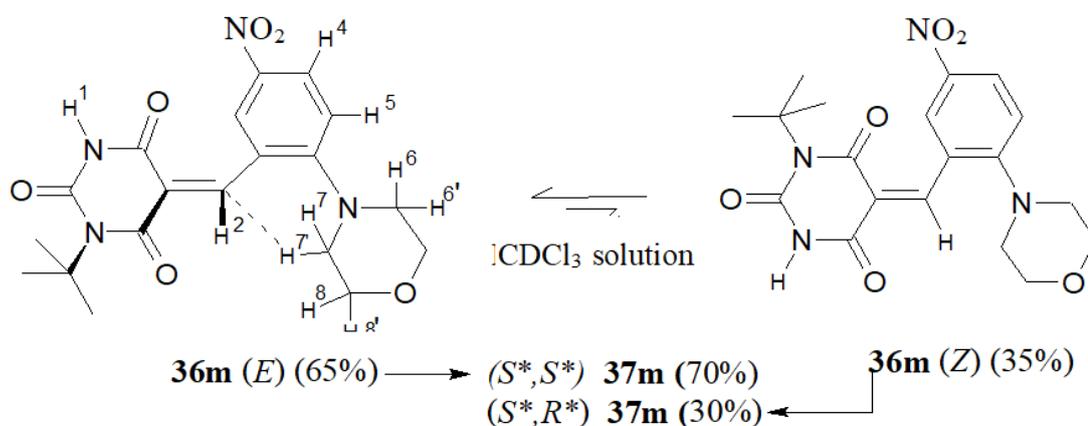


Схема 11 – Конформеры субстрата **36m** и их спироциклиация в **37m**

По-видимому, нарушение пространственной ориентации субстратов **36** в растворе может быть причиной снижения стереоселективности Т-реакции. Но как мы обнаружили, Т-реакции способны протекать не только в растворах, но и в твердой фазе, что дало уникальные возможности для управления стереохимией подобных процессов. Так, если перегруппировка 1-метил-(5-нитро-(2-*N*-морфолинилбензилиден)барбитуровой кислоты **36f** в растворах протекала нестереоселективно (Таблица 3), то нагревание сухого субстрата **36f** в привело к продукту **37f** с доминированием S^*,S^* -диастереомера (76%).

Еще более селективно протекали перегруппировки производных **36** в системе субстрат-вода в условиях гетерофазного катализа, приводя к практически чистым S^*,S^* -диастереомерам **37** (Схема 12 и Таблица 4).

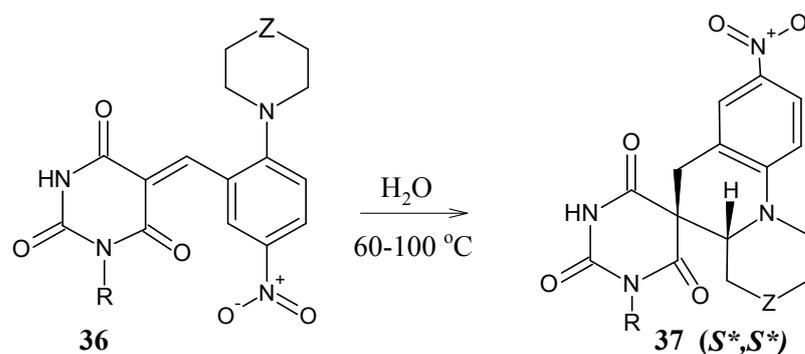


Схема 12 – Стереонаправленные Т-реакции 1-алкилбарбитуратов

Таблица 4 – Стеремерное соотношение спиробарбитуратов **37**, полученных в условиях гетерофазного катализа

Субстрат			Температура реакции, °С	Продукт реакции		
№	R	X		№	Общий выход, %	S^*S^*/R^*S^* , %/%
36f	Me	O	100	37f	99	100 / 0
36v	<i>n</i> -Bu	O	60-100	37v	99	99 / 1
36r	CH ₂ Ph	O	60-100	37r	96	94 / 6
36w	Me	S	100	37w	98	95 / 5
36x	Et	O	100	37x	98	98 / 2
36y	<i>n</i> -Pr	O	100	37y	98	93 / 7
36aa	Аллил	O	100	37aa	98	96 / 4
36bb	<i>i</i> -Pr	O	60-100	37 bb	94	90 / 10
36cc	CH ₂ CH ₂ Ph	O	60-100	37cc	97	96 / 4

Стереоселективность твердофазной Т-реакции объясняется тем, что молекулы субстрата **36** в кристаллах конформационно зафиксированы. Роль воды, как гетерофазного катализатора, заключается в снижении активационного барьера реакции за счет сольватации цвиттер-ионного интермедиата на поверхности кристаллов субстрата. Отметим, что это первый пример, когда стереохимический результат Т-реакции удалось изменить под влиянием внешних условий.

В Разделе 2.1.4 рассмотрены Т-реакции асимметричных азотистых оснований.

Т-Реакции барбитуровых кислот оказались эффективным инструментом для 1,2-аннелирования циклических аминогрупп, что открывает возможности для синтеза большого разнообразия новых гетероциклических систем. Неэквивалентные алкиламиногруппы, как правило, реагируют региоселективно, в зависимости от электронного окружения. Предпочтительными донорами гидрида являются NCH группы с более высокой электронной плотностью на атоме азота. Третичные алкиламиногруппы (NCHR) реагируют охотнее, чем вторичные (NCH₂), однако если группа NCHR включена в каркас (как в соединении **42**), то она не реакционноспособна. Общие закономерности таких реакций иллюстрированы примерами, приведенными на Схеме 13. В случае, когда в исходном субстрате имеется центр асимметрии, реакции протекают диастереоселективно, спироциклические производные **41** были получены в виде чистых R^*,S^* -диастереомеров, а производные **43** (при R = H, R¹ = *i*-Pr, *t*-Bu) – в виде R^*,R^*,S^* -диастереомеров.

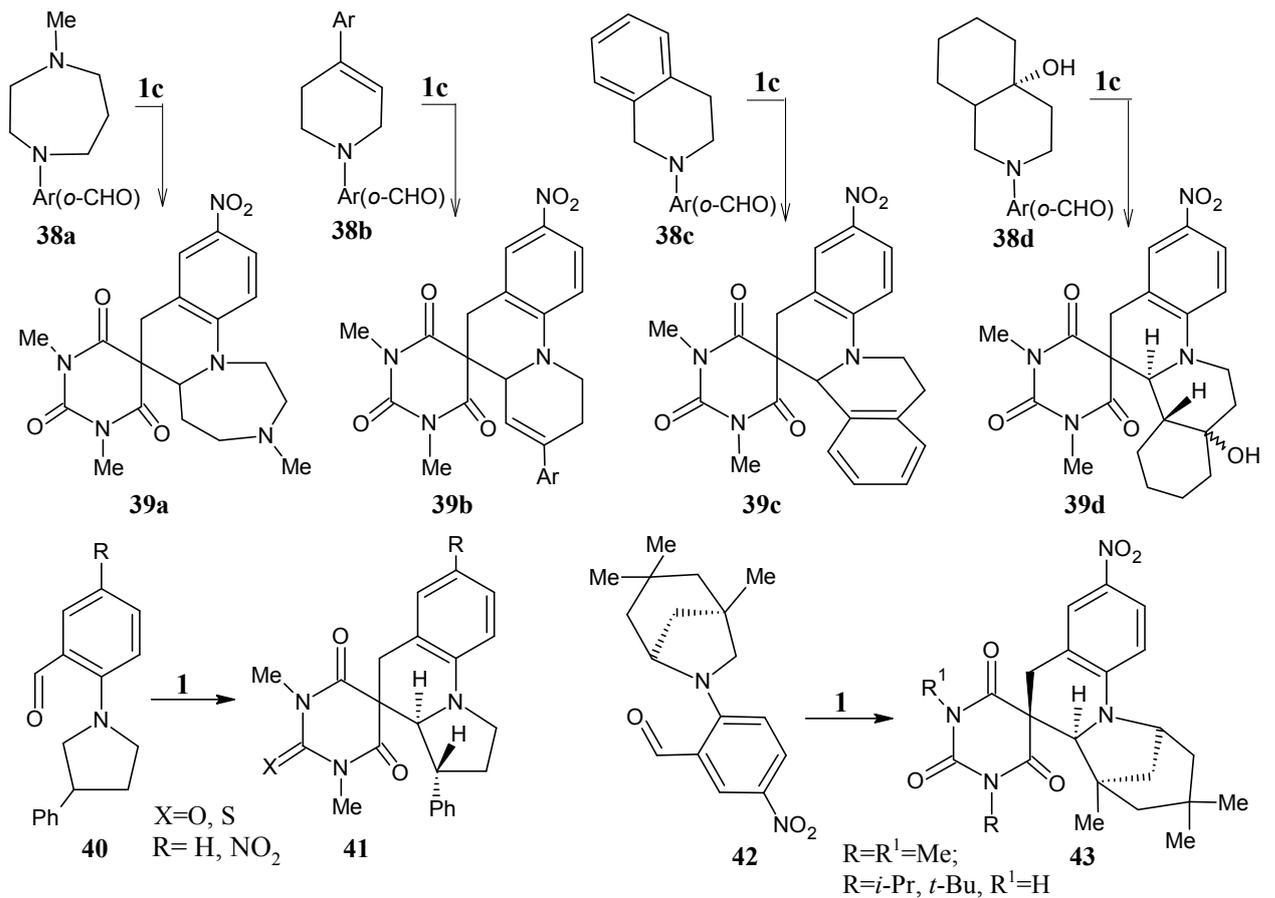


Схема 13 –Т-реакции с участием асимметричных алкиламиногрупп

Стереоселективность и мягкость протекания Т-реакций барбитуровых кислот дает уникальные возможности для химии алкалоидов. Из природного *R,S*-цитизина **44** и 2-фтор-5-нитробензальдегида мы синтезировали альдегид **45**, который конденсировали с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой **1c**, и выделенный субстрат **46** циклизовали в системы с фрагментом алкалоида анагирина. Циклизация в субстрате **46** протекала по двум альтернативным направлениям, где группа CH_2^{15} была примерно в 2 раза активнее, чем CH_2^{25} . В каждом случае формировался новый центр асимметрии (C^7), поэтому конечные спирогетероциклы получались в виде диастереомерных пар **47a,b** и **48a,b** (Схема 14). Варьируя условия изомеризации субстрата **46**, мы разработали препаративные методы синтеза энантиомерно чистых производных **47** и **48**. Так, в растворе хлороформа получались только изомеры **47b** и **48b**, а в гетерофазных условиях – напротив, только изомеры **47a** и **48a** (Таблица 5). Мы установили, что циклизация субстрата **46** вначале приводила к изомерам **47b** и **48b**, которые в протондонорных средах инвертировались в термодинамически более стабильные изомеры **47a** и **48a**. Интересно отметить, что повышенная стабильность спиробарбитуратов **47a** и **48a** была связана с внутримолекулярным стекинггом, о чем свидетельствовали данные РСА (Рисунок 6).

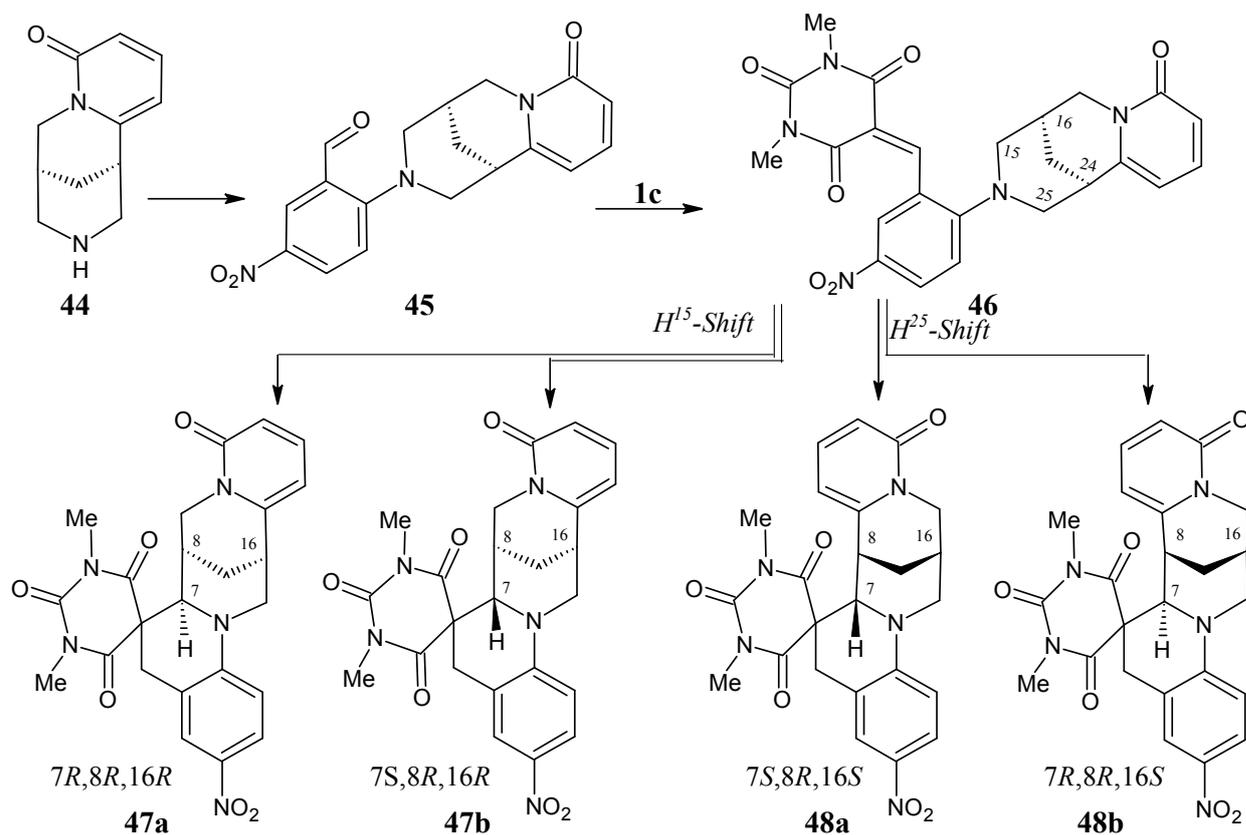


Схема 14 –Т-реакции с участием асимметричных алкиламиногрупп

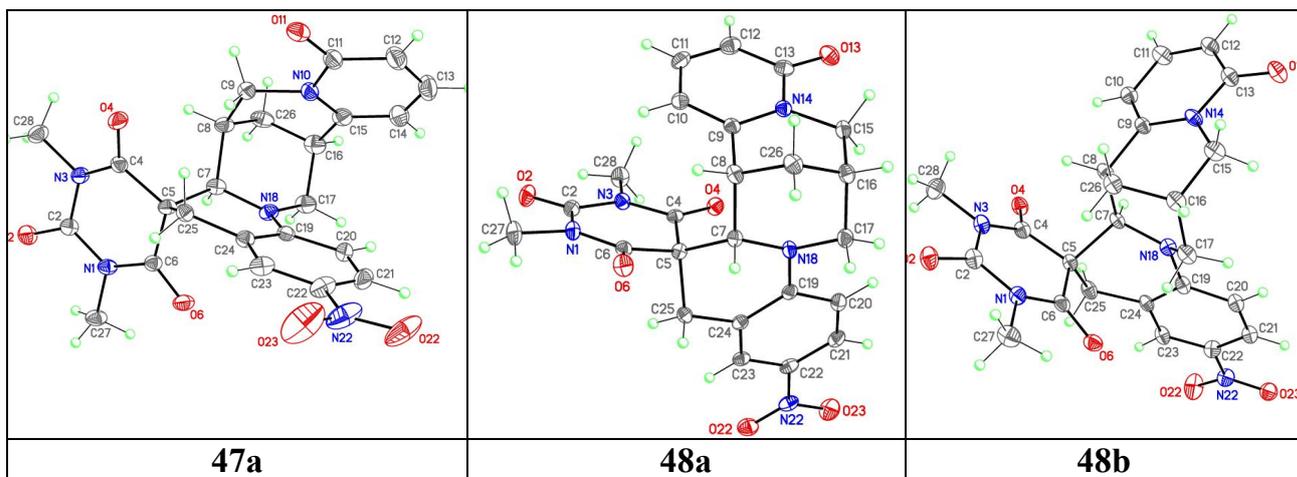


Рисунок 8 – ORTEP структура соединений 47a, 48a и 48b

Таблица 5 – Условия изомеризации субстрата 46 и выход производных 47, 48

Условия реакции			Относительный выход, %				Региоселективность, 47 / 48	Стереоселективность, b / a
Растворитель	T, °C	Время, ч	47a	47b	48a	48b		
<i>В растворах (гомогенно)</i>								
CHCl ₃	65	35	< 1	72	< 1	28	72 / 28	100 / 0
CHCl ₃ +AcOH 3%	65	2	14	52	9	25	66 / 34	77 / 23
AcOH	100	0.05	11	53	8	28	64 / 36	81 / 19
AcOH	100	1	46	19	21	14	65 / 35	33 / 67
<i>В гетерофазных условиях</i>								
H ₂ O	100	10	68	0	32	0	68 / 32	0 / 100
H ₂ O + AcOH 3%	100	2	59	0	41	0	59 / 41	0 / 100

Спироциклические производные **47a** и **48a** были использованы нами для синтеза структурных аналогов алкалоидов спартеиновой группы. В условиях обработки метанольным поташом удалось стереоселективно гидролизовать триоксопиримидиновый фрагмент и с отличным выходом синтезировать энантимерно чистые пентациклические кислоты **49** и **51**, а из них, соответственно, аминопроизводные **50** и **52** (схема 15).

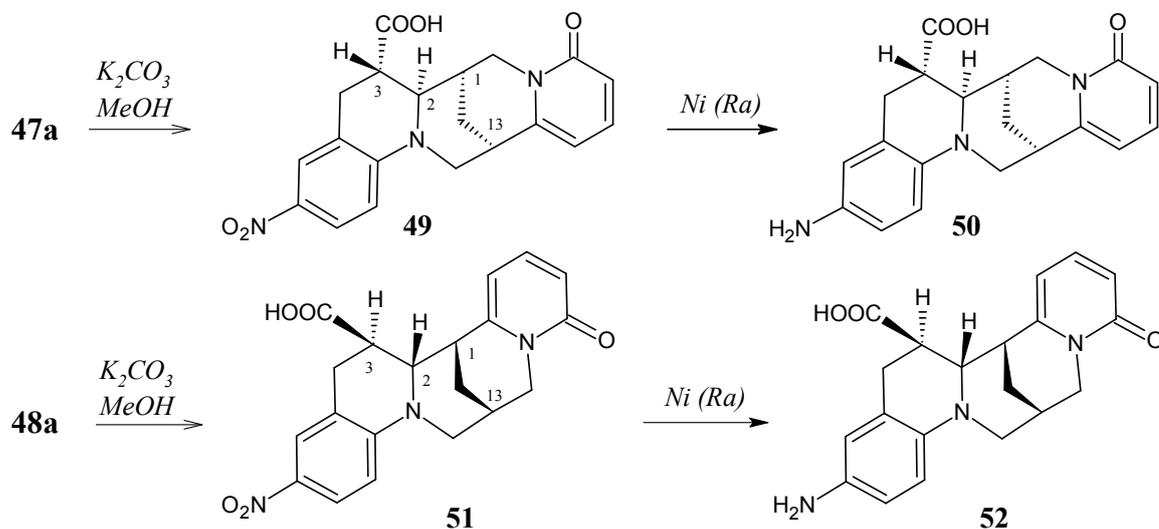


Схема 15 – Синтез алкалоидоподобных систем из спиробарбитуратов **47a** и **48a**

Дальнейшая функционализация полученных скаффолдов **50** и **52** по амино- и карбоксигруппам предоставляет возможности для комбинаторного синтеза алкалоидоподобных веществ с выраженной фармакологической привлекательностью.

По аналогии с цитизином, мы осуществили модификации тетрагидроцитизина **53**, алкалоида рода *Thermopsis*, и получили энантимерно чистые спиропроизводные **55** ($7R,8R,15S,16R$) и **56** ($7S,8R,9R,16S$) (Схема 16).

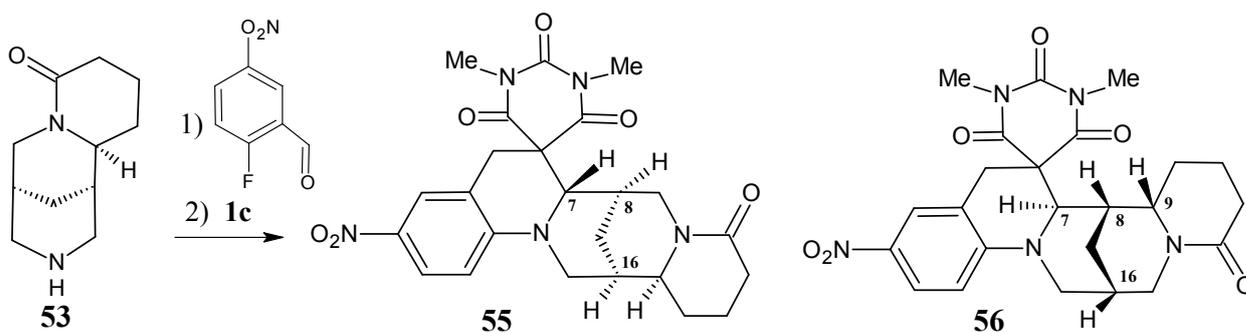


Схема 16 – Синтез хинтризидиновых систем из тетрагидроцитизина

Соединение **55** содержит аннелированный фрагмент алкалоида лупанина, а его региоизомер **56** представляет собой новую хинолизиновую систему. Обе структуры подтверждены методом PCA.

В случае субстрата **58**, полученного *in situ* из алоперина **57** – алкалоида *Sophora alopecuroides* L, гидридный сдвиг сопровождался гидролитическим размыканием пиперидинового цикла с образованием цвиттер-ионной системы **59** (Схема 17). Процесс представляет собой T2-реакцию, которая инициируется в результате отрыва гидрид-иона от вторичной алкиламиногруппы в стерически затрудненном субстрате **58**. Структура **59** подтверждена PCA.

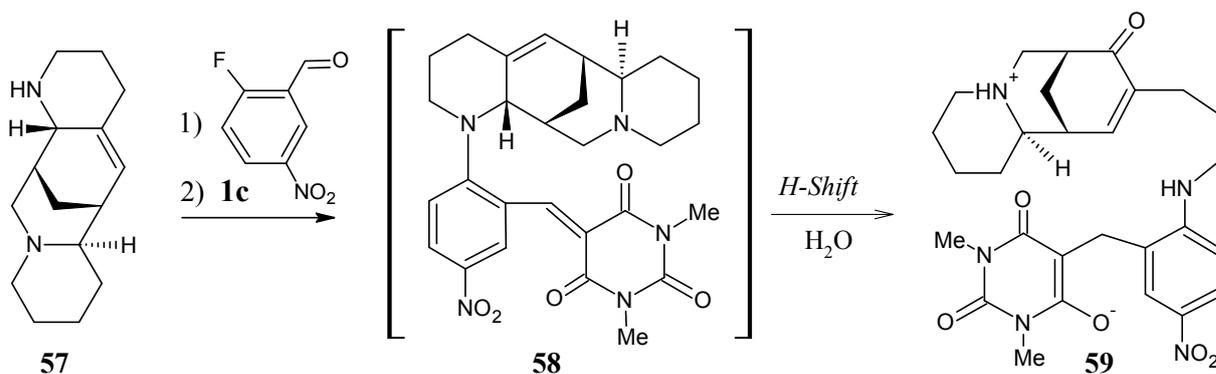


Схема 17 – Т-реакция с участием алкалоида алоперина **57**

Применение Т-реакций для модификации анабазина **60** (алкалоида *Anabasis aphylla* L) и сальсолидина **65** (алкалоида *Salsola Richtreri*) изображено на схемах 18а и 18б.

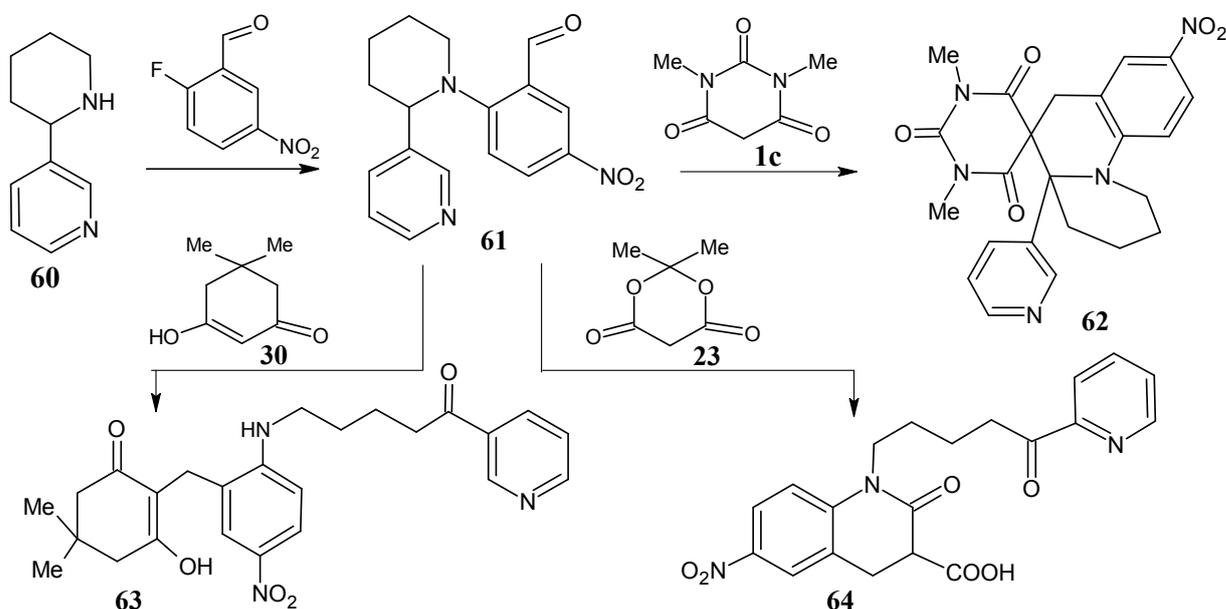


Схема 18а – Т-реакции с участием анабазина **60**

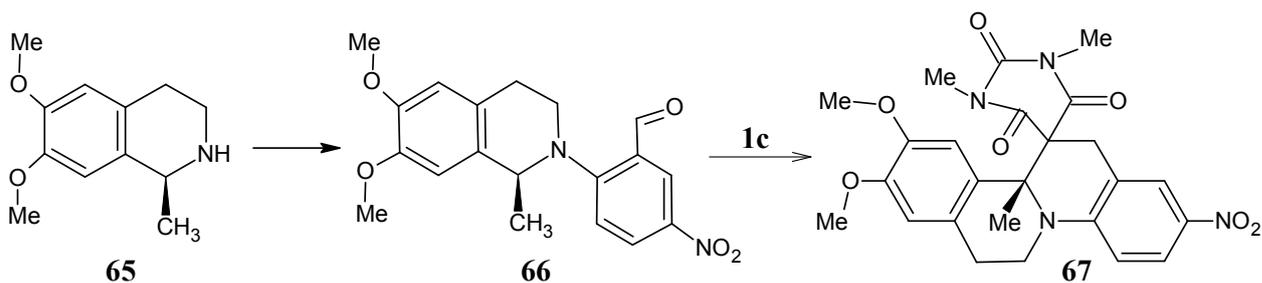


Схема 18б – Т-реакция с участием сальсолидина **60**

Полученные по стандартной схеме аминокальдегиды **61** и **66**, при взаимодействии с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой **1c** стереоселективно циклизовались *in situ* по механизму Т-реакции в соответствующие продукты **62** и **67**. В отличие от кислот **1**, другие метилен-активные соединения – димедон **30** и кислота Мельдрума **23**, с альдегидом **61** вступали в Т2-реакцию, образуя продукты рециклизации **63** и **64**. (Схема 18).

В Разделе 2.1.5 рассмотрены Т-реакции, протекающие в результате отрыва гидрид-иона от алкоксигруппы. Аномальная электроноакцепторная способность

двойной $C^5=C^6$ связи в 5-арилиденбарбитуратах позволяет вовлекать в реакции гидридного сдвига не только алкиламиногруппы, но и алкоксигруппы, (схема 19).

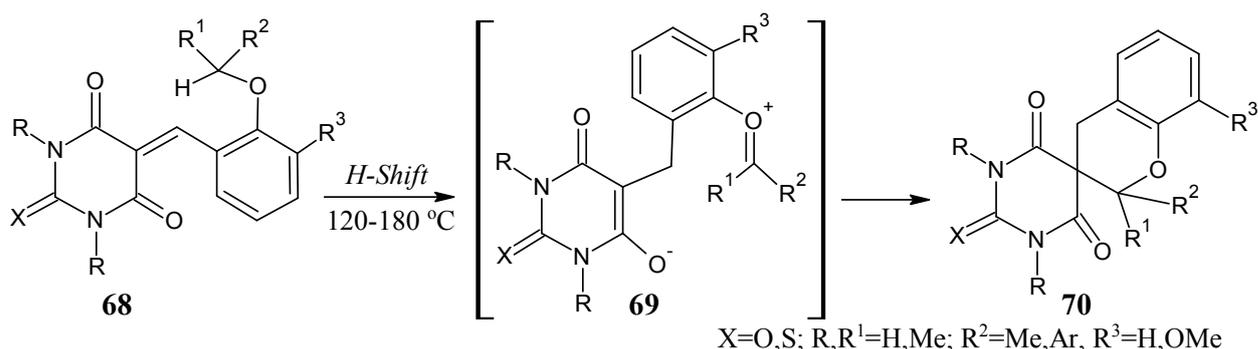


Схема 19 – Т-реакция 5-(2-алкоксибензилиден) барбитуратов **68**

Мы обнаружили, что 5-(2-алкоксибензилиден) барбитураты **68**, получаемые из барбитуровых кислот и 2-алкоксибензальдегидов, в условиях нагревания циклизируются в спиро-производные хромонового ряда **70**. Циклизация, очевидно, протекает через цвиттер-ионный интермедиат **69** (схема 19).

Реакционная способность субстратов **68** коррелирует со способностью заместителей стабилизировать интермедиат **69**. Так, незамещенные производные **68** (при $R=H$, $X=O$) циклизовались в 2-3 раза быстрее соответствующих 1,3-диметилпроизводных **68** ($R=Me$), но уступали на порядок по активности своим 2-тиоаналогам **68** ($R=H$, $X=S$). Данную зависимость можно объяснить кислотностью в ряду производных **1** (pK_a 4.01 у барбитуровой, pK_a 4.72 у 1,3-диметилбарбитуровой и pK_a 2.20 у 2-тиобарбитуровой кислоты), так как устойчивость интермедиата **69** связана с кислотностью 2,4,6-триоксопиримидинового фрагмента. Вторичная алкоксигруппа в субстратах **68** (при $R^1=R^2=Me$) вступала в реакцию охотнее первичных ($R^1=H$, $R^2=алкил, Ph$), а метоксигруппа ($R^1=R^2=H$) была не активна. Отмеченные закономерности «структура-реакционная способность» в ряду алкоксигрупп аналогичны рассмотренным для алкиламиногрупп, что позволяет отнести их к общему типу реакций гидридного сдвига.

В Разделе 2.1.6 рассмотрено взаимодействие барбитуровых кислот с циклическими азометинами. Барбитуровые кислоты легко присоединяются по двойной $C=N$ связи производных 3,4-дигидроизохинолина **71**, образуя 5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровые кислоты **72** (Схема 20). Структура этих стабильных цвиттер-ионных аддуктов была нами подробно изучена методами ЯМР и РСА. Для синтеза производных **72** мы использовали разнообразные субстраты **71**, в том числе дегидрогелиамин ($R^1=H$, $R^2=R^3=R^4=OCH_3$), котарнин ($(R^1=CH_3, R^2=OCH_3, R^3+R^4=OCH_2O)$), гидрастинин ($(R^1=CH_3, R^2=H, R^3+R^4=OCH_2O)$), и другие изохинолиновые алкалоиды. В жестких условиях (диметилацетамид, 160 °С) аддукты **72** вступают в сложный многоступенчатый процесс, в результате которого, в зависимости от условий, образуются весьма неожиданные продукты – спироциклические СН-кислоты **77**, или тетрациклическая система **76**, механизм образования которых изображен ниже. На ключевой стадии аддукт **72** рециклизуется в 5-арилиденбарбитурат **73**, который претерпевает внутримолекулярный гидридный сдвиг, образуя азометиновый интермедиат **74**, с последующей немедленной циклизацией в спиро-аминопроизводное **75**. Производное **75** является прекурсором для образования конечных продуктов **76** и

77. В условиях избытка исходной СН-кислоты прекурсор **75** алкилирует барбитурат-анион, элиминируя метиламин и образуя спироциклический продукт **77** (Схема 20).

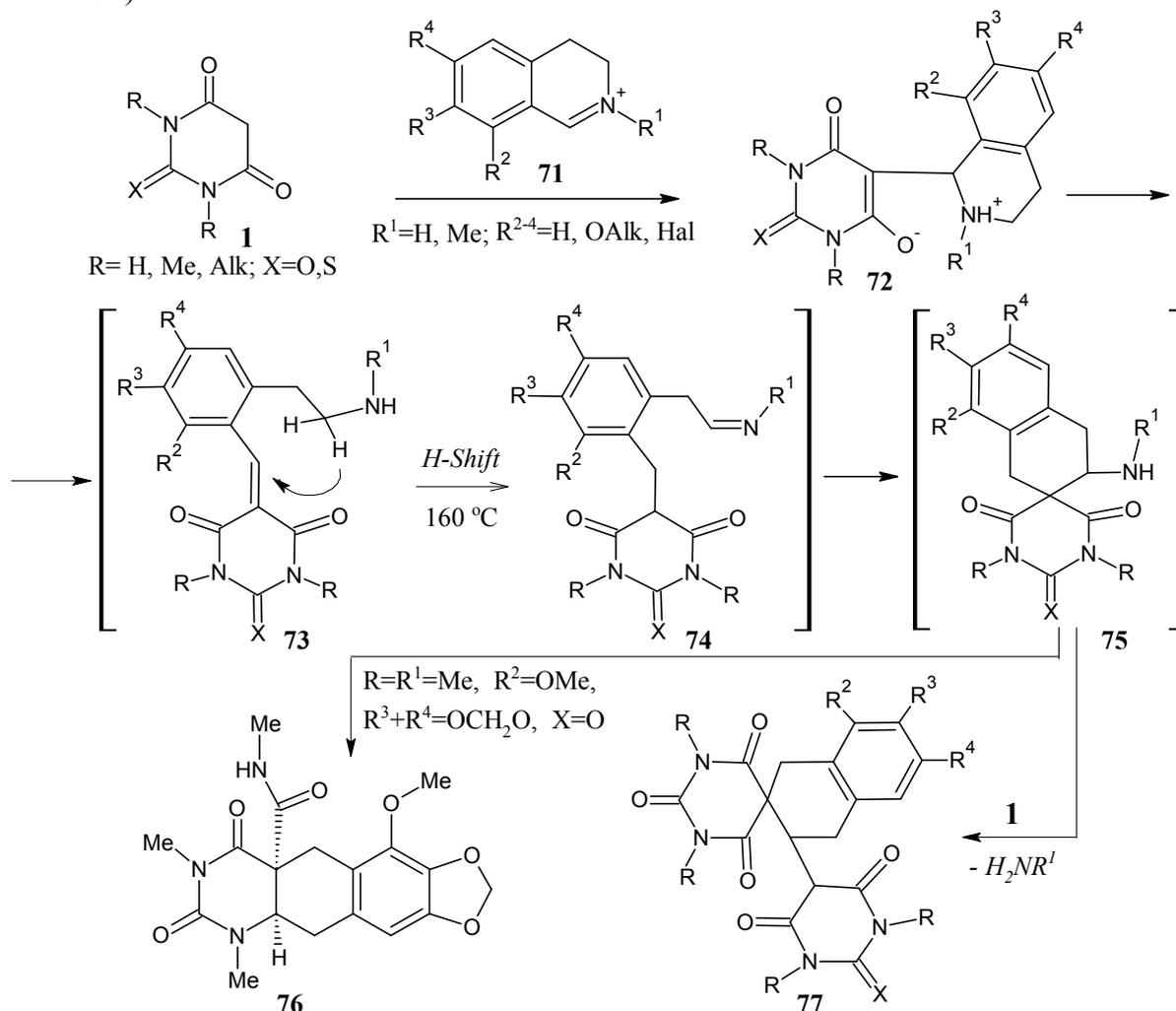


Схема 20 – Перегруппировки 5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуратов **71**

Если процесс проводится без растворителя, продуктом является тетрациклическое соединение **76** ($R^1 = R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{OCH}_3$, $R^3 + R^4 = \text{OCH}_2\text{O}$), образующееся, очевидно, в результате оригинальной перегруппировки промежуточного аминопроизводного **75**. Структуры продуктов **76** и **77** были доказаны РСА. Производные **77** представляют собой группу необычно сильных СН-кислот (рКа 1.60), склонных к внутримолекулярному стекингу и образующих с органическими основаниями своеобразные комплексы по типу сэндвичевых.

Полученные результаты свидетельствуют об обнаружении новой Т-реакции, особенностью которой является формирование карбоциклической, а не азагетероциклической системы. Также, это первый пример Т-реакции, инициируемой отрывом гидрид-иона не от третичного, а от вторичного или даже первичного алкиламина, в зависимости от заместителя R^1 в субстрате **73**.

Присоединение метилен-активных барбитуровых кислот к 3,4-дигидро- β -карболинам **78** приводит к соответствующим аддуктам **79** (схема 21) – структурным аналогам алкалоида анномонтинина из плодов дерева *Annona Montana*.

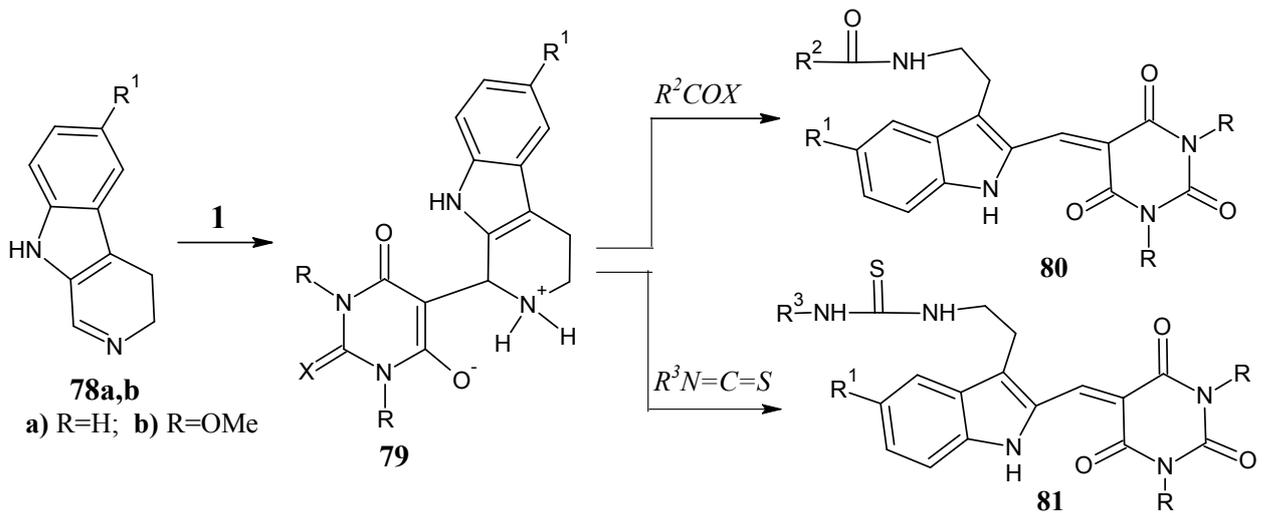


Схема 21 – Присоединение барбитуровых кислот к β -карболинам и рециклизация аддуктов **79**

Как и изохинолиновые аналоги **72**, β -карболиновые аддукты **79** обладают цвиттер-ионным строением, но отличаются большей стабильностью и не вступают в реакции гидридного сдвига. Аддукты **79** под действием электрофильных реагентов (ангидридов кислот, изотиоцианатов) рециклируются с образованием оригинальных производных триптамина **80**, **81** – структурных аналогов мелатонина, природного регулятора циркадных ритмов и сна. (схема 21).

Реакция 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1c** с природными псевдооснованиями – аймалином **82** (алкалоид *R. serpentina*) и панкратином **83** (алкалоид *Amaryllidaceae*), приводит к получению оригинальных цвиттер-ионных систем **84** и **85**, представляющих интерес для биотестирования (Схема 22).

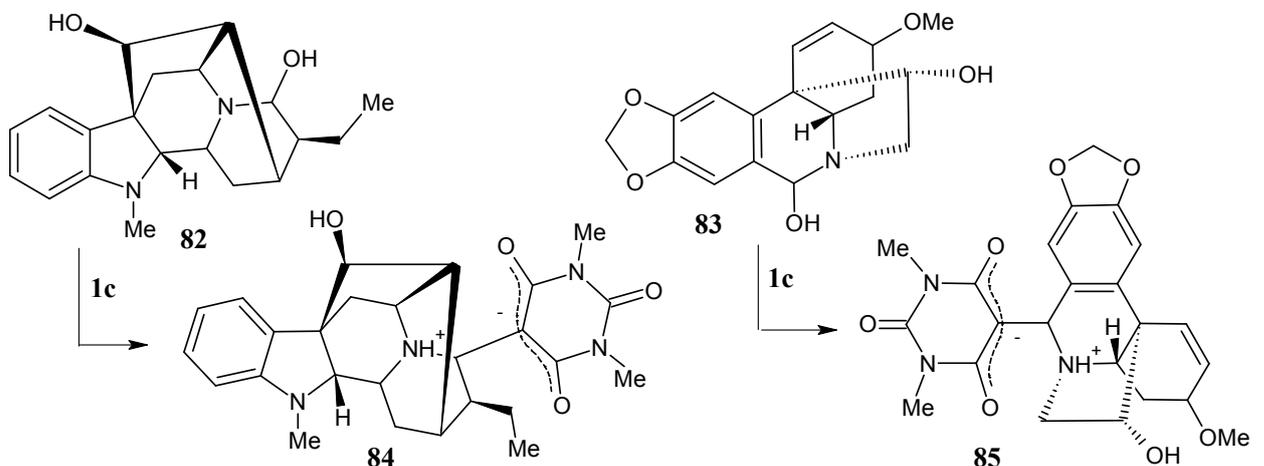


Схема 21 – Взаимодействие барбитуровых кислот с аймалином и панкратином

В Главе 2.2 рассмотрены новые реакции β -дикарбонильном фрагменте барбитуровых кислот.

Раздел 2.2.1. Алкилирование барбитуровых кислот алифатическими аминами. При нагревании триалкиламмониевых солей 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1c** или ее 2-тиоаналога **1i** образуются соответствующая 1,3-диметил-5-алкилбарбитуровая кислота **86** и диалкиламин. Подобная реакция для других классов СН-кислот не известна. Алкилирование, очевидно, протекает по механизму нуклеофильного замещения, где нуклеофилом выступает барбитурат-анион, а уходящей группой – нейтральный диалкиламин (Схема 23 и таблица 6).

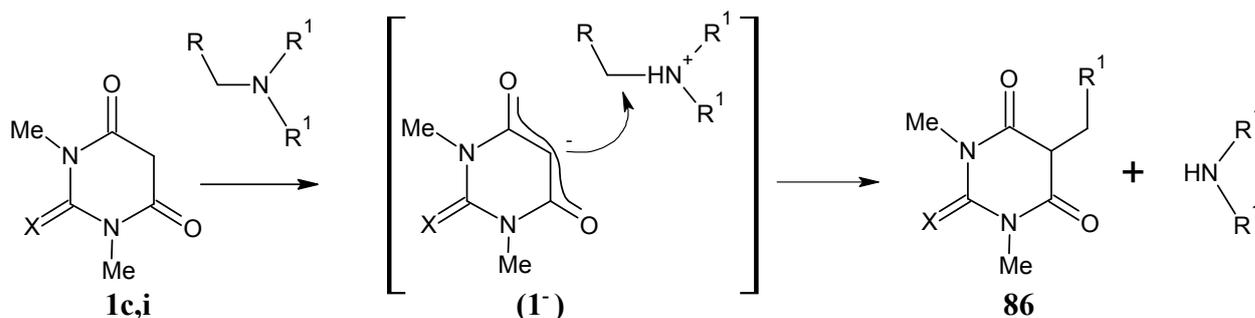


Схема 21 – Алкилирование барбитуровых кислот **1c,i** триалкиламинами

Таблица 6 – Условия алкилирования барбитуровых кислот триалкиламинами

№ п/п	Исходные вещества		Продукт алкилирования		Температура реакции, °С	Выход, %
	СН-Кислота	Амин	X	R ¹		
1	1c	NEt ₃	O	CH ₃	180	91
2	1c	NBu ₃	O	(CH ₂) ₂ CH ₃	180	90
3	1c	N(CH ₂ Ph) ₃	O	Ph	180	93
4	1i	NEt ₃	S	CH ₃	170	79

Интересно отметить, что хотя амины являются крайне плохо уходящими группами, а барбитуровые кислоты – слабыми нуклеофилами, замещение происходит эффективно, что можно объяснить протеканием реакции в тесной ионной паре.

Раздел 2.2.2 Алкилирование барбитуровых кислот ди- и триарилкарбинолами. Алкилирование ароматических соединений диарилкарбинолами в условиях кислотного катализа известно, однако особенность барбитуровых кислот состоит в том, что они способны вступать в подобную реакцию без катализатора, образуя 5-замещенные производные **87** (Схема 24).

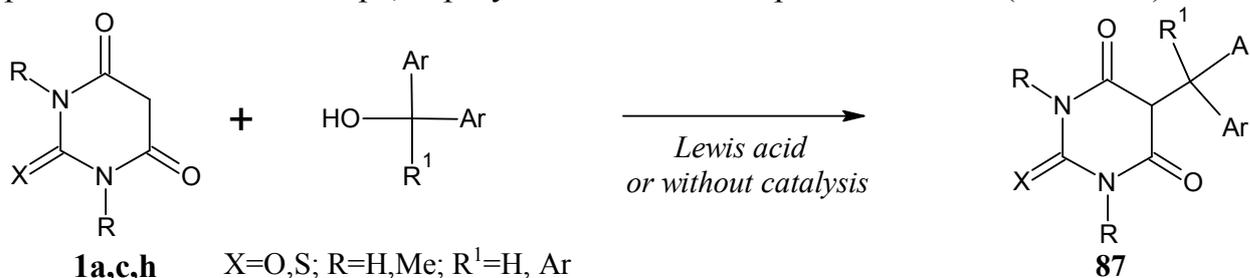


Схема 24 – Алкилирование барбитуровых кислот ди- и триарилкарбинолами

Возможно, барбитуровые кислоты – единственная из известных на настоящий момент группа СН-кислот, способных непосредственно генерировать карбокатионы из диарилкарбинолов и алкилироваться в условиях автокатализа.

Раздел 2.2.3 Восстановление 5-арилиденбарбитуратов (Схема 25).

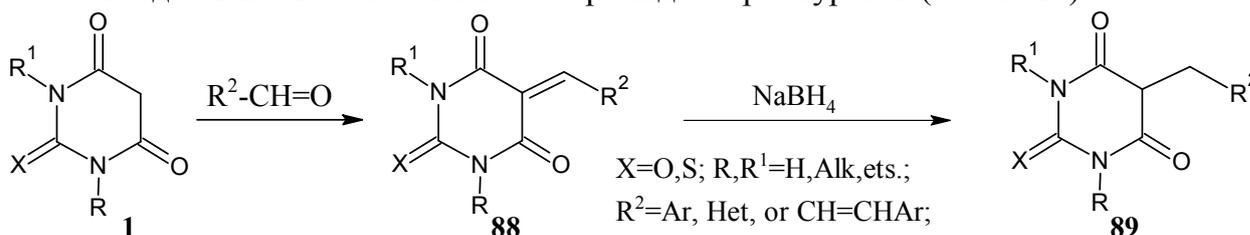


Схема 25 – Восстановление 5-арилиденбарбитуратов боргидридами

Как было обнаружено, активная двойная C=C связь в 5-арилиденбарбитуратах **88** гладко восстанавливается боргидридом натрия водно-органических средах. На этой основе был разработан удобный *one-pot* метод синтеза 5-арилметилбарбитуровых кислот **89**, представляющих ценность как субстраты для дальнейших модификаций.

Раздел 2.2.4. Реакция Манниха 5-алкилбарбитуровых кислот. Аминометилирование 5-моноалкилбарбитуровых кислот **90** позволяет получать 5-аминометилпроизводные **91**, представляющие интерес для биоскрининга (Схема 26).

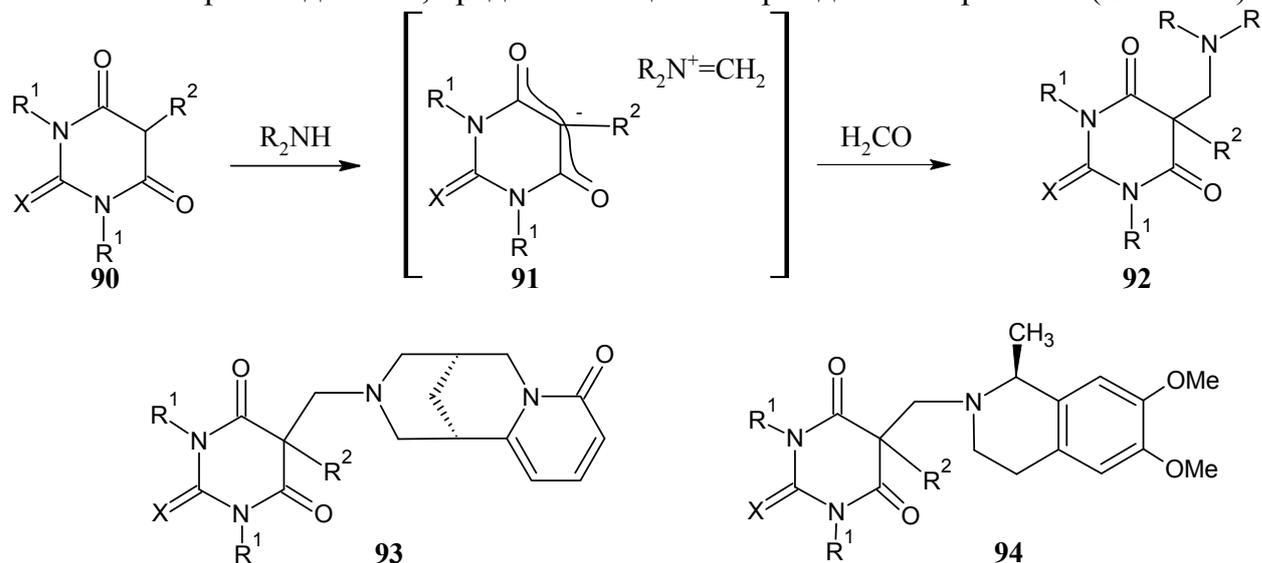


Схема 26 – Реакция Манниха 5-алкилбарбитуровых кислот

Мы показали, что СН-кислоты **90** являются удобными субстратами для реакции Манниха, которая успешно протекает в воде. Высокая активность субстратов **90** позволяет вводить в реакции широкое разнообразие вторичных аминов, включая алкалоиды. Так, на основе цитизина **53** и сальсолидина **62** были получены соответствующие основания Манниха **93** и **94**, обладающие псевдокаркасной структурой типа «скорпион», пример которой представлен на Рисунке 8.

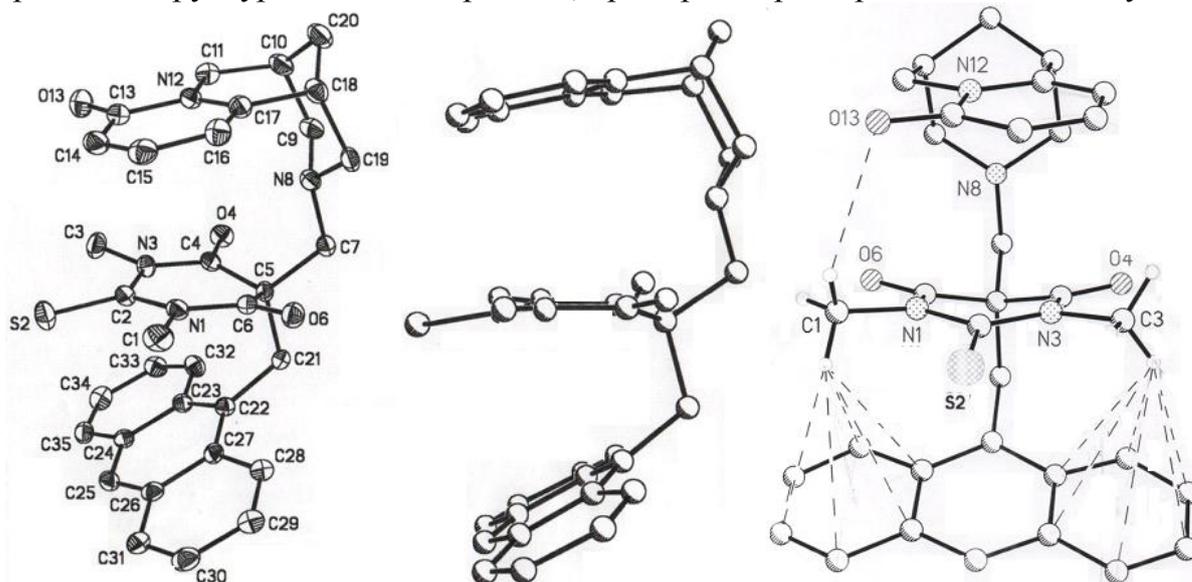


Рисунок 8 – Проекция молекулярной структуры 1,3-диметил-2-тио-5-(9-антриметил)-5-(N-цитизилметил)барбитурата **93**. Пунктирами показаны СН-контакты

Конформация **93** удерживается за счет необычно дальних (за пределами суммы радиусов Ван-дер-Ваальса) внутримолекулярных стекинг-эффектов. Барьер вращения в системах **93** оценивается не менее чем в 15 кКал/моль. Это свидетельствует о дальнем невалентном аттрактивном взаимодействии, проявления которого можно отметить, как одну из специфических особенностей химии барбитуровых кислот. Когда в реакцию с цитизинем вступали 5-алкил-*N*-монозамещенные кислоты **95**, то соответствующие 5-цитизилметилпроизводные **96** получались в виде смеси двух диастереомеров, где доминировали изомеры **96a** с *S*-конфигурацией при асимметрическом атоме C⁵ (схема 27).

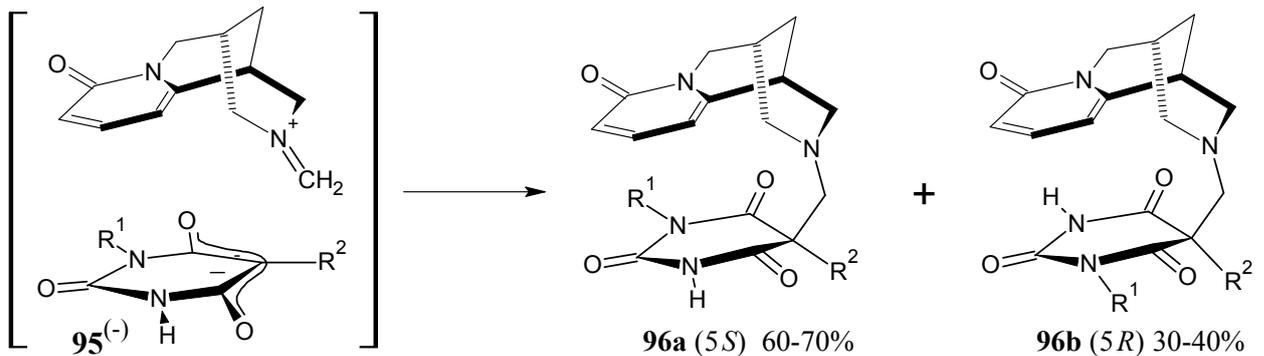


Схема 27 – Реакция Манниха с участием цитизина и 1-алкилбарбитуровых кислот

Возможно, что стереонаправленный характер этой реакции связан с межмолекулярной координацией между цитизиновым и барбитуратным фрагментами за счет дальних стекинг-взаимодействий на ранних стадиях процесса. Если это так, то имеет место редкий случай, когда фактор невалентных взаимодействий существенным образом влияет на результат процесса.

Раздел 2.2.5. Взаимодействие барбитуровых кислот с 2-карбоксивензальдегидами и пиридоксалем. При конденсации метилен-активных кислот **1** с 2-карбоксивензальдегидом **97a** и его природным аналогом – опиановой кислотой **97b** были получены 5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофурил-1')-барбитуровые кислоты **98**, представляющие новую группу таутомерных систем (Схема 28).

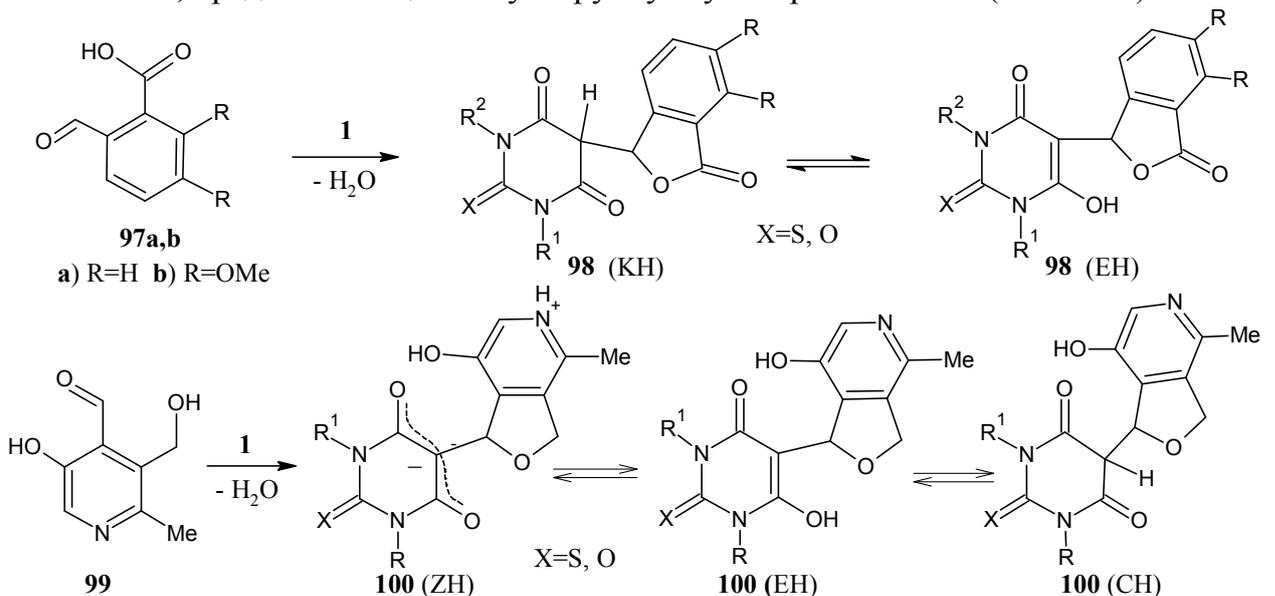


Схема 28 – Взаимодействие кислот **1** с 2-карбоксивензальдегидами и пиридоксалем

Содержание енольной формы (EH) у кислородных производных **98** (при X=O) в ДМСО варьирует от 25% до 73%, а 2-тиоаналоги **98** (при X=S) полностью енолизваны.

Конденсация кислот **1** с пиридоксалем **99** (витамин B₆) сопровождается также замыканием фуранового цикла, приводя к образованию новой таутомерной системы – производным 5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-5-иум-1-ил)-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ола **100** (Схема 28). Продукты **100** в значительной степени существуют в цвиттер-ионной форме (ZH), которая для 2-тиопроизводных (при X=S), по данным РСА и ЯМР, является единственной. Кислородные аналоги **100** (X=O) существуют в виде таутомерных смесей, где ZH форма находится в равновесии с двумя другими – трикарбонильной (CH) и енольной (EH).

Раздел 2.3. Аннелирование барбитуровых кислот через атомы C⁵ и O⁴⁽⁶⁾

Раздел 2.3.1. Синтез производных 5,6-фуро-[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. 5,6-Фуоро[2,3-*d*]пиримидиновые системы образуются из 5-ацилбарбитуровых кислот **101** и диазометана. В этом процессе участвуют две параллельно протекающие реакции – циклоприсоединение и метилирование. (Схема 29).

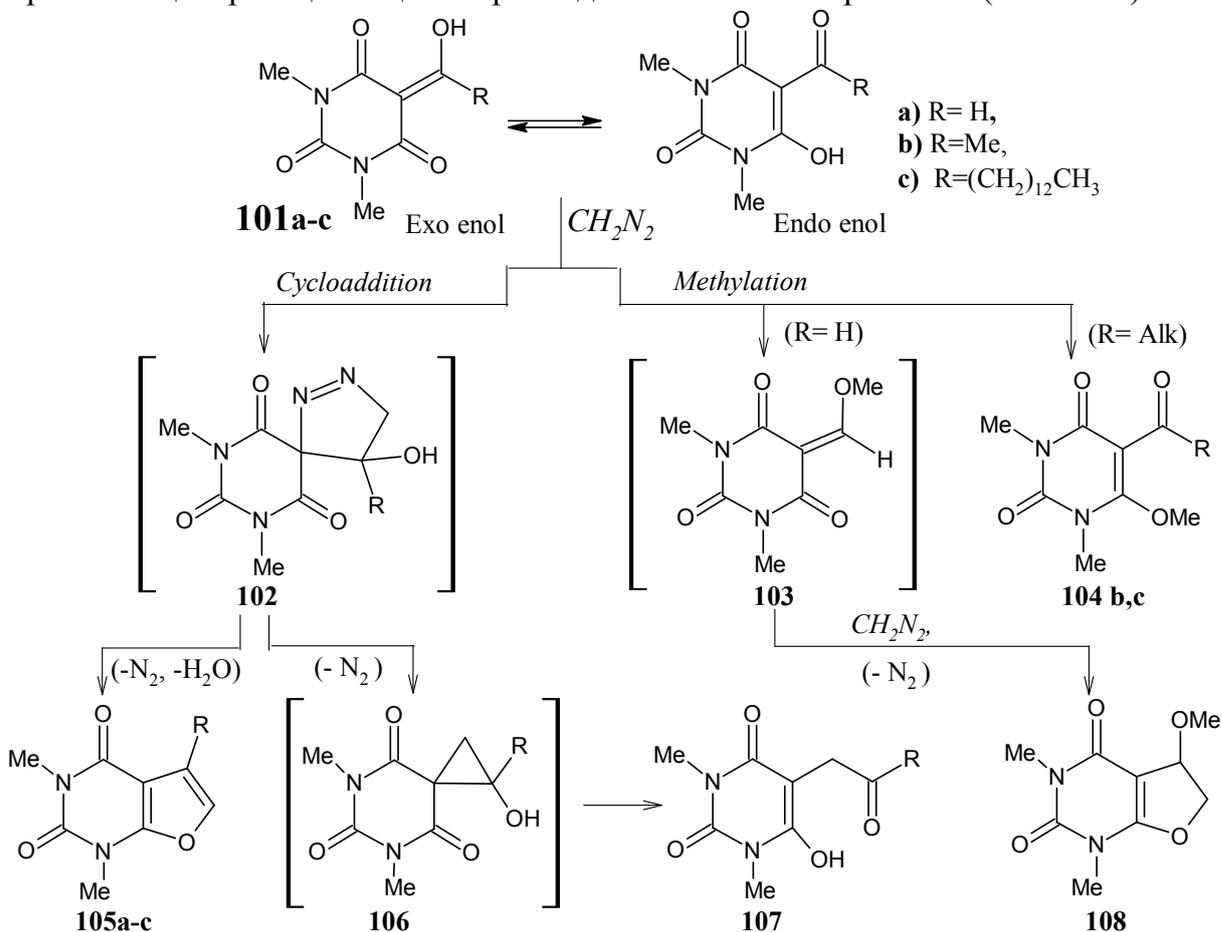


Схема 29 – Реакции 1,3-диметил-5-ацилбарбитуровых кислот **101** с диазометаном

1,3-Диполярное циклоприсоединение CH₂N₂ к активной C⁵=C связи экзо-енолов кислот **101a-c** приводит к неустойчивому пиразолиновому аддукту **102**, который распадается по двум направлениям, образуя 1,3-диметил-5,6-фуоро[2,3-*d*]пиримидины **105a-c**. Вторым продуктом распада **102** является неустойчивый циклопропановый интермедиат **106**, который в свою очередь, изомеризуется в соответствующее 5-ацетонилпроизводное **107**. Параллельно присоединению,

диазометан метилирует кислоты **101a-c** по механизму *SN*-1 типа. Метилирование кислоты **513a** приводит к 7-метоксипроизводному **101a** и далее – к фуropyримидину **108**, а из кислот **101b,c** образуются производные 6-метоксиурацила **104b,c** (схема 29). Наибольший выход фуropyримидиновых продуктов (до 65%) удается получить из 5-формил-1,3-диметилбарбитуровой кислоты **101a**, а из кислот **101b,c** – не более 10-14%.

Нами разработан двухстадийный путь синтеза 6-фуropyrimидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионовых систем **110** на основе алкилирования кислот **1** галоид-ацетофенонами и циклизации 5-фенацилбарбитуровых кислот **109** под действием H_2SO_4 (Схема 30).

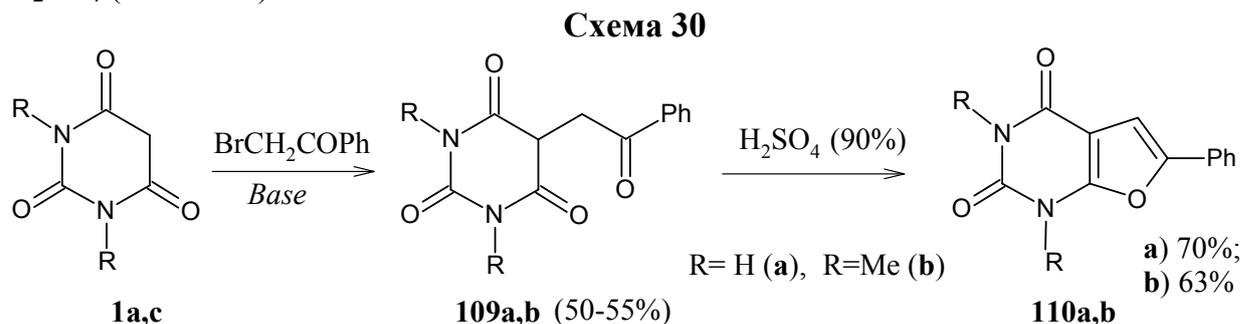


Схема 30 – Синтез 6-фуropyrimидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **110**

Два новых одностадийных способа замыкания фуropyримидиновых систем основаны на взаимодействии барбитуровых кислот с производными дифенилуксусной кислоты. При алкилировании кислоты **1c** эфиром бензиловой кислоты **111** в присутствии BF_3 получен 1,3-диметил-5,5-дифенил-1,5-дигидрофуropyrimидин-2,4,6(3*H*)-трион **113** (схема 31).

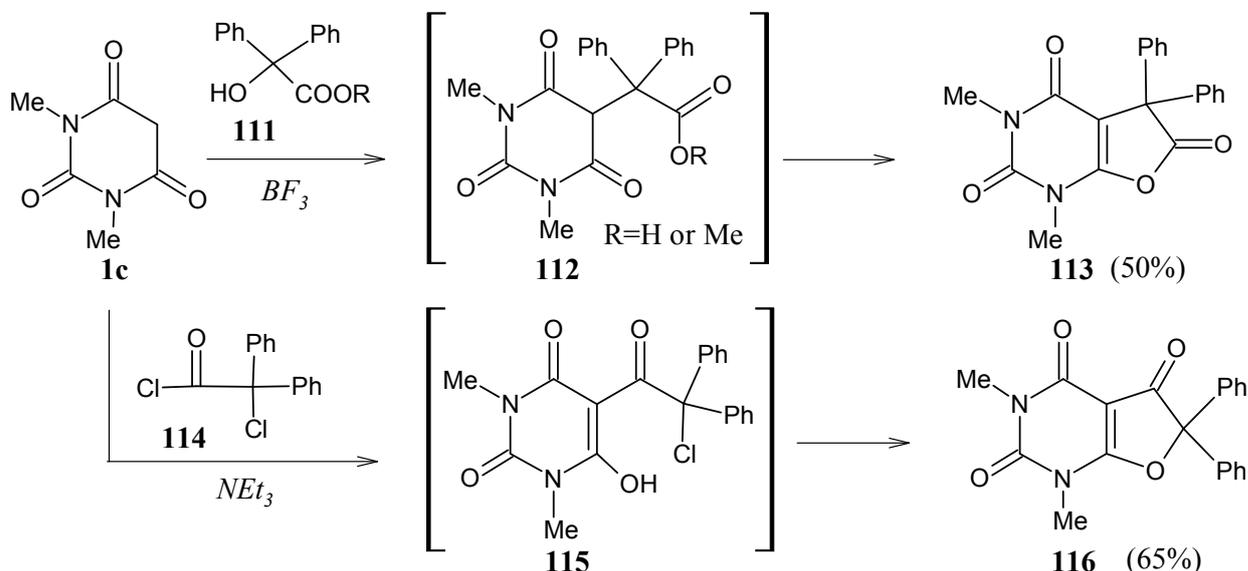


Схема 31 – Синтез 1,3-диметил-6-фуropyrimидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **110**

Другая фуropyримидиновая система **116**, изомерная предыдущей, была получена при ацилировании кислоты **1c** хлорангидридом **114**.

Раздел 2.3.2. Синтез бициклических пирано[2,3-*d*]пиримидиновых систем.

Обнаруженная оригинальная циклизация 5-арилиденбарбитуратов **117** под действием ацетангида открывает путь к синтезу труднодоступной

бициклической системы **119** (Схема 32) Условия реакции и выход продуктов **117** приведены в Таблице 7.

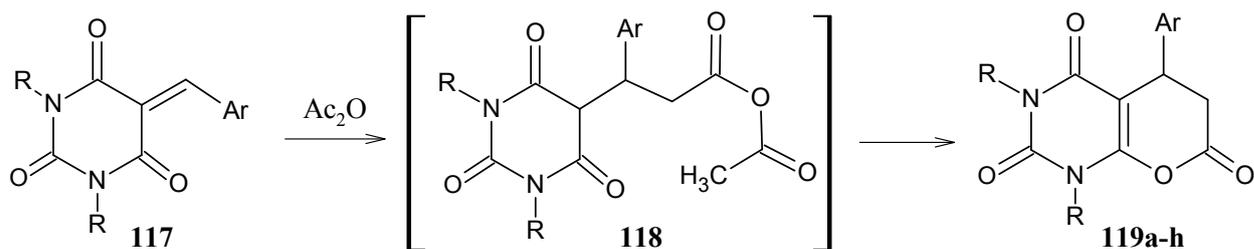


Схема 31 – Синтез 5-арил-5,6-дигидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-4,2,7(1H,3H)-трионов **119**

Таблица 7 – Синтез производных **119a-h** из 5-арилиденбарбитуратов **117**

Продукт, №	R	Ar	Время, ч (условия)	Выход, %
119a	H	Ph	48 (гетерогенно)	88
119b	H	4-Фторфенил	72 (гетерогенно)	83
119c	H	3,4-Диметоксифенил	48 (гетерогенно)	60
119d	H	3,4,5-Триметоксифенил	24 (гетерогенно)	90
119e	H	4-Нитрофенил	24 (гетерогенно)	85
119f	H	2-Бензилоксифенил	16 (гомогенно)	66
119g	Me	Ph	24 (гомогенно)	80
119h	Me	2-Тиенил	190 (гомогенно)	40

Механизм реакции, очевидно, включает присоединение ацетангирида к активной двойной связи $\text{C}^5=\text{CH}$ субстратов **117**, с образованием интермедиата **118** и циклизацией последнего в дигидропирановую систему **119**.

Еще один общий подход к синтезу бициклических пирано[2,3-d]пиримидиновых систем был разработан нами на основе кислотно-катализируемых реакций, в которые вступают 5-монозамещенные барбитуровые кислоты, содержащие радикал неопредельного характера (Схема 33).

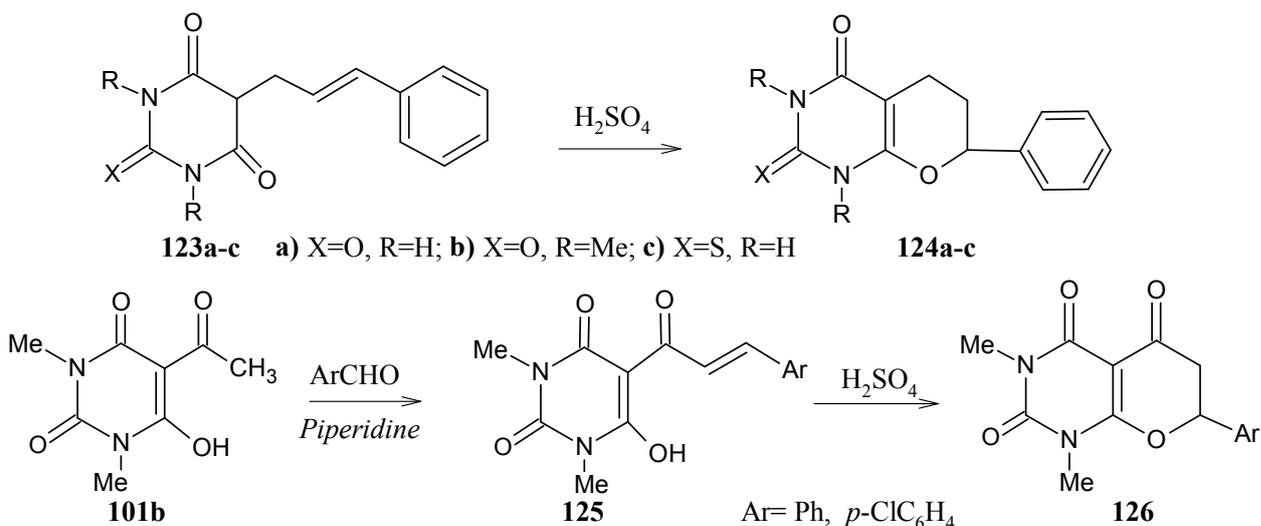


Схема 33 – Синтез 7-арил-1,5,6,7-тетрагидро-2H-пирано[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дионов **124** и **126**

Так, из 5-[3-фенилпроп-2-ен-1-ил]барбитуровых кислот **123** были получены производные **124a-c**. Выходы бициклических продуктов **124a,b** составляли 65-70%, а в случае 2-тиоаналога **124c** – около 50%.

Аналогичный подход использован в двухстадийном синтезе 7-арил-1-5,6,7-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*)-трионов **126** – аза-аналогов флавоноидных веществ (схема 33). Выход производных **126** на стадии циклизации субстратов **125** составляет 40-50%.

Оригинальная борсодержащая бициклическая система **128** была получена в мягких условиях из 1,3-диметил-5-ацилбарбитуровых кислот **127** и трифторида бора (схема 34).

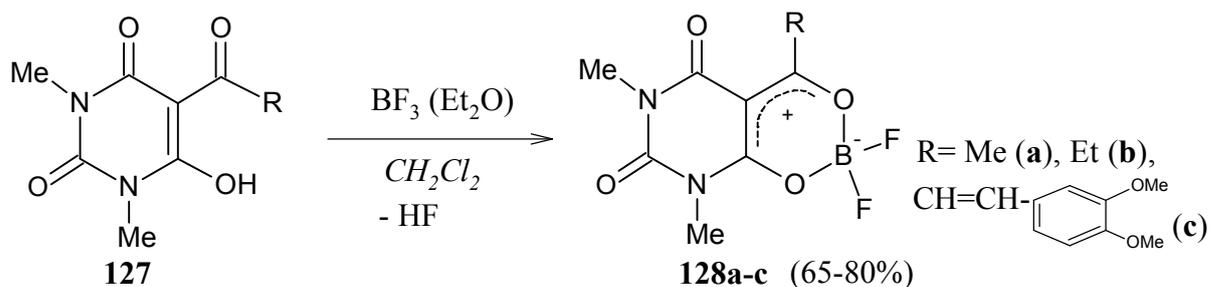


Схема 34 – Синтез производных 2,2-дифтор-6,8-диметил-5,7-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2*H*-2 λ⁴-[1,3,2]диоксбора[4,5-*d*]пиримидин-3-ия **128**.

По результатам исследования РСА было установлено, что шестичленный диоксaborановый цикл в молекуле производного **128a** (Рисунок 9) обладает планарной симметричной структурой, все связи в цикле имеют практически одинаковую кратность, что указывает на наличие псевдоароматической системы.

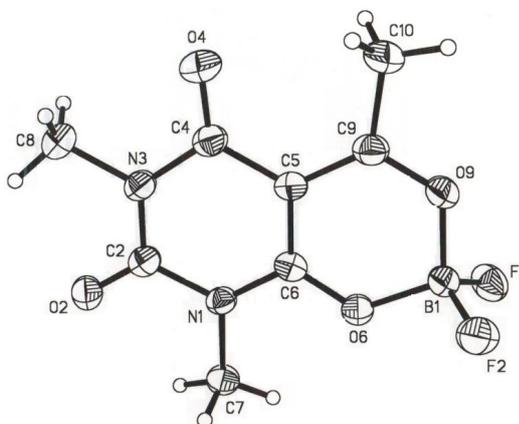


Рисунок 9 – Молекулярная структура соединения **128a**

Раздел 2.3.3. Синтез три- и тетрациклических пирано[2,3-*d*]пиримидиновых систем.

На Схема 35 представлена обнаруженная нами необычная реакция 2-алкилтиобарбитуровых кислот **129**. Сплавление кислот **129** с салициловым альдегидом **130** или его производными с последующей обработкой водой приводит к образованию двух продуктов: трициклического производного 2-(алкилсульфанил)-4*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4,5(3*H*)-диона **136**, в паре с соответствующим 5-(2-гидроксибензил)-2-(алкилсульфанил)-6-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3*H*)-оном **137** (схема 35). Реакция протекает в *one-pot* условиях, общий выход соединений **136** и **137** составляет 60-80%.

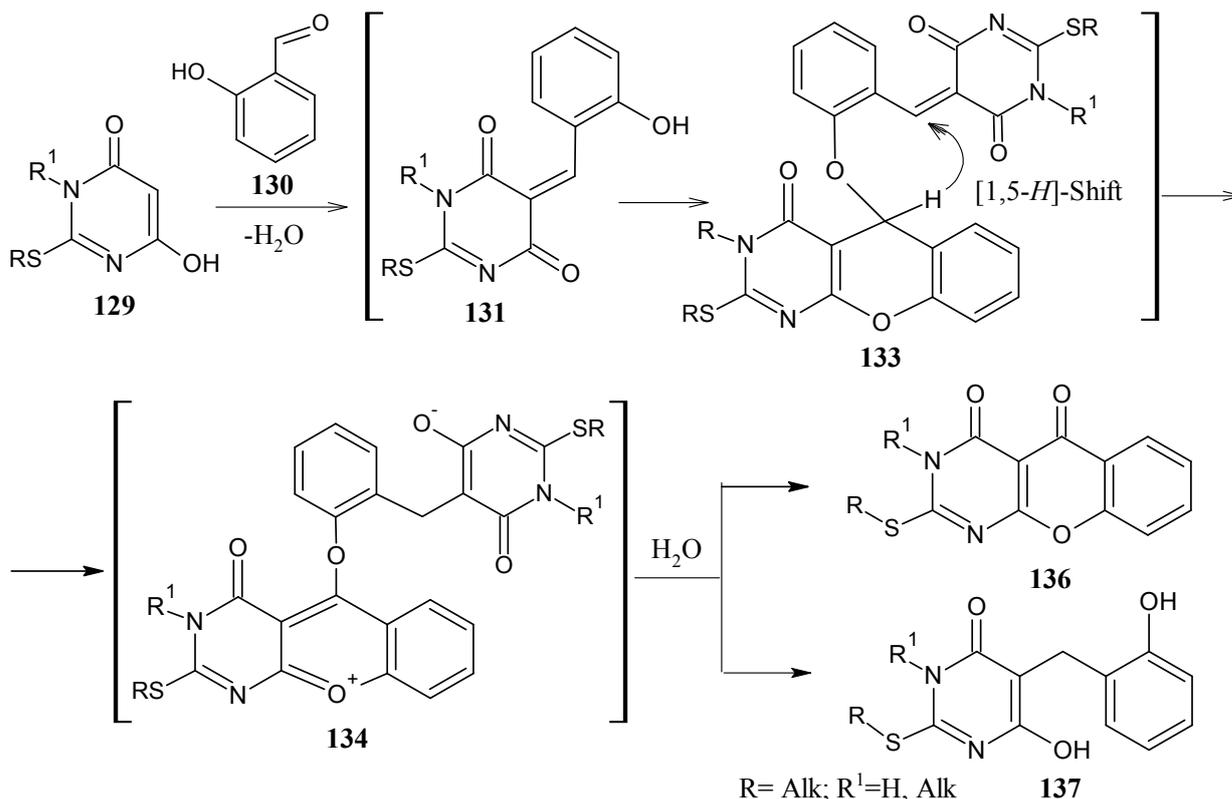


Схема 35 – Взаимодействие 2-алкилтиобарбитуровых кислот **129** с салициловыми альдегидами

Представленная реакция в литературе не описана и не имеет явных аналогов. Механизм образования конечных продуктов **136** и **137** на схеме 35 предполагает на первом этапе конденсацию СН-кислоты **129** с альдегидом **130** с образованием 5-(2-гидроксибензилиден) производного **131**. На следующем этапе производное **131** димеризуется и циклизуется в 4*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин **133**. В полученном субстрате **133** создаются условия для внутримолекулярного гидридного сдвига, приводящего к цвиттер-ионному интермедиату **134**, где положительный заряд стабилизируется за счет образования катиона пириллия. Дальнейший гидролиз смеси приводит к распаду интермедиата **134** на два соединения – **136** и **137**, которые являются конечными продуктами этого мультистадийного процесса.

Еще одним интересным подходом к синтезу 2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидиновых систем является методика на основе реакции внутримолекулярного замещения в 5-(2-галогенобензоил)барбитуровых кислотах **138** (Схема 36). При нагревании 1,3-диметил-5-(2-хлорбензоил)барбитуровой кислоты **138** с отличным выходом образуется трициклическая система **139**.

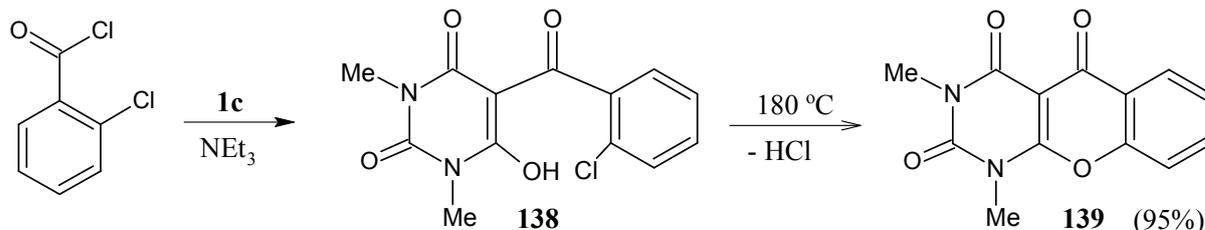


Схема 36 – Синтез 1,3-диметил-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*)-триона

На основе реакций 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** с ароматическими альдегидами нами разработана методика синтеза интересной трициклической

системы **141**. Для этого на первой стадии кислоту **1h** в воде в присутствии основания конденсировали с альдегидом, выделяя соль соответствующего биспроизводного **140** (Схема 37).

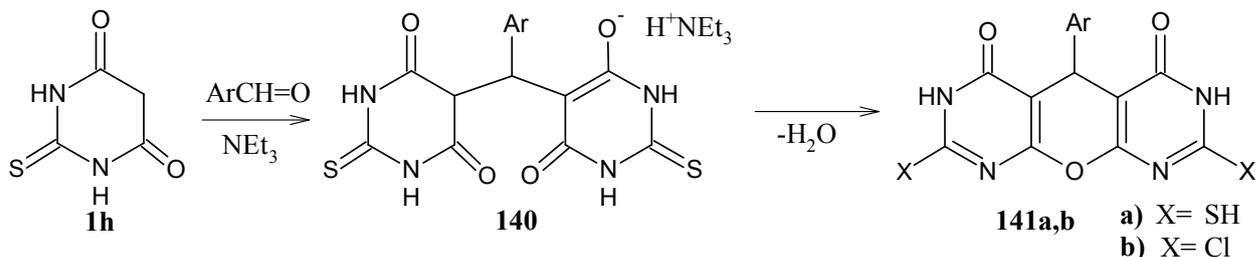


Схема 37 – Синтез 4*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидинов **141**

На второй стадии субстрат **140** циклизовали действием трифторуксусного ангидрида (ТФА), выходы производных **141a** составляли 60-80% (Таблица 8).

Таблица 8 – Синтез производных 4*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидина **141a** и **141b**, циклизацией солей **140** по схеме 37

№ п/п	Циклизующий агент	Продукт реакции		Выход, %	Чистота, %
		Ar	X		
1	ТФА	C ₆ H ₄ NO ₂ - <i>p</i>	SH	84	99
2	ТФА	Ph	SH	75	99
3	ТФА	C ₆ H ₄ F- <i>p</i>	SH	80	99
4	ТФА	C ₆ H ₄ Br- <i>p</i>	SH	82	99
5	ТФА	C ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>	SH	63	96
6	POCl ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ - <i>p</i>	Cl	43	85

Достоинством разработанной методики является высокая чистота получаемых производных **141**, которым посвящено немало публикаций в связи с их интересными противовирусными и антимикробными свойствами. Однако ранее известные методы синтеза соединений этого ряда были весьма ненадежны, что неоднократно приводило к получению других продуктов, ошибочно принимаемых за целевые производные **141**.

Под действием хлорокиси фосфора циклизация солей **140** сопровождается хлорированием тиамидного фрагмента, что позволяет получить труднодоступные 2,8-дихлорпроизводные трициклической системы **141b** (схема 37), обладающие ценными биологическими свойствами. Так, соединение **141b** (шифр V-165) является селективным ингибитором интегразы ВИЧ, включая лекарственно устойчивые штаммы.

Интересная группа пирано-пиримидиновых систем получена на основе реакций Дильса-Альдера, протекающих в условиях конденсации барбитуровых кислот с непредельными альдегидами. Впервые этот подход использовал L.F. Tietze, синтезировав стереомерно чистое производное с 1*H*-изохромено[3,4-*d*]пиримидин-1,3(2*H*)-диона **147a** из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1c** и цитронеллала **145**. В настоящей работе удалось осуществить подобные циклизации с более «капризными» субстратами. Из незамещенной барбитуровой **1a** и 2-тиобарбитуровой кислот **1h** в реакции с цитронеллалем **145** нами были получены диастереомерно чистые трициклические производные **147b** и **147h** с анти-ориентацией протонов при асимметрических атомах углерода C⁹ и C¹⁰ (Схема 38).

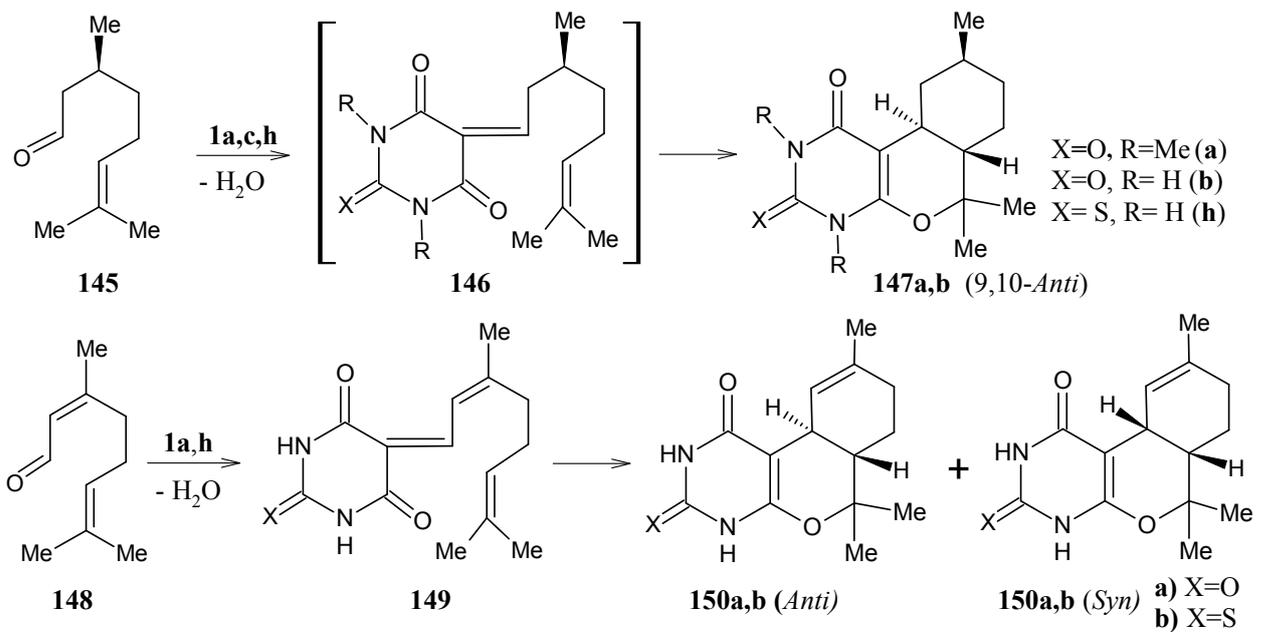


Схема 38 – Конденсация барбитуровых кислот с непредельными альдегидами

Также нам впервые удалось осуществить циклоконденсации кислот **1a** и **1h** с цитралем **148**, и синтезировать новые гетероаналоги каннабиноидов – 6,6,9-триметил-4,6,6a,7,8,10a-гексагидро-1*H*-изохромено[3,4-*d*]пиримидин-1,3(2*H*)-дион **150a** и его 2-тиоаналог **150b** (схема 38). Производные **150a,b** образовывались в виде смесей диастереомеров с *анти*- (6a*S*^{*},10a*S*^{*}) и *син*- (6a*S*^{*},10a*R*^{*}) конфигурациями; соотношение составляло 65% : 35% в пользу *анти*-изомеров.

5-(2-Пропаргилоксибензилиден)барбитурат **152**, полученный из альдегида **151** и барбитуровой кислоты **1a**, циклизовался по механизму Дильса-Альдера, образуя с высоким выходом тетрациклический продукт **153** (Схема 39).

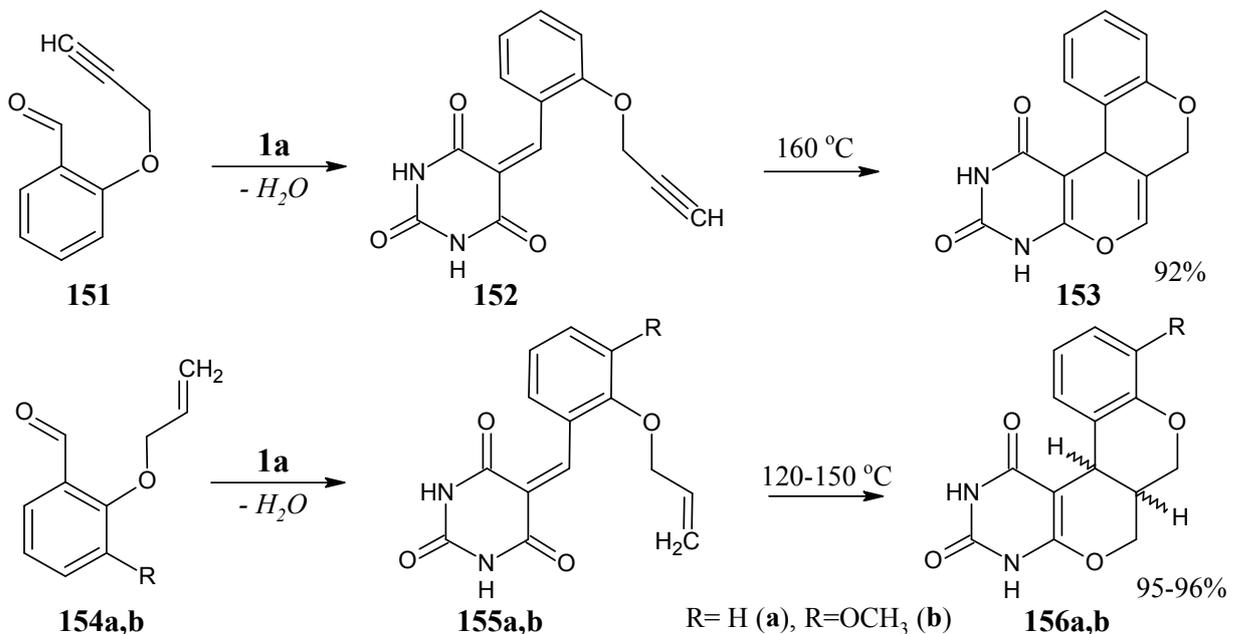


Схема 39 – Синтез тетрациклических пиримидопирановых систем

Аналогично, термически инициируемая циклизация 5-(2-аллилоксибензилиден)барбитуратов **155** приводила к тетрациклическим продуктам **156a,b** (Схема 39). Производные **156** образовывались в виде смеси двух диастереомеров с преобладанием *анти*-изомера (73-75 %).

Раздел 2.3.4. 5,6-Аннелирование барбитуровых кислот азотистыми гетероциклами. Существует возможность замыкания 1,2-диазиновых циклов путем конденсации 5-функционализированных барбитуровых кислот с гидразином. На практике реализовать такую идею долгое время не удавалось из-за низкой реакционной способности карбонильных групп в 2,4,6-триоксопиримидиновом фрагменте.

Мы осуществили циклизацию соединений **157** через соответствующие 6-метоксипроизводные **158**, получаемые путем метилирования **157** диазометаном. Обработка производных **158** гидразином при комнатной температуре приводила к образованию новой бициклической системы **159** (Схема 40).

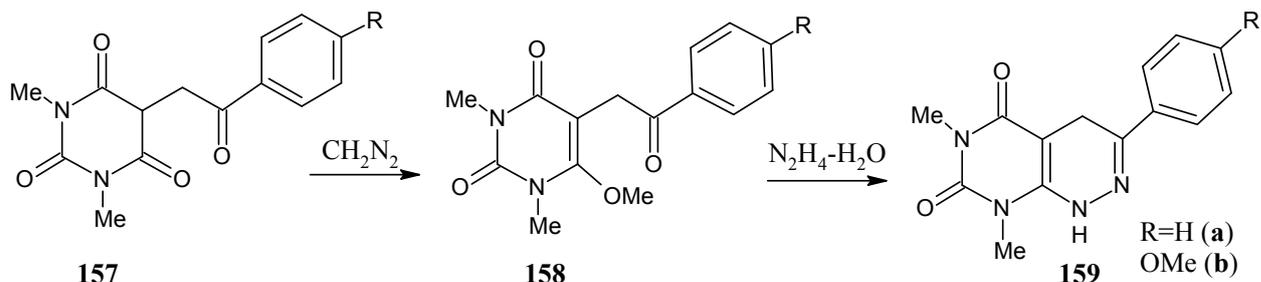


Схема 40 – Синтез производных 6,8-диметил-3-фенил-4,8-дигидропиримидо-[4,5-*c*]пиридазин-5,7(1*H*,6*H*)-диона **159**

Выход на стадии циклизации составлял 60%. Синтезированные производные **159** могут рассматриваться как 4-дезааналоги природного противоопухолевого антибиотика токсофлавина.

Другая оригинальная бициклическая пиримидо[4,5-*c*]пиридазиновая система **161** была синтезирована нами путем длительной мягкой обработки 5-этил-5-фенацилбарбитуровой кислоты **160** гидразином в метаноле (Схема 41).

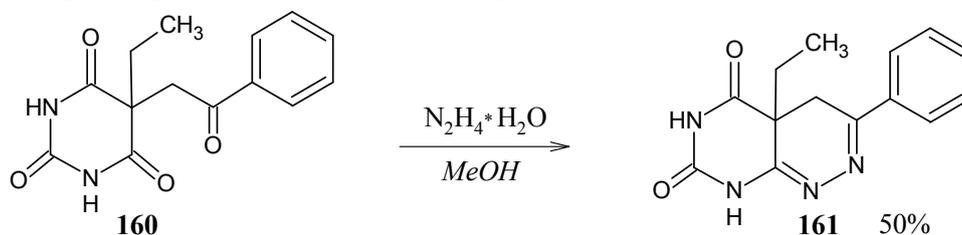


Схема 41 – Синтез производного пиримидо[4,5-*c*]пиридазина **161**

Барбитуровые кислоты служат перспективными синтонами для получения бензо[*g*]-птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов – производных аллоксазина и изоаллоксазина, трициклическая система которых лежит в основе природных соединений флавиновой группы.

Мы предложили новый подход к синтезу производных аллоксазинового ряда. Для этого 1,3-диметил-6-хлорурацил **162**, полученный из кислоты **1с**, обрабатывали соответствующим анилином, получая производное 1,3-диметил-6-ариламиноурацила **163**. Нитрозирование соединения **163** приводило к 5-нитрозопроизводным **164**, которые самопроизвольно циклизовались в соответствующие 1,3-диметилаллоксазины **165** с примесью аллоксазин-5-*N*-оксидов **166**. (схема 42).

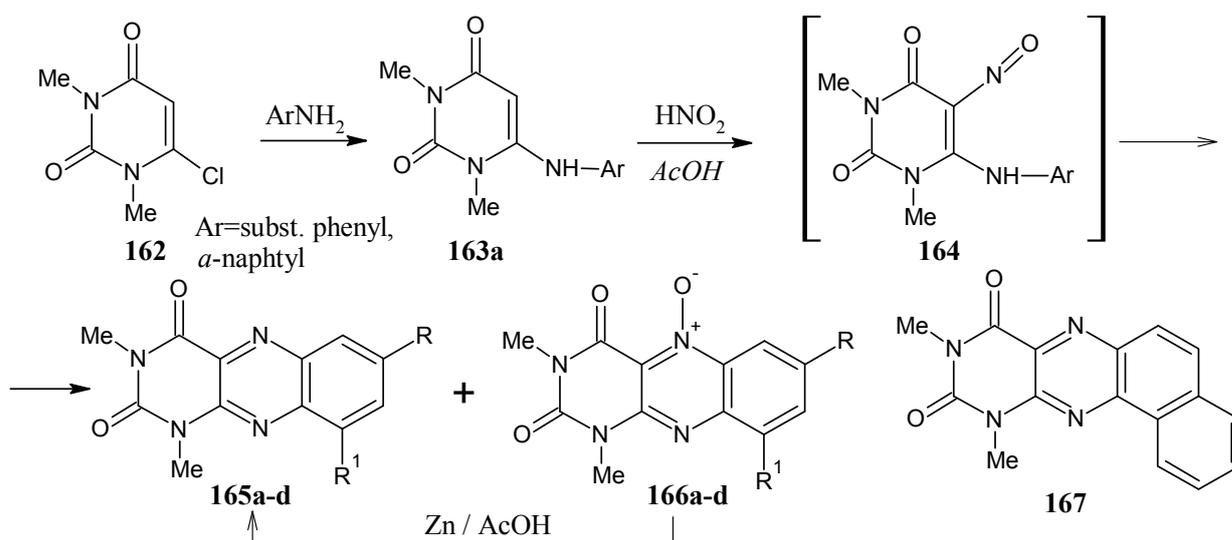


Схема 42 – Синтез производных аллоксазина **165-167**

Обработка реакционной смеси цинком приводила к восстановлению *N*-оксидов **166** в аллоксазины **165** и **167**, выход на стадии циклизации составлял от 30% до 85%.

Другой общий путь синтеза аллоксазиновых системы приведен на Схеме 43.

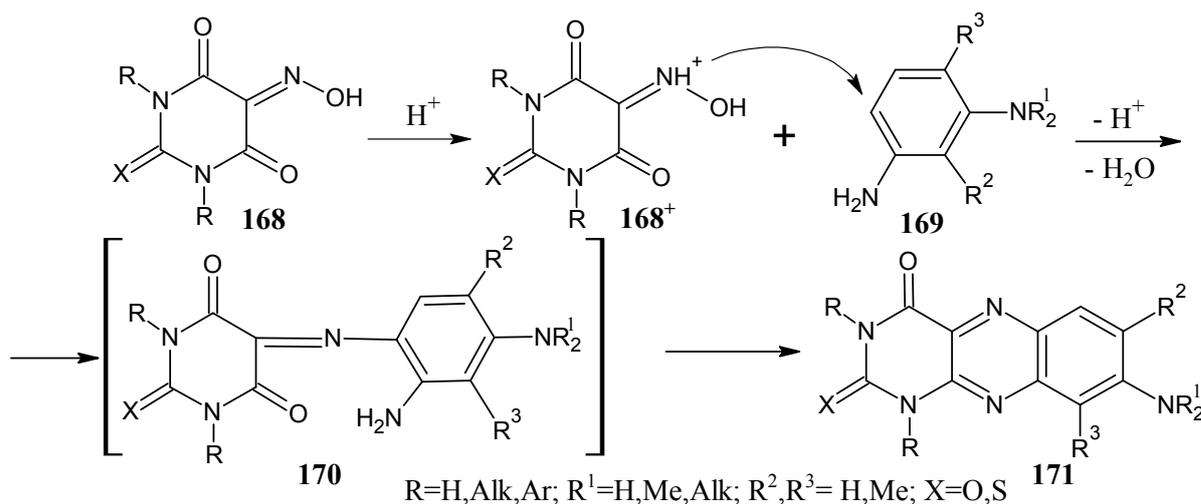


Схема 42 – Синтез 8-аминоаллоксазинов по методу Пилоти

Подход основан на конденсации 5-оксиминобарбитуровых (виолуровых) кислот **168** с *m*-фенилендиаминами **169** ($R^1, R^2 = \text{H, Me}$; $R^3 = \text{H}$), известной как реакция Пилоти (Схема 43). Эта уникальная реакция, проведенная всего на трех примерах более 100 лет назад, оставалась практически не исследованной. Особенность ее механизма состоит в том, что на первой стадии оксимин **168** электрофильно атакует ароматическую систему *m*-фенилендиамина **169**, приводя к интермедиату **170** с последующей циклизацией в аллоксазиновую систему **171**. Электрофильной частицей, по-видимому, является таутомерный оксиминиевый катион (**168⁺**). Для оксиминов других структурных классов подобные реакции не известны.

Мы установили, что *N*-алкилпроизводные и 2-тиоаналоги виолуровой кислоты охотно вступают в р. Пилоти, что существенно расширяет ее синтетические возможности. В результате были разработаны методы синтеза труднодоступных 8-аминопроизводные аллоксазина **171** ($X = \text{O}$) и 2-тиоаллоксазина **171** ($X = \text{S}$) (Схема 42).

В случае асимметрично замещенных *N*-алкилвиолуровых кислот **168** возможно образование изомерных 8-аминоаллоксазинов **171** (а и б) (Схема 43).

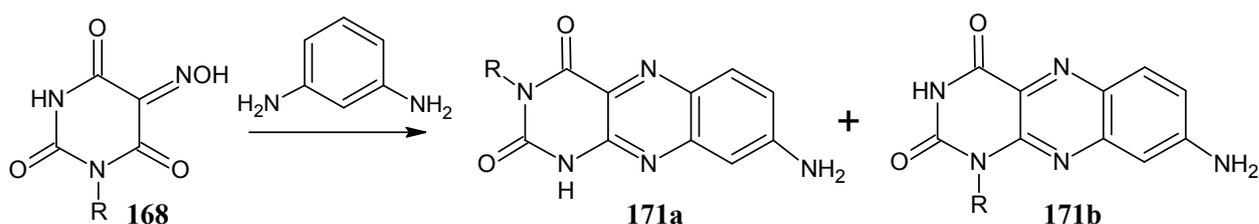


Схема 43 – Асимметричные *N*-алкилвиолуровые кислоты в реакции Пилоти

В таких случаях реакция Пилоти протекала регионаправленно, приводя к преимущественному образованию *N*³-замещенного изомера **171a**. Региоселективность реакции была минимальной при R=CH₃ и повышалась с увеличением стерического объема заместителя (Таблица 9).

Таблица 9 – Региоселективность р. Пилоти для *N*-алкилвиолуровых кислот **168**

№ п/п	R	Общий выход, %	Соотношение изомеров, %	
			171a	171b
1	CH ₃	73	70	30
2	CH ₂ CH=CH ₂	71	78	22
3	<i>n</i> -Bu	65	80	20
4	<i>n</i> -Hex	67	83	17
5	CH ₂ Ph	59	90	10
6	<i>cyclo</i> -Hex	60	97	3

Ниже представлен новый подход к синтезу еще одной трициклической флавиноподобной системы. Конденсацией 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1c** с 2-нитробензальдегидом и восстановлением 5-бензилиденпроизводного **172** боргидридом натрия получалось соединение **173**, которое в условиях последующего восстановления цинком самопроизвольно циклизовалось в 1,3-диметил-5,10-дигидро-5-дезафлавин **174** (Схема 44).

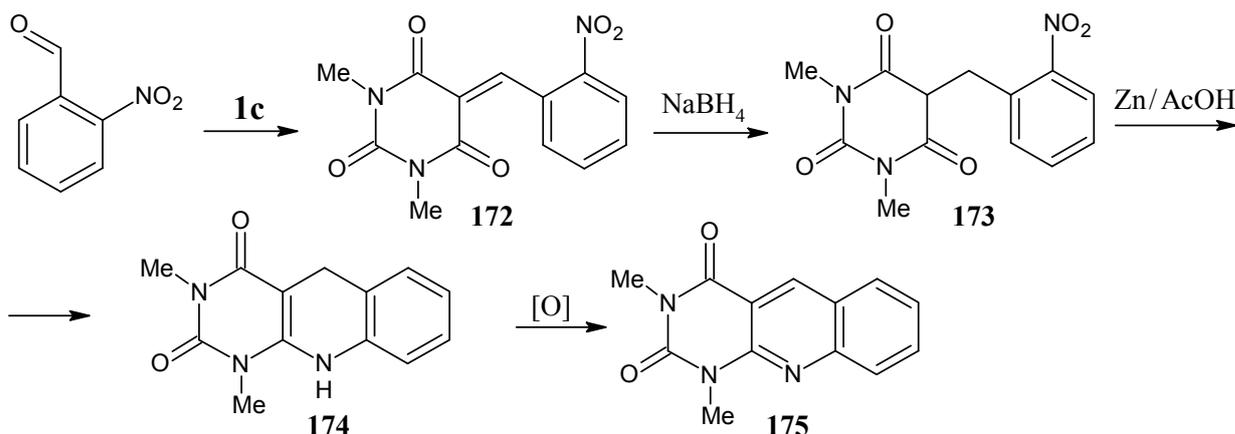


Схема 42 – Синтез 1,3-диметил-5,10-дигидро-5-дезафлавина **174**

Общий выход на стадии циклизации составлял 90%, но при этом, кроме **174**, образовывалось 10-15% побочного продукта **175**.

Раздел 2.3. Аннелирование барбитуровых кислот через атомы азота N^1 и углерода C^6 . Нуклеофильные центры уреидной триады $N^1-(C^2O)-N^3$ барбитуровых кислот гораздо менее реакционноспособны, чем атомы углерода и кислорода β -дикарбонильного фрагмента $O^4-C^4-C^5-C^6-O^6$. Поэтому примеры аннелирования таких субстратов через узловой атом азота $N^{1(3)}$ весьма немногочисленны. Тем не менее, возможно получение пиримидо[6,1-*c*]-аннелированных систем на основе барбитуровых кислот, содержащих реакционноспособный заместитель при атоме азота N^1 . Используя такой подход, мы разработали метод синтеза 3-фенилпроизводных 4*H*-пиримидо[6,1-*c*][1,2,4]триазин-6,8(1*H*,7*H*)-диона **178a,b** из барбитуровой кислоты **1a**. Кислоту **1a** метилировали по атому кислорода O^6 метанолом в присутствии BF_3 , получая 6-метоксиурацил **176**, который далее алкилировали α -галоацетофенонами по атому N^1 . Полученные 1-фенацил-6-метоксиурацилы **177** при обработке гидразином, циклизовались в оригинальную гетероциклическую систему с 4*H*-пиримидо[6,1-*c*][1,2,4]триазиновым скелетом **178** (схема 45).

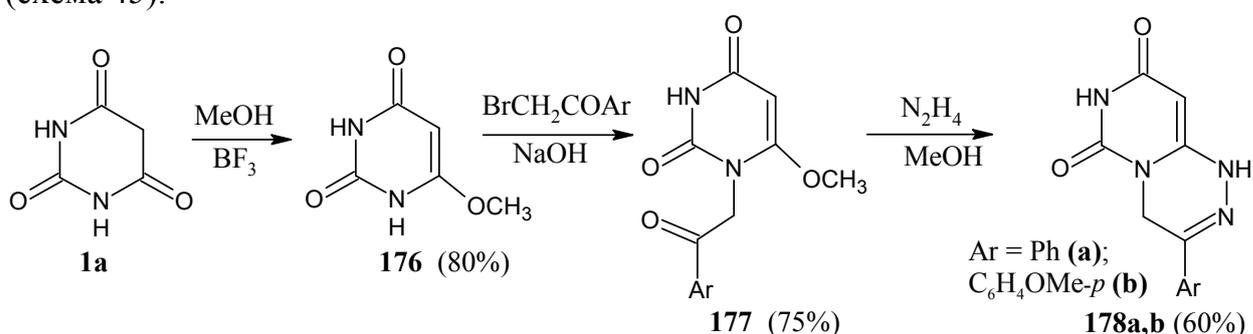


Схема 45 – Синтез производного 4*H*-пиримидо[6,1-*c*][1,2,4]триазина

Из литературы известен синтез производных 6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-она **182** из 1-(2-арилэтил)барбитуровых кислот **179**. Мы расширили возможности этой интересной реакции (Схема 46).

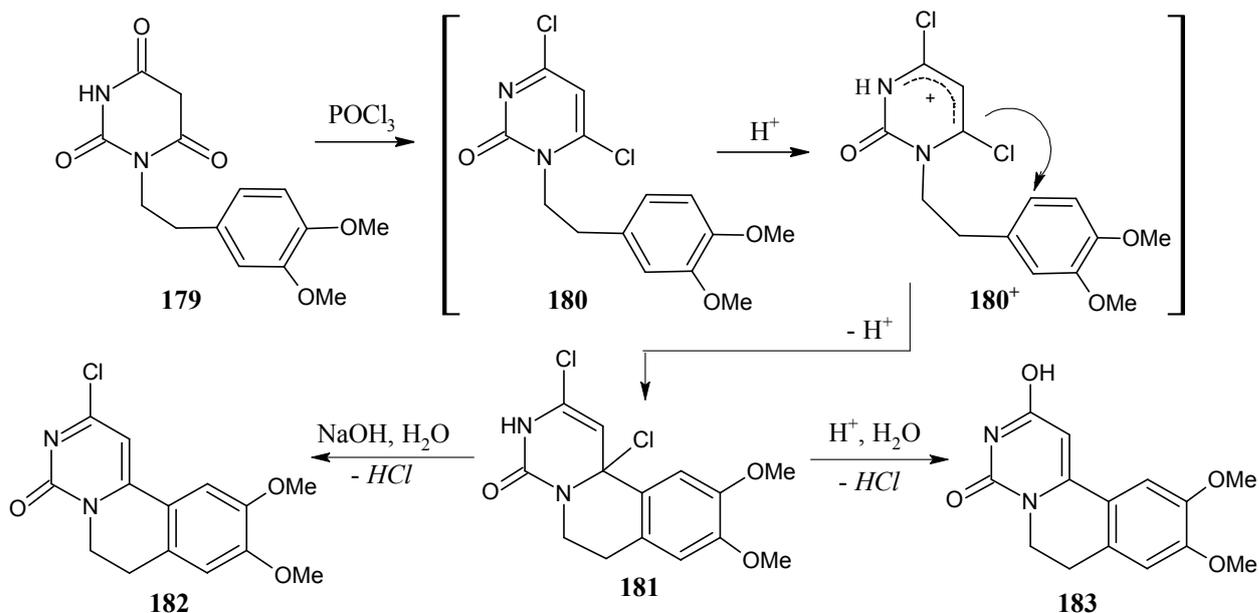


Схема 46 – Синтез производных 6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-она **182** и **183**

Вероятный механизм циклизации кислоты **179**, представляющей собой частный случай реакции Бишлера-Напиральского, изображен на Схеме 46. На

стадии гидролиза, промежуточное производное **181** отщепляло HCl, образуя конечные продукты – соединения **182** или **183**, в зависимости от условий обработки реакционной смеси. Щелочная обработка приводила к образованию 2-хлор-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-она **182**, а гидролиз в кислой среде – к 2-гидроксипроизводному **183** (схема 46). Выходы продуктов **182** и **183** составляют 80-90%.

Аналогично, из 1-(2-тиофен-2-илэтил)барбитуровой кислоты **184** нами были получены с 60-70 %-ным выходом соответствующие трициклические производные **185** (Схема 47).

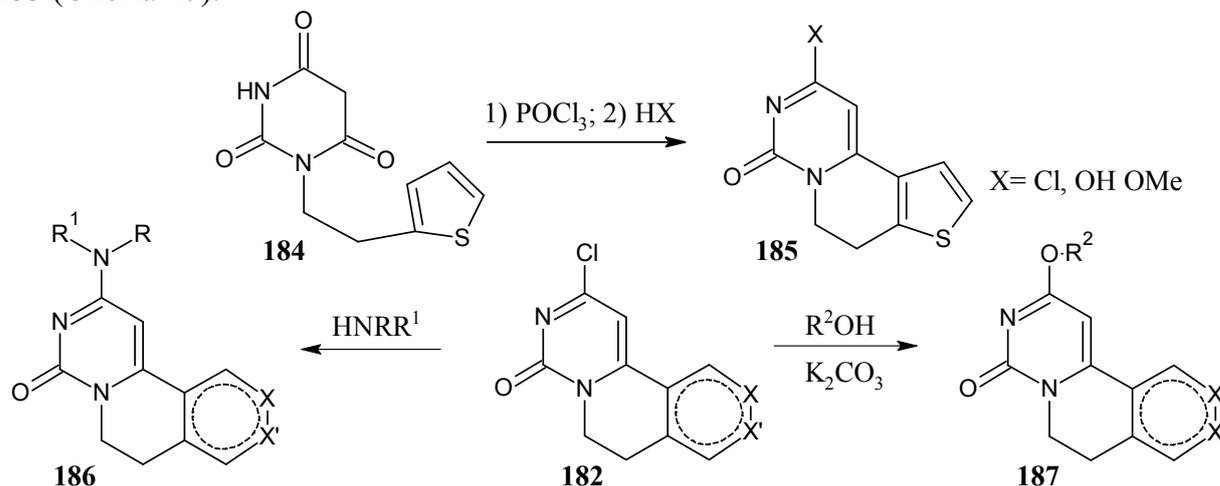


Схема 47 – Синтез производных 4,5-дигидро-7*H*-тиено[2',3':3,4]пиридо-[1,2-*c*]пиримидин-7-она **185**

Соединения **182**, **183**, **185** представляют интерес как комбинаторные синтоны, из которых в реакциях с аминами, спиртами, фенолами могут быть получены разнообразные производные **186**, **187** (схема 47) с перспективными фармакологическими свойствами (например, в этом ряду обнаружены активные ингибиторы фосфодиэстеразы).

Раздел 2.4. Аннелирование барбитуровых кислот серусодержащими гетероциклами через атомы азота N^1 и углерода C^2 . В отличие от кислородных барбитуровых кислот, их 2-тиоаналоги (2-тиобарбитуровые кислоты) склонны к нуклеофильным реакциям в уреидном фрагменте $N^1-(C^2S)-N^3$ – за счет наличия высоко реакционноспособного атома серы. Это позволяет использовать 2-тиобарбитуровые кислоты (**1h** и др.) для синтеза 2-сульфанилпроизводных пиримидина, в том числе систем с аннелированным серусодержащим гетероциклом.

На основе алкилирования 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** бифункциональными алкилгалогенидами, мы разработали новые методы синтеза бициклических серусодержащих гетероциклов. Особенность этих реакций заключается в том, что для замыкания цикла необходимо алкилировать дианионную форму субстрата **188** (DA), в котором активными нуклеофилами являются как атом серы, так и атом азота. Для этого требуется поддерживать высокую основность среды (pH 12-13). При меньших значениях pH в реакцию вступает моноанион **188** (MA), в котором атом азота мало активен, и в результате, вместо циклизации, образуются продукты сшивки типа **189**. Поэтому бициклическое производное **190** получали алкилированием кислоты **1h** 1,2-дибромэтаном в присутствии трех эквивалентов щелочи (Схема 48).

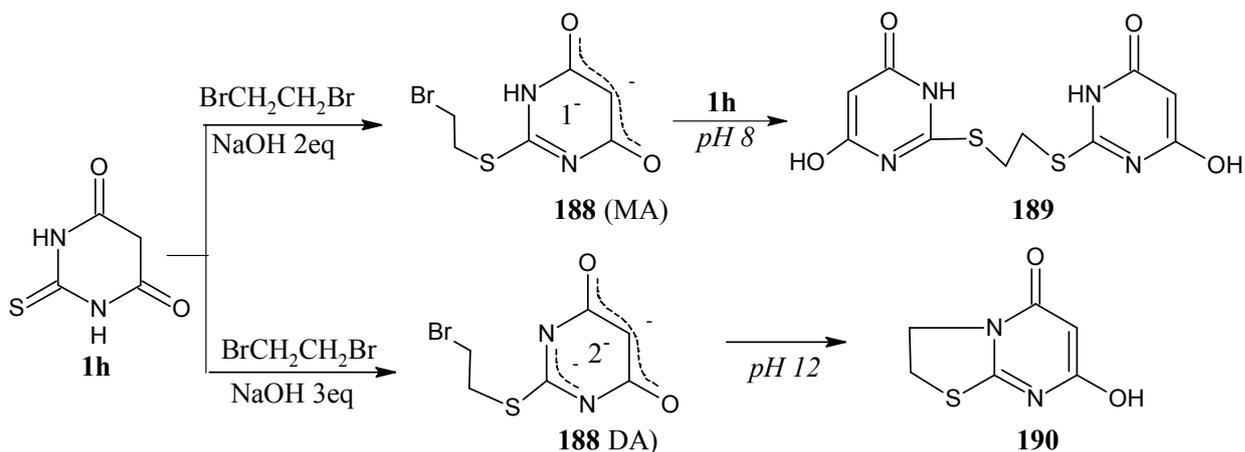


Схема 47 – Синтез 7-гидрокси-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-5-она

Аналогично, алкилированием кислот **1h**, **191** дигалогеналканами или эпихлоргидрином получали производные оригинальных тиазоло[3,2-a]пиримидиновых (**192**) и пиримидо[2,1-b][1,3]тиазиновых систем **193** и **194** (Схема 48).

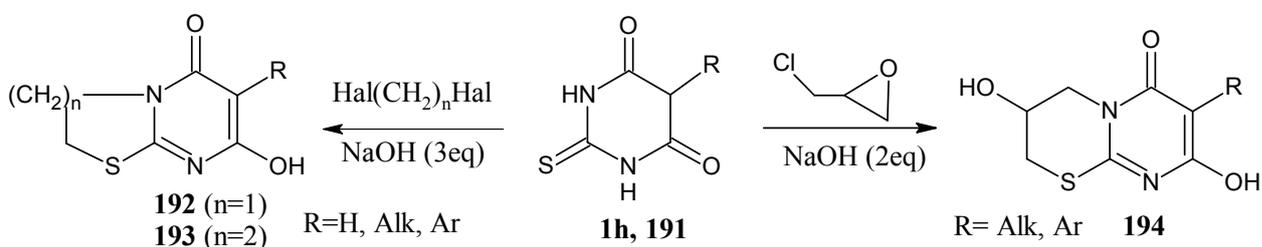


Схема 48 – Синтез бициклических систем **192-193**

Реакции бициклических производных **190**, **192**, **193** позволяют получать новые гетероциклы с привлекательными биологическими свойствами (Схема 49).

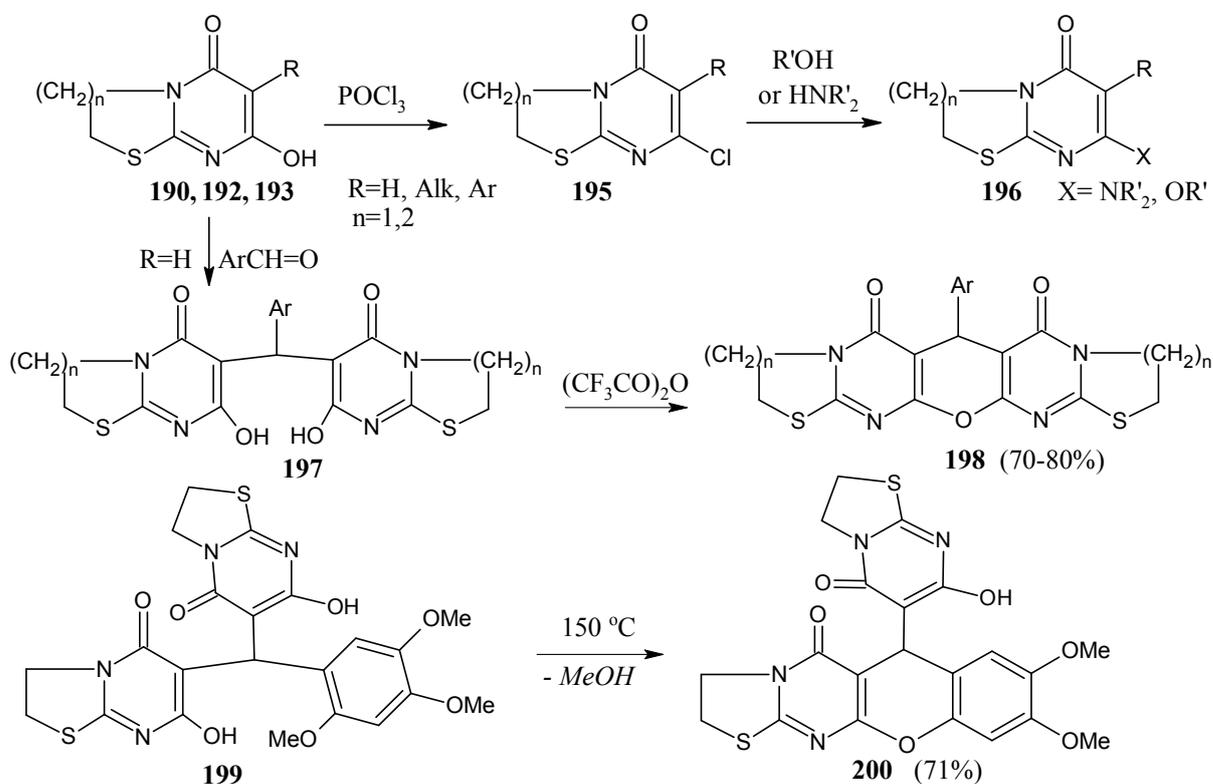


Схема 49 – Синтез новых гетероциклов на основе производных **192-193**

Так, через 6-хлорпроизводные **195** получены соответствующие 6-алкокси- или 6-аминопиримидиновые **196** системы (Схема 49). Из СН-кислот **191**, **193** (при R=H) и ароматических альдегидов были синтезированы бис-производные **197**, при обработке которых трифторуксусным ангидридом получались новые пентациклические системы **198**. Бис-производное **199** вступало в неожиданную циклизацию с замещением ароматической метоксигруппы, образуя тетрациклическую систему **200** (схема 49).

Еще более необычным образом протекала конденсация бициклических СН-кислот **190**, **193** с салициловыми альдегидами. (Схема 50).

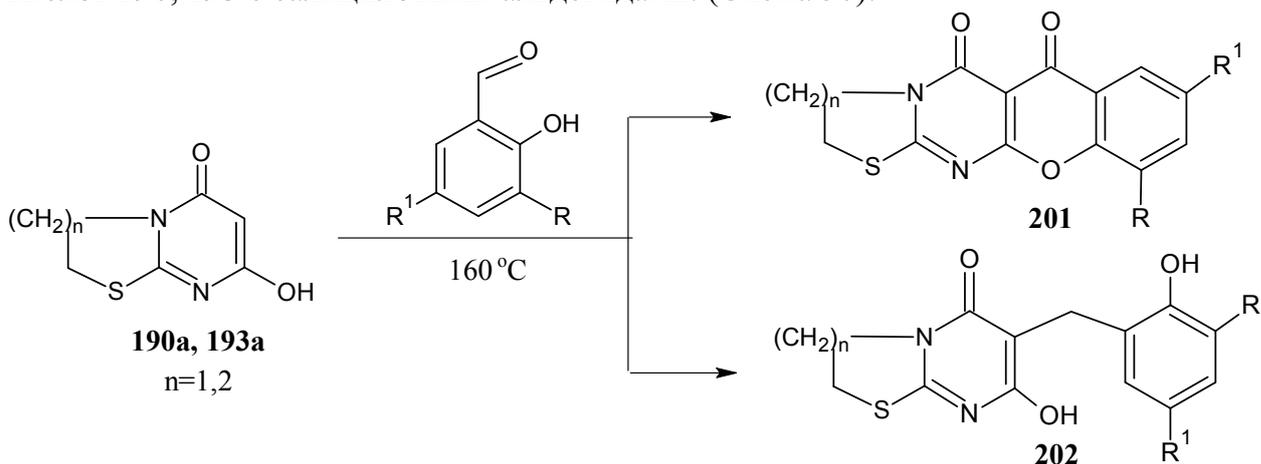


Схема 50 – Конденсация СН-кислот **190a**, **193a** с салициловыми альдегидами

При нагревании СН-кислот **190a**, **193a** с 2-гидроксибензальдегидом инициировался многоступенчатый процесс, приводящий в *one-pot* условиях к образованию пары соединений – оригинальных тетрациклических систем **201** и бициклических производных **202**. По своему механизму эта реакция аналогична конденсации 2-алкилтиобарбитуровых кислот **129** с салициловым альдегидом, ранее рассмотренной на Схеме 35, где на ключевой стадии происходил гидридный сдвиг. Выход продуктов приведен в Таблице 10.

Таблица 10 – Выход производных **201** и **202**, получаемых по Схеме 50

№ п/п	n	R	R ¹	Продукты реакции, выход, %		Общий выход 201 + 202 , %
				201	202	
1	1	H	H	38	38	76
2	1	Cl	Cl	43	43	86
3	1	Br	Br	44	43	87
4	2	Cl	Cl	45	45	90
5	2	H	Cl	42	41	83
6	2	H	H	40	40	80
7	2	Br	Br	44	44	88
8	2	I	I	39	35	84
9	2	H	NO ₂	33	30	63
10	2	OMe	H	36	32	68

Тетрациклические производные **201** проявили высокую антитуберкулезную активность *in vitro* и *in vivo*: наиболее активные (n=2, R=R¹=Cl, Br) подавляли рост *M. tuberculosis* (включая лекарственно устойчивые штаммы) в концентрации 0.1-0.3 мг/л.

На основе алкилирования 2-тиобарбитуровых кислот **610** эфирами галогенуксусных кислот нами был осуществлен одностадийный синтез бициклических производных **205**. Реакция протекает через лабильные 2-алкилпроизводные **204**, которые в условиях реакции циклизуются в конечные продукты **205** (схема 51).

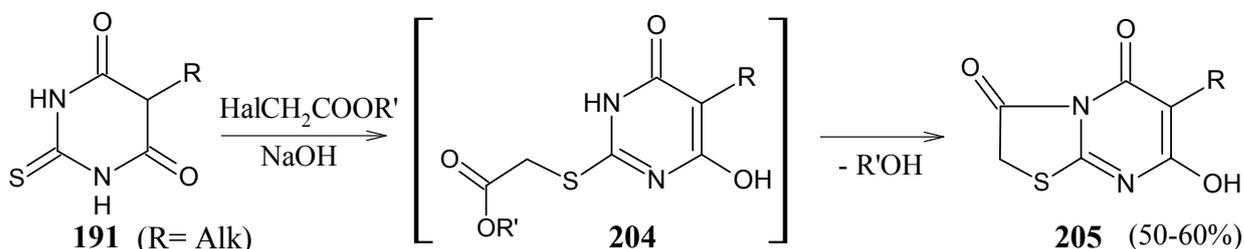


Схема 51 – Синтез производных 7-гидрокси-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3,5(2*H*)-диона **205**.

Нами был разработан общий подход к синтезу еще одной новой бициклической системы **207** из 2-фенацилтиобарбитуровых кислот **206** – продуктов алкилирования 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** α -галогенацетофенонами. Субстраты **206** при обработке концентрированной серной кислотой гладко циклизовались в соответствующие бициклические производные **207** (Схема 52).

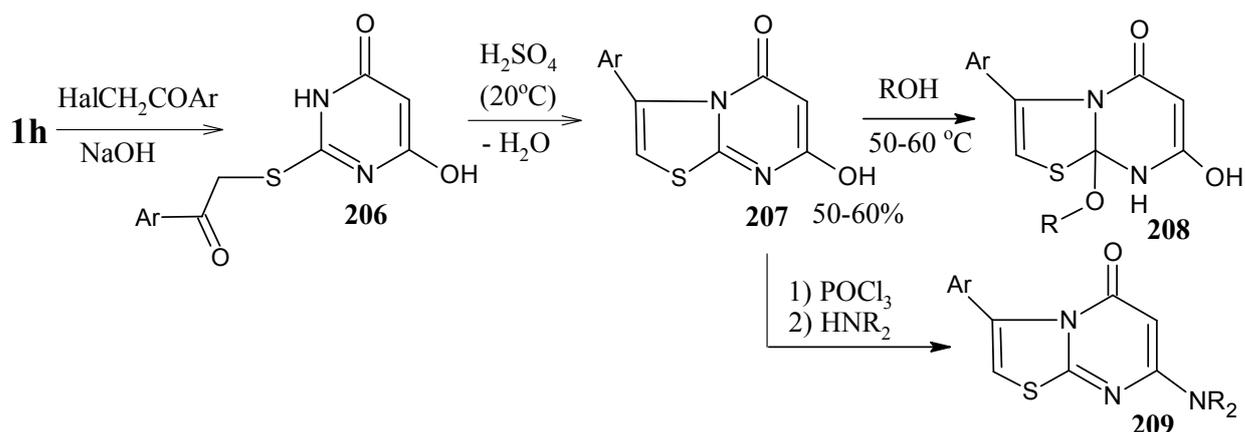


Схема 52 – Синтез и реакции производных 7-гидрокси-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-она **207**

Производные **207** представляют собой новую группу гетероциклических СН-кислот с интересными химическими свойствами. Например, они легко присоединяют спирты, образуя устойчивые аддукты **208** (схема 52). При этом реакции СН-кислот **207** с электрофильными реагентами протекают стандартно. Так, хлорирование ОН-группы путем обработки **207** хлорокисью фосфора и последующее замещение хлора на аминогруппу приводит к аминопроизводным **209**, перспективным для биоскрининга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Систематизированы и существенно расширены представления о барбитуровых кислотах, как многофункциональных синтонах, обладающих уникальными возможностями для конструирования разнообразных пиримидиновых систем.
2. Особенности химии барбитуровых кислот в значительной степени обусловлены высокой электроноакцепторностью и кислотностью 2,4,6-триоксопиримидинового фрагмента. В результате такие субстраты относительно вяло вступают в реакции

SN-2 типа, и напротив, проявляют аномальную активность в процессах, протекающих через ионизованные состояния.

3. Раскрыт механизм инициирования гидридного сдвига в 5-арилиденбарбитуратах, и впервые получено экспериментальное свидетельство существования цвиттер-ионного интермедиата Т-реакций. Показано, что в Т-реакции способны вступать не только третичные, но и вторичные и первичные амины, алкоксигруппы, а также возможны Т-реакции, протекающие без циклизации.

4. Предложенный общий подход позволяет конструировать с помощью Т-реакций новые спиро-гетероциклические системы из метилен-активных барбитуровых кислот, вторичных аминов и *орто*-галогензамещенных ароматических альдегидов. В рамках этого подхода первые проведены Т-реакции с участием природных алкалоидов, разработан метод стереоселективного проведения Т-реакций в гетерофазных условиях.

5. Разработаны новые методы синтеза пиримидиновых систем путем аннелирования барбитуровых кислот через системы атомов $C^5-C^6-O^6$, N^1-C^6 и $N^1-C^2-S^2$.

6. Обнаружен ряд новых реакций:

- конденсация барбитуровых кислот с 2-(*N*-метил-*N*-изопропил)бензальдегидами (Т2-реакция), сопровождающаяся деалкилированием *N*-изопропильной группы;
- циклизация 5-(2-алкоксибензилиден)барбитуровых кислот в спиропиримидиновые производные дигидробензопирана по механизму гидридного сдвига;
- тандемная изомеризация с участием гидридного сдвига, протекающая при нагревании 5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровых кислот;
- тандемная циклоконденсация 2-алкилтиобарбитуровых кислот и их бициклических аналогов с салициловыми альдегидами с участием гидридного сдвига;
- рециклизация 5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*- β -карболин-1-ил)-барбитуратов в 2-замещенные *N*-ацилтриптамины под действием ацилирующих агентов;
- образование пиримидопиранов из 5-арилиденбарбитуровых кислот и ацетангида;
- алкилирование барбитуровых кислот три- и диалкиламинами;
- стереоселективный гидролиз 5,5-спиробарбитуратов с замещением 2,4,6-триоксопиримидинового фрагмента на карбоксигруппу.

7. Среди синтезированных соединений обнаружены активные антимикробные, противовоспалительные, противотуберкулезные и противовирусные агенты, антиоксиданты, гепатопротекторы, антигипоксанты, мембранопротекторы, адаптогены и иммуностимуляторы, вещества, защищающие при токсическом отеке легкого. По результатам исследований зарегистрировано 12 патентов.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах списка ВАК

1. Краснов, К. А. Изучение взаимодействия барбитуровой кислоты с diazometаном в простых эфирах / К. А. Краснов, В. И. Слесарева, Е. П. Студенцов, В. И. Слесарев // ЖОрХ. - 1987. - Т. 23. - № 9. - С. 1995-2000.
2. Краснов, К. А. Влияние сольватации на реакции метилирования барбитуровой кислоты и ее производных diazometаном / К. А. Краснов, А. П. Захаров, В. И. Слесарев, Э. Г. Григорьева // ХГС. - 1988. - № 11. - С. 1523-1526.
3. Капустина, Г. В. Получение производных 6-метоксиурацила и его 2-тиоаналога / Г. В. Капустина, К. А. Краснов, В. И. Слесарев // ЖОрХ. - 1988. - Т. 24. - N 2. - С. 464.

4. Краснов, К. А. Алкилирование 1,3-диметилбарбитуровой кислоты иодистыми алкилами / К. А. Краснов, В. И. Слесарев, З. Л. Артемьева // ЖОрХ. - 1989. - Т.25. - № 7. - С. 1553-1557.
5. Руденко, Е. С. Алкилирование барбитуровых кислот спиртами как новый путь синтеза 6-алкоксиурацилов / Е. С. Руденко, К. А. Краснов, В. И. Слесарев // ЖОрХ. - 1989. - Т. 25. - № 12. - С. 2608-2613.
6. Краснов, К. А. Алкилирование 6-метоксиурацила и новый путь синтеза N-алкилбарбитуровых кислот / К. А. Краснов, В. И. Слесарев, И. Н. Селиманова // ЖОрХ. - 1992. - Т.28. - № 7. - С. 1531-1537.
7. Краснов, К. А. Изомеризация 2,4,6-триметоксипиримидина под действием метилиодида / К. А. Краснов, В. И. Слесарева, И. Н. Селиманова, В. И. Слесарев // ЖОрХ. - 1993. - Т. 29. - № 1. - С. 211-212.
8. Михальчук, А. Л. Аннелирование 3,4-дигидроизохинолинов 5-ацилбарбитуровыми кислотами. Подход к синтезу 8,15,17-триаза-D-гомогонатов / А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, К. А. Краснов, В. И. Слесарев, А. А. Ахрем // ЖОрХ. - 1993. - Т. 29. - № 6. - С. 1236-1237.
9. Шугалей, И. В. Ингибирующее действие производных виолуровой кислоты в реакции окисления оксигемоглобина нитрит-ионом / И. В. Шугалей, И. В. Целинский, К. А. Краснов, Н. А. Седельникова // Ж. Общей химии. - 1993. - Т. 63. - № 7. - С. 1646-1650.
10. Москвин, А. В. Исследование азолов и азинов. ХСІХ. Некоторые реакции оксипроизводных 5.5'-илиденбиспиримидинов и 5*H*-пирано[2,3-*d*:6,5-*d'*]-дипиримидинов / А. В. Москвин, Н. М. Петрова, К. А. Краснов, Б. А. Ивин // Ж. Общей химии. - 1996. - Т. 66. - № 5. - С. 824-831.
11. Краснов, К. А. Особенности метилирования барбитуровой кислоты и ее производных диметилсульфатом / К.А. Краснов, В.И. Слесарев // ЖОрХ. - 1997.- Т. 33. - № 4. - С.601-606.
12. Краснов, К. А. Новый путь синтеза производных аллоксазина / К.А. Краснов // ЖОрХ. - 1998. - Т.34. - № 1. - С. 129-133.
13. Краснов, К. А. Взаимодействие 1,3-дизамещенных барбитуровых кислот с алифатическими алкиламинами / К. А. Краснов // ЖОрХ. - 2000. - Т.36. - № 2. - С.302-306.
14. Краснов, К. А. Химическая модификация растительных алкалоидов. 1. Алкалоид цитизин в реакциях аминометилирования производных барбитуровой кислоты / К. А. Краснов, В.Г. Карцев, А.С. Горовой // Химия природных соединений. - 2000. - № 2. - С. 152-156.
15. Краснов, К. А. Химическая модификация растительных алкалоидов. 2. Взаимодействие котарнина с производными барбитуровой кислоты и строение 5-дигидрокотарнилбарбитуровых кислот / К. А. Краснов, В. Г. Карцев, М. Н. Юрова // Химия природных соединений. - 2001. - № 2. - С. 465-471.
16. Краснов, К. А. Взаимодействие котарнина с производными индола и перегруппировка 1-индолил-котарнинов / К. А. Краснов, В. Г. Карцев // ЖОрХ. - 2002. - Т.38. - № 3. - С. 451-456.
17. Краснов, К. А. Необычное взаимодействие алкалоида котарнина с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой / К. А. Краснов, В. Г. Карцев // ЖОрХ. - 2002. - Т.38. - № 3. - С. 478-479.
18. Краснов, К. А. Реакции 5-дигидрокотарнил-1,3-диметилбарбитуровой кислоты и других производных котарнина с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой.

- Рентгеноструктурное исследование 5,5-спиропроизводного 1,3-диметилбарбитуровой кислоты / К. А. Краснов, В. Г. Карцев, В. Н. Хрусталеv // Изв. АН. Сер. хим. - 2002. - № 8. - С. 1418-1421.
19. Краснов, К. А. Взаимодействие барбитуровой и 2-тиобарбитуровой кислот с 2-карбоксібензальдегидом и опиановой кислотой: синтез и таутомерия 5-(3-оксо-1,3-дигидроизобензо-фурил-1)барбитуровых кислот и их 2-тиоаналогов / К. А. Краснов, Е. Э. Сантарович, В. Г. Карцев // ХГС. - 2002. - № 5. - С. 711-715.
20. Краснов, К. А. Химическая модификация растительных алкалоидов. 3. Изучение пространственного строения 1,3-диметил-5-арилметил-5-цитизилметилбарбитуровых кислот методами рентгеноструктурного анализа и ЯМР / К. А. Краснов, В. Г. Карцев, А. С. Горовой, В. Н. Хрусталеv // Химия природных соединений. - 2002. - Т.38. № 5. - С. 450-457.
21. Краснов, К. А. Синтез и свойства N-алкил-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил)-1H-пиримидин-2,4-дионов и их 2-тиоаналогов / К. А. Краснов, В. Г. Карцев, М. Н. Юрова // ЖОрХ. - 2003. - Т.39. - № 4. - С. 632-636.
22. Краснов, К. А. Синтез и рентгеноструктурное исследование 5-(8-метокси-2-метил-6,7-метилendiокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)1,3-диметилбарбитуровой кислоты / К. А. Краснов, В. Г. Карцев, В. Н. Хрусталеv // Изв. АН. Сер. хим. - 2003. - Т.52. - № 3. - С. 675-679.
23. Gulyakevich, O.A. Interaction of cyclic Schiff's bases with 2-methylthiopyrimidine-4,6-dione enol acetate. Synthesis of 5-(2-acetyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolyl)-6-hydroxy-2-methylthio-1,4-dihydro-4-pyrimidinones / O. A. Gulyakevich, K. A. Krasnov, A. L. Mikhal'chuk, A. A. Akhrem // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2004. - V.40. - P. 1070-1076.
24. Семенов, Б. Б. Синтез 4-фенил-3,4-дигидро-β-карболина / Б. Б. Семенов К. А. Краснов // Химия природных соединений. - 2004. - Т. 40. - № 6. - С. 486-488.
25. Семенов, Б. Б. Синтез индолсодержащих соединений 2-тиобарбитуровой кислоты / Б. Б. Семенов, И. И. Левина К. А. Краснов // Хим.-Фарм. журнал. - 2005. - № 1. - С. 64-68.
84. Семенов, Б. Б. Синтез 1,3-дикарбонильных соединений, содержащих 3-индолил-фенилметильный заместитель / Б. Б. Семенов, Ю. И. Смушкевич, Л. Н. Курковская, И. И. Левина, К. А. Краснов // Изв. Высш. Учеб. Зав. Серия химическая. - 2005. - № 4. - С. 17-21.
26. Семенов, Б. Б. Диастереонаправленный синтез 1,3-диметил-6-гидрокси-(5R*,R*-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-1H-β-карболин-1-ил)-1H-пиримидин-2,4-диона / Б. Б. Семенов, К. А. Новиков, К. А. Краснов, В. В. Качала // ХГС. - 2005. - № 5. - С. 793-795.
27. Krasnov, K. A., Chemical modification of plant alkaloids. 4. Reaction of cotarnine with bifunctional NH- and CH-acids / K. A. Krasnov, V. G. Kartsev, S. F. Vasilevskii // Chemistry of Natural Compounds. - 2005. - V.41. - № 4. - P. 446-450.
28. Краснов, К. А. Синтез спиро-гетероциклических систем из барбитуровых кислот и N,N-дизамещенных орто-аминобензальдегидов / К. А. Краснов, В. Г. Карцев // ЖОрХ. - 2005. - Т.41. - № 6. - С. 920-925.
29. Krasnov, K. A. Interaction of barbituric acids with o-dialkylaminobenzaldehydes / K. A. Krasnov, V. G. Kartsev, V. N. Khrustalev // Mendeleev Comm. - 2006. - № 1.- P. 52-54.
30. Krasnov, K. A. Unconventional recyclization of cotarnine under the action of 1,3-dimethylbarbituric acid. K. A. Krasnov, V. G. Kartsev, V. N. Khrustalev // Heterocycles. - 2007. - V.71. - № 1. - P. 13-18.

31. Krasnov, K. A. Stereoselective modification of cytosine: T-reaction for construction of benzoannulated anagryne skeleton / K. A. Krasnov, V. G. Kartsev // *Heterocycles*. - 2007. - V.71. - №1. - P. 19-25.
32. Khrustalev, V. N. Weak interactions in barbituric acid derivatives. Unusual intra- and intermolecular organic «sandwich» complexes / V. N. Khrustalev, K. A. Krasnov // *J. of Mol. Structure*. - 2007. - V. 828. - № 1-3. - P. 188-194.
33. Khrustalev, V. N. Weak interactions in barbituric acid derivatives. Unusual intra- and inter-molecular organic «sandwich» complexes. π - π Stacking versus hydrogen bonding interactions / V. N. Khrustalev, K. A. Krasnov // *J. of Mol. Structure*. - 2008. - V. 878. - № 1-3. - P 40-48.
34. Krasnov, K. A. Chemical modification of plant alkaloids. 5. Spirocyclic systems based on cotarnine and barbituric acids / K. A. Krasnov, V. G. Kartsev, V. N. Khrustalev // *Chemistry of Natural Compounds*. - 2008. - V 44, № 1. - P. 48-54.
35. Krasnov, K. A. Diastereoselective synthesis of 1-alkyl-2,4,6-trioxoperhydropyrimidine-5-spiro-30-(10,20,30,40-tetrahydroquinolines) / K. A. Krasnov, V. G. Kartsev, V. N. Khrustalev // *Tetrahedron*. 2010. - V. 66. - P. 6054 - 6061.
36. Краснов, К. А. Химическая модификация растительных алкалоидов. 6. Т-Реакции производных анабазина / К. А. Краснов, В. Г. Карцев // *Химия природных соединений*. 2010. - № 6. - С. 779-782.
37. Krasnov, K. A. Diastereoselective t-reaction of 1-alkyl-5-(5-nitro-2-N-morpholino-benzylidene)barbituric acids in the solid state: Synthesis of 1-alkyl-2,4,6-trioxoperhydropyrimidino-5-spiro-10'-(7'-nitro-1',3',4',9',10',10a'-hexahydro-2'-оха)-4a'-azaphenanthrenes and their 2'-thia analogues / K. A. Krasnov, V. N. Khrustalev // *Crystal Growth and Design*. - 2014. - V.14. - № 8. - P. 3975-3982.
38. Krasnov, K. A. Hydride transfer reactions of 5-(2-alkohybenzylidene) barbituric acids: synthesis of 2,4,6-trioxoperhydropyrimidine-5-spiro-3'-chromanes / K. A. Krasnov, P. V. Dorovatovskii, Y.V. Zubavichus, T.V. Timofeeva, V. N. Khrustalev // *Tetrahedron*. - 2017. - V.73. - № 5. - P. 542-549.
39. Krasnov, K. A. Chemical modification of plant alkaloids. 7. T-reaction of an aloperine derivative / K. A. Krasnov, V. G. Kartsev, E. V. Dobrokhotova, E. K. Kultyshkina, V. N. Khrustalev, T. V. Timofeeva // *Chemistry of Natural Compounds*. - 2017. - V.53. - № 4. - P. 703-707.
40. Krasnov, K. A. Chemical modification of plant alkaloids. 8. Stereocontrolled T-reactions of (1R,5S,12S)-tetrahydrocytosine derivatives / K. A. Krasnov, V. G. Kartsev, E. V. Dobrokhotova, E. K. Kultyshkina, Chernikova N. Ju., P. V. Dorovatovskii, Y.V. Zubavichus, V. N. Khrustalev // *Chemistry of Natural Compounds*. - 2018. - V.54. - № 4. - P. 739-744.
41. Krasnov, K. A. Stereodirected synthesis of alkaloid-like quinolizidine systems / K. A. Krasnov, A. A. Krasnova, V. G. Kartsev, P. V. Dorovatovskii, Y.V. Zubavichus, E. V. Dobrokhotova, E. K. Kultyshkina, V. N. Khrustalev // *Natural Product Research*. - 2020. - V. 34. - № 2. - P. 269–277.
42. Баранова, Ю. Б. Перспективы разработки фармацевтических средств на основе производных пирано-бис-пиримидина / Ю. Б. Баранова, К. А. Краснов, Е. В. Островидова / *Medline.ru*. - 2021. - Т. 22. - С. 463-474
43. Добренко, М. А. Новые производные 8-аминоаллоксазина – аналоги флавина с перспективными фармакологическими свойствами / М. А. Добренко, А. С. Сухова, К. А. Краснов / *Medline.ru*. - 2021. - Т 22. - С. 426-436.

44. Кострова, Т. А. Влияние виолуровой кислоты на антиоксидантную систему в отдаленный период после отравления тиопенталом натрия / Т. А. Кострова, Е. Г. Батоцыренова, Е. А. Золотоверхая, Л. Г. Кубарская, В. А. Кашуро, К. А. Краснов / Medline.ru. - 2021. - Т. 22. - С. 551-561.

Патенты и авторские свидетельства

45. А.С. № 1456421 СССР, МПК С07D 239/66, С10L 1/24 (1988.10). Производные 2-тиоурацила в качестве антиоксидантов в топливных композициях и способ их получения: № 4171247 : заявл. 30.12.1986: опубл. 07.02.1989 / Слесарев В. И., Краснов К. А., Захаров А. П., Капустина Г. В. – 8 с.
46. А.С. № 1467044 СССР, МПК С07С 7/08, 7/10 (1988.11). Способ выделения ароматических углеводов из смесей с неароматическими углеводородами : № 4236138 : заявл. 27.04.1987: опубл.11.23.03.1989 / Слесарев В. И., Краснов К. А., Захаров А. П., Соловьев В.И. - 6 с.
47. А.С. № 1681497 СССР, МПК 07D 513/66, А61К 31/515 (1991.06). Натриевая соль 2-метилтиовиолуровой кислоты, проявляющая противоотечную активность: № 4774701: заявл. 15.11.1989 : опубл. 30.09.1991 / Бурбелло А. Т., Денисенко П. П., Слесарев В. И., Сафонова А. Ф., Краснов К. А., Баскович Г. А. – 24 с.
48. Заявка № PCT/RU97/00098, МПК 513/14, А61 К 31/542, А61 К31/542, А 61 Р31/09 (1997.04). Биологически активное вещество на основе тетрациклических азотистых гетероциклов пиримидинового ряда: заявл. 02.04.1997 : международ. публ. WO 98/43982 от 08.10.98г. / Краснов К. А., Ашкинази Р. И. – 16 с.
49. Патент № 2169732 Российская Федерация, МПК 513/14, А61 К 31/542, А61 К31/542, А61 Р31/09 (2001.06). Производные 5-оксо-5Н[1]бензопирано[5,6-b]4-оксо-4Н[1,2]-пири-мидо-1,4,5,6-тетрагидро-1,3-тиазина: заявл. 02.04.1997: опубл. 27.06.2001 / Ашкинази Р. И., Краснов К. А. – 34 с.
50. Заявка № PCT/RU2003000496 Российская Федерация, МПК 513/14, А61 К 31/542, А61 К31/542, (2003.09). Вещество с противовирусной и антибактериальной активностью на основе производных 2,8-дитиоксо-1Н-пирано[2,3-d, 6,5-d']дипиримидина и их 10-азааналогов : № 2003128343/04 : заявл. 12.09.2003 : Международ. публ. WO 2005/026171 от 24.03.2005. / Тец В. В., Краснов К. А., Ашкинази Р. И. – 42 с.
51. Патент № RU 2428182 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/33, А61Р 31/00 (2006.11). Противомикробное вещество :2010133928/15 : заявл. 06.08.2010 : опубл. 10.09.2011 / Тец В. В., Тец Г. В., Краснов К. А. – 49 с.
52. Патент № RU 2595868 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/513, А61Р 1/16 (2006.01). Лекарственное средство с гепатопротекторной активностью : № 2015111184/15 заявл. 27.03.2015 : опубл. 27.08.2016 / Тец В. В., Тец Г. В., Краснов К. А. – 40 с.
53. Патент № RU2595038 С1 Российская Федерация, МПК С07D 491/147, А61К 31/519, А61Р 31/14, А61Р 31/12 (2006.01). Лекарственные средства с противовирусной активностью : № 2015113254/04: заявл. 03.04.2015: опубл. 20.08.2016 / Тец В. В., Тец Г. В., Краснов К. А. - 55 с.
54. Патент № RU 2581467 С1 Российская Федерация, МПК С07F 3/06, С07D 239/62, А61К 31/315, А61К 31/515, А61Р 39/02 (2006.01). Антидот окиси углерода : № 2015113253 : заявл. 06.04.2015 : опуб. 20.04.2016 / Краснов К. А., Мелихова М. В., Баринов В. А. – 28 с.
55. Патент № RU 2666148 С1 Российская Федерация, МПК С07D 239/68, А61К 9/19, А61J 1/20, А61J 1/10, А61J 1/22, А61Р 31/20 (2006.01). Способ получения

водорастворимой лиофилизированной формы соли бис(2-тио-4,6-диоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидропиримидин-5-ил)-(4-нитрофенил)метана : № 2017135639 : заявл. 05.10.2017: опубл. 06.09.2018 / Тец В. В., Тец Г. В., Краснов К. А. - 27 с.

56. Патент № RU 2 754 610 С1 Российская Федерация, МПК С07D 491/147, А61К 31/519, А61Р 31/04 (2006.01). Препарат для лечения заболеваний, вызванных бактериями : № 2020113508: заявл. 14.04.2020: опубл. 03.09.2021 / Тец В. В., Тец Г. В., Краснов К. А. - 30 с.

Публикации в монографиях и сборниках научных трудов

57. Краснов, К. А. 5-(4-Метокси-6-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксоло-[4,5-g]изо-хинолинил)1,3-диметилбарбитуровая кислота / К. А. Краснов, М. Н. Юрова, В. Г. Карцев // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды / Редактор В. Г. Карцев и Г. А. Толстикова. - В 2-х томах. Москва: «Иридиум Пресс», 2001. - Т. 2. - С. 408.

58. Краснов, К. А. Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем. 1. Синтез азогетероциклов / К. А. Краснов // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Редактор В. Г. Карцев. - В 2-х томах. - Москва: IBS PRESS, 2003. - Т. 1. - С. 314-348.

59. Краснов, К. А. Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем. 2. Синтез производных пиримидина, аннелированных кислород- и серусодержащими гетероциклами / К. А. Краснов // Кислород- и серусодержащие гетероциклы / Редактор В. Г. Карцев. - В 2-х томах. - Москва: IBS PRESS, 2003. - Т. 2. - С. 258-283.

60. Krasnov, K. A., Kartsev V.G. T-Reactions of cyclic β -dicarbonyls in the chemistry of quinoline and isoquinoline systems / K. A. Krasnov, V. G. Kartsev // The Chemistry and Biological Activity of Synthetic and Natural Compounds. Nitrogen-Containing Heterocycles. - In 2 vol. - Ed. by prof. V. G. Kartsev - Moscow: ICSPF Press, 2006. - V. 1. - P. 76-103.