ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА С.Н. ГОЛИКОВА ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

Mur

Краснов Константин Андреевич

БАРБИТУРОВЫЕ КИСЛОТЫ В ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

		стр.
BBE	цение	4
ГЛАЕ	ВА 1. БАРБИТУРОВЫЕ КИСЛОТЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ	
(ОБЗ	ВОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
	1.1. Строение и кислотно-основные свойства барбитуровых кислот	12
	1.2. Важнейшие химические свойства барбитуровых кислот	19
	1.3. Синтез аннелированных гетероциклов на основе барбитуровых кислот	28
	1.3.1 Основные типы гетероциклических систем, получаемых из	
	барбитуровых кислот	28
	1.3.2 Синтез 5,5-спиробарбитуровых кислот	28
	1.3.3 Аннелирование барбитуровых кислот через атомы C ⁵ -C ⁶	34
	1.3.3.1 Синтез пиримидинов, аннелированных по связи С ⁵ -С ⁶	
	азагетероциклами	34
	1.3.3.2 Фуро[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2,4-дионы	54
	1.3.3.3 Пирано[2,3-d]пиримидины	59
	1.3.3.4 Синтез пиримидинов, аннелированных по связи С ⁵ -С ⁶ окса-аза	
	гетероциклами	72
	1.3.3.5 Аннелирование барбитуровых кислот серусодержащими	
	гетероциклами	74
	1.3.4 Аннелирования барбитуровых кислот через узловой атом азота	78
	1.3.5 Деструкция барбитуровых кислот и синтез гетероциклов, не	
	содержащих пиримидинового ядра	82
ГЛАЕ	ВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	86
	2.1 Т-Реакции производных барбитуровой кислоты: синтез и свойства	
	5,5-спиропиримидиновых систем	86
	2.1.1 Взаимодействие барбитуровых кислот с 2-(<i>N</i> , <i>N</i> -диалкиламино)-	
	бензальдегидами и механизм Т-реакций	86
	2.1.2 Реакции барбитуровых кислот с 2-формил- <i>N</i> -циклодиалкиланилинами	103
	2.1.3 Стереонаправленные Т-реакции 5-(2-циклоалкиламино)барбитуровых	
	кислот	113
	2.1.4 Т-реакции асимметричных азотистых оснований	122
	2.1.4.1 Аннелирование асимметричных циклоалкиламиногрупп	122
	2.1.4.2 Синтез гетероциклических систем из пиперидиновых алкалоидов	126
	2.1.5 Синтез спироциклических производных хромана на основе	
	барбитуровых кислот и <i>орто-</i> алкоксибензальдегидов	141
	2.1.6 Взаимодействие барбитуровых кислот с циклическими азометинами	145
	2.2 Реакции замещения в β-дикарбнильном фрагменте барбитуровых	
	кислот: 5,6-аннелирование	159

	2.2.1 Новые подходы к синтезу 5-замещенных барбитуровых кислот	159
	2.2.1.1 Алкилирование барбитуровых кислот алифатическими аминами	159
	2.2.1.2 Алкилирование барбитуровых кислот ди- и триарилкарбинолами	161
	2.2.1.3 Синтез 5-алкилбарбитуровых кислот восстановлением	
	5-арилиденбарбитуратов	163
	2.2.1.4 Аминометилирование 5-алкилбарбитуровых кислот и синтез	
	систем с внутримолекулярной «сэндвичевой» структурой	164
	2.2.1.5 Взаимодействие барбитуровых кислот с 2-карбоксибензальдегидами и пиридоксалем	170
	2.2.2 Аннелирование барбитуровых кислот через атомы углерода С ⁵ и кислорода О ⁴⁽⁶⁾	174
	2.2.2.1 Синтез производных 5,6- фуро-[2,3 - <i>d</i>]пиримидин- 2,4 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-диона	174
	2.2.2.2 Синтез бициклических систем пирано[2,3- <i>d</i>]пиримидинового ряда	178
	2.2.2.3 Синтез три- и тетрациклических пирано[2,3- <i>d</i>]пиримидиновых	
	систем	183
	2.2.3 [5,6]-Аннелирование барбитуровых кислот азагетероциклами	195
	2.3 Аннелирование барбитуровых кислот через атомы азота N^1 и	202
	углерода С	203
	2.4 Аннелирование бароитуровых кислот серусодержащими гетероциклами через атомы азота N ¹ и углерода C ²	206
	2.4.1 Алкилирование 2-тиобарбитуровых кислот ω-дигалогеналканами.	
	Синтез и реакции тиазоло[3,2-а]пиримидиновых и пиримидо[2,1-b]-	
	тиазиновых систем	206
	2.4.2 Синтез тиазоло[3,2-а]пиримидинов из 2-тиобарбитуровых кислот	
	и β-галогенкарбонильных соединений	214
ГЛАЕ	ЗА З. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	217
	3.1 Материалы и методы исследований	217
	3.2 Экспериментальный материал к разделу 2.1	217
	3.3 Экспериментальный материал к разделу 2.2	276
ЗАКЈ	ІЮЧЕНИЕ	318
СПИ	СОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	321
СПИ	СОК ЛИТЕРАТУРЫ	322

введение

<u>Актуальность темы.</u> Барбитуровые кислоты – широко известный класс гетероциклических соединений, к которому относят гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион **1a** и его производные, замещенные по атомам азота $N^{1(3)}$ (**2**) и/или углерода C^5 (**3**, **4**) а также их 2-тиоаналоги (X=S), называемые 2-тиобарбитуровыми кислотами (Схема 1).



 R^1 , R^2 , R^3 =H, Alk, Ar; R^4 =H, Alk, Ar, Hal, NO₂ NH₂ Acyl; X=O, S; X'=O, NOH, CHAr

Схема 1 – Барбитуровая, 2-тиобарбитуровая кислоты и их производные

История класса и его название ведут начало от барбитуровой кислоты (1а), впервые синтезированной Байером в 1864 г. [1]. Согласно современным правилам IUPAC, соединение 1а следует именовать «гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион» (hexahydro-2,4,6-pyrimidinetrione), однако это номенклатурное название изменялось уже не менее 6 раз, тогда как традиционное название «барбитуровая кислота» сохранилось и продолжает использоваться в современной научной литературе. Что же касается общего названия этого класса гетероциклических соединений, то термин «барбитуровые кислоты» более приемлем, чем «гексагидро-2,4,6-пиримидинтрионы», так как последний некорректно отражает структуру многих представителей данного ряда, существующих в других таутомерных или ионизованных формах. В связи с этим, в настоящей работе мы придерживаемся традиционного названия для этого класса соединений – барбитуровые кислоты.

Простейшие члены этого ряда, являющиеся доступными продуктами, находят большое практическое применение в различных областях химии и техники. Химическим свойствам барбитуровых кислот посвящено четыре обзора [2, 3, 4, 5] и раздел монографии D.J.Brown [6], в которых рассмотрены публикации до 2000 г. Производные барбитуровой кислоты использовались в промышленности – для производства пластиков и красителей, в качестве катализаторов полимеризации винильных соединений, антиоксидантов и ингибиторов окисления, в аналитической химии – как индикаторы и компоненты для приготовления буферных растворов, в сельском хозяйстве – как гербициды и инсектицидные средства [2].

Наиболее важным направлением использования производных барбитуровой кислоты является, конечно, фармакология. Например, 5,5-диалкилзамещенные барбитуровые кислоты уже более 100 лет применяются в медицине в качестве снотворных, седативных и противосудорожных средств [2]. Ряд из них сохраняют свое значение и по настоящее время. Барбитал 5, фенобарбитал 6, циклобарбитал 7 входят в состав снотворных и седативных средств, гек-

CH₃ Ω HN CH₃ HN HN CH₃ O^{2} 'N 02 Н Н Н 5 6 7 H₃C R CH_3 0 Na^{\dagger} CH₃ CH₃ HN CH_3 0 Na Н S Мe 10a.b 8 9 $R = Ph(\mathbf{a}), R = CH_2CH_2CHMe_2(\mathbf{b})$ Н Н 0 ΗŃ OH OH || O || 0 Br HO OH Rr HO OН 0 Мe Ńе

сенал 8 и тиопентал 9 используются для внутривенного наркоза, а бензонал 10а и бензобамил 10b являются противосудорожными и противоэпилептическими агентами [7] (Схема 2).

Схема 2 – Лекарственные препараты – производные барбитуровой кислоты

Ме

Me

Me

Me

11

| H

12

Механизм угнетающего действия 5,5-диалкилбарбитуратов на нервную систему связан с воздействием на ГАМК-зависимые ионные каналы [8]. Из препаратов других групп можно назвать батриден 11 (продукт конденсации барбитуровой кислоты и госсипола), применяемый в качестве иммуносупрессора [7], и 5,5-дибромбарбитуровую кислоту (12) – антисептическое средство [9] (Схема 2).

В 21-м веке роль снотворных препаратов этой группы несколько уменьшилась, но фармакология барбитуровых кислот не перестала развиваться, так как биологические свойства этих соединений далеко не ограничиваются перечисленными выше. Всего для производных **3** и **4** к 1985 г. было описано более 100 видов активности [3], и этот список продолжает расширяться. Из наиболее важных фармакологических свойств барбитуровых кислот, помимо снотворного и противосудорожного, заслуживают упоминания антиатеросклеротическое, противодиабетическое, гипотензивное, противовоспалительное и другие [2]. В работе [10] показано, что 2,4,6-триоксопиримидиновый фрагмент, независимо от характера заместителей, угнетает рост большинства групп микроорганизмов. 5-Оксиминобарбитуровые (виолуровые) кислоты **13** заявлялись в качестве антимикробных агентов [11], а также антигипоксан-

тов и актопротекторов [12], а 5-(4-фторбензилиден)-2-тиобарбитуровая кислота **14** – как противовирусное средство [13] (Схема 3).



Схема 3 – Биологически активные вещества и метаболиты

Следует также упомянуть об использовании барбитуровых кислот в биохимии и экспериментальной биологии. Общеизвестный снотворный препарат фенобарбитал 6 одновременно является универсальным индуктором целого ряда ферментных систем организма (оксигеназных, глутатион-зависимых, липопротеазных и др.), на чем основано его широкое применение в биохимических экспериментах [14]. Гексенал 8 используется в биологических тестах («гексеналовый сон») для оценки статуса монооксигеназной системы печени [15]. 5-Оксобарбитуровая кислота, или аллоксан (15), токсичное вещество, служит стандартным индуцирования экспериментального диабета животных агентом для V [16]. 2-Тиобарбитуровая кислота является высоко чувствительным реагентом для определения малонового альдегида и используется в биохимических методиках при оценке уровня окислительного стресса, а барбитуровая кислота 1а была предложена для количественного определения хинонов в биосредах [5].

Некоторые производные кислоты **1a** обнаруживаются в живой природе и, вероятно, принимают участие в процессах жизнедеятельности. Барбитуровая кислота **1a** образуется при метаболизме рибофлавина **17** (витамин B₂), в свою очередь, известны микроорганизмы, метаболизирующие кислоту **1a** [17] (Схема 4).



Схема 4 – Биосинтез барбитуровых кислот из природных оксопиримидинов

5-Метилбарбитуровая кислота **18** образуется при микробиологическом окислении тимина **17** [18] (Схема 4). Аллоксан **15** и его производные являются типичными продуктами метаболитического окисления природных производных ксантина – мочевой кислоты **19**, теофиллина **20а**, теобромина **20b** и кофеина **20c** (Схема 4) [19]. И даже такое, на первый взгляд чисто синтетическое вещество, как 5,5-диэтилбарбитуровая кислота **5**, было обнаружено в составе чая и в индийском моллюске *Sphaeroides oblongus* [20].

С химической точки зрения наиболее важной и интересной особенностью барбитуровых кислот является их полифункциональность. Многоцелевые реагенты всегда представляют повышенную ценность для органической химии, позволяя получать наибольшее разнообразие продуктов, исходя из относительно небольшого набора исходных веществ. В случае барбитуровых кислот возникают уникальные возможности для синтеза новых производных с привлекательными биологическими свойствами. Выше уже было отмечено, что благодаря своей структурной близости к нуклеиновым основаниям – урацилу (21) и тимину (17), барбитуровая кислота имеет отношение к множеству биогенных систем. К природным оксопиримидинам также относятся 2-тиоурацил 22 (антибактериальный агент, продуцируемый *Streptomyces libani* [21]), оротовая кислота (витамин В13) 23, фторурацил 24 (синтетический цитостатик, обнаруженный в губке *Phakellia fusca* [22]), дигидроурацил 25 (компонент транспортной РНК [23]). Такие гетероциклы, особенно урацил и тимин, играют важную роль в процессах жизнедеятельности. (Схема 5).



Схема 5 – Природные моноциклические оксопиримидины

Структура и реакционная способность барбитуровых кислот позволяет использовать эти вещества в качестве «молекулярных платформ» для синтеза разнообразных аннелированных производных оксопиримидина, включая природные системы. В частности, разработаны методы получения производных изоаллоксазина (16), ксантина (19, 20), птерина (28), токсофлавина (29) (Схемы 4 и 6), которые будут рассмотрены ниже в обзоре литературы.

В природе встречается немало других гетероциклических систем, имеющих элементы структурного сходства с продуктами аннелирования барбитуровых кислот. Так, бициклический алкалоид **26** обнаружен в карибских губках *Aplysina fistularis f. fulva* [24], алкалоид аренаин **27** – в *Plantago arenaria* [25]. Люмазин **28a** и его аналог виолаптерин **28b** содержатся, соответственно, в шпинате и пчелином меде [26], пиризиностацин **30** – в продуктах жизнедеятельности микроорганизмов *Streptomyces sp.* [27], руссуптеридин **31** (желтый пигмент) – в *Russula sardonia* [28], цинереаин **32** – в *Botrytis cinerea* [29]). Ядовитые алкалоиды тетродотоксин **33**, сакситоксин **34** и их аналоги встречаются в морских организмах и водорослях, а

суругатоксин **35** – в моллюске *Babylonia japonica* [30] (Схема 6). Высокая биологическая активность подобных конденсированных оксопиримидиновых систем служит весомым стимулом для развития химии барбитуровых кислот.



Схема 6 – Природные аннелированные оксопиримидиновые системы

Степень разработанности темы исследований. Следует учесть, что с момента публикации последнего фундаментального обзора по химии барбитуровых кислот [4] прошло уже 35 лет, в течение которых знания в этой области существенно дополнились. Однако по реакциям аннелирования барбитуровых кислот нет самостоятельного обзора. В итоге, к настоящему времени в мировой литературе был накоплен большой, но крайне разрозненный материал, касающийся использования барбитуровых кислот в гетероциклическом синтезе. Системный анализ этого материала позволяет заключить, что вопреки распространенному мнению о хорошей изученности барбитуровых кислот, их синтетический потенциал раскрыт далеко не полностью.

<u>Цели и задачи исследования.</u> В связи с этим, целью настоящего исследования является разработка новых подходов к использованию барбитуровых кислот в качестве «молекулярных платформ» в гетероциклическом синтезе. В работе поставлены 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 2тиоаналогов в реакциях с электрофильными реагентами.

7. Синтез новых соединений, обладающих антимикробной, противовирусной, противоотечной, антигипоксантной активностью и другими видами биологического действия.

Научная новизна работы. В результате проведенных исследований обнаружены «быстрые» Т-реакции с участием барбитуровых кислот и родственных соединений, протекающие самопроизвольно 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-аминоарилиден)барбитуровых кислотах. Разработан метод стереоселективного проведения Т-реакций 1-замещенных барбитуровых кислот в гетерофазных условиях. Открыты Т-реакции нового типа – циклизация 5-(2-алкоксибензилиден)барбитуратов, и Т2-реакции, протекающие без циклизации. 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. На основе систематического изучения многоцентровой реакционной способности анионных форм барбитуровых и 2-тиобарбитуровых кислот в реакциях алкилирования и ацилирования найдены методы региоселективного получения С-, О-, N- и S-замещенных оксопиримидинов. Разработаны подходы к синтезу более 80 типов труднодоступных гетероциклических систем.

<u>Теоретическая и практическая значимость работы.</u> Систематизирован и существенно расширен раздел химии, связанный с использованием барбитуровых кислот в качестве синтонов в органическом синтезе. На основе исследования многоцентровой реакционной способности барбитуровых и 2-тиобарбитуровых кислот разработаны новые методы аннелирования. Обнаружены новые реакции гидридного сдвига и другие процессы, представляющие серьезный теоретический интерес. Проведены сопоставления реакционной способности барбитуровых кислот с представителями других классов 1,3-дикарбонильных соединений и выявлены как общие черты, так и принципиальные отличия. В практическом отношении, полученные результаты открывают подходы к синтезу большого массива труднодоступных производных пиримидина и аннелированных пиримидиновых систем, привлекательных с точки зрения фармакологии. Благодаря проведенным исследованиям доступные, но относительно малоиспользуемые вещества, такие как барбитуровая кислота, ее простейшие производные и 2-тиоаналоги, приобретают особую ценность в качестве «молекулярных платформ» для получения потенциально биологически активных веществ. Предложены новые, практические полезные подходы в области химии природных соединений, прежде всего алкалоидов. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие высокой противотуберкулезной, антимикробной, противовирусной, гепатопротекторной, противоотечной, антигипоксантной активностью и другими видами биологического действия. По результатам биологических исследований зарегистрировано 9 патентов на изобретения.

<u>Методология и методы исследования.</u> 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 TCX, ЯМР и спектрофотометрии.

Реализация результатов исследования. По результатам работы получено 9 патентов РФ и международных патентов. Разработаны и зарегистрированы новые лекарственные препараты «Неогеп» рег.№ ЛП-004447 и «Стафицин» рег. № ЛП-005399.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Барбитуровые кислоты – перспективные полифункциональные реагенты, позволяющие конструировать разнообразные гетероциклические системы с выраженной биологической активностью.

2. Гидридный сдвиг в 5-(2-диалкиламиноарилиден)барбитуратах инициируется СН-π взаимодействием между алкиламиногруппой и арилиденовой С=С связью. Перенос гидрид-иона приводит к цвиттер-ионому интермедиату с последующей циклизацией.

3. Реакции гидридного сдвига барбитуровых кислот открывают уникальные возможности для синтеза разнообразных 5,5-спиро гетероциклических производных пиримидина.

4. Нуклеофильные свойства барбитуровых кислот позволяют использовать их для получения оригинальных продуктов модификации природных субстратов – алкалоидов и карбонильных веществ.

5. Реакции в β-дикарбонильном фрагменте барбитуровых кислот открывают широкий спектр возможностей для синтеза [5,6]-аннелированных пиримидиновых гетероциклов.

6. Циклизации барбитуровых кислот через атомы N¹-C⁶ позволяет получать оригинальные би- или трициклические системы, аннелированные через узловой атом азота.

7. Аннелирование 2-тиобарбитуровых кислот через триаду атомов N^1 - C^2 -S позволяет синтезировать оригинальные пиримидотиазольные и пиримидотиазиновые системы.

<u>Степень достоверности и апробация работы.</u> 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 1-й Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов», Москва, 2001; 5-м Международного Симпозиума по химии природных соединений. Ташкент, 2003; 2-й Международной конференции «Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов», Москва, 2003; 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting «Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry», Новосибирск, 2004; 2004; 9th Ibn Sina International Conference «Pure and Applied Heterocyclic Chemistry», Sharm El-Sheikh (Египет), 2004; Международной конференции по химии гетероциклических соединений, Москва 2005; 13th FECHEM Conference оп Heterocycles in Bioorganic Chemistry, Sopron (Венгрия), 2006; 3-й Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов», Черноголовка, 2006; XXII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Bari (Italy), 2006; 4-й и 5-й Международных конференциях «Современные аспекты химии гетероциклов», С-Петербург, 2010 г. и 2014 г.

По теме диссертации опубликовано 140 печатных работ, из них 44 статьи в ведущих журналах списка ВАК, 12 патентов и авторских свидетельств. Разработаны и зарегистрированы новые лекарственные препараты (Неогеп, рег. № ЛП-004447 и Стафицин, рег. № 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.

ГЛАВА 1. БАРБИТУРОВЫЕ КИСЛОТЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Строение и кислотно-основные свойства барбитуровых кислот

Характеризуя барбитуровые кислоты как класс гетероциклических соединений, необходимо прежде всего описать кислотно-основные свойства этих систем и строение их нейтральных и заряженных форм. Эти фундаментальные свойства, подробно рассмотренные В.И.Слесаревым в диссертации [31], не только в значительной степени определяют многоцентровую реакционную способность производных данного класса, но и фактически делают этот класс уникальным среди других групп гетероциклических соединений.

По данным рентгеноструктурного анализа (PCA), незамещенная барбитуровая кислота **1а** в кристаллическом состоянии существует в триоксо-форме [32], а в растворах, наряду с триоксо-формой, появляется некоторое количество (от 4.8 % в воде до 40 % в трет-бутаноле) равновесной енольной формы ЕН [31, 33, 34] (Схема 7).



Схема 7 – Таутомерия и ионизация барбитуровой кислоты

Межатомные расстояния в кристаллической триоксо-форме **1a** по данным PCA свидетельствуют о несколько повышенной кратности C-N связей в цикле и пониженной кратности C=O связей по сравнению с обычными амидами, что указывает на заметное сопряжение в молекуле. Энергия π -электронного сопряжения в барбитуровой кислоте, по оценке A.Ф.Пожарского, составляет примерно 60 кДж/моль, то есть 40 % от энергии сопряжения в молекуле бензола [35]. Это позволяет рассматривать барбитуровую кислоту как псевдоароматическую систему π -дефицитного типа.

При депротонировании кислоты **1a** образуется амбидентный моноанион **1a⁻¹** (**MA**), в котором отрицательный заряд распределяется по атомам кислорода и углерода β дикарбонильного фрагмента O⁴(C⁴)-C⁵-(C⁶)O⁶. По данным расчетов [36], переход к моноаниону **1a⁻¹** сопровождается увеличением энергии π -сопряжения на 34 кДж по сравнению с нейтральной молекулой кислоты **1a**. За счет этого барбитуровая кислота **1a** и многие ее производные являются довольно сильными CH-кислотами. Возможно также и депротонирование по второй ступени, что происходит при отрыве протона от амидной группы и приводит к дианиону **1a⁻²**, в котором к делокализации электронной плотности подключаются также атомы азота и кислорода амидного фрагмента [31] (Схема 7).

Ниже в таблице 1 приводятся данные о CH-кислотности и енолизуемости барбитуровых кислот в сравнении с некоторыми представителями CH-кислот других классов.

R. X ²			°0						
	R ¹ 1a-k	36 37	0	38	0	39	40		
№ п/п	Шифр	СН-Кислота (название)	Х	R1	R2	рКа [лит.]	Енол, %		
1	1a	Барбитуровая	Ο	Н	Н	4.04 [33]	4.8		
2	1b	1-Метилбарбитуровая	0	Me	Н	4.34 [31]	3.0		
3	1c	1,3-Диметилбарбитуровая	Ο	Me	Me	4.72 [31]	1.5		
4	1d	1- <i>t</i> -Бутилбарбитуровая	Ο	<i>t</i> -Bu	Н	6.57 [31]	<1		
5	1e	1-Бензилбарбитуровая	Ο	CH ₂ Ph	Н	4.00 [37]	Нет данных		
6	lf	1-Фенилбарбитуровая	Ο	Ph	Н	3.81 [31]	Нет данных		
7	1g	1,3-Дифенилбарбитуровая	0	Ph	Ph	3.16 [31]	<1		
8	1h	2-Тиобарбитуровая	S	Н	Н	2.20 [31]	19.7		
9	1i	1,3-Диметил-2-тиобарбитуровая		Me	Me	2.60 [31]	34*		
10	1j	1-Изопропилбарбитуровая	0	Me ₂ CH	Н	5.12 [31]	Нет данных		
11	1k	1- <i>п</i> -Бутилбарбитуровая	0	<i>n</i> -Bu	Н	4.36 [31]	Нет данных		
12	36	Кислота Мельдрума	_	_	_	4.83 [38]	0.5		
13	37	Циклогексан-1,3-дион	_	_	_	5.26 [38]	100		
14	38	Индан-1,3-дион		_	_	7.38 [38]	1.6		
15	39	Тетроновая		_	_	3.76 [38]	100		
16	40	Квадратная		_	_	3.00 [38]	100		
17	-	Ацетилацетон		_	_	9.00 [38]	16.5		
18	_	Диэтилмалонат		_	_	13.3 [38]	0.0		
19	-	Малононитрил		_	_	11.19 [39]	-		
20	-	Динитрометан	_	_	_	3.60 [39]	-		
	Примечание * В метаноле								

Таблица 1 — Константы кислотности и содержание енольной формы для метилен-активных барбитуровых кислот **1а-і** и других типичных CH-кислот в воде при 20 $^{\circ}$ C

Как видно из представленных в Таблице 1 данных, замена водорода при атомах азота кислоты **1a** на метильные группы приводит для **1b** и **1c** к снижению кислотности системы, что вызвано электронодонорным эффектом CH₃-группы, а введение арильных заместителей в случае **1f** и **1g** напротив, увеличивает кислотность из-за эффекта сопряжения. В случае 1-*mpem*-бутилбарбитуровой кислоты **1d** наблюдается резкое снижение кислотности (более чем на 2 порядка), в что можно объяснить стерическим эффектом *t*-бутильной группы, нарушающей планарную структуру барбитуратного аниона. Напротив, замена атома кислорода на серу при переходе к 2-тиоаналогам **1h** и **1i** сопровождается к значительным повышением кислотности, что связывают с увеличением енолизуемости системы [31]. В целом можно сказать,

что для большинства метилен-активных барбитуровых кислот, то есть для производных, содержащих незамещенную C^5H_2 -группу, значения кислотных констант рКа лежат в пределах от 2.20 до 4.72. Среди многих других известных классов β-дикарбонильных соединений только тетроновая **39** (рКа 3.76) и квадратная **40** (рКа 3.0) могут сравниться с барбитуровыми по уровню кислотности, хотя это сравнение не вполне корректно, так как кислоты **39** и **40** существуют исключительно в форме енолов, и фактически не являются CH-кислотами. Таким образом, барбитуровые кислоты можно отнести к числу наиболее сильных CH-кислот в ряду β-дикарбонильных систем.

Диссоциация 5-замещенных барбитуровых кислот **41а-m** по первой ступени протекает аналогично кислоте **1a** (Схема 8), при этом заместитель при атоме C^5 оказывает еще более выраженное влияние на CH-кислотность, чем заместители при атомах азота (Таблица 2).



Схема 8 – Структура моноанионов *N*-замещенных и 5-монозамещенных барбитуровых кислот

20 0 110	dampini							
№ п.п.	Шифр	СН-Кислота (название)	R	Х	рКа			
1	41 a	5-Метилбарбитуровая	Н	Me	3.28			
2	41b	1,3,5-Триметилбарбитуровая	Me	Me	3.90			
3	41c	5-Этилбарбитуровая	Н	Et	3.72			
4	41d	5-Изопропилбарбитуровая	Н	<i>i</i> -C ₃ H ₇	4.91*			
5	41e	5-п-Гексилбарбитуровая	Н	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	3.87			
6	41f	5- <i>t</i> -Бутилбарбитуровая	Н	<i>t</i> -Bu	8.31			
7	41g	1,3-Диметил-5- <i>t</i> -бутилбарбитуровая	Me	<i>t</i> -Bu	9.60			
8	41h	5-Фенилбарбитуровая	Н	Ph	2.47			
9	41i	1,3-Диметил-5-фенилбарбитуровая	Me	Ph	2.92			
10	41j	5-Бензилбарбитуровая	Н	CH ₂ Ph	3.26			
11	41k	5-Хлорбарбитуровая	Н	Cl	0.0			
12	411	5-Бромбарбитуровая	Н	Br	0.26			
13	41m	5-Нитробарбитуровая	Н	NO ₂	-2.60			
Примечание* По данным [40]								

Таблица 2 – Константы кислотности 5-замещенных барбитуровых кислот **40а-т** в воде при 20 °С по данным [31]

Наличие одного заместителя при атоме C5 в большинстве случаев увеличивает CHкислотность системы. Исключения представляют объемные заместители, такие как изопропильная и *трет*-бутильная группы, которые за счет стерического эффекта нарушают сопряжение β -дикарбонильном фрагменте, резко снижая кислотность производных **41d**, **41f** и **41g** (в последнем случае кислотность снижается более чем на 5 порядков). Во остальных примерах заместители, включая первичные алкильные группы при атоме C⁵, усиливают СН-кислотность системы. Заметное повышение кислотности вызывает фенильная группа, способная к сопряжению с анионным фрагментом, но особенно сильное влияние оказывают акцепторные заместители. Галогены увеличивают кислотность на 4 порядка, а нитрогруппа – более чем на 6 порядков, в результате чего производные **41k-m** оказываются сравнимы с сильными минеральными кислотами. Повышение кислотности в ряду барбитуровых кислот коррелирует с их енолизуемостью, в частности, 5-галогенпроизводные **41k** и **41l** енолизованы, соответственно, на 38 % и 85 %, а 5-нитропроизводное **41m** существует в виде практически чистого енола [31].

Таутомерные превращения барбитуровых кислот возможны не только в нейтральных, но и в ионизованных формах. Так, для моноаниона 5-*t*-бутилбарбитуровой кислоты **41f** известно существование двух таутомерных форм (Схема 9) [33, 41].



Схема 9 – Таутомерия анионов 5-*трет*-бутилбарбитуровой и 2-тиобарбитуровой кислот

В случае 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** и ее производных, моноанион **1h** MA-1, повидимому, существовует в равновесии со второй таутомерной формой **1h** MA-2, в которой в делокализации отрицательного заряда, помимо атомов β -дикарбонильного фрагмента участвуют также атомы серы и азота N¹ (Схема 9) [31]. Эти данные о строении анионных форм барбитуровых и 2-тиобарбитуровых кислот имеют немаловажное значение для понимания их многоцентровой реакционной способности.

Как уже было отмечено выше, барбитуровые кислоты обладают не только СНкислотными, но и NH-кислотными свойствами, и в водных растворах могут ионизоваться по двум ступеням. У незамещенной кислоты **1a** и ее 5-моноалкилпроизводных **41** константы отрыва второго протона лежат в пределах 11.9-12.8, то есть pKa₂ у этих соединений на 7-8 порядков ниже чем pKa₁. По своей структуре и распределению заряда моноанионные формы (MA) существенно отличаются от дианионных (DA), поэтому и реакционная способность барбитуровых кислот существенным образом зависит от того, в какой форме они вступают в реакции (Схема 10).



5,5-Дизамещенные барбитуровые кислоты **42а-d** проявляют кислотные свойства только за счет амидных NH-групп, являясь гораздо более слабыми кислотами по сравнению с **1а** (Таблица 3).

Таблица 3 – Первая (pKa1) и вторая (pKa2) константы ионизации барбитуровой кислоты 1	la,
ее 5-монозамещенных 41 и 5,5-дизамещенных 42а-d производных (по данным [31])	

Nº	R1	R2	R3	Х	pKa ₁	pKa ₂
1a	Н	Н	Н	О	4.05	12.7
1h	Н	Н	Н	S	2.20	11.3
41c	Н	Н	Et	0	3.72	12.8
41h	Н	Н	Ph	0	2.47	11.9
42a	Н	Et	Et	0	7.96	12.7
42b	Н	Et	Ph	0	7.41	Нет данных
42c	Me	Et	Et	0	8.39	-
42d	Н	Et	<i>i</i> -Am	S	7.57	12.7

Депротонирование **42а-d** на первой ступени приводит к образованию моноанионов строения **42-**MA, а на второй ступени – дианионов **42-**DA (Схема 10).

В растворах сильных кислот барбитуровые кислоты они ведут себя как слабые основания. Протонирование кислоты **1a** и ее N- и C⁵-моноалкилпроизводных (**1**, **41**) протекает по атомам кислорода $O^{4(6)}$ с образованием катионов типа A, в которых положительный заряд распределяется по атомам β-дикарбонильного фрагмента (Схема 11) [31]



Схема 11 – Катионные формы барбитуровых кислот

16

Nº	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	R ³	Х	рКв
1a	Н	Н	Н	0	-4.93
1b	Me	Н	Н	0	-5.22
1c	Me	Me	Н	0	-5.40
1h	Н	Н	Н	S	-3.80
41a	Н	Н	Me	0	-4.33
41b	Н	Н	Cl	0	-5.79

Таблица 4 – Константы основности рКв барбитуровой кислоты 1a, ее *N*- и C⁵-замещенных производных (1, 41) по данным [31]

Незамещенная барбитуровая кислота **1а** протонируется в растворе H_2SO_4 . 40%, а ее *N*-метилпроизводные **1b**, **1c** – в H_2SO_4 50%. 5-Метилпроизводное **41a**, протонируется на порядок легче незамещенной кислоты **1a**, а 2-тиобарбитуровая кислота **1h** обладает еще более высокой основностью (Таблица 4).

5,5-Диалкилбарбитуровые кислоты 42, в отличие от кислоты 1а, ее N-метил- (1b, 1c) и C^5 -монозамещенных (41) производных, протонируются с образованием катионов типа В (Схема 11). Протонирование производных 42 начинается в растворах серной кислоты 80%, и не завершается полностью даже в концентрированной H_2SO_4 ; константы основности pKв 5,5диалкилбарбитуратов близки к (-8). Таким образом можно заключить, что барбитуровые кислоты, имеющие подвижный C^5 Н-протон в β-дикарбонильном фрагменте, обладают как значительно более высокой кислотностью, так и значительно большей основностью, чем 5,5дизамещенные производные этого ряда. Аналогичная закономерность прослеживается между барбитуровыми и 2-тиобарбитуровыми кислотами: 2-тиоаналоги являются более сильными кислотами и одновременно более сильными основаниями.

Особую структурную группу в ряду производных барбитуровой кислоты представляют цвиттер-ионные системы. Такие системы с разделением зарядов возникают в тех случаях, когда в молекуле одновременно присутствуют активный СН-кислотный фрагмент и основная группа, способная нести положительный заряд. Например, цвиттер-ионное строение характерно для 5-аминобарбитуровой кислоты (урамила) **43** и ее производных, среди которых пентаметилурамил **44** является «истинным» бетаином [42, 43], для 5-пиридинийбарбитуровых кислот **45** [42] и 5-диалкилсульфонилбарбитуровых кислот **46** [44] (Схема 12).



Схема 12 – Цвиттер-ионные системы в ряду барбитуровых кислот

Система **43** является истинным бетаином, производные **44** – внутренними солями, а **45** и **46** – илидами. Методами РСА также однозначно установлена цвиттер-ионная структура таких соединений, как 1,3-диметил-5-(3-метил-1-бензимидазолил)барбитуровая кислота **47** [45] и 5-(3-амино-β-D-глюкопиранозил)барбитуровая кислота **48** [46] (Схема 13).



Схема 13 – Цвиттер-ионные производные барбитуровой кислоты

Заслуживает внимания также группа цвиттер-ионных систем, к которой относятся мезомерные бетаины – производные барбитуровой или 2-тиобарбитуровой кислот, замещенные по атому кислорода O^2 **49** или серы S^2 **50** (Схема 14) [31].



Схема 14 – Мезомерные бетаины в ряду 2-замещенных барбитуровых кислот

В системах **49** и **50** происходит разделение зарядов внутри пиримидинового цикла – положительный заряд делокализуется по атомам имидиниевой триады, а отрицательный – по атомам β-дикарбонильного фрагмента. В растворах цвиттер-ионы, подобные **50**, могут существовать в динамическом равновесии с енольными формами [47].

В случае 5-арилиденбарбитуратов **51** проявления кислотно-основных свойств не ограничиваются переносом протона. Например, соединения **51b-е**, не проявляющие Бренстедовой кислотности в виду отсутствия подвижных протонов, обратимо присоединяют нуклеофильные частицы – амины, ОН⁻, SH⁻ за счет наличия сильно поляризованной C⁵=C связи, то есть обладают свойствами кислот Льюиса. Доказано, что присоединение аминов к производным **51b** приводит к образованию лабильных цвиттер-ионных аддуктов **52** (Схема 15) [48, 49].



Схема 15 – Льюисова кислотность 5-арилиденбарбитуратов

Интересно отметить, что константа равновесия, рассчитанная для данного процесса присоединения ($K \approx 10^4$) [48], численно близка к константе, получаемой при титровании в аналогичных условиях свободной 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1a** (pKa 4.72 [50]), то есть Льюисова кислотность 5-бензилиденбарбитуратов **51d** коррелирует с Бренстедовой кислотностью соответствующих незамещенных барбитуровых кислот.

Результаты исследования разнообразных цвиттер-ионных систем в данном ряду имеют большое значение для понимания механизмов реакций барбитуровых кислот, многие из которых протекают через биполярно-ионные интермедиаты или тесные ионные пары, что будет подробно рассматриваться в соответствующих пунктах раздела «Обсуждение результатов».

1.2 Важнейшие химические свойства барбитуровых кислот

На современном этапе развития химии барбитуровых кислот требуется заново оценить место этих многофункциональных синтонов среди других классов органических реагентов. По своим структурно-химическим характеристикам барбитуровые кислоты близки к циклическим β -дикарбонильным соединениям (β -ДКС), а также циклическим амидами и гетероароматическим системам. Однако, сочетание в молекуле **1a** сопряженных β дикарбонильного и уреидного фрагментов делает эту систему более многофункциональной, более сложной, и менее предсказуемой, чем вышеназванные классы. Также следует отметить, что несмотря на большое количество работ в данной области, барбитуровые кислоты не подвергались столь же систематическому изучению, как циклогексан-1,3-дионы (**36**), индан-1,3дионы (**37**) (Таблица 1) и ряд других классов β -ДКС. В обзорах и работах, опубликованных до 1990 г практически не освещалась проблема многоцентровой реакционной способности барбитуровых кислот, не проводилась количественная оценка нуклеофильных свойств, и вообще не было количественных данных о реакционной способности этих соединений. За последние 25-30 лет по этим фундаментальным вопросам накоплено значительное количество нового материала, требующего систематизации.

В связи с этим, прежде чем перейти к рассмотрению литературных данных по использованию барбитуровых кислот в качестве «молекулярных платформ» в гетероциклическом синтезе, в первой части настоящего обзора мы проводим анализ важнейших химических свойств и реакций этих соединений. При этом мы фокусируем внимание на реакциях, имеющих значение для дальнейшего синтеза аннелированных систем, а также на особенностях, отличающих барбитуровые кислоты от β-ДКС и гетероциклов других классов.

Алкилирование солей барбитуровой кислоты **1а** алкилгалогенидами – типичная реакция нуклеофильного замещения, протекает последовательно по атому углерода C^5 с образованием 5-моно- и 5,5-дизамещенных производных **53** и **54**, после чего возможно алкилирование по атомам азота с образованием в конечном итоге 1,5,5-три- и 1,3,5,5-тетразамещенных производных **55** и **56**. В качестве алкилирующих агентов R¹Hal и R²Hal были использованы алкил-, алкенил- и бензилгалогениды, галогенкетоны, эфиры галогенуксусных кислот и галогенацетамиды [2]. (Схема 16).



Схема 16 – Алкилирование барбитуровых кислот алкилгалогенидами

Но следует отметить, что большинство примеров таких реакций, описанных до 1990 г. относятся к алкилированию 5-моноалкил- 53 и 5,5-диалкил- 54 производных, которые реагируют несколько охотнее, чем незамещенная кислота 1а. Последняя приемлемо взаимодействовала только с аллилбромидом [50], а в остальных случаях реакции 1а давали минимальные выходы (менее 15%) или вообще не протекали. Как оказалось, незамещенная кислота 1а является одним из самых сложных объектов для алкилирования не только среди барбитуровых кислот, но и среди других представителей β -дикарбонильного ряда, что связано как с плохой растворимостью ее солей, так и низкой нуклеофильностью анионных форм. Тем не менее, проблема алкилирования барбитуровой кислоты была успешно решена в нашей работе [51] КК], где на основе использования литиевых солей 1а в ДМСО или ГМФТА удалось получить широкий круг производных 53 и 54 с выходом порядка 60 %.

В работе [31] на основе кванто-химических расчетов были сделаны оценки индексов реакционной способности заряженных центров в амбидентных анионах барбитуровой кислоты $1a^{-1}$ и ее производных (Таблица 5).

Таблица 5 – Расчетные значения эффективного отрицательного заряда q_i и заселенности высшей занятой молекулярной орбитали (B3MO) с²_i-взмо заряженных центров в амбидентных анионах барбитуровой кислоты **1a**⁻¹ и ее производных

0	No	Х	C^5		$O^{4(6)}$		
μ, χ			q _i	c_{i-B3MO}^{2}	q _i	c ² <i>i</i> -B3MO	
HN	1a ⁻¹	Н	-0.549	0.695	-0.472	0.137	
-1 -1 -1 -1	41a ⁻¹	Me	-0.489	0.593	-0.472	0.116	
O ² N ² O H	41 k ⁻¹	Cl	-0.468	0.563	-0.448	0.102	
	41m ⁻¹	NO ₂	-0.518	0.672	-0.423	0.119	

Повышенный эффективный заряд и значительно более высокая заселенность ВЗМО на атоме углерода C^5 указывает на большую реакционную способность атома углерода по сравнению с атомами кислорода $O^{4(6)}$ в реакциях нуклеофильного замещения *SN*-2 типа, что

20

соответствует результатам алкилирования данных соединений галоидными алкилами. Однако результаты расчетов, представленные в таблице 5, дают лишь очень приближенное представление о многоцентровой реакционной способности моноанионов кислоты **1***a* и ее производных. Для объяснения влияния заместителя при атоме C^5 на относительную реакционную способность этой амбидентной системы, например повышение реакционной способности атома углерода под влиянием C^5CH_3 группы **41a**, и полную потерю нуклеофильных свойств у нитропроизводного **41m**, этих данных явно недостаточно.

Проведенные нами исследования кинетики реакций алкилирования 1,3диметилбарбитуровой кислоты **1c** [52] позволили количественно оценить реакционную способность нуклеофильных центров β-дикарбонильного фрагмента в анионах кислоты **1c** и ее 5-алкилпроизводных (Схема 17).



Схема 17 – Алкилирование 1.3-диметилбарбитуровой кислоты 1с алкилиодидами

Таблица 6 – Константы скорости алкилирования 1.3-диметилбарбитуровой кислоты 1с и ее 5алкилпроизводных **41b**, **57a**,**b** алкилиодидами (Схема 17) в CHCl₃ при 20 °C.

СН-кислота (№)	Алкилируемый	Алкилирующий аген		агент
	центр	CH ₃ I	EtI	<i>i-</i> PrI
		K×1	0 ⁶ , л/молн	S×C
1,3-Диметилбарбитуровая (1с)	C ⁵	170	7.5	1.1
	O ⁴⁽⁶⁾	0.1	1.8	1.3
1,3,5-Триметилбарбитуровая (41b)	C ⁵	2500	-	-
1,3-Диметил-5-этилбарбитуровая (57а)	C ⁵	1500	4.1	_
1,3-Диметил-5- <i>і</i> -пропилбарбитуровая (57b)	C ⁵	5300	_	0.01

При этом было показано, что барбитуровые кислоты могут проявлять двойственную реакционную способность, подобно многим другим классам β-ДКС [53]. В Таблице 6 представлены данные о скорости и направлении реакций триэтиламмониевых солей кислот **1c** и ее производных с алкилиодидами.

Как видно из этих результатов, метилиодид алкилирует амбидентный анион $1c^{-}$ практически только по атому углерода C^5 , а более объемные этил- и изопропилиодид, наряду с С-

алкилпроизводными образуют заметное количество О-алкилпроизводных. В реакциях с метилиодидом, 5-алкильные заместители значительно повышают нуклеофильность углеродного центра барбитурат-аниона, увеличивая скорость реакции в 15-30 раз по сравнению с незамещенной кислотой **1с**. Но при алкилировании этил- и изопропилиодидом введение второго заместителя протекает труднее, чем первого, а следовательно, стерический фактор в данном случае играет большее значение, чем электронный.

В целом, судя по скорости SN-2 реакций, анион 1,3-диметилбарбитуровой кислоты $1c^{-1}$ обладает на 1-2 порядка более высокой нуклеофильностью, чем анионы карбоновых кислот, но значительно уступает в этом отношении большинству углеродных нуклеофилов [51, 53]. Нуклеофильность моноаниона незамещенной барбитуровой кислоты 1a, очевидно, еще ниже в силу более высокой кислотности этого соединения, что в значительной степени объясняет низкую эффективность реакций алкилирования кислоты 1a алкилгалогенидами [2].

2-Тиобарбитуровая кислота **1h** отличается от своих кислородных аналогов значительно более высокой реакционной способностью в *SN*-2 реакциях. Алкилирование кислоты **1h** и ее производных алкилгалогенидами протекает безальтернативно, приводя к соответствующим S-алкилпроизводным **60** (Схема 18).



Схема 18 – Алкилирование моноанионов 2-тиобарбитуровой кислоты 1h алкилиодидами

Такое направление реакции противоречило бы представлениям о структуре моноаниона кислоты **1h MA-1** [32], но выдвинутое в работах [31] и [54] предположение о таутомерном строении аниона **1h MA-1**, который находится в динамическом равновесии с анионом **1h MA-2** (Схема 9), позволило объяснить механизм переноса реакционного центра на атом серы.

Диметилсульфат (ДМС). Еще в 1924 г. Н. Негzig [55] установил, что при обработке барбитуровой кислоты **1a** диметилсульфатом (ДМС) образуется 1,3-диметилбарбитуровая кислота **1c**, то есть ДМС метилирует кислоту **1a** по атомам азота. Этот необычный факт долгое время не имел удовлетворительного объяснения, и лишь в 1990 г. было показано, что метилирование кислоты **1a** по атомам азота возможно только в дианионной форме $1a^{-2}$, тогда как моноанион $1a^{-1}$ в данных условиях в реакцию не вступает [51, 56]. Дианион кислоты $1a^{-2}$ проявляет многоцентровую реакционную способность – его метилирование ДМС в водном растворе приводит не только к N-метилпроизводным, но также к незначительному количеству (0 % -10 %) С- и О-метилпроизводных **41b** и **61**. Метилирование дианионов 1-монозамещенных (**1с,е,f**) и 5-монозамещенных (**41a,c,h,j-m**) барбитуровых кислот ДМС протекает также преимущественно по атомам азота [56] (Схема 19).



Схема 19 – Алкилирование барбитуровой кислоты 1а диметилсульфатом

1,3-Диметилбарбитуровая кислота **1с**, не способная к образованию дианионных форм, метилируется ДМС в воде, образуя 5,5-диметилпроизводное **62** с низким выходом, а в жестких условиях (160 °C, безводная среда) образует с хорошим выходом 1,3-диметил-6метоксиурацил **61** [51] (Схема 20).



Схема 20 – Алкилирование 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с диметилсульфатом

Низкая нуклеофильность моноанионов барбитуровой кислоты **1a** и ее производных объясняющаяся их высокой кислотностью и соответственно, слабой основностью сопряженных оснований, является одной из характерных особенностей этих соединений, отличающих их от большинства β-ДКС других классов. С другой стороны, эти же причины способствуют протеканию *SN*-1 реакций и других процессов с участием высокополярных и ионных промежуточные состояния.

В реакции с наиболее жестким алкилирующим агентом – диазометаном, барбитуровые и 2-тиобарбитуровые кислоты **63** быстро и селективно метилируются по атомам кислорода О⁴⁽⁶⁾ (Схема 21).

23



Схема 21 – Метилирование барбитуровых кислот диазометаном

Подобные процессы протекают по механизму *SN*-1 типа, подчиняясь зарядовому контролю. Интермедиатами реакции являются моноанион соответствующей кислоты **1а-i** и метилкатион, образующийся *in situ* в результате распада протонированной молекулы диазометана. При этом «горячий» метилкатион атакует амбидентный барбитурат-анион по наиболее жестким центрам, то есть по атомам кислорода, с образованием соответствующих производных 6-метоксиурацила **63**. [57, 58].

Также по ионному механизму протекает алкилирование барбитуровой кислоты **1а** диарилкарбинолами. Эта реакция, катализируемая кислотами Льюиса, приводит к образованию соответствующих 5-диарилметилбарбитуровых кислот **64** (Схема 22), в качестве интермедиатов данного процесса выступают диарилметильные катионы [59].



Схема 22 – Алкилирование барбитуровой кислоты 1а диарилкарбинолами

Известны и процессы обратного характера – деалкилирование 5,5диалкилбарбитуровых кислот **66**, содержащих вторичный алкильный заместитель, под действием сильных кислот (Схема 22) [60].

В отличие от диарилкарбинолов, алифатические спирты, в присутствии сильных кислот взаимодействуют с барбитуровыми кислотами по другому механизму, образуя продукты алкилирования по атомам кислорода О⁴⁽⁶⁾. Так, при обработке кислоты **1а** метанолом в присутствии безводного HCl с высоким выходом образуется 6-метоксиурацил **66** [61] (Схема 23).



Схема 23 – Метилирование барбитуровой кислоты 1а метанолом

Данная реакция, протекающая через катионную форму барбитуровой кислоты $1a^{+1}$, по своему механизму подобна реакциям этерификации карбоновых кислот, хотя для других производных β-ДКС такие процессы не типичны.

Эффективными агентами для алкилирования барбитуровых кислот могут служить основания Манниха. Например грамин 67 легко взаимодействуют с кислотой 1a и ее производными, образуя продукты алкилирования по атому углерода C^5 (68) [62] (Схема 24).



Схема 24 – Алкилирование барбитуровых кислот грамином

Высокий выход продуктов и легкость протекания этой реакции объясняется образованием промежуточной соли или тесной ионной пары, в составе которой барбитурат-анион нуклеофильно вытесняет аминогруппу в молекуле субстрата. Подобные реакции барбитуровых кислот будут нами еще неоднократно рассматриваться в следующих разделах настоящей работы, в связи с их использованием в синтезе аннелированных пиримидиновых систем.

Реакции присоединения. Присоединение барбитуровых кислот по двойной C=C или тройной C≡C связи (реакция Михаэля) протекает довольно вяло и наблюдается только в случае наиболее активированных винильных соединений, таких как нитроэтилен [62] или 4-винилпиридин [63], в результате чего получаются соответствующие 5,5-дизамещенные про-изводные 71 и 72 (Схема 25).



Схема 25 - Присоединение барбитуровых кислот по кратным С=С связям

Однако при взаимодействии с 4-винилпиридином напротив, присоединение протекает аномально быстро, что можно объяснить солеобразованием на промежуточном этапе реакции, с одновременной активацией олефиновой двойной связи за счет протонирования атома азота пиридинового цикла.

Еще одной олефиновой системой, способной присоединять СН-активные барбитуровые кислоты, являются 5-бензилиденбарбитуровые кислоты **51**, о которых мы уже упоминали ранее (Схема 15). Производные **51** образуются из метилен-активных барбитуровых или 2тиобарбитуровых кислот **1а-і** при конденсации Кнёвенагеля с ароматическими альдегидами в условиях эквимольного соотношения реагентов [2, 4], а при использовании двойного избытка СН-кислоты в присутствии оснований получаются аддукты **71** [5] (Схема 26).



Схема 26 - Конденсации Кнёвенагеля с участием барбитуровых кислот

Аномально быстро протекающая конденсация Кнёвенагеля с образованием 5бензилиденбарбитуратов **51** является одной из наиболее характерных реакций для барбитуровых кислот. В свое время эта реакция даже использовалась для количественного фотометрического определения ароматических альдегидов [65]. Присоединение **1а-i** к 5бензилиденбарбитуратам **51** протекает медленнее и имеет обратимый характер, особенно в случае кислородных барбитуровых кислот, аддукты которых (**71**, X=O) устойчивы только в виде солей. Напротив, 2-тиопроизводные **71** (X=S), более устойчивые, чем их кислородные аналоги, могут быть выделены в чистом виде [6].

В отличие от ароматических, алифатические альдегиды реагируют с барбитуровыми кислотами неоднозначно, образуя, как правило, сложные смеси олигомерных продуктов [2].

Конденсация Кнёвенагеля с участием барбитуровых кислот имеет большое препаративное значение и часто используется в синтезе аннелированных пирмидиновых систем, которые будут рассмотрены в следующей части настоящего обзора.

В литературе также описано присоединение барбитуровой кислоты к двойной C=N связи. Примером такой реакции является взаимодействие кислоты **1a** с пуриновыми соединениями **72**, в результате чего образуются аддукты **73** [66] (Схема 27).



Схема 27 - Присоединение барбитуровой кислоты 1а к пуринам

Реакции с электрофильными реагентами. Как и многие β -ДКС, барбитуровые кислоты взаимодействуют с различными электрофильными реагентами, образуя продукты замещения по атому углерода С⁵. В реакциях ацилирования ангидридами или хлорангидридами кислот, ортоформиатами, образуются соответствующие 5-ацилпроизводные **74** [67], с изоцианатами и мочевинами – 5-карбаминобарбитуровые кислоты **75** [5, 68] с реагентом Вильсмайера (DMF/POCl₃) – 6-хлор-5-формилпроизводное **76** [69]. При нитрозировании барбитуровых ки-

слот образуются 5-оксиминобарбитуровые (виолуровые) кислоты 13 или их 2-тиоаналоги 77 [51], а при нитровании 1а возможно получение 5-нитробарбитуровой 41m или 5,5динитробарбитуровой 78 кислот [70]. Хлорирование 1а удобно проводить с помощью сульфурил хлорида, позволяющего селективно получать 5-моно-(41k)или 5,5дихлорбарбитуровую 79a кислоты, а бромпроизводные 41i и 79b легко получать прямым бромированием [2]. Обработка N-замещенных барбитуровых кислот хлорокисью фосфора позволяет заместить енольную ОН-группу на атом хлора, например из 1с образуется 1,3диметил-6-хлорурацил 80 [71], а исчерпывающее хлорирования кислоты 1а с помощью POCl₃ с добавкой диметиланилина приводит к 2,4,6-трихлорпиримидину 81 [72]. При окислении кислоты 1а различными агентами получают 5-гидроксибарбитуровую (диалуровую) кислоту 82, и аллоксан 15 [2] (Схема 28).



Схема 28 - Реакции барбитуровых кислот с электрофильными реагентами

Представленные выше данные не исчерпывают всей химии барбитуровых кислот, однако они дают достаточное представление о важнейших химических свойствах, характерных для синтонов этого класса. Перечисленные реакции барбитуровых кислот лежат в основе синтеза большинства гетероциклических систем, рассматриваемых в следующем разделе настоящего обзора.

1.3 Синтез аннелированных гетероциклов на основе барбитуровых кислот

1.3.1 Основные типы гетероциклических систем, получаемых из барбитуровых кислот

Структура и химические свойства барбитуровых кислот предполагают 4 основных варианта аннелирования с образованием новых циклических систем типа **A**, **B**, **C** и **D** (Схема 29).



Схема 29 – Основные направления циклизации барбитуровых кислот

В подавляющем большинстве случаев замыкание нового цикла происходит через узловой атом C^5 с образованием 5,5-спиробарбитуровых кислот (**A**), либо 5,6-аннелированных пиримидиновых систем типа **B** (Схема 29). Встречаются, хотя и значительно реже, примеры аннелирования барбитуровых кислот через узловой атом азота – с образованием систем типа **C**, либо **D**. Помимо этих четырех направлений, известно несколько примеров образования каркасных систем при циклизации через атомы N¹ и C⁵, и еще ряд процессов, в которых формирование нового гетероцикла сопровождается деструкцией исходной триоксопиримидиновой системы, которые также будут рассмотрены ниже.

1.3.2 Синтез 5,5-спиробарбитуровых кислот

Наиболее очевидные способы синтеза 5-спиробарбитуровых систем основаны на нуклеофильных или свободнорадикальных реакциях в боковой цепи 5,5-диалкилбарбитуровых кислот. Так, нуклеофильное замещение йода в 5,5-ди-(2-иодэтил)барбитуровой кислоте **83** при взаимодействии с этиламином приводит к получению 5,5-спиро-(4'пиперидинил)барбитуровой кислоты **84** [73], при чем это же соединение может быть получено из 5,5-спиро(4'-тетрагидропирано)производного **85** [74] (Схема 30).



Схема 30 - Спироциклизации по механизму нуклеофильного замещения

Радикальная циклизация 5,5-диаллилбарбитуровой кислоты **86**, катализируемая солями палладия, приводит к образованию 2,3-диметил-7,9-диазаспиро[4.5]дека-1-ен-6,8,10триона **87** [75] Схема 31).



Схема 31 - Спироциклизации по свободно-радикальному механизму

В другом примере описана изомеризация 5-(2-алкилбензилиден)барбитуратов **88** (получаемых из кислоты **1с** и *о*-изобутил- или *о*-фенилэтилбензальдегида, Схема 31). Субстраты **88а,b** в присутствии трифлата скандия-III, при нагревании в дихлорэтане в течение 24 ч с отличным выходом (свыше 90%) образуют спиропроизводные **89а,b** [76]. Как было установлено на основе результатов дейтерообмена с использованием изотопно-меченного субстрата **88а**, механизм этой металлокатализируемой циклизации включает стадию 1,5-гидридного сдвига.

Нуклеофильное замещение брома в 5,5-дибромбарбитуровой кислоте **79b** в реакции с 5-замещенными 3-меркапто-4-фениламино-1,2,4-триазолами позволяет получить производные спирогетероциклической системы **90** [77] Схема 32).



Схема 32 - Спироциклизация 5,5-дибромбарбитуровой кислоты 79b

5-Арилиденбарбитуровые кислоты **51**, за счет наличия реакционоспособной C=C двойной связи, охотно вступают в реакции циклоприсоединения, что позволяет использовать их в синтезе 5,5-спиробарбитуратов. Например, присоединение 2,3-диметилбутадиена к субстрату **51** (Ar = Ph) позволяет получать спиропроизводные **91** [78] (Схема 33).



Схема 33 - Спироциклизации по механизму 1,4- и 1,3-циклоприсоединения

Производные **51**, как активные диполярофилы, на холоду легко присоединяют диазометан с выделением азота, приводя к производным циклопропана **92a** и **92b** в различных соотношениях. Образование производных **92b** связано с протеканием побочной реакции внедрения [78]. Аналогично, взаимодействие 1,3-диметилаллоксана **93** с диазометаном приводило к образованию оксирана **94** [79] (Схема 34).



Схема 34 - Взаимодействие 1,3-диметилаллоксана 93 с диазометаном

В реакции диполярного присоединения цвиттер-иона 96, получаемого *in situ* из илида N-метоксикарбометилфталазиния 95, к бензилиденбарбитуратам 51 получены с хорошим (до 80%) выходом труднодоступные спирогетероциклические соединения 97 [80] (Схема 35).



Схема 35 - Реакция диполярного 1,3-присоединения к 5-бензилиденбарбитуратам 51

При этом отмечается, что подобную реакцию не удается провести с другими илидами, менее активными чем **95**. Для данной циклизации (Схема 55), приводящей к одновременному формированию, как минимум, трех новых центров асимметрии, характерна высокая стереоселективность. При $R^1=R^2=Me$ образуются диастереомерно чистые производные **97**, а при $R^1\neq R^2$ получаемый продукт представляет собой диастереомерную смесь с преимущественным содержанием одного из двух диастереомеров.

Трехкомпонентная конденсация метилен-активных соединений с мочевинами и ароматическими альдегидами, известная как реакция Бигинелли, в случае барбитуровых и 2тиобарбитуровых кислот (1), легко протекает в спирто-водных средах, приводя к образованию спироциклических 2',2'-пиримидо-5,5-пиримидинов **98** с высоким выходом (до 90 %) [81] (Схема 36).



Схема 36 - Барбитуровые кислоты (1) в реакции Бигинелли

Трехкомпонентные конденсации аналогичного типа с участием 1,3диметилбарбитуровой кислоты 1с, 1-нафтиламина и ароматических альдегидов описаны в работах [82, 83] (Схема 36). Синтез спироциклических производных **99** проводили с высоким выходом в воде при катализе четвертичным аммониевым основанием [82], или без растворителя в условиях микроволновой стимуляции [83]. В различных вариантах этой реакции ис-

31

пользовалась свободная кислота 1 (R=H, Me, X=O), либо ее соответствующее 5арилиденпроизводное (51), также как и 1-нафтиламин вводили в реакцию как в свободном виде, так и в виде предварительно полученного из него основания Шиффа [81, 83]. Но следует отметить, что синтетическая ценность методов на основе реакции Бегинелли ограничена их низкой стереоселективностью, так как получаемые продукты 98 и 99 всегда образуются в виде трудноразделимых диастереомерных смесей.

Интересная домино-циклизация, также включающая в себя стадии присоединения и замещения, протекает при взаимодействии 1,3-диметил-5-арилиденбарбитуровых кислот **51** с *N*-алкокси-α-галогенамидами, образуя спироциклические пирролидин-2-он-замещенные барбитураты с выходами от умеренных до отличных [84]. Образующиеся продукты **100** представляют собой диастереомерные смеси (Схема 37).



Схема 37 - Реакция 1,3-диметил-5-арилиденбарбитуратов **51** с *N*-алкокси-α-галогенамидами

Другой тип мультикомпонентной циклоконденсации основан на реакциях присоединения и окмсления, протекающих при взаимодействии барбитуровых или 2-тиобарбитуровых кислот (1) с альдегидами в соотношении 2:1 (Схема 38).



Схема 38 - Окислительные циклоконденсации барбитуровых кислот (1) с альдегидами

В этих реакциях интермедиатами являются производные бис-пиримидинометана 71, которые в присутствии окислителей циклизуются в соответствующие спироциклические пиримидофурановые системы 101. Производные 101 получались с хорошим выходом (80-95 %) в реакциях окислительной спироциклизации с участием ароматических [85, 86] и гетероароматических альдегидов [87]. В качестве окислителей использовались галогены – бром или йод [85, 86, 87], электрохимическое окисление [88, 89]. В то же время возможна спироциклизация в системе 71 и без участия окислителя, как это происходило при взаимодействии 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с с пиридин-2-карбальдегидом в соотношении 2:2, в результате чего образовалась цвиттер-ионная система с илидным фрагментом 104 [90] (Схема 38).

Электрохимическое окисление кислоты 1с приводило к тримеру 102, который при обработке бромом циклизовался в спиропроизводное 103 с выходом 95 % [86] (Схема 38).

По аналогичному механизму протекала трехкомпонентная конденсация 1.3диметилбарбитуровой кислоты **1c** с ароматическими альдегидами и малононитрилом в присутствии окислителей, в результате которой были получены 5,5-спиропроизводные барбитуровой кислоты **105**, содержащие циклопропановый фрагмент [91] (Схема 39).



Схема 39 - Окислительная циклоконденсация кислоты 1с с альдегидами и СН-кислотами

В случае использования ацетилацетона в этой реакции получались, в зависимости от условий, либо соответствующие спироциклические циклопропаны **105**, либо, если реакцию проводили в безводной среде при катализе 1,8-диазабицикло [5,4,0]ундец-7-еном (DBU), то образовывались спироциклические производнык дигидрофурана **106** [92] (Схема 39).

Другой тип циклизации, механизм которой включал стадию окисления с последующей *ипсо*-атакой, представленн всего одним примером, изображенным на Схеме 40.



Схема 40 - Окислительная циклизация кислоты 107

Реакция наблюдалась при обработке 5-(4-гидроксифенил-3-пропил)барбитуровой кислоты **107** красной кровяной солью, в результате чего образовывалась система с двумя спироциклическими фрагментами **108** [93] (Схема 40).

Наконец, еще один оригинальный подход к синтезу спироциклических систем основан на циклизации 5-арилиденбарбитуровых кислот **109**, получаемых из кислоты **1с** и соответствующих ароматических альдегидов, содержащих третичную алкиламиногруппу в *орто*положении к альдегидной группе [94, 95, 96, 97, 98]. Предполагаемый механизм этих сравнительно недавно обнаруженных реакций включает отрыв гидрид-иона от атома углерода алкиламиногруппы и его перенос на атом углерода арилиденовой двойной связи, с последующей циклизацией и образованием спироциклических производных **110** [99] (Схема 41).



 $X^{1}=X^{2}=X^{3}=X^{4}=CH$, or $X^{1}=CH$, $X^{2}=N$, $X^{3}=NMe$, $X^{4}=CO$, or $X^{1}=X^{3}=NMe$, $X^{2}=X^{4}=CO$

Схема 41 - «трет-Амино эффект»-реакции производных 1,3-диметилбарбитуровой кислоты

В качестве аминоальдегидных реагентов в этой реакции использовались ароматические и гетероароматические альдегиды. Перегруппировки арилиденпроизводных **109** осуществлялись в растворах в условиях нагревания (от 110 °C до 200 °C) и давали хорошие выходы (от 70 % [94, 95] до 90 % [98]) продуктов **110**. Описаны примеры синтеза производных **110** как из 5-арилиденбарбитуратов **109**, так и непосредственно из кислоты **1с** и *орто*диалкиламинобензальдегидов, без выделения промежуточных производных **109** [98]. Для ускорения перегруппировки относительно мало реакционоспособных гетероароматических арилиденпроизводных **109** (X^4 = CO) использовали микроволновой катализ [96, 97].

Реакции этого типа, известные как *«трет*-амино эффект» (*tert*-amino effect»), или Треакции, описаны не только для производных кислоты **1**с, но и для производных ряда других метиленактивных соединений [99]. В настоящее время Т-реакции вызывают значительный в связи с возможностями их использования в синтезе биоактивных соединений, в частности, ряд производных **110** заявлен в качестве потенциальных антимикробных агентов [100].

1.3.3 Аннелирование барбитуровых кислот через атомы С⁵-С⁶ 1.3.3.1 Синтез пиримидинов, аннелированных по связи С⁵-С⁶ азагетероциклами

Известно достаточно много примеров, когда барбитуровые кислоты аннелируют азотсодержащим 5- или 6-членным циклом с образованием бициклических или более сложных аза гетероциклов типа **111**.



В синтезе таких систем часто используются 6-алкиламинопроизводные урацила и их аналоги (такие как **112a**, **114** и другие), получаемые из барбитуровых кислот по стандартной схеме, включающей обработку хлорокисью фосфора с последующей заменой хлора на алкиламиногруппу. Следует отметить, что этот путь удобен для получения соединений **112a**, за исключением производных, содержащих незамещенную 6-аминогруппу (так как производные **112a** при R=H получают другим путем – из мочевин и циануксусного эфира). В связи с этим, к нашему рассмотрению относятся все реакции гетероаннелирования 6-алкиламиноурацилов общей структуры **112a**, где R \neq H.

Получаемые из кислот **1b,c** 6-алкиламиноурацилы **112a** могут быть использованы в синтезе пирролопиримидиновых систем. Так, алкилирование производных **112a** этилбромацетатом, протекающее по атому углерода C^5 , сопровождается самопроизвольной циклизацией в дигидропиррол-2-он[2,3-*d*]пиримидин-2,4-оны **113** [101] (Схема 42).



Схема 42 - Синтез пирроло[2,3-d]пиримидиновых систем 113, 114, 117

Аналогично, алкилирование **112a** α-бромкетонами приводит к 2-алкилпирроло[2,3*d*]пиримидинам **114** (R' = Alk) [102], а при использовании в качестве алкилирующего агента фенацилпиридиний бромида (PhCOCH₂NC₅H₅⁺ Br⁻) образуются фенилпроизводные **114** (R'=Ph) [103].

В другом подходе к синтезу пирролопиримидинов в качестве промежуточных синтонов используются 1,3-диметил-6-гидразиноурацилы 115. Взаимодействие соединений 115а,b с кетонами приводит к образованию гидразонов 116, которые при нагревании циклизуются с выделением аммиака в соответствующие алкилпроизводные пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4диона 117 [104] (Схема 42). Механизм циклизации производных 116 аналогичен хорошо известной реакции индолизации арилгидразонов по Фишеру.

В работе [105] описан нестандартный подход к синтезу производного пирроло[3,2*d*]пиримидина **120** из 1,3-диметил-4-тио-5-аминобарбитуровой кислоты **118**, которую алкилировали фенацилбромидом, получая 6-фенил-1,3-диметилпроизводное 1.7-дигидро-2*H*пиримидо[4,5-*b*][1,4]тиазин-2,4-(3*H*)-диона **119** с последующей его десульфуризацией в условиях нагревания при 130 °С (Схема 43).



Схема 43 - Синтез производного пирроло [3,2-*d*] пиримидина 120 кислоты 118,

1,3-Диметил-6-пропаргиламиноурацилы 121, получаемые из 1,3диметилбарбитуровой кислоты 1с по общей схеме через 1,3-диметил-6-хлорурацил 80, использовались в синтезе как пирролопиримидиновых, так и пиридопиримидиновых систем (Схема 44).



Схема 44 - 6-Аминоурацилы в синтезе пирроло- и пиридопиримидинов 122-126
В условиях кислотного катализа производные **121** циклизовались в пирроло[2,3*d*]пиримидин-2,4-дионы **122** [106, 107] (Схема 44). В то же время при термически инициируемой циклизации соединения **121** (при R = H) было получено с выходом 11% производное дигидропиридина **123**, а реакция метильного аналога **121** (при R = Me) в этих условиях сопровождалась скелетной изомеризацией и деалкилированием, приводя к бициклическим производным пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-диона **125** (12%) и **126** (38%) [107].

Более селективно соединения **125** и **126** получались циклизацией производных 6аллиламиноурацила **124** в условиях металло-комплексного катализа (Схема 44) [108].

1,3-Диметил-6-гидроксиламиноурацил 112b, получаемый по общему методу из 1,3диметил-6-хлорурацила 80 и гидроксиламина, использовался в синтезе функционально замещенных пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4-дионов 127 [109, 110] Схема 45). Механизм этой мультистадийной реакции предполагает присоединение углеродного нуклеофила C⁵ соединения 126 по электронодефицитной C=C двойной связи арилиденпроизводных малононитрила, а оксиминного атома азота - по цианогруппе, с последующим отщеплением воды и ароматизацией с образованием аннелированной системы 127.



Схема 45 - Синтез пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4-дионовых систем 127, 128, 130

Производные **127** на Схеме 45, где R=арил, могут быть также получены в ходе трехкомпонентной конденсации **112b**, малононитрила и ароматического альдегида [110]. Циклизации аналогичного типа, описанные в работе [111], протекают при взаимодействии 5арилиденбарбитуровых кислот **51a** с циануксусным эфиром, приводя к образованию 4-арил-3-этилкарбоксипиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов **128** (Схема 45).

Еще один, довольно неожиданный подход к синтезу пиридопиримидиновой системы был обнаружен при исследовании взаимодействия 1,3-дифенил-2-тио-5арилиденбарбитуровых кислот 51f с фенацилпиридинием бромидом и ацетатом аммония в работе [112], где при попытке осуществить реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения были с хорошим выходом получены бициклические продукты 130 (Схема 45). Этот результат можно объяснить тем, что активность 1,3-диполярного интермедиата, генерируемого из фенацилпиридиния, в данных условиях была недостаточной для протекания классической реакции циклоприсоединения к бензилиденовой $C^5=C$ связи (как было установлено позже в работе А. Сухотина [79], 5-арилиденбарбитуровые кислоты 51 циклизуются только с наиболее активными 1,3-диполярофилами). Вероятно, на первой стадии образовывался цвиттерионный аддукт 129, который далее, реагируя с ацетатом аммония, циклизовался в соответствующий 1,3,7-трифенил-5-арил-2-тиоксо-2,3-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(1*H*)-он **130**.

В работе [113] предложен перспективный метод синтеза гидрированных пиридо[2,3*d*]пиримидин-2,4-дионов **132**, основанный на конденсации 5-γ-кетоалкилпроизводных барбитуровой кислоты **131** при нагревании с солями аммония (Схема 46).



Схема 46 - Синтез 1,4-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов 132,

Учитывая, что исходные вещества **131** могут быть получены из барбитуровых кислот **1** и соответствующих халконов (Схема 46) [114], данный метод обеспечивает простой доступ к синтезу значительного разнообразия производных **132**.

Производные барбитуровой кислоты служат ценными реагентами в синтезе производных бензопиридопиримидина (5-деазафлавина) **138** (R=R¹=X=X¹=H, (Схема 47). Трициклическая деазафлавиновая система **138** лежит в основе кофермента F_{420} , участвующего в клеточных окислительно-восстановительных процессах [115, 116, 117] и поэтому ее производные представляют серьезный интерес. Известно несколько путей синтеза деазафлавинов, одним которых является конденсация кислоты **1a** и ее 1-алкилпроизводных с 2-*N*алкиламинобензальдегидами **135b** [118, 119] (Схема 47). Однако прямой путь синтеза деаз афлавинов **138** из барбитуровых кислот и *N*-алкиламинобензальдегидов **135b** не вполне удобен из-за труднодоступности последних. В связи с этим заслуживают внимания другие подходы к синтезу производных **138**, осуществляемые, например, через 6-хлорурацилы **133** или 5-формил-6-хлорурацилы **134**, получаемые из 1-алкилбарбитуровых кислот **1** по стандартным процедурам. Наиболее предпочтительным является, по-видимому путь синтеза деазафлавинов из 5-формил-6-хлорурацилов **134** и N-алкиланилинов **135с** [120]. Синтетический переход от барбитуровых кислот к производным **138** возможен также при обработке 6хлорурацилов **133** 1-*N*-алкиламинобензиловыми спиртами **135а**, или при взаимодействии 6алкиламиноурацилов **137** с *о*-хлорбензальдегидами **135d** [121] (Схема 47).



Схема 47 - Методы синтеза 5-деазафлавиновой системы 138

Еще один перспективный путь синтеза деазааллоксазиновых систем **138** основан на реакции формилирования 6-анилиноурацилов **136** [120] (схема 47), либо на аналогичной реакции ацилирования **136** трифторуксусным ангидридом (TFA) с последующей кислотнокатализируемой циклизацией образуются 5-трифторметил производные **138** ($X^1 = CF_3$) [117] (Схема 47).

Для получения таких деазафлавиновых систем, как соединение **139** и его аннелированные гетероаналоги **140**, использовались методы на основе конденсаций барбитуровых кислот **1** с трифенилфосфониевым илидом 2-аминобензальдегида **141a** [122] или, соответственно, с производным 3-аминоизохинолин-4-карбальдегида **141b** [123]; выходы составляли 40-50 % от теории (Схема 48).

В работах [124, 125] на основе кислотно-катализируемой трехкомпонентной конденсации барбитуровых кислот 1 с производными 3-аминопиразола 141с и ароматическими альдегидами без растворителя, были получены 4-арил-4,9-дигидро-1*H*пиразоло[4',3':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5,7(6*H*,8*H*)-дионы 142, (R=H, R¹=Ph, R²=Ph, *n*замещенный фенил), также представляющие собой гетероаналоги деазафлавинов. Круг производных 142 был расширен путем проведения этой мультикомпонентной реакции в водной среде и использовании катализа наночастицами оксида цинка в работе [126], что позволило синтезировать целевые продукты **142** и их 2-тиоаналоги с выходом 88-94 % (Схема 48).



Схема 48 - Методы синтеза 5-деазафлавина 139 и его аналоговов 140-143

Полученные производные **142** являются активными ингибиторами протеинкиназы и представляют интерес в качестве потенциальных противораковых, антиаллергических и кардиоваскулярных агентов [127, 128]. Дегидрированные аналоги производных **142** – *H1*пиразоло[4',3':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-5,7(6*H*,8*H*)-дионы **143**, получались путем конденсации барбитуровых кислот **1** с производными 5-аминопиразол-4-карбальдегида **141d** [129] (Схема 48).

При взаимодействии 1,3-диметил-5-арилиденбарбитуровых кислот **51** с ароматическими аминами в жестких условиях образуются 5-арилпиримидо[5,4-c]хинолин-2,4(1*H*,3*H*)дионы – производные редкой гетероциклической системы с 1,3,7-триазафенантреновым скелетом **146** [113] (Схема 49). Приведенная реакция представляет собой редкий случай, когда в ходе циклизации производного барбитуровой кислоты образуется новая углерод-углеродная связь с участием атома С⁶ пирмидинового фрагмента. Интермедиатом в этой необычной реакции выступает аддукт **144**, который в условиях кислотного катализа отщепляет молекулу воды и циклизуется по механизму ароматического электрофильного замещения в промежуточное производное дигидрохинолинопиримидина 145, а последний окисляется избытком исходного арилиденбарбитурата 51 в конечный продукт 146 с выходом 60 %. (Схема 49).



Схема 49 – Синтез 5-арилпиримидо[5,4-*c*]хинолин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов (146)

В более поздней работе [130] производные **146** были с более высокими выходами синтезированы в условиях трехкомпонентной конденсации с участием кислоты **1c**, ароматических альдегидов и анилинов при катализе L-пролином. По данным [130] производные **146** обладают антибактериальной активностью.

На основе конденсации 5-бензилиденбарбитуровых кислот **51** с 1-метил-3,4дигидроизохинолином **147** (R=H) и его 6,7-диметоксипроизводным **147** (R=Me), разработаны методы синтеза ангулярных тетрациклических систем - 8,15,17-триаза-D-гомогонанов **150** (Схема 50) [131].



Схема 50 - Синтез 8,15,17-триаза-D-гомогонанов 150

Механизм этой реакции, очевидно, включает в себя стадию присоединения карбанионного нуклеофила, образующегося при депротонировании 1-метил-3,4-дигидроизохинолина **147** к бензилиденпроизводному **51**, с последующей циклизацией интермедиата **148** и его ароматизацией в результате окисления исходным реагентом **51**. Как и во многих реакциях с участием 5-арилиденбарбитуровых кислот **51**, синтез может с таким же успехом осуществляться в условиях трехкомпонентной конденсации барбитуровой кислоты **1а**, бензальдегидов и производных **148**, без выделения соединений **51**. Получаемые соединения **150** рассматривались как аза-аналоги природных стероидных соединений и представляли интерес своей противовоспалительной и иммунотропной активностью [131].

В трехкомпонентной *one-pot* конденсации 1,3-дизамещенных 2-тиобарбитуровых кислот **1** (R= Me, Et) с циклическими енаминами и ароматическими альдегидами при нагревании в метаноле образуются трициклические бис-пиримидинилдигидропиридины **151** (Схема 51). Общий подход к синтезу производных **152а,b** на основе мультикомпонентных конденсаций барбитуровых кислот с енаминами **151а,b** был предложен Ahluwalia V.K. в 1996 г. [132]. В последние годы интерес к подобным реакциям заметно увеличился, а их практические возможности были расширены. Появились новые методы синтеза, использующие растворы ионных жидкостей, техники микроволнового и ультразвукового катализа и другие технологии, рассмотренные в работах [133, 134] и обзорах [127, 135], позволяющие получать целевые продукты **151** с выходом до 90 %.

Одностадийный метод синтеза производных трициклической системы 8.9дигидропиримидо[5',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,7*H*)-триона **153** основан на взаимодействии барбитуровых кислот или их 2-тиоаналогов 1 (R= Me, Et, X= O, S) с 1,3диметил-6-аминоурацилом 152 при кипячении в ДМФА [136] (Схема 51). Эта мультистадийная реакция, имеющая смешанный механизм, протекает по-видимому через формилирование обоих СН-кислотных реагентов 1 и 152, перекрестную сшивку образовавшихся 5формилпроизводных с исходными СН-кислотами, и циклизацию промежуточного 5гетероарилиденбарбитурата в конечный продукт 153. Синтез в данных условиях приводит к образованию значительного количества побочных продуктов, поэтому более предпочтительной для получения производных 153 может служить методика, предложенная в работе [137], в которой процедуру осуществляют в две стадии, конденсируя вначале 1,3-диметил-6аминоурация 152а с ДМФА, после чего вводя в реакцию производное барбитуровой кислоты 1 (Схема 51).

Еще несколько групп трициклических пиранопиримидинов – систем со спироиндолиноновым фрагментом, изображенных на Схеме 51, были получены на основе мультикомпонентных реакций с участием барбитуровых кислот 1, производных изатина 152b и гетероциклических аминов. В работе [138] в условиях трехкомпонентной конденсации барбитуровых кислот 1 (или их 2-тиоаналогов), *N*-алкилизатинов 152b и 1,3-диметил-6-аминоурацила 152a в растворах ионной жидкости были с высоким выходом синтезированы трициклические спиропроизводные 154. Аналогично протекала четырехкомпонентная конденсация кислоты 1



Схема 51 - Трехкомпонентные циклокондексации барбитуровых кислот

Однако, несмотря на высокие выходы, использование ионных жидкостей в случае двух последних реакций существенно усложняет и удорожает процедуру синтеза целевых продуктов 154 и 157. Значительно проще осуществлялась трехкомпонентная циклизация кислоты 1 с изатином 152b и 3-метил-5-аминооксазолом 152c, и четырехкомпонентная доминореакция реагентов 1 и 152b с нитрилом 3-аминокротоновой кислоты и фенилгидразином, протекающие в водных растворах и приводящие, соответственно, к спиропроизводным 155 [140] и 156 [141].

Большое практическое значение имеют реакции замыкания диазольного цикла через атомы углерода C^5 и C^6 барбитуровых кислот, которые открывает доступ к синтезу пуриновых систем. Так, в одном из первых синтезов мочевой кислоты **19** было использовано сплавление 5-гидроксибарбитуровой кислоты **82** с мочевиной [142] (Схема 52).



Схема 52 - Методы синтез мочевой кислоты (19)

Другой хорошо известный способ синтеза этого природного соединения **19** основан на термической циклизации псевдомочевой кислоты **158**, получаемой в свою очередь из 5-аминобарбитуровой кислоты (урамила) **43** и цианата калия [143] (Схема 52.

Следует все же отметить, что методы, основанные на аннелировании барбитуровых кислот не являются основными путями синтеза пуриновых соединений, которые получают обычно другими способами [144]. Однако для синтеза пуринов, замещенных по атому азота N⁷, барбитуровые кислоты остаются удобными и востребованными реагентами. Например, в стандартном подходе к синтезу изомерных аналогов кофеина **159** [144], из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** получают 1,3-диметил-6-алкиламиноурацилы **112**, которые нитрозируют, восстанавливают до 5-аминопроизводных и циклизуют с муравьиной кислотой в конечные продукты **159** (Схема 53).



Схема 53 - Синтез аналогов кофеина 159 из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с

6-Алкиламиноурацилы 112 также могут быть циклизованы в пуриновые системы с использованием реакций метиленовой группы алкильного заместителя при атоме азота N⁷. Таким путем при обработке 6-бензиламино-1,3-диметилурацила 160 (R=H, R¹=CH₂Ph) азотной кислотой был получен N-оксид теофиллина 161 [145], а взаимодействие производных 160 (R=H, R¹= Alkyl) с ароматическими нитрозосоединениями, сопровождающееся деалкилированием, приводило к 7-арилксантинам 162 [146]. Нитрозирование производных 160 с после-

дующей термической циклизацией при 125-145 °С использовалось для получения 8алкилксантинов **163** [147], а в другом примере – трициклических аналогов **164** [148] с выходом 70-80% (Схема 54).



Схема 54 - Синтез производных 1,3-диметилксантена 161-164

Полный синтез 1,9-диметилксантина **166** осуществляли, исходя из 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** [149] (Схема 55).



Схема 55 - Синтез 1,9-диметилксантина 166 из 2-тиобарбитуровой кислоты 1h

Для этого кислоту **1h** метилировали диметилсульфатом, полученное 1-метил-2метилтиопроизводное хлорировали хлорокисью фосфора, затем замещали атом хлора на метиламиногруппу, а образующееся 6-метиламинопроизводное нитрозировали, восстанавливали и циклизовали с муравьиной кислотой в 1,9-диметил-2-метилтио-1,9-дигидро-1*H*-пурин-2,6-дион **165**. На последней стадии соединение **165** гидролизовали соляной кислотой и получали целевой продукт **166**, представляющий собой изомер теобромина (Схема 55).

Изомерные пуринам производные 1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина **167** могут быть синтезированы на основе 6-гидразино-1,3-диметилурацила **115а**, получаемого по стандартному пути из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с**. Так, в результате одностадийного взаимодействия соединения **115а** с ацетиленовыми кетонами, сопровождавшегося элиминированием метилкетонового остатка, были получены 7-алкилпроизводные 1,3-диметил-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4,6(5*H*,7*H*)-диона **167** с выходом 70-80% [150] (Схема 56).



Схема 56 - Методы синтеза производных 1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина 167 и 169

В более ранней работе [151] синтезировали 1,3-диметил-1*H*-пиразоло[3,4*d*]пиримидин-4,6(5*H*,7*H*)-дион **169** (R = H) и его 7-метилпроизводное путем обработки 6гидразино-1,3-диметилурацила **115а** ацилирующими агентами и дальнейшей циклизации промежуточного триацилпроизводного **168** в спиртовом растворе HCl (Схема 56). Получаемые этими способами соединения **167**, **169** являются аналогами известного лекарственного препарата аллопуринола и его активного метаболита – оксипуринола. Аллопуринол используется для лечения подагры, мочекаменной болезни и ряда других заболеваний [7]

В другом примере описано получение 1,3-диарилзамещенных пиразоло[3,4*d*]пиримидин-4,6(5*H*,7*H*)-дионов **172** из 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых кислот **170**, которые обрабатывали триэтилортоформиатом, а образующиеся этоксиметилиденпроизводные **171** циклизовали действием гидразина [152] (Схема 57).



Схема 57 - Синтез 1,3-диарилпиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4,6(5*H*,7*H*)-дионов 172

Однако к результатам работы [152] следует отнестись с осторожностью, так как неоднократные попытки воспроизвести их были безуспешны.

Значительный практический интерес представляют возможности, связанные с аннелированием барбитуровых кислот 1,4-диазиновым циклом. Образующаяся при этом бициклическая система (птеридин), является структурной основой целого ряда биогенных веществ птериновой группы – люмазина **28а**, виолаптерина **28b** и их производных, рассмотренных в

46

монографии [26]. Синтез птеридинов из аллоксана **15** по методу Габриэля представлен единственным примером, когда при нагревании **15** с 1,2-дициан-1,2-диаминоэтиленом получали 6,7-дициано-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидроптеридин **173** с 40% выходом (Схема 58) [153].



Схема 58 - Синтез производного птерина из аллоксана 15 и 1,2-дициан-1,2-диаминоэтилена

Другой путь перехода от барбитуровых кислот к производным птеридина пролегает через 1,3-диметил-6-гидразиноурацил **115а**, из которого получали 1,3-диметил-6-арил-2,4диоксо-1,2,3,4-тетрагидроптеридины **174** путем последовательной конденсации **115** с ацетофенонами, нитрованиия и востановления дитионитом [154] (Схема 59); механизм циклизации в первоисточнике не рассмотрен.



Схема 59 - Синтез производного птерина 174 через 1,3-диметил-6-гидразиноурацил 115а

Третий подход к синтезу птеридинов основан на использовании 1,3-диметил-6азидоурацила 175. Этот ценный промежуточный синтон впервые получил Н. Pfleiderer из 1,3диметилбарбитуровой кислоты 1с через 1,3-диметил-6-хлорурацил 80, который обрабатывали азидом натрия [155]. Азид 175 в условиях фотолиза взаимодействует с производными аминоацетофенона и эфирами α-аминокислот, образуя соответственно, 1,3-диметил-6-арил-7,8дигидроптеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы 176 и 1,3-диметил-7-алкил-1,5,7,8-тетрагидроптеридин-2,4,6(3*H*)-трионы 177 (Схема 60) [156, 157].

Большое разнообразие производных **176** и **177**, полученных из азида **175**, свидетельствует о значительном синтетическом потенциале этой реакции. Несмотря на сложность механизма превращений, протекающих очевидно, через нитреновый радикал (Схема 60), выход целевых продуктов **176** и **177** при этом достаточно высок (60-70%).



Схема 60 - Синтез птеринов 176-178 через 1,3-диметил-6-азидоурацил 175

В случае фотолиза индивидуального производного **175** протекала аутоконденсация с образованием продукта **178** [155] (Схема 60).

Не менее интересны реакции барбитуровых кислот, приводящие к образованию бензо[g]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионовой системы. Данный гетероциклический скаффолд лежит в основе структуры рибофлавина (витамина B_2 **16** (Схема 4) и ряда других природных соединений флавиновой группы [158]. Многие производные и аналоги этого ряда представляют значительный интерес как антималярийные агенты [159], а также потенциальные средства для лечения болезни Альцгеймера и другие биологически активные вещества [160].



Схема 61 - Синтез аналогов флавина 179, 180 из производных аллоксана

Производные аллоксазинового ряда **179** (Схема 61) могут быть получены конденсацией аллоксана **15** (R=H) или его N-алкилпроизводных с *о*-фенилендиаминами [159, 161, 162], а

48

изоаллоксазины **180** – аналогично, из N-замещенных *о*-фенилендиаминов [162, 163, 164, 165, 166]. Этот метод, впервые предложенный Kuhling B. [161], стал наиболее распространенным подходом к синтезу природных флавинов и их аналогов **179** и **180**. Вместо аллоксана в подобных реакциях часто используют его димерные аналоги – аллоксантины, а также оксимы аллоксана (виолуровые кислоты, **13**, R= H) и другие производные барбитуровой кислоты (Схема 61) [165].

Удобный одностадийный способ синтеза природных соединений **182** – люмифлавина (R= H), люмихрома (R= Me), рибофлавина (R= CH₂(CHOH)₄CH₂OH) и других производных изоаллоксазинового ряда основан на взаимодействии барбитуровой кислоты **1a** с ароматическими диазасоединениями **181** [167] Эта реакция, осуществляемая в условиях сплавления или нагревания в высококипящем растворителе, используется в промышленном синтезе рибофлавина (Схема 62).



Схема 62 - Прямой синтез производных изоаллоксазина из барбитуровой кислоты 1а

Другой одностадийный подход к синтезу аллоксазиновой системы, изображенный на Схеме 62, описан в работе [168], в которой при нагревании незамещенной барбитуровой кислоты **1а** с бензофуроксаном **183** получали аллоксазин-5,10-диоксид **184**.

В еще одном подходе к синтезу изоаллоксазинов из барбитуровых кислот 1 (R=Alk) по общему методу получались 6-ариламиноурацилы 185, которые циклизовались в условиях нитрозирования в изоаллоксазин- N^{10} -оксиды, а после восстановления образовывали целевые производные 186 (Схема 63) [169].



Схема 63 - Синтез производных изоаллоксазина 186 через 6-ариламиноурацилы 185

Некоторые функционально замещенные аллоксазины могут быть получены из 5оксииминобарбитуровой (виолуровой) кислоты 13. по реакции Пилоти [170]. Механизм этой интересной циклоконденсации включает электрофильную атаку атома азота оксиминогруппы соединения 13 на ароматическую анилиновую систему с последующей дегидратацией и замыканием пиразинового цикла. Взаимодействие кислоты 13 с *м*-фенилендиаминами (при R=H, R¹=H, Me, X=NH₂) в водно-спиртовом растворе позволяет с высоким выходом (до 90%) получать 8-аминоаллоксазины 187 [170], а реакция 13 с N-алкилфенилендиаминами (при R=Alk, R¹=H, X=NH₂) приводит к соответствующим 10-алкил-8-аминоизоаллоксазинам 188 [171] (Схема 64). Аналогично, при использовании в реакции Пилоти 6-метил-3аминофенола (при X=OH, R= H) был синтезирован 7-метил-8-гидроксиаллоксазин 187 (X=OH, R¹=Me), а из *N*-алкиламинофенолов (при X=OH, R=Alk) были получены производные 8-гидроксипроизводные изоаллоксазина 188 (X= OH) [172], структурно близкие природным флавопротеинам [173] (Схема 64).



Схема 64 - Синтез производных аллоксазина 187 и изоаллоксазина 186 по реакции Пилоти

Аннелирование барбитуровых кислот 1,3-диазиновым или 1,2-диазиновым циклом позволяет получать гетероциклические системы, изомерные птеридиновой. В условиях трехкомпонентной конденсации барбитуровой кислоты **1a** с ацетальдегидом и тиомочевиной в спиртовом растворе HCl был синтезирован с 58%-ным выходом 5-метил-7-тиоксо-5,6,7,8тетрагидропиримидо[4,5-*d*]пирмидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **189** [174] (Схема 65).

В работе [175] была синтезирована серия необычных цвиттер-ионных производных тиазоло[3,4-α]пиримидо[5,4-е]пиримидин-2,4-диона **190**, где из 1-алкилбарбитуровых кислот **1** (R= Me, Ph) получали промежуточный синтон – 1-алкил-5-формил-6-хлорурацил **134**, который конденсировали с бензолсульфонатом 4-амино-2-метилтио-5-фенилтиазолия (Схема 65).



Схема 65 - Синтез производных пиримидопиримидина 189 и 190

Этими двумя вышеописанными реакциями, вероятно, исчерпываются примеры замыкания второго пиримидинового цикла на основе барбитуровых кислот.

Более широко в литературе представлены подходы к синтезу пиримидопиридазиновых систем **192-194**, для чего использовались такие промежуточные синтоны, как 1-метил-6-гидразиноурацил **115** ($R^1=R^2=H$) и его метилпроизводные (R^1 , $R^2=H$, Me) (Схема 66).



Схема 66 - Синтез пиримидопиридазиновых систем 192-194

Конденсация производных **115** при R^1 =Me с разнообразными 1,2-дикарбонильными соединениями и α -галогенкетонами приводит к гидразонам **191**, которые при нагревании циклизуются в замещенные пиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(6*H*,8*H*)-дионы **192** [176, 177] и их 2,8-гидрированные аналоги **192** [178, 179] (Схема 66). Введение в аналогичные конденсации α -метилгидразиноурацила **115** (R^2 =Me) приводит к производным **193** [180]. Различные варианты проведения подобных циклизаций рассмотрены в монографии [26]. Хотя выход целевых

продуктов при этом обычно не превышает 50% от теории, данный подход (Схема 66) отличается универсальностью и имеет большое практическое значение, так как получаемые пиримидопиридазины **191-193**, рассматриваемые в качестве аналогов С-нуклеозидов, труднодоступны другими методами.

Пример формирования триазольного цикла приведен в монографии [181], где в результате присоединения кислоты **1** к 2-метил-2-гидроксициклогексилазиду в водноспиртовом растворе было получено соответствующее 3-алкилпроизводное 3а-гидрокси-3а,7адигидро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]пиримидин-5,7-(4*H*,6*H*)-диона **195** (Схема 67).



Схема 67 - Синтез производного [1,2,3] триазоло [4,5-d] пиримидина 195

Хотя свойства продукта **195** в первоисточнике не описаны, можно предположить, учитывая неустойчивость 6-гидроксилированных пергидропиримидинов, дальнейшей самопроизвольной дегидратации соединения **195** с образованием более стабильного производного с двойной связью в положении 5,6 пиримидинового цикла.

Барбитуровые кислоты служат ключевыми реагентами в синтезе еще нескольких типов полиазагетероциклических систем, среди которых значительный интерес представляют изображенные ниже производные 1,2,4,7,9-пентаазанафталеновой системы – природные антибиотики токсофлавин и фервенулин (Схема 68). Эти высоко токсичные вещества, продуцируемые бактериями группы *Burkholderia gladiol* [182], неоднократно становились причиной массовых пищевых отравлений [183]. Вместе с тем, токсофлавин и фервенулин оказались перспективными антимикробными и фунгицидными агентами [183, 184], а также активными ингибиторами роста клеточных линий рака легкого и некоторых других злокачественных клеток [185]. Многочисленные синтетические аналоги токсофлавина были запатентованы в качестве ингибиторов протеинкиназ [186, 187].

1,6-Диметилпиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазин-5,7(6*H*,8*H*)-дион **197** (R=H, R¹=Me), известный как токсофлавин, впервые был синтезирован по 6-стадийной схеме из 2тиобарбитуровой кислоты **1h** через 1-метил-6-хлор-5-формиламиноурацил **196** (R= H), который в мягких условиях циклизовали в целевой продукт **197** путем обработки метилгидразином [183] (Схема 68).

По аналогичной схеме получались также и другие производные токсофлавина **197** (R, R^1 = Alk, Ar) [183, 184, 188]. В другом, более коротком способе синтеза токсофлавина и его аналогов **197** использовались из гидразоны **198** (R^2 =H), получаемые из 1-метилбарбитуровой кислоты **1b** через 3-метил-6-гидразиноурацил **115b** по стандартной методике (Схема 68).



Схема 68 - Методы синтеза токсофлавина 197, фервенулина 199 и их аналогов

Нитрозирование гидразонов **198** приводило к токсофлавину **197** (R= H, R¹=Me) или его аналогам (R, R¹= Alk, Ar) [189] (Схема 68). Наиболее высокие выходы производных **197** получены при проведении заключительной стадии в условиях микроволновой стимуляции [190, 191].

Изомерный токсофлавину природный антибиотик фервенулин **199** (R=H) был впервые получен из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** через 1,3-диметил-6- гидразиноурацил **115а** [183] (Схема 68). Другой оригинальный подход к синтезу фервенулина и его производных **201** (R=H, Alk) был основан на реакции 1,3-диметил-6-азидоурацила **175** (полученного из кислоты **1с** по Схеме 60) с ацилгидразидами в условиях фотолиза [192] (Схема 68). Достоинством последнего способа является его простота и высокий выход целевых продуктов.

Производные 1,2,4,6,8-пентаазанафталеновой системы **201**, изомерной токсофлавиновой, образовывались в результате конденсации замещенных аллоксанов **15** с аминогуанидинами или тиосемикарбазидами (Схема 69).





53

Так, конденсация аллоксанов **15** (R=H, Me) с аминогуанидином или Nалкиламиногуанидинами позволяла получить с хорошим выходом производные 3аминопроизводные пиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазин-6,8(5*H*,7*H*)-диона **201** (X= NH₂, NHAlk) [193, 194], а с *S*-алкилтиосемикарбазидами получались соответствующие 3алкилтиопроизводные **201** (X= S-Alk) [195]. Вместо аллоксана **15** в аналогичных реакциях также использовались 5,5-дигалогенбарбитуровые кислоты **79** [196] (Схема 69).

Единичный пример синтеза трициклической аннелированной системы с 1,2,4,6,8пентаазанафталеновым фрагментом был осуществлен в работе [197], где в реакции кислоты **1a** с солью 3-метил-4-фенилпиразолил-5-диазония получали соответствующее 5диазенилпроизводное барбитуровой кислоты **202**, которое в жестких условиях при нагревании с полифосфорной кислотой циклизовали в 7-фенил-8-метилпиразоло[5,1*с*]пиримидо[4,5-*e*][1,2,4]триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **203** (Схема 70).



Схема 70 - Синтез системы с 1,2,4,6,8-пентаазанафталеновым фрагментом (203)

В работе [150] описан синтез 5,7,9-замещенных производных 5,9-дигидро-1*H*-пирbмидо[4,5-*c*][1,2]диазепин-6,8(4*H*,7*H*)-диона **204** – редкой пиримидоаннелированной системы с семичленным циклом. Соединения **204** получали на основе *one-pot* реакции 1,3-диметил-6-гидразиноурацила **115а** с α-винилкетонами (Схема 71).



Схема 71 – Синтез производных 1*H*-пиримидо[4,5-*c*][1,2]диазепин-6,8(4*H*,7*H*)-диона 204

Эта реакция, включающая в себя стадии конденсации гидразиновой группы соединения **115а** с кетоном и последующего присоединения, протекала в мягких условиях и приводила к целевым продуктам **204** с выходом 80-90%.

1.3.3.2 Фуро[2,3-d]пиримидин-2,4-дионы

Высокая реакционная способность атомов углерода C⁵ и кислорода O⁴⁽⁶⁾ в βдикарбонильном фрагменте барбитуровых кислот создает условия для аннелирования этих соединений кислородсодержащими гетероциклами с образованием 2,4диоксопиримидофурановых и других аннелированных пиримидиновых систем.

Одним из главных подходов к синтезу 5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов служат реакции барбитуровых кислот с непредельными соединениями. 1,3-Диметилбарбитуровая кислота вступает в реакцию присоединения с терминальными ацетиленами в присутствии церий-аммоний нитрата с образованием производных 1,3-диметил[2,3-*d*]фуропиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона **205**, а реакция с алкенами в аналогичных условиях приводит к соответствующим производным 1,3-диметил-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4диона **207а** (Схема 72) [198].



Схема 72- Синтез 5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов из барбитуровых кислот и непредельных соединений

Выход фуро[2,3-*d*]пиримидинов **205** и **207а** в реакциях присоединения обычно не превышает 50 %, однако в случае использования производных стирола (при $R^1 = Ph$) целевые гетероциклы **207а** удавалось получать с 66-80 %-ным выходом [198].

Фуро[2,3-*d*]пиримидины **207** могут быть также получены в результате циклизации барбитуровых кислот, содержащих непредельный заместитель в положении C^5 . Так, из 5аллилбарбитуровой кичлоты **206** при термическом или кислотном катализе с высоким (80 %) выходом образуется 1,3,6-триметил-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дион **207b** (Схема 72) [107], который прямым присоединением кислоты **1с** к пропилену не получался. Циклизация производного **206** в конечный продукт **207b** в присутствии HCl протекала, очевидно, через промежуточный карбкатион, образующийся в результате протонирования аллильной двойной C=C связи. В случае термической циклизации, вероятно, источником протона выступал β-дикарбонильный фрагмент кислоты **206**.

Единичный пример замыкания фуропиримидиновой системы **209** в процессе алкилирования 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1c** 1,1-диметилпропаргилхлоридом описан в работе [199] (Схема 72). Реакция проводилась в водном растворе в условиях межфазного катализа, при этом промежуточный продукт алкилирования **208** самопроизвольно циклизовался в 1,3,5,5-тетраметил-6-метилиден-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1*H*,3*H*)-дион **209** с общим выходом всего 13 %. Столь малый выход можно объяснить низкой эффективностью реакции на стадии алкилирования кислоты **1c**, что является характерной проблемой барбитуровых кислот, особенно в случае использования стерически затрудненных алкилгалогенидов.

5-Аллил-5-алкилбарбитуровые кислоты **208** при последовательной обработке HBr и диметиламином циклизовались в производные 5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*,4a*H*)-диона **210** [200] (Схема 73).



Схема 73 — Циклизация 5-аллилбарбитуратов **208** в производные 5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*,4а*H*)-диона **210**

Предположительно, реакция протекала через промежуточное 5-(2'диметиламинопропил)производное **209**, в котором происходит нуклеофильное вытеснение диметиламиногруппы с образованием тетрагидрофуранового цикла. Следует отметить, что это редкий для барбитуровых кислот пример реакции циклизации, протекающей по механизму *SN*-2 типа. Данные реакции были проведены с 5,5-диаллилбарбитуровыми **208** (R^{1} = CH₂CH=CH₂, R^{2} =H, Me) [200, 201], а также 5-аллил-5-алкилбарбитуровыми **208** (R^{1} = Alk, Ph; R^{2} =H) [202, 203] кислотами (Схема 73).

Аналогичные фуропиримидиновые производные **212** получались из 5-(2гидроксиэтил)-5-алкилбарбитуровых кислот **211** [204]. Циклизация производных **211** происходила самопроизвольно, однако была обратимой, поэтому лабильные бициклические амидоацетали **212** существовали в виде равновесии с исходными продуктами **211** (Схема 74).



Схема 74 – Фуранизация 5-(2-гидроксиэтил)барбитуратов 211

На основе реакции алкилирования 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых кислот **170** αгалогенкетонами - хлорацетоном и 2-бромциклогексаноном были разработаны одностадийные методы синтеза би- и трициклических фуропиримидиновых систем. Образующиеся промежуточные 5-замещенные 1,3-диарилбарбитураты **215a** и **215b** без выделения циклизовались, соответственно, в производные 1,3-диарил-6-метил-2-тиоксо[2,3-*d*]фуропиримидин-2-(1*H*,3*H*)-она **216** [205], и 1,3-диарил-2-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро[1]бензофуро[2,3*d*]пиримидин-4(1*H*)-она **218** [206] (Схема 75).



Схема 75 – Синтез фуропиримидинов из 2-тиобарбитуровых кислот 170 и 219

Аналогично получали 3-алкилпроизводные 2*H*-циклогепта[4,5]фуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-диона **218** путем алкилирования 1-замещенных барбитуровых кислот **1** (R= Me, *n*-Bu, Ph) 2-хлортропаноном и циклизацией промежуточных 5-кетоалкилбарбитуровых кислот **215с** в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) [207].

Циклизация 2-тио-5-ацетонилбарбитуровой кислоты **219** в соответствующий 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-4-(1*H*)-он **220** требовала более жестких условий. В работе [208] эту реакцию осуществляли, растворяя соединение **219** в концентрированной серной кислоте (Схема 75). На основе трехкомпонентной конденсации 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с**, альдегидов и изонитрилов был разработан эффективный метод синтеза 6-алкиламино производных фуро[2,3-*d*]пиримидина **221** [209, 210, 211] (Схема 76).



Схема 76 – Синтез 6-алкиламино-фуро[2,3-*d*]пиримидинов **221** из кислоты **1с**, альдегидов и изонитрилов

Реакция протекала, очевидно, через промежуточное 5-бензилиденпроизводное **51**, вступавшее в реакцию 1,4-циклоприсоединения с изонитрилом. Синтез осуществляли в растворе ионной жидкости – бромиде 1-бутил-3-метилимидазолия (BMI) при 20 °C. Высокий выход соединений **221** (до 90 %) наблюдался в случае использования бензальдегида или ароматических альдегидов, содержащих электроноакцепторный заместитель, однако с альдегидами, замещенными электронодонорными группами (Ме или ОМе) реакция протекала вяло.

Ацилирование 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых кислот **170** хлорацетилхлоридом, сопровождавшееся самопроизвольной циклизацией промежуточных 5-(2хлорацетил)барбитуровых кислот **222**, приводило к производным 1,3-диарил-2-тиоксо-2,3дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-4,5(1*H*,6*H*)-диона **223** [212] (Схема 77).



Схема 77

Пример неожиданной циклизации с участием 5-фенилбарбитуровой кислоты **41h** и ее 1,3-диметилпроизводного **41i** описан в работе [213] (Схема 78).



Схема 78 – Фуранизация 5-фенилзамещенных барбитуровых кислот 41h,i

Окислением производных **41** перекисью водорода были получены 5-гидрокси-5фенилбарбитуровые кислоты **224**, которые в жестких условиях в присутствии хлорокиси фосфора циклизовались в [1]бензофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **225** (Схема 78).

В этой же работе было описано прямое превращение кислот **41** в производные **225**, которое удалось осуществить при еще более высокой температуре в присутствии палладиевого катализатора [213]. Несмотря на жесткие условия, оба метода давали высокие выходы продукта циклизации **225** (свыше 80 %). Механизм этих необычных реакций не исследовался; можно предположить, что в качестве интермедиата выступало производное дегидробензола. Однако циклизация производных **224** могла происходить и по другому механизму, например, первой стадией могло быть *орто*-гидроксилирование фенильного кольца (в результате внутримолекулярного переноса 5-гидроксигрупы) с последующей фуранизацией.

1.3.3.3 Пирано[2,3-*d*]пиримидины

С использованием барбитуровых кислот разработано немало подходов к синтезу разнообразных пиранопиримидиновых систем, что связано с относительной легкостью замыкания триады атомов C^5 - C^6 - O^6 в шестичленный цикл. Так, путем алкилирования 1,3-диарил-2тиобарбитуровых кислот **170** 1,3-дибромалканами были получены 2-тиоксо-1,2,3,5,6,7гексагидро-4*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-оны **226** [214], а при внутримолекулярной циклизации 5-фенил-5(3-бромпропил)барбитуровой кислоты **227** был синтезирован 4а-фенил-4а,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дион **228** [202, 203] (Схема 79). Следует отметить, что несмотря на очевидность изображенных на Схеме 79 подходов, их практическая ценность для синтеза пиранопиримидинов крайне ограничена из-за малых выходов и плохой воспроизводимости. Это, как уже отмечалось выше, связано с общей проблемой низкой активности барбитуровых кислот в нуклеофильных реакциях SN-2 типа.



Схема 79 - Синтеза пиранопиримидинов алкилированием барбитуровых кислот

Более эффективно протекало внутримолекулярное алкилирование үгидроксиалкилбарбитуровых кислот **229** с участием спиртовой группы. При обработке таких субстратов как **229** безводным HCl, происходит замыкание дигидропиранового цикла с образованием производных **230** [215, 216] (Схема 80).



Схема 80 – Циклизация у-гидроксиалкилбарбитуровых кислот 229

Наиболее вероятным механизмом этой реакции представляется присоединение спиртовой ОН группы к атому углерода карбонильной группы $C^6=O$ с последующей дегидратацией. Выход продуктов 227, в зависимости от заместителей, составляет от 30 % до 80 %. У полученных веществ 227 выявлены высокая противовоспалительная активность.

Одностадийный способ синтеза производных 2-тио-1,2,3,7-тетрагидро-4*H*-ругапо[2,3*d*]пирмидин-4-она **228** описан в работах [217, 218], где целевые продукты с высоким выходом получали конденсацией 1,3-замещенных 2-тиобарбитуровых кислот **170** с двумя молекулами ацетона в присутствии триэтиламина. Механизм реакции представлен на Схеме 81.



Схема 81 – Циклоконденсация 1,3-замещенных 2-тиобарбитуровых кислот 170 с ацетоном

Присоединение барбитуровых [219] и 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых [220, 221] кислот к халконам в присутствии дегидратирующего агента позволяло в одну стадию получать соответствующие 1,3,5-триалкил-7-арилпроизводные 1,2,3,7-тетрагидро-4*H*-ругапо[2,3*d*]пирмидин-4-она **229** и их 2-тиоаналоги (Схема 82).



Схема 82 – Циклоприсоединение барбитуровых кислот к халконам

Один из общих подходов к синтезу производных 1,2,3,7-тетрагидро-4*H*-ругапо[2,3*d*]пирмидин-2,4-диона **230** основан на реакциях циклоприсоединения активных непредельных соединений к 5-арилиденбарбитуровым кислотам **51**. Большая серия бициклических систем **230** была получена в результате взаимодействия производных **51** с фенилацетиленом [222] (Схема 83).



Схема 83 – Синтез производных пиримидопирана из 5-арилиденбарбитуровых кислот 51

Синтез пиранопиримидинов **230** также успешно проводился путем трехкомпонентной конденсации соответствующей замещенной барбитуровой кислоты **1**, ароматического альдегида и фенилацетилена, где арилиденбарбитурат **51** получался *in situ*. Выходы целевых продуктов **230** при этом, как правило, были достаточно высоки (60-90%) [222] (Схема 83).

Присоединение винилэтилового эфира к 5-бензилиденбарбитуратам **51** (при R=Me, X=O), приводящее к образованию 5-арилпроизводных 7-этокси-1,3-диметил-1,5,6,7тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-диона **231** с выходом 80-95%, осуществлялось при комнатной температуре в условиях катализа солями индия или скандия [223, 224] (Схема 83). Синтезированные производные **231**, по данным работы [224], проявили заметную противомикробную активность.

Аналогично, присоединение дигидрофурана позволило с 96% выходом синтезировать производные (5*S**,5*aR**,8*aS**)-1,3-диметил-1,5,5*a*,6,7,8*a*-гексагидро-2*H*-фуро[3',2':5,6]пирано-[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-диона **232**. В последнем случае заслуживает внимания высокая диастереоселективность реакции, в ходе которой формируются три новых центра асимметрии [223] (Схема 83).

Присоединение высокоактивного диенофила – 1,1-бис(диметиламино)-2,2-дифторэтана к 5-бензилиденбарбитуратам **51** (при R=Me, X=O) приводило в мягких условиях к получению соответствующих 7,7-бис(диметиламино)-6,6-дифторпроизводные **233** [225].

Использование других диенофилов для синтеза различных производных **234** (Схема 83) рассмотрено в работах [226, 227, 228]. Для получения некоторых производных пиранопи-

римидина использовались реакции 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1c** с пиран-4-оном и его аналогами. Протекающий при этом сложный процесс, в случае незамещенного 4*H*-пиран-4-она приводил к образованию 5-илиденпроизводного 1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4тетрагидро-5*H*-пирано[2,3-*d*]-пиримидина **235** [229], а в реакциях с индено[1,2-*b*]пираноном и дифенилпирано[2,3-*b*]пиррол-4-оном были получены соответствующие 2- илиденпроизводные 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидина **236** [230] и **237** [231] (Схема 84).



Схема 84 – Присоединение 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с к халконам

Образование соединений **236** и **237** на Схеме 84 можно объяснить последовательным протеканием реакций присоединения кислоты **1c** к атому углерода C^2 пиронового цикла с дальнейшей рециклизацией. Однако получение продукта **235** не имеет удовлетворительного объяснения и возможно, что его структура была определена некорректно.

7-Аминопроизводные 5-арил-2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]-пиримидина **239** (где \mathbb{R}^3 = CN или COOAlk) могут быть получены с высоким выходом (от 70 % до 97%) путем мультикомпонентной конденсации соответствующих барбитуровых или 2тиобарбитуровых кислот **1**, ароматических альдегидов и метиленактивных нитрилов – малононитрила или циануксусного эфира [110, 232-237] (Схема 85). Существует несколько вариантов проведения этой конденсации, которая может осуществляться в трехкомпонентном варианте (кислота **1** + альдегид + метиленактивный нитрил), либо с использованием предварительно полученных 5-арилиденпроизводных барбитуровых кислот **51**, либо илидов малононитрила – во всех случаях циклизация протекает, очевидно, через промежуточный аддукт Михаэля **238**. Наилучшие выходы в продуктов **239** достигались при проведении реакции в условиях микроволновой стимуляции [232], при катализе стерически затрудненными аминами [233, 235], и металлокомплексном катализе [238]. Помимо перечисленных публикаций, синтезу и исследованию биологической активности производных **239** посвящено еще не менее 20 работ, цитируемых в источниках [233-235], обзорах [236, 239] и монографии [240].



Схема 85 – Пирано [2,3-*d*] пиримидины из барбитуровых кислот, альдегидов и нитрилов

В ряду производных **239** обнаружены вещества с перспективной антимикробной и фунгицидной активностью [237], а также противоопухолевой, кардиотонической, гепатопротекторной и другими видами фармакологической активности [236, 239, 240].

Аналогично, присоединением барбитуровых кислот к тетрацианэтилену получены соединения **240** [225], а реакцией с илидами изатина – к 5-спиропроизводным 7аминопирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрила **241** (R=H [241]; R=Ph [242]) (Схема 85).

Барбитуровые кислоты успешно использовались для синтеза кумариноподобных производных 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-триона (Схема 86).



Схема 86 - Барбитуровые кислоты в синтезе 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-трионов

63

Например, для получения 5-метил-2-тиоксо-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,7-дииона **242** 2-тиобарбитуровую кислоту **1** (X=S) конденсировали с этилацетоуксусным эфиром [243], а 6-фенациламидо-2-тиоксо-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,7-диион **243** получали в результате взаимодействия кислоты **1** (X=O) с метил-α-диметиламинометиленгиппуратом [244], либо с 4-этоксиметилиден-2-фенил-1,3-оксазол-5-оном [245] (Схема 86).

6-Этилкарбокси-5,6-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-трион **244** (X=O) и его 2-тиоаналог могут быть получены при конденсации кислот **1** с этоксиметиленмалонатом [246]) либо путем обработки 5-аминометиленбарбитуровых кислот **245** диэтилмалонатом или этилцианацетатом в щелочных условиях [246-248] (Схема 86).

Для получения 1,3-диарилпроизводных 5-метил-2-тиоксо-2*H*-пирано[2,3*d*]пиримидин-4,7-дииона **248** была использована циклоконденсация 5-ацетил-1,3-диарил-2тиобарбитуровых кислот **246** с малононитрилом, с последующим кислотным гидролизом и декарбоксилированием промежуточного соединения **247** [249] (Схема 87).





Следует отметить, что биологическая активность 5,6-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-трионов представляет значительный интерес, в частности, среди N- м C⁵– замещенных производных скаффолда **244** были обнаружены высоко активные агонисты рецепторов никотиновой кислоты (витамина B₃) [250].

Присоединение 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** к ацетилендикарбоксилату, протекающее в присутствии триэтиламина, использовалось в синтезе метилового эфира 1,3диметил-2.4,7-триоксо-1,3,4,7-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пирмидин-5-карбоновой кислоты **249**. Образующийся промежуточный аддукт Михаэля (**A**) циклизовался при нагревании бициклическое соединение **250** с общим выходом по сумме двух стадий 50 % [251] (Схема 88).



Схема 88 - Присоединение 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с к ацетилендикарбоксилату

При конденсации 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** с малоновой кислотой в присутствии уксусного ангидрида образовывалось с небольшим выходом 5-гидрокси-2*H*пирано[2,3-*d*]пирмидин-2,4,7(1*H*,3*H*)-трион **250a** [252] (Схема 89).



Схема 89 – Синтез 5-замещенных 2*H*-пирано[2,3-*d*]пирмидин-2,4,7(1*H*,3*H*)-трионов 250 и 251

2-Тио-1,3-дифенилпроизводное этой же гетероциклической системы **250b** получалось в реакции 1,3-дифенилбарбитуровой кислоты **1j** с хлорангидридом малоновой кислоты, но выход при этом также не превышал 15 % [253] (Схема 89). Более эффективно протекала реакция 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** с недоокисью углерода (C_3O_2), приводя к образованию 5-гидрокси-2-тиоксо-2*H*-пирано[2,3-*d*]пирмидин-4,7(1*H*,3*H*)-диона **250с** с выходом около 60% [254] (Схема 89).

Интересный оригинальный подход к синтезу производных 5-арил-5,6-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пирмидин-4,2,7(1*H*,3*H*)-триона **251** был описан в работе [255], где целевые продукты с отличным выходом (90-97 %) получали путем трехкомпонентной конденсации кислоты **1с**, кислоты Мельдрума **36** и ароматического альдегида, протекавшей, вероятно через арилметановый аддукт (**A**), который рециклизовался конечные продукты **251** с выделением ацетона и декарбоксилированием (Схема 89).

Аннелирование барбитуровых кислот пиран-4-оновым фрагментом приводит к производным 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-триона, которые могут рассматриваться как азааналоги природных флавоноидов. 1,3-Диарилпроизводные 2-тиоксо-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-триона **253a** получались из 1,3-диарил-5-ацетилбарбитуровых кислот **252** (\mathbb{R}^1 =H) путем конденсации Кляйзена с этилформиатом (\mathbb{R}^2 =H, X=OEt) и дальнейшей циклизацией под действием P₂ O₅ [213]. Для получения 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-трионов **253b,с** исходили из 1,3-диарил-5-фенилацетилбарбитуровых кислот **252** (\mathbb{R}^1 =Ph), которые циклизовались в производные **253b** в условиях формилирования, или, соответственно, в производные **253c** в условиях ацилирования. Формилирование кислот **252** проводили с использованием диметилформамида (\mathbb{R}^2 = H, X= NMe_2) в присутствии трифторида бора и хлорме-

тилсульфоната, а ацилирование – путем нагревания с уксусным ангидридом (R²=Me, X= OAc) [256] (Схема 90).



Схема 90 - Формилирование и циклизация 1,3-диарил-5-фенилацетилбарбитуратов 252

Другой подход к синтезу «аза-флавоноидов» был реализован на основе реакции взаимодействия барбитуровых кислот с дикетеном. Так, присоединение дикетена к 1,3диметилбарбитуровой кислоте 1с в присутствии триэтиламина и дальнейшая самопроизвольная циклизация, протекающая после подкисления промежуточного 5ацетоацетилпроизводного 254. получить 1,3,7-триметил-2*H*-пирано[2,3позволила *d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*) -трион **255** с 99%-ным выходом [236] (Схема 91).



Схема 91 – Синтез 1,3,7-триметил-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*) -триона 255

Еще одну весьма важную в практическом отношении группу веществ представляют собой 2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионы (10-окса-5-деазафлавины) **257**, являющиеся биомиметиками природного кофермента – 5-деазафлавина 141 (R=R¹=X=X¹=H, см. Схему 47) [253], известные также как селективные мягкие окислители, использующиеся в органическом синтезе для окисления спиртов, тиолов и других соединений [259, 260]. Наиболее удобный способ синтеза 10-окса-5-деазафлавина **257** (R¹=R²=H) и его производных заключается в конденсации барбитуровой кислоты 1а с салициловыми альдегидами с последующей дегидратацией промежуточных 2-гидроксибензилиденбарбитуровых кислот 256 путем обработки уксусным ангидридом, с общим выходом по сумме двух стадий 50-55% [258]. В другой методике циклизацию 5-арилиденпроизводных 256 в соответствующие оксадеазафлавины 257 проводили без растворителя при 220-260 °C, получая при этом целевые продукты с выходом 75-100 % [259]. Известны и другие подходы к синтезу оксадеазофлавиновых систем 257, например из 1-алкил-6-хлорурацилов 133 [259, 260] (Схема 92), но эти методы значительно менее удобны, чем методы на основе конденсации барбитуровых кислот с салициловыми альдегидами. Среди прочих публикаций, посвященных этой конденсации, заслуживает упоминания работа [261], в которой на основе трехкомпонентной реакция производных кислоты 1, салициловых альдегидов и изонитрилов получают 5-алкилкарбоксамидо-1,5дигидро-10-окса-5-деазафлавины **258с**, образующиеся, вероятно, в результате присоединения изонитрила к промежуточному арилиденпроизводному **256**. (Схема 92).



Схема 92 - Синтез 10-окса-5-деазафлавинов 257

Взаимодействие салицилового альдегида с двумя эквивалентами производных кислоты 1 приводит с количественным выходом к производным 5-(2,4,6-триоксопиримидин-5'-ил)-1,5-дигидро-10-окса-5-деазафлавина **258a** [258] (Схема 92). Также легко производные **258a** образуются в результате присоединения кислоты **1a** или ее производных к соединениям **257**. Следует отметить, что легкость протекания реакции присоединения (**1** + **257**) была причиной того, что долгое время получить этим способом соединения **257** не удавалось – вместо них образовывались производные **258a** [258] (Схема 92), а побочные реакции восстановления приводили к образованию производных 1,5-дигидро-10-окса-5-деазафлавина **258b** [259].

Реакции барбитуровых кислот с ароматическими альдегидами использовались в синтезе еще одной группы гетероциклов, также родственных 5-деазафлавину (Схема 93).



Схема 93 - Синтез производных 1,5-дигидро-10-окса-5-деазафлавина 258b

Конденсация барбитуровой **1а** и 2-тиобарбитуровой **1f** кислот с бензальдегидами в присутствии основания позволяет получить соли 5,5'-(арилметанодиил)дипиримидин-2,4,6-(1H,3H,5H)-трионов **71**, которые при действии водоотнимающих агентов (ацетангидрида, оксида фосфора или хлорокиси фосфора) циклизуются в соответствующие 5-арил-5,9-дигидро-2H-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пирмидин-2,4,6,8(1H,3H,7H)-тетраоны **259** (X=O) или их 2-тиоаналоги (X=S) [262, 263] (Схема 93).

Описаны примеры, в которых синтез производных **259** с хорошими выходами (60-80 %) осуществляли по одностадийной схеме путем прямой конденсации кислоты **1a** и ее 2тиоаналога **1h** с замещенными бензальдегидами в водно-спиртовых средах [264]. Аналогичным способом из барбитуровых кислот и замещенных фенилглиоксалей по *one-pot* процедуре получались соответствующие 5-арилоил-5,9-дигидро-2*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3*d*]пирмидин-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*)-тетраоны **260** с выходами от 55 % до 80% [265]. Представители этого ряда, например производное **259** (где X= S, Z= *p*-NO₂) и его аналоги, представляют значительный интерес в качестве противовирусных и антимикробных агентов [266].

Трехкомпонентные *one-pot* конденсации с участием производного барбитуровой кислоты **1**, циклической СН-кислоты и α-ДКС открывают путь к синтезу трициклических пиримидопирановых систем со спироциклическим фрагментом [139] (Схема 94).



Схема 94 - Трехкомпонентные конденсации барбитуровых кислот 1 в синтезе спиропроизводных трициклических пиримидопирановых систем

Перекрестная реакция с участием кислот 1, замещенного изатина 152b и димедона 152e приводила к образованию производных 261 [267, 268, 269], а при использовании в качестве карбонильного компонента аценафтен-1,2-диона 262 – к соединениям 263 [270] (Схема 94). В работах [267, 268] производные 261 синтезировали в присутствии ионных жидкостей, а в [269] эти же вещества получались в водных растворах при катализе *n*толуолсульфокислотой (TSA), причем во всех случаях выход целевых продуктов был очень высок.

Интересно отметить, что несмотря на возможность образования альтернативных продуктов кросс-конденсации, вышерассмотренные реакции протекают региоселективно и дают чистые продукты 261 и 263 [267, 268]. Еще одна группа гетероциклических систем 265 была получена в результате трехкомпонентной реакции барбитуровых кислот 1 с изатинами 152b и β-нафтолом 264 [270]. Последняя, довольно неожиданная конденсация, включающая стадию электрофильной атаки на α-положение β-нафтола, эффективно протекала в мягких условиях без растворителя (Схема 94).

Перспективный подход к синтезу ангулярных трициклических и более сложных пиранопиримидиновых систем основан на циклоконденсации 1,3-диметилбарбитуровой кислоты с непредельными алифатическими альдегидами, изображенной ниже. Взаимодействие кислоты **1с** с цитронеллалем **263** (R=Me) и родственными альдегидами в условиях конденсации Кневенагеля протекало через нестабильные 5-алкилиденбарбитураты (**A**). Двойные связи C=C и C=O в молекуле интермедиата **A** образуют активную диеновую систему, которая *in situ* при комнатной температуре присоединяет периферическую олефиновую C=C связь по механизму реакции Дильса-Альдера, циклизуясь в производные (6aR,9R,10aR)-2,4,6,6тетраметил-4,6,6a,7,8,9,10,10а-октагидро-1*H*-изохромено[3,4-*d*]пиримидин-1,3(2*H*)-диона **264** с практически количественным выходом [271, 272] (Схема 95).



Схема 95 - Циклоконденсация кислоты 1с с цитронеллалем и его аналогом



Схема 96 - Циклоконденсация кислоты 1с с непредельными алифатическими альдегидами

Внутримолекулярное циклоприсоединение, в ходе которого формировалось два новых центров асимметрии, протекало стереоселективно, и в случае использования хиральных субстратов **263** давало энантиомерно чистые продукты **264**. Интересно отметить, что структурные особенности гетероциклического каркаса полученных производных **264** позволяют рассматривать данные соединения в качестве аналогов природных терпеноидных молекул, таких как тетрагидроканнабинол **265** и другие каннабиноиды (Схема 95).

Данный подход успешно использовался для стереонаправленного синтеза труднодоступных производных гетероциклических систем других классов. На основе реакций кислоты 23 с соответствующими альдегидами были с высокими выходами получены стереохимически чистые соединения 266-270 (Схема 96).

Соединения **266** и **268**, синтезированные в работах [271, 273], являются структурными аналогами трициклических каннабиноидов, производное **267** – аналогом тритерпеновых гли-козидов [274], а тетрациклическое соединение **269** – аза-аналогом стероидных веществ [275] (Схема 96).

Для синтеза тетрациклических производных **271** (X= CH₂ [276, 277]) и их оксааналогов **271** (X=O [278, 279]) использовались реакции кислоты **1c** с соответствующими *орmo*-замещенными ароматическими альдегидами **270**. Аналогично, конденсация 2-(2пропинил-1-окси)бензальдегидов **272** с кислотой **1с** приводила к образованию тетрациклической системы **273** [280] (Схема 97).



Схема 97 - Циклоконденсация кислоты 1с с непредельными алкоксибензальдегидами

Реакцию в последнем случае проводили в два этапа, что было связано с относительно высокой стабильностью промежуточного 5-бензилиденбарбитурата, циклизацию которого в конечный продукт **273** осуществляли при 100 °C при катализе монойодидом меди.

Еще одним примером образования ангулярной тетрациклической системы может служить синтез соединения **276** из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1c** и 3-[(диметиламино)метил]-2-метилхинолин-4(1*H*)-она **274** [281] (Схема 98).



Схема 98 - Алкилирование кислоты 1с основанием Манниха с дальнейшей циклизацией

Вероятно, циклизация протекала через образование промежуточного 5алкилпроизводного 275, образующегося при алкилировании кислоты 1a основанием Манниха 274.

Взаимодействие барбитуровой кислоты с левоглюкозеноном 277 привело к образованию аддукта 278, который далее циклизовался в необычную каркасную систему 279 [282] (Схема 99).



Схема 99 - Циклоконденсация кислоты 1с с левоглюкозеноном 277

71

Присоединение 1,3-дизамещенных барбитуровых кислот 1 с хлорвинилкетонам **280** (Z= Cl) или 1,3-дикетонам **280** (Z= OH) в сильнокислых средах (HOA – хлорная или фосфорная кислота) приводит к образованию необычных ионных гетероциклических систем – солей 2,4-диоксо-1,2.3,4-тетрагидропирано[2,3-*d*]пирмидин-8-ия **281** или их 2-тиоаналогов [283] (Схема 100).



Схема 100 - Синтез производных пиримидопирилия из кислот 1 и винилкетонов

Еще одна группа ионных гетероциклов – солей 1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2.3,4тетрагидрохромено[2,3-*d*]пирмидин-10-ия **282** (Х=Н) и его 6,7- или 8,9-бензоаннелированных аналогов, была получена путем фотоинициируемого окисления 1,3-диметил-5бензилиденбарбитуровых кислот **51** [284] (Схема 101).



Схема 101 - Фотоинициируемая циклизация 1,3-диметил-5-бензилиденбарбитуратов 51

1.3.3.4 Синтез пиримидинов, аннелированных по связи C⁵-C⁶ окса-аза гетероциклами

Примеры надстройки барбитуровых кислот гетероциклами, содержащими несколько разных гетероатомов, весьма немногочисленны. К числу таких примеров относится синтез 3,5-дифенил-7-арилизоксазоло[5,4-*d*]пиримидин-4,6(5*H*,7*H*)-дионов **283** из 5-арилиден-1,3-дифенилбарбитуровых кислот **170** и гидроксиламина [285] (Схема 102).



Схема 102

В работе [286] описан синтез 3,3-диалкилпроизводных 5,7-диметил-3*H*-пиримидо[5,4*c*][1,2,5]оксадиазин-6,8(5*H*,7*H*)-диона **284**, которые получались с хорошим выходом при нит-
розировании 1,3-диметил-6-*sec*-алкиламиноурацилов **112**, в свою очередь полученных стандартным методом из кислоты **1c** (Схема 103).



Схема 103 - Синтез производных 3*H*-пиримидо[5,4-*c*][1,2,5]оксадиазин-6,8(5*H*,7*H*)-диона 284

В работе [287] описан синтез производного редкой трициклической дипиримидо[6,1*b*:5',4'-*e*][1,3]оксазиновой системы **287** из 1-фенилбарбитуровой кислоты **1f** (Схема 104).



Схема 104 - Синтез дипиримидо[6,1-*b*:5',4'-*e*][1,3]оксазиновой системы 287 из кислоты 1f

Кислоту **1f** на Схеме 104 использовали по двум направлениям. Конденсацией **1f** с диметилформамидом в условиях катализа POCl₃ получали 5-диметиламинометиленпроизводное **285**, а в реакции **1f** с реагентом Вильсмайера с последующей обработкой 6-хлор-5формилпроизводного пиридином синтезировали пиридиниевый илид **286a**. Далее, в условиях нагревания илида **286a** генерировали биполярную частицу **286b**, 1,4-диполярное присоединение которой к производному **285** приводило к образованию 3,8-дифенил-2,4,7,9-тетраоксо-3,4,8,9-тетрагидро-2*H*,7*H*-дипиримидо[6,1-*b*:5',4'-*e*][1,3]оксазин-10-карбальдегида **287**.

Уникальная пентациклическая каркасная система **289** образуется при совместном окислении 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** и пирокатехина красной кровяной солью [113, 287]. Циклизация протекала, вероятно, через промежуточное производное **288**, которое в чистом виде не выделялось, и в условиях *one-pot* реакции присоединяло молекулу исходной кислоты **1с**. Выход конечного продукта **289** составлял 80 % [113. (Схема 105).



Схема 105 - Окислительная циклоконденсация кислоты 1с и пирокатехина

Пример замыкания восьмичленного гетероцикла описан в работе [288], где из 5-(Nарилбензамидино)-1,3-диметилбарбитуровых кислот **290** путем обработки диэтилазодикарбоксилатом получали субстрат **291** с последующей циклизацией в конечные производные пиримидо-[4,5-*b*][1,4,6]бензоксадиазоцина **292** (Схема 106).



Схема 106 - Синтез производного пиримидо-[4,5-*b*][1,4,6]бензоксадиазоцина **292** из кислот **290** и диэтилазодикарбоксилата

Следует отметить, что формирование макроциклических систем на основе барбитуровых кислот встречается крайне редко, поэтому описанный подход к синтезу производных **292** представляет особый интерес.

1.3.3.5 Аннелирование барбитуровых кислот серусодержащими гетероциклами

Барбитуровые кислоты ограниченно использовались в синтезе производных пиримидина, аннелированных 5-членными серусодержащими гетероциклами. Например, тиено[2,3*d*]пиримидины, аналогично фуро[2,3-*d*]пиримидинам, получались из 5ацетонилбарбитуровых кислот. В работе Marquet [208] для синтеза 6-метил-2-тиоксо-2,3дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она **294**, в 2-тио-5-ацетонилбарбитуровой кислоте **219** по двухстадийной схеме замещали карбонильную группу на тиокарбонильную в положении 4, и далее циклизовали полученное 2,4-дитиоксопроизводное **293** в присутствии серной кислоты в конечный продукт **294** (Схема 107).



Схема 107 - Синтез 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-4-она 294

Для получения этилового эфира (1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты **295** из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** использовали промежуточный синтон – 6-хлор-5-формил-1.3-диметилурацил **76**, который циклизовали в условиях конденсации с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты [289] (Схема 108).



Схема 108 - Синтез бициклических серусодержащих гетероциклов из кислоты 1с

Реагент **76** был использован также в синтезе 2-алкилпроизводных 5,7диметилизотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-3,4,6(2*H*,5*H*,7*H*)-триона **298**. Для этого соединение **76** окисляли в бромангидрид **296** с помощью N-бромсукцинимида (NBSI), затем получали в две стадии амид **297**, который путем окисления йодом циклизовали в конечный бициклический продукт [290] (Схема 108).

Для синтеза производных [1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиримидина, представляющих собой сернистые гетероаналоги пуринов, удобными стартовыми реагентами служат 5галогенбарбитуровые кислоты. Так, из 5-бромбарбитуровой кислоты **41L** при обработке *N*алкилтиосемикарбазидами в присутствии триэтиламина получались с хорошим выходом 7алкилиминопроизводные 3-амино-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)диона **299** [291] Взаимодействие кислоты **41L** с N-алкилтиомочевинами в присутствии основания приводило с хорошим выходом к соответствующим 2-(алкиламино[1,3]тиазоло[4,5*d*]пиримидин-5,7(4*H*,6*H*)-дионам **300** [292], хотя авторы работы не были уверены в структуре полученных соединений (Схема 109).



Схема 109 - Синтез серусодержащих гетероциклов из кислоты 41 L

Еще одно направление циклизации кислоты **41L** было реализовано путем замещения атома брома на диэтилдитиокарбаминовую группу и обработки полученного производного **301** серной кислотой. В результате синтезировали соль *N*-(5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидро-[1,3]дитиоло[4,5-*d*]пиримидин-2-илиден)-*N*-этилэтанаминия **302** [293] (Схема 109).

Известно также несколько подходов к получению производных пиримидина, аннелированных 6-членными серусодержащими гетероциклами. Один из таких примеров уже рассматривался нами выше на Схеме 43. В другом, рассмотренном ниже примере, 1,3-диметил-4-тиобарбитуровая кислота **303** мягких условиях вступала в реакцию присоединения с диэтилэтоксиметилиденмалонатом с последующей и циклоконденсацией, образуя этиловый эфир 1,3-диметил-2,4,5-триоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-тиопирано[2,3-*d*]пиримидин-6карбоновой кислоты **304** [294] (Схема 110).



Схема 110

На Схеме 111 изображен трехстадийный синтез бициклического 6-хлорметил-1,3,8триметил-7,8-дигидро-1*H*-пиримидо[5,4-*b*][1,4]тиазин-2,4(3*H*,6*H*)-диона **306** (Схема 111).



Схема 111 - Синтез 1*Н*-пиримидо[5,4-*b*][1,4]тиазин-2,4(3*H*,6*H*)-дионовой системы **306**

При этом 1,3-диметил-6-(N-метил-N-аллил)урацил **305**, полученный по стандартному способу из кислоты **1с**, обрабатывали в мягких условиях двухлористой серой, получая конечный продукт **306** с высоким выходом [295] (Схема 111).

Для синтеза производных трициклической 1*Н*-пиримидо[5,4-*b*][1,4]бензотиазин-2,4(3*H*,10*H*)-дионовой системы **309** было предложено три подхода. 1,3-Диметилпроизводное **309** (R=Me) было получено из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** и 2-аминотиофенола **307** в присутствии перекиси бензоила [296], а незамещенное соединение **309** (R=H) – из 5бромбарбитуровой кислоты **41L** и **307** через 5-тио-(2-аминофенил)барбитурат **308**, который циклизовали действием спиртового HCl [297] (Схема 112).



 $1c + (PhCOO)_2O$

Схема 112 - Синтез 1*H*-пиримидо[5,4-*b*][1,4]бензотиазин-2,4(3*H*,10*H*)-дионовой системы **309**

По третьей методике производные **309** (R= H, Me) получали путем циклоконденсации 2-аминотиофенола **307** с 5-диметилсульфонийбарбитуратами **46** (продуктами конденсации кислот **1** с диметилсульфоксидом) [298]. Все три способа синтеза производных **309**, приведенные на Схеме 112 обеспечивали высокие выходы целевых продуктов.

Еще одна группа трициклических производных была получена одностадийным способом из 1,3-диметил-5-хлорбарбитуровой кислоты **41k** и 4-алкилзамещенных 5-амино-6меркаптопиримидинов **310** [297] (Схема 113).



Схема 113 - Циклоконденсация кислоты 41k с 5-амино-6-меркаптопиримидинами 310

Те же самые производные **311** получались из кислоты **1с** через 1,3-диметил-5-нитро-6хлорурацил [299], но такой трехстадийный метод более сложен и не имеет преимуществ. Бициклические 3-аминопроизводные 1*Н*-пиримидо[4,5-*e*][1,3,4]тиадиазин-5,7(6*H*,8*H*)диона 312 получались из 5-бромбарбитуровой кислоты **41L** и тиосемикарбазидов в условиях нагревания при катализе пиридином [291] (Схема 114).



Схема 114 - Циклоконденсация 5-бромбарбитуровой кислоты 41L с тиосемикарбазидами

Интересно отметить, что в случае взаимодействия тех же реагентов – кислоты **41L** и тиосемикарбазидов в условиях катализа триэтиламином, реакция протекала по другому направлению, приводя к замыканию пятичленного (тиазольного) цикла с образованием производных изомерной бициклической системы **299**, рассмотренной выше на Схеме 109 [291].

Производное редкой трициклической системы – 1,3,7,9-тетраметилпиримидо-[5',4':5,6][1,4]оксатиино[2,3-*d*]пиримидин-2,4,6,8(1*H*,3*H*,7*H*,9*H*)-тетраон **314** было синтезировано с небольшим выходом (13 %) из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** путем обработки однохлористой серой и последующей циклизации полученного 5,5'-сульфанедил-бис(1,3диметилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-триона **313** в условиях нагревания с хлорокисью фосфора [300] (Схема 115).



Схема 115 - Синтез производного пиримидо[5',4':5,6][1,4]оксатиино[2,3-d]пиримидина **314**

1.3.4 Аннелирование барбитуровых кислот через узловой атом азота N¹

Как уже было отмечено в предыдущих главах, реакционная способность атомов углерода C⁵ и кислорода O⁴⁽⁶⁾ β-дикарбонильной триады барбитуровой кислоты **1а** существенно превалирует над активностью атомов азота N¹⁽³⁾ и кислорода O² уреидного фрагмента. В связи с этим уреидный фрагмент барбитуровых кислот гораздо реже участвует в формирование новых циклических систем, чем β-дикарбонильный. Замыкание циклов через атом N¹ становится возможным для производных кислоты **1а**, содержащих функциональный заместитель при атоме азота, либо в случае субстратов с замещенным или стерически дезактивированным β-дикарбонильным фрагментом.

Присоединение бромистого водорода к 1-аллил-5-фенилбарбитуровой кислоте **315** и последующая циклизация промежуточного 1-(2-бромпропил)производного **316** под действи-

ем щелочи приводила к образованию 8-фенил-2-метил-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*c*]пиримидин-5,7(6*H*)-диона **317** [301] (Схема 116.



Схема 116 - Циклизация 1-аллил-5-фенилбарбитуровой кислоты 315

В условиях каталитического гидрирования 1-α-гидроксипропионил-3-бензил-5,5диэтилбарбитуровой кислоты **318** на окиси палладия при атмосферном давлении происходило самопроизвольное замыкание пятичленного цикла с образованием 6-бензил-8,8диэтилпроизводного 2-метилдигидро-5*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*c*]пиримидин-3,5,7(2*H*,6*H*)-триона **319** [302] (Схема 117).



Схема 117 - Циклизация 1-α-гидроксипропионил-3-бензил-5,5-диэтилбарбитурата 318

Интересные примеры получения пиримидооксазиновых систем путем алкилирования 5-фенилбарбитуровой кислоты **41h** бифункциональными алкилгалогенидами описаны в работах [301] и [303]. В случае, когда кислоту **41h** алкилировали 1,3-дигалогенпропаном (X= Cl или Br) в абсолютном бензоле, получался 9-фенил-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[6,1*b*][1,3]оксазин-6,8(7*H*)-дион **320**, а если реакцию проводили в двухфазной системе бензолвода, то образовывался изомерный бициклический продукт – 8-гидрокси-7-фенил-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]оксазинп-6-он **321** (Схема 118).



Схема 118 - Образование пиримидооксазиновых систем при алкилировании кислоты 41h

Следует отметить, что изображенный на Схеме 118 пример является, вероятно, единственным известным случаем, когда производное барбитуровой кислоты с подвижным C^5 Нпротоном алкилируется алкилгалогенидом по атому азота, а не по углероду C^5 . Такое направление реакции можно объяснить стерической дезактивацией углеродного нуклеофила в карбанионе кислоты **41h** за счет экранирования атома C^5 фенильной группой.

В отличие от кислородных барбитуровых кислот, 2-тиобарбитуровая кислота **1h** при обработке алкилгалогенидами не алкилируется по атомам β-дикарбонильного фрагмента, а образует соответствующие S-алкилпроизводные (Схема 119).



Схема 119 - Циклизация при алкилировании кислоты 1h этилбромацетатом

Это обстоятельство позволило, путем алкилирования кислоты **1h** этилбромацетатом, синтезировать 2-этилкарбоксиметилтиобарбитуровую кислоту **322**, которая в условиях реакции в этанольно--щелочном растворе самопроизвольно циклизовалась, образуя с хорошим выходом 7-гидрокси-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3,5(2*H*)-дион **323** [304] (Схема 119).

Интересный метод синтеза производных ангулярной трициклической системы **326** из 1-(3,4-диметоксифенилэтил)барбитуровой кислоты **324** (R= Me) и ее аналогов описан в работе Kienzle F. [305] (Схема 120).



Схема 120 - Циклизация 1-(3,4-диалкоксифенилэтил)барбитуровых кислот 324

При нагревании кислот **324** с хлорокисью фосфора происходило хлорирование карбонильных групп с образованием 4,6-дихлорпиримидинового интермедиата **325**, которое в условиях реакции циклизовалось, очевидно, по механизму электрофильного замещения, с образованием производных 2-хлор-6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-она **326** с выходом около 80% (Схема 120). Полученные трициклические хлорпиримидины **326** были использованы в синтезе соответствующих 2-аминопроизводных **327**, которые оказались активными ингибиторами фосфодиэстеразы, антикоагулянтами крови и потенциальными кардиопротекторами [305].

Аналогичным образом была осуществлена циклизация 5-ацетиламино-1-(3,4диметоксифенилэтил)барбитуровой кислоты **324** (R= NHCOMe) в соответствующее производное **326** [305], а из кислоты **328** был получен семичленный окса-аналог – 2-хлор-10,11диметокси-6-метил-6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[1,6-*d*][1,4]бензоксазепин-4-он **329** [306] (Схема 120).

Еще одна интересная циклизация, субстратами в которой выступали 1,3,5,5тетразамещенные барбитуровые кислоты **330**, содержащие непредельные углеводородные заместители, была описана в работе [307]. При обработке производных **330** иодидом самария в водном растворе ТГФ при комнатной температуре протекала радикал-радикальная изомеризация, в результате которой формировались два новых цикла и образовывались производные трициклической системы **331**, или их дегидратированные аналоги **332** (Схема 121).



Схема 121 - Радикальная циклизация тетразамещенных барбитуратов 330

Выход производных **331**, в зависимости от условий реакции, составлял от 40 % до 65%, а производных **332** – до 88 %. При этом реакция, в ходе которой формировались одновременно 4 новых центра асимметрии, протекала стереоселективно, приводя к образованию практически чистых диастереоизомеров производных **331**.

Еще один пример образования пиримидиновой системы, аннелированной через узловой атом азота (синтез трициклического производного **287** из 1-фенилбарбитуровой кислоты **1f** [287]) был уже рассмотрен ранее на Схеме 104.

Известно также несколько случаев получения уникальных каркасных гетероциклических систем при внутримолекулярном алкилировании производных барбитуровой кислоты. Эти примеры описаны ниже на Схеме 122.



Схема 122 - Каркасные гетероциклы, полученные путем внутримолекулярного алкилирования 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот

5-Фенил-5-аллилбарбитуровая кислота **333**, присоединяя бром в метаноле, образовывала 3-бром-2-метоксипроизводное **334**, которое циклизовалось через узловой атом азота N¹ в соединение с бициклической каркасной структурой – 7-метокси-5-фенил-1,3диазабицикло[3.3.1]нонан-2,4,9-трион **335** [308] (Схема 122).

В более ранней публикации [309] при обработке 5-аллил-5-изопропилбарбитуровой кислоты **336** йодом в присутствии бензоата серебра был синтезирован аналогичный каркасный барбитурат **337**. И последняя из представленных на Схеме 122 каркасных систем, крайне напряженное соединение **339**, было получено при внутримолекулярном алкилировании 5-бромэтил-5-этилбарбитуровой кислоты **338** по данным диссертации [310].

1.3.5 Деструкция барбитуровых кислот и синтез гетероциклов, не содержащих пиримидинового ядра

Как известно, барбитуровые кислоты достаточно устойчивы в нейтральных и кислых средах, но могут быть разрушены в условиях щелочного гидролиза или под действием сильных нуклеофилов [2]. В ряде случаев деструкция 2,4,6-триоксопиримидинового цикла может приводить к образованию других гетероциклических систем.

В работе [311] проводили реакцию 5-*н*-бутилбарбитуровой кислоты **340** (R=Me) с пиридин-4-оном и полученное 5-бутил-5-(пиридин-4-ил) производное **341** гидролизовали до 4*н*-пентилпиридина **342**, а в работе [312] гидролизом 5-*н*-пропил-5-(пиридин-2ил)барбитуровой кислоты **343** получали соответствующее производное малоновой кислоты **344** (Схема 123). Рассмотренные на Схеме 123 методы синтеза алкилпиридинов могут

быть распространены и на другие производные этого ряда, однако данный подход давал невысокие выходы продуктов и поэтому он не нашел широкого практического применения.



Схема 123 - Рециклизации 5,5-дизамещенных барбитуратов 341 и 343

Известны также примеры рециклизаций и перегруппировок с участием 2,4,6триоксопиримидинового фрагмента. Так, 5-фенил-5-(3-бромпропил)барбитуровая кислота **345** при нагревании с аммиаком превращалась в 3-аминопропилпроизводное **346**, которое рециклизовалось, образуя в конечном итоге 3-фенилпиперидон-2 **347** [313] (Схема 124).



Схема 124 - Рециклизация 5-фенил-5-(3-бромпропил)барбитуровой кислоты 345

Для 5,5-дизамещенных барбитуровых кислот характерны реакции сужения цикла с образованием производных гидантоина [314]. Аллоксангидрат 348 (R=H) в присутствии пиперидина в спирте рециклизовался в 4-гидрокси-4-этоксикарбонилгидантоин 349 [315], а 1,3диметил-5-(4-метилфенилимино)барбитуровая кислота 350 (продукт конденсации 1,3-1,3-диметил-5-(4-(348, R=Me) с *п*-толуидином) диметилаллоксана образовывала метилфенилимино)гидантоин **351** [316] (Схема 125). Образование соответствующих производных гидантоина (353) наблюдалось также при фотохимических превращениях N- и Cзамещенных барбитуровых кислот **352** (R = H или алкил, R^1 , R^2 алкил) [317, 318] и аллоксангидрата **352** (R= H, $R^1 = R^2 = OH$) [319] (Схема 125). Фотохимические реакции кислот **352** протекают неселективно, что делает их мало пригодными в препаративном отношении, но, тем не менее, они имеют теоретическое значение, например, при изучении метаболизма лекарственных веществ.



Схема 125 - Синтез производных гидантоина из 5,5-дизамещенных барбитуратов 341 и 343

При конденсации аллоксана **15** с *о*-фенилендиаминами в жестких условиях наблюдалось гидролитическое раскрытие пиримидинового цикла и образование производных 3гидроксихиноксалин-2-карбоновой кислоты **354** [320] (Схема 126).



Схема 126 - Побочные продукты конденсации аллоксана 15 с о-фенилендиаминами

Данная реакция была описана как побочная при синтезе аллоксазинов, рассмотренных ранее на Схеме 61. Аналогичная деструкция пиримидинового цикла, приводящая с высоким выходом к 4-рибитил-6,7-диметил-3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-карбоновой кислоте **355** (где Rib – остаток рибозы), протекала при конденсации аллоксана **15** и соответствующего производного *о*-фенилендиамина в присутствии Na₂CO₃ [321] (Схема 126).

Наконец, еще один пример рециклизации в ряду производных барбитуровой кислоты был описан в работах [322, 323], где из 1-(2-гидроксифенил)-5,5-дипропилбарбитуровой кислоты **356** была получена редкая девятичленная 7,1,3-бензоксадиазонин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионовая система **358** (Схема 127).



Схема 127 - Синтез 7,1,3-бензоксадиазонин-2,4,6(1H,3H,5H)-трионовой системы 358

На первой стадии кислоту **356** ацилировали бензоилхлоридом, а образовавшееся *N*бензоилпроизводное **357** самопроизвольно изомеризовалось в конечный макроциклический продукт **358**. Интересно добавить, что вышеописанная изомеризация, по-видимому, является единственным известным примером реакции расширения цикла в ряду барбитуровых кислот.

Завершая обзор литературы, можно подвести следующие итоги. На основе барбитуровой кислоты и ее простых производных синтезировано в общей сложности около 100 типов аннелированных гетероциклических систем, многие из которых обладают ценными фармакологическими свойствами. В большинстве случаев целевые вещества получались в 1-2 стадии, при использовании достаточно простых схем синтеза. Все это характеризует барбитуровые кислоты, как класс соединений с огромными практическими возможностями для гетероциклического и фармакологически ориентированного синтеза.

Не смотря на это, можно отметить, что синтетический потенциал этого класса соединений реализован далеко не полностью. В химии барбитуровых кислот остается еще множество «белых пятен». Многие интересные реакции были осуществлены лишь на единственном или крайне ограниченном числе примеров, что не позволяет оценить их практические возможности. Также обращает на себя внимание, что более половины рассмотренных реакций гетероциклизации проводились на «упрощенных» моделях – на *N*,*N*-дизамещенных барбитуровых кислотах. Как правило, исследователи предпочитали работать с хорошо растворимыми и однозначно реагирующими 1,3-диметил- или 1,3-диарилбарбитуровыми кислотами, и значительно реже использовали незамещенную барбитуровую кислоту **1а**, которая является гораздо менее удобным объектом, хотя как раз производные последней часто более интересны в фармакологическом отношении.

Из общих пробелов в химии барбитуровых кислот можно отметить практически полное отсутствие исследований проблемы «структура – реакционная способность» для реакций гетероциклизации этих соединений. Также довольно мало работ по стереонаправленному синтезу в ряду барбитуратов, слабо представлены возможности синтеза гетероциклов, аннелированных через узловой атом азота, а также синтеза малых циклов (3- или 4-членных) и макроциклов (свыше 6-членных).

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 *Т*-Реакции производных барбитуровой кислоты: синтез и свойства 5,5-спиропиримидиновых систем

2.1.1 Взаимодействие барбитуровых кислот с 2-(*N*,*N*-диалкиламино)-бензальдегидами и механизм *T*-реакций

Термин «*T*-реакция» был предложен в 2003 г К.А. Красновым и В.Г. Карцевым для описания группы процессов, инициируемых в результате отрыва гидрид-иона от алифатического радикала молекулы. Ранее известные процессы подобного типа называли «*tert*-amino effect reaction», или просто «*tert*-amino effect», то есть «реакция третичного аминоэффекта». Представление о *mpem*-амино эффекте, сформулированное в 1972 г. О.Meth-Cohn и H.Suschitzky [324], объединяло аномальные циклизации в ряду третичных ароматических аминов **359**, имеющих в *орто*-положении заместитель непредельного характера. В основе механизма таких реакций лежит миграция гидрид-иона от α-углерода алкиламиногруппы **359** на *орто*-заместитель, при этом [1,6]-гидридный сдвиг приводит к формированию 5-членных **360**, а [1,5]-сдвиг - 6-членных **361** гетероциклов (Схема 128).



Схема 128 - Общая схема «трет-амино эффект» - реакций

Однако в настоящее время стало очевидным, что традиционный термин устарел, так как словосочетание *«реакция третичного аминоэффекта»* не только неудачно звучит, но и не отражает всего многообразия известных реакций этого типа. Как было показано в наших исследованиях, процессы с отрывом гидрида от неактивированной алифатической группы возможны не только в третичных, но и вторичных, первичных аминах, и даже в соединениях, совсем не содержащих аминогруппы. Поэтому термин *«T*-реакция» (*Hydride Transfer Reaction*) для таких процессов представляется более корректным.

Нами было обнаружено, что барбитуровая кислота **1a** и ее аналоги, взаимодействуя с 2-диметиламинобензальдегидом **362a**, вместо ожидаемых продуктов конденсации Кневенагеля, образовывали с отличным выходом соответствующие 2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолины) **364** – производные новой, не описанной ранее гетероциклической системы (Схема 129). Этот результат выглядел необычно, особенно на фоне всесторонней, казалось бы, изученности реакции Кневенагеля между барбитуровыми кислотами и ароматическими альдегидами [5]. Тем более неожиданным было образование соединений **364** в настолько мягких условиях: реакция протекала самопроизвольно уже при комнатной температуре и осуществлялась в органических, водных растворах, и даже в твердой фазе.



Схема 129- Реакции барбитуровых кислот (1) с 2-аминобензальдегидами 362, 365

С альдегидами **362а-с** (\mathbb{R}^3 = H, Ме или ОМе) реакции завершались полностью за 2-5 мин (при 50 °C в смеси этанол-вода 2:1), или примерно за 1 час при 20 °C в ДМСО. Еще быстрее протекали спироциклизации, когда барбитуровые кислоты реагировали с 2диметиламино-2-нафтальдегидом **365**. В случае нитро-замещенного альдегида **362d** (\mathbb{R}^3 = NO₂) скорость реакций была ниже – циклизации завершались за 30-100 мин (при 75 °C в смеси этанол-вода 2:1), или за 1 мин в растворе AcOH при 118 °C. Барбитуровые кислоты **1ас,е,f,j,k** образовывали соответствующие спироциклические продукты с 80-95 %-ным выходом, а в случае 2-тиобарбитуровых кислот **1h,i** выходы были несколько ниже из-за побочных процессов, связанных вероятно с образованием побочных бис-пиримидиниларилметанов. Побочные продукты образовывались в при проведении реакции в спирте, ДМСО, и гораздо меньше - в уксусной кислоте. Выход спироциклических производных **364** и **366** приведен в таблице 7а, а их характеристики – в Экспериментальной части.

Как было установлено, на первой стадии СН-кислоты 1 и альдегиды 362 вступали в типичную конденсацию Кневенагеля, образуя соответствующие 5-арилиденпроизводные 363. Последние (при R^3 = H, Me или OMe) были настолько малоустойчивы, что уже при комнатной температуре изомеризовались в спироциклические системы 364 по механизму [1,5]-гидридного сдвига. Нитро-замещенные интермедиаты 363 (при R^3 = NO₂) были более стабильны и поэтому их удавалось изолировать при мягком проведении стадии Кнёвенагеля, а Т-реакции этих производных инициировались в условиях нагревания.

N⁰	Исходные	вещества	\mathbf{R}^{1}	R^2	R^3	Х	Метод	Продукт	Выход,
п/п	СН-кислота	Альдегид					синтеза*	реакции	%
1	1a	362a	Н	Н	Н	0	А	364a	94
2	1a	362b	Н	Н	Me	0	А	364b	92
3	1a	362c	Н	Н	OMe	0	А	364c	88
4	1a	362d	Н	Н	NO ₂	0	Б	364d	84
5	1j	362a	<i>i</i> -Pr	Н	Н	0	А	364e	85
6	1b	362d	Me	Н	NO ₂	0	Б	364f	80
7	1g	362a	Ph	Ph	Me	0	А	364g	82
8	1c	362b	Me	Me	Me	0	А	364h	94
9	1c	362c	Me	Me	OMe	0	А	364i	82
10	1c	362d	Me	Me	NO ₂	0	Б	364j	89
11	1j	362d	<i>i</i> -Pr	Н	NO ₂	0	Б	364k	77
12	1e	362d	CH ₂ Ph	Н	NO ₂	0	Б	3641	87
13	1f	362d	Ph	Н	NO ₂	0	Б	364m	88
14	1h	362a	Н	Н	Н	S	А	364n	75
15	1i	362b	Me	Me	Me	S	А	3640	72
16	1h	362d	Н	Н	NO ₂	S	Б	364p	77
17	1i	362d	Me	Me	NO ₂	S	Б	364q	69
18	1a	365	Н	Н	_	0	А	366a	94
19	1c	365	Me	Me	_	0	А	366b	91
Π	[римечание*: А	- в спирто-во	дном рас	творе п	ри 50-60 9	°С, Б – 1	з уксусной к	ислоте при	00-118°C

Таблица 7а – Синтез спироциклических производных **364** из барбитуровых кислот **1** и альдегидов **362**, **365** (Схема 129)

Следует отметить, что механизм инициирования гидридного сдвига до недавнего времени оставался необъясненным феноменом Т-реакций (этот феномен как раз и получил название «*трет*-амино эффект». Согласно существующим представлениям, представленным на Схеме 130, на первой стадии Т-реакции в соединениях типа **367** происходит гидридный сдвиг, то есть перенос водорода в виде гидрид-иона от α-CH звена алкиламиногруппы на *орто*-винильную группу с образованием цвиттер-ионного интермедиата **368** (существование которого ничем не подтверждалось), и последующим замыканием в соответствующую циклическую систему **369** [324].



Схема 130 - Общее представление о механизме Т- реакций

Однако отрыв гидрид-иона от третичной аминогруппы в **367** требует разрыва ковалентной СН-связи, энергия которой составляет 80-100 ккал/моль. И хотя известные ранее Треакции протекали в довольно жестких условиях (120-150 °C а в ряде случаев – с применени-

ем катализа кислотами Льюиса [324]), этого явно недостаточно для разрыва практически неактивированной СН-связи. В случае же производных барбитуровой кислоты **363**, которые изомеризовались при комнатной температуре, такой процесс выглядит тем более невероятным.

Ответ на вопрос о механизме инициирования гидридного сдвига был дан после исследования тонкой структуры 5-арилиденбарбитуратов (субстратов Т-реакций) в кристаллической фазе методом рентгеноструктурного анализа (РСА). В качестве модели было использовано соединение **363** ($R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = NO_2$, X =O), которое относительно медленно перегруппировывалось и было стабильно в кристаллическом состоянии. Кристаллы **363** были выращены из хлороформа (Рисунок 1).



Рисунок 1 – ORTEP структура соединения **363** в кристаллах. СН-*π* контакт обозначен пунктирной линией

В молекуле соединения 363 был обнаружен тесный контакт между атомами водорода Н^{17А} и углерода С⁹, которые были сближены на расстояние 2.34(2) Å, что на 0.6 Å меньше суммы Ван-дер-Ваальсовых радиусов атомов водорода и углерода, которая составляет 2.95 Å. При этом ориентация метильной группы С¹⁷Н₃ соответствовала точке перигея атомов водорода Н^{17А} и углерода С⁹. Столь значительное сближение атомов и необычную пространственную ориентацию NCH₃-группы в 363 ј нельзя было объяснить эффектами кристаллической упаковки - эти особенности однозначно свидетельствовали о существовании сильного внутримолекулярного CH-π взаимодействия, то есть фактически водородной связи C¹⁷H^{...}C⁹. Ана-5-(0логичные CH-π были обнаружены И в других контакты диалкиламинобензилиден)барбитуратах, склонных к реакциям гидридного сдвига (см. ниже). Напротив, 1.3-диметил-5-(2-бутиламинобензилиден-5-нитро)барбитуровая кислота 369, в которой СН-л контакт отсутствовал (Рисунок 2), в Т-реакцию не вступала даже в самых жестких условиях, вплоть до разложения при температуре свыше 170 °С.



Рисунок 2 - ORTEP структура соединения 369. Пунктиром показана водородная связь

Как ни странно, не смотря на огромный объем литературы по СН-я взаимодействию, нам не известны такие примеры, где подобное взаимодействие рассматривалось бы как фактор, контролирующий реакционную способность соединения. Тем не менее в Т-реакциях, по крайней мере для субстратов барбитурового ряда, этот фактор играет, видимо, принципиальную роль. Даже если не учитывать энергетического вклада водородной связи С17Н^{...} С(9), то ее координирующий эффект очевиден: молекула субстрата 363 ј фиксируется в конформации, идеальной для последующего переноса гидрид-иона. Интересно отметить, что в отличие от субстратов барбитурового ряда, их менее активные ациклические аналоги, например извест-[325] [(2-пирролидин-1-илфенил)ное ранее производное малононитрила метилидено]пропандинитрил **367** не имеет выраженных внутримолекулярных CH- π контактов. Правда, по данным РСА в молекуле 367 наблюдается некоторая тенденция к сближению винильного и аминоалкильного фрагментов, но минимальное расстояние между атомами водорода и углерода (2.85 А) лишь незначительно отклоняется от средних Ван-дер-Ваальсовых параметров, и поэтому данный факт ранее не привлекал внимание исследователей.

С учетом изложенных данных, мы предположили следующий механизм гидридного сдвига, изображенный на Рисунке 3. Как уже отмечалось в Главе 1, 5-арилиденбарбитураты являются сильными кислотами Льюиса, например они обратимо присоединяют по двойной C=C связи амины и другие нуклеофилы, образуя относительно стабильные цвиттер-ионные системы [48]. Поэтому CH- π взаимодействие и последующий гидридный сдвиг, изображенный на Рисунке 3, можно представить, как этапы «втягивания» Н⁻ иона поляризованной C⁵=C связью соединения **363***j*. Следует отметить, что данный механизм реакции не предполагает образования свободного гидрид-иона – атом водорода является «мостиком», через который электронная плотность с атома азота аминогруппы передается на акцепторный 1,3-дикарбонильный фрагмент молекулы **A**.



Рисунок 3 – Механизм гидридного сдвига в молекуле 363ј и циклизации в продукт 364ј

Вероятно, процесс осуществляется через 6-членное переходное состояние **B**, причем отрыв атома водорода от NCH₃ группы протекает практически синхронно с образованием новой связи C⁹-H (иначе трудно объяснить столь низкую энергию активации этого процесса). Протеканию реакции способствует значительная стабилизация цвиттер-ионного интермедиата **C**. В случае соединения **363j**, нитрогруппа в ароматическом ядре играет тормозящую роль, понижая основность аминогруппы в исходном субстрате и одновременно дестабилизируя катионный фрагмент интермедиата **C**. Замена NO₂ на H или электронодонорную группу приводит к увеличению скорости T-реакции примерно на 4 порядка, в результате чего перегруппировка становится возможной уже при комнатной температуре. Константы скорости T-реакции для **363j**, измеренные в растворе ДМСО составляют k = 2.3×10^{-5} c⁻¹ при 60 °C, 1.6 $\times 10^{-4}$ c⁻¹ при 80 °C и 1.2×10^{-3} c⁻¹ при 100 °C, что позволило рассчитать по стандартной формуле 1 энергию активации для гидридного сдвига: E_a = 24.5(0.5) ккал/моль.

$$E_{a} = R \frac{T_{1}T_{2}}{T_{2} - T_{1}} \ln \frac{k_{2}}{k_{1}}$$
(1)

Для субстрата аналогичной структуры, не содержащего нитрогруппы **363g** ($R^{1}=R^{2}$ =Me, $R^{3}=H$) энергия активации оказалась существенно ниже ($E_{a} = 12.6(0.5)$ ккал/моль). Различие энергий активации для соединений **363j** и **363g**, составляющее 11.9 ккал/моль, близко к теоретической энергии стабилизации промежуточного цвиттер-иона **C**, изображенного на Рисунке 3.

Различные алкиламиногруппы в Т-реакциях. Конденсация *орто*диалкиламинобензальдегидов **370** с СН-кислотами **1** открывает путь синтеза 3-спиро-1,2,3,4тетрагидрохинолинов **372**, имеющих заместители в положениях 1 и 2 хинолиновой системы

(Схема 131). Расшифровка радикалов и выходы синтезированных производных **372** выборочно приведены в Таблице 7б.



Схема 131

Таблица 76 – Синтез спироциклических производных **372а-f** из барбитуровых кислот **1** и альдегидов **370а-f**

N⁰	Исходные	вещества	\mathbb{R}^1	R^2	R^3	Продукт	Выход, %
Π/Π	СН-кислота	Альдегид				реакции	
1	1 a	370a	Н	Me	Н	372a	94
2	1 a	370b	Н	Me	NO ₂	372b	88
3	1c	370a	Me	Me	Н	372c	94
4	1c	370b	Me	Me	NO_2	372d	88
5	1c	370c	Me	Et	NO_2	372e	84
6	1c	370d	Me	CH ₂ CH ₂ Me	NO_2	372f	82
7	1c	370e	Me	CHMe ₂	NO_2	372g	80
8	1c	370f	Me	Ph	NO ₂	372h	94

4-Нитро-2-диэтиламинобензальдегид **370а** в ходе кратковременного нагревания с барбитуровой кислотой **1а** в спирто-водном растворе образовывал с хорошим выходом 2,4,6триоксопергидропиримидин-5-спиро-3'(1',6'-диметил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) **372а**. Промежуточный 5-арилиденбарбитурат **371** в этих условиях выделить не удавалось, так как он, несмотря стабилизирующее влияние нитрогруппы, изомеризовался примерно на 2 порядка быстрее своего выше рассмотренного диметиламино аналога **363** ј. Гомологи – дипропиламино- **372b**, дибутиламино- **372c** и ди-*втор*-бутиламинопроизводное **372d**, реагировали с кислотами **1а,с** также легко, как и соединение **372a**, образуя соответствующие 3-спиро-1,2диалкил-1,2,3,4-тетрагидрохинолиновые системы **372**.

При проведении синтезов с несимметрично замещенными *орто*диалкиламинобензальдегидами можно было ожидать образования двух региоизомерных спироциклических продуктов (Схема 132, Таблица 8). Мы показали на серии альдегидов **373а-g**, что NCH₃ группа значительно (на два порядка) менее реакционоспособна, чем гомологичные *N*-алкильные группы. Если в NR¹R²-группе один из радикалов был метил, а второй – *n*-алкил, *i*-пропил или бензил, то в циклизацию селективно вовлекался второй заместитель, а метильный радикал не изменялся и циклизация приводила к образованию практически чистого изомера **375а-е**.



Схема 132 – Синтез спиробарбитуратов из кислоты 1с и альдегидов 373а-д

Таблица 8 – Синтез спироциклических производных **375а-f** и **376f,g** из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** и альдегидов **373а-g**

	<u> </u>				8		
No	Альдегид	R1	R2	R3	Общий выход	Относительн	ый выход, %
п/п	373				продуктов а-д, %	375 a-g	376 a-g
1	a	Me	Н	Н	a , 93	98	<2
2	b	Et	Н	Н	b , 93	98	<2
3	c	<i>n</i> -Pr	Н	Н	c , 95	98	<2
4	d	Me	Me	Н	d , 84 ^{a)}	100	0
5	e	Ph	Н	Н	e , 95	99	<1
6	f	Ph	н	Me	f , 88 ⁶⁾	71	29
0	I	1 11	11	IVIC	f , 9 ^{в)}	59	41
7	g	Н	CH(OMe) ₂	Н	g , 90	<1	99
]	Примечания.	^{а)} В дихл	орметане, 20 °	С. б) В сп	ирте, 50 °С. ^{в)} В уксу	сной кислоте, 5	50 °C.

N-Бензильная группа в условиях реакции альдегида **373d** с кислотой **1c**, судя по соотношению продуктов **375e** и **376e** была в 2.5 раза активнее *N*-этильной в растворе этанола, а в уксусной кислоте региоселективность снижалась. *N*-Изопропильная группа была еще более активной, чем первичные алкилы. Зато наличие акцептора в N-алкильном радикале резко снижало его реакционную способность, так, NCH₂CH(OMe)₂ группа в альдегиде **373g** значительно (на 2 или более порядка) уступала по активности незамещенной NCH₃ группе. С учетом этого, алкиламиногруппы можно расставить в следующий ряд по возрастанию относительной реакционной способности:

$$N-CH_2CH(OMe)_2 \ll N-CH_3 \ll N-CH_2(CH_2)_nCH_3 \ll N-CH_2Ph \ll N-CHMe_2$$

Данные закономерности хорошо согласуются с механизмом реакции (Рисунок 3), так как электронодоноры в алкиламиногруппе должны стабилизировать катионный фрагмент цвиттер-ионного интермедиата C, а акцепторы – напротив, дестабилизировать его. В то же время интересно отметить, что стерические факторы не оказывают видимого влияния на скорость Т-реакций.

Отдельного рассмотрения заслуживают Т-реакции барбитуровых кислот с *орто-N*аллиламинобензальдегидами. Взаимодействие 2-диаллиламинобензальдегида **377а** (R= H) и его 5-нитроаналога **377b** (R= NO₂) с кислотами **1а,с** привело к ожидаемым спироциклическим продуктам **379а-с**, но при R= NO₂ также оказалось возможным образование новой гетероциклической системы **380** (Схема 133). Очевидно, превращение интермедиатов Кневенагеля **378с,d** в спиропроизводные **379с,d** происходило по механизму гидридного сдвига, а тетрациклических производных **380а,b** – в результате циклоприсоединения по механизму реакции Дильса-Альдера. В условиях взаимодействия альдегида **377а** (при X= H) с кислотами **1а,с** Треакция протекала безальтернативно, в результате чего получались только спироциклические производные **379а,b**. В реакции нитрозамещенного альдегида **377b** при 10 °C в спирте и ДМСО также селективно образовывалось соответствующее спироциклическое производное **379с**, а при 50 °C были получены смеси с содержанием до 50 % альтернативных тетрациклических продуктов **380а,b**. Реакция Дильса-Альдера становилась доминирующей при использовании в реакции каталитических количеств аммиака, что позволило синтезировать чистые тетрациклические производные **380а,b** с выходом 80-85% (Схема 133).



Схема 133 – Циклоприсоединение и Т-реакция с участием аллиламиногруппы

Особый случай представляют реакции барбитуровых opmo-Nкислот с изопропиламинобензальдегидами. Нами было обнаружено, что гидридный сдвиг в субстратах, содержащих активную N-изопропиламиногруппу, приводит к протеканию T-реакции нового типа. Выше, на Схеме 132, было описано получение спиропроизводного 375d из кислоты 1с и 2-[N-метил-N-изопропиламино]-5-нитро-бензальдегида 373d. Однако, когда конденсацию тех же исходных реагентов 7а и 8а провели в водно-спиртовом растворе, то получили хорошим соединение 1,3-диметил-5-(2-метиламино-5с выходом другое нитробензил)барбитуровую кислоту **381a** (Схема 134). Строение обоих продуктов **375d** и 381а было подтверждено на основе данных РСА (Рисунок 4).



Рисунок 4 - ORTEP структуры соединений 375d и 381a в кристаллах

Как показали наши исследования, деалкилирование *N*-изопропиламиногруппы с образованием 5-(2-метиламинобензил)барбитуровых кислот типа **381a** является типичным результатом взаимодействия кислот **1** с альдегидом **373d** и его аналогами **382a-d**. Напротив, спироциклизация для таких субстратов оказалась не характерной, а случай получения производного **375d** можно назвать исключением.

Для объяснения путей образования производных **375d** и **381a** из альдегида **373a** и кислоты **1c** через интермедиат Кневенагеля **374a** мы предложили механизм, представленный на Схеме 134.



Схема 134 – Т-реакции с участием *N*-изопропильной группы

Вероятно, пути получения обоих продуктов – как **375d**, так и **381a**, пролегали через цвиттер-ионный интермедиат **382**, образующийся в результате Т-реакции 5арилиденбарбитурата **374a**. Судя по результатам реакции, в безводных условиях в растворе дихлорметана система **382** циклизовалась путем внутримолекулярного присоединения карбаниона $C(5)^-$ по C=N⁺ связи, образуя 5,5-спиробарбитурат **375d**. Однако в отличие от интермедиатов альдиминиевого типа (таких как система C на рисунке 3), кетоиминиевый интермедиат **382** стерически гораздо менее доступен для атаки объемистого барбитурат-аниона. Циклизация в системе **382** хотя и была возможна, но очевидно, затруднена. В связи с этим, в присутствии воды возникала возможность реализации альтернативного превращения – гидролиза интермедиата **382**, как основания Шиффа, путем нуклеофильного присоединения H₂O по двойной C=N⁺ связи с последующим отщеплением молекулы ацетона и образованием производного **381a**, что и наблюдалось в условиях проведения реакции в растворах, содержащих воду.

Таким образом, при взаимодействии барбитуровых кислот с альдегидом **373d** и его аналогами последовательно протекают три разных процесса: конденсация Кневенагеля, гидридный сдвиг и гидролиз. При этом вся процедура осуществляется в *one-pot* условиях при температурах, близких к комнатным, и дает отличный выход продукта. Следует отметить, что ранее не было известно примеров Т-реакций, при которых происходит деалкилирование Nалкильной группы. Также до настоящего времени не было известно Т-реакций, протекающих без циклизации. Учитывая эти особенности, реакцию образования производного **381a** из арилиденбарбитурата **374a** можно назвать как «Т-реакция второго типа», или «T2-реакция» а все остальные вышерассмотренные циклизации с образованием спиробарбитуратов – как «Треакция первого типа».

Обнаружение Т2-реакций позволяет сделать важный вывод, касающийся общего механизма подобных процессов с участием гидридного сдвига. Полученные данные однозначно указывают на существование цвиттер-ионного интермедиата **382** (Схема 134). Подобные гипотетические цвиттер-ионные частицы (см. Схему 130) давно рассматривались в качестве ключевых интермедиатов *трет*-амино эффекта [324], но до настоящего времени факт их существования не был ничем подтвержден, что оставляло повод для альтернативных версий механизма этих необычных реакций. В данном случае, получение конечных продуктов **375d** и **381a** на Схеме 134 невозможно объяснить иначе, чем протеканием реакции через интермедиат **382**. Таким образом, получено экспериментальное подтверждение ключевой стадии механизма Т-реакций.

Т2-реакции, протекающие при взаимодействии барбитуровых кислот с 2-(*N*-изопропил-*N*-метил)аминобензальдегидами (**373d**, **384**) открывают общий подход к синтезу 5-(2-*N*-метиламинобензил)барбитуровых кислот **381** – новой группы таутомерных соединений. 2-(*N*-Изопропил-*N*-метил)аминобензальдегид **384a** и его производные **384b,с** реагировали с барбитуровыми кислотами безальтернативно, образуя только продукты деалкилирования **385** без спироциклизации (Схема 135), в отличие от нитро аналога **373d**, который, в зависимости от условий (см. Схему 134), образовывал с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой **1с** продукты двух типов.



Даже при проведении конденсации 1с с **384а-с** в безводных условиях (дихлорметан), производное **381** было единственным продуктом, так как для гидролиза интермедиата **383** в данном случае было достаточно эквивалентного количества воды, выделившегося на первой стадии конденсации Кнёвенагеля. Выход и структура полученных веществ приведены в Таблице 9.

N⁰			Исхо	одные ве	щества			Продукт,	Выход,	Таутомерная
п/п		Ки	іслота		A.	льдегид		N⁰	%	форма
	No	Х	R1	R2	N⁰	R3	R4			(в ДМСО)
1	1c	0	Me	Me	373d	NO ₂	Н	381 a	81	CH + EH
2	1 a	0	Н	Н	373d	NO ₂	Н	381b	89	CH + EH
3	1e	0	CH ₂ Ph	Н	373d	NO ₂	Н	381c	94	CH + EH
4	1h	S	Н	Н	373d	NO ₂	Н	381d	98	EH + Z
5	1k	0	<i>n</i> -Bu	Н	373d	NO ₂	Н	381 e	75	CH + EH
6	1a	0	Н	Н	384a	Н	Н	381f	93	Z+EH
7	1h	S	Н	Н	384a	Н	Н	381g	85	Ζ
8	1e	0	CH ₂ Ph	Н	384a	Н	Н	381h	96	Z + EH
9	1c	0	Me	Me	384a	Н	Н	381i	76	Z+CH+EH
10	1i	S	Me	Me	384a	Н	Н	381j	26	Ζ
11	1k	0	<i>n</i> -Bu	Н	384a	Н	Н	381k	82	Z+CH+EH
12	1a	0	Н	Н	384b	F	Н	3811	72	Z+CH+EH
13	1c	0	Me	Me	384b	F	Н	381m	79	Z+CH+EH
14	1a	0	Me	Me	384c	Н	Cl	381n	73	CH + EH

Таблица 9 – Синтез 5-(2-*N*-метиламинобензил)барбитуровых кислот **381а-n** из барбитуровых кислот **1** и альдегидов **373d**, **384а-с** по Схеме 135

Строение соединений **381** требует отдельного обсуждения, учитывая их специфический таутомерный характер. Производные этой группы способны существовать одновременно в трех таутомерных формах – трикарбонильной (CH)-, енольной (EH)- и цвиттер-ионной (Z)-форме (Схема 135). Так, соединение **381a**, изученное методами РСА и ЯМР, в кристаллах существует в CH форме (Рисунок 4), а в растворах, судя по данным спектров ¹Н ЯМР, оно находится в виде смеси CH и OH форм. Производное **381i** в кристаллах стабилизируется в цвиттер-ионой форме (Рисунок 5), а в растворах существует, очевидно, в виде равновесной смеси всех трех таутомерных форм, включая енольную (EH) и трикарбонильную (CH) форму.



Рисунок 5 – ORTEP структура соединения **381і** в кристаллах. Пунктиром обозначена водородная связь

Равновесные таутомерные смеси в растворах были характерны для всех 5-(2-*N*-метиламинобензил)производных барбитуровой кислоты **381а-с,е-h,k-о**, что проявлялось в спектрах ЯМР в виде двойного или тройного набора уширенных сигналов; однако спектральная картина упрощалась после переведения вещества в натриевую соль. Лишь в случае 2-тиоаналогов этого ряда, производных **381g,j**, равновесие было практически полностью сдвинуто в сторону одного таутомера (цвиттер-иона). Эту особенность можно объяснить повышенной кислотностью 2-тиоксопиримидин-4,6-дионового фрагмента (рКа 2.20 для незамещенной 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** по сравнению с рКа 4,72 для 1,3-диметилбарбитуровой **1c**, Таблица 1), что обеспечивало, очевидно, полное протонирование атома азота метиланилиновой группы в соединениях **381g,j**.

Обнаруженная каскадная реакция барбитуровых кислот с 2-(*N*-изопропил-*N*-метил)аминобензальдегидами **373d**, **384** эффективно протекала также и в случае использования *орто*-изопропил(метил)аминоальдегидов гетероароматического ряда. Так, взаимодействие 2-изопропиламино(метил)аминохинолин-3-карбальдегида (**385**) с 1,3диметилбарбитуровой кислотой **1с** позволило получить 5-(2-метиламинохинолин-3-ил)-1,3диметилбарбитуровую кислоту **386** с 84%-ным выходом. Соединение **386**, по данным спектра ¹Н ЯМР, обладает выраженной цвиттер-ионной структурой (Схема 136).



Схема 136 – Т2-реакция кислоты 1с с 2-изопропиламино(метил)аминохинолин-3карбальдегидом **385**

Полученные результаты свидетельствуют о значительном «синтетическом потенциале» Т2-реакции, позволяющей получать разнообразные 5-(2-*N*-метиламинобензил)барбитуровые кислоты **381** и их аналоги, труднодоступные для синтеза другими методами. При этом область применения данной реакции, очевидно, может быть значительно расширена за счет использования новых синтонов, как в ряду метилен-активных компонентов, так среди третичных *N*-изопропиламиноальдегидов.

Синтезированные производные **381**, с химической точки зрения, представляют значительный интерес как реагенты для гетероциклического синтеза. Эти СН-кислоты проявляют свойства *C*- и *N*- 1,5-бинуклеофилов и легко взаимодействуют с электрофильными реагентами, такими как альдегиды, образуя продукты спироциклического строения. Например, при обработке кислоты **381a** формальдегидом или бензальдегидом в спиртовом растворе были получены, соответственно, спироциклические производные **364j** и **375e** (Схема 137), идентичные по структуре продуктам, полученным из кислоты **1c** и альдегидов **362d** и **373e** путем Т-реакции на Схемах 129 и 132.



Схема 137 – Реакция спироциклизации производного 381а с альдегидами

На основе СН-кислот **381** могут быть получены спироциклические системы с нестандартными заместителями, синтез которых другими путями трудно осуществить (Схема 138). Возможности этого синтетического подхода были нами продемонстрированы на нескольких примерах (Схема 138).



Схема 138 – Реакции спироциклизации производных 381 с альдегидами

Так, кислоты **381g,p** при кратковременном нагревании в спирте вступали в реакцию с пиридин-3-карбальдегидом **377a**, индол-3-альдегидом **377b**, цитронеллалем **377c**, 2-(*N*-метил-*N*-изопропил)-5-нитробензальдегидом **373d**, образуя соответствующие спироциклические производные **378a-d**. Легкость протекания таких реакций создает возможности для комбинаторного синтеза спироциклических производных барбитуровой кислоты **388** и их аналогов, перспективных для биоскрининга (Схема 138).

Т-Реакции, обнаруженные в ряду барбитуровых кислот, могут быть распространены на некоторые другие классы метилен-активных соединений. Изучение других (не пиримидиновых) классов СН-кислот не входило число основных задач настоящей работы, но в отдельных случаях представляло интерес сопоставить барбитуровые кислоты с химически близкими соединениями, такими как кислота Мельдрума **36** и некоторые другие.

Известно, что 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион, или кислота Мельдрума **36**, близкая по многим свойствам к барбитуровой кислоте, также способна вступать в Т-реакции с третичными *орто*-аминобензальдегидами, образуя соответствующие 5,5-спиро производные [99]. Однако, как было нами установлено, в случае конденсации **36** с 2-(*N*-изопропил-*N*-метил)аминобензальдегидами **373d**, **384** реакция протекает по новому направлению, приводя к образованию 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновых кислот **389a-d** (Схе-

ма 139). Структура полученных соединений 389а-d была установлена на основе данных ЯМР, МС-ВР и подтверждена для 389а и 389d методом РСА (Рисунок 6).



Схема 139 – Т2-реакции с участием кислоты Мельдрума 36 и рециклизация 381g



2-Оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолиновые системы 389, могут быть получены из производных барбитуровой кислоты 381. Так, соединение 381g рециклизовалось при нагревании в водном этаноле с образованием *N*,1-диметил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамида **389е** с выходом 50%.

Циклоконденсация кислоты Мельдрума **36** с альдегидами **373d**, **384** протекала при 25-30 °С в растворе метанола или дихлорметана, образуя в *one-pot* условиях производные **389** с выходом 60-70 % (см. Эксп. Часть). Хотя интермедиаты этого сложного процесса не выделялись, мы полагаем, что к образованию конечных тетрагидрохинолин-3-карбоновых кислот **389а-d** приводила последовательность реакций, изображенных на Схеме 139. Очевидно, получаемый на первой стадии субстрат Кнёвенагеля **390** претерпевал гидридный сдвиг, превращаясь в цвиттер-ионную систему **391**, которая, в свою очередь, гидролизовалась водой до соединения **392**, а последнее самопроизвольно рециклизовались с выделением молекулы ацетона, образуя в конечном итоге соединения **389**.

Конденсация кислоты Мельдрума **36** с аминохинолиновым альдегидом **385** протекала также с деалкилированием и рециклизацией, приводя к 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*][1,8]нафтиридиновой кислоте **393** с выходом 61 % (Схема 140).



Схема 140 – Конденсация кислоты Мельдрума 36 с альдегидом 385

Таким образом, кислота Мельдрума **36** и 2-(*N*-метил-*N*-изопропил)-замещенные ароматические альдегиды вступают в каскадный мультистадийный процесс, включающий четыре последовательно протекающих реакции (не считая промежуточных стадий), образуя в *onepot* условиях оригинальные тетрагидрохинолин-3-карбоновые кислоты **389**, **393**. Учитывая доступность исходных альдегидов типа **384** или **385**, круг получаемых таким способом гетероциклов может быть легко расширен.

В совокупности, рассмотренные выше на схемах 134-140 примеры взаимодействия метиленактивных соединений – барбитуровых, 2-тиобарбитуровых кислот 1 или кислоты Мельдрума 36 с 2-(*N*-метил-*N*-изопропил)-замещенными альдегидами 373d, 384, 385, позволяют заявить об обнаружении новой, ранее не известной реакции, обозначенной нами как «T2-реакция». Эта реакция имеет общий специфический механизм, основанный на гидридном сдвиге с последующим гидролитическим отщеплением вторичной алкильной группы, что отличает ее от других T-реакций. При этом T2-реакция воспроизводится на моделях разных структурных классов, то есть обладает достаточно широким диапазоном применения. Все это делает ее перспективным инструментом органического синтеза, открывающим интересные возможности для получения труднодоступных гетероциклических систем, привлекательных для биологического тестирования (на предмет антимикробной, цитостатической и ряда других видов биологической активности).

2.1.2 Реакции барбитуровых кислот с 2-формил-*N*-циклодиалкиланилинами

Изучение Т-реакций, протекающих в условиях конденсации кислоты 1с или родственных 1,3-ДКС (**394**) с 2-формил-*N*-циклодиалкиланилинами **395**, и приводящих к ангулярным хинолиновым системам **397** через субстраты Кнёвенагеля **396**, было практически одновременно начато на рубеже 1999 г. несколькими независимыми коллективами исследователей: в Венгрии (Р. Matyus и сотр. [94]), в Екатеринбурге (Ю.Ю. Моржерин и сотр. [98]) и в Санкт-Петербурге (К.А.Краснов [326, 327]) (Схема 141).



Схема 141 – Т-реакции 1,3-ДКС 394 с 2-формил-*N*-циклодиалкиланилинами 395

Из важных результатов, полученных в настоящей работе, следует назвать прежде всего открытие «быстрых» Т-реакций с участием барбитуровых кислот 1, и обнаружение субстратов, способных к гидридному сдвигу уже при комнатной температуре. Ранее [324] считалось, что «трет-амино эффект» проявляется только в жестких условиях. Особенно это касалось немногочисленной группы реакций, приводивших к образованию новой С-С связи – их осуществляли при температурах от 120 °С до 200 °С, в ряде случаев с добавкой кислот Льюиса [324]. Мы показали, что барбитуровые кислоты 1, взаимодействуя с аминоальдегидами **398**, образуют с отличным выходом 2,4,6-триоксо(пергидропиримидино-5,5'-спиропроизводные трициклических хинолиновых систем **400** (Схема 142).



Схема 142 - Т-реакции барбитуровых и 2-тиобарбитуровых ксилот 1 с альдегидами 398

Синтезированные этим путем производные **400** выборочно представлены в Таблице 10. Помимо перечисленных в Таблице 10 примеров, в общей сложности только из симмет-

рично замещенных барбитуровых кислот **1а,с,g-i** и аминобензальдегидов **398** нами было синтезировано свыше 100 спироциклических производных **400**, структура которых была установлена на основе данных спектров ЯМР ¹H, ¹³С и масс-спектров.

<u>№</u> ,			Исх	кодные в	ещества			Продукт	Выход,
п/п		Кислота			A.	льдегид		400	%
	Nº	Х	R1	N⁰	X1	R2	Z		
1	1a	0	Н	398a	Н	Н	-	a	96
2	1a	0	Н	398b	Н	Н	CH ₂	b	92
3	1a	0	Н	398c	Н	Н	$(CH_{2})_{2}$	c	95
4	1a	0	Н	398d	Н	Н	0	d	94
5	1a	0	Н	398e	NO ₂	Н	-	e	84
6	1a	Ο	Н	398f	NO ₂	Н	CH ₂	f	81
7	1a	Ο	Н	398g	NO ₂	Н	$(CH_{2})_{2}$	g	90
8	1a	Ο	Н	398h	NO ₂	Н	NMe	h	89
9	1a	0	Н	398i	NO ₂	Н	NPh	i	95
10	1a	Ο	Н	398j	NO ₂	Н	NCOMe	j	80
11	1a	Ο	Н	398k	NO ₂	Н	0	k	88
12	1a	Ο	Н	3981	Н	Me	CH ₂	l	86
13	1a	Ο	Н	398m	NO ₂	Me	CH ₂	m	79
14	1c	Ο	Me	398e	NO ₂	Н	-	n	92
15	1c	Ο	Me	398n	Н	Н	NPh	0	93
16	1c	Ο	Me	398d	Н	Н	0	р	95
17	1c	Ο	Me	398a	Н	Н	—	q	86
18	1c	Ο	Me	398i	NO ₂	Н	NPh	r	91
19	1c	Ο	Me	398j	NO ₂	Н	NCOMe	S	74
20	1c	Ο	Me	398k	NO ₂	Н	0	t	82
21	1c	Ο	Me	3980	NO ₂	Н	S	u	85
22	1h	S	Н	398 a	Н	Н	-	v	83
23	1h	S	Н	398g	NO ₂	Н	$(CH_2)_2$	W	77
24	1i	S	Me	398b	Н	Н	CH ₂	X	80
25	1i	S	Me	398g	NO ₂	Н	$(CH_2)_2$	у	76

Таблица 10 – Структура и выход спиробарбитуратов **400а-у**, полученных из кислот **1а,с,h,i** и аминобензальдегидов **398а-т** по Схеме 142

Протекание мультистадийного процесса, изображенного на Схеме 142, сопровождалось характерными визуальными изменениями. Так, при смешении растворов бесцветных реагентов – барбитуровой кислоты **1a** и 2-пирролидин-1-ил-бензальдегида **398a**, реакционная смесь немедленно приобретала красную окраску за счет образования интермедиата Кнёвенагеля – бензилиденбарбитурата **399a**. Окраска смеси углублялась в течение первых 15-20 секунд реакции; далее интенсивность окраски снижалась, а через несколько минут из раствора выпадал бесцветный кристаллический осадок конечного продукта **400a**. Изомеризация интермедиата **399a** протекала настолько быстро, что выделить его не удавалось, и о его образовании можно было судить только по окраске, характерной для хромофоров *N*,*N*диалкиламинобензилиден)барбитурового ряда (λmax 445-450 нм). Аналогичным образом протекало взаимодействие замещенных барбитуровых кислот **1** или их 2-тиоаналогов с другими аминоальдегидами **398**, приводя в *опе-роt* условиях к соответствующим спироциклическим производным **400** (Схема 142).

Для изучения кинетики протекающих реакций мы использовали спектрофотометрию. В качестве иллюстрации, на рисунке 7 изображены кинетические кривые процесса взаимодействия 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с с 2-(*N*-4-фенилпиперазино)бензальдегидом **398n**, отснятые по изменению оптической плотности реакционного раствора при длине волны 450 нм.



Рисунок 7 – Кинетические кривые реакции кислоты 1с (1 мг/мл) с альдегидом **398n** (0.1 мг/мл) в спирте, λ 450 нм, температура 20 °C и 32 °C

Как видно из рисунка 7, на первом этапе реакции кислоты 1c с альдегидом **398n** оптическая плотность при 450 нм нарастала, что соответствовало накоплению окрашенного интермедиата Кнёвенагеля **399**, а затем экспоненциально снижалась по мере его перегруппировки в бесцветное спироциклическое соединение **4000**.

Как уже отмечено выше, интермедиаты Кнёвенагеля **399** (Схема 142)в большинстве случаев не удавалось выделить в свободном виде, так как даже при наличии в ароматическом ядре сильного электроноакцептора – нитрогруппы, тормозящей Т-реакцию, они циклизовались в производные **400** практически сразу. Исключение представляли производные **399r-u** (таблица 10), которые оказались относительно устойчивыми благодаря сочетанию электроноакцепторного эффекта гетероатома (азота, кислорода или серы) в аминоалкильном фрагменте с эффектом нитрогруппы – в бензольном кольце. Структура одного из таких стабилизированных субстратов – соединения **399t** была исследована в кристаллах методом РСА. Как у ранее рассмотренного 2-(*N*,*N*-диметиламинобензилиден)барбитурата **363j**, в кристаллах соединения **399t** (Рисунок 7) был выявлен тесный внутримолекулярный СН- π контакт: расстояние между атомом водорода NCH₂ группы и атомом углерода С⁹ составляло 2,38(2) Å.



Рисунок 8 – ORTEP структура соединения **399t**. Внутримолекулярный CH-*π* контакт показан пунктирной линией

Наличие таких СН-*π* контактов оказалось характерным для всех третичных 2аминобензилиденбарбитуратов, исследованных нами с помощью РСА. Как уже было изложено выше в разделе 2.1.1, именно этой структурной особенностью объясняется низкий энергетический барьер для процесса переноса гидрид-иона и возможность протекания «быстрых» Т-реакций. Изучение кинетики Т-реакций при разных температурах позволило нам рассчитать значения энергетического барьера для гидридного сдвига в некоторых субстратах **399** (Схема 143 и Таблица 11).



Схема 143 – Модельные субстраты для изучения кинетики Т-реакций

Таблица 11 – Расчетная энергия активации (*E*_a) для реакций изомеризации производных **399** в спирте (Схема 143)

№ п/п	Субстрат 399	X^1	Z	E_{a} , кДж/моль
1	399t	NO ₂	0	111.2 *
2	399p	Н	0	101.1
3	399n	NO ₂	-	83.0
4	3990	Н	NPh	72.9
5	399q	Н	-	33.5
Приме	ечание: * в растворе Д	ĮMCO		

Во многих других случаях, например когда кислота **1a** или **1c** взаимодействовала с альдегидами **398а-с**, то промежуточный субстрат Кнёвенагеля перегруппировывался значительно быстрее, чем образовывался, и поэтому оценить скорость Т-реакции не удавалось. Активационный барьер для таких Т-реакций, очевидно, был еще ниже, чем примерах, приведенных в Таблице 11. Тем не менее, встречаются и еще более быстрые Т-реакции, о скорости которых можно судить лишь по косвенным признакам. Так, в условиях конденсации кислот **1a** или **1c** с альдегидами **3981,m** (Схема 142: R1=H, Me,; X=O; Z=CH₂; R2=CH₃) наблюдались региоселективные спироциклизации с образованием соединений **4001,m**, без примеси альтернативных продуктов реакции по NCH₂-группе. Это означало, что Т-реакция с разрывом CHсвязи в третичной α -метилпиперидиновой группе протекала существенно быстрее (как минимум в 50 раз), чем альтернативная реакция по вторичной NCH₂-группе.

Сравнительная реакционная способность барбитуровых кислот и других метиленактивных соединений в Т-реакциях. Обнаружение «быстрых» Т-реакций барбитуровых кислот 1, послужило толчком для изучения аналогичных реакций с участием других циклических 1,3-дикарбонильных соединений (1,3-ДКС). При этом было установлено, что производные барбитуровых кислот выделяются на фоне широкого разнообразия 1,3-ДКС своей аномальной реакционной способностью.

Циклические 1,3-ДКС, такие как кислота Мельдрума **36**, циклогексан-1,3-дион **37**, индан-1,3-дион **38**, тетроновая кислота **39**, димедон **152e** или фенилпиразолидин-3,5-дион **401**, взаимодействуя с *о*-диалкиламинобензальдегидами **362** или их циклическими аза-аналогами **398** образовывали арилиденпроизводные Кнёвенагеля, которые далее (в ряде случаев уже в условиях реакции) изомеризовались по механизму Т-реакцией в соответствующие спироциклические системы **402** или **403** (Схема 144, Таблицы 12 и 13).



Схема 144 – Т-реакции производных циклических 1,3-ДКС

№			И	сходны	е вещест	гва			Условия	Продукт	Выход,
п/п		1,3	3-ДКС			Аль,	дегид		реакции	402 , №	%
	No	a^1	a ²	a ³	N⁰	R^1	R ²	X ¹	*		
1	36	0	CMe ₂	Н	362b	Me	Н	Me	А	a	93
2	36	Ο	CMe ₂	Н	362d	Me	Н	NO ₂	Б	b	91
3	36	0	CMe ₂	Н	370b	Et	Me	NO ₂	Α	c	76
4	37	CH_2	CH ₂	CH ₂	362d	Me	Н	NO ₂	В	d	71
5	37	CH_2	CH ₂	CH ₂	370b	Et	Me	NO ₂	Б	e	79
6	38	CH=	CH=CH	CH=	362d	Me	Н	NO ₂	Г	f	70
7	38	CH=	CH=CH	CH=	370b	Et	Me	NO ₂	В	g	75
8	39	0	CH ₂	-	362d	Me	Н	NO ₂	В	h	79
9	152e	CH_2	CMe ₂	CH ₂	370b	Et	Me	NO ₂	Б	i	81
10	401	NH	NPh	I	362d	Me	Н	NO ₂	Б	j	76
(77 °C	* Пр	<i>имечани</i> уксусно	<i>е</i> . Условия й киспоте 1	реакции 0-20 ми	А — в во н (80-100 ^с	дном сп °С)·Г – в	ирте, 5-10 уксусной) мин (50 киспоте	°C); Б – в 2 ч (118 °C)	этаноле, 3	0-40 мин,

Таблица 12 – Структура и выход спироциклических продуктов **402**, полученных *one-pot* конденсацией циклических 1,3-ДКС **36-39**, **401** с аминоальдегидами **362** по Схеме 144

Таблица 13 – Структура и выход спироциклических продуктов **403**, полученных *one-pot* конденсацией циклических 1,3-ДКС **36-39**, **401** с аминоальдегидами **398** по Схеме 144

№			Исхо	дные вен	цества			Условия	Продукт	Выход,
п/п		1	,3-ДКС		А	льдеги	Д	реакции	403 , №	%
	N⁰	a ¹	a^2	a ³	N⁰	\mathbf{X}^{1}	Z	*		
1	36	0	CMe ₂	Н	398a	Н	-	А	a	93
2	36	0	CMe ₂	Н	398e	NO ₂	-	А	b	91
3	36	0	CMe ₂	Н	398f	NO ₂	CH ₂	А	c	84
4	36	0	CMe ₂	Н	398g	NO ₂	$\mathrm{CH}_{2}\mathrm{CH}_{2}$	А	d	89
5	36	0	CMe ₂	Н	398k	NO ₂	0	Б	e	81
6	37	CH ₂	CH ₂	CH_2	398a	Н	-	Б	f	75
7	37	CH ₂	CH_2	CH_2	398g	NO ₂	$\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_2$	Б	g	78
8	38	CH=	CH=CH	CH=	398a	Н	-	Б	i	77
9	38	CH=	CH=CH	CH=	398k	NO ₂	0	Γ	j	74
10	39	0	CH_2	-	398k	NO ₂	0	Б	k**	75
11	152e	CH ₂	CMe ₂	CH_2	398e	NO ₂	-	Б	l	75
12	401	NH	NPh	-	398k	NO ₂	0	Б	m**	81
	Приме * Уон	гчания.		0701010	5 10 yrm (20 50 °C	⁻). E	ovonoŭ vu	алота 20 3	0 yang (60
1	y y Ch	овия реа	акции А – в	этаноле,	З-10 МИН (30-30 C	<i>_</i> , д – в ук	сусной ки	20-50	о мин (00-

100 °С); В – в уксусной кислоте, 1-2 ч (118 °С); Д – в ДМАЦ, 7 ч (165 °С)

** Смесь двух диастереомеров

Таким образом, *орто*-аминоарилиденовые субстраты, получаемые из циклических 1,3-ДКС (**36**, **38**, **39**, **152e**, **401**) достаточно охотно вступают в Т-реакции, хотя скорость этих циклизаций, как правило, значительно ниже, чем в случае соответствующих производных барбитуровой кислоты. При этом отмечено, что производные циклических 1,3-ДКС реагируют легче, чем с соответствующие аналоги в ряду ациклических 1,3-ДКС.

Сопоставляя полученные результаты с данными литературы, можно подразделить рассмотренные 1,3-ДКС на 4 группы, в соответствии с их способностью к инициированию гид-
ридного сдвига. В Таблице 14а приведены данные, характеризующие реакционную способность различных субстратов в Т-реакциях. Как было нами установлено, из всех известных субстратов Т-реакций самыми активными являются производные, получаемые из незамещенной барбитуровой кислоты **1**а.

T C 14	T		T	0		~
$120\pi M = 1/12$. LAMMANATUNIIO_D	nemennin ie da.	NAMETHII _	перинии ппа	naominini iv c	UDOTNOTOD
$1 a_{0,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1,1$		истристи на		Осакции для	различных с	VUCIDATUD
				1 FT		

	Субстрат, время его полной изомеризации (условия)						
	AX-1	AX-2	AX-3				
Фрагмент 1,3-ДКС [А]							
	Менее 5 мин (20 °С, ДМСО)	10-15 мин (20 °С, ДМСО)	2-3 мин (100 °С, АсОН)				
	Менее 5 мин (20 °С, ДМСО)	40 мин (20 °C, ДМСО)	15 мин (100 °C, AcOH)				
0 Ph H 401	10 мин (20 °С, ДМСО)	30 мин (50 °C, EtOH)	30 мин (118 °С, АсОН)				
° ° ° ° ° 39	15 мин (50 °C, EtOH)	30 мин (76 °С, ЕtOH)	100 мин (118 °C, AcOH)				
⁰ H ₃ C CH ₃ 152e	15 мин (60 °С, АсОН)	30 мин (118 °C, AcOH)	Нет реакции (разл. 165 °С, ДМАц)				
	50 мин (76 °С, ЕtOH)	40 мин (150 °С, ДМАц)	7 ч (165 °C, ДМАц)				
NC-CH ₂ -CN	<u>2 ч</u> (117 °С, <i>н</i> -ВиОН) [325]	Нет реакции (разл. 165 °С, ДМАц)	Нет реакции				
(MeOOC) ₂ CH ₂	35 ч (117 °С, <i>н</i> -ВиОН) [325]	Нет реакции (разл. 190 °С, ГМФТА)	Нет реакции				

Ниже, в Таблице 14б представлена классификация метиленактивных СН-кислот по уровню реакционной способности в Т-реакциях. Структуры циклических и ациклических 1,3-ДКС изображены Таблица 14б в порядке убывания относительной реакционной способности их *о*-аминобензилиден производных. В группу **A** – «высоко активные», помимо производных незамещенной барбитуровой кислоты, входят производные 1-алкил- и 1,3-диалкилбарбитуровых кислот **1b-f**, и кислоты Мельдрума **36**, изомеризовшиеся примерно в 3-5 раз медленнее соответствующих производных кислоты **1a**, а также производные 2-тиобарбитуровой кислоты **1h,i**, которые еще в несколько раз менее активны.

N⁰	1,3-ДКС, группа	Уровень активности
п/п		субстратов
1	$C = \left(\begin{array}{c} C \\ R \\$	А Высоко активные
	1a 1b-f 36 1h,j	
2	$Ph \xrightarrow{N}_{H} O \xrightarrow{O}_{O} O \xrightarrow{O}_{O} O \xrightarrow{O}_{Me} O \xrightarrow{O}$	Б Активные
3	0 38	В Умеренно активные
4	$CH_2(CN)_2 > MeOOCCH_2CN > CH_2(COOMe)_2 > H_2NCOCH_2CN$	Г Слабо активные*
	Примечание. * - По данным литературы [325]	

Таблица 146 – Структура 1,3-ДКС и сравнительная реакционная способность соответствующих Т-субстратов

К субстратам второго уровня (**Б** – «активные») были отнесены производные 1-фенил-3,5-пиразолидин-3,5-диона **370**, тетроновой кислоты **39**, димедона **152e**, уступавшие представителям первой (**A**) группы на 1-2 порядка. Еще на два порядка снижалась реакционная способность при переходе к производным индан-1,3-диона **38**, (группа **B** – «умеренно активные»), которые были наименее активными среди исследованных циклических 1,3-ДКС. Тем не менее, даже самые малоактивные субстраты в ряду циклических ДКС изомеризовались значительно (на 1-2 порядка) быстрее, чем их соответствующие ациклические аналоги, такие как производные малононитрила, этилцианацетата, диметилмалонаат и цианацетамида. Последние были отнесены к четвертой группе (группа **Г** – «слабо активные»).

Отмечалась корреляция между СН-кислотностью 1,3-ДКС и скоростью Т-реакций для продуктов его конденсации с *о*-диалкиламинобензальдегидами. В ряду истинных СН-кислот эта закономерность была выражена довольно явно – чем выше кислотность 1,3-ДКС, тем выше скорость Т-реакций соответствующего субстрата. Правда, эта корреляция в ряде случаев нарушалась. Например, 2-тиобарбитуровая **1h** (pKa 2.20) и тетроновая **39** (pKa 3.76) кислоты являются наиболее сильными, но их производные менее реакционноспособны, чем соответствующие субстраты на основе барбитуровых кислот **1а,с** или кислоты Мельдрума **36** (Таблица 15).

№	СН-кислота (А)	рКа	Kc субстрата AX, $c^{-1} \times 10^3$	Субстрат АХ
1a	Барбитуровая	4.04	2.0	
1c	1,3-Диметилбарбитуровая	4,72	0.7	
36	Кислота Мельдрума	4.83	0.6	
370	1-Фенил-3,5-пиразолидин-3,5-дион	5.34	0.05	
38	Индан-1,3-дион	7.38	4×10^{-4}	
-	Малононитрил	11.19	1×10^{-5}	
-	Диметилмалонат	13.0	5×10^{-7}	

Таблица 15 – СН-кислотность 1,3-ДКС и расчетные значения констант скорости (*Kc*) изомеризации для Т-субстратов при 20 °С в спирте

Однако следует учитывать, что такие соединения, как **1h** и **39** – не вполне «истинные» СН-кислоты: они сильно енолизованы (см. Таблицу 1), и их кислотность в значительной степени обусловлена диссоциацией енолов, а не CH₂-форм. Если же проводить сравнения в ряду енолизованных 1,3-ДКС, таких как кислоты **1h**, **39** и димедон **152e**, то корреляция межу кислотностью (Таблица 1) и скоростью Т-реакций так же прослеживается, как и в ряду истинных CH-кислот. Выявленные закономерности позволяют предсказывать возможность осуществления Т-реакций для различных субстратов на основе данных о кислотности исходных метилен-активных соединений.

Обнаружение «быстрых» Т-реакций открывает широкие возможности для синтеза разнообразных спиропиримидиновых гетероциклических систем на основе барбитуровых кислот 1 и третичных о-аминобензальдегидов **406**, в свою очередь получаемых из о-галогенбензальдегидов **404** и циклических вторичных аминов **405** (Схема 145).



Схема 145 - Синтетические возможности «быстрых» Т-реакций

В реакциях с барбитуровыми кислотами, помимо ароматических аминоальдегидов **406**, вступают их гетероаналоги, такие как **410а,b**, конденсация которых с кислотой **1а** приводит к таким производным, как **412а,b**, что еще более расширяет круг гетероциклических систем, получаемых в рамках данного общего подхода (Схема 146).



Схема 146 – Т-реакции с участием гетероароматических аминоальдегидов 406

Таким образом, Т-реакции позволяют конструировать новые гетероциклические системы 408, 412 на основе вторичных аминов 405 и *о*-галогенбензальдегидов 404, 409. Для синтеза получают соответствующие аминоальдегиды (406 или 410), дальнейшая конденсация которых с кислотами 1 и циклизация промежуточных производных 407, 411 (Схемы 145 и 146) протекают, как правило, достаточно предсказуемо.

По аналогии с барбитуровыми кислотами **1а,с** (Схемы 143-146), реагируют с *о*аминоальдегидами и некоторые другие циклические 1,3-ДКС, перечисленные в Таблице 14. Однако, как было нами обнаружено, в случае кислоты Мельдрума **36** процессы могут протекать и по иному направлению. Так, при взаимодействии кислоты **36** с альдегидами **413**, ожидаемых спироциклических систем **416** не образовывалось; вместо этого получались продукты рециклизации – производные 2-оксо-1-(5-оксоалкил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3карбоновой кислоты **417** с выходом 70-80 % (Схема 147). Структуры полученных соединений **417** была однозначно доказаны на основании данных ЯМР ¹H, ¹³С и масс-спектрометрии. Полученные результаты можно объяснить последовательностью реакций, приведенных на Схема 147. Вероятно, из-за стерических затруднений, связанных с наличием алкильного заместителя у атома углерода в α-положении к атому азота аминогруппы, цвиттер-ионный интермедиат **415**, образующийся из субстрата **414** по рассмотренному выше механизму гидридного сдвига, не циклизовался, а обратимо присоединял молекулу воды по двойной C=N⁺ связи и далее рециклизовался с выделением молекулы ацетона, образуя конечное соединение **417**.



Схема 147 – Т2-реакция циклической аминогруппы в производных кислоты Мельдрума 414

Вероятно, по такому же механизму протекали ранее рассмотренные реакции кислот 1 и 36 с 2-(*N*-изопропил-*N*-метил)аминобензальдегидами 373d, 384 (Схема 135 и 139), с той разницей, что реакция по *N*-изопропильной группе приводила к ее отщеплению в виде ацетона, а в случае циклической аминогруппы (Схема 147) заместитель оставался в молекуле продукта в виде кетоалкильного радикала. Такие реакции были классифицированы нами как Треакции второго типа, или T2-реакции.

При этом следует еще раз отметить, что реакции рециклизации, изображенные на Схеме 147, были характерны только для кислоты Мельдрума, тогда как барбитуровые кислоты, взаимодействуя с теми же альдегидами **413**, всегда образовывали спиропроизводные типа **400**, как показано на Схемах 142-145.

2.1.3 Стереонаправленные Т-реакции 5-(2-циклоалкиламино)барбитуратов

Изучение стереонаправленных процессов и разработка методов получения веществ с заданной пространственной конфигурацией относится к числу важнейших проблем в современном органическом синтезе. В этом отношении Т-реакции представляют практически неисследованную область. Литературные данные по стереохимии подобных процессов ограничивались несколькими примерами стереоселективных циклизаций для субстратов с уже имеющимся асимметрическим атомом [99], тогда как Т-реакции, в которых бы синхронно формировались 2 асимметрических центра, вообще не рассматривались.

Т-реакции, протекающие при взаимодействии барбитуровых кислот с альдегидами, содержащими циклическую аминогруппу, сопровождаются формированием как минимум одного нового центра асимметрии. Если в реакции используются *N*-монозамещенные барбиту-

ровые кислоты, то циклизация приводит к формированию двух новых центров асимметрии (при атомах углерода C^5 и C^7 , Схема 148).



Схема 148 – Стереонаправленные Т-реакции 5-(2-циклоалкиламино)барбитуратов 418

Спироциклические системы **419** могут образовываться в виде пар диастереомеров с относительными R^*S^* - и S^*, S^* - конфигурациями. В случае соединений **419g**, **419n** доминирующие диастереомеры были выделены и методом РСА было установлено, что они обладают S^*, S^* - конфигурациями (Рисунок 9).



Рисунок 9 – ORTEP структуры *S*,S**-диастереомеров соединений **419g** и **419n**

 S^*, S^* -Диастереомеры спироциклических производных **419** заметно отличались от своих R^*S^* -изомеров в спектрах ¹Н ЯМР, в частности, сигнал NH-протона S^*, S^* - изомера

был смещен на 0.15-0.20 м.д. в слабое поле по сравнению с R^*, S^* -изомером. Такие закономерности позволили использовать спектроскопию ЯМР для идентификации и количественного анализа диастереомерных смесей Т-продуктов. В результате было показано, что взаимодействие кислоты **1b** и других 1-алкилбарбитуровых кислот с альдегидами **398** в растворах, в большинстве случаев протекает диастереоспецифично, с преимущественным образованием S^*, S^* -диастереомеров **419** (Таблица 16).

	1 91									
№,	Исходные вещества						Продукт 419а- v			
п/п	Ки	ислота		Альдеги	Д	No	Общий	Соотношение		
	N⁰	R	N⁰	Х	Z	J 12	выход, %	$S^*, S^* / R^*, S^*, \% / \%$		
1	1b	Me	398c	Η	CH ₂ CH ₂	a	84	55 / 45		
2	1b	Me	398d	Н	0	b	84	89 / 11		
3	1b	Me	398e	NO ₂	-	c	84	57 / 43		
4	1b	Me	398f	NO ₂	CH ₂	d	71	100 / 0		
5	1b	Me	398h	NO ₂	NMe	e	82	54 / 46		
6	1b	Me	398k	NO ₂	0	f *	96 *	50 / 50 *		
7	1b	Me	398n	Н	NPh	g	87	90 / 10		
8	1d	<i>t</i> -Bu	398c	Н	$\mathrm{CH}_2\mathrm{CH}_2$	h	83	100 / 0		
9	1d	<i>t</i> -Bu	398d	Н	0	i	79	100 / 0		
10	1d	<i>t</i> -Bu	398e	NO ₂	-	j	80	78 / 22		
11	1d	<i>t</i> -Bu	398f	NO ₂	CH ₂	k	83	100 / 0		
12	1d	<i>t</i> -Bu	398h	NO ₂	NMe	l	65	100 / 0		
13	1d	<i>t</i> -Bu	398k	NO ₂	0	m	95	70 / 30		
14	1d	<i>t</i> -Bu	398n	Н	NPh	n	85	96 / 4		
15	1e	CH ₂ Ph	398d	Н	0	0	75	80 / 20		
16	1e	CH ₂ Ph	398n	Н	NPh	р	78	70 / 30		
17	1e	CH ₂ Ph	398g	NO ₂	(CH ₂) ₂	q	72	66 / 34		
18	1e	CH ₂ Ph	398k	NO ₂	0	r	90	52 / 48		
19	1k	<i>n</i> -Bu	398d	Н	0	S	84	90 / 10		
20	1k	<i>n</i> -Bu	398n	Н	NPh	t	79	85 / 15		
21	1k	<i>n</i> -Bu	398g	NO ₂	(CH ₂) ₂	u	72	60 / 40		
22	1k	<i>n</i> -Bu	398k	NO ₂	0	V	84	56 / 44		
	Примечание *. Вещество синтезировано в растворе диметилацетамида									

Таблица 16 – Структура и диастереомерный выход спиробарбитуратов **419а-v** из 1алкилбарбитуровых кислот **1** и аминоальдегидов **398** при 60 °C в 90% этаноле (Схема 148)

Наиболее высокий относительный выход S^*, S^* -диастереомеров производных **419** отмечался в тех случаях, когда исходная барбитуровая кислота содержала при атоме азота стерически объемный заместитель – *трет*-бутильную группу. П, относительно малоактивные 5арилиденбарбитураты, такие как производные 5-нитро-2-(N-морфолинил)бензальдегида **398k** реагировали, как правило, менее стереоселективно, чем более реакционноспособные субстраты, образующиеся из альдегидов **398a-h** (Таблица 16).

Заметное влияние на диастереоселективность Т-реакций оказывали температура и природа растворителя. В таблице 17 приведены примеры, характеризующих влияние условий

на диастереомерное соотношение спироциклических продуктов **419**, получаемых в реакциях 1-метил- **1b** или 1-бензилбарбитуровой **1e** кислот с 2-(N-4-фенилпиперазино)бензальдегидом **398n**.

№,	Ис	ходная	Растворитель	Темпе-	Продукт	Общий	Соотношение
п/п	CH-	-кислота		ратура,	N⁰	выход,	$S^*, S^*/R^*, S^*,$
	N⁰	R		°C		%	% / %
1	1b	Me	EtOH-H ₂ O (9:1)	60	419n	87	81 / 19
2	1b	Me	MeOH	60	419n	85	84 / 16
3	1b	Me	MeOH-CHCl ₃ 1:1	60	419n	79	65 / 35
4	1b	Me	MeOH-CHCl ₃ 1:1	20	419n	79	72 / 28
5	1e	CH ₂ Ph	EtOH-H ₂ O (9:1)	60	419p	76	70 / 30
6	1e	CH ₂ Ph	EtOH-H ₂ O (9:1)	20	419p	75	81 / 19
7	1e	CH ₂ Ph	MeOH-CHCl ₃ 1:1	60	419p	75	68 / 32
8	1e	CH ₂ Ph	MeOH-CHCl ₃ 1:1	20	419p	71	75 / 25

Таблица 17 — Влияние условий на соотношение S^*, S^* и R^*, S^* -диастереомеров в реакциях 1алкилбарбитуровых кислот **1b**, **e** с альдегидом **398n** (Схема 148)

Снижение температуры процесса приводило к повышению относительного выхода S^*, S^* -диастереомеров **419**. Увеличение полярности и сольватирующей способности растворителя при переходе от этанола к метанолу также увеличивало выход S^*, S^* -диастереомеров, напротив, разбавление метанола хлороформом снижало диастереоселективность реакции (Таблица 17).

Тенденцию к преимущественному образованию S^*, S^* -диастереомеров спироциклических производных 419 удалось объяснить после изучения тонкой структуры промежуточных продуктов Кнёвенагеля – субстратов Т-реакции. В качестве моделей были рассмотрены относительно стабильные 1-и-бутил-(5-нитро-2-(N-морфолиннил)бензилиден)барбитуровая кислота 420а и ее 1-трет-бутильный аналог 420b. На основе данных рентгеноструктурного анализа было установлено, что в кристаллах соединений 420а, в присутствует внутримолекулярная координация при участии СН-π взаимодействия между α-аминоалкильным атомом водорода и электрофильным атомом углерода винильной группы (см. Рисунки 10 и 11), межатомное расстояние C(11)-HC(21) составляет 2.26(0.2) Å. Наличие подобных C-H... *т* контактов мы уже отмечали и ранее в структурах 2-диалкиламинобарбитуратов 369, 400t, но в данном случае это специфическое взаимодействие, по-видимому, играет особую роль, препятствуя вращению в молекуле 420а и фиксируя конформацию, в которой морфолиновый цикл относительно сближен с NH группой, и удален от *н*-бутильной группы. Соответствующее взаимное расположение наблюдается и в доминирующем продукте реакции - S*,S*диастереомере **419**v: морфолиновый цикл ориентирован в сторону NH, и дистанцирован от *н*бутильной группы (Рисунок 10).



Рисунок 10 – ORTEP структуры соединения **420a** (CH-π контакт показан пунктирной линией) и продукта его циклизации **419v** (*S**,*S**)



Рисунок 11 – Структура соединения **420b** в кристаллах (*E*), в растворах (*E*, *Z*) и механизм образования *S**,*S**- и *S**,*R**-диастереомеров **419m**

Таким образом, исходная конформация молекулы субстрата **420**a, стабилизированная в кристаллическом состоянии, предрасположена к перегруппировке именно в *S**,*S**-диастереомер **419**v, а не в *S**,*R**.

Аналогичные стереохимические закономерности были отмечены и в случае 1-*трет*бутил-(5-нитро-2-(*N*-морфолинил)бензилиден)барбитуровой кислоты **420b**, которая циклизовалась преимущественно в *S**,*S**-диастереомер **419m** (Таблица 16). В кристаллах соединения **420b**, по данным РСА, присутствовала только *E*-форма, стабилизированная при участии короткого СН- π контакта длиной 2.26 Å. Как видно из данных РСА (Рисунок 11), в *E*-форме асимметричной молекулы **420b** морфолиновый фрагмент максимально дистанцирован от *Nтрет*-бутильной группы. При такой пространственной ориентации молекулы следует ожидать, что гидридный сдвиг и последующая спироциклизация должны приводить к *S**,*S**диастереомеру **419m**.

Однако в растворах исходная конформация **420b** (*E*) может нарушаться, что было показано на основе данных динамического ¹Н ЯМР и метода Оверхаузера. В первые несколько часов после растворения кристаллического образца в CDCl₃, в растворе присутствовал чистый *E*-изомер, в котором ¹Н-¹Н пОе корреляции (Таблица 18) хорошо соответствовали теоретически ожидаемым, исходя из протон-протонных расстояний, измеренных XRD в кристалле. Таблица 18 – Межатомные H-H расстояния и пОе корреляции в *E*- и *Z*-изомерах соединения **420b** в CDCl₃ (нумерация протонов см. Рисунок 11)

Взаимодействующие протоны в	Межпротонные расстояния в 420b (<i>E</i>) по данным РСА, Å	nOe корреляции изомера	и в <i>E</i> -и <i>Z</i> - ах 420b , %				
420b (<i>E</i>) и 420b (<i>Z</i>)		(E)	(Z)				
H^4-H^5	2.29	73	_ *				
H ⁵ –H ⁶ и H ⁵ –H ⁶ '	2.15 и 2.68	100	100				
$H^2 - H^{7'}$	2.30	45	18				
$H^2 - H^8$	2.49	31	< 5				
Ппимецание *- Накрыт сигналами Е-формы							

С течением времени ¹Н ЯМР спектр раствора **420b** (*E*) изменялся: появлялись сигналы второго изомера, которому мы приписали структуру **420b** (*Z*) (Рисунок 11). Соотношение *E*- и *Z*- изомеров **420b** через 10 суток при 20 °C в растворе CDCl₃ достигало 65% и 35%, и далее существенно не изменялось. Относительные скорости спин-спиновой релаксации сигналов протонов (Таблица 18) указывали, что расстояния между протонами H(2)-H(7') и H(2)-H(8) в *Z*-изомере заметно (примерно на 0.3 Å) увеличены по сравнению с соответствующими расстояниями в *E*-изомере. Таким образом, энергетически более выгодный *E*-изомер **420b** отличается наличием более тесного CH- π контакта по сравнению *Z*-изомером. Можно предположить, что если главный *E*-изомер **420b** является прекурсором для образования главного (*S**,*S**) диастереомера **419m**, то минорный *S**,*R**-диастереомер **419m** образуется из минорного *Z*-изомера **420b**.

Все эти факты дают серьезные основания полагать, что стереохимический результат изомеризации **420а,b** и других *N*-моноалкил-5-(2-диалкиламинобензилиден)барбитуровых

кислот определяется особенностями пространственной ориентации данных субстратов. Вероятно, термодинамически более выгодные и одновременно более реакционноспособные в отношении гидридного сдвига, *E*-изомеры субстратов **420** служат прекурсорами для образования доминирующих диастереомеров **419** с относительной *S**,*S**-конфигурацией.

Отмеченная способность субстратов **420а,b** к стереоориентации при образовании кристаллических решеток (Рисунки 9 и 10) была нами использована для повышения диастереоселективности Т-реакций. Как мы обнаружили, Т-реакции могут эффективно протекать не только в растворах, но и в твердой фазе, что дает уникальные возможности для управления стереохимией подобных процессов, особенно в тех случаях, когда Т-субстрат может быть выделен в кристаллическом виде.

Изучение изомеризации 1-метил-(5-нитро-(2-*N*-морфолинил-бензилиден)барбитуровой кислоты **420c** показало, что в растворах реакция протекала нестереоселективно, приводя к образованию смеси S^*, S^* - и S^*, R^* -диастереомеров **419f** в соотношении 50/50, зато при нагревании сухого соединения **420c** в полученном продукте **419f** доминировал S^*, S^* -диастереомер (76%). Следует отметить, что скорость реакции в твердом состоянии была значительно ниже, чем в растворах (90%-ная конверсия сухого субстрата **420c** при 100 °C занимала 20 суток, то есть примерно в 350 раз медленнее, чем в растворе ДМСО), что делало такую технологию малопригодной для практического использования. Однако полученный результат был важен в теоретическом отношении, так как он демонстрировал возможность повышения стереоселективности реакции при использовании кристаллических субстратов с фиксированной пространственной ориентацией.

Значительно более эффективным оказался метод проведения твердофазной Т-реакции с использованием гетерофазного катализа в системе субстрат-вода. Для этого к кристаллическому субстрату **420с** добавляли воду и перемешивали 3 ч при 100 °С. Соединение **420с**, как и продукт его циклизации **419f** в чистой воде практически не растворяются, поэтому реакция протекала гетерогенно (вероятно на поверхности кристаллов). В результате был получен спироциклический продукт **419f** в виде S^*, S^* -изомера с диастереомерной чистотой свыше 99 %, судя по данным спектров ¹Н ЯМР (Рисунок 12). Структура S^*, S^* -диастереомера **419f** была подтверждена на основе данных РСА (Рисунок 13).

Интересно отметить, что в отличие от 20-суточного «сухого» нагревания **420с**, гетерофазная Т-реакция в системе субстрат-вода завершалась за 3 ч, то есть практически так же быстро, как и в растворах, отличаясь при этом высокой стереоселективностью. Роль воды, как гетерофазного катализатора, по-видимому, заключалась в снижении активационного барьера Т-реакции за счет сольватационной стабилизации цвиттер-ионого интермедиата на поверхности кристаллов, что способствовало ускорению процесса. В то же время гетерофазные условия позволяли сохранять зафиксированную в кристаллах ориентацию молекул субстрата, обеспечивающую селективное формирование S^*, S^* -диастереомера **419f**.







Рисунок 13 – ORTEP структура соединения **419f** (S^* , S^*)

Аналогичным образом, в условиях гетерофазного катализа, были осуществлены перегруппировки других субстратов **420**. В результате были получены практически чистые *S**,*S**диастереомеры **419** (Схема 149 и Таблица 19).

120



420

420g

420h

420i

420i

6

8

9

n-Pr

Аллил

i-Pr

CH₂CH₂Ph

0

0

0

0

419, 421 (S*,S*)

419, 421 (S*R*)

93 / 7

96/4

90 / 10

96/4

Схема 149 – Стереонаправленные Т-реакции в условиях гетерофазного катализа

бензилиденбарбитуратов 420а-ј в условиях гетерофазного катализа (Схема 149)										
Исхо	одное вещест	гво	Температура	Продукт реакции						
N⁰	R	Х	реакции, °С	N⁰	Общий выход, %	$S^*S^*/R^*S^*, \%/\%$				
420a	<i>n</i> -Bu	0	60-100	419v	99	99 / 1				
420c	Me	0	100	419f	99	100 / 0				
420d	CH ₂ Ph	0	60-100	419r	96	94 / 6				
420e	Me	S	100	421a	98	95 / 5				
420f	Et	0	100	421b	98	98 / 2				
	илиденб Исхо <u>№</u> 420a 420c 420d 420e 420f	илиденбарбитуратов Исходное вещест № R 420a <i>n</i> -Bu 420c Me 420d CH ₂ Ph 420e Me 420f Et	илиденбарбитуратов 420а-j Исходное вещество № R X 420a <i>n</i> -Bu O 420c Me O 420d CH ₂ Ph O 420e Me S 420f Et O	илиденбарбитуратов 420а-ј в условиях гето <u>Исходное вещество</u> <u>№</u> R X Температура реакции, °С 420a <i>n</i> -Bu O 60-100 420c Me O 100 420d CH ₂ Ph O 60-100 420e Me S 100 420f Et O 100	илиденбарбитуратов 420а-ј в условиях гетерофазнол Mcxodhoe вещество Температура № R X реакции, °С № 420a n -Bu O 60-100 419v 420c Me O 100 419f 420d CH ₂ Ph O 60-100 419r 420e Me S 100 421a 420f Et O 100 421b	илиденбарбитуратов 420а-j в условиях гетерофазного катализа (Схема <u>Исходное вещество</u> Температура <u>№</u> R X реакции, °С <u>№</u> Общий выход, % 420а n -Bu O 60-100 419v 999 420с Me O 100 419f 999 420d CH ₂ Ph O 60-100 419r 966 420e Me S 100 421a 98 420f Et O 100 421b 98				

421c

421d

421e

421f

98

98

94

97

100

100

60-100

60-100

Таблица 16 – Синтез спироциклических производных **419**, **421** путем изомеризации 5бензилиденбарбитуратов **420а-ј** в условиях гетерофазного катализа (Схема 149)

Следует подчеркнуть, что для всех субстратов 420а-ј, перечисленных в Таблице 16, осуществить Т-реакции стереоселективно удавалось только в гетерофазных условиях, тогда как в растворах эти реакции приводили к эквимольным смесям S*,S*- и S*,R*диастереомеров соответствующих спиробарбитуратов. Но и гетерофазный катализ обеспечивал высокую диастереоселективность только в том случае, если реакционная масса сохраняла твердое состояние на протяжении всего процесса. Если же в ходе нагревания наблюдалось плавление или слипание реакционной массы, то в таких случаях диастереоселективность реакции резко снижалась. Например, такие соединения, как 420с.е-h выдерживали кипячение в воде, оставаясь в кристаллическом состоянии, что позволяло проводить Т-реакции при 100 ^оС, получая чистые *S**,*S**-диастереомеры (Таблица 16). Однако, в случае 1-*n*-бутил замещенного субстрата **420a** и производных **420d,i,j**, температура 100 °С оказалась слишком высокой для начальной фазы реакции, так как в кипящей воде кристаллы слипались, что приводило к снижению диастереомерной чистоты продукта. В связи с этим, процедуру гетерофазной изомеризации подобных соединений начинали с 60 °C, постепенно повышая температуру до 90-100 °С. В результате удалось отработать способы получения соответствующих спироциклических производных 419v,r и 421e,f также с высокой диастереомерной чистотой (Таблица 16).

Разработанный метод стереоселективного осуществления Т-реакций в условиях гетерофазного катализа можно назвать серьезным успехом, особенно учитывая, что до настоящего времени не удавалось изменить стереохимический результат Т-реакции под влиянием внешних условий. Предложенный подход к управлению стереохимией подобных процессов привлекает внимание не только своей высокой избирательностью, но и простотой, учитывая, что единственным растворителем и одновременно катализатором в синтезе служит вода, а получаемые продукты требуют лишь минимальной очистки.

2.1.4 *Т*-реакции асимметричных азотистых оснований 2.1.4.1 Аннелирование асимметричных циклоалкиламиногрупп

Циклические амины асимметричной структуры, к числу которых относится ряд природных соединений и их аналогов, являются особо интересными объектами для химической модификации. Как уже было показано выше, Т-реакции барбитуровых кислот служат эффективным инструментом 1,2-аннелирования циклических аминов, что открывает возможности для синтеза большого разнообразия новых гетероциклических систем. Однако, применение разработанной выше методологии для модификации асимметричных аминов требует в каждом случае изучения регио- и стереонаправленности осуществляемых циклизаций.

Реакционная способность NCH₂– или NCH- групп в условиях Т-реакции определяется прежде всего электронными эффектами заместителей. Как мы уже подробно рассматривали в предыдущих разделах, влияние электронных факторов на скорость гидридного сдвига напрямую зависит от того, насколько повышают или понижают стабильность цвиттер-ионного интермедиата – ключевой промежуточной частицы, через которую осуществляются все подобные циклизации. Поэтому, при наличии в субстрате двух неэквивалентных NCH₂ групп, в реакцию предпочтительнее вступает та из них, которая более удалена от электроноакцептора, или приближена к электронодонорному заместителю. Так, например система **422b**, содержащая гомопиперазиновый цикл, селективно циклизовалась *in situ* по NC⁷H₂ группе, образуя соответствующий спироциклический продукт **422c** (Схема 150), так как реакционная способность второй метиленовой (NC²H₂) группы была понижена за счет индуктивного эффекта атома азота N⁴.

В субстратах Кнёвенагеля **423b** и **424b**, содержащих фрагменты 3,4-дигидропиридина **423a** или 1,2.3,4-тетрагидроизохинолина **424a**, циклизации *in situ* протекали селективно по NCH₂ группе, контактирующей с sp2-гибридизованным атомом углерода, приводя к соответствующим спироциклическим системам **423c** и **424c**. Повышенную реакционную способность NC²H₂ группы в таких системах можно объяснить электронодонорным эффектом двойной C=C связи (Схема 150).



Схема 150 – Т-реакции с участием асимметричных алкиламиногрупп

Региоселективная циклизация *in situ* наблюдалась также и для субстрата с пергидроизохинолиновым фрагментом **425b**, из которого был получен спироциклический продукт **425c**. В данном случае различия в реакционной способности *N*-метиленовых групп трудно объяснить индуктивным эффектом, который слишком слаб. Для сравнения, например, аналогичный субстрат с 3-метилпиперидиновым фрагментом циклизовался неселективно, образуя продукты реакции по обеим NCH₂ группам в соотношении примерно 3:2, то есть электронодонорного эффекта β -метильной группы было недостаточно, чтобы существенно изменить относительную реакционную способность *N*-метиленовых групп. Возможно, что региоселективность циклизации пергидроизохинолиновой системы **425b** была связана с конформационными особенностями структуры данного субстрата.

Интересные закономерности были отмечены для Т-реакций в 3фенилпирролидиновом фрагменте в условиях конденсации альдегидов **426** с кислотой **1с** и ее 2-тиоаналогом **1i**. Получаемые *in situ* производные **427** (при R=H) региоселективно циклизовались с образованием соответствующих спироциклических продуктов (**428a** или его 2тиоаналога **428b**) в виде чистых R^*, S^* -диастереомеров (Схема 151).

123



Схема 151 – Направление Т-реакции в 3-фенилпирролидиновом фрагменте

В спектрах ¹Н ЯМР производных **428** обращала на себя внимание выраженная неэквивалентность NCH₃ групп пиримидинового цикла. Так, в соединении **428a** одной из NCH₃ групп соответствовал сигнал 3.33 м.д., а вторая NCH₃ группа, попадающая в магнитный конус фенильного кольца, резонировала при 2.52 м.д. Структурное моделирование показало, что расстояние между атомом углерода N¹CH₃ группы и геометрическим центром фенильного кольца в молекулах **428a** и **428b** может составлять примерно 3.5 Å, что объясняло столь сильное деэкранирование протонов одной из метильных групп, одновременно указывая на практически параллельное взаиморасположение плоскостей фенильного и пиримидинового циклов (Рисунок 14).



Следует отметить, что конформации с параллельным расположением планарных фрагментов неоднократно выявлялись нами и у других производных барбитуровой кислоты, содержащих арильный заместитель. Стабилизация таких конформаций связана с наличием аттрактивных стекинговых взаимодействий, примеры которых еще будем рассматривать в последующих разделах. Весьма возможно, что внутримолекулярные аттрактивные эффекты, наблюдаемые в *R**,*S**-диастереомерах **428а,b**, могут возникать и в интермедиатах на промежуточных стадиях реакции (Схема 151), играя в этом случае стереонаправляющую роль и способствуя избирательному формированию структур **428а,b** с соответствующей пространственной ориентацией.

Однако, в случае нитрозамещенных производных **427** (X= NO₂, Схема 151), циклизация которых протекала при более высокой температуре, селективность была невысокой – образовывались регио- и диастереомерные смеси соединений **428с,d** и **429а,b**,

Применение общей процедуры к бициклическому амину **430a** позволило осуществить регио/стереоселективное аннелирование данной каркасной системы. Т-реакции субстратов **431**, получаемых *in situ* из аминоальдегида **430b** и соответствующих *N*-замещенных барбитуровых кислот, приводили к образованию соединений **432а-с**, содержащих 2-азатрицикло[6.3.1.0^{2,7}]додекановый фрагмент, характерный для алкалоидов группы секуринина **434** (Схема 152).



Схема 152 – Использование Т-реакции для аннелирования каркасной системы 430а

Селективность образования продуктов **432а,b,c** указывала, что в субстратах **431** метиленовая группа NC^7H_2 была более активным донором гидрид-иона, чем NC^2H -группа, хотя из ранее рассмотренного материала по T-реакциям α-алкилпиперидинов можно было ожидать обратного. Очевидно, в структуре **431** отрыв гидрид-иона от каркасного углерода C^2 был невыгоден из-за невозможности образования планарного иминиевого катиона, что является условием стабилизации ключевого цвиттер-ионого интермедиата. Этот результат полностью согласуется с рассмотренным выше механизмом Т-реакций, и, что особенно важно, позволяет отбросить гипотезу о возможности переноса атома водорода по свободнорадикальному механизму.

Из симметричной кислоты 1с было получено чистое производное 432a с R^*,S^* -конфигурацией (диастереомерная чистота 100%), а из 1-*t*-бутил- 1d или 1-изопропилбарбитуровой 1j – соединения 432b и 432c, обладающие тремя центрами асимметрии с R^*,R^*,S^* -конфигурациями (диастереомерная чистота свыше 90%) (Схема 152).

Производные **432** могут быть использованы в комбинаторном синтезе новых алкалоидоподобных систем, структурно родственных секуринину. В этой связи для нас был интересен щелочной гидролиз спиробарбитуратов, позволяющий расщепить 2,4,6триоксопиримидиновый фрагмент и дополнительно функционализировать молекулу. Таким способом при обработке соединения **432a** спиртовой щелочью был получен тетрациклический диамид **433** (Схема 152).

2.1.4.2 Синтез гетероциклических систем из пиперидиновых алкалоидов

Стереоселективность и мягкость протекания Т-реакций барбитуровых кислот создает уникальные возможности для их использования в химии природных соединений. Применение предложенного в настоящей работе общего подхода для модификации алкалоидов пиперидинового ряда позволило синтезировать новые гетероциклические системы, структурно родственных природным.

Модификации цитизина. Одним из наиболее интересных объектов для химических модификаций является цитизин **434a** – широко распространенный хинолизидиновый алкалоид, присутствующий в таких растениях, как *Cytisus laburnum, Baptisia, Genista, Thermopsis,* и других представителях семейства бобовых (*Leguminosae*) [328] Структурный каркас цитизина прослеживается во многих алкалоидах, таких как анагирин (**434b**), лупанин (**434c**), спартеин (**434d**) и его производные, характерные для семейства *Leguminosae* [328] (Схема 153).



Схема 153 – Цитизин 434а и родственные хинолизидиновые алкалоиды

Цитизин **454a**, являющийся сильным агонистом ацетилхолиновых рецепторов никотинового типа, обладает высокой токсичностью (ЛД50 1.3 мг/кг, внутривенно, мыши [329]), но несмотря на это он применяется в медицине в качестве дыхательного аналептика и средства для лечения никотиновой зависимости [330, 331]. Используя природный R,S-цитизин **434a**, мы синтезировали альдегид **435**, из которого путем конденсации с кислотой **1c** был получен 5-арилиденбарбитурат **436**, который далее был использован нами для синтеза систем с анагириновым скелетом. Учитывая наличие в субстрате **436** двух неэквивалентных *N*-метиленовых групп CH_2^{15} и CH_2^{25} , его циклизация может протекать по двум альтернативным направлениям. При этом реакция сопровождается формированием нового центра асимметрии, поэтому конечные спироциклические продукты могут образовываться в виде двух диастереомерных пар **437а,b** и **438а,b** с *цис*- или *транс*ориентацией протонов при соседних асимметрических центрах C⁷ и C⁸ (Схема 154). Такая многовариантность реакции осложняла ее использование, однако нам удалось найти эффективные способы управления стереохимией этого процесса.



Схема 154 – Т-реакции производных цитизина

Мы изолировали все 4 энантиомерно чистых спироциклических продукта (**437а,b** и **438а,b**) и установили их строение методами двумерной ¹Н ЯМР спектроскопии. В случае соединений **437а, 438а** и **438b** были проведены рентгеноструктурные исследования кристаллов (Рисунок 15), которые полностью подтвердили результаты ЯМР анализа.



Рисунок 15 – ORTEP структура соединений **437а**, **438а** и **438b**

Изомеризация субстрата **436** (Схема 154), отработанная нами в различных условиях, протекала с практически количественным суммарным выходом. Однако состав и соотношение образующихся при этом спироциклических продуктов **437а,b** и **438а,b** самым принципиальным образом зависели от условий реакции. При проведении реакции в растворах суммарный выход производных **437** (**a** + **b**) составлял от 65 до 72%, а на долю изомеров **438** (**a** + **b**) в сумме приходилось от 28% до 35% (Таблица 17). Это указывало, что в гомогенных условиях в субстрате **436** реакционная способность метиленовой группы NC¹⁵H₂ была примерно в 2 раза выше, чем группы NC²⁵H₂. В гетерофазных условиях – при нагревании суспензии **436** в воде региоселективность была такой же как в растворах, а при кислотном катализе снижалась.

Условия р	еакции		Относ	сительн	ный вых	юд, %	Региоселек-	Стереоселек-		
Растворитель	T, °C	Время,	437a	437b	438a	438b	тивность,	тивность,		
-		Ч					437/438	$H^{7}-H^{8} E/Z *$		
		В	раство	эрах (го	могенн	<i>ıo)</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		
	В гетерофазных условиях									
H ₂ O	100	10	68	0	32	0	68 / 32	0 / 100		
$H_2O + AcOH 3\%$	100	2	59	0	41	0	59 / 41	0 / 100		
Примечание. * - Стереоселективность определялась как соотношение суммы <i>E</i> - изомеров к сумме <i>Z</i> - изомеров, где <i>E</i> - изомеры с транс-ориентацией протонов H^7 и H^8 (соединения 437b и 438b), а <i>Z</i> – изомеры с цис-ориентацией H^7 и H^8 (соединения 437a и 438a)										

Таблица 17 – Условия изомеризации субстрата **436** (Схема 154) и относительный выход продуктов **437а,b** и **438а,b**

Пониженную активность метиленовой группы $C^{25}H_2$ в молекуле **436** можно объяснить влиянием электроноакцепторного пиридин-2-онового фрагмента, индуктивный эффект которого передается на атом C^{25} через 2 σ -связи, а на атом C^{15} – через 3 σ -связи. При этом, учитывая высокую чувствительность Т-реакций к электронному фактору, можно было бы ожидать существенно большей дезактивации группы $C^{25}H_2$, но по результатам изучения молекулярной структуры субстрата **436** методом РСА было установлено, что именно эта группа образует наиболее устойчивый СН- π контакт с атомом углерода C^7 винильной группы (с межатомным расстоянием $C^7 \cdots HC^{25}$ 2.29 Å, Рисунок 16), что увеличивает шансы отрыва гидрид-иона с последующей циклизацией по атому C^{25} .



Рисунок 16 – ORTEP структура соединения **436**. СН- π контакт между атомом водорода С²⁵Н и углерода С⁷ (С²⁵—Н···C⁷) показан пунктирной линией

Таким образом, стерический фактор, по-видимому, частично компенсировал влияние электронного эффекта, приводя к выравниванию относительной реакционной способности

метиленовых групп $C^{25}H_2$ и $C^{15}H_2$ в субстрате **436**. Можно предположить, что конформация молекулы **436** в кристалле, изображенная на рисунке 16, стабилизировалась за счет внутримолекулярных аттрактивных стекинговых взаимодействий, возникавших между планарными фрагментами пиридин-2-она и пиримидин-2,4,6-триона.

Интересно отметить, что такие невалентные взаимодействия, как стекинг, могут существенно влиять на физико-химические свойства производных барбитуровой кислоты. Например, изомер **438a**, имеющий, по данным PCA (рисунок 15), выраженные признаки внутримолекулярного стекинга, резко отличается от своих трех изомеров **437a,b** и **438b**. Соединение **438a** имеет аномально высокую температуру плавления (Тпл 356 °C, без разложения), что весьма необычно для неполимерных молекул. Это вещество крайне мало растворимо в органических растворителях, например, если остальные изомеры **437a,b** и **438b** хорошо растворяются в хлороформе (свыше 8% (20 °C)) и в ДМФА (свыше 15%), то растворимость **438a** в этих условиях не превышает 0.01% (в связи с этим спектры 1Н ЯМР **438a** удалось снять лишь в концентрированной серной кислоте, а кристаллы **438a** для исследования PCA были выращены кристаллизацией из нагретого под давлением до 200 °C раствора в уксусной кислоте). Это свидетельствовало о заметной энергетике внутримолекулярных стекинговых эффектов, которые в случае циклизации субстрата **436** могли играть существенную роль в качестве факторов, определяющих исходную геометрию реагента и структуру образующегося продукта.

Как видно из результатов, приведенных в Таблице 17, условия изомеризации субстрата **436** ограниченно влияли на региоселективность Т-реакции, зато позволяли полностью контролировать стереонаправленность этого процесса. В растворе хлороформа процесс протекал стереоселективно с образованием энантиомерно чистых соединений **437b** и **438b** с *mpaнс*ориентацией протонов при атомах углерода C^7 и C^8 . Отсутствие альтернативных 7,8-*цис*изомеров **437a** и **438a** можно объяснить пространственной структурой соответствующих цвиттер-ионных интермедиатов, непосредственная циклизация которых в системы с 7,8-*цис*конфигурацией потребовала бы запредельного сближения протонов группы $C^{17}H_2$ с пиримидиновой системой.

Добавка уксусной кислоты (3%) к хлороформному раствору значительно увеличивала скорость перегруппировки субстрата **436**, но снижала стереоселективность, приводя к образованию, помимо *транс*-изомеров **437b** и **438b**, также и *цис*-изомерам **437b** и **438b** (Табл. 17).

В чистой уксусной кислоте при 100 °С перегруппировка субстрата **436** протекала быстро (за 3 мин), приводя в первый момент также преимущественно к 7,8-*транс*-изомерам **437b** и **438b**. Однако, при более длительном нагревании полученной смеси (1 ч в уксусной кислоте) доминирующими продуктами оказывались 7,8-*цис*-изомеры **437a** и **438a** (Таблица 17), которые, как мы установили, образовывались из соответствующих эпимеров – производных **437a** и **438a**. В отдельных экспериментах мы подтвердили, что в данных условиях все спиробарбитураты **6-9** претерпевали инверсию конфигурации при асимметрическом атоме С⁷, причем эта инверсия была обратимой. Инверсия протекала в сольватирующих средах – в спиртах, в уксусной кислоте, но не наблюдалась в хлороформе и толуоле. Так, нагревание чистого

спиробарбитурата **437b** в уксусной кислоте при 100 °C в течение 2 ч привела к образованию смеси эпимеров **437a** и **437b** в соотношении 70:30. Равновесная смесь такого же состава была получена при нагревании в этих условиях чистого соединения **437a**.

Аналогично, чистый спиробарбитурат **438b** растворах уксусной или в трифторуксусной кислот изомеризовался в смесь эпимеров **438a** и **438b** в соотношении 2:1.

Все эти данные позволяют однозначно заключить, что в ходе перегруппировки субстрата **436** в растворах вначале получались чистые 7,8-*транс*-изоомеры **437b** и **438b**, которые в протонодонорных средах инвертировались, образуя соответствующие равновесные смеси, в которых доминировали термодинамически более стабильные 7,8-*цис*-изомеры **437a** и **438a**.

Стереохимический результат циклизации субстрата **436** принципиально изменялся, когда реакцию осуществляли в твердой фазе – путем нагревания суспензии **436** в воде (Таблица 17). В отличие от растворов, циклизация **436** в двухфазной системе субстрат-вода приводила к образованию 7,8-*цис*-изомеров **437a** и **438a**, без примеси соответствующих 7,8-*транс*изоомеров **437b** и **438b**. Эпимеризация при центре C⁷ спироциклических барбитуратов в условиях гетерофазного катализа также протекала иначе, чем в растворах: 7,8-*транс*-изоомеры **437b** и **438b** полностью и необратимо инвертировались в соответствующие 7,8-*цис*-изомеры **437a** и **438a**, в то время как последние не изменялись. По-видимому, необратимость образования 7,8-*цис*-изомеров **437a** и **438a** в твердой фазе была обусловлена дополнительной стабилизацией этих структур за счет эффектов кристаллической упаковки.

Используя гетерофазные Т-реакции, нам удалось разработать простые и технологичные методы синтеза энантиомерно чистых производных цитизина – соединений **437a** и его изомера **438a**, которые на последней стадии получались в виде легко разделяемой смеси, учитывая, что изомер **438a** обладал на 3 порядка меньшей растворимостью. По сумме трех стадий, соединение **437a** было получено из цитизина с общим выходом 60%, а соединение **438a** – 35 %, при этом коэффициент полезного использования цитизина составил 89 %.

Как уже было отмечено выше, производные **437** и **438** являются структурными аналогами хинолизидиновых алкалоидов. В основе структуры **437а** лежит бензоаннелированный фрагмент анагирина (**434b**), в котором все три асимметрических центра совпадают по ориентации с природным алкалоидом. Это делает соединение **437а** ценным синтоном, на основе которого могут быть получены новые структурные аналоги алкалоидов спартеиновой группы, перспективные для биологических исследований. Известно, что например анагирин **434b** проявляет кардиотоническую и диуретическую активность [331], цитостатическое действие [332], лупанин **434c** и спартеин **434d** обладают антибактериальными [333], противосудорожными [334] и многими другими фармакологическими свойствами [335]. Также интересным объектом для химических модификаций может служить и хинолизидиновая система **438a**, которая содержит тетрациклический каркас, не известный в природе.

С точки зрения природной химии, большой интерес представляет разработка методов удаления триоксопиримидинового фрагмента из производных **437** и **438**. Мы изучили щелочной сольволиз соединения **437a** и установили, что распад триоксопиримидинового фрагмента

может протекать по двум направлениям. В условиях 10-кратного избытка щелочи в метаноле наблюдался неспецифичный гидролиз **437a** с образованием смеси стереоизомерных кислот **441**, а под действием поташа сольволиз **437a** протекал стереоселективно с образованием энантиомерно чистого метилового эфира *(1R,2R,3S,13R)*-7-нитро-18-оксо-11,15диазапентацикло[11,7,1,0^{2,11},0^{5,10},0^{14,19}]геникоза-5(10),6,8,14,16-пентаен-3-карбоновой кислоты **440a** с выходом 90% (Схема 155).



Схема 155 – Гидролиз производного 437а и синтез систем спартеинового типа

Из метилового эфира **440a** после дополнительной обработки КОН получали свободную кислоту **440b**. Пространственная конфигурация соединений **440a,b** была установлена на основе данных спектров ¹Н ЯМР, ¹Н-¹Н СОЅҮ и ¹Н-¹Н пОе.

Реакция щелочного метанолиза, в случае образования пентациклической кислоты **440b** и ее эфира **440a**, по-видимому, имела весьма нетривиальный механизм, который заслуживает подробного обсуждения. На первой стадии, вероятно, происходил разрыв напряженной связи C^4-C^5 в спироциклическом фрагменте соединения **437a** с образованием промежуточного уреида **439**, который далее подвергался метанолизу до конечного продукта – метилового эфира **440a**. Для производных барбитуровой кислоты такой тип гидролиза не был описан.

Можно было бы предположить и другой механизм образования производных **440а,b**, включающий на стандартный щелочной гидролиз амидных связей в триоксопиримидиновом цикле соединения **437a** до соответствующего 3,3-дикарбоксипроизводного, с последующим декарбоксилированием одной из карбоксигрупп. Однако, экспериментальные данные опровергает эту версию. Во-первых, отсутствие процедуры подкисления при получении метилового эфира **440a** делало стадию декарбоксилирования маловероятной. Во-вторых, другой, более жесткий метод гидролиза, с использованием 10-кратного избытка КОН в метаноле, при-

водил к смеси продуктов **441**, которые не гидролизовались до соединения **440b**, хотя с точки зрения схемы «гидролиз-декарбоксилирование» последнее должно было бы получиться в любом случае. Таким образом, полученные результаты (Схема 155) свидетельствуют об обнаружении новой реакции в ряду барбитуровых кислот, которая в случае спиробарбитурата **437a** протекает стереоселективно, приводя к энантиомерно чистым производным **440**.

Аналогичным образом удалось осуществить стереоселективный гидролиз 2,4,6триоксопиримидинового фрагмента в спиробарбитурате **438a**. Путем обработки **438a** поташом в метаноле были синтезированы метиловый эфир (1R,2R,3R,13S)-7-нитро-16-оксо-11,15диазапентацикло[11,7,1, $0^{2,11}$, $0^{5,10}$, 0^{54209}]геникоза-5,7,9,17,19-пентаен-3-карбоновой кислоты **442a** и далее – свободная кислота **442b** с выходом 82 %. Стереохимическая чистота полученных производных **442a,b**, по данным спектров ¹Н ЯМР, была близка к 100 % (Схема 156).



Схема 156 - Стереоселективных гидролиз производного 438а

Пространственные конфигурации соединений **442а,b** были установлены на основе данных спектров ¹Н ЯМР, ¹Н-¹Н COSY, ¹Н-¹Н пОе и подтверждены с помощью рентгеноструктурного анализа. Структура кислоты **442b** была исследована методом РСА в составе кристаллов бариевого комплекса [**442b**-Ba] (Рисунок 17).



Рисунок 17 – ORTEP структура соединения **442b** в составе бариевого комплекса ${[Ba^{2+}_{2}(442b^{-})_{4}(H_{2}O)_{6}] \cdot 3H_{2}O}_{n}$

Другой метод гидролиза спиробарбитурата **438а** (с использованием метанольной щелочи), привел к пентациклической амидокислоте **443** (Схема 156). Полученный продукт **443** был представлен преимущественно (1R,2S,3S,13S)-изомером, с примесью около 15 % (3R)эпимера. После очистки путем дробного переосаждения из водно-щелочного раствора, выход стереомерно чистого продукта **443** составил 39%. Пространственная конфигурация соединения **443** была доказана на основе данных двумерной спектроскопии ¹Н ЯМР и рентгеноструктурного анализа (молекулярная структура приведена на рисунке 18).



Рисунок 18 – ORTEP структура соединения **443** (1*R*,2*S*,3*S*,13*S*)

Полученные пентациклические карбоновые кислоты **440**, **442**, **443**, и продукты их модификации представляют интерес для биоскрининга. При восстановлении соединений **440b** и **442b** путем каталитического гидрирования были с 94-96%-ным выходом синтезированы соответствующие аминопроизводные **444** и **445** (Схема 157).



Схема 157 – Восстановление нитрогруппы в соединениях 440b и 442b

Дальнейшая функционализация полученных скаффолдов **444** и **445** по амино- и карбоксигруппам предоставляет широкие возможности для комбинаторного синтеза алкалоидоподобных веществ с выраженной фармакологической привлекательностью.

Модификации тетрагидроцитизина. По аналогии с цитизином, мы осуществили модификации другого природного амина – тетрагидроцитизина (**446**), алкалоида растений рода *Thermopsis* [330, 336]. В работе использовался (1*R*,5*S*,12*S*)-тетрагидроцитизин **446**, полученный гидрированием цитизина **454a** на окиси платины [337]. Из алкалоида **446** и 2-хлор-5нитробензальдегида **404b** по общему методу синтезировали аминоальдегид **447**, который далее конденсировали с СН-кислотой **1с**, получая 5-арилиденпроизводное **448** (Схема 158).



Схема 158 – Использование Т-реакции для модификации тетрагидроцитизина 446

Активный субстрат **448**, в мягких условиях (25 °C), без выделения циклизовался по механизму Т-реакции с образованием спиропроизводных **449a** и **449b** (Схема 158). При этом продукты - структурные изомеры **449a** и **449b**, образующиеся в эквимольном соотношении, кристаллизовались в виде димерного аддукта (рисунок 19), что было установлено при исследовании полученных кристаллов методом PCA.



Рисунок 19 – Молекулярная ORTEP структура соединений **449a** и **449b** в составе аддукта [**449a** • **449b** • 3½H₂O]

Изомеры 449а и 449b удалось количественно разделить, не прибегая к хроматографии, благодаря различиям в их растворимости в метаноле. Суммарный выход спироциклических продуктов 449а,b в пересчете на исходный альдегид 447 составил 91%. Изучение индивидуальных соединений 449а и 449b методами ¹Н ЯМР показало их высокую энантиомерную чистоту. Соединение 449а, обладающее 7R,8R,15S,16R-конфигурацией, содержало аннелированный фрагмент алкалоида лупанина 434с, в котором ориентация всех четырех асимметрических центров совпадала с природным лупанином. Второй изомер (449b) с (7S,8R,9R,16S)-конфигурацией (стереохимическая чистота 100%), включал гетероциклическую систему хинолизидинового типа, не описанную для природных соединений.

Как видно из полученных результатов, аннелирование тетрагидроцитизиной системы в субстрате **448** протекало через метиленовые группы $C^{15}H_2$ или $C^{25}H_2$ с равной вероятностью. Это вполне объяснимо, так как электронное окружение и стерическая доступность у этих групп в субстрате **448** практически одинакова. При этом, стереоселективность протекающих Т-реакций во всех случаях оставалась высокой.

Таким образом, на основе Т-реакций цитизиновых производных был предложен новый подход к стереонаправленному синтезу структурных аналогов хинолизидиновых алкалоидов.

Модификация алоперина. Весьма интересным объектом для химической модификации является алоперин **450** – хинолизидиновый алкалоид софоры (*Sophora alopecuroides L*) [338, 339]. Алоперин и его аналоги обладают ценными фармакологическими свойствами, в частности, антивирусным действием в отношении ВИЧ и вирусов гриппа [340, 341], также выраженной противоопухолевой [342, 343], антиаллергической [344], противовоспалительной [345] активностью.

При арилировании алоперина **450** 2-фтор-5-нитробензальдегидом **404a** мы получили с 80%-ным выходом соответствующий аминоальдегид **451**, который далее в мягких условиях (водный метанол, 25 °C) был введен в конденсацию с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой **1c**. В результате с хорошим выходом было получен 1,3-диметил-5(5-нитро-2-[3-(10-оксо-7-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]-тридека-11-ен-12-ил)пропил-амино]бензилгексагидропиримидин-2,4,6трион – цвиттер-ионная система **454**, структура которой была установлена на основе данных ЯМР и РСА (Схема 159 и Рисунок 20). Образование продукта **454** из субстрата **452** свидетельствовало о протекании Т-реакции, при чем отрыв гидрид-иона в субстрате **452** происходил от атома углерода третичной (узловой) СНN группы. Однако, инициирование гидридного сдвига в данном случае не приводило к циклизации в спиробарбитурат, что по-видимому, было обусловлено стерическими препятствиями в молекуле интермедиата **453**. Очевидно, интермедиат **453** присоединял молекулу воды по иминиевой С=N двойной связи и далее с размыканием цикла превращался в конечный продукт – аминокетон **454**.



Схема 159 – Т2-реакция производного 452, получаемого из алкалоида алоперина 450



Рисунок 20 – Молекулярная ORTEP структура соединения **454** (дигидрат). Штриховыми линиями показаны водородные связи

Подобный механизм (Т-реакции второго типа) мы уже рассматривали ранее при обсу-5-(2-(N-метил-Nждении примеров деалкилирования изопропильной группы в изопропилфенил)бензилиденбарбитуратах 134) (Схема И рециклизации 2-(αалкилпиперидино)бензилиденпроизводных кислоты Мельдрума (Схема 147). Таким образом, гидридный сдвиг в алопериновом фрагменте сопровождался Т2-реакцией, приводя к размыканию пиперидинового цикла с образованием новой хиназолидиновой системы цвиттерионного строения.

137

Модификации анабазина. Анабазин (**455**) – алкалоид ежовника безлистного (*Anabasis aphylla L*) [338], ранее использовался в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями и производился в больших объемах. Высокая биологическая активность и доступность анабазина делает его привлекательным объектом для химических модификаций. Путем алкилирования, ацилирования и других реакций по вторичной аминогруппе синтезировано множество производных анабазина [346-349], однако эти стандартные методы практически исчерпали свой потенциал разнообразия.

Используя Т-реакции, мы реализовали новый подход к модификации анабазина (Схема 160).



Схема 160 – Модификации алкалоида анабазина 455

По общему методу из **455** и 2-фтор-5-нитробензальдегида **404a** был получен соответствующий аминоальдегид **456** (выход около 70%), который далее был введен в конденсацию Кнёвенагеля с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой **1с**. Образующийся высокоактивный субстрат **457** при комнатной температуре претерпевал гидридный сдвиг и циклизовался *in situ* в спироциклический продукт **458a** (Схема 160).

Интересной особенностью полученного продукта **458a** была его способность к обратимому размыканию пиперидинового цикла. При обработке щелочью соединение **458a** образовывало водорастворимую соль **458b**, которая при подкислении обратно превращалась в исходный спиробарбитурат **458a**. Фактически, соединение **458a** проявляло кислотные свойства, не обладая признаками кислот Бренстеда или Льюиса, что позволяло отнести его к классу псевдокислот.

По результатам взаимодействия аминоальдегида **456** с кислотой **1с** можно заключить, что циклизация субстрата **457** протекала региоселективно, учитывая полное отсутствие альтернативного изомера – продукта циклизации по NCH₂-группе. Очевидно, что третичная

NCH-группа в субстрате **457** являлась гораздо более активным донором гидрид-иона, чем NCH₂-группа. Также следует отметить стереоселективность протекавшей циклизации. Использованный нами анабазин обладал относительно невысокой энантиомерной чистотой (α^{25} 1%-го раствора в MeOH (-9.5), тогда как чистому (*S*)-энантиомеру анабазина соответствует α^{25} (-79) [1]). Тем не менее, полученный продукт **458a** обладал оптической активностью (α^{25} 1%-го раствора в ДМСО (+3.5).

Взаимодействие аминоальдегида **456** с другими 1,3-дикарбонильными реагентами – кислотой Мельдрума **36** и димедоном **152е**, заметно отличалось от реакции с кислотой **1с**, и в каждом случае имело индивидуальный характер (Схема 161).



Схема 161 – Модификации алкалоида анабазина 455 с использованием Т2-реакций

Кислота Мельдрума **36** при конденсации с аминоальдегидом **456** образовывала в *onepot* условиях (метанол, 25 °C) производное тетрагидрохинолин-2-он-3-карбоновой кислоты **461** с выходом около 60%, что очевидно было связано с протеканием Т-реакции второго (T2) типа в субстрате **459**, с последующим отщеплением молекулы ацетона и рециклизацией. В случае реакции **456** с димедоном **152e**, проведенной в значительно более жестких условиях (120 °C), было получено соединение **462**, что также свидетельствовало о протекании T2реакции в промежуточном субстрате **460**. Примеры подобных реакций и их механизм уже обсуждались нами ранее (см. Схемы 134, 147 и 159.

Таким образом, в субстратах с анабазиновым фрагментом возможны Т-реакции как первого типа (в случае 1,3-диметил-5-арилиденбарбитурата **457**), так и Т2-реакции– в случае субстратов **459** или **460**.

Модификации сальсолидина. Еще одним интересным объектом для химических модификаций представляется сальсолидин **463**. Этот изохинолиновый алкалоид, впервые выделенный из солянки Рихтера (*Salsola Richtreri*) [338], обладает спазмолитическим действием, снижает артериальное давление и используется в медицине для лечения гипертонической болезни [350]. Из (*S*)-сальсолидина **463** по общей схеме был получен аминоальдегид **464**, который в условиях конденсации Кнёвенагеля с кислотой **1с** при комнатной температуре образовывал с хорошим выходом спироциклический продукт **466**, в результате региоселективной циклизации высокоактивного промежуточного субстрата **465** (Схема 162).



Схема 162 – Т-реакция производного 465, получаемого из алкалоида сальсолидина 463

Циклизация протекала с сохранением оптической активности. Также интересно отметить своеобразие пространственной структуры полученного спиропроизводного **466**. Судя по спектру ¹Н ЯМР, в этом соединении заторможено вращение обеих NCH₃ групп, которые проявляются в виде единого уширенного сигнала в интервале 2.8-3.2 м.д. (рисунок 21), что было вызвано, вероятно, тесным сближением плоскостей пиримидинового и диметоксифенильного циклов.



Рисунок 21 – Спектр ¹Н ЯМР соединения **466** в CDCl₃ (500 МГц)

Аналогично, вырождение и уширение сигналов NCH₃ групп наблюдалось и в спектре ¹³С ЯМР. Весьма вероятно, что столь тесная конформация молекулы **466** оказалась возможной за счет внутримолекулярных стекинговых эффектов.

2.1.5 Синтез спироциклических производных хромана на основе барбитуровых кислот и *орто*-алкоксибензальдегидов

Ранее, в рамках общей концепции «третичного аминоэффекта» [324] постулировалось, что этот эффект, благодаря которому инициируется отрыв гидрид-иона от неактивированной СН-группы, является исключительным свойством алкиламиногрупп третичных аминов. Соответственно, реакции гидридного сдвига (Т-реакции) считались возможными только в ряду соответствующим образом замещенных третичных аминов. Однако мы обнаружили, что не только алкиламиногруппы, но и алкоксигруппы способны выступать в качестве доноров гидрид-иона. Изучение 5-(2-алкоксибензилиден) производных барбитуровой кислоты **468** показало, что эти соединения, подобно рассмотренным в предыдущих разделах 5-(2диалкиламинобензилиденовым) аналогам (**363** и др.), также способны к внутримолекулярному гидридному сдвигу и циклизации в соответствующие спиро-гетероциклические системы.

Производные **468** получались по стандартной реакции Кнёвенагеля из барбитуровых кислот **1** и 2-алкоксибензальдегидов **467**. Полученные 5-бензилиденбарбитураты **468** в условиях нагревания циклизовались с образованием 2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5)-3'-(2-фенил)хроманов **470**. Обнаруженная новая реакция открывает путь к синтезу спиропиримидиновых производных хромонового ряда, которые являются аза-аналогами флавоноидов и других природных бензопирановых систем (Схема 163).



Схема 163 – Т-реакция алкоксигруппы и спироциклизация производных 469

Циклизации осуществлялись в условиях кипячения в уксусной кислоте, а в случае менее реакционноспособных субстратов, таких как **468а,b** и ряд других – путем сплавления при повышенной температуре. Условия реакции и выход производных **470** указаны в таблице 18.

N⁰	Исходное	X	R	\mathbf{R}^1	\mathbf{R}^2	R^3	Условия	Условия реакции*		одукт
п/п	вещество		i c	i c	R	, it	Т, ^о С ^{р-ль}	Время, ч	N⁰	Выход, %
1	468a	0	Н	Ph	Н	Н	190 ^{б.р.}	3	470a	60
2	468b	0	Me	Ph	Н	Н	195 ^{6.p.}	4	470b	45
2	1000	U	1010	1 11	11		180 ^я	4	1700	80
3	468c	0	Me	Ph	Н	OMe	118 ^{AcOH}	40	470c	94
Δ	468d	0	н	Ph	Н	OMe	180 ^{6.p.}	2	470d	99
	700u	0	11	1 11	11	ome	118 ^{AcOH}	12	-700	97
5	468e	S	Н	Ph	Н	Н	118 ^{AcOH}	20	470e	77
6	468f	S	Н	Ph	Н	OMe	118 ^{AcOH}	4	470f	81
7	468g	0	Н	C ₆ H ₄ OMe- <i>m</i>	Н	Н	190 ^{б.р.}	4	470g	61
8	468h	0	Н	C ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>	Н	Н	118 ^{AcOH}	22	470h	45
9	468i	S	Н	C ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>	Н	Н	118 ^{AcOH}	2	470i	64
10	468i	0	н	C ₄ H ₄ OMe - n	Н	OMe	118 ^{AcOH}	1.5	470j	60
10	400j	0	11	C611401010 p	11	ome	165 ^{б.р.}	2.5	тиј	92
11	468k	S	Н	C ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>	Н	OMe	118 ^{AcOH}	0.15	470k	79
12	4681	0	Н	C_6H_4Cl-m	Н	Н	240 ^{б.р.}	4	470l	84
13	468m	0	Н	C ₆ H ₄ Cl-o	Н	Н	240 ^{б.р.}	4	470m	35
14	468n	0	Н	C ₆ H ₄ F - <i>p</i>	Н	OMe	118 ^{AcOH}	20	470n	44
15	4680	0	н	Me	Me	н	180 ^{6.p.}	2	4700	95
10	1000	U		ivic	1010		118 ^{AcOH}	48	1700	80
16	468p	0	Me	Me	Me	Н	118 ^{AcOH}	190	470p	69
17	468q	0	Н	Me	Me	OMe	118 ^{AcOH}	12	470q	86
18	468r	S	Н	Me	Me	Н	118 ^{AcOH}	2	470r	77
19	468s	0	Н	Me	Н	OMe	205 ^{б.р.}	2.5	470s	42
20	468t	0	Н	CH ₂ CH ₂ Me	Н	OMe	210 ^{б.р.}	0.7	470t	50
	Примечани	4e* 6.p.	– без р	растворителя, ^{Ас}	^{юн} – в ра	астворе	AcOH, ^я – c	плавление с	янтарно	й кислотой

Таблица 18 – Синтез спироциклических производных 470 из 468 (по Схеме 163)

Структура синтезированных спироциклических производных **470** была установлена на основе данных ¹Н и ¹³С ЯМР, масс-спектрометрии и РСА. Пример молекулярной структуры одного из продуктов – соединения **470с** приведен на рисунке 21.



Рисунок 21 – Молекулярная ORTEP структура соединения **470**с

Механизм протекающей циклизации, по-видимому, аналогичен описанным в предыдущих разделах Т-реакциям третичных 5-(2-диалкиламинобензилиден)барбитуратов (363 и П.П. 2.1.1, схему 129 рисунок других, СМ. И 3). В производных 5-(2алкоксибензилиден)барбитуровой кислоты 468, очевидно, происходил [1,5]-гидридный сдвиг с отрывом гидрид-иона от ОСН₂-группы (или ОСН-группы) и образованием цвиттерионного интермедиата 469, с последующим замыканием дигидропиранового цикла и формированием спироциклической системы 470 (Схема 163).

Циклизация 5-(2-бензилоксибензилиден)барбитуровой кислоты **468с** в 2,4,6триоксоспиро(пергидропиримидино-5)-3'-(2-фенилхроман) **470с** осуществлялась в весьма жестких термических условиях – при 190 °C без растворителя (Таблица 18). Еще труднее циклизовалось 1,3-диметилпроизводное **468d**. Реакция ускорялась в присутствии слабых кислот, так, использование добавки янтарной кислоты позволило снизить температуру изомеризации субстрата **468d** до 180 °C и увеличить выход продукта **470d** (Таблица 18). Попытки использовать в этой реакции катализаторы - кислоты Льюиса (BF₃, AlCl₃) или сильные протонные кислоты (CF₃COOH, H₂SO₄, H₃PO₄) были непродуктивны, приводя к осмолению реакционной смеси, без признаков образования целевого продукта **470**.

Реакционная способность (скорость циклизации) в ряду производных **468** коррелировала со способностью заместителей стабилизировать или дестабилизировать цвиттер-ионный интермедиат **469**. Так, производные 1.3-диметилбарбитуровой кислоты **468b,c** циклизовались в 2-3 раза медленнее соответствующих *N*,*N*-незамещенных производных **468a,d**, которые в свою очередь, уступали по активности на порядок своим 2-тиоаналогам **468f,e**. Данную зависимость коррелировала с кислотностью сопряженного триоксопиримидинового фрагмента в интермедиате **469**. Как известно, тиобарбитуровая кислота **1h** (pKa 2.20) является более сильной, чем барбитуровая **1a** (pKa 4.04), а последняя сильнее 1,3-диметилбарбитуровой **1c** (pKa 4.72), что очевидным образом отражалось на устойчивости интермедиата **469**.

Введение электронодонорных заместителей в бензильный фрагмент субстратов **468** повышало скорость циклизации, очевидно, за счет стабилизации катионного участка молекулы интермедиата **469** (Схема 163) по механизму сопряжения. Например, $5-({2-[(4-метоксибензил)окси]бензилиденбарбитуровая кислота$ **468g**циклизовалась на порядок активнее своего аналога**468a**, не содержащего метоксигруппы. Еще более выраженным было влияние метоксигруппы в арилиденовом фрагменте**468**(R³ = OMe): скорость циклизации метоксипроизводного**468c**оказалась на 2 порядка выше, чем у его аналога**468b**. Столь значительное увеличение реакционной способности, возможно, было связано не только с электронодонорным эффектом метоксигруппы. Изучение структуры субстрата**468c**методом РСА показало, что в молекуле**468c**фенильное кольцо бензилокси-группы устойчиво зафиксировано над плоскостью пиримидинового цикла (рисунок 21). Известно, что наличие внутримолекулярного стекинга в барбитуратах увеличивает кислотность триоксопиримидинового фрагмента [351] (иногда весьма значительно), а следовательно, это должно приводить к стабилизации цвиттер-ионного интермедиата**469**. В связи с этим, внутримолекулярный стекинг

в молекуле субстрата **468с** мог быть причиной дополнительного снижения активационного барьера Т-реакции.



Рисунок 21 – Молекулярные ORTEP структуры субстратов 468b и 468c

Введение акцепторов в фенильное кольцо бензилоксигруппы производных **468** приводило к резкому снижению реакционной способности субстрата. Так, циклизацию 2- и 3хлорфенилпроизводных **4681** и **468m** в соответствующие спиро производные **4701** и **470m** удалось осуществить в жестких условиях при 240 °C (Таблица 18).

По своей относительной реакционной способности первичная, вторичные и третичные алкоксигруппы в производных **468** располагались следующим образом. Первичная алкоксигруппа, то есть OCH₃ (**468**, $R^1 = R^2 = H$, Схема 163) к гидридному сдвигу была не способна, во всяком случае при нагревании вплоть до разложения (до 270 °C) Т-реакции не наблюдалось. Вторичные алкоксигруппы, то есть OCH₂ группы в соединениях **468а-n** и **468s,t** (Таблица 18) вступали в Т-реакцию, причем бензилоксигруппа была значительно активнее этокси- или бутоксигруппы в аналогичном структурном окружении. Наконец, третичная OCHгруппа, то есть изопропилоксигруппа в соединениях **4680-г** была заметно активнее вторичных алкоксигрупп.

Отмеченные закономерности «структура-реакционная способность» для циклизаций с участием алкоксигрупп 5-бензилиденбарбитуровых кислот прослеживались и в случае рассмотренных ранее Т-реакций третичных алкиламиногрупп, что позволяет объединить их в общий класс реакций гидридного сдвига. При этом, 5-(2один циклизация алкоксибензилиден)барбитуратов 468 Схеме 163 явно выходит за пределы общей концепции «третичного амино-эффекта», так данные субстраты не имеют отношения к третичным аминам.

Также следует отметить, что если Т-реакции с участием третичных аминогрупп были описаны для самых разных классов карбонильных соединений, то Т-реакции алкоксигрупп удалось обнаружить пока только в ряду производных барбитуровой кислоты. Известен лишь один пример похожей реакции с участием арилиденпроизводных диметилмалонового эфира **471**, которые циклизовались под действием кислоты Льюиса (трифторацетата скандия, Sc(OCOCF₃)₃ с образованием дигидробензопиранов **472** [352] (Схема 164).


Схема 164 – Циклизация арилиденметилмалонатов 471 под действием трифторацетата скандия

Однако, механизм циклизации соединений **471** (Схема 164), протекающей в присутствии переходного металла, допускает разные трактовки, и поэтому нельзя с уверенностью утверждать, что при этом реализуется такой же «классический» гидридный сдвиг, как в случае 5-(2-алкоксибензилиден)барбитуратов **468** на Схеме 163. Особенность субстратов **468** состояла в том, что их циклизация инициировалась только термически, а катализ кислотами Льюиса был неэффективен. Таким образом, можно утверждать, термические Т-реакции с участием алкоксигруппы в настоящее время обнаружены только в ряду 5-(2алкоксибензилиден)барбитуратов **468**.

В отличие от производных **468**, их аналоги – 5-(2-аллилоксибензилиден)барбитураты **474**, полученные из соответствующих альдегидов **473** и барбитуровой кислоты **1a**, не вступали в Т-реакцию, а изомеризовались по механизму Дильса-Альдера, образуя тетрациклические продукты циклоприсоединения **475а,b**. Тетрациклические производные **475а,b** получались в виде смеси двух диастереомеров с *син-* и *анти-* конфигурацией протонов при асимметрических атомах углерода, с преобладанием *син-*изомера (73-75 %), с общим выходом около 95%. (Схема 165).



Схема 165 – Циклизация 5-(2-аллилоксибензилиден)барбитуратов 474 по Дильсу-Альдеру

При этом не было обнаружено даже следов продуктов спироциклической структуры, то есть реакция циклоприсоединения в системе **474** инициировалась значительно легче, чем альтернативная Т-реакция с отрывом гидрид-иона от аллилокси-группы.

2.1.6 Взаимодействие барбитуровых кислот с циклическими азометинами

Циклические азометины – производные 3,4-дигидроизохинолина, 3,4-дигидро-βкарболина и их аналоги, широко используются в органическом синтезе. На основе этих реагентов было получено множество оригинальных гетероциклических систем и веществ, структурно родственных природным алкалоидам [353-359]. Некоторые представители азометинов изохинолинового и карболинового ряда сами встречаются в природе, например алкалоиды дегидрогелиамин, котарнин, гидрастинин, гармалан, аймалин, панкратин и другие [30], что придает химии подобных веществ особый интерес.

Изучение взаимодействия барбитуровых кислот с циклическими азометинами, осуществленное в настоящей работе, привело к обнаружению новых уникальных реакций. Как известно, для азометинов характерны реакции присоединения нуклеофилов к двойной C=N связи, что представляет собой частный случай реакции Михаэля. Подробно исследовано присоединение CH- и NH-кислот циклическим азометинам [353], но реакции с производными барбитуровой кислоты ранее не рассматривались.

Мы установили, что на первой стадии производные кислоты 1 вступали с 3,4дигидроизохинолинами 476 в типичную реакцию присоединения, образуя производные 5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровой кислоты (477) цвиттер-ионного строения. *N*-Метилпроизводные 3,4-дигидроизохинолинов – котарнин 478а и гидрастинин 478b реагировали в форме псевдооснований, отщепляя воду и образуя аналогичные системы 479.

Присоединение производных кислоты 1 к 3,4-дигидроизохинолинам 476 протекало без нагревания, практически мгновенно приводя к 5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуратам 477. Высокую скорость таких реакций можно объяснить тем, что барбитуровые кислоты протонировали 3,4-дигидроизохинолиновый фрагмент, образуя соль, после чего присоединение барбитурат-аниона к активированной C=N⁺ связи протекало практически без активационного барьера. Для всех известных нам метилен-активных барбитуровых кислот (более 100 представителей) этот процесс (Схема 166) протекал одинаково эффективно; выходы и условия синтеза продуктов 477 выборочно приведены в Таблице 19.



Схема 166 – Присоединение кислот 1 к 3,4-дигидроизохинолинам 476, котарнину 478а и гидрастинину 478b

N⁰	Исхо	дные	Х	R	R^1	R^2	R^3	R^4	Раство-	Пр	одукт
п/п	веще	ества							ритель	N⁰	Выход, %
1	1c	476a	0	Me	Me	Н	Н	Н	CHCl ₃	477a	95
2	1c	476b	0	Me	Me	Н	OMe	OMe	CHCl ₃	477b	95
3	1c	476c	0	Me	Me	Н	OEt	OEt	CH ₂ Cl ₂	477c	93
4	1c	476d	0	Me	Me	OMe	OMe	OMe	CH ₂ Cl ₂	477d	90
5	1c	476e	0	Me	Me	Н	OMe	Н	CH ₂ Cl ₂	477e	87
6	1c	476f	0	Me	Me	Н	OCI	H ₂ O	CHCl ₃	477f	91
7	1c	476g	0	Me	Me	Н	Н	Br	CHCl ₃	477g	96
8	1f	476a	0	Н	Ph	Н	Н	Н	EtOH 50%	477h	92
9	1k	476b	0	Н	<i>n</i> -Bu	Н	OMe	OMe	EtOH 50%	477i	94

Таблица 19. Синтез производных 477 из барбитуровых кислот 1 и 3,4-дигидроизохинолинов 476а-j (по Схеме 166)

Строение производных 477 было однозначно установлено на основе данных массспектров и спектров ¹H и ¹³C ЯМР. Свойства производных 477 были типичны для цвиттерионных соединений. Эти вещества обладали высокой температурой плавления (свыше 200 °C с разложением), были растворимы в горячей воде и мало растворимы в холодной, практически не растворялись в органических растворителях (кроме ДМСО и ДМФ). Цвиттер-ионный характер производных 477 сохранялся и в растворах, о чем свидетельствовало наличие сигналов протонированной аминогруппы в спектрах ¹H ЯМР, а тонкая структура соединения 477а в кристаллах была исследована методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 22).



Рисунок 22 – Молекулярная ORTEP структура соединения **477а**. Штриховой линией показана водородная связь

Продукты присоединения барбитуровых кислот к котарнину **478а** или гидрастинину **478b** – соединения **479а-i** (Схема 166) также обладали цвиттер-ионной структурой, однако по своим свойствам они отличались от своих аналогов **477**. В частности, N-замещенные производные **479** достаточно хорошо растворялись как в воде, так и в органических растворителях (хлороформе). В водных растворах соединения **479** частично гидролизовались, диссоциируя на исходные вещества, а также они разлагались при хроматографировании в условиях TCX и ВЭЖХ анализа.

Производные **479** отличались своеобразной прототропной структурой, которая заслуживает отдельного обсуждения. Как было установлено на примере 5-(2-метил-6,7метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидротетрагидроизохинолин-1-ил)-1,3-диметилбарбитуровой кислоты **479а**, производные этого ряда не склонны к образованию внутримолекулярных водородных связей. По данным РСА, все водородные связи в элементарной ячейке **479а** оказались межмолекулярными (Рисунок 23).



Рисунок 23 – Молекулярная ORTEP структура Н-связанных димеров соединения **479а** в составе комплекса с хлороформом. Штриховыми линиями показаны водородные связи

В растворах димерная форма **479а** (Д) частично диссоциировала на мономеры **479а** (М) (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Равновесие димерной и мономерной форм в растворах соединения 479а

Как показали исследования с использованием динамического ¹Н ЯМР, в растворах как в CDCl₃, так и в ДМСО-d₆, присутствовали две равновесные формы соединения **479а**, каждой из которых соответствовал свой набор сигналов (рисунок 25).



Рисунок 25 – Динамический ЯМР соединения **479а**, 75 мг/мл в ДМСО-d₆. Фрагменты спектров ¹Н ЯМР: 20 °С (А), 75 °С (Б). Равновесие димерной (Д) и мономерной (М) форм

Преобладающая форма в растворах представляла собой неассоциированную (мономерную) молекулу **479a** (М), а вторая, минорная – димерную **479a** (Д), стабилизированную межмолекулярными водородными связями, как в кристалле на рисунке 23. Равновесие этих двух форм представлено на рисунке 24. При этом характер сигналов группы C¹H в протонных спектрах позволял отнести сигнал при 5.38 м.д. к мономерной форме, а сигнал при 5.67 м.д. - к димерной (в ДМСО сигнал 5.67 имел форму одиночного синглета, а в CDCl₃ - двойного синглета). Это предположение подтверждалось наличием четко выраженной концентрационной зависимости в спектрах ¹H ЯМР соединения **479a** – и при разбавлении раствора относительное содержание димера убывало симбатно концентрации, что соответствовало типичному асоциативно-диссоциативному процессу.

Как видно из спектров ¹Н ЯМР (Рисунок 25), взаимопревращения форм соединения **479а** при 20 °С протекали достаточно медленно, что позволяло наблюдать индивидуальные сигналы протона C^{1} Н обеих форм. При нагревании образца в ДМСО-d₆ наблюдалась характерная картина слияния сигналов с температурой слияния в пределах 43-44 °С.

Аддукты котарнина с другими барбитуровыми кислотами – соединения **479b-h**, также существовали в растворах в виде равновесных смесей моно- и димерных форм, о чем свидетельствовало наличие в их спектрах ¹Н ЯМР характерного двойного набора сигналов. При этом, если производные кислородных барбитуровых кислот – аддукты **479а-е** существовали преимущественно в виде мономерных форм, то у их 2-тиоаналогов **479f-h** доминировали димеры, то есть последние были более склонны к ассоциации в растворах. Количественные данные по содержанию изоформ **479** приведены в Таблице 20.

149

№ п/п	Вещество, №	Х	R	\mathbb{R}^1	R^2	Соотношение форм Мономер/Димер
1	479a	0	Me	Me	OMe	89 / 11
2	479b	0	Н	Н	OMe	65 / 35
3	479c	0	Me	Н	OMe	75 / 25
4	479d	0	CH ₂ Ph	Н	OMe	64 / 36
5	479e	0	Ph	Н	OMe	61 / 39
6	479f	S	Н	Н	OMe	45 / 55
7	479g	S	Me	Me	OMe	35 / 65
8	479h	S	Et	Et	OMe	37 / 63
9	479i	0	Me	Me	Н	5 / 95
10	479j	0	<i>n</i> -Bu	Н	Н	Не оценивалось

Таблица 20 – Относительное содержание изоформ (мономер/димер) производных **479** (Схема 166) при 20 °С в растворах ДМСО-d₆, при концентрации образца 0,05 моль/л

Интересно отметить, что выявленный для 5-(2-метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровых кислот **479** межмолекулярный тип водородных связей, часто встречается в природных молекулах (нуклеиновых кислотах, белках, ферментах и т.д.).

Изучение полученных аддуктов **477** и **479** привело к обнаружению новых неожиданных реакций. При нагревании аддукта **479а**, избытком 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** в жестких условиях (диметилацетамид, 160 °C) был получен 1,3-диметил-2,4,6триоксопергидропиримидин-5-спиро-6'-{4'-метокси-7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-g]нафталин} **483а** (Схема 167).



Схема 167 – Термическая перегруппировка и дезаминирование аддукта 479а

Структура этого необычного соединения была подтверждена на основе данных рентгеноструктурного анализа (Рисунок 26).



Рисунок 26 – Молекулярная ORTEP структура соединения 483а

Мы полагаем, что в данных условиях протекал многоступенчатый каскадный процесс, изображенный на Схеме 167, в ходе которого происходила рециклизация и деаминирование котарнинового фрагмента. Выход конечного продукта **483a** в оптимизованных условиях (при катализе триэтиламином) составил 44 % от теории, что можно назвать неплохим выходом для столь сложного процесса, большинство стадий которого протекали *in situ*, без выделения гипотетических интермедиатов **480-482**.

На первой стадии, вероятно, аддукт **479а**, изомеризовался с размыканием тетрагидроизохинолинового цикла и образованием производного **480**, равновесного с исходным соединением **479а**. Как известно, для котарнина и ряда его производных характерна кольчатоцепная таутомерия, в том числе и сам котарнин в виде псевдооснования **478а** считается скрытым аминоальдегидом [360]. О возможности размыкания цикла в системе **479а** косвенно свидетельствовал тот факт, что это соединение, бесцветное в твердом состоянии, после растворения в апротонных растворителях приобретало желтую окраску с максимумом поглощения λ max 408-412 нм, характерным для полос поглощения 5-алкоксибензилиденбарбитуровых кислот (таких как **480**), причем интенсивность окраски возрастала при нагревании и возвращалась к исходной после охлаждении раствора. Исходя из этого мы предположили, что аддукт **479а** в растворах находится в равновесии с соответствующим 5-арилиденпроизводным 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **480**.

Таутомер **480** интересен тем, что в его структуре присутствуют два активных фрагмента: электроноакцепторная двойная С=С связь и алкиламиногруппа, что создает условия для 1,5-гидридного сдвига с разрывом СН-связи в алкиламиногруппе (подобно ранее рассмотренным Т-реакциям 5-(2-диалкиламинобензилиден)барбитуратов **363** (см. разделы 2.1.1, 2.1.2). Аналогия с Т-реакциями позволяла предположить, что гидридный сдвиг в субстрате **480** приводил к азометиновому интермедиату **481**, который немедленно циклизовался в спиропиримидиновое производное **482**. Однако в данном случае процесс на этом не заканчивался. Производное **482** в условиях реакции, взаимодействуя с избытком кислоты **1с**, очевидно, дезаминировалось по механизму нуклеофильного замещения, с вытеснением нейтральной молекулы метиламина и образованием конечного продукта – соединения **483a** (Схема 167). Следует отметить, что реакции дезаминирования характерны для взаимодействия 1.3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** с алифатическими аминами, что будет подробнее показано в следующем разделе обсуждения результатов.

В аналогичные процессы вступали и другие производные 5-(1,2,3,4тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровой кислоты 477 и 479, на основе чего нами были синтезированы соответствующие спироциклические барбитураты 483а-к (Схема 168), выход продуктов приведен в Таблице 21.



Схема 168 – Перегруппировка и дезаминирование аддуктов 477 и 479

Таблица 21. Синтез спироциклических производных **483** из изохинолиновых оснований (**476**, **478**) или их аддуктов (**477**, **479**) и барбитуровых кислот **1** (по Схеме 168)

	/	, J	· · ·	, ,	1 71		(/		
№	Исх	одные	R	\mathbb{R}^1	R^2	R ³	R^4	R ⁵	Про	Эдукт	
п/п	веш	цества							N⁰	Выход, %	
1	1c	479a	Me	Me	OMe	OCH ₂ O		Me	483a	44	
2	1c	478a	Me	Me	OMe	OCH ₂ O		Me	483a	43	
3	1c	478b	Me	Me	Н	OCH ₂ O		Me	483b	25	
4	1a	479b	Н	Н	OMe	OCH ₂ O		Me	483c	13	
5	1b	479c	Н	Me	OMe	OC	H ₂ O	Me	483d *	19	
6	1p	478a	Et	Et	OMe	OC	H ₂ O	Me	483e	43	
7	1c	477a	Me	Me	Н	Н	Н	Н	483f	51	
8	1c	477b	Me	Me	Н	OMe	OMe	Н	483g	27	
9	1c	477c	Me	Me	Н	OEt	OEt	Н	483h	37	
10	1c	477d	Me	Me	OMe	OMe	OMe	Н	483i	23	
11	1c	477e	Me	Me	Н	OMe	Н	Н	483j	30	
12	1c	477g	Me	Me	Н	Н	Br	Н	483k	56	
	Примечание*. Вещество получено в виде смеси диастереомеров										

Выходы спиробарбитуратов **483** в большинстве случаев были удовлетворительными, за исключением соединений **483с** и **483d**, что было связано с относительно низкой гидролитической устойчивостью 2,4,6-триоксопиримидинов, содержащих незамещенные амидные NH-группы.

Спиробарбитураты **483** удавалось также получать напрямую из соответствующих гидрированных изохинолинов **476** или **478** в присутствии 2-3 эквивалентного избытка соответствующих кислот **1**, без выделения промежуточных аддуктов **477** или **479**. Этот более простой способ синтеза производных **483** давал точно такие же выходы, как методика с использованием индивидуальных аддуктов **477** или **479** (Таблица 21). Следует отметить, что субстраты **477а** (при $R^2 = R^3 = R^4 = H$) и его бромпроизводное **477d** образовывали соответствующие спироциклические продукты **483f** и **483k** с заметно более высоким выходом, чем их аналоги, содержащие электронодонорные заместители (алкоксигруппы) в хинолиновом фрагменте (Таблица 21). Такая закономерность согласуется с гипотетическим механизмом реакции, изображенном на Схеме 167, так как наличие донорного заместителя в ароматическом фрагменте таутомерного субстрата **480** должно снижать акцепторную способность бензилиденовой C=C связи, препятствуя этим осуществлению внутримолекулярного гидридного сдвига.

Для подтверждения предложенного механизма образования производных **483** требовалось доказать существование ключевого интермедиата этого процесса – соединения **482** (Схема 167). Хотя этот спироциклический интермедиат **482** не удалось выделить из реакционной смеси, его участие в реакции получило убедительное подтверждение в другом эксперименте. При нагревании индивидуального аддукта **479а** (без растворителя при 190 °C) мы получили соединение **484** – продукт еще одной новой перегруппировки (Схема 169).



Схема 169 – Термическая изомеризация аддукта 479а

Молекулярная структура производного **484**, установленная методом рентгеноструктурного анализа, изображена на Рисунке 27.



Рисунок 27 – Молекулярная ORTEP структура соединения 484

Можно полагать, что синтез соединения **484** (Схема 169) пролегал через те же самые интермедиаты **480-482**, из которых образовывалось производное **483a** на Схеме 167. Вероятно, гидридный сдвиг в системе **479a**, осуществлявшийся через раскрытый таутомер **480**, приводил к рециклизации в спироциклический интермедиат **482**. Последний же, в условиях нагрева без растворителя, претерпевал внутримолекулярную атаку метиламиногруппы на атом углерода карбонильной группы $C^2=O$ и перегруппировывался в тетрациклический метиламид **484**.

Таким образом, перегруппировки 5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровых кислот 477, 479 по механизму своего инициирования обнаруживают сходство Т-реакциями 5-(2-диалкиламинобензилиденбарбитуратов 363 (см. разделы 2.1.1 и 2.1.2), так как и те, и другие, осуществляются через 1,5-гидридный сдвиг. Вместе с тем, перегруппировки субстратов 477, 479 на схемах 167, 168 и 169 имеют свою специфику. Например, изомеризация производных 477, 479 сопровождалась замыканием карбоциклической системы, тогда как все ранее рассмотренные Т-реакции приводили к образованию азот- или кислород содержащих гетероциклов. Кроме того, ранее считалось, что только третичные алкиламиногруппы могут быть донорами гидрид-иона, и сам термин *«трет*-аминоэффект» [324] возник именно из этого представления. Однако, как видно из Схемы 167, изомеризация производного котарнина 479а через таутомер 480 сопровождалась отрывом гидрид-иона от вторичной аминогруппы, а в случае 5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)барбитуровых кислот 477 (при R⁵=H), донором гидрид-иона была первичная аминогруппа соответствующего таутомера.

Обнаруженная перегруппировка оказалась характерна только для производных барбитуровой кислоты, тогда как СН-кислоты других классов, взаимодействуя с 3,4дигидроизохинолинами, не давали реакций, подобных протекающим на схемах 167-169. Учитывая все это, можно классифицировать превращение субстратов **477**, **479** в производные

154

482, как принципиально новый тип Т-реакции, которая открывает доступ к синтезу неизвестных ранее гетероциклических систем – производных **483** и **484**.

Синтезированные спироциклические барбитураты **483** обладали весьма необычными свойствами, что заслуживает подробного обсуждения. Прежде всего, эти вещества оказались неожиданно сильными СН-кислотами. Так, соединению 483а соответствует константа кислотности pKa 1.60, что на три порядка ниже, чем у 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с**. При этом производные **483**, по данным ¹Н ЯМР, были практически не енолизованы в растворах, то есть они являлись истинными СН-кислотами. Исследования с помощью РСА позволило предположить, что аномальная кислотность этих соединений обусловлена внутримоле-кулярным стекингом. В нейтральной молекуле кислоты **483a** (см. выше, Рисунок 26) фрагменты были разнесены, однако после депротонирования (в составе 1,1-диметил-9-метокси-7,8-метилендиокси-1.2,3,4-тетрагидроизохинолиниевой соли **485**, Рисунок 28), геометрия молекулы **483a** изменялась, что особенно заметно выражалось во взаимном сближении двух пиримидиновых циклов и уменьшении угла между плоскостями этих циклов.



Рисунок 28 – Проекции молекулярной структуры комплексной соли **485**, образованной анионом кислоты **483а** и катионом 1,1-диметил-9-метокси-7,8-метилендиокси-1.2,3,4тетрагидроизохинолиния

Очевидно, перестройка геометрии молекулы **483а** при ионизации сопровождалась значительным энергетическим выигрышем, что и обуславливало высокую кислотность соединения.

Отметим, что кислота **383a** и ее аналоги оказались склонными к образованию не только внутримолекулярных, но и межмолекулярных «сэндвичевых» систем. Так, в ионной системе **485** (Рисунок 28) расстояние между центрами анионного пиримидинового цикла и ароматического цикла катиона составляло 3.842 А, плоскости этих двух циклов были практически параллельны (угол между плоскостями составлял 8.7°). Наблюдаемое сближение планарных фрагментов свидетельствовало о дальнем (на пределе границы Ван-дер-Ваальсовых радиусов) межмолекулярном π - π взаимодействии. При этом система **485** не имела признаков, свойственных комплексам с переносом заряда - она была неокрашена, не обладала парамагнитными свойствами и т.п. Подобные взаимодействия без переноса электрона между ароматическими системами были известны и ранее [361], но в отличие от комплекса **485**, они из-за своей низкой энергии не приводили к образованию устойчивых структур.

Реакции присоединения метилен-активных барбитуровых кислот по двойной C=N связи циклических азометинов были изучены нами на субстратах различных классов. Так, барбитуровые кислоты в хлороформных или спиртовых растворах легко взаимодействовали с 3.4-дигидро-β-карболинами **486**, образуя соответствующие производные 1,2,3,4-тетрагидроβ-карболина **487** (Схема 170) с практически с количественным выходом.



Схема 170 – Присоединения барбитуровых кислот 1 к β-карболинам 486

Интересно отметить, что полученные по одностадийной методике соединения **487** (Схема 170) являются структурными аналогами алкалоидов, выделенных из плодов дерева *Annona Montana* [362] – анномонтина **488a** и метоксианномонтина **488b** (Схема 171).



Схема 171 – Алкалоиды анномонтин 488а и метоксианномонтин 488b

Препараты, получаемые из *А. Мопtana*, широко используются в восточной традиционной медицине в качестве седативных и транквилизирующих средств [362]. Также, как было недавно показано, анномонтин **488a** и его аналоги представляют интерес как противовирусные агенты, активные против SARS-CoV-2 [363].

Известные метилен-активные барбитуровые и 2-тиобарбитуровые кислоты (более 100 примеров) вступали в реакцию с 3.4-дигидро-β-карболинами **486** однотипно, поэтому мы ограничиваемся выборочным перечислением некоторых структур некоторых полученных производных **487** (Таблица 22). Аддукты **487**, как и их 1.2,3,4-тетрагидроизохинолиновые аналоги **477**, обладали выраженным цвиттер-ионным строением, что было установлено на основе данных спектроскопии ЯМР. Например, в спектре ¹Н ЯМР соединения **487a** присутствовали четкие сигналы протонированной аминогруппы ⁺NH₂, причем сигналы NH- протонов были неэквивалентны (8.50 и 9.11 м.д., 1H+1H, ⁺NH₂). Такую картину можно было объяснить участием одного из NH-протонов в прочной внутримолекулярной водородной связи. Отсутствие свободного вращения в системе **487a** приводило к проявлению редких спин-спиновых взаимодействий, например, протон NCH группы был расщеплен в дублет с константой *J* 9.5 Гц из-за взаимодействия с аксиальным ⁺NH-протоном.

№ п/п	Исходнь	іе вещества	Х	R	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	Продукт, №
1	1c	486a	0	Me	Me	Н	487a
2	1c	486b	0	Me	Me	OMe	487b
3	1b	48 6a	0	Me	Н	Н	487c
4	1e	486a	0	CH ₂ Ph	Н	Н	487d
5	1e	486b	0	CH_2Ph	Н	OMe	487e
6	1f	486a	0	Ph	Н	Н	487f
7	1k	486a	0	<i>n</i> -Bu	Н	Н	487g
8	1k	486b	0	<i>n</i> -Bu	Н	OMe	487h
9	1i	48 6a	S	Me	Me	Н	487i
10	1i	486b	S	Me	Me	OMe	487j
11	1q	48 6a	S	Et	Н	Н	487k

Таблица 22 – 2,6-Диоксо-5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболин-2-иум-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-олаты **487**, полученные из 3.4-дигидро-β-карболинов **486** и кислот **1** по схеме 170

Как уже было отмечено, по своей структуре и физико-химическим свойствам 2,3,4,9тетрагидро-1*H*-β-карболиновые аддукты барбитуровых кислот **487** были близки 2.3,4,5тетрагидроизохинолинил барбитуратам **477**, но химическая реакционная способность этих двух классов заметно различалась. Карболиновые аддукты **487** не вступали в реакции гидридного сдвига, однако они также оказались способны к интересным и нетривиальным превращениям. Ацилирование аддукта **487а** в мягких условиях сопровождалось раскрытием цикла и приводило к образованию соответствующих производных триптамина **489**, аналогичным образом протекало взаимодействие **487а** с изотиоцианатами, приводя к производным **490** (Схема 172).



Схема 172 – Рециклизация аддуктов 487а и синтез аналогов мелатонина 489, 490

Обнаруженные рециклизации открывают путь к синтезу 2-замещенных триптаминов **489**, **490**, получить которые другими способами представляется весьма проблематичным.

Реакции 1,3-диметил-5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболин-2-иум-1-ил)барбитурата **487а**, изображенные на Схеме 172, были осуществлены также с субстратами **487b-k**, перечисленными в Таблице 22. В качестве ацилирующих агентов использовались ангидриды и хлорангидриды кислот, изотиоцианаты, а также изоцианаты. Все реакции протекали достаточно однотипно, поэтому для демонстрации возможностей данного подхода мы ограничились примерами рециклизаций субстрата **487а**, приведенными в Таблице 23.

			1		
N⁰	Реагент	R	R^{T}	Про	дукт
п/п				N⁰	Выход, %
1	$(CH_3CO)_2O$	CH ₃	-	489a	84
2	(EtCO) ₂ O	Et	-	489b	81
3	(PhCO) ₂ O	Ph	-	489c	77
4	0 0 0	CH ₂ CH ₂ COOH	-	489d	67
5	CH ₃ N=C=S	-	CH ₃	490a	75
6	EtN=C=S	-	Et	490b	72
7	PhN=C=S	-	Ph	490c	80

Таблица 23 – Структуры и выход производных **489** и **490**, полученных из 1,3-диметил-5-(2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-β-карболин-2-иум-1-ил)барбитурата **487a**

Соединения **489**, **490** представляют потенциальный интерес как структурные аналоги мелатонина **491** – природного гормоноподобного вещества, ответственного за регуляцию циркадных ритмов и сна [7] (Схема 172). С учетом этого, можно ожидать наличия у производных **489**, **490** нейрорегуляторной активности и других эффектов, связанных с воздействием на ЦНС.

В рамках общего направления нами также было исследовано взаимодействие 1.3диметилбарбитуровой кислоты 1с с природными псевдооснованиями – алкалоидами аймалином 492 и панкратином 493 (Схема 173). В результате были получены новые цвиттер-ионные гетероциклические системы 494 и 495. Аймалин 492, алкалоид раувольфии змеиной (*Rauvolfia serpentina*), известен как антиаритмическое средство [30], а панкратин (гемантидин) 493, алкалоид растений семейства амарилиссовых (Amaryllidaceae), обладает выраженным противоопухолевым действием [364]. В связи с этим, синтезированные производные этих алкалоидов – соединения 494 и 495 (Схема 173) представляют несомненный интерес для фармакологического тестирования.



Схема 173 – Аддукты кислоты 1с с алкалоидами аймалином 492 и панкратином 493

2.2 Реакции замещения в β-дикарбнильном фрагменте барбитуровых кислот. 5,6-Аннелирование

2.2.1 Новые подходы к синтезу 5-замещенных барбитуровых кислот

Циклизация производных барбитуровой кислоты, содержащих реакционноспособный заместитель при атоме C^5 , является важным элементом стратегии синтеза аннелированных пиримидинов (см. обзор литературы, Глава 1). Необходимые для этого исходные 5-замещенные барбитуровые кислоты могут быть получены по общим методам, рассмотренным в обзорах [2-4, 6, 31], однако возможности известных методик ограничены, В связи с этим, значимая часть настоящей работы была посвящены поиску новых подходов к синтезу 5-алкилбарбитуровых кислот, основанных на реакциях кислоты **1a** или ее N-замещенных производных. При этом был обнаружен ряд необычных реакций, которые представляют практический и теоретический интерес, и поэтому заслуживают отдельного обсуждения.

2.2.1.1 Алкилирование барбитуровых кислот алифатическими аминами

Мы 1.3обнаружили, что при нагревании триэтиламмониевой соли диметилбарбитуровой кислоты 1с до 180 °С в нейтральном растворителе (или при сплавлении) протекало алкилирование с образованием 1,3-диметил-5-этилбарбитуровой кислоты 496а и диэтиламина. (Схема 173). Эта реакция, несмотря на жесткие условия, давала высокий выход 5-этилпроизводного 496а. Аналогичным образом удалось осуществить алкилирование кислоты 1с другими третичными аминами – трибутиламином и трибензиламином Следует отметить, что для синтеза 5-алкил-1,3-диметилпроизводных 496а-с реакция алкилирования кислоты 1с триалкиламинами оказалось даже более эффективной, чем другие известные методы. Например, 5-этил- (496а) и 5-бутил- (496b) производные были получены нами с 90%-ным выходом, тогда как альтернативный метод синтеза этих же соединений путем алки-

159

лирования кислоты 1с соответствующими алкилгалогенидами давал выходы не более 40 %/ Аналогично кислоте 1с в этих условиях алкилировались 1,3-дифенилбарбитуровая (1g) и 2тио-1.3-диметилбарбитуровая (1i) кислоты (Таблица 24).



Схема 173 – Алкилирование барбитуровых кислот 1 алкиламинами

Таблица 24 – Условия реакции и выход продуктов алкилирование кислот **1** алкиламинами (расшифровка заместителей приведена в таблице 24).

№,	Исходн	ые вещества	П	родукт ал	килиров	ания	Т реакции,	Выход,			
п/п	Кислота	Амин	N⁰	Х	R	R^1	°C	%			
1	1c	NEt ₃	496a	0	CH ₃	CH ₃	180	91			
2	1c	NBu ₃	496b	0	CH ₃	$(CH_2)_2CH_3$	180	90			
3	$1c N(CH_2Ph)_3$		496c	0	CH ₃	Ph	180	93			
4	1c	NMe ₃	496d	0	CH ₃	Н	180	22*			
5	1c	HNEt ₂	496a	0	CH ₃	CH ₃	180	26			
6	1c	Me ₂ NCH ₂ Ph	496c	0	CH ₃	Ph	180	33			
			496d			Н		60			
7	1g	NEt ₃	496e	0	Ph	CH ₃	160	65			
8	1g	N(CH ₂ Ph) ₃	496f	0	Ph	Ph	160	76			
9	1i	NEt ₃	496g	S	CH ₃	CH ₃	170	79			
10	1 a	NEt ₃	496h**	0	Н	CH ₃	180***	0.6			
	Примечания.										

Низкий выход был связан с улетучиванием триметиламина из реакционной массы

** Идентифицирован по наличию 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты (5)

*** Реакцию проводили в условиях резкого подъема температуры

Эта реакция, несмотря на жесткие условия, давала высокий выход 5-этилпроизводного 496а. Аналогичным образом удалось осуществить алкилирование кислоты 1с трибутиламином и трибензиламином Следует отметить, что для синтеза 5-алкил-1,3-диметилпроизводных 496а-с реакция алкилирования кислоты 1с триалкиламинами оказалось даже более эффективной, чем другие известные методы. Например, 5-этил- (496а) и 5-бутил- (496b) производные были получены нами с 90%-ным выходом, тогда как альтернативный метод синтеза этих же соединений путем алкилирования кислоты 1с соответствующими алкилгалогенидами давал выходы не более 40 %. Аналогично кислоте 1с в этих условиях алкилировались 1,3дифенилбарбитуровая (1g) и 2-тио-1.3-диметилбарбитуровая (1i) кислоты (Таблица 24).

Механизм алкилирования барбитуровых кислот триалкиламинами можно описать как нуклеофильное замещение *SN*-1 или *SN*-2 типа, где в качестве нуклеофила выступал анион кислоты **1**, а уходящей группой была нейтральная молекула диалкиламина (Схема 173). Не-

обычность этой реакции нельзя не отметить. Среди аминов к алкилирующим агентам можно отнести только четвертичные аммониевые основания, а также основания Манниха [62], но никак не триэтиламин. Общеизвестно, что аминогруппа относится к числу наиболее плохо уходящих групп в органической химии, поэтому заместить ее в условиях SN-2 реакции практически невозможно. В свою очередь и барбитуровые кислоты являются «трудными» субстратами: они относительно вяло вступают в реакции SN-2 типа, что, как уже было отмечено в Главе 1, связано с их высокой кислотностью и, соответственно, пониженной нуклеофильностью анионов. Тем не менее, 1,3-дизамещенные барбитуровые кислоты 1a,g и их 2-тиоаналог 1i успешно расщепляли триалкиламины, образуя 5-алкилпроизводные (Схема 173). Можно предположить, что такая реакция оказалась возможной благодаря высокой кислотности производных 1, которые образовывали с алкиламинами устойчивые соли, или тесные ионные пары, в составе которых и происходила атака барбитурат-аниона на электрофильный атом углерода триалкиламина.

N,*N*-Диметилбензиламин, взаимодействуя с кислотой **1с** давал два продукта алкилирования – 5-бензил-1,3-диметилбарбитуровую (**496с**) и 1,3,5-триметилбарбитуровую (**496d**) в соотношении 1 : 1.8 (Таблица 24). Из этого эксперимента можно было заключить, что способность к миграции у метильной и бензильной групп в диметилбензиламине (с учетом статистического фактора) практически одинакова.

Не только третичные, но и вторичные амины оказались способны вступать в реакцию алкилирования. Диэтиламин реагировал с кислотой **1с**, образуя 5-этилпроизводное **496a**, хотя и с меньшим выходом, чем триэтиламин (Таблица 24).

В отличие от 1,3-диалкилбарбитуровых кислот **1с,g,i**, незамещенную кислоту **1а** или ее *N*-монозамещенные аналоги таким способом алкилировать не удалось из-за неустойчивости их триалкиламмониевых солей (вероятно, поэтому подобные реакции не были обнаружены раньше). Так, барбитурат триэтиламмония при нагревании свыше 100 °C разлагался с образованием воды и продуктов поликонденсации. В другом варианте этой реакции – в условиях резкого нагревания барбитурата триэтиламмония, нам удалось выделить 5,5-диэтилбарбитуровую (**5**) и 5-этилбарбитуровую (**496h**) кислоты с выходом всего 0.6% (Таблица 24).

Таким образом, 1,3-дизамещенные барбитуровые кислоты оказались уникальной группой СН-кислот, способных термически деалкилировать алифатические триалкил- и диалкиламины. Эта необычная реакция представляет немалый интерес не только для химии барбитуровых кислот, но и в целом для теории нуклеофильных реакций.

2.2.1.2 Алкилирование барбитуровых кислот ди- и триарилкарбинолами

Использование диарилкарбинолов для алкилирования фенолов, ароматических и гетероароматических соединений в условиях кислотного катализа хорошо известно [365]. Барбитуровая кислота **1а**, также взаимодействует с диарилкарбинолами (**497**, R=H) в присутствии кислоты Льюиса (BF₃ или SnCl₄), образуя с высоким выходом 5-диарилметилпроизводные **498** (R=R¹=H) [365] (Схема 174).



Схема 174 – Алкилирование барбитуровых кислот ди-и триарилкарбинолами

Механизм реакции, очевидно, включает в себя дегидратацию диарилкарбинола 497 под действием кислоты Льюиса с образованием диарилметилкатиона, который алкилирует кислоту 1а по атому углерода C^5 . Однако особенность барбитуровых кислот заключается в том, что их алкилирование диарилкарбинолами может протекать и без кислотного катализа. Как мы обнаружили, нагревание кислот 1а,с с дифенилкарбинолом 497а в растворе уксусной кислоты, или без растворителя, также приводит к образованию 5-дифенилметилпроизводных 498, хотя и с меньшим выходом, чем в условиях катализа BF₃. (Таблица 25).

No			Исход	цные ре	агенты	[Vсповия реакции	Пролукт	Выхол
л_	ŀ	Кисло	та		Карбі	инол	(метол)	продукі, №	орикод, %
	№	Х	\mathbb{R}^1	N⁰	\mathbb{R}^1	Ar			
1	1a	0	Н	497a	Н	Ph	AcOH/BF ₃ (A)	498a	91
2	1a	0	Н	497a	Н	Ph	AcOH (Б)	498a	40
3	1a	0	Н	497b	Н	C_6H_4Cl-p	$AcOH/BF_3(A)$	498b	75
4	1a	0	Н	497c	Н	C ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>	$AcOH/BF_3(A)$	498c	69
5	1 a	0	Н	497d	Ph	Ph	Сплавление (В)	498d	10
6	1c	0	Me	497a	Н	Ph	$AcOH/BF_3(A)$	498e	88
7	1c	0	Me	497d	Ph	Ph	Сплавление (В)	498f	23
8	1h	S	Н	497a	Н	Ph	$AcOH/BF_3(A)$	499a + 500a	65 + 24*
9	1h	S	Н	497d	Ph	Ph	Сплавление (В)	499b + 500b	6 + 15
Π_{nu}	Monau	110* (500			смаси с 2 лифациях	ACTUTTIO 5 JUN	

Таблица 25 – Алкилирование барбитуровых **1а-с** и 2-тиобарбитуровой **1h** кислот диарил- и триарилкарбинолами (Схема 174)

*Примечание**. Соединение **500а** выделялось в виде смеси с 2-дифенилметилтио-5-дифенилметил производным – продуктом вторичного алкилирования кислоты **499а**

162

В случае субстратов других классов осуществлять такие реакции без кислотного катализа не удавалось. Таким образом, барбитуровые кислоты оказались единственной известной на настоящий момент группой СН-кислот, способных непосредственно генерировать карбкатионы из диарилкарбинолов.

При алкилировании кислот **1а,с** трифенилкарбинолом **497d** в условиях сплавления при 150 °C без катализатора нами были получены соответствующие 5трифенилметилпроизводные **498d,f**, хотя и с низким выходом, Интересно отметить, что в отличие от диарилкарбинолов, реакция трифенилкарбинола с **1а,с** не катализировалась кислотами Льюиса, а напротив, в присутствии последних выход продукта снижался практически до нуля.

2-Тиобарбитуровая кислота **1h** также вступала в реакцию с ди- и триарилкарбинолами, при этом алкилирование протекало конкурентно с образованием C^5 - и Sалкилпроизводных **499** и **500** (Схема 174). Дифенилкарбинол **497a** алкилировал кислоту **1h** преимущественно по атому углерода, а трифенилкарбинол **497d** наоборот, реагировал в основном по атому серы (Таблица 25). Реакция, очевидно, протекала через таутомерный анион кислоты **1h**[°] (Схема 174), в котором активными нуклеофильными центрами являлись атомы углерода C^5 и серы S^2 . Интересно отметить, что это первый и единственный пример, когда 2тиобарбитуровая кислота **1h** вступает в конкурентную реакцию, демонстрируя многоцентровую реакционную способность в классическом понимании.

2.2.1.3 Синтез 5-алкилбарбитуровых кислот восстановлением 5-арилиденбарбитуратов

5-Арилметилбарбитуровые кислоты можно получить по двухстадийной схеме из барбитуровой кислоты **1a** путем конденсации с ароматическим альдегидом и последующим восстановлением 5-арилиденпроизводного в условиях обработки цинком в уксусной кислоте, или каталитического гидрирования [2]. Впервые таким способом была получена 5бензилбарбитуровая кислота (Reichenbach, 1901 [366]), позже метод был применен для синтеза ее аналогов [366а]. Однако далеко не все 5-арилиденбарбитураты успешно восстановаются в этих условиях, и поэтому данный подход не стал универсальным. Мы разработали более удобный метод синтеза 5-арилметилбарбитуровых кислот **502** путем восстановления 5арилиденбарбитуратов **501** боргидридом натрия (Схема 175).



Схема 175 – Восстановление 5-арилиденбарбитуратов 501 гидридами бора

Боргидридный метод восстановления 5-арилиденбарбитуровых кислот **501**, впервые опубликованный нами в 2000 г., значительно упростил процедуру и расширил препаративные возможности синтеза производных **502**. На основе этого метода была разработана *one-pot* технология получения 5-замещенных барбитуровых кислот непосредственно из CH-кислот **1**

и ароматических альдегидов, без выделения промежуточных 5-арилиденпроизводных **501**. Синтез производных **502** обычно гладко протекал в изопропаноле или водно-спиртовых растворах, а некоторые 2-тиопроизводные (например **502t,u**) получались в растворе уксусной кислоты. Этим способом было синтезировано более 150 производных **502**, структуры и выход которых выборочно представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Синтез 5-замещенных барбитуровых кислот **502** по *one-pot* методу из CH-кислот **1**, альдегидов R²-CHO и NaBH₄: выход и условия реакции (Схема 175)

N⁰	Кис	лота 1	$(R=R^1)$	R^2	Условия реакции	Продукт,	Выход,
п/п	N⁰	Х	$R(R^1)$		(метод)	N⁰	%
1	1a	0	Me	CH=CHPh	<i>i</i> -PrOH (A)	502a	75
2	1c	0	Н	CH=CHPh	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O (Б)	502b	80
3	1h	S	Н	CH=CHPh	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O (Б)	502c	74
4	1a	0	Н	2-Хлорфенил	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O (Б)	502d	84
5	1a	0	Н	2-Нитрофенил <i>i</i> -PrOH/H ₂ O (Б)		502e	71
6	1a	0	Н	4-Метоксифенил	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O (Б)	502f	75
7	1a	0	Н	3,4,5-Триметоксифенил	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O (Б)	502g	74
8	1c	0	Me	4-Нитрофенил	<i>i</i> -PrOH (A)	502h	69
9	1c	0	Me	2-Нитрофенил	<i>i</i> -PrOH (A)	502i	70
10	1c	0	Me	4-Аллилоксифенил	<i>i</i> -PrOH (A)	502j	91
11	1c	0	Me	2,3,4-Триметоксифенил	<i>i</i> -PrOH (A)	502k	83
12	1c	0	Me	2-Метилкарбоксифенил	<i>i</i> -PrOH (A)	5021	69
13	1c	0	Me	1-Нафтил	<i>i</i> -PrOH (A)	502m	88
14	1c	0	Me	9-Антрил	<i>i</i> -PrOH (A)	502n	85
15	1c	0	Me	2-Тиенил	<i>i</i> -PrOH (A)	5020	90
16	1c	0	Me	2-Фурил	<i>i</i> -PrOH (A)	502p	62
17	1c	0	Me	Индол-3-ил	<i>i</i> -PrOH (A)	502q	74
18	1c	0	Me	1-Метилиндол-3-ил	<i>i</i> -PrOH (A)	502r	80
19	1c	0	Me	2-Метилкарбоксииндол-3-ил	<i>i</i> -PrOH (A)	502s	69
20	1h	S	Н	4-Метоксифенил	AcOH (B)	502t	75
21	1h	S	Н	3,4-Диметоксифенил	AcOH (B)	502u	70
22	1i	S	Me	2-Нитрофенил	<i>i</i> -PrOH (A)	502v	66
23	1i	S	Me	2-Метоксифенил	<i>i</i> -PrOH (A)	502w	71
24	1i S Me 2-Антрил		<i>i</i> -PrOH (A)	502x	71		

Мягкий и селективный боргидридный метод восстановления арилиденовой двойной $C^5=C$ связи обладает широкими комбинаторными возможностями, позволяя использовать в реакции разнообразные функционализированные альдегиды. Таким способом могут быть получены труднодоступные 5-замещенные барбитуровые кислоты, представляющие интерес как субстраты для дальнейших модификаций.

2.2.1.4 Аминометилирование 5-алкилбарбитуровых кислот и синтез систем с внутримолекулярной «сэндвичевой» структурой

Известно, что незамещенная барбитуровая кислота **1a** и другие метилен-активные кислоты **1** в условиях реакции Манниха не аминометилируются [2, 3], зато 5моноалкилбарбитуровые кислоты (как и многие другие классы СН- и NH-кислот), при обработке вторичным амином и формальдегидом, образуют соответствующие продукты аминометилирования по атому углерода С⁵ [367], или азота N¹⁽³⁾ [368]. Таким путем в работах [369, 370, 371] были синтезированы 5-этил-5-пиперидинометилбарбитуровая кислота и ее аналоги, обладающие выраженным противовоспалительным, анальгетическим и спазмолитическим действием. Аналогично, в работе [372] получались *N*-аминоалкилбарбитуровые кислоты, некоторые из которых проявили свойства регуляторов ЦНС [373] и другие виды активности. Но при всем этом, реакция Манниха в ряду барбитуровых кислот оставалась крайне слабо изученной.

Мы показали, что 5-алкилбарбитуровые кислоты **502** являются удобными субстратами для реакции Манниха, которая позволяет синтезировать широкий набор 5-алкил-5аминоалкилбарбитуровых кислот **503**. Благодаря своей высокой кислотности (pKa 3.5-4.5) производные **502** образовывали с вторичными аминами водорастворимые соли, что позволяло проводить реакцию в воде. Добавление формальдегида к раствору таких солей практически мгновенно приводило к получению соответствующих производных **503**. Высокая скорость реакции в данных условиях объяснялась тем, что кислоты **502** находящиеся в ионизованной форме (**502**)[–], взаимодействовали с интермедиатом Манниха (имидиниевым катионом $R_2N^+=CH_2$) практически без активационного барьера. В случае, когда исходный субстрат **502** содержал свободную NH-группу (при $R^1=H$), реакция в условиях избытка амина и альдегида, помимо 5-аминометилпроизводных **503**, приводила к образованию продуктов двойного *C*,*N*аминометилирования – производных **504**, которые часто выступали в качестве побочных примесей (Схема 176).



Схема 176 – 5-Алкилбарбитуровые кислоты 502 в реакции Манниха

Благодаря своей простоте и эффективности, реакция Манниха в ряду барбитуровых кислот предоставляет широкие возможности для комбинаторного синтеза. Особый интерес вызывает использование в реакции биологически активных вторичных аминов, в том числе алкалоидов – цитизина **434a** и сальсолидина **463**, что позволило нам синтезировать соответствующие основания Манниха **505** и **506**, привлекательные с точки зрения фармакологии (Схема 176).

(-)-Цитизин **434**а, алкалоид ракитника, реагируя по отработанной схеме, образовывал с отличным выходом 5-(*N*-цитизилметил)производные **505** – группу барбитуратов с необычной внутримолекулярной «сэндвичевой» пространственной структурой, которая заслуживает подробного обсуждения. Методами РСА и ЯМР было установлено, что для соединений этого ряда характерно образование устойчивой конформации типа «скорпион», представленной на Рисунке 29. 2-Пиридоновый (*A*) и 2,4,6-триоксопиримидиновый (*B*) циклы в молекуле **505а** были сближены в пространстве, образуя внутримолекулярный псевдокаркас. Плоские участки циклов *A* и *Б* были практически параллельны, угол между ними составлял 12.3° (принять идеально параллельное расположение, очевидно, не позволяла ограниченная конформационная гибкость алифатической цепочки). Все это свидетельствовало о наличии невалентных атрактивных взаимодействий в молекуле **505а**, хотя расстояния между системами *A* и *B* были слишком велики для обычного стекинга. Как известно, сумма радиусов Ван-дер-Ваальса для двух атомов углерода не превышает 3.5 Å, а для атомов углерода и азота –3.25 Å [374], тогда как расстояние между центрами циклов *A* и *B* составляло 3.77 Å, то есть конформация **505а** удерживалась за счет необычно дальних взаимодействий.



Рисунок 29 – Пространственная структура 1,3-диметил-5-(4-аллилоксибензил)-5-(*N*-цитизилметил)барбитуровой кислоты **505а**. Пунктиром указана водородная связь C³H \square \square O¹³

Хотя дальние взаимодействия между ароматическими системами известны [375], но из-за своей низкой энергии они не приводят к образованию устойчивых структур. Интересно отметить, что возможность дальнего стекинга в ряду барбитуратов рассматривалась ранее

[376] (Haslinger & co, 1982). В этой работе, на основании констант кислотности 1,3-диметил-5-ω-фенилалкилбарбитуровых кислот (без использования PCA), для 5-(3-фенилпропил)производных была предположена структура, изображенная на Рисунке 30.



Рисунок 30 – Гипотетическая конформация 1,3-диметил-5-(3-фенилпропил)барбитуровых кислот (по данным работы [376])

Энергия взаимодействия бензольного и 2,4,6-триоксопиримидинового циклов в системе на Рисунке 30 оценивалась в пределах 1.8-2.4 кКал/моль [376]. Однако исследованная нами псевдокаркасная конформация соединения **505а** (Рисунок 29) и его аналогов была гораздо более стабильной. Так, нагревание производных **505** в растворе ДМСО-d₆ до 90 °C не вызывало существенных изменений в спектрах ¹Н ЯМР, что свидетельствовало о сохранении исходной конформации, энергетический барьер которой, по-видимому, превышал 15 кКал/моль.

Конформационные эффекты в молекулах соединений **505** закономерно прослеживались в спектрах ¹Н ЯМР. В ряду 1,3-диметилпроизводных **505** и **506** ($R^1 = R^2 = CH_3$), выборочно представленных в Таблице 27, важную информацию несли сигналы *N*-метильных групп.

Таблица 27 – Химические сдвиги сигналов NCH₃ групп 1,3-диметилпроизводных цитизинового **505а-о** и сальсолидинового **506а-о** ряда (Схема 176, R¹=R²=Me, CDCl₃, 20 °C)

N⁰	Вещество,	Х	R^3	Сигналы	NCH ₃ -групп	ι, δ, м.д.
п/п	N⁰			N ¹ CH ₃	N ³ CH ₃	Δδ, м.д.
1	505a	0	4-Аллилоксибензил	3.04	2.80	0.24
2	505b	0	CH ₂ Ph	3.02	2.76	0.26
3	505c O		CH ₂ CH ₂ Ph	3.14	2.97	0.17
4	505d	0	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	3.25	3.00	0.25
5	505e	0	4-Хлорбензил	3.08	2.83	0.25
6	505f	0	4-Нитробензил	3.07	2.81	0.26
7	505g	0	4-Метоксибензил	3.04	2.77	0.27
8	505h	0	2,3,4-Триметоксибензил	3.10	2.80	0.30
9	505i	0	3,4,5-Триметоксибензил	3.05	2.78	0.27
10	505j	0	α-Нафтилметил	2.79	2.49	0.30
11	505k	0	9-Антрилметил	2.40	2.00	0.40
12	5051	S	9-Антрилметил	2.72	2.29	0.43
13	505m	0	2-Тиенилметил	3.10	2.90	0.20
14	505n	0	3-Тиенилметил	3.09	2.93	0.16
15	5050	0	(1-Метилиндол-3-ил)метил	2.95	2.67	0.28
16	506a O		4-Метоксибензил	3.13	3.20	0.07
18	503a (X=0), R+R=	$(CH_2)_5, R^1 = R^2 = Me, R^3 = CH_2Ph)$	3.15	3.15	0

В спектре ¹Н ЯМР соединения **505а** группе N¹CH₃ соответствовал сигнал при 3.04 м.д., а сигнал группы N³CH₃, попадающей в область экранирования магнитного конуса двойной связи O=C¹³ (см. молекулярную структуру на Рисунке 29), был сдвинут в сильное поле до 2.80 м.д. Дополнительный вклад в экранирование N³CH₃-группы, вероятно, мог быть обусловлен ее вовлечением в слабую, но отчетливо наблюдаемую в РСА внутримолекулярную водородную связь с карбонильным атомом кислорода O¹³ (сближение атомов H и O¹³ составляло 2.33(4) Å). Аналогичные эффекты прослеживались в ¹Н ЯМР спектрах производных сальсолидинового ряда 506, хотя различия химических сдвигов N¹CH₃ и N³CH₃ были не столь значительны (Таблица 27). Разумеется, ничего подобного не наблюдалось спектрах ЯМР обычных оснований Манниха 503, не имеющих центров асимметрии. Например, у 1,3диметил-5-бензил-5-(*N*-пиперидинометил) барбитуровой (**503**a, кислоты $R+R=(CH_2)_5$. $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = CH_2Ph$, X = O), NCH₃-группы были эквивалентны и давали в спектре ¹Н ЯМР (CDCl₃, 20 °C) один общий сигнал при 3.30 м.д. Разница химических сдвигов N¹Me и N³Me групп ($\Delta\delta$, см. Таблицу 27), обусловленная специфичным экранированием N³Me группы, позволяла на основе общих закономерностей ЯМР [377], оценить расстояние от атома С³ до фокусной точки магнитного конуса (центра связи С¹³=О¹³) в молекуле. В случае производного 505а такая оценка давала 3.7 (+0.1) Å, что было несколько больше соответствующего расстояния, измеренного в кристалле методом РСА (3.508 Å). Действительно, усредненное расстояние в растворе должно было быть больше из-за колебаний псевдокаркаса.

По данным PCA, в системах **505**, помимо внутримолекулярного стекинга между 2,4,6триоксопиримидиновым и 4-пиридоновым фрагментом, наблюдались аттрактивные взаимодействия с участием ароматического заместителя R³, которые по-видимому, тоже вносили вклад в стабилизацию конформации «скорпион». Об этом свидетельствовала ориентация антрильной группы в молекуле соединения **5051** и сближение ароматического фрагмента с 2,4,6триоксопиримидиновым циклом (Рисунок 31).



Рисунок 31 – Проекции молекулярной структуры 1,3-диметил-2-тио-5-(9-антрилметил)-5-(*N*цитизилметил)барбитуровой кислоты **5051**. Пунктирными линиями показаны водородная связь СН□ □ □ О¹³ и СН-*π* контакты метильных групп

Антраценовый и 2,4,6-триоксопиримидиновый фрагменты в молекуле **5051** были настолько сближены, что между *N*-метильными группами и ароматическими циклами возникали CH-π контакты, при этом расстояния между атомом водорода и ароматическими атомами углерода составляли 2.6 Å. Одновременно, одна из NCH₃ групп образовывала устойчивую водородную связь с карбонильным атомом кислорода O¹³ цитизинового фрагмента.

Все эти внутримолекулярные сближения отражались в спектрах ¹Н ЯМР. Судя по значениям химических сдвигов, обе NCH₃ группы пиримидинового цикла производных 505 испытывали экранирующее воздействие ароматического кольца заместителя R³, которое в отличие от анизотропного эффекта цитизинового фрагмента, имело симметричный характер. Наиболее выражены были внутримолекулярные эффекты у соединений, содержащих антрилметильный заместитель – у производного 505к и его 2-тиоаналога 505l. Если у соединений **353**, не имеющих псевдокаркасной структуры, сигналы $N^{1}Me$ и $N^{3}Me$ групп совпадали, давая синглет при 3.25(+0.05) м.д. (в CDCl₃), то у 2-тиопроизводного 5051 (рисунок 29), за счет экранирования магнитным конусом антраценового фрагмента, сигнал N¹Me-группы находился в более сильном поле – при 2.72 м.д. Точно такое же влияние антраценовый фрагмент оказывал и на вторую *N*-метильную группу в **3051**, но ее сигнал (б, 2.29 м.д.) был сдвинут еще дальше из-за дополнительного экранирования цитизиновым фрагментом, что уже было рассмотрено выше. В случае кислородного аналога – соединения 505k, сигналы Nметильных групп в спектре ¹Н ЯМР обнаруживались в еще более сильном поле, особенно у N³Me-группы (δ, 2.00 мд), у которой сильнопольное смещение достигало 1.30 м.д. относительно нормы (Таблица 27).

Когда в реакцию с цитизином вступали *N*-монозамещенные 5-алкилбарбитуровые кислоты **502** (где $R^1 = H$, $R^2 =$ алкил или арил), то соответствующие 5-цитизилметилпроизводные **505р-х** получались в виде смеси двух диастереомеров с *R*- и *S*-конфигурацией при асимметрическом атоме углерода C⁵ (Схема 177 и Таблица 28).



Схема 177 – Стереонаправленное аминометилирование *N*,*C*-диалкилбарбитуратов **502**

Благодаря своей псевдокаркасной геометрии, (R)- и (S)-диастереомеры соединений **505р-х** были четко различимы в спектрах ¹Н ЯМР. Так, у (R)-изомеров был экранирован протон NH-группы, поэтому его сигнал был смещен в сильное поле относительно (S)-изомера. У (S)-изомеров, наоборот, в область экранирования попадали протоны заместителя \mathbb{R}^2 , при этом

Таблица	28 –	Выход	И	относительное	содержание	5(<i>R</i>)-	И	5(S)-диастереомеров	1,5-
дизамеще	енных :	5-(<i>N</i> -цит	изи	лметил)барбиту	ровых кислот	505p-2	к (С	Схема 177)	

№	Вещество,	R^2	R^3	Выход д	иастереом	иеров, %
п/п	N⁰			5(<i>R</i>)	5(<i>S</i>)	Общий
1	505p	Ph	2,4-Диметоксибензил	66	34	74
2	505q Ph		2-Метоксибензил	68	32	77
3	505r	Ph	4-Метоксибензил	67	33	80
4	505s	CH ₂ CH=CH ₂	2,4-Диметоксибензил	63	37	75
5	505t	CH ₂ CH=CH ₂	4-Этоксибензил	60	40	77
6	505u	CH ₂ Ph	4-Этоксибензил	64	36	69
7	502v	CH ₂ Ph	3,4-Метилендиоксибензил	67	33	69
8	505w CH ₂ Ph		α-Нафтилметил	70	30	65
9	505 x C ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>		α-Нафтилметил	76	24	66

Стереонаправленный характер реакции аминометилирования кислот **502р-х** цитизином можно было объяснить межмолекулярной координацией между цитизиновым и барбитуратным фрагментами, возникающей на ранних стадиях процесса. По-видимому, взаимная ориентация иммониевого катиона и барбитурат-аниона (**502р-х**)[–] (Схема 177), возникавшая при участии дальних стекинговых взаимодействий, ближе соответствовала (*S*)-конфигурации конечного продукта **505**. Интересно отметить, что это уже не первый обнаруженный нами пример, когда фактор невалентных взаимодействий в ряду барбитуровых кислот существенным образом влиял на результат процесса.

2.2.1.5 Взаимодействие барбитуровых кислот с 2-карбоксибензальдегидами и пиридоксалем

Известные реакции барбитуровых кислот с ароматическими альдегидами, включая бифункциональные альдегиды, были описаны нами в обзоре литературы (см. Главу 1). Однако, несомненно интересное взаимодействие кислот 1 с 2-карбоксибензальдегидом **507а** и его природным аналогом – опиановой кислотой **507b**, в литературе оставалось не рассмотренным.

Как мы установили, при нагревании метилен-активных барбитуровых кислот 1 с 2карбоксибензальдегидами **507а,b**, вместо ожидаемых продуктов Кнёвенагеля **508**, образовывались соответствующие 5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофурил-1')-барбитуровые кислоты **509** (Схема 178).



Схема 177 – Конденсация барбитуровых кислот **1 с** 2-карбоксибензальдегидами **507** и структура 5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофурил-1')-барбитуровых кислот **509**

Структура продуктов 509 была однозначно доказана на основании данных МС и спектров ¹Н. ¹³С ЯМР. Реакция, очевидно, протекала через образование промежуточных 5-0карбоксибензилиденпроизводных 508, на что указывало соответствующее окрашивание реакционных смесей. Например, интермедиат реакции опиановой кислоты 507b с кислотой 1с желтый 405нм), 5был окрашен в цвет (λmax) характерный лля алкоксибензилиденбарбитуровых кислот. Выделить эти неустойчивые интермедиаты 508 не удавалось, так как они самопроизвольно циклизовалась в бесцветные конечные продукты 509, в результате внутримолекулярного присоединения карбоксигруппы к активной двойной С=С связи.

Синтезированные 5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофурил-1')барбитуровые кислоты **509** представляли собой новую группу таутомерных систем со своеобразными прототропными свойствами. Прежде всего, эти соединения оказались неожиданно сильными СН-кислотами. По данным спектрофотометрии, константы кислотности (pKa) у 1,3-диметилпроизводного **509с** и его 2-тиоаналога **5091** были, соответственно, 3.05 и 0.45.

В растворах производные **509** существовали в виде смеси кетонного (*KH*) и енольного (*EH*) таутомеров. Взаимопревращения таутомеров в ДМСО при комнатной температуре происходили достаточно медленно, что позволяло наблюдать в спектрах ¹H и ¹³C ЯМР сигналы индивидуальных таутомерных форм. Содержание енольной формы у кислородных производных **509а-і** в ДМСО варьировалось от 25% до 73%, а 2-тиоаналоги **509j-m** в ДМСО были полностью енолизованы (Таблица 29).

171

№	Кислота,	Х	R	\mathbb{R}^1	R^2	Выход,	Соот	ношение	таутомеров
п/п	N⁰					%	КН, %	ЕН, %	Растворитель
1	509a	0	Н	Н	Н	90	60	40	ДМСО
2	509b	0	OMe	Н	Н	85	67	33	ДМСО
3	509c	0	Н	Me	Me	83	62	38	ДМСО
5	0070	Ũ			1.10	02	100	0	CDCl ₃
4	509d	0	OMe	Me	Me	80	75	25	ДМСО
•	007 u	Ũ	01110	1,10	1,10	00	100	0	CDCl ₃
5	509e	0	OMe	Me	Н	75	55	45	ДМСО
6	509f	0	OMe	CH ₂ Ph	Н	74	72	28	ДМСО
7	509g	0	OMe	Ph	Н	71	34	66	ДМСО
8	509h	0	OMe	C ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>	Н	70	36	64	ДМСО
9	509i	0	OMe	C_6H_4Cl-p	Η	76	27	73	ДМСО
10	509j	S	Н	Н	Η	70	0	100	ДМСО
11	509k	S	OMe	Н	Η	72	0	100	ДМСО
12	5091	S	Н	Me	Me	65	0	100	ДМСО
14	5071	5		1,10	1,10	00	100	0	CDCl ₃
13	509m	S	OMe	Me	Me	68	0	100	ДМСО
	507 m	2	01.10	1,10	1.10	00	100	0	CDCl ₃

Таблица 29 – Выход и таутомерное строение 5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофурил-1')барбитуровых кислот **509**

Зато в хлороформе (в случае N,N-диметилпроизводных **509с,d,l,m**, обладавших достаточной растворимостью в CDCl₃), исследованные соединения существовали полностью в *KH*-форме, без признаков енолизации. Особенно необычным это было для 2-тиопроизводных **509l,m**, учитывая, что эти вещества в растворах ДМСО были, наоборот, полностью енолизованы. Возможно, что среди всего огромного разнообразия таутомерных систем, это единственный известный пример, когда изменение полярности растворителя приводит к полной инверсии таутомерной формы вещества – от 100 % *EH* формы в ДМСО до 100 % *KH* формы в CDCl₃.

Конденсация барбитуровых кислот с пиридоксалем. Среди соединений альдегидного ряда пиридоксаль **510** занимает особое место, в виду его биологической значимости. Это вещество является активной формой витамина B₆, который регулирует азотистый обмен в организме растений и животных, участвует в синтезе аминокислот и многих других биохимических процессах. Вместе с этим, альдегид **510** является доступным химическим реагентом и может использоваться для получения новых фармакологически перспективных соединений [378]. Взаимодействие **510** с барбитуровыми кислотами в литературе не рассматривалось.

Мы установили, что конденсация метилен-активных барбитуровых кислот 1 (или их 2тиоаналогов) с гидрохлоридом пиридоксаля **510** в водно-спиртовых средах, при 40-50 °С, в присутствии слабого основания (ацетата натрия), сопровождалась замыканием фуранового цикла, приводя к образованию таутомерных гетероциклов – производных 5-(7-гидрокси-4метил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-5-иум-1-ил)-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ола **512** (X=O), или их 2-тиоаналогов (X=S) (Схема 178).



Схема 178 – Конденсация барбитуровых кислот 1 с пиридоксалем и структура продуктов 512

Следует отметить, что химия пиридоксаля знает немало примеров замыкания дигидрофуранового цикла [378], однако в нашем случае (Схема 178) протекала оригинальная тандемная реакция, приводящая к образованию структурно новой группы гетероциклов. Промежуточный продукт – интермедиат Кнёвенагеля **511** выделить не удавалось. О его образовании можно было судить лишь по косвенному признаку – кратковременному желтому окрашиванию реакционной смеси. Очевидно, интермедиат **511** практически сразу циклизовался в конечное (бесцветное) производное **512** за счет внутримолекулярного присоединения спиртовой ОН группы по активной С=С связи.

Строение синтезированных производных **512**, представленных в Таблице 30, было доказано на основе данных спектров ¹Н ЯМР и МС, а в случае соединения **512h** было проведено исследование методом РСА (Рисунок 32).

rushinga 50 ° cipykiypa n blikog nponsbognilik či za k , emitoshpobalilibik no ekeme 170							
№	Соединение,	X	R	R^1	Выход,	Таутомерная форма	
П/П	N⊵				%	ZH / CH, %/%*	
1	512a	0	Н	Me	60	65 /35	
2	512b	0	Н	CH ₂ C ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>	56	75 /25	
3	512c	0	Н	C ₆ H ₄ OEt-p	73	80 /20	
4	512d	0	Н	C_6H_4Br-p	77	80 /20	
5	512e	0	Н	C_6H_4I -p	79	100 /0	
6	512f	S	Me	Me	71	100 /0	
7	512g	S	Н	Н	90	100 /0	
8	512h	S	Н	Me	75	100 /0	
9	512i	S	Н	sec-Bu	79	100 /0	
10	512j	S	Н	C ₆ H ₄ Cl-p	71	100 /0	
11	512k	S	Et	Et	80	100 /0	
Примечание*. По данным спектров ¹ Н ЯМР в ДМСО-d ₆							

Таблица 30 – Структура и выход производных 512а-к, синтезированных по схеме 178



Рисунок 32 – Молекулярная структура дигидрата соединения 512h

Физико-химические свойства производных 512 были типичными для цвиттер-ионных систем: они представляли собой кристаллические вещества, плохо растворимые в большинстве органических растворителей, и разлагающиеся без плавления при высокой температуре. Особенно плохой растворимостью отличались 2-тиопроизводные 512h-k, что было, очевидно, связано с повышенной устойчивостью их цвиттер-ионной структуры.

Появление цвиттер-ионной формы (ZH) у производных 512 объяснялось высокой кислотностью триоксопиримидинового фрагмента, что при наличии в молекуле основной пиридиновой группы создавало условия для внутримолекулярного солеобразования. В случае 2-тиопроизводных 512h-k (X=S) форма ZH была единственной, а вот 2-кислородные производные **512а-d** (X=O), судя по данным спектров ¹Н ЯМР, в растворах существовали в виде таутомерных смесей, где цвиттер-ион ZH находился в равновесии с двумя другими формами - трикарбонильной (CH) и енольной (EH) (Схема 178 и Таблица 30). Очевидно, кислотность пиримидин-2,4,6-трионового фрагмента (рКа 4.0±0.5) была недостаточно высока, чтобы вызвать 100%-ное протонирование пиридинового атома азота и обеспечить полное доминирование цвиттер-ионной формы в производных 512а-d.

Можно отметить, что конденсация барбитуровых кислот 1 с пиридоксалем 510 (Схема 178) имеет общий характер с рассмотренными выше тандемными реакциями с участием 2карбоксибензальдегидов 507 (Схема 177). И в том, и в другом случае протекает конденсация Кнёвенагеля, сопровождающаяся замыканием фуранового цикла. Реакции этого типа открывают путь к получению соответствующих 5-(дигидрофуро)производных барбитуровых кислот 509 и 512 – оригинальных гетероциклических систем таутомерного строения.

2.2.2 Аннелирование барбитуровых кислот через атомы углерода C⁵ и кислорода O⁴⁽⁶⁾ 2.2.2.1 Синтез производных 5,6-фуро[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Одним из методов получения 5,6-фуро-[2,3-d]пиримидиновых систем может служить реакция 5-ацилбарбитуровых кислот с диазометаном, хотя этот путь мало селективен. Известно, что взаимодействие циклических β-трикарбонильных соединений с диазометаном протекает весьма сложно и приводит к смесям разнородных продуктов [379, 380], механизм образования которых рассмотрен крайне поверхностно.

5-Ацетилбарбитуровые кислоты представляют собой полностью енолизованные таутомерные системы, существующие в виде смеси двух форм – экзо-енола и эндо-енола. Наиболее реакционноспособна экзо-енольная форма, которая обычно и доминирует у этих соединений, например, в кристаллах 1,3-диметил-5-ацетилбарбитуровой кислоты **513b** методом РСА была обнаружена только она (Рисунок 32а).



Рисунок 32а – Молекулярная структура 1,3-диметил-5-ацетилбарбитуровой кислоты **513b** (экзо-енол)

Об этом свидетельствовали межатомные расстояния C(5)-C(6) 1.431(4) Å, C(5)-C(9) 1.390(4) Å, C(6)-O(6) 1.266(3) Å и C(9)-O(9) 1.320(4) Å.

структуру Мы vстановили основных продуктов реакции 1,3-диметил-5ацилбарбитуровых кислот 513а-с с диазометаном и проследили динамику их образования. По этим данным было показано, что в процессе участвовали две параллельно протекающие реакции – 1,3-диполярное циклоприсоединение и метилирование. Общая схема процесса приведена ниже (Схема 179). Первичное присоединение диазометана к активной C⁵=C связи экзо-енольной формы кислот 513а-с приводило к неустойчивому пиразолинововому аддукту 514, который за несколько минут при 0 °C распадался по двум направлениям с выделением азота. Одно из направлений приводило к стабильным бициклическим 5,6-фуро-[2,3*а*]пиримидинам 517а-с, а второе – к неустойчивым циклопропановым интермедиатам 518, которые в свою очередь, изомеризовались (за 2-3 ч при комнатной температуре) в соответствующие 5-ацетонилпроизводные 517. Последние, при наличии избытка диазометана в реакционной смеси, частично метилировались с образованием 1,3-диметил-5-ацетонил-6метоксипроизводных 521 (Схема 179).



Схема 179 – Взаимодействие 1,3-диметил-5-ацилбарбитуровых кислот 513а-с

Параллельно присоединению диазометана, кислоты **513а-с** вступали с диазометаном в реакцию метилирования по механизму *SN*-1 типа. 1,3-Диметил-5-формилбарбитуровая кислота **513a** (R=H) метилировалась, очевидно, только по экзоциклическому атому кислорода O^7 , образуя 7-метоксипроизводное **515a**, а кислоты **513b,c** образовывали как 6-метокси-(**516b,c**), так и 7-метоксипроизводные (**515b,c**). 6-Метоксиурацилы **516b,c** были стабильны и далее в условиях реакции не изменялись, а 7-метоксипроизводные **515а-с** либо присоединяли диазометан, образуя бициклическое соединение **519** (при R=H), либо конденсировались с исходной кислотой **513**, образуя димер **520** (при R= CH₃).

Все продукты, изображенные на Схеме 179, были выделены хроматографически и идентифицированы стандартными методами ЯМР и МС, количественный состав реакционных смесей, приведен в Таблице 31.

176

	тт		X 7		т	10 (0)	\sim	TT		
513а-с с диазометаном на схеме 179										
Табли	ща 31 – С	труктура	И ОТНО	осительное	содержание	продуктов	взаимоде	йствия	кисло	Г

N⁰	Исход	ная кислота	Условия	Продукты реакции, № (%)	Не иденти-	
п/п	No R		реакции		фицировано,	
			Т,°С / t, ч		70	
1	513a	Н	0°/0.03	517a (19), 519 (35)	41	
2			$+20^{\circ}/0.05$	517a (23), 519 (42)	35	
3			0°/0.05	516b (34), 517b (10), 520 (7), 521b (24)	19	
4	513b Me		0° / 24	516b (40), 517b (11), 521b (4), 522b (19)	24	
5			-20°/3.0	516b (26), 517b (12), 520 (6), 521b (18), 522b (10)	28	
6	513c	$(CH_2)_{12}Me$	0° / 3	516c (34), 517c (13), 521c (18), 522c (9)	26	
7			0° / 24	516c (37), 517c (14), 521c (5), 522c (20)	24	

Как видно из результатов, приведенных в Таблице 31, наибольший выход (в сумме до 65%) 6-фуро-[2,3-*d*]пиримидиновых систем **517a** и **519** получался из 1,3-диметил-5формилбарбитуровой кислоты **513a**, а из кислот **513b,с** удавалось получить производные **517b,с** с выходом всего 10-14%. При этом реакция протекала неселективно, а выделение продуктов требовало хроматографической очистки. Таким образом, путь синтеза производных 5,6-фуро-[2,3-*d*]пиримидина (**517а-с** или **519**) из 1,3-диметил-5-ацилбарбитуровых кислот **513a-с** и диазометана, хотя и безусловно интересен в теоретическом отношении, но его практические возможности весьма ограничены.

Нами был разработан подход к синтезу 6-фенил-6-фуро-[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)дионов **524** путем циклизации 5-(2-оксо-2-фенилэтил)барбитуровых кислот **523** (Схема 180).



Схема 180 – Фуранизация 5-(2-оксо-2-фенилэтил)барбитуровых кислот 523

Исходные кислоты **523** получались алкилированием барбитуровых кислот **1а,с** галоидацетофенонами с выходом 50-55%. Циклизацию производных **523** в целевые 6-фуро-[2,3-*d*]пиримидины **524** проводили в растворе серной кислоты (во избежание сульфирования использовали 90 %-ную H₂SO₄) при комнатной температуре в течение суток, выходы продуктов колебались от хороших до умеренных (Схема 180). В настоящей работе мы ограничились получением двух представителей данного ряда – соединений **534а,b**, но этот ряд, очевидно, может быть существенно расширен за счет использования в реакции других доступных галоидацетофенонов и кислот **1**. Еще два способа замыкания фуропиримидиновых систем, обнаруженных нами при изучении реакций барбитуровых кислот с производными дифенилуксусной кислоты **525** и **528** приведены ниже (Схема 181).



Схема 181 – Синтез 1,3-диметил-6-фуро[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов 527 и 530

Алкилирование 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с метиловым эфиром 1,1дифенил-1-гидроксиуксусной кислоты 525 в условиях катализа трифторидом бора привело к получению 1,3-диметил-5,5-дифенил-1,5-дигидрофуро-[2,3-*d*]пиримидин-2,4,6(3*H*)-триона 527. Реакция, по-видимому, протекала в два этапа. На первой стадии, очевидно, карбинол 525, дегидратирующийся до карбкатиона в присутствии трифторида бора, алкилировал кислоту 1а по атому C⁵, аналогично рассмотренному ранее алкилированию барбитуровых кислот диарилкарбинолами (см. п. 2.2.1.2). Далее, промежуточный продукт 526 (который при R=H удалось выделить), *in situ* циклизовался в конечное бициклическое соединение 527 с общим выходом 50% (Схема 181).

В другом примере ацилирование кислоты **1с** хлорангидридом 1-хлор-1,1-дифенилуксусной кислоты **528** в хлороформе в присутствии триэтиламина, привело к получению 1,3-диметил-6,6-дифенилрофуро-[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*,6*H*)-триона **530** с выходом 65%. Реакция, очевидно, протекала через промежуточное 5-ацилпроизводное **529**, которое самопроизвольно циклизовалось *in situ* с замыканием фуранового цикла (Схема 181).

2.2.2.2 Синтез бициклических систем пирано[2,3-d]пиримидинового ряда

В химии барбитуровых кислот известно немало реакций, протекающих с замыканием пиранового цикла (см. обзор лит.). Это позволяет синтезировать ряд труднодоступных пиранопиримидиновых систем, однако возможности существующих методов остаются весьма ограниченными, и поэтому разработка новых подходов к синтезу подобных гетероциклов представляет значительный интерес.

Нами была обнаружена оригинальная циклизация, протекающая при нагревании 5арилиденбарбитуровых кислот **531** с уксусным ангидридом, которая позволяла получать производные 5-арил-5,6-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,2,7(1*H*,3*H*)-триона **533** (Схема 182).



Схема 182 – Циклоконденсация 5-арилиденбарбитуровых кислот 531 с ацетангидридом

Образованию бициклических соединений **533**, очевидно, предшествовало присоединение ацетангидрида по активной двойной связи C^5 =CH арилиденбарбитуратов **531** по карбанионному механизму. Это приводило к промежуточному продукту **532**, который далее циклизовался в дигидропирановую систему **533** (Схема 182). Реакция успешно протекала как в гомогенных условиях (в растворе Ac₂O), так и гетерогенно (в случае малорастворимых субстратов **531**), давая, как правило, хорошие выходы продуктов циклизации **533** (Таблица 32).

№, п/п	R	Ar	Время, ч (условия реакции)	Продукт, №	Выход, %	Т пл. ⁰С
1	Н	Ph	48 (гетерогенно)	533a	88	320
2	Н	4-Фторфенил	72 (гетерогенно)	533b	83	326
3	Н	3,4-Диметоксифенил	48 (гетерогенно)	533c	60	316
4	Н	3,4,5-Триметоксифенил	24 (гетерогенно)	533d	90	322
5	Н	4-Нитрофенил	24 (гетерогенно)	533e	85	336
6	Н	2-Бензилоксифенил	16 (гомогенно)	533f	66	290
7	Me	Ph	24 (гомогенно)	533g	80	144
8	Me	2-Тиенил	190 (гомогенно)	533h	40	148

Таблица 32 – Ввыход и характеристики 5-арил-5,6-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,2,7(1*H*,3*H*)-трионов **533а-h**, полученных по Схеме 182

Разработанный нами метод позволял синтезировать бициклические производные **533** с большим разнообразием заместителей в ароматическом кольце (Таблица 32). Однако, в отдельных случаях реакция 5-арилиденбарбитурата с ацетангидридом протекала по другому направлению. Так, из 5-(*o*-фторбензилиден)барбитуровой кислоты (**531i**) при нагревании с Ас₂О была с 85%-ным выходом получена (2,4-диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-хромено[2,3*d*]пиримидин-5-ил)-уксусная кислота **535** (Схема 182). Механизм синтеза соединения **535**, очевидно, на первой стадии включал нуклеофильное замещение фторид-иона в субстрате **531i** и циклизацию в трициклическую 2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионовую систему **534**, а последняя в условиях реакции присоединяла ацетангидрид и превращалась в конечный продукт – производное уксусной кислоты **535**.

Следует отметить, что в литературе описан другой подход к синтезу производных бициклической системы **533**. В работе [255] было заявлено о получении соединений **533а,b,e** и их аналогов на основе трехкомпонентной конденсации кислоты **1**а, кислоты Мельдрума **36** и соответствующих ароматических альдегидов, путем сплавления реагентов в условиях микроволновой стимуляции (см. Главу 1, Схема 89). Однако сравнение физико-химических (Тпл) и спектральных (ЯМР) характеристик синтезированных нами соединений **533** показало, что данные публикации [255] ошибочны, и полученные в этой работе продукты не соответствуют заявленной структуре. Например, по нашим данным, в спектрах ¹Н ЯМР производных **533** протоны CH₂ группы образовывали характерную АБ-систему со спин-спиновой константой J^1 13 Гц, где аксиальному протону соответствовал двойной дублет при 2.85 м.д. (J^1 13 Гц, J^2 1.5 Гц), а экваториальному – 3.45 м.д. (J^1 13 Гц, J^2 6.5 Гц) (рисунок 33).



4,2,7(1*H*,3*H*)-триона **533а** (DMSO-d₆, 400 МГц)

Совершенно иначе выглядели протонные спектры, приведенные в работе [255], где во всех случаях группе CH₂ соответствовал вырожденный дублет при $3.40(\pm 0.06)$ м.д., с константой спин-спинового взаимодействия J от 6.8 Гц до 10.8 Гц. Это позволяло однозначно заключить, что продукты, описанные в работе [255], не являются производными бицикличе-
ской системы **533**, и таким образом, разработанный нами метод, приведенный на Схеме 182, стал первым реальным подходом к синтезу этой интересной группы гетероциклов.

Ниже представлены еще два разработанных нами новых подхода к синтезу бициклических пирано[2,3-*d*]пиримидиновых систем. Как было установлено, 5-монозамещенные барбитуровые кислоты, содержащие радикал непредельного характера, способны циклизоваться под действием сильных кислот. Так, 5-[3-фенилпроп-2-ен-1-ил]барбитуровые кислоты **502а-с** (получаемые конденсацией кислот 1 с коричным альдегидом с последующим восстановлением боргидридом натрия, см. Раздел 2.2.1.3, Схема 175), были использованы в синтезе производных 7-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионов **537а,b** и их 2-тиоаналога **537с** (Схема 183).



Схема 183 – Синтез 7-арил-1,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионов **540** и **541**

Кислотно-катализируемая циклизация субстратов **502а-с** (Схема 183) протекала, вероятно, по карбкатионному механизму, через протонирование олефиновой двойной С=С связи и последующим внутримолекулярным присоединением ОН-группы в интермедиате **536**. Бициклические системы 2-кислородного ряда **537а,b** гладко получались путем растворения исходных субстратов **502а,b** в 96%-ной серной кислоте при комнатной температуре, а циклизация 2-тиопроизводного **502с** в этих условиях была менее селективной и осложнялась полимеризацией, поэтому образующийся продукт **537с** требовал дополнительной очистки. Аналогичным образом удалось осуществить циклизацию 5-циннамоилбарбитуровых кислот **539**, и получить соответствующие производные 7-фенил-1-5,6,7-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*)-трионов **541а,b** (Таблица 33).

Таблица 33 – Выход производных дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидина **537** и **541**, синтезированных по Схеме 183

№,	Х	R	Ar	Продукт,	Вых	од, %		
п/п				N⁰	При циклизации	По сумме 3 стадий		
1	Ο	Me	Ph	537a	70	55		
2	Ο	Н	Ph	537b	65	56		
3	S	Н	Ph	537c	51	43		
4	Ο	Me	Ph	541a	50	33		
5	0	Me	4-Хлорфенил	541b	43	26		

Использованные на Схеме 183 субстраты **539** синтезировали по двухстадийной методике из кислоты **1с**, которую ацилировали ацетангидридом, а полученную 1,3-диметил-5ацетилбарбитуровую кислоту **538** конденсировали с соответствующим ароматическим альдегидом. Синтезированные производные бициклической системы **541** представляют интерес, как аза-аналоги природных веществ флавоноидной группы **542** (Схема 183). В настоящей работе мы ограничились получением всего двух таких соединений – **541а,b** (Таблица 33), хотя очевидно, что предложенный нами подход обладает достаточно большим потенциалом разнообразия и может быть использован для синтеза других производных данного «азафлавоноидного» скаффолда **541**.

Еще одна оригинальная бициклическая система **544** была получена нами из 1,3диметил-5-ацилбарбитуровых кислот **543** и трифторида бора (Схема 184).



Схема 184 – Синтез производных 2,2-дифтор-6,8-диметил-5,7-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2*H*-2 λ⁴-[1,3,2]диоксабора[4,5-*d*]-пиримидин-3-ия

Аннелирование гладко протекало в мягких условиях при добавлении эфирата трифторида бора к раствору субстрата **543** в инертном растворителе. Образующиеся производные 2,2-дифтор-6,8-диметил-5,7-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2*H*-2 λ^4 -[1,3,2]ди-оксабора[4,5-*d*]-пиримидин-3-ия **544** выделялись в виде стабильных кристаллических продуктов. Выход и свойства синтезированных производных **544** приведены в Таблице 35.

№, п/п	R	Продукт, №	Выход, %	Т пл. °С
1	Me	544a	80	132
2	Et	544b	64	130
3	$CH=CHC_6H_3-3,4(OMe)_2$	544c	78	198

Таблица 35 – Бициклические диоксабора[4,5-*d*]-пиримидины **544**, полученные из 5ацилбарбитуровых кислот (**513b**, **543**) и трифторида бора по Схеме 184

Строение этих экзотических гетероциклов было изучено методами РСА и ЯМР. Рентгеноструктурное исследование было проведено на примере соединения **544a** (R=CH₃). Молекулярная структура **544a** изображена на Рисунке 34, а межатомные расстояния приведены в Таблице 34.



Рисунок 34 – Молекулярная структура соединения 544а

Таблица 34 – Межатомные р	расстояния Х ($\Delta x \ 0.003$ Д	3 Å) в кристалле соединения 5	44a
---------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	-----

Связь	X, Å	Связь	X, Å	Связь	X, Å
N(1)-C(2)	1.409	C(2)-O(2)	1.212	C(9)-O(9)	1.298
N(1)-C(6)	1.344	C(4)-O(4)	1.216	C(9)-C(10)	1.487
N(1)-C(7)	1.473	C(4)-C(5)	1.455	B(1)-O(6)	1.492
N(3)-C(2)	1.373	C(5)-C(6)	1.407	B(1)-O(9)	1.482
N(3)-C(4)	1.400	C(5)-C(9)	1.393	B(1)-F(1)	1.362
N(3)-C(8)	1.465	C(6)-O(6)	1.290	B(1)-F(2)	1.361

Как показало исследование PCA, шестичленный диоксаборановый цикл в молекуле **544a** обладает симметричной планарной структурой, все связи в данном цикле имеют практически одинаковую кратность, что указывает на наличие псевдоароматической системы.

2.2.2.3 Синтез три- и тетрациклических пирано[2,3-d]пиримидиновых систем

Из литературы известно, что конденсация барбитуровых кислот с салициловым альдегидом **545a** и другими 2-гидроксибензальдегидами **545** (см. обзор литературы, раздел 1.3.4.2), приводят к образованию 5-(2-гидроксибензилиден)производных **256**, а далее – бензопиранопиримидиновых систем **257** или **258a** (Схема 185). В ряду кислородных барбитуровых кислот (**1**, при X=O) эти реакции были исследованы достаточно подробно. В то же время их 2тиоаналоги (1, X=S) в реакциях с салициловыми альдегидами представлены всего одним примером, а 2-алкилтиобарбитуровые кислоты **546** (то есть 6-гидрокси-2-(алкилсульфанил)-пиримидин-4(3*H*)-оны) – не рассмотрены совсем.

Механизмы протекающих реакций в случае кислот 1 (при X=O, Схема 185) достаточно очевидны. Продукты этой конденсации – соединения 256, 257 и 258а, образовывались как результат типичных процессов «присоединения-отщепления». Можно было ожидать, что реакции родственных β -дикарбонильных систем – 2-алкилтиобарбитуровых кислот 546 с альдегидами 545 будут протекать примерно по той же схеме. Однако, при изучении взаимодействия кислот 546 с салициловыми альдегидами 545, мы обнаружили совершенно новую тандемную реакцию, которую можно отнести к наиболее необычным и трудно объяснимым в химии пиримидиновых систем (Схема 185).



Схема 185 – Взаимодействие барбитуровых (1) и 2-алкилтиобарбитуровых кислот (546) с салициловыми альдегидами

В условиях сплавления 2-алкилтиобарбитуровых кислот **546** с салициловыми альдегидами **545** при 150 °С и последующей обработки водой, образовывались два продукта, одним из ко-

торых являлось трициклическое производное 2-(алкилсульфанил)-4*H*-хромено[2,3*d*]пиримидин-4,5(3*H*)-диона **547**, а вторым – соответствующий 5-(2-гидроксибензил)-2-(алкилсульфанил)-6-гидрокси-3-метилпиримидин-4(3*H*)-он **548** (Схема 185). Препаративное разделение смеси соединений **547** и **548** не представляло сложности, учитывая их различия в кислотности. Для этого реакционную массу, содержащую продукты **547** и **548** в эквимольном соотношении, обрабатывали водно-щелочным раствором при pH 8-9. Производные **547а,b,d,f-h**, не обладающие кислотными свойствами, также как и слабые кислоты **547с,е** (рКа \approx 10) в этих условиях не растворялись, а относительно более сильные кислоты **548** (рКа \approx 6) переходили в водный раствор. Суммарный выход производных **547** и **548** после выделения и очистки составлял обычно 60-80% (Таблица 36).

N⁰			Исходн	ые реагенты		Проду	кты, №
п/п	Альд	цегид		СН-Кисло	ота	(выхо	од, %)
	$N_{\underline{0}}$ R^2		N⁰	R	R^1	547	548
1	545a	Н	546a	Et	Et	a (35)	a (13) ¹⁾
2	545b	Br	546a	Et	Et	b (37)	b (34)
3	545b	Br	546b	Н	n-Hex	c (33)	_ 2)
4	545b	Br	546c	Me	n-Hex	d (45)	d (41)
5	545b	Br	546d	Н	CH ₂ C ₆ F ₅	e (35)	_ 2)
6	545b	Br	546e	CH ₂ CH=CH ₂	n-Hex	f (40)	f (36)
7	545c	Ι	546f	CH ₂ CH=CH ₂	n-Hex	g (36)	g (30)
8	545d	Cl	546f	Et	H ₂ C-CO-NO	h (31)	h (28)
9	545a	Н	546g	Ph	Me	Нет цикл	изации 3)
	Π						

Таблица 36 – Выход продуктов конденсации **547** и **548**, получаемых из кислот **546** и салициловых альдегидов **545** по Схеме 185

Примечания.

¹⁾ Выход продукта занижен из-за потерь при выделении.

²⁾ Не оценивали.

³⁾ Реакция останавливалась на стадии производного **549**, см Схему 186.

Судя по структуре продуктов **547** и **548**, в ходе конденсации 2-алкилтиобарбитуровых кислот **546** с салициловыми альдегидами, помимо обычных реакций типа «присоединениеотщепление», протекала высоко селективная окислительно-восстановительная реакция. Соединение **547** являлось продуктом окисления, а соединение **548** – продуктом восстановления, причем тот факт, что мольный выход этих двух продуктов был всегда попарно одинаков, указывал на то, что они образовывались в результате синхронного процесса по типу диспропорционирования. Для объяснения этого сложного тандемного процесса нами был предложен гипотетический механизм, изложенный ниже.

Можно полагать, что на первом этапе процесса, СН-кислота **546** вступала с альдегидом **545** в типичную конденсацию Кнёвенагеля, образуя 5-(2-гидроксибензилиден)производное **549**. Эта очевидная стадия не вызывала сомнений, тем более что образование сопряженного хромофора с λ max 400 подтверждалось спектрофотометрически (Схема 186).



Схема186 – Механизм конденсации 2-алкилтиобарбитуровых кислот **129** с салициловыми альдегидами

На следующем этапе можно было ожидать превращения полученного производного 549 путем присоединения нуклеофилов по активной двойной C=C связи. Единственным доступным нуклеофилом в реакционной системе является фенольная гидроксигруппа, присоединение которой могло осуществляться только межмолекулярно. Вероятно, это и происходило на втором этапе процесса, приводя к димерному аддукту 550, а для последнего открывалась возможность циклизоваться путем дегидратации в производное 4*H*-хромено[2,3*d*]пиримидина 551. Этот момент был наиболее интересным, так как в образующемся субстрате 551 создавались условия для внутримолекулярного гидридного сдвига. Ранее, в разделе 2.1.5 мы уже рассматривали реакции гидридного сдвига (Т-реакции) в ряду 5-(2алкоксибензилиден)барбитуровых кислот (468), протекающие за счет отрыва гидрид-иона от ОСН группы (Схема 163). Между структурами субстрата 551 и производных 468 прослеживалась явная аналогия: в обоих случаях третичная ОСН-группа соседствовала с активной бензилиденовой двойной С=С связью, что располагало к внутримолекулярному переносу гидрид-иона. В случае субстрата 551 был возможен [1,5]-гидридный сдвиг, который на Схеме 186 приводил к цвиттер-ионному интермедиату 552, стабилизированному за счет образова-

ния катиона пириллия, и делокализации отрицательного заряда по атомам 4,6-диоксипиримидинового фрагмента.

Дальнейшее превращение интермедиата **552** на Схеме 186 было уже вполне очевидным. Обработка реакционной смеси водой интермедиат **552** гидролизовался, образуя производное **553**, с последующим распадом на два соединения – **547** и **548**, которые являлись конечными продуктами реакции.

Таким образом, используя представления о гидридном сдвиге и Т-реакциях, нам удалось предложить логичное объяснение сложнейшего мультистадийного процесса, протекающего при взаимодействии 2-алкилтиобарбитуровых кислот с салициловыми альдегидами.

Следует подчеркнуть значительный потенциал разнообразия обнаруженной реакции, которая позволяет из простых реагентов в *one-pot* условиях получать труднодоступные производные 2-(алкилсульфанил)-4*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидина **547**. Исходными веществами в синтезе служат 2-алкилтиобарбитуровые кислоты **546**, легко получаемые из 2тиобарбитуровой кислоты **1h** и ее 1-замещенных производных путем алкилирования галоидными алкилами или алкилсульфатами. С учетом существующего разнообразия доступных 2гидроксибензальдегидов, это создавало широкие возможности для комбинаторного синтеза. Единственным известным на настоящий момент ограничением в этой реакции было наличие у кислоты **546** ароматического заместителя при атоме азота, так как 1-арилпроизводные (например **546h**, где R=Ph, R¹=Me, Таблица 36) в конденсации с альдегидами **545** образовывали 5-арилиденпроизводные типа **549** (Схема 186), но далее не циклизовались. При всех других вариантах заместителей R и R¹, циклизация субстратов **546** в соответствующие хромено[2,3*d*]пиримидиновые системы **547** протекала успешно, включая субстраты, у которых R и R¹ были связаны цепочкой метиленовых звеньев (реакции таких субстратов, где [R+R¹]=(CH₂)_n будут рассмотрены далее в разделе 2.4).

Для производных 2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*)-триона **555**, которые являются 2-кислородными аналогами соединений **547**, методов синтеза не было известно. Мы обнаружили, что эта трициклическая систем образуется в результате реакции внутримолекулярного замещения галогена в ряду 5-(2-галогенобензоил)барбитуровых кислот **554**, получаемых по Схеме 187.



Схема 187 – Синтез 1,3-диметил-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*)-триона 555

Ннагреванием 1.3-диметил-5-(2-хлорбензоил)барбитуровой кислоты **554** без растворителя нами с отличным (95%) выходом был получен 1,3-диметил-2*H*-хромено[2,3*d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*)-трион **555**. Эта реакция была продемонстрирована всего на одном примере, однако ее возможности, вероятно, могут быть в дальнейшем расширены. Среди описанных в литературе аннелированных пиримидиновых систем большое внимание вызывает группа трициклических производных 4*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3*d*]пиримидина **558**. Интерес к этим веществам связан прежде всего с перспективными противовирусными и антимикробными свойствами, обнаруженными у представителей этой группы [266, 381-383].

По данным литературы, производные **558** получались путем конденсации β-ДКС **1** или **556** с ароматическим альдегидом в соотношении 2:1, с последующей циклизацией промежуточного производного **557** (Схема 188).



Схема 188 – Синтез 4*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидинов 558

2-Алкилтиобарбитуровые кислоты (556, X= SCH₃) вступали в реакцию достаточно гладко, но в случае барбитуровых или 2-тиобарбитуровых кислот 1a,h возникали проблемы на стадии циклизации промежуточных *бис*-(пиримидин-5-ил)метановых производных 557. Хотя в некоторых публикациях утверждалось, что трициклические системы 558 легко получаются непосредственно при конденсации 2-тиобарбитуровой кислоты 1h с бензальдегидами в воде или спирте, однако эти данные не подтвердились. Например, синтезированные путем опе-роt конденсации 1h с бензальдегидами продукты, заявленные в работе [264] как трициклические соединения 558 (X= SH), в действительности оказались промежуточными субстратами 557. Об этом свидетельствовали данные спектроскопии ¹Н ЯМР, приведенные в той же работе [264]. Можно еще добавить, что попытки получения систем 558 в воде или спирте, описанные в работах [264, 265, 381], были заранее обречены на неудачу, так как циклизация субстратов 557 при X=SH, по нашим данных методов циклизации до сих пор не найдено.

Многие другие известные из литературы способы синтеза производных **558** также не отличались эффективностью. По данным проверки, методики циклизации субстратов **557** (при X=O или SH) под действием таких агентов, как уксусный ангидрид, POCl₃ и другие [262, 263, 382-384]), либо совсем не давали результата, либо протекали грязно, приводя к образованию целевого продукта **558** в составе сложных, трудно разделимых смесей.

Мы разработали новый, более эффективный путь синтеза производных **558** (при X',X''= SH). Для этого на первой стадии 2-тиобарбитуровую кислоту **1h** конденсировали с альдегидами в присутствии основания (триэтиламина или пиридина). Эту реакцию проводили в воде, выделяя малорастворимую соль соответствующего бис-производного **557** с выходом 80-95%. Такой способ позволил получать идеально чистые субстраты **557**, что было принципиально важно для их дальнейшего использования. На второй стадии субстрат **557** циклизовали производные 4*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидина **558** (X',X''=SH)

под действием трифторуксусного ангидрида при 40 °C. Наиболее эффективно происходила циклизация субстратов **557**, у которых ароматический заместитель (Ar) представлял собой Ph или фенильный радикал, замещенный электроноакцептором (галогеном или нитрогруппой). Напротив, наличие электронодонорной группы в ароматическом фрагменте дестабилизировало исходный субстрат **557** и снижало эффективность циклизации (Таблица 37).

Таблица 37 – Выход производных 4*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидина **558**, полученных по Схеме 188

N⁰	Исходный	Основание	Циклизу-	Прод	дукт реакі	ции	
Π/Π	субстрат,	(Base)	ющий	Ar	X'(X")	No	Выход,
	N⁰		агент				%
1	557a	NEt ₃	ΤΦА	$C_6H_4NO_2$ -p	SH	558a	84
2	557a	NEt ₃	POCl ₃	$C_6H_4NO_2-p$	SH	558a	20
3	557b	NEt ₃	ТФА	Ph	SH	558b	75
4	557b	Пиридин	ТФА	Ph	SH	558b	81
5	557c	NEt ₃	ТФА	3,4-Дихлорфенил	SH	558c	75
6	557d	NEt ₃	ТФА	C_6H_4F -p	SH	558d	80
7	557e	NEt ₃	ΤΦА	C_6H_4Br-p	SH	558e	82
8	557f	NEt ₃	ТФА	C ₆ H ₄ OMe- <i>p</i>	SH	558f	63
9	557b	Пиридин	POCl ₃	$C_6H_4NO_2-p$	Cl	558g	35 ¹⁾
10	557b	NEt ₃	POCl ₃	$C_6H_4NO_2$ -p	Cl	558g	43 ¹⁾
11	557c	Net ₃	POCl ₃	3,4-Дихлорфенил	Cl	558h	40 ²⁾
	Примечан	ия. ¹⁾ – Продук	г с чистотой 85	-90%. ²⁾ – Продукт с чист	тотой 60%		

Строение синтезированных производных **558**, перечисленных в Таблице 37, было доказано на основе данных спектров ¹H, ¹³C ЯМР и МС, а молекулярная структура 5-(4нитрофенил)-2,8-дитиоксо-5,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,6(1*H*,3*H*)-диона **558а** была подтверждена при исследовании кристаллов солевого аддукта **558а** методом РСА (Рисунок 35).



Рисунок 35 – Молекулярная структура анионной и нейтральной форм **558а** в составе кристаллов аддукта диметиламмониевой соли соединения **558а**

По результатам наших исследований было показано, что трифторуксусный ангидрид является наилучшим циклизующим агентом при синтезе производных 558. Тем не менее, альтернативный метод циклизации бис-(пиримидин-5-ил)метанов 557 с помощью хлорокиси фосфора оказался также весьма полезен, так как он открывал путь к синтезу 2хлорзамещенных производных в ряду трициклических пиранопиримидиновых систем. Как мы установили, замыкание пиранового цикла в условиях кипячения исходных субстратов 557 с хлорокисью фосфора сопровождалось частичным или полным хлорированием 2тиокарбонильных групп. Например, из субстрата 557а в этих условиях образовывалась смесь, содержащая 2,8'-дитиол 558a, 2-гидрокси-8'-тиолпроизводное 558 (X'=OH, X''=SH) и 2,8-дихлорпроизводное 558g (Таблица 37), а также высокомолекулярные продукты неустановленного строения. После оптимизации условий этой реакции нам удалось с умеренным выходом выделить 2,8-дихлор-5-(4-нитрофенил)-5,7-дигидро-4Н-пиримидо[5',4':5,6]пирано-[2,3-*d*]пиримидин-4,6(3*H*)-дион **558**g. Это соединение проявило активность против вируса иммунодефицита человека: в экспериментах *in vitro* оно в концентрации 10-20 мкг/мл защищало клетки, при уровне токсичности 200 мкг/мл. В работе [266], было установлено, что соединение 558g. тестированное под шифром V-165, является селективным ингибитором интегразы всех типов ВИЧ, включая лекарственно устойчивые штаммы (следует отметить, что в данной публикации была указана неверная структура активного вещества). Как известно, препараты с таким механизмом действия относятся к наиболее перспективным противовирусным средствам, поэтому соединение 558g вызвало большой интерес. Но до настоящего времени соединение **558g** и его аналоги – 2-галогенированные производные трициклических пиранопиримидинов остаются крайне труднодоступными, что делает разработку эффективных подходов к их синтезу особо актуальной задачей.

Еще один интересный пример образования новой пиранопиримидиновой системы (562) был обнаружен нами при изучении взаимодействия 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с с 2-(диметиламино)хинолин-3-карбальдегидом 559, рассмотренный ниже На первой стадии реакции кислоты 1c с альдегидом 559 (при $R=R^1=Me$) была получена 1,3-диметил-5-{[2-(диметиламино)хинолин-3-ил]метилиден}барбитуровая кислота **560**. Реакции 5арилиденбарбитуратов аналогичного строения (560) мы уже рассматривали в разделах 2.1.1 и 2.1.2, однако в случае, когда диалкиламиногруппа содержала вторичный алкил (Схема 136), или являлась циклоалкиламиногруппой (Схема 146), такие соединения изомеризовались по механизму гидридного сдвига. Диметиламиногруппа как донор гидрид-иона была менее активна, поэтому реакция производного 559 (при R=R¹=Me) протекала по другому направлению, показанному на Схеме 189. Нагревание диметиламинохинолинового альдегида 559 с избытком кислоты 1с приводило к соединению 560, которое далее присоединяло вторую молекулу 1с, образуя промежуточное бис-производное 561. Этот интермедиат 561, обладающий, очевидно, цвиттер-ионным строением, без выделения циклизовался в тетрациклическую систему 562 с элиминированием диметиламина.



Схема 189 – Опе-рот синтез соединения 562 из кислоты 1с и альдегида 559

Выход конечного продукта 562 в условиях *one-pot* реакции кислоты 1с с альдегидом 559 составлял 82%.

Описанная на Схеме 189 реакция имеет отношение к ранее рассмотренным в настоящей работе реакциям алкилирования барбитуровых кислот алифатическими аминами (см. раздел 2.2.1.1). Отличие состоит лишь в том, что нуклеофильное замещение диметиламиногруппы на Схеме 189 происходило внутримолекулярно, а алкилирование барбитурат-аниона происходило не по углероду, а по атому кислорода. В настоящей работе данная реакция была осуществлена всего лишь на одном примере, но ее возможности, очевидно, могут быть расширены за счет доступного разнообразия исходных метилен-активных соединений и *орто*диметиламинопроизводных гетероароматических альдегидов.

Еще одним интересным и важным в практическом отношении направлением в химии барбитуровых кислот являются реакции диенового синтеза (см. обзор лит., Схемы 83). 5-Илиденпроизводные барбитуровой кислоты, содержащие активную диеновую тетраду $O=C^6-C^5=C^7$, способны присоединять диенофилы по механизму реакции Дильса-Альдера, образуя соответствующие пиранопиримидиновые системы. К сожалению, наиболее реакционноспособные субстраты, такие как алифатические 5-алкилидензамещенные барбитураты, слишком неустойчивы и склонны к аутоконденсациям, что делает их мало пригодными для использования в реакциях бимолекулярного циклоприсоединения. Но если диеновая система и диенофил находятся в одной молекуле, то внутримолекулярная циклизация вполне осуществима.

Из литературы известны стереоселективные циклизации, обнаруженные L.F. Tietze, которые протекали в условиях конденсации 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1c** с непредельными альдегидами (см. обзор лит., Схемы 95 и 96). Таким путем был синтезирован ряд

три- и тетрациклических пиранопиримидиновых систем ангулярного строения, весьма привлекательных для фармакологического скрининга [271-279]. Так, взаимодействие кислоты 1с с природным альдегидом цитронеллалем 563 стало классическим примером стереонаправленного синтеза гетероаналога каннабиноидных веществ – системы с 1*H*-изохромено[3,4*d*]пиримидин-1,3(2*H*)-дионовым скелетом 264 [385] (см. обзор лит., Схема 95).

Однако, несмотря на превосходные работы L.F. Tietze, данное направление в целом нельзя назвать хорошо проработанным. Насколько известно, все опубликованные примеры реакций диенового синтеза в ряду барбитуровых кислот ограничивались использованием 1,3диметилбарбитуровой кислоты **1c**, тогда как незамещенная кислота **1a** и ее производные остались не исследованными. Конечно, кислота **1c** являлась удобной моделью для отработки реакций, что связано с ее хорошей растворимостью, химической стабильностью и малой вероятностью побочных процессов, но получаемые на ее основе вещества имели узкий спектр структурного разнообразия, а наличие N-метильных групп, не характерное для природных систем, снижало их фармакологическую привлекательность.

Мы изучили взаимодействие барбитуровой кислоты **1***a* с цитронеллалем **563** и синтезировали трициклическое производное 1*H*-изохромено[3,4-*d*]пиримидин-1,3(2*H*)-диона **565***a*, которое образовывалось в результате реакции циклоприсоединения в интермедиате **564** (Схема 190).



Схема 190 – Конденсация барбитуровых кислот с цитронеллвлем 563 и цитралем 566

Циклоконденсация кислоты **1a** с цитронеллалем **563** гладко протекала в водном растворе уксусной кислоты (75%) при 40 °С. Интермедиат **564** при этом не выделялся, циклизуясь *in situ* в конечный трициклический продукт **565a**. Пространственная структура полученного ($6aS^*,9S^*,10aS^*$)-6,6,9-триметил-4,6,6а,7,8,9,10,10а-октагидро-1*H*-изохромено[3,4-*d*]пиримидин-1,3(2*H*)-диона **565a** была установлена на основе двумерных спектров ¹Н ЯМР. Учитывая, что мы использовали рацемический цитронеллаль, полученные нами трициклические продукты **565а,b** также представляли собой рацематы, общий выход составлял 75-80% от теории, а диастереомерная чистота была не менее 97% (Таблица 38).

Исходные	Услови	я реакц	ии	Продукт,	Х	Соотношение изомеров		
вещества	Растворитель	T, °C	Время, ч	N⁰		Син, %	Анти, %	
1a + 563	AcOH/H ₂ O 3/1	40	0.5	565a	0	< 3	> 97	
1h + 563	AcOH/H ₂ O 3/1	40	0.5	565b	S	< 3	> 97	
1a + 566	AcOH	115	1.0	568a	0	37	63	
1h + 566	AcOH	40	24	568b	S	35	65	

Таблица 38 – Трициклические 1*Н*-изохромено[3,4-*d*]пиримидин-1,3(2*H*)-дионы **565** и **568**, полученные по Схеме 190

Также нам впервые удалось осуществить циклоконденсации барбитуровой **1a** и 2тиобарбитуровой **1h** кислот с другим природным альдегидом – цитралем **566**, и синтезировать таким путем новые гетероаналоги каннабиноидов – 6,6,9-триметил-4,6,6а,7,8,10агексагидро-1*H*-изохромено[3,4-*d*]пиримидин-1,3(2*H*)-дион **568a** и его 2-тиоаналог **568b** (Схема 190). Цитраль образовывал с кислотами **1a,h** промежуточные алкилиденпроизводные **567а,b**, которые были менее реакционоспособными и циклизовались не столь стереоспецифично, как их аналог **564**. Получаемые при этом трициклические соединения – **568a** и его 2тиоаналог **568b** образовывались в виде смесей диастереомеров с *анти*- (6a*S**,10*aS**) и син-(6*aS**,10*aR**) конфигурациями, где *анти*-изомеры были доминирующими. Относительное содержание диастереомеров устанавливалось по данным спектров ¹Н ЯМР (Таблица 38). Пример спектра ¹Н ЯМР смеси диастереомеров **568a** приведен на рисунке 36.



Рисунок 36 – Фрагмент спектра ¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) смеси *син*- (37%) и *анти*- (63%) изомеров соединения **568а**,

В спектре ¹Н ЯМР диастереомерной смеси продуктов **568a** присутствовал двойной набор сигналов, при этом значение константы спин-спинового взаимодействия протонов с *анmu*-ориентацией при асимметрических центрах было J 11.0 Гц, а у соответствующих протонов с *син*-ориентацией J 5.0 Гц, что позволяло различать данные изомеры.

Конденсацией 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** с цитралем **566** была синтезировано трициклическое соединение **568b**, которое, как и его кислородный аналог **568a**, образовывалось в виде смеси двух диастереомеров, где доминировал изомер с *анти*-ориентацией протонов при асимметрических атомах углерода (Таблица 38).

Диастереомеры производных **568а,b**, благодаря различиям физико-химических свойств, легко разделялись путем кристаллизации, что позволяло нарабатывать диастереомерно чистые продукты **568а,b** в препаративных количествах. Использование таких соединений в качестве комбинаторных скаффолдов открывает возможности для синтеза новых производных с привлекательными биологическими свойствами (Схема 191).



Схема 191 – Синтез соединения 569 – 1,3-диазааналога тетрагидроканнабинола

Так, алкилированием *анти*-изомера соединения **568b**, нами было получен (6a*S**,10a*S**)-3-(*н*-гексилсульфанил)-6,6,9-триметил-2,6,6а,7,8,10а-гексагидроо-1*H*-изохромено-[3,4-*d*]пиримидин-1-он **569** с диастереомерной чистотой 95% (Схема 191), пространственная структура которого аналогична природному тетрагидроканнабинолу **265** (см. Главу 1, Схема 95). Соединения типа **569** представляются перспективными для изучения антиаллергической, анальгетической и психотропной активности.

Способность к реакциям диенового синтеза обнаруживают также И 5арилиденбарбитуровые кислоты, содержащие заместитель непредельного характера в ортоположении фенильного кольца. Ранее описали циклизацию 5-(2-ΜЫ уже аллилоксибензилиден)барбитуровых кислот, приводящую к образованию ангулярной тетрациклической пиранопиримидиновой системы 475 (см. раздел 2.1.6, Схема 165). К этому же типу реакций относится термически инициируемая циклизация 5(2пропаргилоксибензилиден)барбитуровой кислоты 571, из которой нами был получен тетра-9,10-бензо-4,10а-дигидро-1*H*,6*H*-пирано[4',3':4,5]пирано[2,3циклический продукт *d*]пиримидин-1,3(2*H*)-дион **572** (Схема 192).



Схема 192 – Синтез тетрациклического производного 572

5-Арилиденпроизводное **571** было значительно более устойчиво, чем его рассмотренные выше небензоидные аналоги **568а,b**, поэтому циклизация данного субстрата, изображенная на Схеме 192, инициировалась в более жестких условиях. Тем не менее, целевой продукт **572** получался с хорошим выходом (90%) при нагревании субстрата **571** в растворе диметилацетамида (160 °C), или без растворителя при 200 °C.

Внутримолекулярная реакции Дильса-Альдера в ряду ацетилензамещенных 5арилиденбарбитуровых кислот, впервые осуществленная нами в 2003 г., была ограничена одним примером (Схема 192), однако не вызывает сомнений, что подобным путем могут быть получены другие производные тетрациклической системы **572**. Отметим, что в более поздней работе (Khoshkholgh 2008 г. [280]), была описана аналогичная реакция с участием 1,3диметилзамещенных субстратов типа **571**, циклизацию которых в соответствующие тетрациклические производные проводили в условиях катализа однойодистой медью, что позволило снизить температуру реакции до 100 °С.

2.2.3 [5,6]-Аннелирование барбитуровых кислот азагетероциклами

Существует теоретическая возможность замыкания 1,2-диазиновых циклов путем циклоконденсации 5-функционализированных барбитуровых кислот с гидразинами. Тем не менее, на практике реализовать такую идею долгое время не удавалось из-за низкой реакционной способности карбонильных групп в 2,4,6-триоксопиримидиновом фрагменте (Схема 193).



Например, 5-ацилбарбитуровые кислоты **513** и 5-арилиденбарбитуровые кислоты **531** охотно взаимодействовали с гидразином, образуя соответствующие производные **573** и **574**, но циклизации при этом не происходило, даже в самых жестких условиях. В первом случае циклизации препятствовала конформационная несовместимость СО- и NH₂-групп из-за наличия в производных **573** исключительно прочной внутримолекулярной водородной связи [30], а во втором – очевидно, из-за образования устойчивой цвиттер-ионной системы **574**, в которой карбонильные группы были дезактивированы в следствие ионизации (Схема 193).

Аналогичная ситуация наблюдалась и в случае 5-фенацилбарбитуровых кислот **523** (Схема 194), которые напрямую не давали продуктов циклоконденсации с гидразином или алкилгидразинами. Вероятно, это объяснялось высокой кислотностью производных **523** (рКа 3.90), которые при конденсации с гидразином по экзоциклической СО-группе образовывали продукты цвиттер-ионного строения **575**, где β-дикарбонильный фрагмент был дезактивирован из-за ионизации. Дальнейшее нагревание реакционной смеси приводило к разложению без циклизации. Снижение рН также не давало результата, так как кислотная среда возвращала карбонильную форму β-ДКС, но дезактивировала гидразиновый компонент.

Нам удалось осуществить циклизацию соединений **523** после превращения их в соответствующие 6-метоксипроизводные **575**. Для этого исходные кислоты **523** метилировали диазометаном, а полученные 6-метоксипроизводные **575** обрабатывали гидразином в спирте, что приводило к замыканию пиридазинового цикла и образованию оригинальной бициклической системы **577** (Схема 194).



Схема 194 – Синтез производных 6,8-диметил-3-фенил-4,8-дигидропиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(1*H*,6*H*)-диона 578

Реакция, очевидно, протекала через образование промежуточного гидразона **577**, в котором метилированный β-дикарбонильный фрагмент являлся подходящей мишенью для внутримолекулярной нуклеофильной атаки. Интермедиат **577** циклизовался в конечное производное **578**, элиминируя метанол *in situ* при комнатной температуре. Выход реакции на стадии циклизации составлял 60%, а на стадии метилирования – 90% (Схема 194). Синтезированные таким способом производные 6,8-диметил-3-фенил-4,8дигидропиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(1*H*,6*H*)-диона **578а,b** могут рассматриваться как 4деазааналоги природного антибиотика токсофлавина **29** (см. Введение, Схема 6), что делает их интересными объектами для биоскрининга.

Другая оригинальная бициклическая пиримидо[4,5-*c*]пиридазиновая система **581** была синтезирована нами путем циклоконденсации 5-этил-5-фенацилбарбитуровой кислоты **579** с 1.5-кратным количеством гидразина в метаноле (Схема 195).



Схема 195 – Циклоконденсация 5-этил-5-фенацилбарбитуровой кислоты 579 с гидразином

На промежуточной стадии образовывался, по-видимому, гидразон **580**, который в течении 30 суток в мягких условиях циклизовался в конечный 4*a*-этил-3-фенил-4,8дигидропиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(4а*H*,6*H*)-дион **581**. Реакцию проводили при температуре не выше 40 °C, так как конечный продукт был неустойчив к воздействию гидразина и легко разрушался с образованием многокомпонентных смесей. Выход бициклического производного **581** составлял около 50% от теории.

Описанные на Схемах 194 и 195 циклизации с образованием производных пиримидо[4,5-*c*]пиридазина **578а,b** и **581**, открывают интересное новое направление в химии барбитуровых кислот. Данные примеры свидетельствуют о возможности использования бинуклеофилов для аннелирования барбитуровых кислот, имеющих карбонилсодержащий заместитель в положении 5. Дальнейшая разработка этого направления выглядит весьма перспективной для поиска новых гетероциклов с привлекательными биологическими свойствами.

Структурные особенности барбитуровых кислот делают их удобными синтонами для получения гетероциклов бензо[g]птеридин-2,4(1H,3H)-дионового ряда – производных аллоксазина и изоаллоксазина (см. обзор лит., Схемы 61-64). Эти трициклические системы лежат в основе молекул рибофлавина и других природных соединений флавиновой группы **182** (Схема 62). Флавины играют важную биологическую роль, например, они регулируют окислительно-восстановительные процессы в организме, транспорт водорода в дыхательных цепочках, участвуют в реакциях дегидрирования, связывают ионы металлов, играя роль кофакторов, обеспечивающих деятельность ряда ферментов [386].

Из литературы известно несколько подходов к синтезу аллоксазинов, из которых наиболее распространенным является метод В. Kuhling, основанный на конденсации 5оксобарбитуровых кислот (аллоксанов **15**) с *орто*-фенилендиаминами [161].

Мы предложили новые подходы к синтезу аллоксазинов, что позволило расширить круг производных этой приоритетной гетероциклической системы. Один из общих подходов

был разработан нами на основе циклизации 5-нитрозо-1,3-диметил-6-ариламиноурацилов **583**, образующихся *in situ* при нитрозировании соответствующих 6-анилиноурацилов **582**. 1,3-Диметил-6-хлорурацил **80**, полученный из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** по стандартной методике, обрабатывали соответствующим анилином, получая производное 1,3-диметил-6-ариламиноурацила **582**. (Схема 196).



Схема 196 – Новый путь синетза производных аллоксазина 584-586

Дальнейшее нитрозирование соединений **582** нитритом натрия в уксусной кислоте приводило к 5-нитрозопроизводным **583**, которые при комнатной температуре самопроизвольно циклизовались в соответствующие 1,3-диметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы (1,3-диметилаллоксазины) **584** с примесью 40-50% аллоксазин-5-*N*-оксидов **585**. Обработка полученной смеси цинком приводила к восстановлению *N*-оксидов **585** в соответствующие аллоксазины **584**. Аналогичным способом было синтезировано 8,9-бензоаннелированное производное аллоксазина **586**. Выход производных **584-586**, приведен в Таблице 39.

1 00011112		og nponozognom m		o : e o o, nonj i	•••••••••••••••••						
N⁰	Исход	ное вещество		Продукт реакции							
п/п	N⁰	Ar	N⁰	R	R^1	Выход, %					
1	582a	Ph	584a	Н	Н	85 ¹)					
2	582a	Ph	585a	Н	Н	35 ²⁾					
3	582b	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	584b	Me	Н	81 ¹⁾					
4	582b	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	585b	Me	Н	41 ²⁾					
5	582c	C ₆ H ₄ Me- <i>o</i>	584c	Н	Me	74 ¹⁾					
6	582d	C ₆ H ₄ (COOEt)-p	584d	Me	Н	32 ¹)					
7	582e	α-Нафтил	586	-	-	48 ¹⁾					
1	Примечание. 1	¹⁾ – После восстановле	ния реакционн	юй смеси цинком	1; ²⁾ – без восстан	новления					

Таблица 39 – Выход производных аллоксазина 584-586, полученных по Схеме 196

Следует отметить, что производные аллоксазина **584а-с** могут быть синтезированы по методу B.Kuhling [161], из 1,3-диметилаллоксана и соответствующих *орто*фенилендиаминов. Однако конденсация в случае несимметрично замещенных *орто*фенилендиаминов протекает не региоспецифично, и приводит к трудно разделимым смесям изомерных аллоксазинов. Напротив, разработанный нами метод позволяет селективно получать изомеры **584**, **586** с заданной структурой, что является несомненным преимуществом.

Среди известных подходов к получению аллоксазиновой системы заслуживает внимания реакция Пилоти (О. Piloty, 1904 г.) [170] – одностадийный синтез 8-аминопроизводных аллоксазина **187** из 5-оксиминобарбитуровой (виолуровой) кислоты **13a** и *мета*фенилендиаминов (см. обзор лит., Схема 64). Интересно, что 8-аминоаллоксазины представляют отдельную ветвь среди природных веществ флавиновой группы. Например, розеофлавин (10-рибитил-7-метил-8-диметиламиноизоаллоксазин) – природный пигмент, продуцируемый *Streptomyces davawensis*, является антиметаболитом рибофлавина, обладает антимикробными свойствами и используется в качестве биохимического зонда при изучении работы ряда ферментов и белков [387].

Реакция Пилоти, приводящая к производным и аналогам этой привлекательной гетероциклической системы, долгое время осталась практически не исследованной. Ее возможности были продемонстрированы всего на трех примерах, а механизм в литературе не обсуждался.

В настоящей работе мы подробно исследовали р. Пилоти, что позволило существенно расширить ее практические возможности. В результате было установлено, что не только кислоты **13а,с** (R=H или Me, X=O), но и ее N-алкилпроизводные и 2-тиоаналоги, реагируют с м-фенилендиаминами **587**, образуя соответствующие аминоаллоксазины **589** (Схема 197).



Схема 197 - Синтез 8-аминоаллоксазинов по реакции Пилоти

Гипотетический механизм реакции Пилоти, изображенный на Схеме 197, включает в себя две последовательных стадии – электрофильную атаку и внутримолекулярную конденсацию. Здесь особенно неожиданной является первая стадия, где виолуровая кислота выступает в качестве электрофила. Для оксимов других структурных классов, даже наиболее близких к производным **13** (например таких, как пиримидин-4,6-дион-5-оксимы), подобные реакции не известны. Возможно, что виолуровые кислоты – единственная группа электрофильных реагентов, вступающих в р. Пилоти.

Электрофильные свойства виолуровых кислот можно объяснить сильным электроноакцепторным эффектом пиримидин-2,4,6-дионового фрагмента, сопряженного с оксиминогруппой. За счет этого эффекта экзоциклический атом азота в производных 13 приобретал электрофильные свойства, достаточные для того, чтобы атаковать активированную ароматическую систему. Электрофильной частицей в реакции Пилоти, по-видимому, являлся таутомерный катион виолуровой кислоты $[13^+]$, *in situ* атаковавшей ароматическое ядро *м*фенилендиамина **587** с образованием интермедиата **588**, дальнейшая циклизация которого в конечную аллоксазиновую систему **589** была уже вполне очевидной. Виолуровые кислоты можно было классифицировать как очень слабые электрофилы, способные атаковать лишь самые активные ароматические системы, такие как *м*-фенилендиамин и его алкилпроизводные. Если в *м*-фенилендиаминовую систему вводили электроноакцепторный заместитель (галоген, ацильную группу и т.п.), то р. Пилоти либо не протекала совсем, либо давала крайне низкий выход продукта **589**.

Реакции виолуровых кислот **13** с *м*-фенилендиаминами **587** успешно протекали водноорганических растворах в диапазоне pH 2-8, а также в растворах уксусной кислоты, ДМФА, или даже без растворителя. Наиболее удобным было проводить синтез аллоксазинов в водноспиртовых растворах при 60-80 °С, где реакция завершалась за 5-10 мин и давала хорошие выходы целевых продуктов **589** (Таблица 40).

№ п/п	Х	R	\mathbb{R}^1	\mathbb{R}^2	\mathbb{R}^3	Продукт, №	Выход, %
1	0	Н	Н	Н	Н	589a	81
2	0	Н	Н	Н	CH ₃	589b	85
3	0	Н	CH ₃	Н	Н	589c	80
4	0	CH ₃	Н	Н	Н	589d	78
5	0	CH ₃	Н	Н	CH ₃	589e	69
6	0	CH ₃	CH ₃	Н	Н	589f	85
7	0	CH ₃	Н	CH ₃	Н	589g	90
8	0	CH ₃	Et	Н	Н	589h	65
9	0	С ₆ Н ₁₁ -цикло	Н	CH ₃	Н	589i	70
10	S	Н	Н	Н	Н	589j	70
11	S	Н	Н	CH ₃	Н	589k	71

Таблица 40 – Выход производных 8-аминоаллоксазина **589** из виолуровых кислот **13** и *м*-фенилендиаминов **587** по Схеме 197

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос о региоселективности реакции Пилоти. В случае, когда в реакцию вступали несимметрично замещенные N-алкилвиолуровые кислоты 13, было возможно образование двух изомерных аллоксазинов 589 – N^1 - и N^3 -замещенных производных (Схема 198).



Схема 198 – Региоселективность реакции Пилоти

Мы установили, что в качестве главного продукта всегда образовывался изомер, замещенный по атому азота N^3 (**589**-H N^1). Структура доминирующих изомеров была установлена на основе анализа комплекса данных ¹Н и ¹³С ЯМР (Таблица 41).

Таблица 41 – Данные спектров ¹³С ЯМР 3-метил-8-аминоаллоксазина **589m** и его К-соли

	$Me \underbrace{N_{c}}_{l_{3}} C \underbrace{C_{c}^{4}}_{l_{1}} N \underbrace{C_{c}^{5}}_{l_{1}} C \underbrace{C_{c}^{7}}_{l_{8}} C \underbrace{C_{c}^{7}}_{l_{8}} N \underbrace{C_{c}^{2}}_{l_{1}} C \underbrace{C_{c}^{9}}_{l_{1}} N \underbrace{C_{c}^{9}}_{l_{1}} $												
$\begin{array}{cccc} O^{\prime} & N^{\prime} & O^{\prime} & NH_{2} \\ \downarrow & & & \\ X & & \mathbf{589m} & \mathrm{X=H, K} \end{array}$													
Форма ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ в ДМСО-d ₆ , б, м.д.													
	C ¹	C^2	C^3	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰			
X = H	145.9	150.8	161.1	123.6	154,0	130.6	130.2	135.4	102.4	145.4			
X = K	152.1	156.9	164.1	126.6	155.9	130.2	127.0	133.6	103.0	147.8			
Δ δ, м.д.	+6.2	+6.1	+3.0	+3,0	+1,9	-0,4	-3,2	-1.8	+0.6	+2,4			
<i>Прим</i> Δδ – форми	<i>ечание</i> . Величина ы к калие	а изменен вой соли	ния хими (Δδ = δ(C	ческого С _і ^{X=K}) - б	сдвига б(C _i ^{X=H})	атома	¹³ С при	переходе	от нейт	гральной			

Окончательный вывод о регионаправленности реакции Пилоти был сделан на основе сравнения спектров ¹³С ЯМР чистого 3-метил-8-аминоаллоксазина **589m** и его калиевой соли. Как видно из данных, приведенных в Таблице 41, замена атома водорода на калий при атоме азота N¹ приводила к изменениям в спектре ¹³С ЯМР, причем сильнее всего смещались сигналы ядер углерода C¹ и C², соседних с анионным центром, что однозначно подтверждало структуру главного изомера производного **589m**.

Региоселективность реакции Пилоти в значительной степени зависела от структуры заместителя R при циклическом атоме азота виолуровых кислот **13**. Среди изученных субстратов наименее селективно реагировала 1-метилвиолуровая кислота **13** (R=Me), взаимодействие которой с *м*-фенилендиамином приводило к смеси изомерных *N*-метил-8аминоаллоксазинов **589m** в соотношении 2.2:1. (Таблица 42).

N⁰	R	R^1	R^2	Продукт,	Общий	Соотношение	изомеров, %
п/п				N⁰	выход, %	N ³ -алкил	N ¹ -алкил
1	Me	Н	Н	589m	73	70	30
2	Me	Н	Me	589n	71	74	26
3	Me	Me	Н	5890	75	75	25
4	CH ₂ CH=CH ₂	Н	Н	589p	71	78	22
5	<i>n</i> -Bu	Н	Н	589q	65	80	20
6	<i>n</i> -Hex	Н	Н	589r	67	83	17
7	<i>n</i> -Hex	Н	Me	589s	74	90	10
8	CH ₂ Ph	Н	Н	589t	59	90	10
9	CH ₂ Ph	Н	Me	589u	65	95	5
10	cyclo-Hex	Н	Н	589v	60	97	3
11	cyclo-Hex	Н	Me	589w	70	>99	<1
12	<i>t</i> -Bu	Н	Me	589x	71	>99	<1
13	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂	Н	Me	589y	56	93	7

Таблица 42 – Выход и изомерное соотношение *N*-алкил-8-аминоаллоксазинов **589**, полученных по Схеме 198

Как видно из данных, приведенных в Таблице 42, региоселективность реакции Пилоти повышалась с увеличением стерического объема заместителя при атоме азота. Наиболее селективно реагировали 1-циклогексил- и *t*-бутилвиолуровая кислоты, приводя к практически чистым 3-алкилзамещенным изомерам **589v-y**. В остальных случаях, хотя региоселективность была ниже, разделение изомерных аллоксазинов не представляло сложности. В случае производных **589p-u** для очистки доминирующего N³-замещенного изомера было достаточно однократной перекристаллизации, а в случае R=Me изомеры **589m-o** выделяли через малорастворимую калиевую соль.

Таким образом, реакция Пилоти открывает новые возможности для синтеза труднодоступных производных 8-аминоаллоксазинового ряда, а также их 2-тиоаналогов. Производные **589**, являющиеся структурными аналогами флавинов, представляют значительный интерес как биологически активные молекулы, а также как флуоресцентные реагенты и маркеры для биохимических исследований.

Нами был разработан новый подход к синтезу еще одной трициклической деазафлавиновой системы, также родственной природным флавинам. Конденсацией 1,3диметилбарбитуровой кислоты 1c с 2-нитробензальдегидом и восстановлением 5бензилиденпроизводного 501i боргидридом натрия получалась 5-(2-нитробензил)-1,3диметилбарбитуровая кислота 502i, которая в условиях последующего восстановления цинком самопроизвольно циклизовалась в 51,3-диметил-5,10-дигидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-2,4(1*H*,3*H*)-дион 591 (1,3-диметил-5,10-дигидро-5-деазафлавин) (Схема 199).



Схема 199- Синтез 1,3-диметил-5,10-дигидро-5-деазафлавина 174

Промежуточное аминопроизводное **590** не выделялось. Выход на стадии циклизации составлял 90%, но при этом, кроме основного вещества **591**, образовывалось 10-15% производного **592**, которое являлось, очевидно, продуктом окисления первого. Примеси окисленного продукта **592** обнаруживались также и после очистки соединения **591**, что могло быть связано с его окислением кислородом воздуха, либо с самопроизвольной ароматизацией.

2.3 Аннелирование барбитуровых кислот через атомы азота N^1 и углерода C^6

Как уже неоднократно отмечалось ранее (см. обзор лит., раздел 1.3.5), 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, существует возможность циклизации барбитуровых кислот в пиримидо[6,1-*c*]-аннелированные системы через соответствующие промежуточные производные пиримидина, содержащие 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 **594а,b** из барбитуровой кислоты **1а**. На первой стадии кислоту **1а** метилировали по атому кислорода O⁶ метанолом в присутствии трифторида бора, получая с 80 %-ным выходом 6-метоксиурацил **66**. Далее, 6-метоксиурацил **66** алкилировали галоидацетофенонами в присутствии щелочи. Реакция селективно протекала по атому N¹, приводя к образованию 1-фенацил-6-метоксиурацилов **593а,b** с выходом 70-75 %. На третьей стадии производные **593а,b** обрабатывали гидразином гидратом в спирте. При этом протекающая конденсация гидразина по кетогруппе сопровождалась внутримолекулярным замещением 6-метоксигруппы, что приводило к циклизации и образованию 3фенил-4*H*-пиримидо[6,1-*c*][1,2,4]триазин-6,8(1*H*,7*H*)-диона **594а** или его метоксипроизводного **594b** с выходом 60%. (Схема 200). Бициклические системы типа **594** ранее не были описаны.



Схема 200 – Синтез производных 4Н-пиримидо[6,1-с][1,2,4]триазина 594

В обзоре литератеры (раздел 1.3.5) мы рассматривали известные примеры синтеза пиримидо[6,1-*c*]-аннелированных систем из 1-замещенных барбитуровых кислот, получаемых в свою очередь из первичных аминов через соответствующие мочевины. Из наиболее интересных направлений в этой области следует назвать циклизацию 1-(2-арилэтил)барбитуровых кислот **324** под действием хлорокиси фосфора, обнаруженную F.Kienzle и соавт. [305] (Схема 201).



Схема 201 – Синтез производных 6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-она 326 и 599

Этим способом были синтезированы ангулярные трициклические гетероциклы – 2хлор-6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-оны **326** и их аналоги (см. Главу 1, Схема 120). В настоящей работе мы продолжили изучение этой интересной реакции и применили ее для синтеза новых аналогов в ряду трициклических 4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-онов.

По своей химической сути, циклизация 1-(3,4-диметоксифенилэтил)барбитуровой кислоты **324a** представляет собой частный вариант синтеза 3,4-дигидроизохинолинов по Бишлеру-Напиральскому, но структура электрофильной частицы в данном случае была не вполне понятна. Мы предположили, что механизм циклизации кислоты **324a** включал следующие стадии, изображенные ниже на Схеме 201.

Как известно, 1-замещенные барбитуровые кислоты под действием хлорокиси фосфора селективно хлорируются по карбонильной группе в положении 4 пиримимдинового цикла [155]. В соответствии с этим, на первой стадии реакции из кислоты **324a** образовывался 1-(3,4-диметоксифенилэтил)-4-хлорурацил **595**. Дальнейшее хлорирование этого продукта приводило к 4,6-дихлорпроизводному пиримидина **596**, которое, очевидно, и являлось непосредственно субстратом при формировании аннелированной трициклической системы. Циклизация, протекавшая по механизму электрофильного замещения, вероятно, инициировалась через карбкатионный интермедиат **597**, образующийся при протонировании производного **596**. При этом получалось дихлорпроизводное аннелированного 1,2,3,4-тетра-гидроизохинолина **598**, которое было предпоследним звеном в данной цепочке превращений. На заключительной стадии, дихлорпроизводное **598** отщепляло HCl и превращалось в конечные продукты – соединения **326** или **599**, в зависимости от условий гидролиза реакционной смеси.

Интересно отметить, что промежуточное дихлорпроизводное **598** было достаточно стабильным – оно сохранялось в негидролизованной реакционной смеси, и выпадало в осадок после разложении хлорокиси фосфора водой. В случае, когда на последнем этапе синтеза водный гидролизат обрабатывали щелочью по методу F.Kienzle и соавт. [305], продуктом реакции был 2-хлор-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-он **326a**, а если гидролиз проводили в кислой среде, то нами было получено не описанное ранее 2-гидроксипроизводное **599** (Схема 201). Выходы конечных продуктов **326a** и **599** составляли 80-90%.

Соединения **326a** и **599** представляют интерес как фармакологически перспективные синтоны для комбинаторной химии. Так, в работе [305] соединение **326a** и его аналоги использовались в реакциях с вторичными аминами для синтеза аминопроизводных **327** (см. Главу 1, Схема 120). В настоящей работе мы синтезировали более 50 новых аминопроизводных трициклической 6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-оновой системы **600** из соединения **326a** путем замещения активного атома хлора на аминогруппу. Аналогично были получены 2-*O*-алкилпроизводные **601**, путем обработки соединения **326a** спиртами или фенолами в присутствии поташа (Схема 202).



Схема 202-Комбинаторные синтезы на основе хлорпроизводного 326а

Производные **601**, выборочно перечисленные на Схеме 202, представляют новую, в фармакологическом отношении еще не исследованную группу соединений 6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-онового ряда.

Аналогичный подход был использован нами для получения производных 4,5-дигидро-7*H*-тиено[2',3':3,4]пиридо[1,2-*c*]пиримидин-7-она **603а-с**. Эти трициклические соединения были синтезированы с выходом 60-70 % из 1-(2-тиофен-2-илэтил)барбитуровой кислоты **602** путем ее нагревания с хлорокисью фосфора, и последующим гидролизом (в случае соединений **603а,b**), или метанолизом (в случае соединения **603с**) (Схема 203).





В заключение данного раздела можно отметить, что возможности использования 1арилалкилбарбитуровых кислот в синтезе [1,2-*c*]-аннелированных пиримидинов, очевидно, не ограничиваются представленными примерами, и дальнейшие исследования в позволят расширить круг этих интересных гетероциклических систем.

2.4. Аннелирование барбитуровых кислот серусодержащими гетероциклами через атомы азота N^1 и углерода C^2 .

2.4.1 Алкилирование 2-тиобарбитуровых кислот ω-дигалогеналканами. Синтез и реакции тиазоло[3,2-*a*]пиримидиновых и пиримидо[2,1-*b*]тиазиновых систем

В отличие от кислородных барбитуровых кислот, их 2-тиоаналоги (2-тиобарбитуровые кислоты) гораздо более склонны к нуклеофильным реакциям в уреидном фрагменте N¹- (C²S)-N³ – за счет наличия высоко реакционноспособного атома серы. Это обстоятельство

позволило использовать 2-тиобарбитуровые кислоты (**1h** и др.) для синтеза 2сульфанилпроизводных пиримидина и, в том числе, систем с аннелированным серусодержащим гетероциклом.

Алкилирование 2-тиобарбитуровой кислоты 1h бифункциональными алкилгалогенидами, такими как 1,3-дибромэтан или 1,3-дибромпропан, может приводить к замыканию серусодержащих гетероциклов, при условии протекания реакции по атомам серы и азота. Но эта, казалось бы очевидная реакция, имеет свои особенности, о которых будет сказано ниже. Ранее, в работах Г.В. Капустиной [54] и В.И. Слесарева [31], на примере метилирования 2тиобарбитуровой кислоты 1h диметилсульфатом, было установлено, что результат реакции зависит от ионной формы субстрата, которая в свою очередь определяется pH раствора. На первом этапе метилирование кислоты 1h протекало однозначно по атому серы (Схема 204). Дальнейшее метилирование 2-метилтиобарбитуровой кислоты 50 протекало, в зависимости от pH, по атому кислорода (при pH 8), либо азота (при pH 12). Моноанионная форма [50]⁻¹ (МА), существующая при рН 8, метилировалась по атому кислорода с образованием соединения 605. При рН 12 кислота 50 переходила в дианионную форму [50]⁻² (DA), которая метилировалась по атому азота, образуя N-метилпроизводное 604. Такие различия были связаны с тем, что в моноанионе [50]⁻¹ (MA) отрицательный заряд распределялся только по атомам кислорода и углерода β-дикарбонильного фрагмента, а атомы азота не участвовали в делокализации и не проявляли нуклеофильных свойств.



Схема 204 – Алкилирование анионов 2-тиобарбитуровой кислоты 1h диметилсульфатом

В случае дианиона **[50]**⁻² (DA), отрицательный заряд распространялся по всей пиримидиновой системе, и при этом атом азота становился наиболее активным нуклеофильным центром (Схема 204). Аналогичные закономерности имели место и при взаимодействии 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** бифункциональными алкилгалогенидами (Схема 205).



Схема 205 – Синтез 7-гидрокси-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она 608а

Алкилирование кислоты **1h** 1,2-дибромэтаном в присутствии двух эквивалентов щелочи приводило к промежуточному 2-алкилтиопроизводному **606**, которое в этих условиях (pH 8) ионизовалось до моноаниона [**606**]⁻¹ (MA), где атом азота, как нуклеофил, был не активен. В результате, вместо циклизации, производное **606** вступало в межмолекулярные реакции с образованием продуктов сшивки, например **607** (Схема 205). В другом случае, когда эту же реакцию проводили в присутствии тройного количества щелочи, промежуточное соединение **606** переходило в дианионную форму (DA) и успешно циклизовалось по активному атому азота с образованием оригинальной бициклической системы 7-гидрокси-2,3-дигидро-*5H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-она **608a** (Схема 205).

По такой же методике, с использованием тройного количества щелочи, кислоту **1h** алкилировали 1-хлор-3-бромпропаном, получая 8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1*b*][1,3]тиазин-6-он **609a** – производное другой оригинальной бициклической системы. Аналогично, из 5-замещенных 2-тиобарбитуровых кислот **610** и ω-галогеналканов впервые были синтезированы соответствующие производные пиримидина, аннелированные 5-членными (**608**) и 6-членными (**609**) серусодержащими гетероциклами (Схема 206).

Алкилированием кислот **610** эпихлоргидрином, проведенным также в условиях избытка щелочи, была синтезирована еще одна группа оригинальных гетероциклов – 3,8дигидрокси-7-алкил-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-оны **611а-е** (Схема 206). Бициклические СН-кислоты **608, 609** и **611**, существующие преимущественно в форме енолов, представляют собой новую группу циклических β-дикарбонильных систем. Структура и выход синтезированных производных выборочно приведены в Таблице 43.



Схема 206 – Синтез бициклических 537, 608-611 и трициклических 612 систем

Таблица	43 –	Выход	бициклических	производных	608,	609	И	611 ,	полученных	ИЗ	2-
тиобарбитуровых кислот 1h и 610 по Схеме 206											

N⁰	Исходный	Алкилирующий агент	Продукт реакции			
п/п	субстрат		N⁰	R	Выход, %	
1	1h	BrCH ₂ CH ₂ Br	608a	Н	54	
2	610a	BrCH ₂ CH ₂ Br	608b	Et	60	
3	610b	BrCH ₂ CH ₂ Br	608c	CH ₂ Ph	63	
4	610c	BrCH ₂ CH ₂ Br	608d	<i>n</i> -Hex	69	
5	610d	BrCH ₂ CH ₂ Br	608e	Cyclo-Hex	71	
6	1h	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	609a	Н	59	
7	610e	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	609b	<i>i</i> -Pr	70	
8	610f	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	609c	CH ₂ CH=CHPh	65	
9	610b	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	609d	CH ₂ Ph	74	
10	610g	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	609e	$CH_2C_6H_4$ -F(p)	74	
11	610d	Эпихлоргидрин	611a	Cyclo-Hex	63	
12	610c	Эпихлоргидрин	611b	<i>n</i> -Hex	60	
13	610b	Эпихлоргидрин	611c	CH ₂ Ph	55	
14	610f	Эпихлоргидрин	611d	CH ₂ CH=CHPh	61	
15	537c	ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br	612a		59	
16	537c	BrCH ₂ CH ₂ Br	612b	_	52	

Наличие активного β-дикарбонильного фрагмента позволяет использовать производные **608**, **609** в качестве синтонов для получения новых гетероциклических систем, перспективных для биоскрининга. Так, обработкой СН-кислот **609** хлорокисью фосфора были получены 6-хлорпроизводные **613**, из которых далее замещением хлора на амино- или алкоксигруппы получались соответствующие 6-алкокси- или 6-аминопроизводные **614** (Схема 207 и табл. 44).



Схема 207 – Модификации бициклической системы 609

Таблица 44 – Структура и выход бициклических производных **614**, полученных из соединений **609** через 6-хлорпроизводные **613** по Схеме 207

N⁰	Исходный субстрат		Реагент	Продукт реакции			
п/п	$\mathbb{N}_{\mathbb{Q}}$	R		$\mathbb{N}_{\underline{0}}$	Х	Выход, %	
1	613a	Н	MeOH	614a	OMe	80	
2	613b	<i>n</i> -Hex	MeOH	614b	OMe	82	
3	613a	Н	Et ₂ NH	614c	NEt ₂	91	
4	613a	Н	Me ₂ NH	614d	NMe ₂	85	
5	613c	Et	HNN-Et	614e	N_N-Et	75	
6	613d	CH ₂ Ph	HNO	614f	NO	79	

Еще ряд интересных гетероциклических систем был синтезирован нами из СН-кислот **608**, **609** и ароматических альдегидов. Конденсация бициклических СН-кислот **608**, **609** с большинством альдегидов протекала по схеме «2 + 1», приводя к образованию стабильных бис-производных **615** с выходом 80-90% (Схема 208).



Схема 208 – Синтез пентациклических систем 616

При обработке производных 615 трифторуксусным ангидридом замыкался пирановый
цикл и образовывались пентациклические системы 616 (Схема 208 и Таблица 45).
Таблица 45 – Выход пентациклических производных 616, полученных по Схеме 208

№ п/п	n	Ar	Продукт, №	Выход, %
1	2	Ph	616a	66
2	1	Ph	616b	43
3	2	4-Нитрофенил	616c	64
4	1	4-Нитрофенил	616d	55
5	2	4-Фторфенил	616e	54
6	1	4-Фторфенил	616f	50
7	2	4-Хлорфенил	616g	58
8	2	4-Бромфенил	616h	60

В отдельных случаях взаимодействие бициклических СН-кислот с ароматическими альдегидами протекала аномально. Например, конденсация 2,4,5-триметоксибензальдегида с двойным количеством кислоты **608a** привела к получению новой конденсированной системы **618** с выходом 71% (Схема 209). Реакция протекала в условиях сплавления при 150 °С, сопровождаясь элиминированием воды и метанола. Промежуточным продуктом в этой реакции было, очевидно, бис-производное **617**, которое вступало в неожиданную циклизацию путем внутримолекулярного замещения ароматической метоксигруппы.



Схема 209 – Циклизация производного 617 с замещением ароматической метоксигруппы

Еще более необычным образом протекала конденсация бициклических СН-кислот **608a**, **609a** с салициловыми альдегидами. Как мы обнаружили, при нагревании СН-кислот **608a** или **609a** с 2-гидроксибензальдегидами инициировался сложный многоступенчатый процесс, сопровождаемый окислительно-восстановительной реакцией (Схема 210).



Схема 210 – Конденсация СН-кислот 608а, 609а с салициловыми альдегидами

Вместо ожидаемого продукта Кнёвенагеля, одновременно образовывались два соединения –тетрациклическая система **619** и бициклическое производное **620**. Судя по изменению степени окисления карбонильного атома углерода С" (Схема 210), система **619** образовалась при участии окислительной реакции, а производное **620** – восстановительной. Наблюдаемый процесс, протекавший в *опе-роt* условиях, несмотря на свою сложность, успешно воспроизводился с разнообразными производными салицилового альдегида. Образующиеся соединения **619** и **620** легко выделялись из реакционной смеси благодаря различию кислотноосновных свойств, что позволяло синтезировать оба продукта с хорошим выходом (Таблица **46**).

№ п/п	n	R	\mathbb{R}^1	№ продуктов реакции, выход, %			Общий выход
				N⁰	619	620	619 + 620 , %
1	1	Н	Н	a	38	38	76
2	1	Н	Cl	b	41	40	81
3	1	Cl	Cl	c	43	43	86
4	1	Br	Br	d	44	43	87
5	1	Ι	Ι	e	36	36	72
6	1	OMe	Н	f	35	31	66
7	2	Cl	Cl	g	45	45	90
8	2	Н	Cl	h	42	41	83
9	2	Н	Br	i	42	42	84
10	2	Н	Н	j	40	40	80
11	2	Br	Br	k	44	44	88
12	2	Ι	Ι	1	39	35	84
13	2	Н	NO ₂	m	33	30	63
14	2	OMe	Н	n	36	32	68
15	2	Н	CH=O	0	33	Не выделен	33
16	2	Н	OCH ₂ Ph	р	30	Не выделен	30

Таблица 46. Продукты конденсации **619** и **620**, полученные из СН-кислот **608а**, **609а** и салициловых альдегидов по Схеме 210

По своему характеру, окислительно-восстановительная конденсация на Схеме 610 имела явное сходство с исследованной нами реакцией 2-алкилтиобарбитуровых кислот **546** с салициловыми альдегидами (см. раздел 2.2.2.1, Схема 186). Учитывая, что «окисленный» (**619**) и «восстановленный» (**620**) продукты на Схеме 610 получались в виде эквимольной пары, можно было предположить, что на одной из стадий реакции происходило диспропорционирование. Гипотетический механизм этого процесса рассмотрен ниже на Схеме 211.



Схема 211 – Механизм конденсации СН-кислоты 608а с салициловыми альдегидами

На первом этапе СН-кислота **608а** очевидно, образовывала с салициловым альдегидом продукт Кнёвенагеля **621**, на что указавало появление сопряженного хромофора с λ max 400). На следующем этапе, по-видимому, продукт **621** димеризовался за счет присоединения фенольной ОН-группы по активной двойной С=С связи с образованием соединения **622**, а последний циклизовался в тетрациклическое производное 4*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидина **623**. В образовавшемся субстрате **623** создавались условия для внутримолекулярного [1,5]-гидридного сдвига, который приводил к цвиттер-ионному интермедиату **624**, стабилизированному, с одной стороны, за счет делокализации отрицательного заряда по атомам 4,6-диоксипиримидинового фрагмента, а с другой стороны – за счет образования катиона пириллия. Дальнейшая обработка реакционной смеси водой приводило к гидролизу интермедиата **624**, который, присоединяя молекулу воды, образовывал производное **625**, с последующим распадом на два соединения – **619a** и **620a**, которые являлись конечными продуктами этого мультистадийного процесса. Таким образом, можно предполагать, что ключевой стадией механизма образования производных **619** и **620** из бициклических СН-кислот **608a**, **609a** и салициловых альдегидов является реакция гидридного сдвига (Т-реакция).

Тетрациклические производные **619** проявили высокую противотуберкулезную активность *in vitro* и *in vivo*. Наиболее активныме соединения **619j** и **619k** подавляли рост *M. tuberculosis* (включая лекарственно устойчивые штаммы) в концентрации 0.1-0.3 мг/л.

Аналогично салициловым альдегидам, в реакцию с бициклическими СН-кислотами **608а**, **609а** вступал 2-гидрокси-1-нафтальдегид. Этим путем были синтезированы еще две оригинальные гетероциклические системы **626а** и **626b** (Схема 212).



Схема 212 – Конденсация СН-кислот 608а, 609а с 2-гидрокси-1-нафтальдегидом

Пентациклические производные **626a** и **626b** были получены с выходом 25-30%, тогда как продукты восстановления (типа соединений **620** на Схемах 210 и 211) в данном случае не выделялись из-за разложения в жестких условиях реакции.

2.4.2 Синтез тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов из 2-тиобарбитуровых кислот и βгалогенкарбонильных соединений

При алкилировании 2-тиобарбитуровых кислот **610** эфирами галогенуксусных кислот (метилбромацетатом или этилхлорацетатом) нами были с 50-60%-ным выходом получены соответствующие 7-гидрокси-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-3,5(2*H*)-дионы **628**, которые образовывались в результате самопроизвольной циклизации промежуточных 2алкилкарбоксиметилтиобарбитуровых кислот **627** (Схема 213).



Схема 213 - Синтез бициклических систем 628 алкилированием 2-тиобарбитуровых кислот

Алкилирование кислот **499**, **610** в спирто-водных средах приводило непосредственно к бициклическим производным **628**, лабильные промежуточные соединения **627** не выделя-

лись. Следует отметить, что подобная реакция с участием кислоты **1h** (Схема 213) была описана в работе [304], опубликованной уже после наших исследований.

Еще одна новая группа бициклических гетероциклов (630) была синтезирована нами из 2-фенацилтиобарбитуровых кислот 629. Исходные субстраты 629 получались алкилированием 2-тиобарбитуровой кислоты 1h или ее 5-алкилпроизводных 610 галогенацетофенонами. При обработке субстратов 627 концентрированной серной кислотой при 25 °C происходила дегидратация с замыканием тиазолинового цикла и образованием производных 7-гидрокси-3арил-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*а*]пиримидин-5-она **630**. В случае 5-(2'-фенилэтиленил)-2фенацилтиобарбитуровой кислоты 629f протекала двойная циклизация, приводящая к новой 3,8-дифенил-7,8-дигидро-5*H*,6*H*-пирано[2,3трициклического строения системе *d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-ону **632** (Схема 214, Таблица 47).



Схема 214 – Синтез тиазоло[3,2-а]пиримидинов 630, 631 через 2-фенацилтиобарбитураты

N⁰		Исходный субстр	рат 629а-f	Продукты 630а-е , 631		
п/п	N⁰	Ar	R	R^1	$\mathbb{N}_{\underline{0}}$	Выход, %
1	a	Ph	Н	Н	630a	67
2	b	4-Метилфенил	Н	CH ₃	630b	63
3	c	4-Хлорфенил	Н	Cl	630c	70
4	d	4-Нитрофенил	Н	NO ₂	630d	41
5	e	Ph	Et	Н	630e	48
6	f	Ph	CH ₂ CH=CHPh	Н	631	55

Таблица 47 – Структура и выход тиазоло[3,2-а]пиримидинов 630, 631 на Схеме 214

Синтезированные бициклические кислоты **630а-d**, представляющие собой новую группу CH-активных β -дикарбонильных систем проявляли необычные химические свойства, к которым относится их способность к присоединению спиртов. Например, соединение **630а** в мягких условиях (5 мин при 50 °C) присоединяло метанол по эндоциклической двойной C=N связи, образуя с практически количественным выходом 8а-метокси-3-фенил-8,8адигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5,7(6*H*)-дион **632а** (Схема 215).



Схема 215 – Присоединение спиртов к производному 630а

Аналогичные ковалентные аддукты образовывали функционализированные спирты, в том числе гликоли (\mathbf{e}, \mathbf{f}) и диметиламинопропанол (\mathbf{g}) (Схема 215).

Очевидно, что присоединение алкоксигруппы к атому углерода C^2 должно было нарушить сопряжение в гетероароматической системе **630** и изменить геометрию молекулы. При этом, судя по данным спектров ¹Н ЯМР, изменялась таутомерная структура молекулы – из енолов **630** получались 4,6-диоксопроизводные **632**, лишенные признаков енолизации. Изменялись также и кислотно-основные свойства системы, так, если соединение **630a** являлось кислотой с pKa 6.0, то полученные из него аддукты **632** обладали гораздо более низкой кислотностью (pKa <13.0). Аддукты **632** были термически и гидролитически устойчивы, и не отщепляли молекулу спирта, во всяком случае при температурах до 250 °C. Разрушение аддуктов **632** происходило только под действием сильных кислот, например, производное **632a** при переосаждении из концентрированной серной кислоты отщепляло метанол и превращалось в исходное соединение **630a**.

Завершая рассмотрение бициклических кислот **630**, следует отметить их реакции с электрофильными реагентами, которые протекали стандартно. Так, обработкой соединения **630а-с** хлорокисью фосфора были получены 6-хлорпроизводные **633а-с**, из которых дальнейшим замещением хлора на аминогруппу получались соответствующие 6-диалкиламинопроизводные **634a-h** (Схема 216).



Схема 216 – Комбинаторный синтез аминопроизводных бициклической системы 634

Вышеприведенная схема позволяет получать комбинаторные массивы производных 634, перспективных для биоскрининга.
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 3.1 Материалы и методы исследований

Спектры ¹Н ЯМР и ¹³С регистрировали на спектрометрах Bruker AM-500 (500 МГц, ¹H, 125 МГц, ¹³С) и Bruker AC-400 (400 МГц, ¹H, 100 МГц, ¹³С). Чистоту полученных соединений контролировали методами ¹Н ЯМР и ТСХ (на пластинках Merck HPTLC Silica gel 60 F_{254}), а также на основе данных элементного анализа. Масс-спектры электронного удара снимали на приборе MX-1303 с системой прямого ввода образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 эВ. Масс-спектры высокого разрешения снимали на спектрометре ион-циклотронного резонанса Bruker SolariX с ICR FTMS масс анализатором, в условиях прямого ввода с ESI ионизацией. Электронные спектры поглощения в УФ- и видимой области записывали на сканирующем спектрофотометре Shimadzu UV-1800.

Рентгеноструктурный анализ (РСА) кристаллических образцов проводили на дифрактометре Bruker SMART 1000 CCD (λ Мо K_{α} -излучение, графитовый монохроматор, ω - и φ сканирование), и на установке 'Belok' Курчатовского синхротронного радиационного источника (Национальный Исследовательский Центр "Курчатовский институт", Российская Федерация) с использованием детектора Rayonix SX165 CCD при $\lambda = 0.96260$ Å. Данные были оцифрованы и с использованием оптимизации iMOSFLM из программного пакета ССР4 и затем оценены и откорректированы по поглощению с помощью программы Scala. Структуры были определены прямыми методами с введением внутренней фазировки и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Подвижные водородные атомы были достоверно локализованы в дифференциальных картах Фурье и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения $[U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(O)]$. Другие водородные атомы в соединении были помещены в расчетные позиции и уточнены в рамках рабочей модели с фиксированными параметрами смещения $[U_{iso}(H) = 1.5U_{ea}(C)$ для метильных групп и $1.2U_{ea}(C)$ для других групп]. Все вычисления были проведены с использованием программного обеспечения SHELXTL. Данные кристаллографии были депонированы в Центре Кристаллографических данных (Кембридж), www.ccdc.cam.ac.uk/data request/cif.

В работе использовались природные соединения (цитизин, анабазин, алоперин, котарнин, сальсолидин, тетрагидроцитизин, опиановая кислота) с чистотой не менее 99%, предоставленные ООО «Интербиоскрин». *N*-Замещенные барбитуровые кислоты и их 2-тиоаналоги (производные 1) синтезированы по стандартным методикам из *N*-алкилмочевин и диэтилмалоната, остальные реагенты, использованные в работе, являются коммерчески доступными.

Экспериментальный материал к разделу 2.1

<u>Синтез альдегидов 362 (Схема 129).</u> 2-Диметиламинобензальдегид (362а). В герметично закрывающейся стеклянной виале вместимостью 20 мл растворяли 0.01 моль (1.24 г) 2фторбензальдегида в 10 мл диметилформамида, добавляли 0.02 моль растертого безводного поташа и 0.011 моль гидрохлорида диметиламина. Виалу закрывали, помещали на магнитную мешалку и реакционную массу перемешивали 24 ч при 30 °C. Затем смесь охлаждали до 10 °C, выливали в 30 мл воды и экстрагировали 2x15 мл дихлорметана. Объединенный органический экстракт промывали водой, а затем извлекали двумя порциями по 10 мл соляной кислоты 5%. Водно-кислотные извлечения подщелачивали аммиаком до pH 8 и выделившийся маслянистый продукт экстрагировали смесью дихлорметан-гексан 1:1. Органический экстракт сушили Na₂SO₄ и упаривали. Получали 0.68 г альдегида **362а** в виде бесцветного масла, выход 61%.

2-Диметиламино-5-метилбензальдегид (362b). К раствору 0.15 моль POCl₃ (23.1 г) в 50 мл ДМФА добавляли 0.1 моль (13.5 г) *N*,*N*-диметил-4-метиланилина и реакционную смесь нагревали 5 ч при 95 °С. После охлаждения смесь выливали в 200 мл ледяной воды, нейтрализовывали аммиаком и экстрагировали 2х50 мл эфира. Объединенный органический экстракт промывали 25 мл водного раствора AcOH 10%, затем водой, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Получали 9.00 г альдегида **362b** в виде бесцветного масла, выход 55%.

2-Диметиламино-5-метоксибензальдегид (**362с**). Получали из *N*,*N*-диметил-4метоксианилина по методике, аналогичной приведенной выше. Светло-желтое масло, выход 40%,

2-Диметиламино-5-нитробензальдегид (**362d**). К раствору 0.1 моль (18.5 г) 2-хлор-5нитробензальдегида в 50 мл ДМФА добавляли 0.25 моль (35 мл) водного 33% раствора диметиламина. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 50 °C в течение 2 ч при перемешивании. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 200 мл воды. Сформировавшийся осадок отделяли, промывали водой и перекристаллизовывали из водного спирта. Получали 16.8 г альдегида **362d** в виде желтых кристаллов , Тпл 132-133, выход 90%.

1,3-Диметил-5-(2-диметиламино-5-нитробензилиден)барбитуровая кислота 363 (Схема 129 и Рис. 1). Растворяли 1.56 г 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** в 25 мл водного этанола 70% при 60 °С. К этому раствору прибавляли раствор 0.01 моль (1.94 г) 2-диметиламино-5-нитробензальдегида **362d** в 20 мл этанола и выдерживали 10 мин при 60 °С, после чего оставляли смесь при комнатной температуре на 2 ч. Выделившийся осадок отделяли, промывали спиртом и сушили на воздухе. Получали 2.99 г производного **363 ј**, выход 90%. Красные кристаллы триклинной формы, Тпл 233-234 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 3.03 (c, 6H, NMe₂), 3.37 (c, 3H, NMe), 3.42 (c, 3H, NMe), 6.94 (д, 1H, ArH, *J* 9.2 Hz), 8.17 (д.д, 1H, ArH, *J*¹ 9.5 Hz, *J*² 2.5 Hz), 8.44 (c, 1H, =CH), 8.70 (д, 1H, ArH, *J* 2.5 Hz).

Кристаллы 363j для исследований методом PCA. Монокристаллы соединения 363j выращены из хлороформа. Параметры PCA для кристаллов 363j: пространственная группа P $\overline{1}$, a = 8.208(5) Å, b = 8.741(5) Å, c = 11.540(7) Å, $\alpha = 102.827(11)$, $\beta = 102.443(11)$, r = 104.090(10), V = 750.5(8) Å³, Z = 2, $d_{calc} = 1.470$ g cm⁻³, $R_1 = 0.0484$ для 2210 независимых отражений при $I > 2\sigma(I)$, $wR_2 = 0.1218$ для всех 3254 независимых отражений. Данные атомных координат, длин и углов валентных связей депонированы в Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). www.ccdc.cam.uk.

<u>Общие методы синтеза производных 2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолина 364 (Схема 129, Таблица 7а).</u> Метод А. К раствору 0.01 моль альдегида 362а-с в 20 мл этанола 70% при 50 °С прибавляли при перемешивании горячий водно-спиртовый раствор 0.01 моль производного барбитуровой кислоты 1. Реакционную массу перемешивали при 50 °С 15 мин и затем выдерживали 1-2 ч при комнатной температуре. Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом и сушили при 40 °С на воздухе.

Метод Б. Растворяли при нагревании 0.01 моль производного барбитуровой кислоты **1** в 10-20 мл AcOH и прибавляли раствор .01 моль 2-диметиламино-5-нитробензальдегида **362d** в 7 мл горячей AcOH. Реакционный раствор нагревали при кипении в течение 10-30 мин до перехода красной окраски в желто-оранжевую, после чего массу доводили до комнатной температуры и разбавляли двукратным объемом воды Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом, водой и сушили при 40 °C на воздухе.

По вышеприведенным методам синтезированы производные **364**, перечисленные ниже (выходы и метод синтеза указаны в Таблице 7а).

2,4,6-Триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) (364а). Бесцветный кристаллический порошок, Тпл 291 °С. ¹Н NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.85 (с, 3H, NMe), 3.03 (с, 2H, CH₂(Ar)), 3.36 (с, 2H, NCH₂), 6.57 (д, *J* 7.2 Hz, 1H, ArH), 6.72 (д.д, 1H, ArH), 7.06 (д, *J* 7.3 Hz, 1H, ArH), 7.11 (дд, *J* 7.3 Hz, 1H, ArH), 11.08 (с, 2H, 2×NH). *m/z* [MH]⁺ 260.1030.

2,4,6-Триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1',6'-диметил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) (364b). Бц. крист., Тпл 286-287 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆), δ , м.д.: 2.21 (c, 3H, Me(Ar)), 2.87 (c, 3H, NMe), 3.05 (c, 2H, CH₂(Ar)), 3.35 (c, 2H, NCH₂), 6.50 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, ArH), 6.80 (c, 1H, ArH), 6.81 (d, *J* 7.3 Hz, 1H, ArH), 11.12 (c, 2H, 2×NH). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO d₆), δ , м.д.: 19.97 (*C*H₃Ar), 31.06 (NMe), 38.67 (*C*H₂Ar), 50.09 (*C*CO), 56.38 (NCH₂), 111.47 (CH), 121.52 (C), 125.41 (C), 126.81 (CH), 128.58 (CH), 143.47 (C_{Arom}N), 171.13 (C²O + C⁶O), 150.36 (C²O). MS: *m/z* (%) = 273 (100) [M]⁺, 258 (43), 201 (25), 186 (14).

2,4,6-Триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-6'-метокси-1',2',3',4'-тетрагидрохино-лин) (**364c**). Светло-желтый кристаллический порошок, Тпл 294 °С. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.85 (c, 3H, NMe), 3.08 (c, 2H, CH₂(Ar)), 3.49 (c, 2H, NCH₂), 3.69 (c, 3H, OMe), 6.66 (д, *J* 7.1 Hz, 1H, ArH), 6.79 (д, 1H, ArH), 6.84 (c, 1H, ArH), 11.21 (c, 2H, 2×NH). *m/z* [MH]⁺ 290.1135.

2,4,6-Триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-6'-нитро-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) (**364d**). Желтый кристаллический порошок, Тпл >316 °C (разл.). ¹H NMR (500 MHz, DMSOd₆) δ , м.д.: 3.12 (с, 3H, NCH₃), 3.18 (с, 2H, CH₂), 3.68 (с, 2H, NCH₂), 6.64 (д, 1H, ArH, *J* 9.5 Hz), 7.87 (с, 1H, ArH), 7.93 (д, 1H, ArH, *J* 9.5 Hz), 11.17 (с, 2H, 2×NH). ¹³C NMR (125 MHz, DMSOd₆) δ , м.д.: 33.07 (CH₃), 38.51 (CH₂N), 46.90 (*C*CO), 53.78 (*C*H₂N), 109.27 (CH), 119.45 (C ⁵), 123.83 (CH), 123.98 (CH), 135.60 (CNO₂), 150.19 (C²), 150.31 (*C*NMe₂), 170.60 (C⁴O + C⁶O). MS: [M]⁺ *m/z* (%) = 304 (100) 287 (61), 274 (11), 257 (13), 188 (22), 171 (10), 160 (11), 143 (19), 131 (24). **1-Изопропил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1',6'-диметил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) 364e.** Бц. крист. порошок, Тпл 144-145 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ, м.д.: 1.34 (д+д, *J* 5.9 Hz, 3H+3H, *Me*₂CH), 2.21 (с, 3H, *Me*(Ar)), 2.85 (с, 3H, NMe), 3.01+3.10 (д+д, AB-сист., *J* 14.2 Hz, 1H+1H, *CH*₂(Ar)), 3.30+3.37 (д+д, AB-сист., *J* 11.4 Hz, 1H+1H, NCH₂), 4,76 (м, 1H, *CH*Me₂), 6.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.81 (м, 2H, ArH+ArH), 11.20 (с, 1H, NH). **1-Метил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-6'-нитро-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) (364d).** Желтый кристаллический порошок, Тпл 290 °C (с разл.). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ, м.д.: 3.09 (с, 3H, N'CH₃), 3.10 (с, 3H, NCH₃), 3.19 (с, 2H, CH₂), 3.69 (с, 2H, NCH₂), 6.68 (1H, д, *J* = 8.9 Hz, ArH,), 7.86 (1H, д, *J* = 2.1 Hz, ArH), 7.94 (1H, д.д, *J*¹ = 8.9 Hz, *J*² = 2.1 Hz ArH), 11.41 с, (1H, NH).

1,3-Дифенил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1',6'-диметил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) 364g. Бц. крист., Тпл 253-254 °С. ¹Н NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 2.22 (с, 3H, ArMe), 2.97 (с, 3H, NMe), 3.29 (с, 2H, ArCH₂), 3.73 (с, 2H, NCH₂), 6.53 (д, *J* 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.80 (д, *J* 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.89 (с, 1H, ArH), 7.29-7.47 (м, 10H, 2×Ph). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 20.32 (*C*H₃Ar), 32.36 (*C*H₃N), 39.53 (*C*H₂Ar), 52.37 (*C*CO), 58.23 (*C*H₂N), 112.14 (*C*H), 120.26 (*C*), 127.56 (*C*H), 127.90 (*C*H), 128.20 (*C*), 128.28 (4×CH), 129.02 (2×CH), 129.30 (4×CH), 134.37 (2×C), 142.64 (*C*_{Arom}N), 150.63 (*C*²O), 168.94 (*C*⁴O + C⁶O).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1',6'-диметил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) 364h. Бц. крист., Тпл 151-152 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 2.25 (с, 3H, ArMe), 2.92 (с, 3H, NMe), 3.22 (с, 2H, ArCH₂), 3.30 (с, 6H, 2×NMe), 3.40 (с, 2H, NCH₂), 6.59 (д, 1H, *J* 7.3 Hz, ArH), 6.85 (с, 1H, ArH), 6.92 (д, 1H, *J* 7.3 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃): δ, м.д.: 20.36 (*C*H₃Ar), 29.05 (2×CH₃N), 32.82 (*C*H₃NAr), 39.47 (*C*H₂Ar), 50.95 (*C*CO), 58.11 (CH₂N), 112.04 (CH), 120.52 (C), 127.32 (C), 127.84 (CH), 128.98 (CH), 142.74 (C_{Arom}N), 151.36 (C(2)O), 169.53 (C⁴O + C⁶O).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-6'-нитро-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) 364j. Желтые кристаллы, Тпл 244-245 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ, м.д.: 3.12 (c, 3H, N'Me), 3.24 (c, 2H, CH₂Ar), 3.30 (c, 2H, CH₂Ar), 3.30 (c, 6H, 2×NMe), 3.69 (c, 2H, CH₂N), 6.64 (д, 1H, ArH, *J* 9.5 Hz), 7.91 (д, 1H, ArH, *J* 2.3 Hz), 8.07 (д.д, 1H, ArH, *J*¹ 9.5 Hz, *J*² 2.3 Hz). *m/z* [MH]⁺ 290.1135.

Кинетика образования соединения 364 јиз 5-бензилиденпроизводного 363 ј. В 3 стандартные пробирки для ЯМР помещали по 10 мг производного 363 ји растворяли в 0.6 мл ДМСОd₆. Образцы термостатировали при температуре 40 °C, 60 °C и 80 °C, соответственно. Через заданные промежутки времени записывали спектры ¹Н NMR (500 MHz). Степень конверсии исходного вещества оценивали по соотношению интегральной интенсивности сигналов протона =СН группы и ароматических протонов.

1-Изопропил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-6'-нитро-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) (364k). Желтые кристаллы, Тпл 269-270 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 1.31+132 (д+д, *J* 5.9 Hz, 3H+3H, *Me*₂CH), 3.09 (с, 3H, NMe), 3.18 (с, 2H, *CH*₂Ar), 3.65 (кв, 2H, AB-сист., *J* 10.5 Hz, NCH₂), 4,73 (м, 1H, *CH*Me₂), 6.68 (д, *J* 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.89 (д, 1H, *J* 2.4 Hz, ArH), 7.94 (д.д, 1H, *J*¹ 9.5 Hz, *J*² 2.3 Hz, ArH), 11.32 (с, 1H, NH). **1-Бензил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-6'-нитро-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) (3641).** Желтые кристаллы, Тпл 290 °С (с разл). ¹Н NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 3.04 (с, 3H, NMe), 3.19 (кв, 2H, AB-сист., *J* 16.1 Hz, *CH*₂Ar), 3.68 (кв, 2H, AB-сист., *J* 10.1 Hz, NCH₂), 4,86 (кв, 2H, кв, 2H, AB-сист. *J* 10.3 Hz, *CH*₂Ph), 6.66 (д, *J* 8.3 Hz, 1H, ArH), 7/26 (m, 5H, C₆H₅), 7.83 (д, *J* 2.3 Hz, 1H, ArH), 7.92 (д.д, 1H, *J*¹ 8.3 Hz, *J*² 2.3 Hz, ArH), 11.52 (с, 1H, NH).

1,3-Диметил-2-тиоксо-4,6-диоксопиримидин-5-спиро-3'-(1',6'-диметил-1',2',3',4'-тетра-гидрохинолин) 3640. Бц. крист., Тпл 192-193 °С. ¹Н NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 2.26 (с, 3H, ArMe), 2.92 (с, 3H, N'Me), 3.22 (с, 2H, ArCH₂), 3.42 (с, 2H, NCH₂), 3.66 (с, 6H, 2×NMe), 6.62 (d, 1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 6.89 (д, 1H, *J* 2.0 Hz, ArH), 6.93 (д, 1H, *J* 8.2 Hz, ArH). ¹³C NMR (CDCl₃, δ, м.д.: 20.39 (*C*H₃Ar), 32.22 (*C*H₃NAr), 35.95 (2×CH₃N), 39.50 (*C*H₂Ar), 52.11 (*C*CO), 57.74 (CH₂N), 112.14 (CH), 120.42 (C), 127.50 (C), 127.88 (CH), 129.07 (CH), 142.68 (C_{Arom}N), 168.04 (C⁴O+C⁶O), 180.60 (CS).

2-Диметиламино-1-нафтальдегид 365 (Схема 129). К раствору 23 г (0.15 моль) хлорокиси фосфора в 60 мл ДМФА прибавляли 17.1 г (0.1 моль) 2-диметиламинонафталина и нагревали реакционную смесь 2 ч при 100 °С. После охлаждения добавляли 200 мл воды и нейтрализовывали смесь аммиаком до рН 4–5. Выпавший осадок отделяли, промывали 5%-ным водным раствором АсОН, водой и водным спиртом 40%. Получали 14.1 г альдегида 365, бесцветные кристаллы, выход 71%, $T_{пл}$ 79–80°С (из 50%-ного этанола). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.90 (6H, c, NMe₂), 7.27 (1H, д, H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.35 (2H, м, H_{аром}), 7.46 (1H, дд, H_{аром}, *J*¹ 7.7 Гц), 7.75 (1H, д, H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.85 (1H, д, H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 9.00 (1H, с, CHO).

<u>Общий метод синтеза спироциклических производных 366а,b (Схема 129).</u> К 20 мл горячего водно-спиртового раствора, содержащего 0.01 моль производного барбитуровой кислоты 1, прибавляли при перемешивании горячий раствор 0.01 моль альдегида **365** в 20 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C 5 мин и затем оставляли на 1 ч при комнатной температуре. Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом и сушили при 40 °C на воздухе. Выходы продуктов приведены в Таблице 7а.

{[**3**,**4**-*d*]-Бензо-(**1**'-метил-**1**',**2**',**3**',**4**'-тетрагидрохинолин-3-ил)}-5-спиро-2,**4**,**6**-триоксопиримидин 366а. Бц. крист. порошок, Тпл 330 °С (с разл). ¹Н NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 3.09 (с, 3H, NMe), 3.39 (с, 2H, CH₂Ar), 3.51 (с, 2H, NCH₂), 7.12 (д, *J* 8.1, 1H, ArH), 7.22 (д.д, *J*¹ 8.1, 1H, ArH), 7.40 (д.д, *J*¹ 8.0, 1H, ArH), 7.60 (д, *J*¹ 8.0, 1H, ArH), 7.69 (д, *J* 8.0, 1H, ArH), 7.75 (д, *J* 8.1, 1H, ArH), 11.15 (с, 2H, 2×NH). *m/z* [MH]⁺ 310.1186.

{[**3,4-***d*]-Бензо-(**1'-метил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин-3-ил**)}-**5-спиро-1,3-диметил-2,4,6триоксопиримидин 366b.** Бц. крист. порошок, Тпл 291 °С. ¹Н NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 3.10 (с, 3H, NMe), 3.33 (с, 6H, 2×NMe), 3.49 (с, 2H, CH₂Ar), 3.59 (с, 2H, NCH₂), 7.11 (д, *J* 8.1, 1H, ArH), 7.27 (д.д, *J*¹ 8.1, 1H, ArH), 7.44 (д.д, *J*¹ 8.0, 1H, ArH), 7.64 (д, *J*¹ 8.0, 1H, ArH), 7.71 (д, *J* 8.0, 1H, ArH), 7.75 (д, *J* 7.7 Hz, 1H, ArH), *m/z* [MH]⁺ 338.1499.

1,3-Диметил-5-(2-*N***-бутиламино-5-нитробензилиден)барбитуровая кислота (369, Рис.2).** Получена из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** и 2-*N*-бутиламино-5-нитробензальдегида аналогично соединению **363b.** Красные кристаллы, Тпл 210 °C (с разл). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 1.01 (т, 3H, *J* 6.1, CH₃), 1.43 (м, 2H, CH₂), 1.72 (м, 2H, CH₂), 3.22 (т, 3H, *J* 6.1, NCH₂), 3.39 (с, 3H, NMe), 3.32 (с, 3H, NMe), 5.03 (уш.с, 1H, NH), 6.63 (д, *J* 9.0 Hz, 1H, ArH), 8.20 (д.д, *J*¹ 9.0 Hz, *J*² 2.5, 1H, ArH), 8.28 (с, 1H, =CH), 8.66 (д, *J* 2.5, 1H, ArH).

Кристаллы **369** *для исследований методом РСА*. Монокристаллы соединения **369** выращены из водного спирта 70%.

2-Диэтиламинобензальдегид 370а (Схема 131). К 0.1 моль (12.4 г) 2-фторбензальдегида в 40 мл диметилформамида добавляли 0.11 моль растертого безводного поташа и 0.1 моль (7.3 г) диэтиламина. Реакционную массу перемешивали 12 ч при 75 °C с обратным холодильником. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 150 мл воды и выделившееся масло извлекали 30 мл дихлорметана. Органический экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Оставшееся масло обрабатывали 50 мл соляной кислоты 10%, нерастворившийся остаток отбрасывали, а водно-кислотный раствор подщелачивали аммиаком до pH 8-9. Выделившееся масло извлекали 30 мл смеси дихлорметан-гексан 1:1, органический экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме до постоянного веса. Получали 13,9 г альдегида **370а** в виде бесцветного масла, выход 78%.

Общий метод синтеза 2-диалкиламино-5-нитробензальдегидов 370b-f Схема 131). К раствору 18.5 г (0.1 моль) 2-хлор-5-нитробензальдегида (404b) в 50 мл диметилформамида добавляли 0.1 моль растертого безводного поташа и 0.1 моль диалкиламина. Смесь перемешивали при 80 С 3 ч, затем охлаждали и выливали в 150 мл воды. Сформировавшийся осадок промывали водой и перекристаллизовывали из водного спирта. По этой методике получали: 2-Диэтиламино-5-нитробензальдегид 370b, выход 82%, желтые кристаллы, Тпл 121-122 °С.

2-Дипропиламино-5-нитробензальдегид **370с**, выход 80%, желтые кристаллы, Тпл 118-119 °С.

2-Дибутиламино-5-нитробензальдегид **370d**, выход 77%, желтые кристаллы, Тпл 122-123 °С.

2-Диизобутиламино-5-нитробензальдегид **370е**, выход 80%, желтые кристаллы, Тпл 124-125 °С.

2-Дибензиламино-5-нитробензальдегид **370f**, выход 75%, желтые кристаллы, Тпл 169-170 °С.

<u>Общий метод синтеза спироциклических производных 370a-f (Схема 131).</u> К 20 мл горячего водно-спиртового раствора, содержащего 0.01 моль барбитуровой кислоты 1a или 1,3диметилбарбитуровой кислоты 1c, прибавляли при перемешивании горячий раствор 0.01 моль альдегида 370a-f в 20 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при 50 ° C 5-10 мин и затем оставляли на 2 ч при комнатной температуре. Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом и сушили при 40 °C на воздухе. Выходы продуктов приведены в Таблице 7b. По этой методике получали:

2,4,6-Триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-этил-2'-метил-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) 372а. Бц. крист. порошок, Тпл 240-241 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆), *δ*, м.д.: 1.07 (т, 3H, *J* 6.0 Hz, *CH*₃CH₂), 1.10 (д, 3H, *J* 6.9 Hz, *CH*₃CH), 2.81+3.12 (д+д, H+H, AB-сист., *J* 16.1 Hz,

ArCH₂), 3.92 (кв, 1H, *J* 6.9 Hz, NCH), 6.53 (д, *J* 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.70 (д.д, 1H, *J* 7.9 Hz, ArH),

7.06 (д, *J* 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.10 (д.д, *J* 7.9 Hz, 1H, ArH), 11.14 (с, 2H, 2×NH). MCBP *m/z* [MH]⁺ 288.1343.

2,4,6-Триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-этил-2'-метил-6'-нитро-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) 372b. Желтые кристаллы, Тпл 244-245 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), *δ*, м.д.: 1.02 (д, *J* 6.6 Hz, 3H, CHC*H*₃), 1.11 (т, *J* 7.5 Hz, 3H, CH₂C*H*₃), 2.88 + 3.49 (д+д, AB-сист., *J* 17.5 Hz, 2H, ArCH₂), 3.33 + 3.60 (м+м, AB-сист., 2H, NCH₂), 4.01 (кв, *J* 6.6 Hz, 1H, NCH), 6.68 (д, *J* 9.3 Hz, 1H, ArH), 7.89 (д, *J* 9.3 Hz, 1H, ArH), 7.94 (с, 1H, ArH), 11.08 (с, 1H, NH), 11.25 (с, 1H, NH). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 12.33 (*C*H₃CH), 15.89 (*C*H₃CH₂), 24.46 (*C*H₂N), 44.16 (*C*H₂Ar), 51.94 (*C*CO), 58.36 (CHN), 109.81 (CH), 120.47 (C_{Arom}), 123.25 (CH), 124.28 (CH), 135.74 (CNO₂), 143.56 (C_{Arom}N), 150.23 (C(2)O), 170.77 + 169.67 (C⁴O + C⁶O).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-этил-2'-метил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 372d. Желтые кристаллы, Тпл 177-179 °С. ¹Н NMR (500 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 1.08 (д, *J* 6.5 Hz, 3H, CHC*H*₃), 1.11 (т, *J* 7.4 Hz, 3H, CH₂C*H*₃), 3.02 + 3.70 (д+д, AB-сист., *J* 17.3 Hz, 2H, ArCH₂), 3.33 + 3.60 (м+м, AB-сист., 2H, NCH₂), 3.25 (с, 3H, NCH₃), 3.34 (с, 3H, NCH₃), 3.72 (м, 1H, NCH), 6.60 (д, *J* 9.0 Hz, 1H, ArH), 8.01 (д, *J* 9.0 Hz, 1H, ArH), 8.06 (с, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-пропил-2'-этил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 372e. Желтые кристаллы, Тпл 174-175 °С. ¹Н NMR (500 MHz, CDCl₃), *δ*, м.д.: 0.87 (т, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (т, *J* 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.60 (м, 4H, м, 2×CH₂), 2.97 + 3.74 (д+д, AB-сист., *J* 17.2 Hz, 2H, ArCH₂), 3.03 + 3.55 (м+м, AB-сист., 2H, NCH₂), 3.25 (с, 3H, NCH₃), 3.35 (с, 3H, NCH₃), 3.49 (м, 1H, NCH), 6.63 (д, *J* 9.0 Hz, 1H, ArH), 8.01 (д.д, *J*¹ 9.0 Hz, *J*² 2.2, 1H, ArH), 8.06 (д, *J* 2.2, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-бутил-2'-пропил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 372f. Желтые кристаллы, Тпл 170-171 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSOd₆), *δ*, м.д.: 0.82 (т, *J* 6.2 Hz, 3H, CH₃), 0.94 (т, *J* 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.23 (м 4H, 7×CH), 1.44 (м, 1H, АБ-сист., CH), 2.91 + 3.58 (д+д, АВ-сист., *J* 17.2 Hz, 2H, ArCH₂), 3.10 (с, 3H, NCH₃), 3.11 + 3.55 (м+м, АВ-сист., 2H, NCH₂), 3.22 (с, 3H, NCH₃), 3.55 (м, 1H, NCH), 6.64 (д, *J* 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.89 (д.д, *J*¹ 9.0 Hz, *J*² 2.2, 1H, ArH), 7.97 (д, *J* 2.2, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-изобутил-2'-изопропил-6'-нитро-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) 372g. Желтые кристаллы, Тпл 166-167 °С. ¹Н NMR (500 MHz, CDCl₃), *δ*, м.д.: 0.65 (д, *J* 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.88 (д, *J* 6.7 Hz, 6H, 2×CH₃), 0.92 (д, *J* 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.79 (м, 1H, CH), 1.97 (м, 1H, CH), 2.74 + 3.51 (д+д, AB-сист., *J* 15.0 Hz, 2H, NCH₂), 3.00 + 3.73 (д+д, AB-сист., *J* 17.4 Hz, 2H, ArCH₂), 3.22 (с, 3H, NCH₃), 3.35 (с, 3H, NCH₃), 3.37 (д, *J* 5.5 Hz, 1H, NCH), 6.61 (д, *J* 9.3 Hz, 1H, ArH), 7.99 (д.д, *J*¹ 9.3 Hz, *J*² 2.5, 1H, ArH), 8.05 (д, *J* 2.5, 1H, ArH).

Общий метод синтеза 2-диалкиламино-5-нитробензальдегидов 373а-g Схема 131). Альдегиды 373а-g синтезировали из 2-хдор-5-нитробензальдегида аналогично альдегидам 370b-f по методике, приведенной выше.

Общий метод синтеза спироциклических производных 375a-f и 376f,g (Схема 132). Соединения 375a-e,f и 376f синтезировали аналогично методике, использованной для полу-

чения производных **372а-g** (см. выше), а соединения **375d** и **376g** – по оригинальным методикам, приведенным ниже. Выход и условия синтеза соединений **375а-f и 376f,g** даны в Таблице 8, их характеристики приведены ниже.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1',2'-диметил-6'-нитро-1',2',3',4'-

тетрагидрохинолин) 375а. Желтые кристаллы, Тпл 181-182 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), *δ* , м.д.: 1.07 (д, *J* 6.5 Hz, 3H, CHC*H*₃), 3.01 + 3.59 (д+д, AB-сист., *J* 17.4 Hz, 2H, ArCH₂), 3.06 (с, 3H, NCH₃), 3.24 (с, 3H, NCH₃), 3.34 (с, 3H, NCH₃), 3.70 (кв, *J* 6.5 Hz, 1H, NCH), 6.61 (д, *J* 9.2 Hz, 1H, ArH), 8.00 (д.д, *J*¹ 9.2 Hz, *J*² 2.5, 1H, ArH), 8.06 (д, *J* 2.5 Hz, c, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-этил-2'-метил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 375b. Желтые кристаллы, Тпл 174-176 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 0.89 (т, *J* 6.3 Hz, 3H, CH₃), 1.36 (м, 2H, CH₂), 3.01 + 3.69 (д+д, AB-сист., *J* 17.4 Hz, 2H, ArCH₂), 3.05 (с, 3H, NCH₃), 3.25 (с, 3H, NCH₃), 3.34 (с, 3H, NCH₃), 3.67 (кв, *J* 6.3 Hz, 1H, NCH), 6.60 (д, *J* 9.2 Hz, 1H, ArH), 8.01 (д.д, *J*¹ 9.2 Hz, *J*² 2.5, 1H, ArH), 8.06 (д, *J* 2.5 Hz, с, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-2'-пропил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 375с. Желтые кристаллы, Тпл 178-179 °С. ¹Н NMR (500 MHz, CDCl₃), *δ*, м.д.: 0.83 (т, *J* 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (м, 4H, 2×CH₂), 2.99 + 3.72 (д+д, AB-сист., *J* 17.5 Hz, 2H, ArCH₂), 3.09 (с, 3H, NCH₃), 3.24 (с, 3H, NCH₃), 3.35 (с, 3H, NCH₃), 3.51 (д.д, *J* 6.4 Hz, 1H, NCH), 6.59 (д, *J* 9.2 Hz, 1H, ArH), 8.04 (д.д, *J*¹ 9.2 Hz, *J*² 2.5, 1H, ArH), 8.07 (д, *J* 2.5 Hz, с, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-2'-фенил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 375е. Желтые кристаллы, Тпл 243-244 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), *δ*, м.д.: 2.93 (с, 3H, NCH₃), 3.20 (с, 3H, NCH₃), 3.35 + 3.47 (д+д, AB-сист., *J* 17.1 Hz, 2H, ArCH₂), 3.39 (с, 3H, NCH₃), 4.72 (с, 1H, NCH), 6.74 (д, *J* 9.2 Hz, 1H, ArH), 6.92 (м, 2H, 2ArH), 7.32 (м, 3H, 3ArH), 8.03 (д.д, *J*¹ 9.2 Hz, *J*² 2.5, 1H, ArH), 8.12 (д, *J* 2.5 Hz, с, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-этил-2'-фенил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 375f. Желтые кристаллы, Тпл 192-195 °C. Rf 0.55 (EtOAc+AcOH 5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), *δ*, м.д.: 1.07 (т, *J* 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.15 + 3.39 (д+д, AB-сист., *J* 17.0 Hz, 2H, ArCH₂), 3.16 (с, 3H, NCH₃), 3.21 (с, 3H, NCH₃), 3.65 (с, 2H, NCH₂), 4.76 (с, 1H, NCH), 6.82 (д, *J* 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.01 (м, 2H, 2ArH), 7.34 (м, 3H, 3ArH), 8.04 (д.д, *J*¹ 9.1 Hz, *J*² 2.5, 1H, ArH), 8.13 (д, *J* 2.5 Hz, с, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-бензил-2'-метил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 376f. Получен в смеси с изомером **375f**. Rf 0.60 (EtOAc+AcOH 5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), *δ*, м.д.: 1.15 (д, *J* 6.6 Hz, 3H, CH₃), 3.10 (с, 3H, NCH₃), 3.19 + 3.77 (д+д, AB-сист., *J* 17.3 Hz, 2H, ArCH₂), 3.33 (с, 3H, NCH₃), 3.75 (кв, *J* 6.6 Hz, 1H, NCH), 4.37 + 4.73 (д+д, AB-сист., *J* 16.0 Hz, 1H + 1H, NCH₂), 6.65 (д, *J* 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.18 (м, 2H, 2ArH), 7.34 (м, 3H, 3ArH), 7.98 (д.д, *J*¹ 9.1 Hz, *J*² 2.4, 1H, ArH), 8.11 (д, *J* 2.4 Hz, с, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1',2',2'-триметил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 375d (Схема 132 и Рис. 4). К раствору 0.444 г *N*-метил-*N*-изопропил-5нитробензальдегида **373d** (2 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ добавляли раствор 0.312 г 1,3диметилбарбитуровой кислоты **1c** (2 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ и выдерживали при 25 °C в течение 12 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме, раствор промывали этанолом 50% с добавлением NH₄OH 1% и оставляли на воздухе до кристаллизации продукта. Кристаллы промывали водным спиртом и сушили на воздухе. Получали 0.698 г соединения **375d** в виде желтых кристаллов с Тпл 259-260 °C, выход 97%. Rf 0.80 (EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (c, 6H, 2×CH₃), 3.02 (c, 3H, NCH₃), 3.35 (c, 6H, 2×NCH₃), 3.44 (c, 2H, CH₂), 6.75 (д, *J* 9.1 Hz, 1H), 8.02 (д, *J* 2.8 Hz, 1H), 8.08 (д.д, *J* 9.1, 2.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 23.3 × 2, 29.0 × 2, 31.3, 32.2, 54.9, 60.9, 112.1, 120.8, 123.6, 124.1, 138.2, 150.0, 151.1, 168.6 × 2. HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M + H]⁺. Вычислено по C₁₇H₂₁N₄O₅ 361.15063, найдено 361.15065.

Кристаллы **375***d для исследования PCA*. Монокристаллы соединения **375***d* выращены из хлороформного раствора. Данные кристаллографии депонированы в Центре Кристаллографических данных (Кембридж), CCDC 1905210, <u>www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif</u>.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-2'-(β-диметоксиэтил)-6'-

нитро-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) 376g (Схема 132). Растворяли при нагревании 1.56 г (0.01 моль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1c** в 10 мл АсОН и прибавляли раствор 2.56 г (0.01 моль) 2-(*N*-метил-*N*-(β -диметоксиэтил))-5-нитробензальдегида **373g** в 7 мл горячей АсОН. Реакционный раствор нагревали при кипении 40 мин до перехода красной окраски в желто-оранжевую, после чего охлаждали до комнатной температуры и разбавляли трехкратным объемом воды Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом, водой и сушили при 40 °C на воздухе. Получали 3.52 г соединения **376g** в виде желтых кристаллов с Тпл 222-224 °C, выход 90%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 3.27 (д.д, AB-сист., *J* 8.7 Hz, 2H, ArCH₂), 3.30 (с, 6H, 2×NCH₃), 3.39 (с, 6H, 2× OCH₃), 3.49 (д, *J* 5.1 Hz, 2H, NCH₂), 3.72 (с, 2H, NCH₂), 4.50 (т, *J* 5.1 Hz, 1H, CH(OMe)₂), 6.70 (д, *J* 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.95 (д, *J* 2.5 Hz, c, 1H, ArH), 8.03 (д.д, *J*¹ 9.1 Hz, *J*² 2.5, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-аллил-2'-винил-6'-нитро-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 379с (Схема 133). Растворяли при 40 °С 1.56 г (0.01 моль) 1,3диметилбарбитуровой кислоты **1с** в 15 мл водного этанола 70% и прибавляли раствор 2.46 г (0.01 моль) 2-(*N*,*N*-диаллил)-5-нитробензальдегида **377b** в 15 мл спирта. Выдерживали раствор при 40 °С 1 ч и далее еще 6 ч при комнатной температуре. К раствору добавляли 10 мл воды и выдерживали для кристаллизации. Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом и сушили на воздухе. Получали 3.11 г соединения **376g** в виде желтых кристаллов с Тпл 185-186 °С, выход 81%. ¹Н NMR (500 MHz, CDCl₃), *δ*, м.д.: 3.24 + 3.46 (д+д, AB-сист., *J* 17.4 Hz, 2H, ArCH₂), 3.26 (с, 3H, NCH₃), 3.29 (с, 3H, NCH₃), 3.79 (д.д. *J* 7.5 Hz, 1H, NCH), 4.14 (м, 2H, NCH₂), 5.19 (м, 3H, 3 CH=), 5.30 (д, *J* 9.9 Hz, 1H, CH=), 5.57 (м, 1H, CH=), 5.70 (м, 1H, CH=), 6.62 (д. *J* 9.1 Hz, 1H, ArH), 8.01 (м, 2H, 2ArH).

9,10-(4-Нитробензо[1,2-*d***])-(6аS*,10аS*)-2,4-диметил-8-проп-2-ен-1-ил-4,6,6а,7,8,10агексагидро-1***Н***-пиридо[4',3':4,5]пирано[2,3-***d***]пиримидин-1,3(2***H***)-дион 380b (Схема 133). К раствору 1.56 г (0.01 моль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с в 15 мл водного этанола 90% прибавляли раствор 2.46 г (0.01 моль) 2-(***N***,***N***-диаллил)-5-нитробензальдегида 377b в 15** мл спирта и 0.05 мл водного аммиака 25%. Нагревали раствор при 70 °C 2 ч и выдерживали еще 6 ч при комнатной температуре. К раствору добавляли 15 мл воды, выделившийся осадок отделяли, перекристаллизовывали из водного спирта и сушили на воздухе. Получали 3.05 г соединения **376g** в виде желтых кристаллов с Тпл 185-186 °C, выход 80%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 2.45 (м, 1H, CH), 3,27 + 3.88 (м+м, AB-сист., *J* 11.0 Hz, 1H + 1H, NCH₂), 3.36 (с, 3H, NCH₃), 3.45 (с, 3H, NCH₃), 3.98 (м, 2H, NCH₂), 6.65 (д, *J* 9.1 Hz, 1H, ArH), 4.09 + 4.41 (д.д+д.д, AB-сист., *J* 12.5 Hz, 1H + 1H, OCH₂), 4.24 (д, *J* 3.0 Hz, 1H, CH), 5.13 (д.д., *J*¹ 8.0 Hz, 1H, CH=), 5.25 (д, *J* 5.0 Hz, 1H, CH=), 5.80 (м, 1H, CH=), 6.51 (д, *J* 9.5 Hz, 1H, ArH), 7.94 (д.д., *J*¹ 9.5 Hz, *J*² 2.4, 1H, ArH), 7.99 (д, *J* 2.4 Hz, c, 1H, ArH).

Общий метод синтеза 2-(*N*-изопропил-*N*-метиламино)бензальдегидов 384 (Схема 135).

Растворяли 0.1 моль 2-фторбензальдегида (или его производного) в 40 мл диметилформамида, добавляли 13.8 г измельченного безводного поташа (0.1 моль) и 7.6 г изопропил(метил)амина (0.105 моль). Реакционную смесь перемешивали 48 ч на водяной бане при 100 °C. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (200 мл) и экстрагировали раствором CH₂Cl₂-гексан 1:5 (50 мл). Органический экстракт промывали водой, а затем извлекали продукт раствором HCl 10 % (2х30 мл). Объединенный кислотный экстракт промывали гексаном и подщелочили NH₄OH 25%, после чего водный слой извлекали 100 мл гексана. Гексановый экстракт продукта промывали водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали на роторном испарителе при 60 °C / 30 мм. По данной методике получали:

2-(*N***-Изопропил-***N***-метиламино)бензальдегид (384а)**. Светло-желтое масло, выход 69%. R_f 0.75 (хлороформ). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ, м.д.: 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2×CH₃), 2.76 (c, 3H, NCH₃), 3.49 (м, 1H, CHN), 7.04 (д.д, *J* 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.10 (д, *J* 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.48 (м, 1H, ArH), 7.80 (д.д, *J* 7.7, 1H, ArH), 10.22 (s, 1H CH=O).

2-(*N***-***И***зопропил***-N***-***м***етиламино**)**-***5***-***ф***торбензальдегид** (**384b**). Светло-желтое масло, выход 67%. R_f 0.79 (хлороформ). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ, м.д.: 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2×CH₃), 2.73 (c, 3H, NCH₃), 3.36 (м, 1H, CHN), 7.13 (м, 1H, ArH), 7.22 (м, 1H, ArH), 7.49 (д.д, 1H, *J*¹ 8.3 Hz, *J*² 2.9 Hz, ArH), 10.26 (c, 1H CH=O).

2-(*N***-Изопропил-***N***-метиламино)-5-хлорбензальдегид (384с)**. Светло-желтое масло, выход 70%. R_f 0.73 (хлороформ). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ, м.д.: 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2×CH₃), 2.75 (c, 3H, NCH₃), 3.50 (м, 1H, CHN), 7.00 (м, 2H, ArH), 7.49 (д.д, 1H, *J*¹ 7.8 Hz, ArH), 10.21 (c, 1H CH=O).

Общий метод синтеза 5-(2-метиламинобензил)барбитуратов 381a-h,k,l (Схема 135, (Табл. 9). Производное барбитуровой кислоты 1 (5 ммоль) растворяли в 15 мл водного этанола 50% при нагревании. К этому раствору при 50 °C добавляли раствор 5 ммоль альдегида (374d или 384a-c) в 6 мл этанола, и перемешивали при 25 °C в течение 4 ч. Сформировавшийся осадок отделяли, промывали водным этанолом 50% и сушили на воздухе. Выходы и таутомерная структура синтезированных производных 381 даны в Таблице 9, характеристики продуктов см. ниже.

1,3-Диметил-5-(2-метиламино-5-нитробензил)гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион 381а. Желтые кристаллы, Тпл 194-195 °С (из EtOH-CHCl₃); R_f 0.72 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹Н NMR для натриевой соли (400 MHz, D₂O + NaOD): δ , м.д.: 2.43 (с, 3H, NCH₃), 2.81 (с, 6H, 2×NCH₃), 2.95 (с, 2H, CH₂), 5.18 (д, J = 9.1 Hz, 1H, ArH), 6.81 (д, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.63 (д, J = 2.1 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR для натриевой соли (100 MHz, D₂O + NaOD): δ , м.д.: 25.9, 27.5, 28.7 (2×C), 87.3, 106.6, 125.0, 125.4, 126.4, 133.8, 153.2, 153.8, 163.9 (C⁴+C⁶). HRMS (ESI-ICR FTMS) m/z: [M + H]⁺ вычислено по C₁₄H₁₆N₄O₅ 321.11974, найдено 321.11935.

5-(2-Метиламино-5-нитробензил)гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион 381b. Оранжевые кристаллы, Тпл >180 °C (разл.); R_f 0.72 (*i*-PrOH-H₂O 4:1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ , м.д.: 2.87 (с, 3H, NCH₃, OH-форма + CH-форма), 3.11 (д, *J* 4.7 Hz, 0.82 H, C⁵CH₂, CH-форма), 3.34 (с, 1.38 H, C⁵CH₂ (OH-форма)), 4.08 (т, *J* 4.7 Hz, 0.41 H, C⁵H, CH-форма), 6.60 (с, 1 H, OH-форма + CH-форма), 7.65 (с, 0.59 H, ArH (OH-форма)), 7.75 (уш. с, 0.41 H, ArH, (CH-форма)), 8.01 + 7.99 (с + с, 2H, ArH (OH-форма + CH-форма)), 10.87 (с, 1.24 H, NH, (OH-форма)), 11.39 (с, 0.82 H, NH (CH-форма)). ¹³C NMR для натриевой соли (100 MHz, DMSO-d₆ + NaOD): δ , м.д.: 26.1, 30.0, 83.8, 107.3, 124.8, 126.2, 127.5, 135.1, 152.3, 154.3, 165.4 (C×2). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M + H]⁺ вычислено по C₁₂H₁₂N₄O₅ 276.13426, найдено 276.13427.

5-(2-Метиламино-5-нитробензил)гексагидро-2-тиоксо-4,6-пиримидиндион 381d. Красные кристаллы, Тпл >200 °C (разл.); R_f 0.87 (*i*-PrOH-H₂O 4:1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ, м.д.: 2.88 (с, 3H, NCH₃), 3.37 (с, 2H, C⁵CH₂), 6.59 (д, *J* 9.1 Hz, 1H, ArH), 7.62 (д, *J* 2.8 Hz, 1H, ArH), 8.00 (дд, *J* 9.1, 2.8 Hz, 1H, ArH), 8.42 (уш.с, 2H, H₂N⁺), 12.25 (с, 2H, 2×NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ, м.д.: 23.6, 30.3, 91.4, 108.1, 123.3, 125.1, 135.9, 153.6, 168.8, 173.9. HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M + H]⁺ вычислено для C₁₂H₁₂N₄O₄S 309.06509, найдено 309.06520.

5-(2-Метиламинобензил)гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион 381f. Бц. крист., Тпл >180 °С (разл.), очищен переосаждением из NH₄OH-AcOH. R_f 0.08 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR для натриевой соли (400 MHz, D₂O + NaOD): δ, м.д.: 2.60 (с, 3H, NCH₃), 3.23 (с, 2H, C⁵CH₂), 6.62 (м, 2H, 2×ArH), 7.02 (м, 2H, 2×ArH). ¹³C NMR для натриевой соли (100 MHz, D₂O + NaOD): δ, м.д.: 23.6, 30.4, 87.8, 111.6, 118.4, 127.1, 127.6, 128.9, 147.1, 166.3 (C×2). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M + H]⁺ вычислено по C₁₂H₁₃N₃O₃ 248.10292, найдено 248.10297.

5-(2-Метиламинобензил)-2-тиоксогексагидро-4,6-пиримидиндион 381g. Получен по общей методике. Бц. крист. вещество, Тпл >200 °С (разл.); R_f 0.77 (*i*-PrOH-H₂O 4:1). ¹H NMR натриевой соли (400 MHz, D₂O + NaOD): δ, м.д.: 2.57 (с, 3H, NCH₃), 3.24 (с, 2H, C⁵CH₂), 6.58 (м, 2H, 2×ArH), 6.99 (м, 2H, 2×ArH). ¹³C NMR для натриевой соли (100 MHz, D₂O + NaOD): δ, м.д.: 23.6, 30.4, 93.2, 111.6, 118.3, 126.9, 127.2, 128.9, 147.1, 164.1, 165.1, 174.1. HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M + H]⁺ вычислено для C₁₂H₁₄N₃O₂S 264.08017, найдено 264.08012.

1,3-Диметил-5-(2-метиламинобензил)гексагидро-2,4,6-пиримидиндион 381i (Схема 135, Табл. 9 и Рис. 5). Растворяли 1.56 г (0.01 моль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с в 15 мл спирта и приливали раствор 1.77 г (0.01 моль) альдегида **384a** в 10 мл дихлорметана. Смесь выдерживали 6 ч при 25 °C, после чего упаривали растворитель в вакууме. Остаток промывали водой, растворяли в водном аммиаке и раствор упаривали в вакууме досуха. Получали 1.05 г соединения **381i** в виде бесцветных кристаллов с Тпл 188-189 °C (из EtOH-CHCl₃). R_f

0.28 (ЕtOAc-AcOH 10:1). ¹Н NMR натриевой соли (400 MHz, D₂O + NaOD): δ, м.д.: 2.55 (с, 3H, NCH₃), 3.02 (с, 6H, 2×NCH₃), 3.30 (с, 2H, C⁵CH₂), 6.55 (м, 2H, 2ArH), 6.94 (д.д, *J* 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.04 (д, *J* 8.5 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR натриевой соли (100 MHz, D₂O + NaOD): δ, м.д.: 25.2, 27.8 (C×2), 30.3, 88.7, 111.4, 118.2, 126.9, 128.0, 129.4, 147.1, 153.8, 164.6 (C×2). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m*/*z*: [M + H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₇N₃O₃ 276.13426, найдено 276.13427.

Кристаллы **381***і для исследования РСА*. Монокристаллы соединения **381***і* выращены из раствора хлороформ-этанол 1:1. Данные кристаллографии депонированы в Центре Кристаллографических данных (Кембридж), ССDС 1905210, <u>www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif</u>.

Аналогично соединению **381i** получены производные **381m,n** (выход и таутомерная структура см. в Таблице 9):

1,3-Диметил-5-(2-метиламино-5-фторбензил)гексагидро-2,4,6-пиримидиндион 381m. Белые крист., Тпл 230-232 °C (из EtOH 60%). R_f 0.52 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ , м.д.: 2.60 (с, 3H, NCH₃), 3.09 (с, 6H, 2×NCH₃), 3.32 (с, 2H, C⁵CH₂), 6.51 (д.д, J^1 10.1 Hz, J^2 5.1 Hz, 1H, ArH), 6.69 ((м, 1H, ArH), 6.81 (д.д, J^1 10.1 Hz, J^2 3.0 Hz, 1H, ArH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ , м.д.: 26.8 (CH₂), 27.9 (2CH₃), 35.8 (CH₃), 76.9 (C), 110.7 (CH), 114.2 (d, J = 23 Hz, CH), 117.7 (d, J = 24 Hz, CH), 120.6 (C), 145.4 (C), 151.9 (d, J = 233 Hz, CF), 152.4 (C), 163.7 (2C). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m*/*z*: [M + H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₇FN₃O₃ 294.1249, найдено 294.1248.

1,3-Диметил-5-(2-метиламино-6-хлорбензил)гексагидро-2,4,6-пиримидиндион 381n. Белые крист., Тпл 230-232 °С (из EtOH 60%). R_f 0.85 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR (400 MHz, KH-форма в CDCl₃): δ, м.д.: 2.91 (д, *J* 5.0 Hz, 3H, NCH₃), 3.38 (д, *J* = 8.0 Hz, 2H, C⁵CH₂), 3.39 (с, 6H, NCH₃), 3.42 (с, 6H, NCH₃), 4.03 (т, *J* = 8.0 Hz, 1H, C⁵H), 6.97 (д, *J* 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.18 (д, *J* 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.27 (д.д, *J*¹ 8.1 Hz, *J*² 8.0 Hz, 1H, ArH), 9.03 (уш.с, 1H, NH), ¹³C (100 MHz, KH-форма в DMSO-d₆): δ, м.д.: 25.7 (CH₂), 27.5 (CH₃), 30.4 (CH₃), 32.0 (CH₃), 46.7 (CH), 114.7 (CH), 123.3 (C), 124.0 (CH), 132.3 (CH), 141.8 (C), 152.4 (C), 155.9 (C), 166.8 (2CH) (в спектре присутствуют также сигналы EH-формы). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M + H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₇ClN₃O₃ 310.0953, найдено 310.0952.

2-(N-Изопропил-N-метиламино)хинолин-3-карбальдегид 385. К раствору 3.83 г (0.02 моль) 2-хлорхинолин-3-карбальдегида в 15 мл свежеперегнанного ДМФА добавляли 2.76 г (0.02 моль) растертого поташа и 1.46 г (0.02 моль) изопропил(метил)амина. В герметично закрытой виале перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течении 6 ч. После охлаждения смесь разбавляли 40 мл воды и продукт экстрагировали раствором CH_2Cl_2 -гексан 1:5 (30 мл). Органический экстракт промывали водой и затем целевой продукт извлекали 2х30 мл 10%-ного водного HCl. Объединенный водный экстракт фильтровали, CH_2Cl_2 , затем гексаном и подщелачивали аммиаком до рН 9. Выделившийся продукт экстрагировали смесью CH_2Cl_2 -гексан 1:1 (30 мл), органический слой промывали водой, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме с последующей отдувкой аргоном. Получали 2.83 г альдегида **385** в виде желтого аморфного вещества, выход 62%. R_f 0.35 (хлороформ). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ,

м.д.: 1.29 (д, *J* = 6.5 Hz, 6H, 2×CH₃), 2.99 (с, 3H, NCH₃), 4.18 (м, 1H, CH), 7.31 (м, 1H, ArH), 7.67 (м, 1H, ArH), 7.77 (м, 2H, 2ArH), 8.45 (с, 1H, ArH), 10,11 (с, 1H, HC=O). ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃): δ, м.д.: 19.5 (2 CH₃), 31.3 (CH₃), 54.4 (CH), 121.1 (C), 123.3 (C), 123.7 (CH), 127.2 (CH), 129.2 (CH), 132.2 (CH), 141.8 (CH), 149.5 (C), 159.1 (C), 190.4 (CH).

5-(2-Метиламинохинолин-3-ил)-1,3-диметилбарбитуровая кислота 386 (Схема 136). Растворяли 0.78 г (5 ммоль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** в 8 мл водного этанола 70% при 50 °C. К этому раствору при перемешивании приливали 1.14 г (5 ммоль) 2-(*N*-изопропил-*N*-метиламино)хинолин-3-карбальдегида **385** в 10 мл горячего этанола, после чего реакционную смесь оставляли при 25 °C на 5 ч. Сформировавшийся осадок отделяли, промывали спиртом 50% и сушили на воздухе. Получали 0.83 г соединения 386 в виде желтого кристаллического вещества, выход 67%. Тпл 268–270 °C; R_f 0.21 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ , м.д.: 3.09 (c, 6H, 2×NCH₃), 3.12 (c, 3H, ⁺NCH₃), 3.48 (c, 2H, C⁵CH₂), 7.41 (m, 1H, ArH), 7.64 (м, 1H, ArH), 7.81 (м, 1H, ArH), 7.88 (м, 1H, ArH), 8.07 (уш. с, 1H, ArH), 11.19 (c, 1H, NH), 12.14 (c, 1H, NH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ , м.д.: 27.3 (CH₂), 27.6 (2 CH₃), 29.9 (CH₃), 82.1 (C), 117.5 (C), 121.3 (C), 125.1 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 131.2 (CH), 135.4 (CH), 138.7 (CH), 152.9 (C), 153.7 (C),164.3 (2C). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M + H]⁺ вычислено для $C_{17}H_{19}N_4O_3$ 327.1452, найдено 327.1451.

Общий метод получения спироциклических производных 388 из 1,3-диметил-5-(2метиламинобензил)гексагидро-2,4,6-пиримидиндиона 381i и альдегидов (Схема 138).

К 0.276 г СН-кислоты **381i** (1 ммоль) добавляли 150 мкл уксусной кислоты и 1 ммоль соответствующего альдегида. Смесь растирали при 45 °C, после чего нагревали при 90 °C до получения однородного расплава. Выдерживали смесь еще 6 ч при 45 °C, и затем отдували воздухом от следов АсОН. К остатку добавляли 1 мл воды и растирали аморфный продукт с водой, промывали водой и затем водным раствором аммиака 2%. Продукт перекристаллизовывали из соответствующего растворителя и сушили на воздухе. Выход и характеристики полученных производных **388а-с** приведены ниже.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-2'-пиридин-3-ил-6'-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 388a. Выход 98%. Белые крист., Тпл 122-123 °С (из EtOH 60%). R_f 0.33 (EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), *δ*, м.д.: 2.83 (с, 3H, NCH₃), 3.17 (с, 3H, NCH₃), 3.24 (с, 3H, NCH₃), 3.25 + 3.57 (д+д, AB-сист., *J* 16.5 Hz, 2H, ArCH₂), 4.73 (с, 1H, NCH), 6.84 (м, 2H, 2ArH), 7.10 (д, *.J* 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.26 (м, 2H, 2ArH), 7.47 (д, *J* 8.8 Hz, 1H, ArH), 8.36 (д, *J* 2.5 Hz, 1H, ArH), 8.59 (д, *J* 5.1 Hz, 1H, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-2'-индол-3-ил-6'-1',2',3',4'тетрагидрохинолин) 388b. Выход 85%. Белые крист., Тпл 256-257 °С (из EtOH 80%). R_f 0.40 (EtOAc). ¹H NMR (400 MHz, ДМСОd₆), *δ*, м.д.: 2.70 (с, 3H, NCH₃), 3.20 + 3.39 (д+д, AB-сист., *J* 16.0 Hz, 2H, ArCH₂), 3.38 (с, 6H, 2NCH₃), 5.03 (с, 1H, NCH), 6.70 (м, 3H, 3ArH), 6.98 (д.д, *J* 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.11 (м, 2H, 2ArH), 7.32 (м, 2H, ArH), 11.01 (с, 1H, NH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопиримидин-5-спиро-3'-(1'-метил-2'-[2-(2,6-диметилгепт-5-ен-1-ил)3-ил-6'-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) 388с. Выход 69%. Смесь 2 диастереомеров (S*S*+R*S*). Белые крист., Тпл 112-113 °С (из гексана). R_f 0.45 (хлороформ). ¹H NMR (400 МНz, ДМCOd₆), *б*, м.д.: δ 0.81+0.84 (д+д, *J* = 5.9 Hz, 1.5H+1.5H, CH₃, диастер.), 1.00-1.46 (м, 6H, 2CH₂ + CH), 1.49+1.62 (с+с, 1.5H+1.5H, =CCH₃, диастер.), 1.64+1.71 (с+с, 1.5H+1.5H, =CCH₃, диастер.), 1.86 (м, 2H, CH₂), 2.98+3.00 (с+с, 1.5H+1.5H, NCH₃, диастер.), 3.01 + 3.65 (д+д.д, AB-сист., *J* 16.9 Hz, 2H, ArCH₂, диастер.), 3.28 (с, 3H, NCH₃), 3.35+3.36 (с+с, 1.5H+1.5H, NCH₃, диастер.), 3.51 (м, 1H, NCH), 4.94+5.09 (т+т, *J* 6.1 Hz, 0.5H+0.5H, =CH, диастер.), 6.67 (д, *J* 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.82 (д.д., *J* 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.18 (м, 2H, 2ArH).

1,3-Диметил-2-тиоксо-4,6-диоксопергидропиридин-5-спиро-3'-(1'-метил-2'-[2-изопропил (метил)-5-нитрофенил]-6'-нитро-1',2',3',4'-тетрагидрохинолин) **388d** (Схема 138). Смесь 444 мг (2 ммоль) 2-(*N*-изопропил-*N*-метиламино)5-нитробензальдегида **383d** и 368 мг (2 ммоль) 1,3-диметил-2-тиобарбитуровой кислоты **1i** в 6 мл метанола нагревали при 50 °C в течение 6 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме, твердый продукт промывали NH₄OH 1% и высушивали на воздухе. Получали 0.81 г соединения **388d** в виде желтого твердого вещества. Выход 67%, Тпл 268–269 °C. Rf 0.27 (хлороформ); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ , м.д.: 1.02 (д, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (д, *J* 6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.63 (с, 3H, NCH₃), 3.09 (с, 3H, NCH₃), 3.42 + 354 (д + д, AB-сист., *J* 17.0 Hz, 1H), 3.45 (с, 3H, NCH₃), 3.56 (с, 3H, NCH₃), 3.90 (м, 1H, NCH), 5.35 (с, 1H, NCH), 6.88 (д, *J* 9.1 Hz, 1H), 7.13 (д, *J* 9.1 Hz, 1H), 7.80 (д, *J* 2.9 Hz, 1H), 8.05 (д, *J* 2.5 Hz, 1H), 8.14 (д.д, *J* 9.1, 2.5 Hz, 1H), 8.20 (д.д, *J* 9.1, 2.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ , м.д.: 15.9, 20.5, 30.8, 32.3, 36.1, 36.4, 38.8, 53.2, 55.9, 63.0, 111.3, 122.1, 123.5, 123.7, 124.1, 125.3, 130.6, 137.6, 142.4, 150.9, 159.1, 166.0 (CO), 168.1 (CO), 180.6 (C=S). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m*/*z*: [M+H]⁺ вычислено для C₂₅H₂₁N₆O₆S 541.18666, найдено 541.18638.

Общий метод синтеза 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-хинолинкарбоновых кислот 389а-d (Схема 139) и 393 (Схема 140). К раствору 10 ммоль альдегида (374d, 384а-с или 385) в 10 мл CH₂Cl₂ добавляли раствор 1.44 г (10 ммоль) кислоты Мельдрума 36 в 15 мл метанола, и выдерживали при 25 °C в течение 6 ч. Затем растворитель упаривали в вакууме и осадок растворяли в 20 мл водного аммиака 3%. Нерастворимый материал отделяли, а водный раствор подкисляли HCl до pH 1. Смесь охлаждали до 10 °C, сформировавшийся осадок продукта отделяли, промывали водой и сушили на воздухе. Выход и характеристики полученных производных приведены ниже.

1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-хинолинкарбоновая кислота 389а. Бц. крист., выход 86%, Тпл 131–132 °С (из H₂O); Rf 0.74 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ, м.д.: 3.11 (д, *J* 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.28 (с, 3H, NCH₃), 3.57 (т, *J* 7.0 Hz, 1H, CH), 7.02 (д.д, *J* 8.0, 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.12 (д, *J* 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.26 (м, 2H, 2ArH), 12.83 (уш.с, 1H, OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ, м.д.: 28.6, 29.9, 48.0, 115.4, 123,2, 124.6, 128.1, 128.4, 140.2, 166.7, 171.2. HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M+H]⁺ вычислено для C₁₁H₁₁NO₃ 206.08120, най-дено 206.08117.

Кристаллы **389а** *для исследования РСА*. Монокристаллы соединения **389а** выращены из водного раствора. ORTEP структура см. Рис. 6.

1-Метил-5-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-хинолинкарбоновая кислота (389b). Бц. крист., выход 82%, Тпл 152–153 °С (из H₂O-EtOH); R_f 0.70 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR (400

МНz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 3.17 (м, 1H, CH,). 3.47 (м, 5H, NCH₃ + CH₂), 7.03 (м, 3H, 3 ArH), 12.70 (уш.с, 1H, OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 30.1 (CH₃), 28.6 (CH₂), 47.7 (CH), 114.1 (д, *J* 22 Hz, CH), 115.3 (д, *J* 22 Hz, CH), 116.9 (д, *J* 8 Hz, CH), 127.1 (д, *J* 8 Hz, C), 136.8 (C), 158.3 (д, *J* 241 Hz, CF), 166.4 (C), 171.0 (C). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M+H]⁺ вычислено для C₁₁H₁₀FNO₃ 224.0718, найдено 206.0718.

1-Метил-5-хлор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-хинолинкарбоновая кислота (**389c**). Бц. крист., выход 79%, Тпл 171–172 °С (из H₂O-EtOH); R_f 0.70 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 3.06 + 3.87 (д.д + д.д, AB-сист. *J*^{*l*} 16.7, 1H+1H, CH₂), 3.48 (м, 4H, NCH₃ + CH), 7.27 (м, 2H, 2 ArH), 7.00 (д, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 12.94 (уш.с, 1H, OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 25.7 (CH₂), 30.3 (CH₃), 47.1 (CH), 114.6 (C), 122.7 (CH), 123.9 (CH), 129.0 (CH), 132.5 (C), 141.9 (C), 166.3 (C), 170.8 (C). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M+H]⁺ вычислено для C₁₁H₁₀CINO₃ 240.0422, найдено 240.0422.

1-Метил-6-нитро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-хинолинкарбоновая кислота (389d). Желтые кристаллы, выход 79%, Тпл 190–191 °С (из H₂O-EtOH); R_f 0.70 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 3.28 (д, *J* 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.35 (с, 3H, NCH₃), 3.71 (т, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 7.33 (д, *J* 9.0 Hz, 1H, ArH), 8.16 (д.д, *J* 9.0, 2.3 Hz, 1H, ArH), 8.20 (d, *J* 2.3 Hz, 1H, ArH),13.02 (уш.с, 1H, OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 28.0 (CH₂), 30.3 (CH₃), 47.3 (CH), 116.0 (CH), 123.6 (C), 124.1 (CH), 126.0 (CH), 140.5 (C), 146.0 (C), 166.9 (C), 170.7 (C). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M+H]⁺ вычислено для C₁₁H₁₁N₂O₅ 251.06624, найдено 251.06625.

Монокристаллы соединения **389d** для исследования РСА выращены из водного раствора. ORTEP структура см. Рис. 6.

N,1-Диметил-N-(метилкарбамоил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксамид

389е (Схема 139). Получен из кислоты **381g** нагреванием в течение 2 ч в спирто-водном растворе. Выход 76%, Тпл 156-158 °С (из H₂O-EtOH), R_f 0.25 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.89+2.90 (c+c, 3H, NCH₃, амид. конф.), 2.94 + 3.50 (дд+д.д, AB-система, *J* 10.0 Hz, 1H+1H, CH₂), 3.38 (c, 3H, NCH₃), 3.42 (c, 3H, NCH₃), 4.04 (д.д, *J* 8.2, 3.3 Hz, 1H, CH), 7.05 (д, *J* 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.10 (д.д, *J* 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.24 (д, *J* 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.33 (д.д, *J* 8.0 Hz, 1H, ArH), (m, 2H, 2ArH), 9.08 (уш.с, 1H, NH). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₀N₃O₃ 276.13427, найдено 276.13428.

1-Метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[*b***][1,8]нафтиридин-3-карбоновая кислота 393** (Схема 140). Бц. крист., выход 61%, Тпл 179 °С (с разл., из H₂O-EtOH). R_f 0.40 (EtOAc-AcOH 10:1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 3.33 (м, 2H, CH₂), 3.49 (с, 3H, NCH₃), 3.51 (т, *J* 6.5 Hz, 1H, CH), 7.50 (д.д, *J* 8.0, Hz, 1H, ArH), 7.69 (д.д, *J* 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.87 (м, 2H, 2 ArH), 8.20 (с, 1H, ArH), 12.01 (уш.с, 1H, OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 27.5 (CH₂), 28.7 (CH₃), 47.9 (CH), 111.3 (C), 122.1 (C), 123.1 (C), 123.5 (C), 120.4 (C), 125.5 (C), 125.6 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 129.9 (CH), 135.4 (CH), 145.7 (C), 151.5 (C), 168.1 (C), 171.0 (CO). HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M + H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₃N₂O₃ 257.0921, найдено 257.0920.

Обший метол синтеза N-замещенных орто-аминобензальдегидов 398a-d.l.n (Схема 142, Табл. 10). К 0.1 моль (12.4 г) 2-фторбензальдегида в 40 мл диметилформамида добавляли 0.11 моль растертого безводного поташа и 0.1 моль соответствующего циклического вторичного амина (Табл. 10). Реакционную массу перемешивали 12 ч при 90 °С. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 150 мл воды и продукт извлекали дихлорметаном. Органический экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Полученное масло обрабатывали 50 мл соляной кислоты 10%, нерастворившийся остаток отбрасывали, а водно-кислотный раствор подщелачивали аммиаком до рН 8-9. Выделившееся масло извлекали смесью дихлорметан-гексан 1:1, органический экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме до постоянного веса. По данной методике получали:

2-Пирролидин-1-ил-бензальдегид (398а). Бесцветное масло, выход 78%.

2-Пиперидин-1-ил-бензальдегид (398b). Бесцветное масло, выход 76%.

2-Гомопиперидин-1-ил-бензальдегид (398с). Бесцветное масло, выход 80%.

2-Морфолин-4-ил-бензальдегид (398d). Бесцветные кристаллы, Тпл 42 °С, выход 75%.

2-(2-Метилпиперидин-1-ил)бензальдегид (3981). Бесцветное масло, выход 66%.

Общий метод синтеза N-замещенных 2-амино-5-нитробензальдегидов 398е-k,m (Схема 142, Табл. 10). К раствору 18.5 г (0.1 моль) 2-хлор-5-нитробензальдегида в 50 мл диметилформамида добавляли 0.1 моль растертого безводного поташа и 0.1 моль соответствующего циклического вторичного амина (Табл. 10). Смесь перемешивали при 80 С 3 ч, затем охлаждали и выливали в 150 мл воды. Сформировавшийся осадок промывали водой и перекристаллизовывали из водного спирта. По этой методике получали:

5-Нитро-2-пирролидин-1-ил-бензальдегид (398е). Желтые кристаллы, Тпл 131°С, выход 84%.

5-Нитро-2-пиперидин-1-ил-бензальдегид (398f). Желтые кристаллы, Тпл 136 °С, выход 89%.

5-Нитро-2-азепан-1-ил-бензальдегид (398g). Желтые кристаллы, Тпл 133 °С, выход 95%.

5-Нитро-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензальдегид (398h). Желтые кристаллы, Тпл 144 °С, выход 85%.

5-Нитро-2-(4-фенилпиперазин-1-ил)бензальдегид (**398i**). Желтые кристаллы, Тпл 169 °С, выход 88%.

5-Нитро-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)бензальдегид (398ј). Желтые кристаллы, Тпл 173 °С, выход 88%.

5-Нитро-2-морфолин-4-ил-бензальдегид (398к). Желтые кристаллы, Тпл 116 °С, выход 90%.

5-Нитро-2-(2-метилпиперидин-1-ил)бензальдегид (**398m**). Желтые кристаллы, Тпл 61 °С, выход 94%.

5-Нитро-2-(1-тиазин-4-ил)-бензальдегид (3980). Желтые кристаллы, Тпл 133 °С, выход 86%.

1,3-Диметил-5-(2-морфолин-4-ил-5-нитробензилиден)-пиримидин-2,4,6-трион (399t, Схемы 142 и 143). К раствору 0.01 моль альдегида 398k в 40 мл этанола при 50 °С прибавляли при перемешивании горячий раствор 0.01 моль 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с в 20 мл этанола. Реакционную массу оставляли при комнатной температуре до начала выделения кристаллического осадка, затем охлаждали до 10 °С и выдерживали 1 ч. Выделившийся оса-

Кристаллы **399***t для исследования PCA*. Монокристаллы соединения **399***t* выращены из водного раствора. ORTEP структура см. Рис. 8.

Общий метод синтеза спироциклических производных 400а-g,j-q,v-у (Схема 142, Табл. 10) К раствору 0.01 моль альдегида (**398а-d,l,n**, Табл. 10) в 20 мл этанола при 50 ° С прибавляли при перемешивании горячий раствор 0.01 моль СН-кислоты 1 в 30 мл 60 %-ного этанола. Реакционную массу перемешивали при 50 ° С 15 мин и выдерживали 1 ч при комнатной температуре. Выделившийся осадок конечного продукта **400** отфильтровывали, промывали водным этанолом и сушили на воздухе при 40 ° С. Выход продуктов приведен в Таблице 10. По данной методике получали:

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(1',2',3',3a',4',5'-гексагидропирроло-[1,2-*а*]хинолин) **400а.** Бц. крист., Тпл 252 °С (из ДМФА-Н₂О). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, DMSOd₆), δ, м.д.: 1.64 и 2.11 (м+м, 2H, AB-система, CH₂), 2.00 (м, 2H, CH₂), 3.01 и 3.31 (д+д, 2H, AB-система, CH₂Ar, *J* 16.9 Hz), 3.21 и 3.70 (м+м, 2H, AB-система, NCH₂), 3.52 (д.д, 1H, *J* ¹ 8.5, *J* ² 6.0 Hz, NCH), 6.46 (д, 1H, *J* 8.3 Hz, ArH), 6.52 (т, 1H, *J* 7.2 Hz, ArH), 6.93 (д, 1H, *J* 7.2 Hz, ArH), 6.98 (т, 1H, *J* 8.3 Hz, ArH), 11.10 (с, 1H, NH), 11.37 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.62 (CH₂), 27.30 (<u>C</u>H₂CH), 34.44 (CH₂Ar), 47.32 (NCH₂), 47.93 (C⁵), 62.72 (NCH), 110.89 (C^{9'}), 115.22 (C^{7'}), 119.45 (C^{6a'}), 126.42 (C^{8'}), 127.70 (C^{6'}), 143.29 (C^{9a'}), 150.13 (C²), 168.67 и 172.04 (C⁴ и C⁶). Найдено, %: C 63.13; H 5.31; N 14.70. C₁₅H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: C 63.15; H 5.30; N 14.73.

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(5',6',6a',7',8',9',10',11'-октагидроазепино-[1,2-*а***]хинолин) (400с). Бц. крист., Тпл 260 °С (из спирта). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-***d***₆), б, м.д.: 1.30-1.70 (м, 7Н, 3СН₂+СН), 1.95 (м, 1Н, СН), 3.00 и 3.48 (д+д, 1Н+1Н, АВ-система,** *J* **16.6 Hz, CH₂Ar), 3.12 и 3.61 (м+м, 1Н+1Н, NCH₂), 3.29 (д.д, 1Н,** *J* **¹ 11.0,** *J* **² 4.57 Hz, NCH), 6.41 (д, 1Н,** *J* **8.2 Hz, ArH), 6.58 (т, 1Н,** *J* **8.2 Hz, ArH), 6.99 (д, 1Н,** *J* **8.2 Hz, ArH), 7.16 (т, 1Н Hz,** *J* **8.3, ArH), 11.02 (с, 1H, NH), 11.23 (с, 1H, NH).**

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(1',3',4',9',10',10a'-гексагидро-2-окса-4афенантрен) (400d). Бесцветное кристаллическое вещество, Т.пл. 320 ° С (с разл., из ДМФА-H₂O). Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 2.93 и 3.57 м (2H, AB-система, NCH₂), 3.08 и 3.28 д (2H, AB-система, CH₂Ar, *J* 15.0), 3.31 и 3.40 м (2H, AB-система, *J*¹ 11.5, *J*² 8.1 Hz, O<u>CH₂CH</u>,), 3.72 д.д (1H, *J*¹ 11.5, *J*² 5.2 Hz, NCH), 3.81 и 3.89 м (2H, AB-система, O<u>CH₂CH₂), 6.66 т (1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 6.83 д (1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 6.93 д (1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 7.04 т (1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 11.23 с (1H, NH), 11.44 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.77; H 5.05; N 16.88. C₁₅H₁₅N₃O₄. Вычислено, %: С 59.80; H 5.02; N 13.95.</u>

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(7'-нитро-1',2',3',3a',4',5'-гексагидро-

пирроло[1,2-*а***]хинолин) (400е).** Желтое кристаллическое вещество, Тпл. 305 ° С (с разл., из ДМФА-H₂O). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.65 и 2.03 (м, 1H+1H, AB-система, CH₂), 2.18 (м, 2H, CH₂CH), 2.96 и 3.27 (д+д, 2H, AB-система, *J* 17.2 Hz, CH₂Ar,), 3.30 и 3.69 (м+м, 2H, AB-система, NCH₂), 3.88 (д.д, 1H, *J*¹ 10.3, *J*² 5.8 Hz, NCH), 6.51 (д, 1H, *J* 9.2 Hz, ArH), 7.88 (д, 1H, *J* 2.2 Hz, ArH), 7.95 (д.д, 1H, *J*¹ 9.2, *J*² 2.2 Hz, ArH), 11.25 (с, 1H, NH), 11.51 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 54.51; Н 4.30; N 16.92. С₁₅H₁₄N₄O₅. Вычислено, %: С 54.55; Н 4.27; N 16.96.

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',2',3',3a',4',5'-гексагидро-

пиридо[1,2-*а***]хинолин) (400f).** Желтое кристаллическое вещество, Тпл. 265 ° С (с разл., из ДМФА-H₂O). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.30-1.90 м (6H, 3CH₂), 3.04 и 3.35 д (2H, AB-система, CH₂Ar, *J* 17.3), 3.09 и 3.71 (д+д, 1H+1H, AB-система, *J*¹ 12.7, *J*² 10.9 Hz, NCH₂), 4.22 (д.д, 1H, *J*¹ 13.8, *J*² 5.6 Hz, NCH), 6.90 (д, 1H, *J* 9.2 Hz, ArH), 7.85 (д, 1H, *J* 2.3 Hz, ArH), 7.90 (д.д, 1H, *J*¹ 9.2 Hz, *J*² 2.3, ArH), 11.27 (с, 1H, NH), 11.28 (с, 1H, NH). Най-дено, %: С 55.90; H 4.63; N 16.22. С₁₆H₁₆N₄O₅. Вычислено, %: С 55.81; H 4.68; N 16.27.

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-нитро-5',6',6a',7',8',9',10',11'-

октагидроазепино[1,2-*а***]хинолин) (400g).** Желтое кристаллическое вещество, Тпл. >320 ° С (с разл., из ДМФА-H₂O). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.25-1.99 (м, 8H, 4CH₂), 2.93 и 3.45 (д+д, 1H+1H, AB-система, *J* 18.2, CH₂Ar), 3.28 и 3.90 (м+м, 1H+1H, AB-система, NCH₂), 3.94 (д.д, 1H, *J*¹ 11.0, *J*² 3.7 Hz, NCH), 6.68 (д, 1H, *J* 9.7 Hz, ArH), 7.88 (д.д, 1H, *J* ¹ 9.7, *J* ² 2.4 Hz, ArH), 7.93 (д, 1H, *J* 2.4 Hz, ArH), 11.06 (с, 1H, NH), 11.25 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 56.94; H 5.09; N 15.59. С₁₇H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 56.98; H 5.06; N 15.63.

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-5'-метил-1',2',3',3a',4',5'-

гексагидропиридо[1,2-*а*]хинолин) (400*I*). Желтое кристаллическое вещество, выход 79 %, т.пл. 203 ° С (с разл., из ДМФА-Н₂О). Спектр ЯМР ^{*I*}Н (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.16 (с, 3H, Me), 1.47-1.94 (м, 5H, CH+2CH₂), 2.94 и 3.79 (д.д+д.д, 1H+1H, AB-система, *J* ¹ 12.8, *J* ² 4.1 Hz, NCH₂), 3.06 и 3.58 (д+д, 1H+1H, AB-система, *J* 17.9 Hz, CH₂Ar), 6.84 (д, 1H, *J* 9.0 Hz, ArH), 7.88 (д, 1H, *J* 2.3 Hz, ArH), 7.93 (д.д, 1H, *J*¹ 9.0, *J* ² 2.3 Hz, ArH), 11.24 (с, 1H, NH), 11.36 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 57.02; Н 5.10; N 15.56. С₁₇Н₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 56.98; Н 5.06; N 15.63.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(7'-нитро-1',2',3',3a',4',5'-гексагидропирроло[1,2-*а***]хинолин) (400n). Желтое кристаллическое вещество, Тпл. 294 °C (из EtOH-CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 1.46 и 2.02 (м+м, 1H+1H, AB-система, CH₂), 2.09 (м, 2H, CH₂CH), 3.07 и 3.27 (д, 1H+1H, AB-система, J 16.6 Hz, CH₂Ar), 3.21 (с, 3H, NMe), 3.39 (с, 3H, NMe), 3.36 и 3.71 (м, 1H+1H, AB-система, NCH₂), 3.88 (д.д, 1H, J^{1} 10.9, J^{2} 6.0 Hz, NCH), 6.52 (д, 1H, J 8.4 Hz, ArH), 7.95 (д, 1H,, J 2.1 Hz, ArH), 8.09 (д.д, 1H, J^{1} 8.4, J^{2} 2.1 Hz, ArH). Найдено, %: C 56.98; H 5.06; N 15.62. C₁₇H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: C 56.98; H 5.06; N 15.63.**

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-1',2',3',3a',4',5'гексагидро-1*H*-пиразино[1,2-*a*]хинолин) (400о). Бесцветное кристаллическое вещество, Тпл. 188 °C (из EtOH-CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 2.72 и 4.08 (д.д+д.д, 1H+1H, AB-система, , J^{-1} 11.5, J^{-2} 9.2, NCH₂CH), 3.06 и 3.29 (м+м, 1H+1H, AB-система, NCH₂), 3.10 и 3.56 (д+д, 1H+1H, AB-система, J 17.3 Hz, CH₂Ar), 3.21 (с, 3H, NMe), 3.40 (с, 3H, NMe), 3.37 и 3.51 (м+м, 1H+1H, AB-система, NCH₂), 3.82 (д.д, 1H, J^{-1} 9.2, J^{2} 3.6 Hz, NCH), 6.79 (м, 4H, 4ArH), 6.88 (т, 1H, J 6.9 Hz, ArH), 6.94 (д, 2H, J 9.2, 2ArH), 7.02 (д, 1H, J 8.1 Hz, ArH), 7.17 (т, 1H, J 8.1 Hz, ArH), 7.25 (д.д, 2H, J 8.1 Hz, ArH). Найдено, %: C 68.22; H 6.01 N 13.81. C₂₃H₂₄N₄O₃. Вычислено, %: C 68.30; H 5.98; N 13.85.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(1',2',3',3a',4',5'-гексагидропирроло[1,2-*а***]хинолин) (400q). Бесцветное кристаллическое вещество, Тпл. 162 ° С (из EtOH- CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 1.49 и 2.06 (м, 2H, AB-система, CH₂CH), 2.00 (м, 2H, CH₂), 2.98 и 3.56 (д+д, 2H, AB-система, J 16.7 Hz, CH₂Ar), 3.21 (с, 3H, NMe), 3.37 (с, 3H, NMe), 3.32 и 3.59 (м+м, 2H, AB-система, NCH₂), 3.70 (д.д, 1H, J¹ 9.5, J² 6.0 Hz, NCH), 6.57 (д, 1H, J 8.4 Hz, ArH), 6.64 (т, 1H, J 7.1 Hz, ArH), 6.99 (д, 1H, J 8.4 Hz, ArH), 7.14 (т, 1H, J 7.1 Hz, ArH). Найдено, %: С 65.15; Н 6.11; N 13.39. С₁₇Н₁₉N₃O₃. Вычислено, %: C 65.16; H 6.11; N 13.41.**

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-1',2',3',3a',4',5'-гексагидро-1*H***-пиразино[1,2-***a***]хинолин) (400г).** Бесцветное кристаллическое вещество, Тпл. 296 ° С (с разл., из ДМФА-H₂O). Спектр ЯМР ^{*l*}Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.72 (т, 1H, *J* 10.3, NCH), 2.95 (м, 1H, NCH), 3.14 и 3.27 (д+д, 2H, AB-система, *J* 16.1, CH₂Ar), 3.15 (м, 1H, NCH), 3.46 и 4.07 м (1H+1H2H, AB-система, NCH₂), 3.63 м (1H, NCHH), 3.69 д.д (1H, *J*¹ 10.4, *J*² 5.1 Hz, NCH), 6.64 (т, 1H, *J* 6.9 Hz, ArH), 6.77 (т, 1H, *J* 6.9 Hz, ArH), 6.84 (д, 2H, *J* 9.2 Hz, 2ArH), 6.88 (д, 1H, *J* 8.0 Hz, ArH), 6.94 (д, 1H, *J* 6.9 Hz, ArH), 7.04 (т, 1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 7.18 (д.д, 2H, *J* 8.1 Hz, ArH), 11.21 (с, 1H, NH), 11.40 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 67.04; H 5.37; N 14.85. C₂₁H₂₀N₄O₃. Вычислено, %: С 67.01; H 5.36; N 14.88.

2-Тиоксо-4,6-диоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-нитро-5',6',6a',7',8',9',10',11'октагидроазепино[1,2-*а***]хинолин) (400w). Желтое кристаллическое вещество, Тпл 261 °С (из EtOH-H₂O). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, ДМСО-***d***₆), δ, м.д.: 1.35-2.03 (м, 8Н, 4CH₂), 3.01 и 3.48 (д+д, 1H+1H, AB-система,** *J* **18.4, CH₂Ar), 3.27 и 3.91 (м+м, 1H+1H, AB-система, NCH₂), 3.75 д.д (1H,** *J***¹ 10.4,** *J***² 5.8 Hz, NCH), 6.67 (д, 1H,** *J* **9.2 Hz, ArH), 7.89 (д.д, 1H,** *J***¹ 9.2,** *J***² 2.3 Hz, ArH), 7.95 (д, 1H,** *J* **2.3 Hz, ArH), 12.11 (с, 1H, NH), 12.24 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 54.42; H 4.81; N 14.92; S 8.49. C₁₇H₁₈N₄O₄S. Вычислено, %: C 54.53; H 4.85; N 14.96; S 8.56.**

Общий метод синтеза спироциклических производных 400h-k,s-u (Схема 142, Табл. 10)

К раствору 0.01 моль альдегида (**398h-k,o** Табл. 10) в 20 мл уксусной кислоты при 80 °С прибавляли при перемешивании горячий раствор 0.01 моль СН-кислоты **1** в 20 мл 75%-ной уксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали при 100-110 °С 30-40 мин. После завершения реакции (ТСХ контроль) выдерживали смесь 1 ч при комнатной температуре. Выделившийся кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом и сушили на воздухе при 40 °С. Выход продуктов приведен в Таблице 10. По данной методике получали: **2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-8'-нитро-1',2',3',3a',4',5'-гекса-гидро-1***H***-пиразино[1,2-***a***]хинолин) 400h. Желтое кристаллическое вещество, Тпл. 291-292 ^оС (из АсОН). Спектр ЯМР ^{***I***}Н (500 МН***z***, ДМСО-***d***₆), δ, м.д.: 1.82 и 2.67 (м+м, 1H+1H, АВ-система,** *J***¹ 9.2, NCH₂), 2.07 и 3.13 (м+м, 1H+1H, АВ-система,** *J***¹ 8.9 Hz, NCH₂), 2.25 (м, 3H, NCH₃), 2.82 и 4.15 (д.д+д.д, 1H+1H, АВ-система,** *J***¹ 10.0 Hz, NCH₂), 3.19 и 3.30 (д+д, 1H+1H, АВ-система,** *J* **14.2 Hz, CH₂Ar), 3.71 (д.д, 1H,** *J***¹ 9.8,** *J***² 4.8 Hz, NCH), 6.96 (д, 1H,** *J* **8.3 Hz, ArH), 7.82 (д, 1H,** *J* **2.4 Hz, ArH), 7.92 (д.д, 1H,** *J***¹ 8.3,** *J***² 2.4 Hz, ArH), 11.33 (с, 1H, NH), 11.50 (с, 1H, NH).**

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(1',3',4',9',10',10a'-гекса-гидро-2-окса-4*а***-фенантрен) 400р. Желтое кристаллическое вещество, Тпл. 256 °С (из EtOH-CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, ДМСО-***d***₆), δ, м.д.: 3.09 и 3.55 (д+д, 1H+1H, AB-система,** *J* **16.1, CH₂Ar), 3.25 (м, 2H, NCH₂), 3.27 (с, 3H, NMe), 3.38 (с, 3H, NMe), 3.64 и 3.72 (м+м, 1H+1H, AB-система,** *J***¹ 11.0 Hz, OCH₂), 3.86 и 3.92 (м+м, 1H+1H, AB-система,** *J***¹ 10.4, OCH₂), 4.00 (д.д, 1H,** *J***¹ 11.0,** *J***² 3.6 Hz, NCH), 6.84 (д, 1H,** *J* **9.5 Hz, ArH), 7.88 д (1H,** *J* **2.4 Hz, ArH), 6.84 д.д (1H,** *J* **¹ 9.5,** *J* **² 2.4 Hz, ArH). Найдено, %: С 54.58; H 4.87; N 14.95. C₁₇H₁₈N₄O₆. Вычислено, %: С 54.54; H 4.85; N 14.97.**

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(1',3',4',9',10',10a'-гексагидро-2-тиа-4*а***-фенантрен) 400и.** Желтое кристаллическое вещество, Тпл. 233-234 °C (из EtOH-CHCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 2.18 и 2.31 (м+м, 1H+1H, ABсистема, SCH₂), 2.72 и 2.96 (д.д+д.д, 1H+1H, AB-система, *J*¹ 12.0 Hz, SCH₂), 3.07 и 3.58 (д, 1H+1H, AB-система, *J* 14.2 Hz, CH₂Ar), 3.29 (с, 3H, NMe), 3.35 (с, 3H, NMe), 3.53 и 4.51 (м+м, 1H+1H, AB-система, NCH₂), 4.07 (д.д, 1H, *J*¹ 8.8 Hz, NCH), 6.79 (д, 1H, *J* 7.9 Hz, ArH), 8.05 (м, 2H, ArH). Найдено, %: С 56.16; Н 5.09; N 14.22. С₁₇Н₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 52.30; Н 4.65; N 14.35.

Кинетика взаимодействия 1.3-диметилбарбитуровой кислоты 1с с аминоальдегидами скорости перегруппировки промежуточных субстратов 399 398 и оценка в спироциклические производные 400 (Рис. 7, Схема 143 и Табл. 11). Реакцию проводили в стандартной термостатируемой кварцевой спектрофотометрической кювете с рабочим объемом 4.0 мл, оптической длиной пути 10 мм. Для этого кювету с 3.9 мл спиртового ратвора кислоты 1с (1 мг/мл) помещали в термостатируемую ячейку спектрофотометра, и после достижения заданной температуры впрыскивали в кювету 100 мкл спиртового раствора альдегида 398а (4 мг/мл), предварительно выдержанного при той же температуре. С этого момента записывали кинетическую кривую реакции по изменению оптической плотности (D) при длине волны λ 450 нм. В ходе реакции оптическая плотность при 450 нм вначале нарастала от D=0 до D=0.5-0.8, и после достижения максимума снижалась по экспоненциальному закону, что отражало накопление окрашенного интермедиата 399а на первом этапе и его последующую перегруппировку в бесцветное спироциклическое производное 400а. Кинетические кривые записывали при четырех различных температурах в диапазоне температур от 10 °C до 45 °С. По этим данным расчитывали константы скорости перегруппировки при разных температурах, после чего вычисляли энергию активации процесса (*Ea*) по стандартной формуле:

$$E_{a} = R \frac{T_{1}T_{2}}{T_{2} - T_{1}} \ln \frac{k_{2}}{k_{1}}$$
(1)

Аналогично проводили ссследование кинетики реакций кислоты 1с с аминоальдегидами **398d**, **398e** и **398n**, и определяли энергию активации (*Ea*) перегруппировки соответствующих интермедиатов **399q**, **399p** и **399n** (Табл. 11).

Кинетика перегруппировки соединения 399t в спироциклическое производное 400t. В стандартные пробирки для ЯМР помещали по 10 мг производного 399t и растворяли в 0.6 мл ДМСО-d₆. Образцы термостатировали при температуре 40 °C, 60 °C и 80 °C, соответственно. Через заданные промежутки времени записывали спектры ¹Н NMR (500 MHz). Скорость реакции определяли по степени конверсии исходного вещества, как соотношение интегральной интенсивности сигналов протона =СН группы и ароматических протонов. Результат расчета энергии активации (*Ea*) приведен в Табл. 11.

Общий метод синтеза спироциклических производных 402а-ј (Табл. 12) и 403а-т (Табл. 13) из циклических 1,3-ДКС и аминоальдегидов 462, 468 (Схема 144). К раствору 0.01 моль альдегида (**362b-d**, Табл 12, или **398а-k**, Табл. 13) в 20 мл соответствующего растворителя (спирта, AcOH или диметилацетамида) прибавляли при перемешивании горячий раствор 0.01 моль 1,3-ДКС (кислоты Мельдрума **36**, циклогексан-1,3-диона **37**, индан-1,3-диона **38**, тетроновой кислоты **39**, димедона **152е** или фенилпиразолидин-3,5-диона **401**) в 10 мл того же растворителя, и нагревали при перемешивании. Контроль реакции осуществляли методом TCX. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 15-30 мл воды до начала кристаллизации. Выделившийся кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом и сушили на воздухе. Расшифровка радикалов, условия реакции (А-Г) и выходы продуктов **402а-ј** приведены в Таблице 12, а продуктов **403а-т** – в Таблице 13.

Синтез спироциклических производных барбитуровой кислоты 408а-с и 412а,b (Схемы 145 и 146). Соединения 408а-с получали по Схеме 145, а соединения 412а,b – по Схеме 146, из кислот 1а,с и соответствующих аминоальдегидов 406 или 410, используя общую методику, описанную выше (см. общий метод синтеза спироциклических производных 400h-k,s-u). Выход и характеристики продуктов приведены ниже.

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-{3'-(пиримидин-2-ил)-1',2',3',3a',4',5'гексагидро-1*Н***-пиразино}[1,2-***a*]хинолин) (408а). Бесцветное кристаллическое вещество, выход 80%, Тпл. 299 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.12 и 3.21 (д+д, 1H+1H, АВ-система, *J* 18.0, CH₂Ar), 3.31 (м, 1H, NC*H*H), 3.43 (м, 2H, 2 NCH), 3.96 (м, 1H, NC*H*H), 4.20 (м, 1H, NCH*H*), 4.27 (д.д, 1H, *J*¹ 11.4 Hz, NCH), 4.48 (м, 1H, NCH*H*), 6.64 (д.д, 1H, *J* 5.6 Hz, ArH), 7.02 (д, 1H, *J* 9.4 Hz, ArH), 7.87 (с, 1H, ArH), 7.96 (д, 1H, *J* 9.4 Hz, ArH), 8.34 (м, 2H, 2ArH), 11.33 (с, 1H, NH), 11.59 (с, 1H, NH).

(6'*R**,6a'*S**,8'*R**)-1-*t*-Бутил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-3'этоксикарбонил-1',2',3',3a',4',5'-гексагидропиридо[1,2-*a*]хинолин) (408b). Относительная конфигурация установлена методом РСА. Светло-желтые моноклинные кристаллы, выход 39 %, Т.пл. 247-249 ° C (из спирта). Спектр ЯМР ^{*I*}Н (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.19 (т, 3H, *J* 6.9, CH₃), 1.47 с (9H, t-Bu), 1.49 и 1.75 (м+м, 2H+2H, 2 AB-системы, CH₂+CH₂), 2.95 и 3.38 (д+д, 1H+1H, AB-система, *J* 17.0 Hz CH₂Ar), 2.99 (м, 1H, CH), 3.13 и 4.25 (м+м, 1H+1H, AB-система, NCH₂), 4.03 (кв, 2H, *J* 6.9 Hz, OCH₂), 4.10 (д.д, 1H, *J*¹ 12.6, *J*² 3.4 Hz, NCH), 6.95 (д, 1H, *J* 8.9 Hz, ArH), 7.91 (д.д, 1H, *J*¹ 8.9, *J*² 2.8 Hz, ArH), 7.98 (д, 1H, *J* 2.8 Hz, ArH), 11.16 (с, 1H, NH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-{3',2'-спиро-1,3диоксолано}-1',2',3',3a',4',5'-гексагидропиридо[1,2-*а***]хинолин) (408с). Желтое кристаллическое вещество, выход 85%, Тпл. 218-220 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, CDCl₃), б, м.д.: 1.53 (м, 2H, CH₂), 1.76 (м, 2H, CH₂), 3.35 и 3.34 (д+д, 1H+1H, АВ-система,** *J* **17.0 Hz, CH₂Ar), 3.29 (с, 3H, NMe), 3.33 (с, 3H, NMe), 3.87 (д.д, 1H,** *J***¹ 13.0,** *J***² 3.0 Hz, NCH), 3.94 (м, 5H, 2 OCH₂ + NC***H***H), 4.15 (м, 1H, NCH***H***), 6.87 (д, 1H,** *J* **9.0 Hz, ArH), 7.93 (д, 1H,** *J* **2.5 Hz, ArH), 8.03 (д.д, 1H,** *J***¹ 9.0,** *J***² 2.5 Hz, ArH).**

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,3'-{(1',2',3',3a',4',5'-гексагидропиридо)-бензо[*b***]}[1,8]нафтиридин (412а).** Бесцветное кристаллическое вещество, выход 80%, Тпл. 276-277 °С. Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 1.70 и 2.22 (м+м, 1H+1H, AB-система, CH₂), 2.14 (м, 2H, CH₂), 3.11 и 3.57 (д+д, 2H, AB-система, CH₂Ar, *J* 17.0), 3.19 (с, 3H, NMe), 3.31 (с, 3H, NMe), 3.35 и 4.09 (м+м, 2H, AB-система, NCH₂), 3.95 (д.д, 1H, *J* ¹ 9.0, *J*² 5.0 Hz, NCH), 11.48 (с, 1H, NH), 11.74 (с, 1H, NH).

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5,6'-(1,3-dimethyl-5,6,6а,7,8,9-гексагидропиримидино[4,5-*е***]индолизин-2,4(1***H,3H***)-дион (421b). Светло-желтое кристаллическое вещество, выход 65 %, Т.пл. >300 ° С (разл). Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, ДМСО-***d***₆), δ, м.д.: 1.18 (т, 3H,** *J* **6.9, CH₃), 1.48 и 1.72 (м+м, 2H+2H, 2 АВ-системы, CH₂+CH₂), 2.96 (м, 1H, CH), 2.99 и 3.35 (д+д, 1H+1H, АВ-система,** *J* **17.0 Hz, CH₂Ar), 3.11 и 4.20 (м+м, 1H+1H, АВ-система, NCH₂), 4.02 (кв, 2H,** *J* **6.9 Hz, OCH₂), 4.09 (д.д, 1H,** *J***¹ 11.0,** *J***² 4.0 Hz, NCH), 6.95 (д, 1H,** *J* **8.9 Hz, ArH), 7.82 (д, 1H,** *J* **2.4 Hz, ArH), 7.90 (д.д, 1H,** *J***¹ 8.9,** *J***² 2.5 Hz, ArH), 11.20 (с, 1H, NH), 11.38 (с, 1H, NH).**

<u>Общий метод синтеза 1-(5-оксоалкил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрхинолин-3-карбоновых</u> кислот (417а-с) из кислоты Мельдрума и аминоальдегидов 413 (Схема 147).

6-Нитро-2-оксо-1-(5-оксогексил)-1,2,3,4-тетрагидро-3-хинолинкарбоновая кислота 417а. К раствору 2.48 г (0.01 моль) 5-нитро-2-(*N*-метилпиперидино)бензальдегида (**413a**) в 15 мл дихлорметана прибавляли при перемешивании раствор 1.44 г (0.01 моль) кислоты Мельдрума **36** в 15 мл метанола. Реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на ночь. Затем раствор уапаривали в вакууме без нагревания до объема 15 мл и к полученному раствору добавляли по каплям 30 мл воды. Выделившийся осадок отделяли, промывали водой и растворяли в 40 мл воды с добавкой 2 мл аммиака 25%. Нерастворившийся остаток отбрасывали, а раствор промывали последовательно 5 мл хлороформа и 10 мл гексана. Органические экстракты отбрасывали, а водно-аммиачный раствор подкисляли по каплям соляной кислотой до рН 2. Выделившийся кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе при комнатной температуре. Получали 2.30 г соединения **417а** в виде светло-желтых игольчатых кристаллов, выход 69%, Тпл 132–133 °С (с разл., из H₂O-EtOH). ¹H NMR (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.66 (м, 4H, 2CH₂), 2.13 (с, 3H, COCH₃), 2.51 (м, 2H, COCH₂), 3.29 и 3.35 (м+м, 1H+1H, AB-система, *J* 11.5, CH₂Ar), 3.60 (д.д, 1H, *J*¹ 6.9, *J*² 3.0, CHCOO), 4.00 (м, 2H, NCH₂), 5.08 (уш.с, 1H, COOH), 7.14 (д, *J* 9.1 Hz, 1H, ArH), 8.12 (d, *J* 2.3 Hz, 1H, ArH), 8.18 (д.д, *J*¹ 9.1, *J*² 2.3 Hz, 1H, ArH).

Общий метод синтеза спироциклических производных 419а-v (Схема 148, Табл. 16). К раствору 0.01 моль альдегида (**398с-п**, Табл. 16) в 30 мл этанола при 60 °С прибавляли при перемешивании горячий раствор 0.01 моль замещенной барбитуровой кислоты **1** в 30 мл 90%-ного водного этанола. Реакционную смесь выдерживали при 60 °С 1 ч в случае альдегидов **398с-f**, 2 ч в случае альдегида **398h**, и 20 суток в случае альдегида **398n**. После завершения реакции растворитель упаривали в вакууме до объема 25 мл и добавляли к смеси 20 мл воды. Сформировывшийся осадок производного **419** отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола 50%, и сушили на воздухе при 40 °С. Выход продуктов и диастереомерная чистота приведены в Таблице 16. По данной методике получали:

1-Метил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(5',6',6a',7',8',9',10',11'-окта-

гидроазепино[1,2-*а***]хинолин) 419а**. Смесь (*S**,*S**)- и (*S**,*R**)-диастереомеров. Бц. крист., Тпл 229-233 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МНz, ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.40-1.95 (8H, м, 4CH₂), 3.17 и 3.11 (1.5H+1.5H, c+c, NMe (*S**,*S** и *S**,*R**)), 3.35 и 3.01 (1H+1H, d+d, АВ-система, *J* 17.4 Hz, CH_a-H_bAr), 3.59 и 3.22 (1H+1H, м+м, АВ-система, NCH_aH_b), 3.60 (1H, м, NCH), 6.60 (2H, м, ArH), 6.98 (2H, м, 2ArH), 11.37 и 11.25 (0.5H+0.5H, c+c, NH (*S**,*S** и *S**,*R**)). Найдено, %: С 66.19; Н 6.56; N 12.68. C₁₈H₂₁N₃O₃ вычислено, %: С 66.04; Н 6.47; N 12.84.

1-Метил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино--5,5'-(1',3',4',9',10',10a'-гексагидро-2окса-4а-фенантрен) 419b. Смесь (*S**,*S**)- и (*S**,*R**)-диастереомеров. Бесцветные игольчатые кристаллы, Тпл 224-226 °С. ¹H NMR (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.04-3.87 (6H, м, NC<u>H_aH_b</u>+ 2 OC<u>H_aH_b</u>), 3.28 и 3.19 (0.33H+2.67H, c+c, NCH₃ (*S**,*R** и *S**,*S**)); 3.32 и 2.99 (1H+1H, д+д, AB-система, *J* 17.2 Hz, C<u>H_aH_b</u>Ar), 6.67 (1H, д. 3.74 (1H, д.д, *J* 9.4, 4.8 Hz, NCH), д, *J* 7.8 Hz, ArH), . 6.83 (1H, д, *J* 7.7 Hz, ArH), 6.94 (1H, д, *J* 7.8 Hz, ArH), 7.04 (1H, д.д, *J* 7.7 Hz, ArH), 11.64 и 11.45 (0.11H+0.89H, c+c, N<u>H</u> (*S**,*S** и *S**,*R**)). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.5. 28.8, 48.4, 52.5, 59.7, 63.3, 65.0, 113.4, 118.6, 122.9, 126.6, 129.40, 142.2, 150.3, 168.0, 171.1. Найдено: С 60.89; H 5.46; N 13.31. C₁₆H₁₇N₃O₄ вычислено С 60.94; H 5.43; N 13.33%];

1-Метил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(7'-нитро-1',2',3',3a',4',5'-

гексагидропирроло[1,2-*а*]хинолин) 400с. Смесь (*S**,*S**)- и (*S**,*R**)-диастереомеров. Желтое кристаллическое вещество, Тпл. 301-305 ° С (с разл.). Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.53 м (1H, CH<u>H</u>-*ax*), 1.95-2.20 м (3H, CH₂+CH<u>H</u>-*eq*), 3.06 и 3.22 с+с (1.59H+1.41H, NCH₃ (*S**,*S** и *S**,*R**)), 3.37 м (3H, NCH<u>H</u>+CH₂Ar), 3.70 т (1H, *J* 11.1, NCH<u>H</u>-*eq*), 3.89 м (1H, NCH), 6.55 д.д (1H, *J*¹ 8.8, *J*² 2.4, ArH), 7.83 д (1H, *J* 2.4, ArH), 8.92 д (1H, *J* 8.8, ArH), 11.51 и 11.78 с + с (0.57H+0.43H, NH (*S**,*S** и *S**,*R**)).

(*S**,*S**)-1-Метил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(7'-нитро-1',2',3',3a', 4',5'-гексагидропиридо[1,2-*a*]хинолин) 419d. Желтые игольчатые кристаллы, Тпл 310-312 °C (с разл.). Спектр ЯМР ^{*I*}Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.23-1.84 м (6H, 3CH₂), 3.05 и 3.39 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 17.2, CH₂Ar), 3.08 и 3.73 д.д (1H+1H, AB-система, *J*¹ 12.5, NCH₂), 3.12 с (3H, NCH₃), 4.21 д.д (1H, *J*¹ 9.9, *J*² 4.6, NCH), 6.91 д (1H, *J* 9.2, ArH), 7.85 д (1H, *J* 2.3, ArH), 7.90 д.д (1H, *J*¹ 9.2, *J*² 2.3, ArH), 11.48 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{*I*3}С (125 МГц, ДМСО*d*₆), δ, м.д.: 23.3, 23.9, 26.9, 27.9, 29.0, 48.6, 51.9, 60.8, 111.6, 121.8, 123.5, 124.2, 136.6, 149.6, 150.7, 168.4, 170.2. Найдено, %: С 56.74; Н 5.21; N 15.50. С₁₇H₁₈N₄O₅ вычислено, %: С 56.98; H 5.06; N 15.63.

1-Метил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-метил-8'-нитро-1',2',3',3a', 4',5'-гексагидро-1*H***-пиразино[1,2-***а***]хинолин) 419**е. Смесь (S^*,S^*)- и (S^*,R^*)диастереомеров. Желтое кристаллическое вещество, Тпл. 289-291°С. Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.77 и 2.64 м (1H+1H, АВ-система, J^1 9.0, NCH₂), 2.05 и 2.81 м (1H+1H, АВ-система, NCH₂), 2.22 с (3H, NCH₃), 3.10 и 3.20 с+с (1.62H+1.38H, NCH₃, (S^*,S^* и S^*,R^*)), 3.09 и 3.26 д+д (1H+1H, АВ-система, *J* 16.5, CH₂Ar), 3.34 и 3.71 м+м (2H, АВсистема, NCH₂), 4.15 м (1H, NCH), 6.97 м (1H, ArH), 7.79 d (1H, *J* 2.4, ArH), 7.92 м (1H, ArH), 11.53 и 11.69 с+с (0.54H+0.46H, NH, (S^*,S^* и S^*,R^*)).

1-Метил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3',4',9',10',10a'гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 419f. Синтезирован в растворе диметилацетамида по общей процедуре. Смесь (*S**,*S**)- и (*S**,*R**)-диастереомеров. Желтое кристаллическое вещество, Тпл. 301-303°С. Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.10 и 3.20 с+с (1.5H+1.5H, NCH₃, *S**,*S** и *S**,*R**), 3.18-3.35 м (4H, CH₂Ar+OCH₂), 3.56 + 3.75 + 4.07 м+м+м (1H+2H+1H, OCH₂+NCH₂), 3.93 м (1H, NCH), 6.95 д (1H, *J* 9.5, ArH), 7.82 д (1H, *J* 2.4, ArH), 7.95 д.д (1H, *J*¹ 9.5, *J*² 2.4, ArH), 11.55 и 11.74 с+с (0.5H+0.5H, NH, (*S**,*S** и *S**,*R**)).

Чистый диастереомер (*S****,***S****)-419f синтезирован по следующей процедуре. К горячему рас**твору 1.42 г (0.01 моль) 1-метилбарбитуровой кислоты 1b в 15 мл 60%-ного водного этанола прибавляли при перемешивании раствор 0.01 моль *N*-(2-формил-4-нитрофенил)морфолина **398k** (Схема 148, Табл. 16). Реакционную смесь выдерживали при 75 °С 5 мин, после чего оставляли при комнатной температуре на 2 ч. Сформировывшийся осадок промежуточного бензилиденпроизводного **418f** отфильтровывали, промывали водным этанолом 50%, и сушили на воздухе при 40 ° С. Полученный промежуточный продукт **418f** помещали в запаянную под инертным газом стеклянную ампулу и нагревали при 120 °C в течение 72 ч, получая продукт перегруппировки 419f. Этот продукт дважды перекристаллизовывали из уксусной кислоты и сушили над КОН. Получали чистый диастереомер (S*,S*)-419f с выходом 29%. Светло-желтые кристаллы, Тпл. 305-307°С (с разл.). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, ДМСО- d_6), δ_1 , м.д.: 3.20 с (3H, NCH₃), 3.23-3.35 м (4H, CH₂Ar+OCH₂), 3.56 м + 3.77 м + 3.80 м + 4.07 м (1H+1H+1H+1H, OCH₂+NCH₂), 3.93 д.д (1H, *J*¹ 9.5, *J*² 4.6, NCH), 6.95 д (1H, *J* 8.5, ArH), 7.82 д (1H, J 2.2, ArH), 7.95 д.д (1H, J¹ 8.5, J² 2.2, ArH), 11.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 28.10, 34.41, 46.38, 48.64, 58.14, 66.04, 66.68, 111.25, 120.78, 123.71, 124.20, 136.92, 149.99, 150,17, 167.44, 170.15. Найдено, %: С 53.25, Н 4.53, С₁₆Н₁₆N₄O₅. Вычислено., %: C 53.33, H 4.48, N 15.56.

Кристаллы (S,S*)-419f* для исследования *PCA*. Монокристаллы соединения (*S*,S**)-419f выращены из спиртового раствора. Пространственная группа *P2*₁/*c*, моноклинные плотность (d, г/см³) 1.559. Размеры кристалла, выбранного для PCA: 0.24×0.21×0.18 мм.

1-Метил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-1',2',3',3a',4',5'-

гексагидро-1*H*-пиразино[1,2-*a*]хинолин) 419g. Смесь (S^* , S^*)- и (S^* , R^*)-диастереомеров. Бесцветные игольчатые кристаллы. Спектр ¹Н ЯМР (500 МНz, ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 2.70 и 4.06 м+м (1H+1H, АВ-система, J^1 10.7, NCH₂), 2.96 и 3.17 м+м (1H+1H, АВ-система, J^1 11.0, NCH₂), 3.18 и 3.27 д+д (2H, АВ-система, *J* 16.6, CH₂Ar), 3.08 и 3.24 с+с (2.7H + 0.3H, NCH₃ (S^* , S^* and S^* , R^*)), 3.38 и 3.60 м+м (1H+1H, АВ-система, J^1 10.6, NCH₂), 3.74 д.д (1H, J^1 9.5, J^2 3.1, NCH), 6.64 д.д (1H, *J* 6.9, ArH), 6.76 д.д (1H, *J* 6.8, ArH), 6.82 д.д (2H, *J* 7.5, 2ArH), 6.87 д (1H, *J* 7.9, ArH), 6.94 д (1H, *J* 6.9, ArH), 7.04 д.д (1H, *J* 7.4, ArH), 7.18 д.д (2H, *J* 7.4, 2ArH), 11.40 и 11.59 с+с (0.9H + 0.1H, NH (S^* , S^* and S^* , R^*)).

Чистый диастереомер (*S****,***S****)-419g выделен перекристаллизацией полученного выше продукта из смеси этанол-ДМФА 10:1. Бесцветные пластинчатые кристаллы, Тпл 239-242 °C. Спектр ¹³С ЯМР (125 МНz, ДМСО-***d***₆), δ, м.д.: 27.5. 33.5, 46.3, 47.6, 48.3, 50.4, 59.2, 113.2, 115.6, 117.9, 119.6, 121.4, 126.7, 128.6, 129.2, 144.1, 150.4, 150,6, 168.1, 170.7. Найдено: С 67.44; H 5.60; N 14.19. C₂₂H₂₂N₄O₃ Вычислено С 67.68; H 5.68; N 14.35%.**

Кристаллы (*S**,*S**)-419*g для исследования PCA*. Монокристаллы соединения (*S**,*S**)-419*g* выращены из спиртового раствора. Пространственная группа *Pca2*₁, орторомбические, плотность (d, г/см³) 1.362. Размеры кристалла, выбранного для PCA: 0.30×0.30×0.05 мм.

(*S**,*S**)-*t*-Бутил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(5',6',6a',7',8',9', 10',11'октагидроазепино[1,2-*a*]хинолин) 419h. Бесцветные игольчатые кристаллы, Тпл 222-223 °C. ¹H NMR (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.30-1.64 м (7H, 3CH₂+CHH), 1.50 с (9H, *t*-Bu), 2.13 м (1H, *CH*H), 2.82 и 3.41 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 16.8, CH₂Ar), 3.10 и 3.88 м+м (1H+1H, ABсистема, *J*¹ 14.0, NCH₂), 3.82 д.д (1H, *J*¹ 9.6, *J*² 6.0, NCH), 6.49 д (1H, *J* 8.4, ArH), 6.59 д.д (1H, *J*¹ 8.4, *J*² 7.0, ArH), 6.94 д.д (1H, *J*¹ 8.4, *J*² 7.0, ArH), 7.03 д (1H, *J* 8.4, ArH), 11.92 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 24.44. 24.87, 24.92, 26.58, 28.79, 30.00, 49.75, 55.25, 59.42, 64.42, 110.82, 116.38, 119.36, 126.64, 128.85, 142.06,149.96, 168.00, 172.89. Найдено, %: С 69.74, H 6.81, N 12.48. С₂₁H₂₇N₃O₃. Вычислено., %: С 69.93, H 6.77, N 12.55.

(S*,S*)-1-t-Бутил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(1',3',4',9',10',10a'-

гексагидро-2-окса-4*а***-фенантрен) 419і.** Бесцветные игольчатые кристаллы, Тпл 198-199 °С. ¹H NMR (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.20 и 2.92 д+д (1H+1H, АВ-система, *J* 16.5 Hz, CH_a. H_bAr), 1.53 (9H, c, *t*-Bu), 3.19 м, 3.34 м, 3.52 м, 3.54 м, 3.83 м и 3.95 м (1H+1H+1H+1H+1H+1H, NCH₂+2 OCH₂), 3.64 д.д (1H, *J* 7.9, 5.0 Hz, NCH), 6.68 д.д (1H, *J* 7.5 Hz, ArH), 6.79 д (1H, *J* 8.3 Hz, ArH), 7.03 м (2H, ArH), 11.13 (1H, c, N<u>H</u>). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 28.10, 28.72, 48.83, 52.83, 59.72, 60.22, 63.42, 65.00, 113.78, 118.21, 121.98, 126.96, 129.05, 142.27, 149.68, 167.26, 172.20. Найдено, %: С 63.97, H 6.56, N 11.69. С₁₉H₂₃N₃O₄ Вычислено: С 63.85, H 6.49, N 11.76.

1-t-Бутил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(7'-нитро-1',2',3',3a',4',5'гексагидропирроло[1,2-*a*]хинолин) 419j. Смесь (*S**,*S**)- и (*S**,*R**)-диастереомеров. Желтые игольчатые кристаллы, Тпл 240 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.36 и 1.54 (1.97H + 7.03H, c+c, *t*-Bu, *S**,*S** и *S**,*R**), 1.56 м (1H, CH*H*-*ax*), 1.98-2.22 м (3H, CH₂+CH*H*-*eq*), 3.29 м (3H, NCHH+CH₂Ar), 3.70 м (1H, NCHH-*eq*), 3.98 и 3.81 д.д+д.д (0.22H+0.78H, *J* 12.2 Hz, NCH (*S**,*R** и *S**,*S**)), 6.50 м (1H, ArH), 7.91 м (2H, ArH), 11.20 и 11.42 с+с (0.78H + 0.22H, NH, *S**,*S** и *S**,*R**). Найдено, %: С 58.97; Н 5.80; N 14.39. С₁₉H₂₂N₄O₅. Вычислено: С 59.06; Н 5.74; N 14.50%. Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д., (*S**,*S**)-диастереомер: 24.20, 25.31, 26.00, 28.67, 49.48, 54.25,59.50, 62.38, 112.34, 122.22, 123.46, 124.68, 137.21, 148.59, 149.64, 166.96, 172.67.

(S*,S*)-1-t-Бутил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(7'-нитро-1',2',3',3a',

4',5'-гексагидропиридо[1,2-*а***]хинолин) 419k**. Желтые игольчатые кристаллы, Тпл 244 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^{*I*}Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.87-1.25 м (6H, 3CH₂), 1.49 с (9H, *t*-Bu), 3.32 и 2.94 д+д (1H+1H, *J* 17.0 Hz, CH_aH_bAr), 3.92 и 3.11 м+м (1H+1H, *J* 12.2 Hz, NCH_aH_b), 4.21 д.д (1H, *J* 9.8, 5.0 Hz, NCH), 6.92 д (1H, *J* 9.2 Hz, ArH), 7.89 д.д (1H, д.д, *J*¹ 9.2, *J*² 2.2 Hz, ArH), 7.98 д (1H, *J* 2.2 Hz, ArH), 11.17 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 23.75 24.04, 26.66, 28.52, 29.34, 48.61, 51.90, 52.58, 60.94, 112.27, 122.15, 123.23, 124.96, 136.08, 149.50, 150,12, 168.01, 171.53. Найдено, %: С 60.06, Н 5.98, N 13.91. С₂₀H₂₄N₄O₅ Вычислено: С 59.99, Н 6.04, N 13.99%.

(S*,S*)-1-t-Бутил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-метил-8'-нитро-

1',2',3',3a',4',5'-гексагидро-1*Н***-пиразино[1,2-***а***]хинолин) 419**. Желтые игольчатые кристаллы, Тпл 260 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.51 с (9H, *t*-Bu); 2.20 с (3H, NMe), 1.84 и 2.66 м (1H+1H, *J* 10.5 Hz, NCH_aH_b), 2.04 и 2.59 м (1H+1H, NCH_aH_b), 3.05 и 3.35 д+д (1H+1H, *J* 16.4 Hz, CH_aH_bAr), 3.20 и 4.23 м+м (2H, АВ-система, *J* 13.5 Hz, NCH_aH_b), 3.89 д.д (1H, *J* 9.4, 5.0 Hz, NCH), 6.95 д (1H, *J* 9.3 Hz, ArH), 7.91 д.д (1H, *J* 9.3, 2.2 Hz, ArH), 7.95 д (1H, *J* 2.2 Hz, ArH), 11.22 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.57, 28.69, 45.44, 48.28, 51.96, 52.64, 54.34, 59.77, 59.84, 112.63, 122.08, 123.44, 124.67, 137.45, 148.49, 149.57, 166.84, 172.05. Найдено, %: С 57.75, H 6.23, N 16.92. С₂₀H₂₅N₅O₅. Вычислено: С 57.82, H 6.07, N 16.86%].

1-*t*-Бутил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-метил-8'-нитро-1',3',4',9',

10',10а'-гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 419m. Смесь (*S**,*S**)- и (*S**,*R**)-диастереомеров. Желтые игольчатые кристаллы, Тпл 245-248 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, ДМСО*d*₆), δ, м.д.: 1.49 и 1.55 с+с (2.7H + 6.3H, *t*-Bu, *S**,*R** и *S**,*S**), 3.31 и 3.05 д+д (1H+1H, *J* 16.7 Hz, CH_aH_bAr), 3.35 м, 3.52 м, 3.78 м, и 4.10 м (2H+1H+2H+1H, 2 OCH_aH_b+NCH_aH_b), 3.98 м (1H, NCH), 6.93 д (1H, *J* 9.0 Hz, ArH), 7.90 м (2H, ArH), 11.20 и 11.39 с+с (0.7H+0.3H, NH, *S**,*S** и *S**,*R**).

Чистый (*S****,***S****)-диастереомер 419m.** Выделен кристаллизацией из этанола, Тпл 248 °C (с разл.). Спектр ¹³C ЯМР (125 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.66, 28.72, 46.15, 48.84, 54.47, 57.71, 66.23, 66.65, 111.14, 121.36, 124.22, 124.03, 136.45, 149.88, 167.69, 170.54. Найдено, %: C 56.60, H 5.50, N 13.88. С₁₉H₂₂N₄O₆. Вычислено: C 56.71, H 5.51, N 13.92%.

1-*t*-Бутил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-1',2',3',3a',4',5'гексагидро-1*H*-пиразино[1,2-*a*]хинолин) 419п. Смесь (*S**,*S**)- и (*S**,*R**)-диастереомеров. Бесцветные игольчатые кристаллы, Тпл 224-226 °С. Спектр ^{*I*}Н ЯМР (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.48 и 1.53 с+с (0.4H + 8.6H, *t*-Bu, *S**,*R** и *S**,*S**), 3.26 и 3.40 м+м (1H+1H, *J* 12.0 Hz, NCH_aH_b), 2.81 и 2.61 м (1H+1H, *J* 11.4 Hz, NCH_aH_b), 2.94 и 3.42 д (1H+1H, *J* 16.7 Hz, CH_aH_bAr), 3.27 и 4.23 м+м (1H+1H, AB-система *J* 14.3 Hz, NCH_aH_b), 3.99 д.д (1H, *J* 10.7, 2.9 Hz, NCH), 6.76 т (1H, *J* 7.2 Hz, ArH), 6.69 т (1H, *J* 7.2 Hz, ArH), 6.81 д (2H, *J* 8.2 Hz, ArH), 6.90 д (1H, *J* 8.3 Hz, ArH), 7.04 м (2H, ArH), 7.17 д.д (2H, *J* 8.3, 7.2 Hz, ArH), 11.18 и 11.30 с+с (0.96H + 0.04H, NH, *S**,*S** и *S**,*R**).

Чистый диастереомер (*S****,***S****)-419п**. Выделен кристаллизацией из этанола, Тпл 226-227 °C. Спектр ¹³С ЯМР (125 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 26.69, 28.77, 44.81, 46.74, 47.72, 53.80, 59.59, 59.89, 114.04, 115.79, 118.29, 119.81, 122.10, 126.91, 129.18, 141.60, 149.73, 150.79, 167.48, 172.36. Найдено, %: С 69.60; Н 6.41; N 12.73. C₂₅H₂₈N₄O₃. Вычислено, %: С 69.42; Н 6.53; N 12.95.

Кристаллы (S,S*)-*419m *для исследования РСА*. Монокристаллы соединения (*S*,S*)-*419m выращены из спиртового раствора. Пространственная группа *Pbca*, орторомбические, плотность (d, г/см³) 1.299. Размеры кристалла, выбранного для PCA: 0.21×0.18×0.12 мм.

1-Бензил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-1',2',3',3a',4',5'-

гексагидро-1*Н***-пиразино[1,2-***а***]хинолин) 419п**. Смесь (*S**,*S**)- и (*S**,*R**)-диастереомеров. Бц. крист., Тпл 220-230 °С. Спектр ^{*I*}Н ЯМР (500 MHz, ДМСО-*d*₆), б, м.д.: 1.55 и 1.64 д.д+д.д (0.3H + 0.6H, NC*H*H, *S**,*R** и *S**,*S**), 1.83 и 1.99 м+м (0.3H + 0.7H, *J*¹ 10.8, *J*² 5.0, NCH*H*, *S**,*R** и *S**,*S**), 2.23 и 2.38 д.д+д.д (0.3H + 0.7H, *J*¹ 10.8, *J*² 5.0, NCH*H*, *S**,*R** и *S**,*S**), 2.23 и 2.38 д.д+д.д (0.3H + 0.7H, *J*¹ 10.8, *J*² 5.0, NCH*H*, *S**,*R** и *S**,*S**), 2.65 м (1H, NC*H*H), 2.80 м (1H, NC*H*H), 3.09 и 3.26 д+д (0.3H + 0.7H, AB-система, *J* 17.0, CH_aH_bAr, *S**,*R** и *S**,*S**), 3.13 и 3.30 д+д (0.3H + 0.7H, AB-система, *J* 17.0, CH_aH_bAr, *S**,*R** и *S**,*S**), 3.29 и 3.33 м+м (0.7H+0.3H, NCH, *S**,*S** и *S**,*R**), 3.99 д.д (1H, *J* 10.7, 2.9 Hz, NCH), 4.89 кв (1.4H, AB-система, *J* 11.5 Hz, NCH₂Ph, *S**,*S**), 4.94 с (0.6 H, NCH₂Ph, *S**,*R**), 6.66 д.д (1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 6.83 д.д (1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 6.96 д.д (1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 7.02 (м, 2H, 2ArH), 7.23-7.38 м (9H, 9ArH), 11.55 и 11.74 c+c (0.7H + 0.3H, NH, *S**,*S** и *S**,*R**).

Общий метод синтеза спироциклических производных 419 и 421a-f изомеризацией 5арилиденбарбитуратов 420 в гетерофазных условиях (Схема 149, Табл. 16). К 1 ммоль су-

хого 1-алкил-5-[(2-морфолин-1-ил)-5-нитрофенил)метилиден]пергидро-пиримидин-2,4,6триона **420** (Схема 149, методика получения см. ниже) добавляли 15 мл воды и суспензию перемешивали 10 мин при комнатной температуре. После этого повышали температуру до 60 °C и перемешивали 1-4 ч. Далее постепенно повышали температуру со скоростью 10-20 °C/ч, и в течение 2-4 ч доводили температуру суспензии до 100 °C. В случае, если на каком-либо этапе процесса начиналось слипание суспендированного вещества, то снижали температуру со скоростью 10-20 °C/ч, доводя температуру суспензии до 100 °C. Суммарное время выдержки при 100 °C составляло не менее 4 ч, а общее время реакции – от 7 до 12 ч. После завершения процесса смесь охлаждали, осадок отделяли, промывали водным спиртом 25 % и сушили на воздухе. Выход и диастереомерная чистота полученных производных **419 и 421** указаны в Табл. 16. По данной методике были получены: (*S**,*S**)-1-Метил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3',4',9',10', 10а'-гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 419f. По своим спектральным характеристикам близок к описанному выше продукту (*S**,*S**)-419f.

(*S**,*S**)-1-Бензил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3',4',9',10', 10a'-гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 419г. Желтые кристаллы, Тпл 216-217 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.10 м (1H, *J* 10.8, NCH*H*), 3.20 м (1H, *J* 11.7, OCH*H*), 3.32 м (1H, *J* 12.5, OC*H*H), 3.24 и 3.41 д+д (1H + 1H, AB-система, *J* 16.4, CH₂Ar), 3.67 м (1H, *J* 11.3 Hz, NC*H*H), 3.87 м (2H, OCH*H* + NCH), 4.07 м (1H, *J* 12.4 Hz, OC*H*H), 4.84 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 14.6 Hz, ArC<u>H</u>₂N), 7.02 д (1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 7.26 м (6H, 6 ArH), 7.83 д (1H, *J* 2.4 Hz, ArH), 7.96 д.д (1H, *J* 8.2, 2.4 Hz, ArH), 11.95 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 34.77, 44.61. 46.82, 49.22, 58.64, 65.95, 66.19, 111.70, 121.19, 124.05, 124.62, 127.87, 128.10, 128.76, 136.96, 137.41, 150.29, 150.53, 167.82, 170.35. Найдено, %: 60.43, H 4.66, N 12.81 C₂₂H₂₀N₄O₆. Вычислено: C 60.55, H 4.62, N 12.84 %.

(*S**,*S**)-1-*н*-Бутил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3',4',9',10', 10a'-гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 419v. Желтые кристаллы, Тпл 209-210 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.88 т (3H, *J* 6.7 Hz, CH₃); 1.28 м (2H, *CH*₂CH₃), 1.46 м (2H, *CH*₂C₂H₅), 3.22 и 3.39 д+д (1H + 1H, *J* 16.5, ArCH₂), 3.46 м (1H, *J* 12.6 Hz, OCH*H*), 3.71 м (3H, NCH₂ + OC*H*H), 3.85 д.д (1H, *J* 11.1, 2.5 Hz NCH), 3.90 м (1H, *J* 12.5 Hz, OCHH), 4.09 м (1H, *J* 12.6 Hz, OC*H*H), 7.02 д (1H, *J* 8.6 Hz, ArH), 7.80 д (1H, *J* 2.4 Hz, ArH), 7.95 д.д (1H, *J* 8.6, 2.4 Hz, ArH), 11.63 с (1H, NH. Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.07, 19.98, 29.81, 34.63, 41.25, 46.76, 49.08, 58.54, 65.96, 66.27, 111.66, 121.11, 124.08, 124.59, 137.33, 150.20, 150.28, 167.71, 170.30. Найдено, %: С 56.66, Н 5.49, N 13.88. С₁₉H₂₂N₄O₆. Вычислено: С 56.71, H 5.51, N 13.92%.

Кристаллы (*S**,*S**)-419v *для исследования PCA*. Монокристаллы соединения (*S**,*S**)-419v выращены из раствора CH₂Cl₂-MeOH.

(*S**,*S**)-1-Метил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3',4',9',10', 10a'-гексагидро-2-тиа-4а-фенантрен) 421а. Желтые призматические кристаллы, Тпл 278-279 °C. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.36 и 2.77 м+м (1H+1H, AB-система, *J*¹ 13.5 Hz, SCH₂), 2.19 и 2.62 д.д+д.д (1H+1H, AB-система, *J*¹ 13.3 Hz, SCH₂). 2.98 и 3.44 д+д (1H + 1H, AB-система, *J* 17.2 Hz, CH₂Ar), 3.03 с (3H, NMe), 4.30 д.д (1H, *J* 10.4 Hz, NCH), 3.60 и 4.50 м+м (1H+1H, AB-система, *J*¹ 13.1 Hz, NCH₂), 6.98 д (1H, *J* 8.9 Hz, ArH), 7.94 д.д (1H, *J* 8.9, 2.0 Hz, ArH), 7.97 д (1H, *J* 2.0 Hz, ArH), 11.51 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.95, 26.34, 27.19, 28.34, 51.26, 52.91, 62.20, 112.59, 122.85, 123.73, 124.85, 137.65, 148.15, 151.06, 168.88, 169.82. [Найдено, %: C 51.09, H 4.26, N 14.85. C₁₆H₁₆N₄O₅S Вычислено: C 51.06, H 4.28, N 14.89%].

(*S**,*S**)-1-Этил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3',4',9',10', 10а'-гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 421b. Желтые кристаллы, Тпл 287-288 °C Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.03 (3H, t, *J* 6.7 Hz, CH₃), 3.22 м (2H, NCH₂), 3.20 и 3.38 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 16.2 Hz, ArCH₂), 3.67 кв (2H, *J* 6.7 Hz, NCH₂), 3.90 д.д (1H, *J* 11.9, 3.3 Hz, NCH), 3.43, 3.74, 3.82 и 4.09 м+м+м+м (1H+1H+1H+1H, 2 OCH₂), 7.03 д (1H, *J* 8.6 Hz, ArH), 7.84 д (1H, *J* 2.2 Hz, ArH), 7.99 д.д (1H, *J* 8.6, 2.2 Hz, ArH), 11.74 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 13.31, 34.35, 36.12, 46.67, 48.88, 58.49, 66.00, 66.22, 111.66, 121.27, 124.03, 124.53, 137.29, 150.16, 150,38, 167.67, 170.00. [Найдено, %: С 54.59, H 4.87, N 14.94. С₁₇H₁₈N₄O₆ Вычислено: С 54.54, H 4.85, N 14.97%].

(*S**,*S**)-1-*n*-Пропил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3',4',9', 10',10a'-гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 421с. Желтые кристаллы, Тпл 247-248 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.80 т (3H, *J* 6.7 Hz, CH₃), 1.46 м (2H, MeC*H*₂), 3.19 м (2H, NCH₂), 3.37 и 3.20 д+д (1H + 1H, AB-система, *J* 16.1, ArCH_aH_b), 3.59 т (2H, *J* 6.7 Hz NCH₂), 3.70 м (1H, OC*H*H), 3.84 д.д (1H, *J* 10.1, 2.8 Hz, OC*H*H), 3.90 д.д (1H, *J* 11.2, 2.5 Hz NCH), 4.07 м (1H, *J* 13.0 Hz, OCH*H*), 7.02 д (1H, *J* 8.6 Hz, ArH), 7.81 д (1H, *J* 2.4 Hz, ArH), 7.96 д.д (1H, *J* 8.6, 2.4 Hz, ArH), 11.73 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 11.55, 21.11, 34.66, 42.49, 46.62, 48.88, 58.34, 66.02, 66.24, 111.59, 121.13, 124.06, 124.53, 137.29, 150.25, 150,34, 167.79, 170.01. [Найдено, %: C 55.62, H 5.20, N 14.38 C₁₈H₂₀N₄O₆ Вычислено: C 55.67, H 5.19, N 14.43%].

(*S**,*S**)-1-Аллил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3',4',9',10', 10a'-гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 421d. Желтые кристаллы, Тпл 240-241 °C. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.20 м (2H, NCH₂); 3.24 и 3.40 д+д (1H+1H, ABсистема, *J* 16.1 Hz, ArCH_aH_b), 3.73 м (1H, *J* 11.1 Hz, OC*H*H),3.90 д.д (1H, *J* 11.9, 3.3 Hz, NCH), 3.43, 3.74, 3.82 и 4.09 м+м+м+м (1H+1H+1H+1H, 2 OCH₂), 3.89 д.д (1H, *J* 12.1, 2.5 Hz NCH), 3.89 м (1H, *J* 13.1 Hz, OCH*H*), 4.38 д (2H, *J* 5.8 Hz, NC*H*₂C=), 5.18 м (2H, =CH₂), 5.83 м (1H, =CH), 6.94 д (1H, *J* 8.6 Hz, ArH), 7.84 д (1H, *J* 2.4 Hz, ArH), 7.95 д.д (1H, *J* 8.6, 2.4 Hz, ArH), 11.61 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 34.75, 43.49, 46.72, 49.08, 58.48, 66.00, 66.29, 111.62, 117.25, 123.00, 124.08, 124.62, 132.62, 137.33, 150.03, 150,31, 167.63, 170.01. [Найдено, %: C 55.99, H 4.68, N 14.48. C₁₈H₁₈N₄O₆ Вычислено: C 55.96, H 4.70, N 14.50%].

(*S*,S**)-1-*i*-Пропил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3',4',9', 10',10a'-гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 421е. Желтые кристаллы, Тпл 218-219 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.31 и 1.34 д+д (3H+3H, *J* 6.9 Hz, Me₂C), 3.28 м (4H, ArCH₂ + NC*H*H + OC*H*H), 3.51 м (1H, NCH*H*), 3.76 м (2H, OCH₂), 3.92 д.д (1H, *J* 11.3, 2.4 Hz NCH), 4.07 м (1H, *J* 12.7 Hz, OCH*H*), 4.78 м (1H, *CH*Me₂), 6.98 д (1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 7.84 д (1H, *J* 2.4 Hz, ArH), 7.94 д.д (1H, *J* 8.1, 2.4 Hz, ArH), 11.64 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 19.60, 19.83, 34.26, 45.96, 46.83, 49.48, 58.47, 65.98, 66.25, 111.76, 121.54, 123.96, 124.52, 137.39, 150.17, 150.29, 168.17, 169.86. [Найдено, %: C 55.69, H 5.21, N 14.36 C₁₈H₂₀N₄O₆ Вычислено: C 55.67, H 5.19, N 14.43%].

(*S**,*S**)-1-(2-Фенилэтил)-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',3', 4',9',10',10a'-гексагидро-2-окса-4а-фенантрен) 421f. Желтые кристаллы, Тпл 255-256 °С. Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.07 м (1H, NС*H*H), 3.28 м (4H, ArCH₂ + OCH₂), 3.67 м (1H, NCHH), 3.75 м (1H, *J* 12.0 Hz, OC*H*H), 3.87 д.д (1H, *J* 11.2, 2.6 Hz NCH), 3.98 м (1H, *J* 12.4 Hz, OCH*H*), 4.83 и 4.90 д+д (!H+1H, *J* 13.7 Hz, ArH_aH_bN), 6.91 д (1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 7.26 м (6H, 6 ArH), 7.77 д (1H, *J* 2.4 Hz, ArH), 7.96 д.д (1H, *J* 8.2, 2.4 Hz, ArH), 11.83 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 33.76, 34.84, 42.22, 46.49, 48.83, 58.16, 66.99, 67.17, 111.49, 120.91, 123.92, 124.6 (2С), 126.76, 128.7 (2С), 129.01, 137.56, 138.84, 150.01, 150.15, 167.81, 170.22. [Найдено, %: 60.43, Н 4.66, N 12.81 C₂₂H₂₀N₄O₆ Вычислено: С 60.55, H 4.62, N 12.84%].

<u>Общий метод синтеза</u> 1-алкилпроизводных <u>5-[(2-морфолин-1-ил)-5-нитрофенил)-</u> <u>метилиден]пергидропиримидин-2,4,6-триона 420a-i (Схема 149, Табл. 16).</u> 1-*п*-Бутил-5-[(2-морфолин-1-ил)-4-нитрофенил)метилиден]пергидропиримидин-2,4,6-трион 420a. К раствору 2.36 г 2-(*N*-морфолинил)-5-нитробензальдегида **398k** (Табл. 16) в 40 мл этанола 96% при 50 ° С прибавляли при перемешивании 1.96 г 1-бутилбарбитуровой кислоты 1k в 40 мл этанола 50%. Раствор выдерживали 5 мин при 50 °С и оставляли при комнатной температуре на 10 ч. Образовавшийся кристаллический осадок соединения **420a** отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола 50%, и сушили на воздухе при комнатной температуре. Получали 3.64 г соединения **420a** в виде крупных призматических кристаллов желтооранжевого цвета. Выход 88 %, Тпл 196-198 °С. Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: $\delta_{\rm H}$ ¹H NMR (500 МНz, DMSO-*d*₆): 0.90 т (3H, *J* 6.9 Hz, CH₃). 1.32 м (2H, *CH*₂CH₃), 1.53 м (2H, *CH*₂CH₂), 3.17 м (4H, 2 NCH₂), 3.74 м (4H, 2NCH₂), 3.80 т (2H, *J* 6.2 Hz, OCH₂), 7.23 д.д (1H, *J* 8.2, 2.6 Hz, ArH), 8.08 и 8.09 с+с (1H, =CH, *E* + *Z*), 8.25 м (1H, ArH), 8.68 и 8.72 д+д (1H, *J* 2.6 Hz, ArH), 11.44 и 11.57 с+с (1H, NH, *E* + *Z*). Найдено, %: С 56.59, H 5.45, N 13.80. С₁₉H₂₂N₄O₆. Вычислено: С 56.71, H 5.51, N 13.92%.

Кристаллы **420а** *для исследования РСА*. Монокристаллы соединения **420а** получены непосредственно из реакционного раствора.

1-*t***-Бутил-5-[(2-морфолин-1-ил)-5-нитрофенил)метилиден]пергидропиримидин-2,4,6трион 420b.** Желто-оранжевые кристаллы, Тпл 160 °С, выход 82%. (*E*)-Изомер: спектр ЯМР ^{*l*}Н (500 MHz, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.70 с (9H, CMe₃), 3.16 м (4H, 2 NCH₂), 3.91 м (4H, 2 OCH₂), 7.04 д (1H, *J* 9.2 Hz, ArH), 8.00 с (1H, NH), 8.26 д.д (1H, *J* 9.2, 2.4 Hz, ArH), 8.36 с (1H, =CH), 8.80 д (1H, *J* 2.4 Hz, ArH). Найдено, %: С 56.63, Н 5.60, N 13.86. С₁₉H₂₂N₄O₆. Вычислено, %: С 56.71, H 5.51, N 13.92.

1-Метил-5-[(2-морфолин-1-ил)-5-нитрофенил)метилиден]пергидропиримидин-2,4,6трион 420с. Желто-оранжевые призматические кристаллы, Тпл 197-198 °C, выход 81%. [Найдено: C 53.14, H 4.65, N 15.21. C₁₆H₁₆N₄O₆ ВычисленоС 53.33, H 4.48, N 15.55%]; $\delta_{\rm H}$ ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11.56 + 11.50 (1H, s+s, NH, *E* + *Z*), 8.75+8.71 (1H, d+d, *J* 2.6 Hz, <u>ArH</u>, *E* + *Z*), 8.25 (1H, д.д, *J* 8.4, 2.6 Hz, <u>ArH</u>), 8.23+8.20 (1H, s+s, =C<u>H</u>, *E* + *Z*), 7.18 (1H, d, *J* 8.4 Hz, <u>ArH</u>), 3.80 (4H, t, *J* 5.5 Hz, 2OC<u>H</u>₂), 3.27+3.22 (3H, s+s, N<u>Me</u>, *E* + *Z*), 3.18 (4H, t, *J* 5.0 Hz, 2NC<u>H</u>₂).

1-Бензил-5-[(2-морфолин-1-ил)-5-нитрофенил)метилиден]пергидропиримидин-2,4,6трион (420d). Красно-оранжевые призматические кристаллы, Тпл 144-148 °C, выход 94%. **1-Метил-5-(1-[5-нитро-2-(1,4-тиазинан-4-ил)фенил]метилиден)пергидропиримидин-2,4,6-трион (420е)**. Желто-оранжевые призматические кристаллы, Тпл 220 °C (с разл.), выход 81%. **1-Этил-5-[(2-морфолин-1-ил)-4-нитрофенил)метилиден]пергидропиримидин-2,4,6-трион 420с.** (**420f**). Желто-оранжевые кристаллы, Тпл 189-191 °С, выход 79%.

1-*п***-Пропил-5-[(2-морфолин-1-ил)-4-нитрофенил)метилиден]пергидропиримидин-2,4,6трион (420g)**. Желто-оранжевые кристаллы, Тпл 192-194 °С, выход 87%.

1-Аллил-5-[(2-морфолин-1-ил)-4-нитрофенил)метилиден]пергидропиримидин-2,4,6трион (420h). Желто-оранжевые кристаллы, Тпл 203-205 °C, выход 89%.

1-*і*-Пропил-5-[(2-морфолин-1-ил)-4-нитрофенил)метилиден]пергидропиримидин-2,4,6трион (420i). Желто-оранжевые кристаллы, Тпл 184-186 °С, выход 73%.

1-(2-Фенилэтил)-5-[(2-морфолин-1-ил)4-нитрофенил)метилиден]пергидропиримидин-

2,4,6-трион (**420j**). К раствору 1.16 г (5 ммоль) 1-(2-фенилэтил)барбитуровой кислоты **1n** в 2 мл ДМСО при 50 °С добавляли 1.18 г (5 ммоль) 2-(*N*-морфолинил)-5-нитробензальдегида **398k** и перемешивали при 50 °С до полного растворения, после чего нагревали еще 10 мин при этой температуре. Затем реакционную массу охлаждали до 20 °С, приливали к ней 30 мл водного этанола 50% и перемешивали 10 мин, после чего добавляли 20 мл воды. Образовавшийся кристаллический осадок соединения **420j** отфильтровывали, тщательно промывали водой и сушили на воздухе при комнатной температуре. Получали 2.15 г соединения **420j** в виде красно-оранжевого порошка, Тпл 187-189 °С, выход 95%.

Общий метод синтеза спироциклических производных 422с-425с (Схема 150) и 428, 429 (Схема 151). Из 2-хлор-5-нитробензальдегида (404b) и вторичного амина (422а-425а, Схема 150, или 3-фенилпирролидина, Схема 151) реакцией нуклеофильного замещения в среде ДМФА по общей методике (см. Общий метод синтеза N-замещенных 2-амино-5нитробензальдегидов **398е-к,m** (Схема 145)) получали соответствующие 2-амино-5нитробензальдегиды. Обработка последних 1.3-диметилбарбитуровой кислотой **1**с по общей методике (см. Общий метод синтеза спироциклических производных **400**) приводила к образованию соответствующих спироциклических производных **422с-425с**, без выделения промежуточных 5-бензилиденбарбитуратов **422b-425b** (Схема 150) или **427** (Схема 151). По данной методике были получены:

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(4'-метил-8'-нитро-5',6',6a', 7',8',9',10',11'-октагидро)-1',4'-диазепино[1,7-*a***]хинолин) 422с**. Желтые кристаллы, выход 69%, Тпл. 200-202 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 1.81 м (2H, CH₂), 2.41 с (3H, NCH₃), 2.24 м (2H, CH₂), 2.64 м (1H, *CH*H), 2.88 м (1H, *CH*H), 3.32 с (3H, NCH₃), 3.34 с (3H, NCH₃), 3.27-3.48 м (2H, *CH*H+CH), 3.42 д (1H, *J* 15.0 Hz, CH*H*Ar), 3.84 м (2H, NCH₂), 6.73 (д, 1H, *J* 8.8 Hz, ArH), 8.05 (д.д, 1H, *J*¹ 8.8, *J*² 2.3 Hz, ArH), 7.93 (д, 1H, *J* 2.3, ArH).

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-(4-фторфенил)-8'-нитро-1',2',3a',5'-тетрагидро-1*Н***-пиразино[1,2-***а***]хинолин) 423с.** Желтые кристаллы, выход 80%, Тпл. 242-243 °С. Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 1.95 м (1H, *CH*H), 2.29 и 3.33 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 11.2 Hz, ArCH₂), 2.65 м (1H, *J*¹ 5.6 Hz, CH*H*), 3.15 д.д (*J*¹ 11.2, *J*² 1.8 Hz, NCH*H*), 3.21 с (3H, NCH₃), 3.42 (м (2H, NC*H*H+ NCH*H*), 3.47 с (3H, NCH₃), 4.68 д (1H, NCH), 7.11 д (1H, *J* 7.2 Hz, ArH), 7.17 м (2H, 2 ArH), 7.55 м (2H, 2 ArH), 8.02 (д.д, 1H, *J*¹ 7.2, *J*² 2.0 Hz, ArH), 8.85 д (1H, *J* 2.0, ArH). **1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(8'-нитро-1',2',3a',5'-тетрагидро)-1***Н***-пиразино[1,2-***a***]бензо[3,4-а]хинолин) 424с) Желтые кристаллы, выход 86%, Тпл. 276-275 °С. Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 2.77 м (2H, CH₂), 3.07 (с, 3H, NMe), 3.15 (с, 3H, NMe), 3.16 и 4.08 д+д (1H+1H, АВ-система,** *J* **17.1 Hz, ArCH_aH_b), 3.48 м (1H, NC***H***H), 4.02 м (1H, NCH***H***), 4.75 с (1H, NCH), 6.86 д (1H,** *J* **8.9 Hz, ArH), 6.97 д (1H,** *J* **8.1, ArH), 7.23 м (2H, 2ArH), 7.34 д.д (1H,** *J***¹ 8.1, ArH), 8.12 д.д (1H,** *J***¹ 8.9,** *J***² 2.4 Hz, ArH). 8.15 д (1H,** *J* **8.9, ArH).**

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(4'-гидрокси-8'-нитро-1',2', 3',3a',4',5',6',7',9',10'11'-додекагидро)[3,4-а]бензо-1*Н***-пиразино[1,2-***а***]хинолин) 424с. Желтое кристаллическое вещество, выход 86%, Тпл. 202-204 °С (с разл). Спектр ЯМР ¹Н (500 МНz, CDCl₃), δ, м.д.: 1.35-2.20 м (12H, 5CH₂ + CH + OH), 3.02 и 3.71 д+д (1H+1H, ABсистема,** *J* **16.3 Hz, ArCH_aH_b), 3.21 с (3H, NMe), 3.35 м (1H, NC***H***H), 3.36 с (3H, NMe), 3.75 м (1H,** *J***¹ 11.6 Hz, NC***H***H), 4.17 уш.с (1H, NCH), 6.72 д (1H,** *J* **9.0 Hz, ArH), 7.98 д (1H,** *J* **2.5, ArH). 8.06 д.д (1H,** *J***¹ 9.0,** *J***² 2.5 Hz, ArH).**

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-1',2',3',3a',4',5'гексагидропирроло)-[1,2-*а***]хинолин) 428а.** Бц. крист., выход 71 %, Тпл 279 °С (из спирта). Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 2.20 м (1H, C*H*H), 2.35 м (1H, C*H*H), 2.53 с (3H, NMe), 2.73 м (1H, CH*H*), 2.92 и 3.51 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 16.5 Hz, CH₂Ar), 3.29 с (3H, NMe), 3.40 м (1H, NC*H*H), 3.77 т (1H, *J*¹ 9.0 Hz, NCH*H*), 4.15 д (1H, *J* 10.2 Hz, NCH), 6.88 (д, 1H, *J* 8.3 Hz, ArH), 6.64 (т, 1H, *J* 7.5 Hz, ArH), 6.97 (д, 1H, *J* 7.5 Hz, ArH), 7.07 д (2H, *J* 7.5 Hz, 2ArH), 7.16 т (1H, *J* 7.5 Hz, ArH), 7.23 т (1H, *J* 8.3 Hz, ArH), 7.31 т (2H, *J* 7.5 Hz, 2ArH). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 23.40, 29.18, 32.46, 42.06, 42.84, 44.09, 64.65, 102.82, 105.23, 111.40, 113.27, 122.67 (2C), 122.87, 122.92, 123.11, 124.19 (2C), 134.01, 138.21, 146.04, 162.11, 164.92.

1,3-Диметил-2-тиоксо-4,6-диоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-1',2',3', 3a',4',5'-гексагидропирроло)-[1,2-*a***]хинолин) (428b). Светло-желтые кристаллы, выход 74 %, Тпл 270-272 °C (из спирта). Спектр ¹Н ЯМР (500 МНz, CDCl₃), δ, м.д.: 2.19 м (1Н, С***H***H), 2.34 м (1H, С***H***H), 2.76 м (1H, CH***H***), 2.91 с (3H, NMe), 2.99 и 3.54 д+д (1H+1H, AB-система,** *J* **16.6 Hz, CH₂Ar), 3.42 м (1H, NC***H***H), 3.67 с (3H, NMe), 3.79 т (1H,** *J***¹ 8.6 Hz, NCH***H***), 4.16 д (1H,** *J* **10.0 Hz, NCH), 6.65 (д, 1H,** *J* **8.0 Hz, ArH), 6.70 (т, 1H,** *J* **7.1 Hz, ArH), 7.03 (д, 1H,** *J* **7.1 Hz, ArH), 7.09 д (2H,** *J* **7.1Hz, 2ArH), 7.22 м (3H, 3ArH), 7.30 м(2H, 2ArH).**

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-8'-нитро-1',2', 3',3a',4',5'-гексагидропирроло)[1,2-*a***]хинолин) (428с). В смеси с региоизомером 429с. Желто-оранжевое кристаллическое вещество, выход 90 %, Тпл 288 °С (из спирта).**

1,3-Диметил-2-тиоксо-4,6-диоксоспиро(пергидропиримидино-5,5'-(3'-фенил-8'-нитро-1',2',3',3a',4',5'-гексагидропирроло)-[1,2-*a***]хинолин) (428d). В смеси с региоизомером 429d**. Оранжевое кристаллическое вещество, выход 82 %, Тпл 280 °С (с разл., из спирта).

<u>(11*R**,12*S**,16*S**)-*N*10,*N*10,12,14,14-Пентаметил-6-нитро-2-азатетрацикло[10.3.1.0^{2,11}. 0^{3,8}]гексадека-3,5,7-триен-10,10-дикарбоксамид 433 (Схема 152).</u>

5-Нитро-2-(1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ил)бензальдегид 430b. К раствору (18.7 г (0.1 моль) 2-хлор-5-нитробензальдегида **404b** в 50 мл ДМФА прибавляли 1.52 г (0.11 моль) безводного К₂CO₃ и 1.53 г (0.11 моль) амина **430a**. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 110°C, затем охлаждали и разбавляли 250 мл воды. Осадок отделяли и промывали водой. Сырой осадок растворяли в концентрированной соляной кислоте, нерастворившуюся часть отфильтровывали, а фильтрат разбавляли водой и нейтрализовывали аммиаком. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой, и перекристаллизовывали из этанола. После сушки на воздухе при 20°C получалы 25.6 г соединения **430b** в виде желтых кристаллов, $T_{пл}$ 122–123°C выход 85 %.

(11*R**,12*S**,16*S**)-1,3-Диметил-5,10'-спиро(12,14,14-триметил-6-нитро-2-азатетрацикло-

[10.3.1.0^{2,11}.0^{3.8}]гексадека-3,5,7-триено)-2,4,6-триоксопергидро-пиримидин 432a. В 30 мл ледяной уксусной кислоты растворяли при нагревании 3.02 г (0.01 моль) альдегида 430b, К этому раствору прибавляли при перемешивании 1.56 г (0.01 моль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с и нагревали 10 мин при 70°C. Затем реакционную смесь оставляли на 1 ч при комнатной температуре, прибавляли 20 мл воды и отфильтровывают осадок. Продукт промывали горячей водой, водным спиртом и сушили на воздухе. Получали 4.17 г соединения 432a в виде светло-желтых кристаллов, $T_{пл}$ 207–209°C (из EtOH), выход 95%, Спектр ЯМР ¹Н (500 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 0.91 с (3H, Me), 0.98 с (3H, Me), 1.02 с (3H, Me), 1.10 и 1.68 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 12.1 Hz, C13CH₂), 1.39 и 1.44 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 13.3, C17H₂), 1.66 и 1.98 кв+кв (1H+1H, AB-система, *J*¹ 13.0, C15H₂, 2.99 и 3.42 д +д (1H+1H, AB-система, *J* 16.0, ArCH₂), 3.23 с (3H, NCH₃), 3.37 с (3H, NCH₃), 4.11 с (1H, NCH), 4.18 м (1H, NCH), 6.64 д (1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 7.87 уш.с (1H, ArH), 8.07 д.д (1H, *J*¹ 8.2, *J*² 2.0 Hz, ArH).

(11*R**,12*S**,16*S**)-*N*10,*N*10,12,14,14-Пентаметил-6-нитро-2-азатетрацикло[10.3.1.0^{2,11}.

0^{3,8}]гексадека-3,5,7-триен-10,10-дикарбоксамид 433. К раствору 0.84 г (15 ммоль) КОН в 15 мл метанола прибавляли 0.88 г (2 ммоль) соединения 432а, и при перемешивании нагревали до кипения. Смесь кипятили 1 мин и затем оставляли на 1 ч при комнатной температуре. После этого прибавляли 5 мл воды и отфильтровывали осадок, промывали его горячей водой, затем спиртом и сушили при 40 °C на воздухе. Получали 0.73 г продукта 433 в виде желто-коричневых кристаллов с $T_{nn} > 250$ °C (разл.), выход 88%. Спектр ¹Н ЯМР (500 MHz, DMSO-d₆), δ, м.д.: 0.87 с (3H, Me), 0.94 с (3H, Me), 1.00 и 1.36 д+д (1H + 1H, AB-система, *J* 12.8, C13H₂), 1.22 с (3H, C¹²Me), 1.34 и 1.57 м+м (1H+1H, AB-система, *J* 14.5 Hz, C¹⁵CH₂), 1.90 и 2.44 м+м (1H+1H, AB-система, *J* 13.1 Hz, C¹⁷H₂), 2.48 и 2.65 д+д (3H + 3H, амидные конформеры, 2 NCH₃), 3.26 кв (2H, AB-система, *J* 16.0 Hz, ArCH₂,), 3.84 с (1H, NC¹¹H), 4.01 м (1H, NCH), 6.55 д (1H, *J* 9.1 Hz, ArH), 7.26 и 7.48 уш.с+уш.с (1H + 1H, 2 NH), 7.87 с (1H, ArH), 7.89 д.д (1H, *J*¹ 9.1, *J*² 2.2, Hz, ArH).

Спироциклические производные цитизина 437а, b и 438а, b (Схема 154).

N-(2-Формил-5-нитрофенил)цитизин (435). К раствору 9.25 г (0.05 моль) 2-хлор-5нитробензальдегида 404b в 30 мл ДМФА прибавляли 8.28 г (0.06 моль) безводного K₂CO₃ и 10.45 г (0.055 моль) 7*S*,9*R*-цитизина 434a. Реакционную смесь перемешивали 2.5 ч при 120°С. После охлаждения разбавляли 250 мл воды, осадок отделяли и промывали водой. Сырой осадок растворяли в 10%-ном растворе HCl, нерастворившуюся часть отфильтровывали, а фильтрат разбавляли водой и нейтрализовывали аммиаком. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили при 30 °C. Получали 15.4 г соединения **435**, выход 91%, желтые кристаллы, $T_{пл}$ 249–250°C (EtOH). Спектр ¹Н ЯМР (500 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 2.08 м (2H, AB-система, *J* 12.6 Hz, C⁸H₂), 2.68 уш. с (1H, C⁹H), 3.17 уш. с (1H, C7H), 3.36–3.51 м (4H, 2NCH₂), 3.90 кв (1H, *J*¹ 15.6, *J*² 6.0 Hz, C10H_{ax}), 4.22 д (1H, *J* 15.6 Hz, C¹⁰H_{eq}), 6.14 д (1H, *J* 6.9 Hz, C⁵H), 6.50 д (1H, *J* 9.1 Hz, ArH), 6.96 д (1H, C³H, *J* 8.8 Hz), 7.37 д.д (1H, *J*¹ 8.8, *J*² 6.9 Hz, C⁴H), 8.22 д.д (1H, *J*¹ 9.1, *J*² 2.5 Hz, ArH), 8.48 д (1H, *J* 2.5 Hz, ArH), 9.29 с (1H, CHO).

N-(2-(1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидинил-5-метилен)-5'-нитрофенил)-

цитизин (436). К раствору 33.9 г (0.1 моль) альдегида **435** в 150 мл хлороформа прибавляли 15.6 г (0.1 моль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** и 10 г безводного Na₂SO₄. Реакционную смесь нагревали 5 мин при 50°С и оставляли на ночь при 20°С. Неорганический осадок отделяли, промывали его 50 мл хлороформа и объединенный хлороформный раствор упаривали в вакууме без нагревания. Полученный сухой остаток промывали 20 мл 50%-ного спирта и сушили при 20°С. Получали 44 г соединения **436**, выход 93%, желтые кристаллы, $T_{пл}$ 252–253°С. Спектр ¹Н ЯМР (500 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 1.98 м (2H, AB-система, *J* 12.7, C⁸H₂), 2.59 уш. с (1H, C⁹H), 3.09 уш. с (1H, C⁷H), 3.22 м (2H, C¹³H₂), 3.23 с (3H, NCH₃), 3.47 м (2H, C¹¹H₂), 3.49 с (3H, NCH₃), 3.89 кв (1H, *J*¹ 15.9, *J*² 6.1, C¹⁰H_{ax}), 4.22 д (1H, *J* 15.9, C¹⁰H_{eq}), 5.94 д (1H, *J* 6.1, C⁵H), 6.38 д (1H, *J* 9.7, ArH), 6.96 д (1H, *J* 8.5, C³H), 7.20 д.д (1H, *J*¹ 8.5, *J*² 6.1, C4H), 8.17 м (3H, =CH + 2ArH).

Монокристаллы соединения **436** *для исследования PCA*. 0.3 г соединения **436** растворяли в 6 мл хлороформа и фильтровали раствор от инородных частиц. К раствору добавляли гептан (1 мл), помещали в виалу вместимостью 20 мл и оставляли при 20 °C в открытом виде на сутки, защитив от пыли. После самопроизвольного улетучивания растворителя получали соединение **436** в виде оранжевых призматических кристаллов, Тпл 255-256 °C.

(R,R,R)-1,3-Диметил-5,3'-спиро-[7-нитро-18-оксо-11,19-диазапентацикло[11.7.1.0^{2,11}.0^{5,10}.

 $0^{14,19}$]геникоза-5,7,9,14,16-пентаенил]гексагидропиримидин-2,4,6-трион 437а. К растертому соединению 436 (10 г, 20.9 ммоль) приливали воду (100 мл) и суспензию перемешивали при кипении в течение 10 ч. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры, осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Получили 9.65 г смеси продуктов перегруппировки 437а и 438а (см. Таблицу 17) в виде желтого порошка с Тпл 298-299 °C. К полученной смеси приливали 200 мл хлороформа, перемешивали при 65 °C 15 мин и отфильтровывали раствор. Осадок на фильтре тщательно промывали двумя порциями раствора CHCl₃-MeOH 9:1 (2×100 мл) и фильтровали в ту же колбу. Объединенный фильтрат упаривали досуха на роторном испарителе. Твердый остаток растворяли в CH₂Cl₂ (200 мл), раствор фильтровали и добавляли гексан (25 мл). Полученный раствор упаривали на роторном испарителе, а сухой остаток промывали горячим гексаном и сушили в вакууме до постоянного веса. Получали 6.54 г соединения 437а в виде желтого кристаллического порошка с Тпл 314-315 °C (из смеси хлороформ-гексан). Выход 66%. R_f 0.80 (ацетон). Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 2.17 м (2H, AB-система, *J* 13.0 Hz, C²⁶H₂). 2.51 м (1 H, C⁸H), 3.29 м (1H, C¹⁶H), 3.34 с (3H, NCH₃),

3.40 м (1H, NCH*H*), 3.42 с (3H, NCH₃), 3.45 и 3.27 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 17.2 Hz, C²⁵CH₂), 3.52 м (1H, NCH*H*), 4.08 д (1 H, *J* 2.7 Hz, NCH), 4.21 м (1 H, *J*¹ 16.5 Hz, NC*H*H), 4.30 м (1 H, *J*¹ 12.2 Hz, NCH*H*), 6.23 д (1 H, *J* 6.9 Hz, C¹⁴H), 6.50 д (1 H, *J* 8.9 Hz, C¹²H), 6.68 д (1 H, *J* 9.2 Hz, C²⁰H), 7.33 т (1H, *J* 7.7 Hz, C¹³H), 7.80 д (1H, *J* 2.4 Hz, C²³H), 7.91 д.д (1H, *J*¹ 9.1 Hz, *J*² 2.4 Hz, C²¹H). Спектр ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 28.2, 29.4, 29.2. 29.5, 34.0, 37.4, 44.4, 49.9, 56.5, 64.0, 104.9, 112.0, 117.9, 119.5, 124.1, 124.6, 138.7, 147.8, 150.0, 150.3, 162.4, 166.2, 169.6. MS: M⁺ 477. [Найдено: C, 60.19; H, 4.82; N, 14.58. C₂₄H₂₃N₅O₆ Вычислено: C, 60.37; H, 4.86; N, 14.67%].

Монокристаллы соединения **437***a для исследования PCA*. 0.2 г соединения **437***a* растворяли в 6 мл хлороформа, и фильтровали раствор через ватный фильтр в виалу вместимостью 10 мл. Раствор в открытой виале, защищенной от пыли, оставляли на сутки при 20 °C. После самопроизвольного улетучивания растворителя получали крупные призматические кристаллы желтого цвета, представляющие собой аддукт соединения **437***a* с одной молекулой хлороформа, Тпл 315-316 °C.

(*7S*,8*R*,16*R*)-1,3-Диметил-5,3'-спиро-[7-нитро-18-оксо-11,19-диазапентацикло-[11.7.1.0^{2,11}. 0^{5,10}.0^{14,19}]геникоза-5,7,9,14,16-пентаенил]гексагидропиримидин-2,4,6-трион (437b).

Соединение 436 (1.0 г, 2.09 ммоль) помещали в виалу вместимостью 20 мл и растворяли в 13 мл хлороформа. Герметично закрытую виалу нагревали при 65 °C в течение 35 ч, после чего растворитель удаляли в токе воздуха при комнатной температуре. Получали смесь продуктов перегруппировки 437b и 438b (Таблица 17) в виде желтого порошка с Тпл 220-225 °C. 100 мг полученной смеси растворяли в 1 мл ацетона, вводили в хроматографическую колонку 2.0×25.0 см, заполненную силикагелем 40 µm, и хроматографировали при элюировании ацетоном. Собирали фракцию в диапазоне от 60 до 90 мл элюата. Полученный элюат упаривали досуха на роторном испарителе при температуре не выше 30 °C. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ (2 мл), раствор фильтровали, прибавляли гексан (0.5 мл) и упаривали до начала кристаллизации. Выделившиеся кристаллы промывали смесью CH₂Cl₂-гексан 1:1 и сушили в вакууме до постоянного веса. Получали 41 мг соединения 437b. Желтые игольчатые кристаллы, Тпл 221–222 °С. R_f 0.76 (ацетон). Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 1.73 и 2.03 д+д (1H+1H, AB-система, J 12.8 Hz, C^{26} H₂). 2.48 уш.с (1H, C^{8} H), 3.32 с (4H, NCH₃ + C^{16} H), 3.17 и 3.68 д+д (1H+1H, AB-система, J 17.1 Hz, C²⁵H₂), 3.45 с (3H, NCH₃), 3.80 м (3H, 3 NC*H*H), 3.89 с (1H, NCH), 4.30 д (1H, *J* 15.1 Hz, NCHH), 6.24 д (1H, *J* 6.9 Hz, C¹⁴H), 6.60 д (H, J 9.2 Hz, C¹²H), 6.85 д (1H, J 9.1 Hz, C²⁰H), 7.41 т (1H, J 7.8 Hz, C¹³H), 7.99 с (1H, J 2.2 Hz, $C^{23}H$), 8.02 д.д (1H, J^{1} 9.1 Hz, J^{2} 2.2 Hz, $C^{21}H$). Спектр ¹³C ЯМР (100 MHz, CDCl₃), δ , м.д.: 21.9. 22.6, 28.9, 29.4, 29.6, 37.6, 50.1, 51.4, 55.1, 65.3, 106.3, 115.6, 117.7, 121.9, 123.3, 124.9, 139.7 (2 C), 149.1, 150.6, 150.7, 163.0, 168.7, 169.8. MS: M⁺ 477. [Найдено: C, 60.05; H, 4.77; N, 14.54. С₂₄Н₂₃N₅O₆ Вычислено: С, 60.37; Н, 4.86; N, 14.67%].

(7S,8R,16S)-1,3-Диметил-5,3'-спиро-[7-нитро-16-оксо-11,15-диазапентацикло- [11.7.1.0^{2,11}. 0^{5,10}.0^{15,20}]геникоза-5(10),6,8,17,19-пентаенил]гексагидропиримидин-2,4,6-трион 438а. К растертому соединению 436 (10 г, 20.9 ммоль) приливали 95 мл воды и 5 мл уксусной кисло-ты. Суспензию перемешивали при 100 °C в течение 2 ч. Затем охлаждали смесь до комнат-

ной температуры, осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Получили 9.77 г смеси продуктов перегруппировки **6** и **8** (см. Табл. 17) в виде желтого порошка с Тпл 299-301 °С. К полученной смеси приливали хлороформ (200 мл), перемешивали при 65 °С 15 мин и фильтровали раствор от осадка. Осадок на фильтре тщательно промывали двумя порциями горячего CHCl₃ (2×200 мл), затем диметилформамидом (2 × 50 мл) и затем горячей водой (3 × 200 мл). Продукт сушили на воздухе при 70 °С. Получали 3.81 г соединения **438a** в виде желтого порошка с Тпл 351-353 °С. Выход 39%. Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, D₂SO₄), δ , м.д.: 1.90 м (2H, AB-система, *J* 11.1 Hz, C²⁶H₂), 2.43 с (3H, NCH₃), 2.72 м (1H, C¹⁶H), 2.97 с (3H, NCH₃), 3,06 и 3.32 д+д, (1H+1H, AB-система, *J* 17.9 Hz, C²⁵H₂), 3.32 м (1H, C¹⁶H), 3.49 м (1H, NCH), 3,88 м (1H, *J* 11.4 Hz, NCHH), 4.24 уш.с (1H, NCH), 4.33 м (1H, *J* 11.4 Hz, NCHH), 4.52 д (1H, *J* 16.0 Hz, NCH*H*), 6.34 д (1H, *J* 7.4 Hz, C¹²H), 6.86 д (1H, *J* 8.5 Hz, C¹⁰H), 7.38 д (1H, *J* 9.1 Hz, C²⁰H), 7.53 т (1H, *J* 8.0 Hz, C¹¹H), 7.57 с (1 H, C²³H), 7.81 д (1H, *J* 9.0 Hz, C²¹H). Спектр ¹³С ЯМР (125 MHz, D₂SO₄), δ , м.д.: 23.4. 26.0, 28.6, 29.9, 34.2, 38.2, 48.5, 51.7, 60.3, 66.5, 115.4, 119.6, 123.3, 124.5, 125.9, 127.2, 138.3, 143.8, 145.9, 147.4, 150.5, 160.1, 167.2, 168.4. [Найдено: С, 60.22; H, 4.83; N, 14.60. C₂₄H₂₃N₅O₆ Вычислено: С, 60.37; H, 4.86; N, 14.67%].

Монокристаллы соединения **438***a для исследования PCA*. В стеклянной ампуле вместимостью 5 мл запаивали 0.1 г полученного по вышеприведенному методу соединения **438***a*, с добавлением 2 мл уксусной кислоты. Ампулу нагревали при 200 °C 15-20 мин до полного растворения вещества, после чего охлаждали ампулу в течение 30 мин до комнатной температуры. Выделившиеся кристаллы отделяли, промывали уксусной кислотой, спиртом и сушили на воздухе. Получали соединение **438***a* в виде крупных призматических кристаллов с Тпл 355-356.

(7*R*,8*R*,16*S*)-1,3-Диметил-5,3'-спиро-[7-нитро-16-оксо-11,15-диазапентацикло- [11.7.1.0^{2,11}. 0^{5,10}.0^{15,20}]геникоза-5(10),6,8,17,19-пентаенил]гексагидропиримидин-2,4,6-трион (438b).

Метод 1 (синтез изомеризацией соединения 436). Соединение 436 (120 мг, 0.25 ммоль) растворяли в 2 мл хлороформа и раствор нагревали при 65 °C в течение 35 ч в герметично закрытой виале. Затем растворитель удаляли в токе азота при комнатной температуре. Получали смесь продуктов перегруппировки 437b и 438b в виде желтого порошка с Тпл 220-225 °С. Полученную смесь растворяли в 1.5 мл ацетона и хроматографировали на колонке 2.0×25.0 см, заполненной силикагелем 40 µm при элюировании ацетоном, собирая фракцию в диапазоне от 115 до 140 мл элюата. Полученный элюат упаривали досуха на роторном испарителе при температуре не выше 30 °C. Остаток растворяли в 1.5 мл CH₂Cl₂, раствор фильтровали, прибавляли 0.3 мл гексана и упаривали до начала кристаллизации. Выделившиеся кристаллы промывали смесью дихлорметан-гексан 1:1 и сушили в вакууме до постоянного веса. Получали 18 мг соединения 438b в виде желтых игольчатых кристаллов Тпл 216 °С (с разл.). Rf 0.55 (ацетон). Выход 15%. Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 1.66 и 1.95 д (1H+1H, AB-система, J 12.4 Hz, C²⁶H₂). 3.02 м (1H, C⁸H), 2.80 м (1H, C¹⁶H), 3.33 с (3H, NCH₃), 3.18 μ (1H, J 16.5 Hz, C²⁵HH), 3.73 μ (2H, J¹ 16.5, NCHH + C²⁵HH), 3.52 c (3H, NCH₃), 3.88 с (1H, NCH), 3.87 д.д (1H, J^1 15.7, Hz J^2 6.1 Hz, NCHH), 4.28 д (1H, J 15.6, Hz, NCHH), 3.94 д.д (1H, J^1 15.8, Hz J^2 5.6 Hz, NCHH), 6.61 д (1H, J 9.0 Hz, C^{11} H), 6.01 д (1H, J 6.9 Hz,
С¹⁰Н), 7.05 д (1Н, *J* 9.1 Hz, C²⁰Н), 7.37 д.д (1Н, *J* 7.1, C¹²Н), 8.01 д (1Н, *J* 2.4 Hz, C²³H), 8.08 д.д (1Н, *J*¹ 9.1 Hz, *J*² 2.4 Hz, C²¹Н). Спектр ¹³С ЯМР (100 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 20.2. 25.6, 28.8, 29.4, 35.0, 38.2, 49.4, 49.8, 51.6, 68.5, 106.7, 116.1, 118.1, 122.2, 123.2, 124.9, 139.6, 139.9, 148.4, 150.4, 151.2, 163.0, 168.4, 170.3. [Найдено: С, 60.09; Н, 4.81; N, 14.55. С₂₄H₂₃N₅O₆ Вычислено: С, 60.37; Н, 4.86; N, 14.67%].

Метод 2 (синтез изомеризацией соединения **438а).** Растворяли 360 мг (0.75 ммоль) соединения **438а** в трифторуксусной кислоте (1.1 мл) и нагревали при 70 °С 1 ч. Затем реакционную смесь быстро охлаждали до комнатной температуры и выливали при перемешивании в 15 мл смеси воды со льдом. Полученную суспензию подщелачивали аммиаком до pH 8-9 и экстрагировали 15 мл CH₂Cl₂. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали растворитель в токе воздуха, получая в остатке целевое вещество **438b** (81 мг), а водную суспензию фильтровали, выделяя на фильтре исходный продукт **438a** (0.26 г). Выделенный исходный продукт **438a** сушили и использовали снова, повторяя цикл обработки трифторуксусной кислотой по той же методике. Все полученные порции целевого вещества **438b** объединяли. Для очистки продукт растворяли в 3 мл дихлорметана, фильтровали, к фильтрату добавляли 1 мл гексана и упаривали растворитель в вакууме, а сухой остаток промывали 1 мл раствора дихлорметан-гексан 1:1. Получали 164 мг соединения **438b** в виде желтых кристаллов, выход 46%. Продукт идентичен соединению **438b**, полученному по методу 1 (см. выше).

Монокристаллы соединения **438b** *для исследования PCA*. 80 мг соединения **438b** растворяли в 3 мл хлороформа. Раствор фильтровали от инородных частиц помещали в виалу вместимостью 10 мл, добавляли к нему гексан (0.7 мл) и оставляли при 20 °C в открытом виде на сутки в условиях, защищенных от пыли. После самопроизвольного улетучивания растворителя получали крупные призматические кристаллы соединения **438b**.

(1*R*,2*R*,3*S*,13*R*)-7-нитро-18-оксо-11,15-диазапентацикло[11,7,1,0^{2,11}, Метиловый эфир 0^{5,10},0^{14,19}]геникоза-5(10),6,8,14,16-пентаен-3-карбоновой кислоты 440а (Схема 155). К 955 мг (2.0 ммоль) соединения 437а приливали 5 мл метанола и добавляли 332 мг (2.4 ммоль) растертого поташа. Суспензию перемешивали при 65 °С в течение 1.5 ч. Полученный раствор, охлажденный до комнатной температуры, выливали в 25 мл смеси льда с водой и экстрагировали CH₂Cl₂ (20 мл). Органический слой промывали водой (3 × 10 мл), сушили Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме досуха. Остаток растирали с гексаном (5 мл), полученное твердое вещество фильтровали, промывали гексаном (10 мл) и сушили на воздухе. Получили 641 мг соединения 440а в виде желтого порошка с Тпл 144-156 °С, выход 81%. Rf 0.52 (ацетон). Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, CDCl₃), δ, м.д.: 2.09 м (2H, C²¹H₂), 2.51 м (1H, C¹H), 2.95 м (2H, C⁴H₂), 3.03 м (1H, CH), 3.28 м (1H, CH), 3.46 д (1H, J 12.8 Hz, NCHH), 3.68 д.д (1H, J¹ 16.2 Hz J² 6.0 Hz NCHH), 3.73 м (1H, J¹ 9.4 Hz, NCH), 3.79 с (3H, OCH₃), 4.04 м (1H, J¹ 13.1 Hz, NCHH), 4.24 д (1H, J 16.3 Hz, NCHH), 6.16дd (1H, J 6.5 Hz, C¹⁵H), 6.27 д (1H, J 9.4 Hz, С¹⁷Н), 6.45 д (1Н, *J* 9.3 Hz, С⁹Н), 7.33 т (1Н, *J* 6.3 Hz, С¹⁶Н), 7.83 м (2Н, 2ArH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МНz, CDCl₃), б, м.д.: 27.3, 30.6, 30.8, 34.5, 42.7, 44.1, 52.6, 56.0, 62.1, 105.1, 111.7, 117.7, 123.0, 124.4, 124.6, 138.5, 138.9, 149.0, 150.4, 163.3, 173.0. МW 395.42. [Найдено: C, 63.51; H, 5.43; N, 10.49. С₂₁Н₂₁N₃O₅ Вычислено: C, 63.79; H, 5.35; N, 10.63%].

(1*R*,2*R*,3*S*,13*R*)-7-Нитро-18-оксо-11,15-диазапентацикло[11,7,1,0^{2,11},0^{5,10},0^{14,19}]геникоза-5(10), 6,8,14,16-пентаен-3-карбоновая кислота 440b (Схема 155). К 4.77 г (10 ммоль) соединения 6 приливали 25 мл метанола и добавляли 1.66 г (12 ммоль) растертого К₂CO₃. Суспензию перемешивали при 65 °C в течение 1.5 ч. К полученному раствору добавляли раствор 1.68 г (30 ммоль) КОН в 15 мл метанола и выдерживали при 50 °C 1.5 ч. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме до образования сиропообразной массы, которую растворяли в воде (50 мл) и подкисляли AcOH. Выделившийся осадок кислоты 440b отфильтровывали и промывали холодной водой. Для очистки растворяли продукт в 8 мл воды с добавкой аммиака и высаживали AcOH, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Получили 3.54 г кислоты 440b, выход 93%. Желтый кристаллический порошок, Тпл 272-273 °C (с разл.). R_f 0.57 (ацетон-AcOH 10:1). MS: M⁺ 381.41. [Найдено: C, 62.46; H, 5.09; N, 10.87. C₂₀H₁₉N₃O₅ Вычислено: C, 62.99; H, 5.02; N, 11.02%]. Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР кислоты 440b аналогичны спектрам ее метилового эфира 440а.

(1*R*,2*R*,3*R*,13*S*)-7-нитро-16-оксо-11,15-диазапентацикло[11,7,1,0^{2,11}, Метиловый эфир 0^{5,10},0^{15,20} Геникоза-5,7,9,17,19-пентаен-3-карбоновой кислоты 442а (Схема 156). К 477 мг (1.0 ммоль) соединения 438а приливали 10 мл метанола и добавляли 276 мг (2 ммоль) растертого поташа. Суспензию перемешивали при кипении в течение 8 ч. Полученную реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, выливали в 40 мл смеси льда с водой и экстрагировали 25 мл CH₂Cl₂. Органический слой промывали водой (3×10 мл), сушили Na₂SO₄, растворитель удаляли в вакууме, а остаток растирали с 5 мл гексана. Твердое вещество фильтровали, промывали гексаном (10 мл) и сушили на воздухе. Получили 267 мг соединения 442a, выход 66%. Желтый кристаллический порошок, Тпл 125-126 °C. Rf 0.52 (ацетон). Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, CDCl₃), б, м.д.: 2.16 м (2H, C²¹H₂), 2.68 м (2H, C⁴H₂), 2.91 м (2H, 2CH), 3.36 м (1H, J 12.5 Hz, NCHH), 3.05 м (1H, CH), 3.70 м (1H, J 7.2 Hz, NCH), 3.81cs (3H, OCH₃), 3.97 д.д (1H, J¹ 15.5 Hz J² 6.6 Hz, NCHH), 4.15 м (2H, 2 NCHH), 6.48 д (1H, J 8.8 Нz, C¹⁹H), 6.03 д (1H, J 6.9 Hz, C¹⁷H), 6.70 д (1H, J 9.1 Hz, C⁹H), 7.29 д.д (1H, J¹ 9.1, Hz J² 6.9 Hz, C¹⁸H), 7.72 д (1H, J 2.4 Hz, C⁶H), 7.83 д.д (1H, J¹ 9.1 Hz, J² 2.4 Hz, C⁸H). Спектр ¹³С ЯМР (100 MHz, CDCl₃), б, м.д.: 27.4, 27.5, 30.2, 38.2, 42.7, 49,6, 52.7, 54.9, 61.8, 107.7, 112.3, 118.2, 122.5, 124.1, 124.5, 138.3, 138.5, 143.5, 150.5, 163.6, 173.2. MS: M⁺ 395.42. [Найдено: C, 63.40; H, 5.44; N, 10.47. C₂₁H₂₁N₃O₅ Вычислено: C, 63.79; H, 5.35; N, 10.63%].

(1*R*,2*R*,3*R*,13*S*)-7-Нитро-16-оксо-11,15-диазапентацикло[11,7,1,0^{2,11},0^{5,10},0^{15,20}]геникоза-5,7,9, 17,19-пентаен-3-карбоновая кислота 442b (Схема 156). К 955 мг (2 ммоль) соединения 438a приливали 10 мл метанола и добавляли 552 мг (4 ммоль) растертого поташа. Суспензию кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 8 ч. К полученной реакционной смеси добавляли раствор 336 мг (6 ммоль) КОН в 3 мл метанола и выдерживали при 50 °C 2 ч. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме до образования сиропообразной массы, которую растворяли в воде (15 мл) и подкисляли АсОН. Выделившийся осадок кислоты **442b** отфильтровывали и промывали холодной водой. Для очистки сырой продукт растворяли в 8 мл воды с добавкой аммиака и высаживали AcOH, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Получили 602 мг кислоты **440b**, выход 79%. Желтый кристаллический порошок, Tпл >260 °C (разл.). $R_f 0.55$ (ацетон - AcOH 10:1). [Найдено: C, 62.65; H, 5.08; N, 10.91. $C_{20}H_{19}N_3O_5$ Вычислено: C, 62.99; H, 5.02; N, 11.02%]. MS: M⁺ 381.41. Спектры ¹H и ¹³C ЯМР кислоты **442b** аналогичны спектрам ее метилового эфира **442a**.

Бариевый комплекс кислоты 442b. Монокристаллы для исследования PCA. Растворяли 50 мг кислоты 442b в 3 мл воды с добавкой 25 мкл аммиака 25%. Полученный раствор нагревали до 80 °C и приливали к нему горячий раствор 25 мг Ва(NO₃)₂ в 0.5 мл воды. Полученный раствор выдерживали при 80 °C 5 мин и медленно охлаждали в течение 30 мин до комнатной температуры. Выделившиеся кристаллы отделяли, промывали холодной водой (1 мл) и сушили на воздухе. Получали бариевый комплекс кислоты 442b в виде крупных призматических кристаллов желтого цвета.

(1*R*,2*S*,3*S*,13*S*)-3-Метилкарбамоил-7-нитро-16-оксо-11,15-диазапентацикло[11,7,1.0^{2,11},

0^{5,10}.0^{15,20}]геникоза-5,7,9,17,19-пентаен-3-карбоновая кислота 443 (Схема 156). К 955 мг (2 ммоль) соединения 438а приливали раствор 1.12 г (20 ммоль) КОН в 20 мл метанола и перемешивали при 65 °C в течение 4 ч до полного растворения. Затем реакционную смесь упаривали в вакууме до объема 5 мл и приливали к ней 25 мл воды. Полученный раствор подкисляли АсОН и выдерживали 1 ч. Раствор фильтровали от следов взвеси и подкисляли фильтрат HCl. Выделившийся осадок продукта отфильтровывали и промывали холодной водой. Для очистки сырой продукт растворяли в 50 мл воды с добавкой аммиака и осторожно по каплям подкисляли раствор HCl 30% до pH 3. На следующий день выделившийся кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Получили 344 мг кислоты 443, выход 39%. Желтые кристаллы, Тпл >240 °С (разл.). R_f 0.26 (ацетон - AcOH 10:1). Спектр ¹Н ЯМР (400 МНz, DMSO-d₆) δ, м.д.: 2.07 и 2.28 м+м (2H, AB-система, J 12.8 Hz, C²¹H₂). 2.39 и 2.40 с (3H, NCH₃ амидные конф.), 2.59 м (1H, C¹³H), 2.78 и 3.21 д (2H, ABсистема, J 16.2 Hz, C⁴H₂), 3.14 м (1H, CH), 3.37 д (1H, J 13.3 Hz, 3.71 м (2H, 2 NCHH), NCHH), 4.47 м (1H, NCHH), 4.49 с (1H, J 11.3, NCH), 6.01 д (1H, J 6.9 Hz, C¹⁷H), 6.15 д (1H, J 9.1 Hz, C²⁰H), 6.94 д (1H, J 9.1 Hz, C⁹H), 7.33 д.д (1H, J¹ 8.9, Hz J² 7.5 Hz, C¹⁸H), 7.60 д (1H, J 2.1 Hz, C⁶H), 7.80 c (1H, NH), 7.81 β_{J} , (1H, J^{1} 9.1 Hz, J^{2} 2.8 Hz, C⁸H), 12.61 ym.c (1H, OH). Спектр ¹³С ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆) δ, м.д.: 27.1, 28.3, 28.8, 29.5, 37.7, 49.6, 53.6. 56.2, 62.7, 107.3, 109.8, 117.4, 119.2, 124.8, 124.9, 135.8, 138.4, 147.3, 149.5, 162.8, 167.9, 171.0. [Найдено: С, 60.02; H, 5.11; N, 12.65. С₂₂H₂₂N₄O₆ Вычислено: С, 60.27; H, 5.06; N, 12.78%].

Кристаллы 443 для исследования *PCA*. Монокристаллы кислоты 443 выращены из водного раствора. Для этого соединение 443 (100 мг) растворяли в 30 мл воды с добавкой 0.2 мл аммиака 25%. Полученный раствор по каплям подкисляли HCl 30% до pH 2 и оставляли при 20 °C на 3 суток. Выделившийся кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Получали соединение 443 в виде крупных призматических кристаллов желтого цвета.

<u>(1*R*,2*R*,3*S*,13*R*)-7-Амино-18-оксо-11,15-диазапентацикло[11,7,1,0^{2,11},0^{5,10},0^{14,19}]геникоза-5(10),6,8,14,16-пентаен-3-карбоновая кислота 444 (Схема 157). Общая методика.</u>

В термостойкую стеклянную емкость для гидрирования помещали 4.77 г (10 ммоль) кислоты 440b, 1.5 г никеля Ренея и 50 мл метанола. Систему продували водородом и затем гидрировали при 60 °С и давлении водорода 4.5 атм при перемешивании. Через 7-8 ч, после поглощения теоретического количества водорода, завершали процесс и сбрасывали давление. Горячий метанольный раствор отделяли от осадка никеля декантированием, осадок промывали 10 мл метанола и объединенный раствор охлаждали при +1 °C. Выделившийся осадок продукта отделяли, промывали метанолом и сушили в вакууме. Из маточного раствора после упаривания до объема 20 мл выделяли еще небольшую порцию продукта и присоединяли к основной партии. Получали 4.20 г соединения 444 в виде светло-серых кристаллов, Тпл >290 °С (разл.), выход 94%. R_f 0.12 (ацетон - AcOH 10:1). Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆) δ, м.д.: 1.90 и 2.01 м (2H, AB-система, J 12.5 Hz, C²¹H₂), 2.35 м (1H, CH), 2.59 д.д (1H, J 14.2, 4.2 Hz, CHH), 2.78 м (2H, 2CH), 2.86 м (2H, CH + NCHH), 3.08 д (1H, J 8.8, NCHH), 3.17 уш.с (1H, CH), 3.58 и 4.12 д.д+д.д (2H, AB-система, J 16.0 Hz, NCH₂), 3.65 д (1H, NCH), 4.75 уш.с (3H, NH₂ + OH), 6.19 м (1H, 2 ArH), 6.27 м (1H, 2 ArH), 6.34 д (1H, J 8.4 Hz, ArH), 7.35 д.д (1H, J 7.2 Hz, ArH). Cπεκτp ¹³C ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆) δ, м.д.: 26.6, 31.1, 31.3, 34.7, 44.1, 44.6.56.9, 63.0, 104.5, 113.8, 115.1, 116.0, 125.0, 137.1, 139.4, 141.2, 152.0, 162.6, 175.3.

По аналогичной методике из нитропроизводного 442b получена:

(1*R*,2*R*,3*R*,13*S*)-7-Амино-16-оксо-11,15-диазапентацикло[11,7,1,0^{2,11},0^{5,10},0^{15,20}]геникоза-5,7, 9,17,19-пентаен-3-карбоновая кислота 445. Светло-серые кристаллы, Тпл >290 °С (разл.),, выход 96%. R_f 0.09 (ацетон - АсОН 10:1). Спектр ¹Н ЯМР (400 МНz, DMSO-d₆) δ, м.д.: 2.01 уш.с (2H, C²¹H₂), 2.39 м (1H, CH), 2.56 уш.с (1H, CH), 2.81 м (2H, CH + C*H*H), 3.03 м (2H, CH + NC*H*H), 3.41 д (1H, *J* 6.0 Hz, NCH), 3.50 уш.с (2H, NH₂), 3.74 д.д (1H, *J* 12.0, 6.0 Hz, NC*H*H), 3.90 д (1H, *J* 13.6 Hz, NCH*H*), 3.97 д (1H, *J* 6.0 Hz, NC*H*H), 6.14 д (1H, *J* 7.1 Hz, ArH), 6.22 д (1H, *J* 8.8 Hz, ArH), 6.84 м (2H, ArH), 6.96 д (1H, *J* 7.1 Hz, ArH), 7.34 д.д (1H, *J* 7.1 Hz, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆) δ, м.д.: 27.1, 27.6, 30.3, 38.3, 43.3, 50.1, 55.1, 62.0, 106.8, 114.4, 116.8, 121.7, 122.1, 124.2, 125.0, 138.7, 144.9, 147.6, 162.9, 174.8.

Спироциклические производные тетрагидроцитизина 449а и 449b (Схема 158).

N-(2-Формил-4-нитрофенил)-тетрагидроцитизин 447. Растворяли 6.76 г (0.04 моль) 2фтор-5-нитробензальдегида 404с в 25 мл свежеперегнанного ДМФА и затем добавляли 7.76 г (0.04 моль) (1*R*,5*S*,12*S*)-тетрагидроцитизина (446). К полученному раствору добавляли 6.80 г (0.05 моль) свежепрокаленного измельченного поташа и реакционную смесь перемешивали 4 ч при 100 °C, контролируя полноту протекания реакции с помощью TCX. После исчезновения следов исходного продукта 446 реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и приливали к ней небольшими порциями 75 мл воды. После формирования кристаллического осадка к смеси добавляли еще 100 мл воды, осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и сушили на воздухе при 40 °C. Получили 12.21 г соединения 447 в виде игольчатых кристаллов желто-оранжевого цвета, выход 89%. Т_{пл} 158-160 °C (из водного спирта). R_f 0.48 (хлороформ-ацетон 1:1). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.35 м (1H, J^{1} 12.6 Hz, CH¹³'), 2.14 м (4H, H⁵ + 2 CH¹² + CH¹³"), 1.84 м (1H, CH⁵), 1.98 м (1H, J 12.6 Hz, CH¹¹"), 2.14 м (2H, CH¹ + CH⁶'), 2.30 м (1H, J^{1} 14.5 Hz, CH⁹"), 2.97 м (1H, J^{1} 14.0 Hz, CH⁶"), 3.56 (4H, CH²" + CH⁴" + CH⁸ + CH¹²), 3.88 м (1H, J^{1} 13.7 Hz, CH⁴'), 4.94 м (1H, J^{1} 14.2 Hz, CH²'), 6.99 д (1H, J 9.1 Hz, CH¹⁸), 8.20 д.д (1H, J^{1} 9.1, 2.1 Hz, CH¹⁸), 8.57 д (1H, J^{1} 2.1 Hz, CH¹⁶), 9.95 с (1H, CH²⁰). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.: 19.9 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.5 (CH₂), 32.6 (CH), 32.8 (CH₂), 34.2 (CH), 45.9 (CH₂), 54.4 (CH₂), 56.3 (CH₂), 59.1 (CH), 119.3 (CH), 124.4 (C), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 139.1 (C), 156.9 (C), 169.9 (C), 188.3 (CH). Haŭ-geho, %: C 62.74; H 6.29; N 12.03. C₁₈H₂₁N₃O₄. Вычислено, %: C 62.96; H 6.16; N 12.24.

(7*R*,8*R*,15*S*,16*R*)-1,3-Диметил-5,3'-спиро-[7-нитро-18-оксо-11.19-диазапентацикло-[11. 7.1.0^{2,11}.0^{5,10}.0^{5,10}]геникоза-5,7,9-триенил]гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион (449a) и (7*S*,8*R*,9*R*,16*S*)-1,3-диметил-5,3'-спиро-[7-нитро-16-оксо-11.15-диазапентацикло-[11.7. 1.0^{2,11}.0^{5,10}.0^{15,20}]геникоза-5(10),6,8-триенил]гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион (449b). К раствору 3.43 г (10 ммоль) альдегида 447 в 15 мл дихлорметана приливали 1.56 г (10 ммоль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с в растворе 15 мл метанола, и реакционную смесь выдерживали 6 ч при 25 °C. Затем растворитель упаривали без нагревания на роторном испарителе до объема 15 мл, к остатку добавляли 3 мл воды и выдерживали на воздухе для завершения кристаллизации. Выделившийся кристаллический осадок отделяли, промывали холодным метанолом и сушили на воздухе. Получили 4.42 г аддукта соединений 449a и 449b (в соотношении 1:1, по данным ¹Н ЯМР и РСА), в виде крупных ромбических кристаллов желтого цвета, суммарный выход 92%. Т_{пл} 190-199 °С.

Затем, к 1 г полученного выше аддукта **449а** и **449b**, растертого в ступке, приливали 20 мл метанола. Суспензию перемешивали в закрытой колбе при 40 °C в течение 12 ч. Осадок отделяли, добавляли к нему 20 мл свежего метанола и повторяли процедуру еще 2 раза. Осадок промывали горячим 50%-ным водным этанолом 50% и получали 0.48 соединения **449b**, а метанольные растворы упаривали в вакууме досуха, получая после переосаждения из раствора метанол-вода и промывки 40%-ным водным этанолом 0.46 г соединения **449a**.

(*7R,8R,15S,16R*)-1,3-Диметил-5,3'-спиро-[7-нитро-18-оксо-11.19-диазапентацикло-[11. 7.1.0^{2,11}.0^{5,10}.0^{5,10}]геникоза-5,7,9-триенил]гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион 449а. Желтый порошок с Т_{пл} 191-198 °С (из водного спирта), R_f 0.83 (ацетон). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.71 м (4H, CH₂ + CH₂), 1.94 м (3H, CH₂ + CH), 2.15 м (1H, CH), 2.34 м (1H, *J* 11.8 Hz, *CH*H), 2.34 м (1H, *J* 12.3 Hz, *CH*H), 2.52 м (1H, *J* 16.6 Hz, *CH*H), 2.63 м (1H, *J* 12.3 Hz, *CH*H), 3.10 и 3.59 д.д (1H+1H, AB-система, *J* 16.2 Hz, CH₂Ar), 3.29 с (3H, NCH₃), 3.41 с (3H, NCH₃), 3.46 м (1H, CH), 3.56 м (1H, *J* 16.5 Hz, CH*H*), 3.69 и 4.54 д.д+д.д (1H+1H, AB-система, *J* 13.0 Hz, NCH₂), 3.70 м (1H, CH), 6.90 (1H, д., *J* 9.3 Hz, ArH), 7.93 (1H, д. *J* 2.2 Hz, ArH), 8.10 (1H, д.д. J 9.3, 2.2 Hz, ArH). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.: 19.5 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.5 (CH₂), 28.8 (CH₃), 30.9 (CH₂), 31.8 (CH₃), 32.9 (CH), 36.5 (CH), 45.3 (CH), 47.9 (CH₂), 50.8 (CH₂), 59.9 (CH), 60.3 (CH₂), 63.1 (CH), 111.8 (CH), 120.3 (C), 123.9 (CH), 124.8 (CH), 138.1 (C), 150.8 (C), 151.0 (CO), 167.6 (CO), 169.6 (CO), 171.1 (CO). Найдено, %: C 59.61; H 5.77; N 14.20. C₂₄H₂₇N₅O₆. Вычислено, %: C 59.87; H 5.65; N 14.54.

(7S,8R,9R,16S)-1,3-диметил-5,3'-спиро-[7-нитро-16-оксо-11.15-диазапентацикло-[11.7.1.

0^{2,11}.0^{5,10}.0^{15,20}]геникоза-5(10),6,8-триенил]гексагидро-2,4,6-пиримидинтрион 449b. Желтый порошок с Т_{пл} 332-333 °С (из CHCl₃-гексан), R_f 0.75 (ацетон). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.65 м (6H, CH₂ + CH₂ + CH₂), 1.88 м (1H, м, CH), 2.22 м (1H, *J* 12.5 Hz, CH*H*), 2.33 м (1H, CH), 2.41 м (1H, *J* 16.8 Hz, C*H*H), 2.73 м (1H, *J* 12.5 Hz, CH*H*), 3.09 и 3.79 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 17.2 Hz, CH₂Ar), 3.28 с (3H, NCH₃), 3.37 м (1H, CH), 3.41 с (3H, NCH₃), 3.66 м (2H, м, CH + CH*H*), 3.92 уш.с (1H, CH), 4.76 дд (1H, д, *J* 13.2, 2.1 Hz, CH), 6.94 д (1H, *J* 9.1 Hz, ArH), 7.98 д (1H, д, *J* 2.2 Hz, ArH), 8.05 (1H, д.д, *J* 9.1, 2.2 Hz, ArH). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.: 19.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.0 (CH₂), 28.7 (CH), 29.1 (CH₃), 32.7 (CH₃), 35.1 (CH), 35.2 (C), 37.3 (CH₂), 47.9 (CH₂), 50.0 (CH), 50,4 (CH₂), 60.3 (CH), 113.6 (CH), 120.7 (C), 123.4 (CH), 124.5 (CH), 138.7 (C), 150.7 (C), 151.0 (CO), 167.8 (CO), 170.3 (CO), 171.0 (CO). Найдено, %: C 59.70; H 5.72; N 14.39. C₂₄H₂₇N₅O₆. Вычислено, %: C 59.87; H 5.65; N 14.54.

Кристаллы **449b** *для исследования РСА*. Монокристаллы соединения **449b**, ромбические, пространственная группа *P*2₁2₁2₁, выращены из раствора хлороформ-гексан.

Производные алоперина 451 и 454 (Схема 159). *N*-(2-Формил-4-нитрофенил)алоперин (451). Растворяли 3.82 г (0.022 моль) 2-фтор-5-нитробензальдегида (7) в 12 мл свежеперегнанного ДМФА, добавляли 3.45 г (0.025 моль) свежепрокаленного измельченного поташа и 4.64 г (0.02 моль) алоперина 450. Смесь нагревали до 60 °С и перемешивали при этой температуре 3 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали и выливали в 100 мл воды, осадок отфильтровывали и тщательно промывали водой. Сырой продукт обрабатывали 50 мл воды с добавкой 4 мл уксусной кислоты и перемешивали 15 мин. Нерастворенный остаток отбрасывали, а фильтрат подщелачивали водным аммиаком 25% до рН 9. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакуум-эксикаторе над КОН. Получили 6.17 г соединения 450 в виде мелкокристаллического порошка желтого цвета, выход 81%. Тпл 71-73 °С. Rf 0.39 (этилацетат-триэтиламин 10:1). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.42 м (4H, м, CH₂ + CH₂), 1.60 м (2H, CH₂), 1.79 м (2H, CH₂), 1.89 м (1H, CH), 2.01 м (2H, CH₂), 2.09 м (1H, CH), 2.20 и 2.30 м+м (1H+1H, AB-система, J 12.2 Hz, CH₂), 2.33 и 2.71 м+м (1H+1H, АВ-система, J 11.5 Hz, CH₂Ar), 2.43 м (2H, CH₂), 2.54 м (1H, CH), 2.99 и 3.35 м+м (1H+1H, АВ-система, J 14.5 Hz, CH₂Ar), 4.05 д (1H, J 4.6, CH), 5.75 д (1H, J 5.5, CH), 7.44 д (1H, J 8.9 Нz, ArH), 8.37 д.д (1H, J 8.9, 2.3 Hz, ArH), 8.71 д (1H, J 2.3 Hz, ArH), 10.33 (1H, c, CH=O). Найдено, %: С 69.11; Н 7.06; N 10.93. С₂₂Н₂₇N₃O₃. Вычислено, %: С 69.28; Н 7.13; N 11.02. 1.3-Диметил-5(5-нитро-2-[3-(10-оксо-7-азатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-11-ен-12-ил)пропиламино]бензилгексагидро-2,4,6-пиримидинтрион 454 (дигидрат). Растворяли при

пропиламино]бензилгексагидро-2,4,6-пиримидинтрион 454 (дигидрат). Растворяли при 65 °С 0.95 г (2.5 ммоль) альдегида **454** в 12 мл метанола. К этому раствору приливали 0.39 г (2.5 ммоль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1**с в растворе 3 мл метанола с добавкой 5% воды. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали без нагревания в вакууме до объема 7 мл и раствор оставляли на 2 суток при комнатной температуре. Выделившийся кристаллический осадок отделяли, промывали 3 раза порциями по 5 мл метанола, затем 2 раза по 5 мл хлороформа и сушили на воздухе при комнатной температуре. Получили 1.12 г соединения **454** (дигидрат) в виде красных игольчатых

кристаллов, выход 79%. Тпл 275-278 °C (с разл.). $R_f 0.33$ (ацетон-триэтиламин 5:1). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 + CF₃COOH 10%), δ , м.д.: 1.49 м (1H, CH), 1.60-1.84 м (6H, 2CH₂ + 2CH), 1.99 м (1H, *J* 13.0, *CH*H), 2.17 м (3H, CH₂ + CH), 2.43 м (1H, CH), 2.65 м (1H, CH), 2.69 м (1H, CH), 2.99 и 3.45 м (1H+1H, AB-система, *J* 12.3 Hz, CH₂), 3.12 м (2H, CH + CH*H*), 3.14 с (6H, 2 NCH₃), 3.26 м (4H, м, 2 CH + CH₂), 3.82 м (1H, м, J 10.5, CH*H*), 6.64 (1H, *J* 9.1 Hz, ArH), 6.84 д (1H, *J* 6.5, HC=), 7.89 д (1H, *J* 2.3, H-15), 7.98 д.д (1H, *J* 9.1, 2.3 Hz, ArH), 8.83 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО- d_6 + CF₃COOH 10%, δ , м.д.): 18.20 (CH₂), 22.27 (CH₂), 23.43 (CH₂), 24.47 (CH₂), 26.70 (CH₂), 26.53 (CH), 108.83 (CH), 125.28 (CH), 125.94 (CH), 135.57 (C), 135.90 (C), 143.22 (CH), 144.73 (CH), 151.89 (CO), 152.55 (C), 159,51 (2 CO), 197.76 (CO), (Сигнал атома C⁵ пиримидинового фрагмента не на-блюдается из-за обмена). Найдено, %: C 60.49; H 6.90; N 12.13. C₂₈H₃₅N₅O₆ • 2H₂O. Вычислено, %: C 58.63; H 6.85; N 12.21.

Кристаллы соединения **454** *для исследования РСА*. Монокристаллы соединения **454** (C₂₈H₃₅N₅O₆ • 2H₂O), пластинчатые, моноклинные, пространственная группа *С*2. Выращены из метанольно-водного раствора.

Производные анабазина 456, 458а, 461 (Схемы 160 и 161). 5-Нитро-2-[2-(3-пиридил)пиперидино]бензальдегид 456. Смешивали 8.1 г (0.05 моль) свежеперегнанного основания анабазина 455 с 3.38 г (0.02 моль) 2-фтор-5-нитробензальдегида 404с и 2.76 г (0.02 моль) свежепрокаленного поташа перемешивали при 75 °С в течение 2 ч. Полученную гомогенную смесь выливали в 100 мл 5% водного раствора HCl, добавляли 1 г силикагеля и перемешивали 30 мин. Раствор фильтровали, а фильтрат подщелачивали 25% водным раствором аммиака до рН 9. Выделившийся осадок отделяли и промывали водой. Для очистки сырой продукт растворяли в 70 мл 2% HCl с добавлением 0.5 г активированного угля, перемешивали и фильтровали. Фильтрат подщелачивали 5% водным раствором аммиака до рН 9, выделившийся осадок отделяли и промывали 10% водным спиртом, затем водой и сушили в вакуумэксикаторе над КОН. Получили 4.4 г соединения 456 в виде желто-коричневых кристаллов, выход 71%. Тпл 99-100 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.64-2.08 м (6Н, 3CH₂), 3.05 и 340 д.д+д.д, (1H+1H, AB-система, J 12.6 Hz, NCH₂), 4.37 д.д (1H, J 6.9, 5.0 Hz, NCH), 7.05 д (1Н, Ј 9.2 Нг, АгН), 7.13 д.д (1Н, Ј 6.9, 5.7 Нг, РуН), 7.50 д (1Н, Ј 6.9 Нг, РуН), 8.11 д (1H, J 9.2 Hz, ArH), 8.39 д (1H, J 5.7 Hz, PyH), 8.50 с (1H, ArH), 8.57 с (1H, PyH), 10.45 с (1H, СНО). Найдено, %: С 65.22; Н 5.64; N 13.27. С₁₇Н₁₇N₃O₃. Вычислено, %: С 65.58; Н 5.50; N 13.50.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5,6'-(3'-нитро-7'-(3-пиридино)-6',6a,7',8',9',10'-гексагидро-5*H***-пиридо[1,2-***a***]хинолин 458а. К раствору 0.622 г (0.02 моль) альдегида 456 в 6 мл хлороформа при комнатной температуре прибавляли 0.312 г (0.02 моль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с в 9 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали и выдерживали сутки при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали досуха в вакууме без нагревания, а к остатку приливали 15 мл метанола и оставляли на 6 ч при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровывали, промывали холодным метанолом и** сушили в вакуум-эксикаторе над КОН. Получили 0.59 г соединения **458а** в виде сероватожелтых кристаллов, выход 66%. Тпл 243-244 °С (из MeOH). ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.40 м (1H, CH*H*), 1.58 м (2H, CH₂), 1.80 м (1H, C*H*H), 2.03 м (1H, CH*H*), 2.55 и 4.08 д.д (1H+1H, AB-система, *J* 15.1 Гц, NCH₂), 2.93 с (3H, NCH₃), 3.03 и 3.89 д+д (1H+1H, ABсистема, *J* 17.2 Гц, CH₂Ar), 3.13 с (3H, NCH₃), 3.14 м (1H, C*H*H), 7.08 д (1H, *J* 9.2 Гц, ArH), 7.37 д.д (1H, д.д., *J*¹ 6.4 Гц, РуН), 7.51 уш.с (1H, РуН), 8.01 с (1H, ArH), 8.10 д (1H, *J* 9.2 Гц, ArH), 8.40 уш.с (1H, РуН), 8.60 д (1H, *J* 4.7 Гц, РуН). Найдено, %: С 61.35; Н 5.27; N 15.48. C₂₃H₂₃N₅O₅. Вычислено, %: С 61.46; Н 5.16; N 15.58.

6-Нитро-2-оксо-1-[5-оксо-5-(3-пиридил)пентил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-хинолинкарбоновая кислота 461. К раствору 0.622 г (0.02 моль) альдегида **456** в 3 мл хлороформа при комнатной температуре 0.288 г (0.02 моль) прибавляли кислоты Мельдрума (**36**) в 3 мл метанола. Реакционную смесь выдерживали сутки при комнатной температуре. Выделившийся кристаллический осадок отделяли и промывали 15 мл метанола, затем 15 мл хлороформа и сушили в вакуум-эксикаторе. Получили 0.57 г соединения **456** в виде крупных темно-красных кристаллов, выход 59%. Тпл 171-172 °С (с разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 1.75 м (4H, 2 CH₂), 3.10 т (2H, *J* 7.2, COCH₂), 3.24 и 3.29 д.д+д.д (1H+1H, AB-система, *J*¹ 16.4, *J*² 6.3, ArCH₂), 3.58 т (1H, *J* 6.6, CHCOO), 4.00 и 4.06 м+м (1H+1H, AB-система, *J*¹ 12.1, NCH₂), 7.33 д (1H, *J* 9.4, ArH), 7.46 д.д (1H, *J*¹ 8.3, *J*² 7.1, РуН), 8.12 м (2H, 2ArH), 8.25 д (1H, *J* 8.3, РуН), 8.71 уш.с (1H, РуН), 9.11 уш.с (1H, РуН), 12.65 уш.с (1H, COOH). Масс-спектр (*m*/*z*, *I*, %): 397 (1) [M]⁺, 353 (20), 336 (35), 335 (35), 318 (7), 229 (18), 215 (10), 205 (15), 177 (60), 162 (37), 148 (35), 131 (50), 122(40), 106 (100). Найдено, %: С 60.13; H 4.96; N 10.28. C₂₀H₁₉N₃O₆. Вычислено, %: С 60.45; H 4.82; N 10.57.

Производные сальсольдина 464 и 466 (Схема 162). (*S*)-2-(4-Нитро-2-формилфенил)-6,7диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (464). К раствору 1.85 г (0.010 моль) 2хлор-5-нитробензальдегида 404b в 6 мл ДМФА прибавляли 1.7 г (0.012 моль) растертого поташа и 2.07 г (0.010 моль) *S*-сальсолидина 463. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 90°С, затем разбавляли 50 мл воды, аморфный осадок отделяли и промывали водой. Сырую массу осадка растворяли в 20%-ном растворе HCl, нерастворившуюся часть отделяли, а раствор разбавляли водой и нейтрализовывали аммиаком до рН. 6–7. Выпавший аморфный осадок отделяли и растирали в 50%-ном водном спирте, промывали 50%-ным спиртом, водой и сушили в вакууме при 20°С. Получали 2.21 г соединения 463, выход 62%, коричневые кристаллы, $T_{nл}$ 52–54°С (из EtOH).

(*R*)-1,3,11'-Триметил-5,12'-спиро-(9,10-диметокси-2-нитро-7,11*b*,12,13-тетрагидро-6*H*-изохинолино[2,1-*a*]хинолин)-2,4,6-триоксопергидропиримидин 466. Растворяли при нагревании 1.07 г (3 ммоль) альдегида 463 в 15 мл спирта и прибавляли 0.47 г (3 ммоль) 1,3диметилбарбитуровой кислоты 1с в 5 мл спирта. Реакционную смесь нагревали при 60°С 1 мин, добавляли 3 мл воды и оставляли на 3 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отделяли, промывали водным спиртом и сушат в вакууме при 20°С. После перекристаллизации из спирта получили 1.11 г соединения 466, выход 75%, коричнево-желтые кристаллы, Т_{пл} 235–236°С (с разл.). Спектр ¹Н ЯМР (AM-500, Bruker, CDCl₃), δ, м.д.: 1.11 с (3H, CH₃), 2.59 и 2.70 м+м (1H+1H, AB-система, *J* 12.8 Гц, ArCH₂), 2.85–3.30 уш. с (6H, 2 NCH₃), 3.04 и 3.88 д+д (1H+1H, AB-система, ArCH₂, *J* 17.9), 3.30 и 4.05 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 11.3, NCH₂), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.86 с (3H, OCH₃), 6.52 с (1H, ArH), 6.58 с (1H, ArH), 6.82 д (1H, *J* 9.1, ArH), 8.05 м (2H, 2ArH).

Синтез производных 2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5)-3'-хромана 470 (Схема 163). 2-Алкоксибензальдегиды 467 (Общая методика). К раствору 0.1 моль 2-2-гидроксибензальдегида (или 2-гидрокси-3-метоксибензальдегида) в 40 мл ДМФА добавляли 1.38 г (0.1 моль) растертого поташа и перемешивали 15 мин при 20 °C. Затем добавляли 0.1 моль соответствующего алкилгалогенида и реакционную смесь перемешивали 12 ч при 60 °C. После охлаждения массу выливали в 250 мл воды и экстрагировали 40 мл CH₂Cl₂. Органический слой промывали 5 раз по 25 мл водного NH₄OH 5%, затем водой и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме, а к остатку добавляли 20 мл циклогексана. Соединения 468а-п выделяли в виде кристаллов, а жидкие альдегиды 468р-t перегоняли в вакууме 1 мм рт.ст. Выходы продуктов от 70% до 85%. Расшифровка радикалов приведена в Табл. 18.

5-(2-Бензилоксибензилиден)барбитуровая кислота 468а (Схема 163). Общая методика.

Растворяли при нагревании 1.28 г (0.01 моль) барбитуровой кислоты 1а в 6 мл воды. К этому 1.94 раствору при перемешивании добавляли раствор Г (0.01)моль) 2бензилоксибензальдегида 467а в 10 мл горячего спирта. Перемешивали 5 мин при 75 °С и оставляли смесь при комнатной температуре на 2 ч. Выделившийся кристаллический осадок отделяли, промывали водным спиртом и сушили на воздухе. Получили 2.91 г соединения **468а**. Желтые кристаллы, Тпл 204-206 °С, выход 96%. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 5.22 с (2H, OCH₂), 7.00 т (1H, J 8.2 Hz, ArH), 7.19 д (1 H, J 8.2 Hz, ArH), 7.29-7.53 м (6H, 6 ArH), 8.01 д (1 H, J 8.2 Hz, 8.58 с (1 H, CH=C), 11.18 с (1 H, NH), 11.35 с (1 H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 70.4. 112.9, 119.3, 120.2, 122.5, 127.9, 128.4, 129.0, 133.0, 134.4, 137.1, 150.5, 150.7, 158.6, 181.9, 163.8. ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3062, 2856, 1756, 1664, 1562, 1393, 1294, 1230, 1020, 841, 789, 753, 728, 659, 506 cm⁻¹. [Найдено: С, 66.87; H, 4.40; N, 8.61. C₁₈H₁₄N₂O₄. Вычислено: C, 67.08; H, 4.38; N, 8.69%].

По аналогичной методике получали другие производные **468b-t** (Схема 163, расшифровка радикалов см в Табл. 18). Данные спектров ЯМР и элементного анализа соответствовали структуре.

1,3-Диметил-5-(2-бензилоксибензилиден)барбитуровая кислота 468b. Желтые ромбические кристаллы, Тпл 160-161 °С. Монокристаллы для исследования РСА выращены из хлороформного раствора.

1,3-Диметил-5-(2-бензилокси-3-метоксибензилиден)барбитуровая кислота 468с. Бесцветные ромбические кристаллы, Тпл 162 °С. Монокристаллы для исследования РСА. выращены из хлороформного раствора.

2,4,6-Триоксоспиро(пергидропиримидино-5)-3'-(2-фенилхроман) 470а (Схема 163). Син**тез без растворителя. (Общая методика №1).** 2 ммоль (644 мг) 5-(2бензилоксибензилиден)барбитуровой кислоты **468а** в стеклянной ампуле под инертной атмосферой нагревали при 190 °С в течение 3 ч. После охлаждения продукт промывали горячим водным спиртом и сушили на воздухе. Получали 390 мг соединения **470a** в виде бесцветных кристаллов, выход 60%. Тпл 237–238 °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 3.24 и 3.62 д+д (1H+1H, *J* 17.0 Hz, AB-система, CH₂Ar), 5.08 с (1H, OCH), 6.89 д (1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 6.96 т (1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 7.13 т (1H, *J* 8.0 Hz, ArH), 7.26 м (2H, ArH), 7.22 д (1H, *J* 8.0 Hz, ArH), 7.40 м (3H, ArH), 11.12 с (1H, NH), 11.19 с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 31.6, 53.1, 81.2, 116.5, 121.6, 121.8, 126.9, 127.5 (2C), 128.7 (2C), 129.3, 129.7, 135.4, 149.9 (CO), 154.4, 169.3 (CO⁾), 171.2 (CO). ИК-Фурье, v_{max} (KBr): 3197, 3087, 2850, 1692, 1491, 1432, 1367, 1258, 1200, 1101, 1055, 844, 749, 531, 495 cm⁻¹. Найдено, %: С, 67.05; H, 4.39; N, 8.66. C₁₈H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: С, 67.08; H, 4.38; N, 8.69%.

По данной общей методике из соответствующих 5-бензилиденбарбитуровых кислот **468** синтезированы спироциклические производные хромана **470b,d,g,j,l,m,o,s,t**. Условия реакций и выходы продуктов приведены в Таблице 18. Данные спектров ¹H, ¹³C ЯМР и элементного анализа полученных соединений соответствовали структуре.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5)-3'-(2-фенилхроман) 470b. Синтез в условиях сплавления с янтарной кислотой. (Общая методика №2). Растирали 2 ммоль (700 мг) 1.3-диметил-5-(2-бензилоксибензилиден)барбитуровой кислоты 468b с 0.7 г янтарной кислоты. Смесь нагревали в стеклянной ампуле под инертной атмосферой при 180 °С в течение 4 ч. После охлаждения плав растирали, промывали горячей водой и сушили. Высушенный продукт трижды экстрагировали порциями по 30 мл горячего раствора гептан-CH₂Cl₂ (10:1), экстракт фильтровали и упаривали досуха, а сухой остаток промывали гексаном и сушили на воздухе. Получали 560 мг соединения 470b в виде бесцветных кристаллов, выход 80%. Тпл 161–162 °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.06 с (3H, NMe), 3.09 с (3H, NMe), 3.14 и 4.02 д+д (1H+1H, J 17.1 Hz, АВ-система, CH₂Ar), 5.13 с (1H, OCH), 7.24 м (4H, 4ArH), 7.40 м (3H, 3ArH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28.0, 28.6, 31.8, 54.6, 82.0, 116.7, 120.3, 121.9, 126.0, 127.2 (2C), 128.4, 128.7 (2C), 129.9, 134.6, 150.0 (CO), 153.9, 167.1 (CO), 169.0 (CO). ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3032, 2954, 1667, 1588, 1454, 1383, 1245, 1051, 920, 809, 755, 702, 476 cm⁻¹. [Найдено, %: С, 68.45; Н, 5.15; N, 7.94. С₂₀Н₁₈N₂O₄. Вычислено, % С, 68.56; Н, 5.18; N, 8.00%].

1,3-Диметил-2,4,6-триоксоспиро(пергидропиримидино-5)-3'-(2-фенил-8-метоксихроман) 470с. Синтез в растворе уксусной кислоты. (Общая методика №3). 0.01 моль (3.80 г) 1,3диметил-5-(2-бензилокси-3-метоксибензилиден)барбитуровой кислоты **468с** в 20 мл уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 40 ч. Ход процесса контролировали методом ТСХ. После завершения реакции растворитель удаляли в вакууме, а к остатку добавляли 20 мл водного метанола 50%. Сформировавшийся кристаллический продукт промывали водным метанолом и сушили на воздухе. Получали 3.57 г соединения **470с** в виде бесцветных кристаллов, выход 94%. Тпл 170–171 °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.22 и 3.61 д+д (1H+1H, *J* 17.1 Hz, AB-система, C<u>H</u>₂Ar), 3.73 с (3H, O<u>Me</u>), 5.01 с (1H, OC<u>H</u>), 6.81 т (1H, *J* 8.0 Hz, Ar<u>H</u>), 6.97 т (1H, *J* 8.0 Hz, Ar<u>H</u>), 7.24 м (2H, 2Ar<u>H</u>), 7.37 м (3H, 3Ar<u>H</u>). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28.0, 28.7, 31.7, 54.5, 56.0, 82.3, 109.5, 120.4, 121.2, 121.5, 126.2 (2C), 128.4 (2C), 129.8, 134.6, 143.5, 148.2, 150.0, 167.0, 169.0. ИК-Фурье, v_{max} (KBr): 3023, 2954, 2836, 1689, 1589, 1451, 1382, 1265, 1220, 1092, 896, 753, 714, 612, 480 cm⁻¹. [Найдено,%: C, 66.27; H, 5.31; N, 7.31. C₂₁H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: C, 66.31; H, 5.30; N, 7.36].

По данной общей методике из соответствующих 5-бензилиденбарбитуровых кислот **468** синтезированы спироциклические производные хромана **470d,e,f,h-k,g-r**. Условия реакций и выходы продуктов приведены в Таблице 18. Данные спектров ¹H, ¹³C ЯМР и элементного анализа полученных соединений соответствовали структуре.

2,3,4,6а,7,12b-Гексагидро-1*H***,6***H***-хромено[4',3':4,5]пирано[2,3-***d***]пиримидин-1,3-дион 475а (Схема 165). Общая методика. Растворяли при нагревании 0.01 моль (1.28 г) барбитуровой кислоты 1а в 15 мл воды. К горячему раствору при перемешивании приливали раствор 0.01 моль (1.62 г) 2-аллилоксибензальдегида 473а в 10 мл спирта и оставляли при комнатной температуре на 1 ч. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом и сушили. Получали 2.66 г 5-(2-аллилоксибензилиден)барбитуровой кислоты 474а в виде светложелтых кристаллов с Тпл 195–196 °С.**

Полученное соединение 474а (0.005 моль, 1.36 г) растворяли при нагревании в 40 мл уксусной кислоты. Смесь кипятили с обратным холодильником 10-12 ч, контролируя ход реакции с помощью ТСХ. После завершения реакции растворитель отгоняли в вакууме досуха, а остаток промывали метанолом и сушили на воздухе. Получали 1.29 г соединения 475а в виде бесцветного кристаллического вещества, выход 95%. Тпл >350 °С (разл). Смесь диастереомеров (*R**,*S** - 75%, *S**,*S** - 25%). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.11 м (0.25) H, OCHH (S*,S*)), 2.32 м (0.25 H, CH (S*,S*)), 2.37 м (0.75 H, CH (R*,S*)), 3.74 м (0.25 H, ОСНН (S*,S*)), 3.75 д (0.25 H, J 13.2 Hz, ArCH (S*,S*)), 4.10 д (0.75 H, J 4.8 Hz, ArCH (*R**,*S**)), 4.30 м (1.5 H, OCH₂ (*R**,*S**)), 4.49 м (0.25 H, OCHH (*S**,*S**)), 4.03 и 4.54 д+д (0,75H + 0.75 H, J 11.5 Hz, AB-система, OCH₂ (R*,S*)), 4.84 уш.с (0.25H, OCH (S*,S*)),6.78 и 6.99 т+т $(0.25H (S^*, S^*) + 0.75H (R^*, S^*), J 8.0 Hz, ArH), 6.65 \text{ M} 6.88 \text{ }_{2}+\text{}_{3} (0.25H (S^*, S^*) + 0.75H (R^*, S^*), S^*)$ *J* 8.0 Hz, ArH), 7.01 и 7.10 т+т (0.25H (S*,S*) + 0.75H (*R**,S*), *J* 8.0 Hz, ArH), 7.29 и 7.37 д+д $(0.75H (R^*, S^*) + 0.25H (S^*, S^*), J 8.0 Hz, ArH), 10.40 c (0.25H, NH (S^*, S^*)), 10.78 c (0.75H, NH NH)$ (R^*,S^*)), 11.23 с (1H, NH (S*,S* + R*,S*)). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ , м.д.: $(S^*, S^* + R^*, S^*)$: 27.5, 29.0, 29.3, 32.3, 65.6, 67.1, 73.5, 75.8, 87.9, 89.6, 116.8, 121.3, 122.0, 124.1, 124.8, 128.1, 128.2, 128.3, 131.4, 136.2, 150.0, 150.2, 150.3, 152.4, 158.0, 158.7, 163.7, 166.0. [Найдено, %: С, 61.72; Н, 4.42; N, 10.28. С₁₄Н₁₂N₂O₄. Вычислено, % С, 61.76; Н, 4.44; N, 10.29].

9-Метокси-2,3,4,6а,7,12b-гексагидро-1*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5]пирано[2,3-*d*]пиримидин-

1,3-дион 475b. Получали из 2-аллилокси-3-метоксибензальдегида **473b** и кислоты **1a** по вышеприведенной методике (Схема 165). Бесцветное кристаллическое вещество, выход 95%. Тпл 380 °С (разл). Смесь диастереомеров (*R**,*S** - 77%, *S**,*S** - 23%). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.06 м (0.23 H, OCH*H* (*S**,*S**)), 2.38 м (0.77 H, CH (*R**,*S**)), 2.29 м (0.23 H, CH (*S**,*S**)), 3.66 д (0.23 H, *J* 13.6 Hz, ArCH (*S**,*S**)), 3.70 с (3H, OMe (S*,*S** + *R**,*S**)), 3.72 м (0.23 H, OCHH (*S**,*S**)), 3.93 м (0.77 H, OCH*H* (*R**,*S**)), 4.07 д (0.77 H, *J* 5.2 Hz, ArCH (*R**,*S**)), 4.33 и 4.25 д+д (0,77 H + 0.77 H, *J* 12.0 Hz, AB-система, OCH₂ (*R**,*S**)), 4.54 д.д (0.23 H, *J* 13.1, 2.8 Hz, OC*H*H (*S**,*S**)), 4.65 д.д (0,77 H, *J* 11.5, 4.9 Hz, OC*H*H (*R**,*S**)), 4.85 уш.с (0.23 H, OCH (*S**,*S**), 6.73-6.98 м (3H, ArH (*R**,*S** + *S**,*S**)), 10.60 с (0.23 H, NH (*S**,*S**)), 10.94 с (0.77 H, NH (*R**,*S**)), 11.38 с (0.23 H, NH (*S**,*S**)), 11.41 с (0.77 H, NH (*R**,*S**)). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: (S*,*S** + *R**,*S**): 27.6, 28.9, 29.2, 32.2, 55.9, 56.1, 65.6, 67.2, 73.3, 76.0, 87.9, 89.6, 110.5, 111.7, 120.6, 122.1, 122.8, 124.0, 125.2, 137.6, 142.0, 147.6, 148.2, 150.2, 150.3, 152.2, 158.0, 158.1, 163.7, 166.0. [Найдено, %: C, 59.57; H, 4.65; N, 9.23. С₁₅H₁₄N₂O₅. Вычислено, %: C, 59.60; H, 4.67; N, 9.27].

<u>Синтез производных 6-гидрокси-1,3-диметил-5-(1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-</u> <u>1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-диона 477а-ј (Схема 166). Общая методика.</u>

Растворяли 0.01 моль производного барбитуровой кислоты (1с,f,k) в 15 мл растворителя (хлороформа, дихлорметана или этанола 50%, см. табл 19). К этому раствору при комнатной температуре приливали, при перемешивании, раствор 0.01 моль производного 3,4дигидроизохинолина (476а-g) в 10 мл того же растворителя. Наблюдалось быстрое выделение бесцветного осадка. Смесь оставляли на 1 ч при комнатной температуре, после чего осадок целевого продукта 477 фильтровали, промывали тем же растворителем и сушили на воздухе. Из маточного раствора после упаривания растворителя получали небольшое дополнительное количество продукта, которое присоединяли к основной партии. Расшифровка радикалов и выход производных 477 представлены в таблице 19. По данной методике получали:

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-(1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-1,2,3,4-тетрагидро-

пиримидин-2,4-дион 477а. Бц. крист., Тпл >220 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.88 м (1H, CH<u>H</u>), 3.10 с (6H, 2Me), 3.18 м (1H, C<u>H</u>H), 3.29 м (1H, NCH<u>H</u>), 3.49 м (1H, NC<u>H</u>H), 5.50 д.д (1H, *J* 8.5, 3.1 Hz, NCH), 7.01 м ((1H, ArH), 7.13 м (3H, 3ArH), 8.57 м (1H, NHH), 9.07 м (1H, NHH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 26.1, 27.2, 27.3, 42.0, 53.5, 83.8, 126.5, 126.9 (2C), 128.3, 132.6, 136.2, 153.2, 162.8 (2C). [Найдено, %: C, 62.61; H, 5.99; N, 14.55. C₁₅H₁₇N₃O₃ Вычислено, %:C, 62.71; H, 5.96; N, 14.62%]; ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3080, 2950, 2825, 1684, 1628, 1574, 1452, 1431, 1369, 1323, 774, 758 cm⁻¹.

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-(6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-1,2,3,4тетрагидропиримидин-2,4-дион 477b. Бц. крист., Тпл 226 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.89 м (1H, CH*H*), 3.08 м (1 H, C*H*H), 3.10 с (6H, 2NMe), 3.20 м (1H, NCH*H*), 3.48 м (1H, NC*H*H), 3.58 с (3H, OMe), 3.77 с (3H, OMe), 5.42 д (1H, *J* 8.4 Hz, NCH), 6.52 с ((1H, ArH), 6.72 с (1H, ArH), 8.61 м (1H, NH*H*), 8.98 м (1H, NH*H*), Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 25.7, 27.2 (2C), 42.0, 53.2, 56.0, 56.1, 83.6, 110.3, 111.6, 124.9, 128.0, 148.0, 148.2, 153.2, 162.8 (2C). ИК-Фурье, v_{max} (КВг) 3528, 3478, 2953, 2839, 1679, 1602, 1553, 1513, 1471, 1352, 1292, 1240, 1227, 1125, 1089, 774 сm⁻¹ [Найдено, %: C, 58.62; H, 6.13; N, 11.99. C₁₇H₂₁N₃O₅ Вычислено, %: C, 58.78; H, 6.09; N, 12.10 %].

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-(6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-1,2,3,4тетрагидропиримидин-2,4-дион 477с. Бц. крист., Тпл 218 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.79 м (1H, CH*H*), 3.06 м (1H, C*H*H), 3.10 с (6H, 2NMe), 3.21 м (1H, NC*HH*), 3.46 м (1H, NC*H*H), 3.82 кв (2H, *J* 8.4 Hz, OCH₂), 3.99 кв (2H, *J* 6.4 Hz, OCH₂), 5.42 д (1H, *J* 8.4 Hz, NCH), 6.54 с (1H, ArH), 6.73 с (1H, ArH), 8.62 м (1H, NH), 9.00 м (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 15.1 (2C), 25.7, 27.2 (2C), 42.0, 53.2, 64.3, 64.7, 83.6, 112.3. 113.3, 125.1, 128.1, 147.4, 147.8, 153.2, 162.8 (2C). ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3443, 2980, 1686, 1604, 1512, 1456, 1377, 1320, 1260, 1119, 1043, 776 сm⁻¹. [Найдено, %: C, 58.62; H, 6.13; N, 11.99. С₁₉H₂₅N₃O₅ Вычислено, %: C, 60.79; H, 6.71; N, 11.19 %].

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-(6,7,8-триметокси-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-1,2,3,4тетрагидропиримидин-2,4-дион 477d. Бц. крист., Тпл 200 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.85 м (1H, CH<u>H</u>), 3.00 м (1H, C<u>H</u>H), 3.07 с (6H, 2NMe), 3.10 м (1H, NCH<u>H</u>), 3.46 (3 H, s, OMe), 3.50 м (1H, NC<u>H</u>H), 3.68 с (3H, OMe), 3.78 с (3H, OMe), 5.60 уш.с (1H, NCH), 6.58 с (1H, ArH), 8.08 уш.с (1H, NH), 8.85 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 26.2, 27.3 (2C), 41.1, 56.1, 56.2, 60.2, 60.6, 84.0, 107.4, 121.5, 129.2, 140.6, 150.3, 151.9, 153.3, 162.5 (2C). ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3433, 2942, 2839, 1675, 1601, 1495, 1457, 1242, 1124, 1104, 790 сm⁻¹. [Найдено, %: С, 57.44; H, 6.18; N, 11.03. С₁₈H₂₃N₃O₆ Вычислено, %: С, 57.29; H, 6.14; N, 11.13 %].

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-1,2,3,4-тетра-гидропиримидин-2,4-дион 477е. Бц. крист., Тпл 205 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.82 м (1H, CH<u>H</u>), 3.06 м (1H, C<u>H</u>H), 3.11 с (6H, 2NMe), 3.24 м (1H, NCH<u>H</u>), 3.48 м (1H, NC<u>H</u>H), 3.64 (3 H, s, OMe), 5.46 уш.с (1H, NCH), 6.53 д (1H, *J* 2.7 Hz, ArH), 6.78 д.д (1H, *J* 8.3, 2.7 Hz, ArH), 6.53 д (1H, *J* 8.3 Hz, ArH), 8.53 уш.с (1H, NH), 9.07 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 25.3, 27.3 (2C), 42.1, 53.5, 55.4, 83.7, 112.1, 112.4, 124.7, 129.4, 137.4, 153.2, 158.4, 162.8 (2C). ИК-Фурье, ν_{max} (KBr) 3443, 2955, 2839, 1674, 1614, 1503, 1450, 1367, 1329, 1258, 775 сm⁻¹. [Найдено, %: С, 60.39; H, 6.11; N, 13.12. С₁₆H₁₉N₃O₄ Вычислено, %: С, 60.56; H, 6.03; N, 13.24 %].

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-(6,7-метилендиокси-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-

1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион 477f. Бц. крист., Тпл 233 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.77 м (1H, CH*H*), 3.03 м (1H, C*H*H), 3.10 с (6H, 2NMe), 3.21 м (1H, NCH*H*), 3.44 м (1H, NC*H*H), 5.88 д (1H, *J* 8.0 Hz, NCH), 5.93 д (2H, *J* 14 Hz, OCH₂O), 6.45 с (1H, ArH), 6.71 с (1H, ArH), 8.58 уш.с (1H, NH), 9.03 уш.с (1H, NH). ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3440, 2924, 1674, 1610, 1548, 1481, 1458, 1319, 1241, 1037, 937, 868, 777 сm⁻¹. [Найдено, %: С, 57.91; H, 5.24; N, 12.58. С₁₆H₁₇N₃O₅ Вычислено, %:С, 58.00; H, 5.17; N, 12.68 %].

6-Гидрокси-1,3-диметил-5-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-1,2,3,4-тетра-гидропиримидин-2,4-дион 477g. Бц. крист., Тпл 180 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.88 м (1H, CH<u>H</u>), 3.08 м (1H, C<u>H</u>H), 3.11 с (6H, 2NMe), 3.30 м (1H, NCH<u>H</u>), 3.47 м (1H, NC<u>H</u>H), 5.50 д (1H, *J* 8.5 Hz, NCH), 6.78 м (2H, ArH), 7.35 д.д (1H, *J* 8.1, 2.0 Hz, ArH), 8.50 м (1H, NH), 9.18 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 25.6, 27.3 (2C), 41.7, 53.1, 83.4, 119.8, 128.6, 129.8, 130.8, 132.3, 139.0, 153.2, 162.7 (2C). ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3440, 3050, 2958, 1688, 1602, 1480, 1457, 1374, 1326, 1239, 1170, 1053, 838, 776, 505, 422 cm⁻¹. [Найдено, %: C, 49.12; H, 4.45; N, 11.31. C₁₆H₁₉N₃O₄ Вычислено, %: C, 49.20; H, 4.40; N, 11.47 %].

<u>6-Гидрокси-1,3-диметил-5-(2-метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизо-</u> хинолин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион 479а (Схема 166). Общая методика

К раствору 0.01 моль (1.56 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** в 20 мл хлороформа добавляли 0.01 моля (2.27 г) изохинолинового псевдооснования (котарнина **478a**), нагревали до кипения и перемешивали 1 мин до полного растворения. Горячий раствор фильтровали от взвешенных частиц через бумажный фильтр и полученный прозрачный раствор выдерживали сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отделяли, промывали 10 мл хлороформа, затем четыреххлористым углеродом и сушили в эксикаторе над КОН. Получили 3.45 г соединения **479a** в виде бесцветных кристаллов. Выход 92 %, Тпл 202-204 °C. Спектр ¹Н ЯМР (равновесная смесь димерной и мономерной форм (см рисунки 24 и 25), 500 МГц, CDCl₃, 20 °C, при концентрации образца 15 мг/мл) δ , м.д.: 2.82 и 2.91 с+с (0.9H, димер + 2.1H, мономер N⁺CH₃), 2.88 м(1H, С⁴H-*акс.*), 3.24 с (6H, с, 2NCH₃); 3.16 м (1H, м, С⁴-*экв.*), 3.33 м (1H, С³H-*акс.*); 3.38 м (1H, С³H-*акс.*), 3.69 с (3H, OCH₃), 5.41 и 5.72 с+д (0.7H, мономер + 0.3H, димер, NCH), 5.84 и 5.90 с+с (0.6H, димер + 1.4H, мономер, OCH₂O); 6.29 с (1H, С⁵H); 10.13 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆), мономерная форма, δ , м.д.: 25.34, 26.66 (2C), 40.40, 49.39, 58.80, 60.30, 82.56, 100.81, 101.94, 120.26, 127.08, 135.69, 139.81, 147.01, 152.76, 161.78. Масс-спектр EI, М⁺*m/z*: (I, %) 375.1 (7), 318.1 (5), 220 (100).

Кристаллы соединения **479а** *для исследования РСА*. Монокристаллы соединения **479а** в форме аддукта с молекулой хлороформа (рис. 23) выращены из хлороформ-гептанового раствора. Бц. крист. (С₁₈H₂₁N₃O₆ • CHCl₃), моноклинные, пространственная группа C2/с.

По аналогичной методике из барбитуровых кислот и изохинолиновых псевдооснований (котарнина **478а** или гидрастинина **478b**), получали следующие производные **479** (см. Схема 166 и табл. 20):

2-Тиоксо-6-гидрокси-1,3-диметил-5-(2-метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-

тетрагидро-изохинолин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-он 479g. Светло-желтые кристаллы, выход 94 %, Тпл 210-211 °C. Спектр ¹Н ЯМР (равновесная смесь димерной и мономерной форм, 500 МГц, ДМСО-d₆, 20 °C, при концентрации образца 40 мг/мл) δ , м.д.: 2.71 и 2.77 с+с (1H, димер и мономер N⁺CH₃), 2.75-3.60 м (4H, 2CH₂), 3.44 с (6H, с, 2NCH₃), 3.55 и 3.58 с+с (3H, димер и мономер OCH₃), 5.40 и 5.62 д+с (1H, димер и мономер NCH), 5.91 и 5.93 с+с (2H, димер и мономер OCH₂O), 6.47 с (1H, ArH), 8.45 и 9.45 уш.с+уш.с (1H, мономер и димер N⁺H). Масс-спектр EI, M⁺ *m/z*: (I, %) 391.1 (11), 334.1 (6), 220 (100).

2-Тиоксо-6-гидрокси-1,3-диэтил-5-(2-метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-он 479h. Светло-желтые кристаллы, выход 94 %, Тпл 210-211 °C. Спектр ¹Н ЯМР (равновесная смесь димерной и мономерной форм, 500 МГц, ДМСО-d₆, 20 °C, при концентрации образца 40 мг/мл) δ, м.д.: 1.00 м (6H, 2CH₃), 2.67 и 2.75 с+с (1H, димер и мономер N⁺CH₃), 2.76-3.68 м (4H, 2CH₂), 3.53 и 3.55 с+с (3H, димер и мономер OCH₃), 4.36 м (4H, с, 2NCH₂), 5.40 и 5.66 д+с (1H, димер и мономер NCH), 5.93 и 5.96 с+с (2H, димер и мономер OCH₂O), 6.49 с (1H, ArH), 8.48 и 9.42 уш.с+уш.с (1H, мономер и димер N⁺H). Масс-спектр EI, M⁺ *m/z*: (I, %) 319.1 (9), 362.1 (5), 220 (100). **6-Гидрокси-1,3-диметил-5-(2-метил-6,7-метилендиокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион 479i.** Бц. крист., выход 84 %, Тпл 189-190 °С. Спектр ¹Н ЯМР (мономерная форма, 400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.86 с (1H, N⁺CH₃), 2.91 м (1H, С⁴H-*акс.*), 3.22 с (6H, с, 2NCH₃); 3.19 м (1H, м, С⁴-экв.), 3.31 м (1H, С³H-*акс.*); 3.37 м (1H, С³H-экв.), 5.43 (1H, NCH), 5.84 с (1H, OCH₂O), 6.39 с (1H, ArH), 6.66 с (1H, ArH), 10.21 уш.с (1H, NH).

<u>6-Гидрокси-5-(2-метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион 479b (Схема 166). Общая методика.</u>

К раствору 0.01 моль (1.28 г) барбитуровой кислоты **1а** в 10 мл безводного диметилсульфоксида при 40 °C прибавляли при перемешивании 0.01 моль (2.37 г) основания котарнина **478a**. Полученный раствор оставляли на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отделяли, тщательно промывали горячим хлороформом, затем горячим CCl₄ и сушили в эксикаторе над КОН. Получали 2.36 г соедингения **479b** в виде белых кристаллов. Выход 65 %, Тпл >200 °C (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (равновесная смесь димерной и мономерной форм, 500 МГц, ДМСО-d₆, 20 °C, концентрация образца 17 мг/мл) δ , м.д.: 2.69 уш.с (3H, N⁺CH₃), 2.81-3.48 м (4H, 2CH₂), 3.65 с (3H, с, OCH₃), 5.28 и 5.53 с+с (1H, мономер + димер, NCH), 5.92 и 5.93 (2H, димер и мономер OCH₂O), 6.46 с (1H, ArH), 8.60 и 8.88 уш.с+уш.с (1H, мономер и димер N⁺H), 9.25 уш.с (2H, 2NH).

2-Тиоксо-6-гидрокси-5-(2-метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-он 479f. Получали аналогично из 2тиобарбитуровой кислоты **1h** и основания котарнина **478a**. Выход 74 %, Тпл >210 °C (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (равновесная смесь димерной и мономерной форм, 500 МГц, ДМСО-d₆, 20 °C, концентрация образца 18 мг/мл) δ, м.д.: 2.71 уш.с (3H, N⁺CH₃), 2.95-3.60 м (4H, 2CH₂), 3.70 с (3H, с, OCH₃), 5.32 и 5.55 с+с (1H, мономер + димер, NCH), 5.90 и 5.93 с+с (2H, димер и мономер OCH₂O), 6.39 с (1H, ArH), 8.75 и 9.25 уш.с+уш.с (1H, мономер и димер N⁺H), 10.53 уш.с (2H, 2NH).

<u>6-Гидрокси-1-метил-5-(2-метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизо-</u> хинолин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион 479с (Схема 166). Общая методика

К раствору 0.01 моль (1.42 г) 1-метилбарбитуровой кислоты **1b** в 15-20 мл метанола добавляли 0.01 моля (2.27 г) основания котарнина **478a**, нагревали до кипения и перемешивали 1 мин до полного растворения. Горячий раствор фильтровали от взвешенных частиц через бумажный фильтр и полученный прозрачный раствор выдерживали 1 ч при 40 °C. После этого раствор оставляли на 1-2 суток при комнатной температуре. Выпавший осадок отделяли, промывали холодным метанолом и сушили в эксикаторе над КОН. Получили 3.45 г соединения **479с** в виде бесцветных кристаллов. Выход 92 %, Тпл 202-204 °C. Спектр ¹Н ЯМР (равновесная смесь димерной и мономерной форм, 500 МГц, ДМСО-d₆, 20 °C, концентрация образца 17 мг/мл) δ , м.д.: 2.73 уш.с (3H, N⁺CH₃), 2.75-3.60 м (4H, 2CH₂), 3.04 с (3H, NCH₃), 3.67 с (3H, с, OCH₃), 5.32 и 5.65 с+с (1H, мономер + димер, NCH), 5.90 с (2H, димер и мономер OCH₂O), 6.36 с (1H, ArH), 8.68 и 9.17 уш.с+уш.с (1H, мономер и димер N⁺H), 9.43 уш.с (1H, NH). По аналогичной методике получали: **6-Гидрокси-1-бензил-5-(2-метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион 479d.** Бц. крист., выход 68 %, Тпл 220-221 °C. Спектр ¹Н ЯМР (равновесная смесь димерной и мономерной форм, 500 МГц, ДМСО-d₆, 20 °C, концентрация образца 20 мг/мл) δ, м.д.: 2.71 и 2.73 с+с (3H, мономер + димер, N⁺CH₃), 2.66-3.48 м (4H, 2CH₂), 3.70 с (3H, OCH₃), 4.74-4.96 м (2H, NCH₂), 5.34 и 5.62 д+с (1H, мономер + димер, NCH), 5.95 с (2H, OCH₂O), 6.44 и 6.46 д+с (1H, мономер + димер, ArH), 6.98-7.39 м (5H, 5ArH), 8.54 и 9.25 уш.с+уш.с (1H, мономер и димер, N⁺H), 9.59 и 9.63 с+с (1H, мономер и димер, NH).

6-Гидрокси-1-фенил-5-(2-метил-6,7-метилендиокси-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизо-

хинолин-1-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион 479е. Бц. крист., выход 67 %, Тпл 198-200 °C. Спектр ¹Н ЯМР (равновесная смесь димерной и мономерной форм, 500 МГц, ДМСО-d₆, 20 °C, концентрация образца 20 мг/мл) δ, м.д.: 2.66 и 2.72 с+с (3H, мономер + димер, N⁺CH₃), 2.75-3.60 м (4H, 2CH₂), 3.55 и 3.57 с+с (3H, мономер + димер, OCH₃), 5.33 и 5.60 д+с (1H, мономер + димер, NCH), 5.91 и 5.94 с+с (2H, мономер + димер, OCH₂O), 6.46 уш.с (1H, ArH), 7.20 м (5H, 5ArH), 8.53 и 9.22 уш.с+уш.с (1H, мономер и димер, N⁺H), 9.48 и 9.83 уш. с+уш.с (1H, мономер и димер, NH).

2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-спиро-6'-{7'-(2,4,6-триоксо Производные пергидропиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидро[4,5-g]нафталина} 483 (Схема 168). Общая методика. В 15 мл диметилацетамида растворяли 0.03 моль производного барбитуровой кислоты 1 и добавляли 0.01 моль изохинолинового основания (476 или 478) и перемешивали 5 мин при 50 °C. При этом наблюдалось выделение осадка промежуточного аддукта (477 или 479). (Вместо изохинолиновых оснований 476 или 478 в реакцию можно вводить непосредственно аддукты 477 или 479, в этом случае использовали 0.02 моль кислоты 1 на 0.01 моль аддукта). К реакционной смеси добавляли 0.01 моль (1.01 г) триэтиламина и при перемешивании нагревали смесь с обратным холодильником до 155 °C в течение 10 мин. После полного растворения осадка выдерживали при 155 °С еще 5 мин, и затем охлаждали раствор до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли 50 мл водного раствора аммиака 5%, нерастворенный осадок отфильтровывали через бумажный фильтр и промывали 5 мл водного аммиака. Объединенный фильтрат подкисляли конц. HCl, выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Сырой продукт снимали с фильтра, добавляли к нему 25 мл этанола, 75 мл воды и нагревали при 70 °C 10 мин. Промытый бесцветный осадок отфильтровывали, промывали водным этанолом 25% и сушили на воздухе. Расшифровка радикалов и выход производных 483 представлены в таблице 21. По данной методике получали: 1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидо-5-спиро-6'-{4'-метокси-7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-g]-нафталин} 483а. Бц. крист., Тпл 238-239 °С (из спирта). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) б, м.д.: 2.71 д.д (1H, J¹ 14, J² 6.0, экзо-CH^{5'}), 2.86 и 3.20 д+д (1H, AB-система, J 15.5, ArCH₂), 3.19 с (6H, 2NCH₃), 3.27 с (3H, NCH₃), 3.36 с (3H, NCH₃), 3.37 м (1H, эндо-CH^{8'}), 3.45 м (1H, CH^{7'}), 3.78 д (1H, J 7.0, CH⁵), 3.90 с (3H, OCH₃), 5.80 и 5.84 с+с (1H+1H, OCH₂O), 6.26 с (1H,

ArH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28.42, 28.56, 28.59, 29.05, 29.69, 36.71, 41.45,

49.25, 50.85, 59.27, 100.74, 101.94, 114.22, 128.63, 133.92, 140.10, 148.36, 151.30 (2С), 167.94, 168.18, 169.40, 171.81. Масс-спектр EI, m/z (I, %): 500 (3) M⁺, 344 (100), 327 (11), 259 (2), 229 (5), 189 (1), 157 (2), 143 (1). Найдено, %: С 55.13; Н 4.77; N 11.15. С₂₃H₂₄N₄O₉. Вычислено %: С 55.20; Н 4.83; N 11.19.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидо-5-спиро-6'-{7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-g]нафталин} 483b. Бц. крист., Тпл 234-235 °С (из EtOH). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.83 д.д (1Н, *J* **16.0, 6.4 Hz, CH***H***), 2.99 д (1H,** *J* **16.0 Hz, C***H***H), 3.23 с (3H, NMe), 3.25с (3H, NMe), 3.27 д (1H,** *J* **16.0 Hz, C***H***H), 3.34 с (3H, NMe), 3.41 с (3H, NMe), 3.45 м (1H, C***H***H), 3.57 м (1H, C***H***H), 3.85 д (1H,** *J* **7.5 Hz, CH), 5.90 д (2H,** *J* **9.6 Hz, OCH₂O), 6.39 с (1H, ArH), 6.58 с (1H, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28,5, 28.6 (2C), 29.1, 29.8, 41.8, 42.7, 49.3, 51.4, 101.0, 107.7, 108.1, 122.0, 127.8, 146.3, 147.0, 151.3 (2C), 167.9, 168.2, 169.2, 171.5. [HRMS (ESI-ICR FTMS)** *m/z***: [M-H]⁻ Найдено: C₂₂H₂₁N₄O₈ 469.13649, вычислено: 469.13439]. ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3420, 2916, 1674, 1452, 1379, 1236, 1126, 1031, 779, 469 cm⁻¹.**

2,4,6-Триоксопергидропиримидо-5-спиро-6'-{4'-метокси-7'-(2,4,6-триоксопергидро-

пиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-g]нафталин} 483с. Бц. крист., Т.пл. 340-342 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ, м.д.: 2.67 и 3.30 д.д+д.д (1H+1H, АВ-система, *J*¹ 14.2, CH₂), 2.81 и 3.17 д+д (1H+1H, *J* 16.4, CH₂), 3.50 м (1H, *J*¹ 5.9, CH), 3.91 с (3H, OCH₃), 3.93 д (1H, *J* 5.9, CH), 5.85 и 5.87 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 1.5, OCH₂O), 6.32 с (1H, ArH), 10.86 уш.с (1H, NH); 11.32 уш.с (2H, 2NH), 11.35 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (I, %): M⁺ 444 (9), 316 (100), 287 (13), 273 (3), 231 (15), 205 (23), 127 (11). Найдено, %: C 51.22; H 3.70; N 12.54. С₁₉H₁₆N₄O₉. Вычислено %: C 51.36; H 3.63; N 12.61.

1-Метил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-спиро-6'-{4'-метокси-7'-(1-метил-2,4,6триоксопергидропиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-g]-нафталин}

483d. Смесь 4 диастереомеров. Бц. крист., Т.пл. 235-245 °C (из водного этанола). Спектр ¹Н ЯМР главного диастереомера (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 2.63 и 3.28 д.д+д.д (1H+1H, AB-система, J^1 15.4, CH₂), 2.90 и 3.16 д+д (1H+1H, J 17.2, CH₂), 3.32 с (3H, NCH₃), 3.37 с (3H, NCH₃), 3.55 м (1H, J^1 6.3, CH), 3.81 д (1H, J 6.3, CH), 3.94 с (3H, OCH₃), 5.81 и 5.85 д+д (1H+1H, AB-система, J 1.5, OCH₂O), 6.27 с (1H, ArH), 9.42 уш.с (1H, NH); 9.94 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z (I, %): M⁺ 472 (9), 330 (100), 313 (17), 302 (2), 273 (3), 259 (5), 244 (6), 229 (11), 189 (2), 127 (5). Найдено, %: C 53.21; H 4.41; N 11.63. C₁₉H₁₆N₄O₉. Вычислено %: C 53.39; H 4.27; N 11.86.

1,3-Диэтил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-спиро-6'-{4'-метокси-7'-(1,3-диэтил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-g]-нафталин}(483е. Бц. крист., Т.пл. 188-190 °С (из ЕtOH). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.12 т (3H, *J* 7.1, CH₃), 1.17 т (3H, *J* 7.1, CH₃); 1.24 м (6H, 2CH₃), 2.69 и 3.36 д.д+д.д (1H+1H, AB-система, *J*¹ 15.5, CH₂); 2.86 и 3.16 д+д (1H+1H, *J* 16.6, CH₂), 3.50 м (1H, *J*¹ 5.9, CH), 3.78 м (4H, 2NCH₂), 3.85 д (1H, *J* 5.9, CH), 3.91 с (3H, OCH₃), 4.02 м (4H, 2NCH₂), 5.81 и 5.85 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 1.5, OCH₂O), 6.24 с (1H, ArH). Масс-спектр, m/z (I, %): M⁺ 557 (5), 542 (8), 528 (3), 372 (100), 357 (17), 287 (4), 257 (11), 185 (6), 170 (5). Найдено, %: С 58.19; Н 4.57; N 10.01. С₂₇Н₃₂N₄O₉. Вычислено %: С 58.27; Н 5.80; N 10.07.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидо-5-спиро-6'-{7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидро[4,5-g]нафталин} 483f. Бц. крист., Тпл 220-221 °C (из EtOH). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.89 д.д (1Н, *J* 15.1, 6.3 Hz, CH*H*), 3.07 д (1H, *J* 16.4 Hz, *CH*H), 3.18 с (3H, NMe), 3.21 с (3H, NMe), 3.32 д (1H, *J* 16.4 Hz, C*H*H), 3.38 с (3 H, NMe), 3.48 д.д (1H, *J* 15.1, 6.3 Hz, *CH*H), 3.57 м (1H, *CH*H), 3.82 д (1H, *J* 6.7 Hz, CH), 7.90 д (1H, *J* 8.1 Hz, ArH), 7.09 м (1H, ArH), 7.18 м (1H, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28.5, 28.7, 29.0, 29.1, 29.6, 41.8, 42.8, 49.3, 49.3, 51.3, 126.5, 127.2, 128.0, 128.3, 129.5, 136.6, 151.3, 151.4, 168.2, 167.9, 169.3, 171.6. [HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M-H]⁻ Найдено: C₂₁H₂₁N₄O₆ 425.14460, вычислено: 425.14666]. ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3413, 2926, 1674, 1455, 1422, 1381, 1290, 1263, 1127, 756, 466 cm⁻¹.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидо-5-спиро-6'-{7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-2',3'-диметокси-5',6',7',8'-тетрагидро[4,5-g]нафталин} 483g. Бц. крист., Тпл 228-229 °С (из водного спирта 60 %). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.84 д.д (1H, *J* 15.5, 6.3 Hz, CH*H*), 3.04 д (1H, *J* 15.1 Hz, C*H*H), 3.23 с (3H, NMe), 3.25 с (3H, NMe), 3.32 д (1H, *J* 15.1 Hz, C*H*H), 3.06 с (3H, NMe), 3.42 с (3H, NMe), 3.43 д.д (1H, *J* 15.5, 6.3 Hz, C*H*H), 3.60 м (1 H, C*H*H), 3.81 с (3H, OMe), 3.86 с (3H, OMe), 3.87 д (1H, *J* 6.5 Hz, CH), 6.42 с (1H, ArH), 6.61 с (1 H, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28,5, 28.6, 28.7, 29.1, 29.2, 41.8, 42.5, 49.4, 51.4, 55.8 (2C), 110.6, 110.9, 120.9, 126.4, 147.6, 148.2, 151.3, 151.4, 168.0, 168.2, 169.3, 171.6. [HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M-H]⁻ Найдено: C₂₃H₂₅N₄O₈ 485.16554, вычислено: 485.16779]. ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3421, 2931, 1678, 1520, 1451, 1380, 1255, 1113, 757, 465 cm⁻¹.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидо-5-спиро-6'-{7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-2',3'-диэтокси-5',6',7',8'-тетрагидро[4,5-g]нафталин}483h. Бц. крист., Тпл 163-164 °С (из EtOH). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.80 д.д (1Н, *J* 15.4, 6.3 Hz, CH*H*), 3.01 д (1H, *J* 16.1 Hz, C*H*H), 3.22 с (3H, NMe), 3.24 с (3H, NMe), 3.29 д (1H, *J* 16.1 Hz, C*H*H), 3.34 с (3H, NMe), 3.41 с (3H, NMe), 3.44 д.д (1H, *J* 15.4, 6.3 Hz, C*H*H), 3.58 м (1H, C*H*H), 3.86 д (1H, *J* 7.2 Hz, CH), 4.00 д (2H, *J* 6.9 Hz, OCH₂), 4.06 д (2H, *J* 6.9 Hz, OCH₂), 6.43 с (1H, ArH), 6.60 с (1H, ArH). Спектр ^{*I*3}С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 14.8 (2C), 28,4, 28.5, 28.6, 29.0, 29.2, 41.8, 42.5, 49.4, 51.5, 64.4, 64.7, 112.9, 113.0, 121.0, 126.6, 147.3, 148.0, 151.3, 151.4, 168.0, 168.3, 169.3, 171.6. [HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M-H]⁻ Найдено: C₂₅H₂₉N₄O₈ 513.19666, вычислено: 513.19909]. ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3432, 1694, 1673, 1518, 1455, 1425, 1379, 1255, 1111, 758 cm⁻¹.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидо-5-спиро-6'-{7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-2',3',4'-триметокси-5',6',7',8'-тетрагидро[4,5-g]-нафталин} 483i. Бежевые кристаллы, Тпл 120-122 °С (из водного этанола 40%). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.83 д.д (1H, *J* 14.9, 5.6 Hz, CH*H*), 2.98 д (1H, *J* 16.2 Hz, C*H*H), 3.22 с (3H, NMe), 3.24 с (3H, NMe), 3.30 д (1H, *J* 16.2 Hz, C*H*H), 3.34 с (3H, NMe), 3.36 с (3H, NMe), 3.54 м (1H, C*H*H), 3.46 м (1H, C*H*H), 3.80 с (3H, OMe), 3.82 с (3H, OMe), 3.84 м (4H, CH + OMe), 6.43 с (1H, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28.4, 28.5, 28.6, 29.2, 29.5, 41.5, 49.3, 50.9, 55.8, 60.6, 60.8, 60.9, 106.5, 106.6, 115.5, 130.0, 140.1, 150.6, 151.3, 151.4, 167.9, 168.3, 169.5, 171.8. [HRMS (ESI-ICR FTMS) *m*/*z*: [M-H][−] Найдено: C₂₄H₂₇N₄O₉ 515.17593, вычислено: 515.17835]. ИК-Фурье, ν_{max} (KBr) 3425, 2931, 1678, 1458, 1422, 1380, 1288, 1267, 1120, 757, 463 cm⁻¹.

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидо-5-спиро-6'-{7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-3'-метокси-5',6',7',8'-тетрагидро[4,5-g]-нафталин} 483j. Бц. крист., m.p. 191-192 °С (from EtOH 40%). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.86 д.д (1H, *J* **15.5, 6.5 Hz, CH***H***), 3.07 д (1H,** *J* **16.3 Hz, C***H***H), 3.23 с (3H, NMe), 3.25 с (3H, NMe), 3.35 д (1H,** *J* **16.3 Hz, C***H***H), 3.35 с (3H, NMe), 3.45 м (1H, C***H***H), 3.42 с (3H, NMe), 3.61 м (1H, C***H***H), 3.76 с (3H, OMe), 3.86 д (1H,** *J* **7.1 Hz, CH), 6.49 д (1H,** *J* **2.6 Hz, ArH), 6.77 д.д (1H,** *J* **8.5, 2.6 Hz, ArH), 7.04 д (1H,** *J* **8.5 Hz, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28,4, 28.6, 28.7 (2C), 29.1, 42.1, 42.9, 49.4, 51.3, 55.2, 112.9, 113.3, 126.6, 129.4, 130.5, 151.3 (2C), 167.9, 168.3, 169.2, 171.6. [HRMS (ESI-ICR FTMS)** *m/z***: [M-H]⁻ Найдено: C₂₂H₂₃N₄O₇ 455.15516, вычислено: 455.15722]. ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 3419, 2926, 1678, 1510, 1455, 1381, 1291, 1127, 1037, 757, 467 cm⁻¹.**

1,3-Диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидо-5-спиро-6'-{7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-2'-бром-5',6',7',8'-тетрагидро[4,5-g]-нафталин} 483k. Бц. крист., Тпл 222-223 °C (из водного этанола 60%). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.88 д.д (1H, *J* 16.2, 6.5 Hz, CH*H*), 3.06 д (1H, *J* 16.4 Hz, C<u>H</u>H), 3.23 с (3H, NMe), 3.24 с (3H, NMe), 3.32 д (1H, *J* 16.4 Hz, C*H*H), 3.06 д (1H, NMe), 3.41 с (3H, NMe), 3.44 м (1H, C*H*H), 3.59 м (1H, C*H*H), 3.83 д (1H, *J* 7.1 Hz, CH), 7.01 д (1H, *J* 8.3 Hz, ArH), 7.11 д (1H, *J* 1.9 Hz, ArH), 7.31 д.д (1H, *J* 8.3, 1.9 Hz, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28,4, 28.6, 28.7 (2C), 29.1, 42.1, 42.9, 49.4, 51.3, 55.2, 112.9, 113.3, 126.6, 129.4, 130.5, 151.3 (2C), 167.9, 168.3, 169.2, 171.6. [HRMS (ESI-ICR FTMS) *m/z*: [M+H]⁺ Найдено: C₂₁H₂₂⁷⁸BrN₄O₆ 505.07172, вычислено: 505.07172]. ИК-Фурье, v_{max} (KBr) 1694, 1677, 1457, 1427, 1379, 1289, 1194, 1131, 1053, 757, 489, 466 cm⁻¹.

(R^*,S^*)-Метиламид 4-метокси-7,9-диметил-6,8-диоксо-5,5*a*,6,7,8,9,9*a*,10-октагидро-1,3диокса-7,9-диазациклопента[*b*]антрацен-5*a*-карбоновой кислоты 484 (Схема 469). В стеклянную емкость с притертой крышкой помещали 1 г соединения 479а. Емкость продували аргоном, помещали в термошкаф и выдерживали 30 мин при 190°С. После охлаждения к темной стекловидной реакционной массе добавляли 15 мл 2%-ного водного раствора аммиака и выдерживали 3 ч. Сформировавшийся кристаллический осадок отфильтровывали, последовательно промывали разбавленным водным аммиаком, водой, 50%-ным водным спиртом, и сушили на воздухе. Получили 0.33 г соединения 484 в виде бесцветных кристаллов. Выход 33%, $T_{пл}$ 288–289°С (из АсОН). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 2.63 и 3.09 д.д+д.д (1H+1H, AB-система, *J* 15.9 Hz, CH₂), 2.68 и 3.60 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 14.2 Hz, CH₂), 2.77 и 2.79 с+с (3H, амидные конформеры NMe), 3.14 с (3H, N¹Me), 3.17 с (3H, N³Me), 4.00 с (3H, OMe), 4.23 д.д (1H, *J*¹ 10.1, *J*² 6.0 Hz, NCH), 5.83 и 5.85 д+д (1H+1H, AB-система, *J* 11.0 Hz, OCH₂O), 6.00 уш. с (1H, NH), 6.20 с (1H, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 26.93, 28.40, 29.70, 30.36, 34.88, 53.31, 53.78, 59,35, 100.72, 101.80, 117.08, 125.77, 134.44, 140.52, 148.14, 151.66, 168.54, 171.02. Масс-спектр: M⁺ 375.1 (C₁₈H₂₁N₃O₆).

Кристаллы соединения **484** *для исследования РСА*. Монокристаллы соединения **484** моноклинные, пространственная группа *С*2/*с*, были выращены из раствора уксусная кислота – вода 50%. Данные кристаллографического исследования депонированы в Кембриджском банке структурных данных под номером ССDС 234702.

4-Метокси-6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-6-иевая соль 1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-спиро-6'-{4'-метокси-7'-(1,3-диметил-2,4,6-триоксопергидропиримидин-5-ил)-5',6',7',8'-тетрагидро[1,3]диоксоло-[4,5-g]-

нафталина} гидрат 485. Растворяли 2.38 г (0.01 моль) основания котарнина 478а и 3.12 г (0.02 моль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с в 10 мл диметилацетамида и реакционную смесь нагревали при 160 °С в течение 15 мин. После охлаждения смесь разбавляли 50 мл водного раствора аммиака 5% и выдерживали 30 мин. Нерастворенный осадок отфильтровывали, а раствор экстрагировали 30 мл хлороформа. Органический экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Твердый остаток промывали эфиром, растворяли его в 15 мл горячего этанола и прибавляли 2-3 мл воды до начала кристаллизации, после чего оставляли на 2 суток при комнатной температуре. Полученные кристаллы отделяли, промывали водным этанолом, и сушили на воздухе. Получали 530 мг соли 485 в виде кремовых кристаллов. Тпл 281-282 °С (с разл.).

Кристаллы соединения **485** *для исследования РСА*. Монокристаллы комплексной соли **485** $(C_{36}H_{41}N_5O_{12} \times 2.5H_2O)$, триклинные, пространственная группа *P*1, были получены непосредственно из реакционного раствора.

<u>1,3-Диметил-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-1*H*-β-карболин-1-ил)-1*H*-пиримидин-2,4-</u>

<u>дион 487а (Схема 168). Общая методика.</u> Растворяли 0.01 моль (1.70 г) 3,4-дигидро- β карболина 486а в 20 мл метанола. К этому раствору при 40 ° С приливали при перемешивании горячий раствор 0.01 моль (1.56 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с в 20 мл метанола и реакционную смесь оставляли на 1 ч при комнатной температуре. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали метанолом и сушили при 40 °С на воздухе. Получили 2.96 г соединения 487а в виде бесцветных кристаллов. Выход 91%, Тпл >260 °С (разл). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.88 и 3.06 д.д+д.д (1H+1H, АВ-система, J^1 11.0 Hz, CH₂), 3.11 с (6H, 2NMe), 3.33 и 3.62 д+д (1H+1H, АВ-система, J 11.0 Hz, NCH₂), 5.71 д (1H, J 9.5 Hz, NCH), 6.94 т (1H, J 7.5 Hz, ArH), 6.96 т (1H, J 7.5 Hz, ArH), 7.25 д (1H, J 7.5 Hz, ArH), 7.37 д (1H, J 7.5 Hz, ArH), 8.50 д (1H, J 9.5 Hz, N⁺HH), 9.10 м (1H, J^1 6.0 Hz, N⁺HH), 10.46 с (1H, NH).

По аналогичной методике синтезировали другие производные 487 (см. Табл. 22):

1,3-Диметил-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-1*H***-β-карболин-1-ил)-1***H***-пиримидин-2,4-дион 487b.** Бц. крист. Выход 91%, Тпл >260 °С (разл).

1-Метил-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-1*Н*-β-карболин-1-ил)-1*Н*-пиримидин-2,4-дион **487с.** Бц. крист. Выход 90%, Тпл >270 °С (разл).

1-Бензил-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-1*Н***-β-карболин-1-ил)-1***Н***-пиримидин-2,4-дион 487d.** Бц. крист. Выход 88%, Тпл >250 ° С (разл).

1-Бензил-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-1*Н***-β-карболин-1-ил)-1***Н***-пиримидин-2,4-дион 487е.** Бц. крист. Выход 90%, Тпл >250 °С (разл).

1-Фенил-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-1*Н*-β-карболин-1-ил)-1*Н*-пиримидин-2,4-дион **487f.** Бц. крист. Выход 85%, Тпл >270 °С (разл).

1-*п*-Бутил-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-1*Н*-β-карболин-1-ил)-1*Н*-пиримидин-2,4-дион **487g.** Бц. крист. Выход 78%, Тпл 259 °С (с разл).

1-*п***-Бутил-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-1***Н***-β-карболин-1-ил)-1***Н***-пиримидин-2,4-дион 487h.** Бц. крист. Выход 80%, Тпл 266 °С (с разл).

1,3-Диметил-2-тио-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-1*H***-***H***-***B***-***K***арболин-1-ил)-1***H***-***пиримидин-***4-он 487i.** Бесцветные кристаллы. Выход 94%, Тпл >290 °С (разл).

1,3-Диметил-2-тио-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-1*H***-β-карболин-1-ил)-1***H***- пиримидин-4-он 487j.** Светло-бежевые кристаллы. Выход 92%, Тпл >290 °С (разл).

1-Этил-2-тио-6-гидрокси-5-(1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-1*Н*-β-карболин-1-ил)-1*Н*-

пиримидин-4-он 487к. Бц. крист. Выход 88%, Тпл >290 ° С (разл).

Данные спектров ЯМР и элементного анализа соединений 487b-к соответствуют структуре.

<u>N-(2-(2-[1,3-Диметил-2,4,6-триоксотетрагидропиримидин-5(2*H*)-илидено)метил]-1*H*-</u>

<u>индол-3-ил)-этил)-ацетамид 489а (Схема 172). Общая методика.</u> К 0.005 моль (1.63 г) соединения 487а приливали 5 мл уксусного ангидрида и перемешивали при 50 °С 1 ч. После этого смесь выдерживали 6 ч при комнатной температуре. Кристаллический осадок отделяли, промывали небольшим количеством 50 %-ного спирта и сушили при 40 °С на воздухе. Получили 1.55 г (84 %) соединения 489а в виде красно-оранжевых кристаллов. Выход 84%, Тпл 234-235 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ, м.д.: 1.78 с (3H, CH₃CO), 3.22 г (2H, *J* 7.1 Hz, CH₂Ar), 3.31 г (2H, *J* 7.1 Hz, CH₂N), 3.32 с (3H, NCH₃), 3.38 с (3H, NCH₃), 7.11 г (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.38 т (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.53 д (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.78 т (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.80 уш.с (1H, HNCO), 8.46 с (1H, =CH), 12.50 с (1H, HN). Найдено, %: С 61.90, H 5.51, N 15.14. С₁₉H₂₀N₄O₄. Вычислено, %: С 61.95, H 5.47, N 15.21.

По вышеприведенной методике из производных **487b,c** синтезировали соединения **489b,c** (выход см. Табл. 23).

4-Оксо-4-[(2-{2-[(1,3-диметил-2,4,6-триоксотетрагидропирмимдин-5(2*H*)-илидено)-

метил]-1*Н***-индол-3-ил}этил)амино]бутановая кислота 487d.** Смешивали 0.005 моль (1.63 г) соединения **487a** с 3 г янтарного ангидрида, добавляли 0.5 мл диметилформамида и нагревали при 100 °C 10 мин при перемешивании до полной гомогенизации смеси. После этого нагревали еще 20 мин и затем охлаждали массу до комнатной температуры. К полученному плаву добавляли 30 мл воды и перемешивали 1 ч до образования однородного кристаллического осадка. Осадок отделяли, промывали его водой и растворяли в 20 мл воды с добавкой 3 мл 25%-ного амимиака. Полученный раствор фильтровали от взвеси и подкисляли фильтрат конц. HCl. Выделившийся осадок промывали водой и сушили при 40 °C на воздухе. Получили 1.55 г (84 %) соединения **489a** в виде красных кристаллов. Выход 84%, Tпл 241-243 ° C.

Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.30 т (2H, *J* 5.2 Hz, CH₂), 2.46 т (2H, *J* 5.2 Hz, NCH₂), 3.22 т (2H, *J* 6.9 Hz, CH₂Ar), 3.31 т (2H, *J* 6.9 Hz, CH₂N), 3.31 с (3H, NCH₃), 3.36 с (3H, NCH₃), 7.06 т (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.34 т (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.42 д (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.78 д.д (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.72 д (1H, HNCO), 8.48 с (1H, =CH), 12.48 с (1H, HN).

<u>1-(2-{2-[(1,3-Диметил-2,4,6-триоксотетрагидропирмимдин-5(2*H*)-илидено)-метил]-1*H*-индол-3-ил}этил)-3-метилтиомочевина 490а. (Схема 172). Общая методика. К 0.005 моль</u>

(1.63 г) соединения **487а** добавляли 1 мл диметилформамида, 2 г метилизотиоцианата и перемешивали. Смесь нагревали до 100 °С и перемешивали 20 мин при этой температуре. Затем массу охлаждали до комнатной температуры и добавляли к ней 20 мл водного спирта 70%. Образовавшийся кристаллический осадок отделяли, промывали его водным спиртом, затем водой и сушили при 40 °С на воздухе. Получили 1.50 г соединения **490а** в виде красно-коричневых кристаллов. Выход 75%, Тпл >250 °С (разл). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ, м.д.: 2.86 уш.м (2H, CH₂Ar), 3.33 с (3H, NCH₃), 3.35 уш.д (3H, амидные конформеры NCH₃), 3.38 с (3H, NCH₃), 3.69 уш.м (2H, CH₂N), 7.11 т (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.28 уш.с (1H, NH), 7.39 т (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.50 уш.с (1H, NH), 7.55 д (1H, *J* 7.5 Hz ArH), 7.98 уш.с (1H, ArH), 8.53 с (1H, =CH), 12.51 с (1H, HN).

По вышеприведенной методике из производных **487b,с** синтезировали производные **490b,с** (выход см. Табл. 22).

5-(13-Этил-18-гидрокси-8-метил-15-азониа-8-аза-гексацикло[14.2.1.0^{1,9}.0^{2,7}.0^{10,15}.0^{12,17}]нонадека-2,4,6-триен-14-ил)-6-гидрокси-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидинолат 494 (Схема 173). Растворяли 2 ммоль (0.65 г) основания аймалина 492 в 15 мл хлороформа. К полученному прозрачному раствору добавляли 0.5 г безводного Na_2SO_4 и затем прибавляли 2 ммоль (0.31 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с в 7 мл хлороформа. Реакционную смесь нагревали до кипения и затем оставляли на сутки при 20°С. Неорганический осадок отделяли, а к хлороформному раствору добавляли 50 мл эфира. Выделившийся осадок отделяли, промывали эфиром и сушили в вакууме. Получилит 0.66 г соединения 494 в виде бесцветных кристаллов. Выход 71%, T_{nn} 249–252°С (с разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 0.99 т (3H, *J* 6.1 Hz, CH₃), 1.56 м (3H, CH + CH₂), 1.98 уш. с (1H, OH), 2.17 и 2.22 м+м (1H+1H, AB-система, *J* 13.3 Hz, CH₂), 2.53 м (1H, CH), 2.59 м (1H, CH), 2.64 с (3H, NCH₃), 2.71 м+м (2H, AB-система, *J*¹ 10.2, CH₂), 3.28 с (6H, 2NCH₃), 3.71 м (2H, CHCH), 4.27 д (1H, *J* 3.2 Hz, CH), 4.30 уш. с (1H, NCHC=), 4.51 уш. с (1H, NCH), 6.65 д (1H, *J* 7.8 Hz, ArH), 6.83 д.д (1H, *J*¹ 7.4 Hz, ArH), 7.18 д.д (1H, *J*¹ 7.8 Hz, ArH), 7.46 д (1H, *J* 7.4 Hz, ArH), 9.30 уш. с (1H, ⁺NH). Масс-спектр m/z (%): M⁺ 464.24 (8), 309.2 (100).

5-[18-Гидрокси-15-метокси-5,7-диокса-12-азониапентацикло[10.5.2.0^{1,13}.0^{2,10}.0^{4,8}]-нонадека-2(10),3,8,16-тетраен-11-ил]-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-6-пиримидинолат 495 (Схема 173). Растворяли 2 ммоль (0.63 г) основания панкратина 493 в 15 мл хлороформа. К полученному прозрачному раствору добавляли 0.5 г безводного Na₂SO₄ и 2 ммоль (0.31 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 10 мин и затем оставляли на сутки при 20°С. Неорганический осадок отделяли, а к хлороформному раствору при перемешивании добавляли 5 мл CCl₄, и полученный раствор оставляли в открытой емкости на воздухе при комнатной температуре на 3 суток. После естественного улетучивания 2/3 растворителя образовавшийся осадок отделяли, промывают эфиром и сушили в вакууме. Получили 0.79 г соединения **495** в виде бесцветных кристаллов. Выход 87%, $T_{pa3n} > 250$ °C. Продукт представляет собой смесь двух диастереомеров в соотношении 45 : 55. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 2.06 и 2.25 м+м (1H+1H, AB-система, *J* 13.5 Hz, CH₂), 2.99 и 3.24 м (0.45H + 0.55H, *H*C-OMe), 3.19 и 3.31 м+м (0.55H + 0.45H, *H*C-OH), 3.28 уш. с (1H, OH), 3.30 с (3H, OCH₃), 3.32 с (3H, NCH₃), 3.34 с (3H, NCH₃), 3.64 и 4.20 м+м (0.55H + 0.45H, NCH), 3.87 м (2H, NCH₂), 5.07 и 5.76 с+с (0.55H + 0.45H, NCHC=), 5.89 и 5.92 с+с (2H, OCH₂O), 6.33 м (1H, *J*¹ 11.1 Hz, =CH), 6.37 с (1H, ArH), 6.77 д (1H, *J* 11.1 Hz, =CH), 6.79 и 6.94 с+с (0.55H + 0.45H, ArH). Масс-спектр m/z (%): M⁺ 455.17 (10) 300.1 (100).

Экспериментальный материал к разделу 2.2

Алкилирование 1,3-диметилбарбитуровой кислоты (1с) алифатическими аминами (Схема 173). Общая методика. К 0.01 моль (1.56 г) кислоты 1с добавляли 10 мл одихлорбензола и 0.01 моль третичного или вторичного алифатического амина (триэтиламина, трибутиламина, трибензиламина, *N*,*N*-диметилбензиламина или диэтиламина, см. табл. 24). Реакционный раствор доводили до кипения и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения смесь последовательно экстрагировали двумя порциями по 10 мл 5%-ного водного раствора NaOH. Объединенные водные экстракты промывали гексаном и подкисляли конц. HCl до pH 1. Выделившийся маслообразный продукт извлекали раствором дихлорметан-гексан 1:3, органический экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. По данной методике были получены следующие 1,3-диметил-5алкилбарбитуровые кислоты 496 (условия реакции и выходы приведены в табл. 24):

1,3-Диметил-5-этилбарбитуровая кислота (496а), Тпл 54 °С.

1,3-Диметил-5-*п*-бутилбарбитуровая кислота (496b), Тпл 69 °С.

1,3-Диметил-5-бензилбарбитуровая кислота (496с), Тпл 114 °С.

1,3-Диметил-2-тио-5-этилбарбитуровая кислота (496g), Тпл 88 °С.

1,3,5-Триметилбарбитуровая кислота (**496d**). К 0.01 моль (1.56 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** добавляли 0.011 моль (0.65 г) триметиламина в виде 25%-ного спиртового раствора и перемешивали до полного растворения исходного вещества. Раствор помещали на масляную баню и упаривали растворитель до температуры в кубе 100 °C, после чего повышали температуру до 180 °C и выдерживали с обратным холодильником 50 мин. Затем охлаждали смесь, добавляли к ней 10 мл воды и 2 мл конц. HCl, и извлекали продукт двумя порциями по 10 мл 7%-ного водного раствора Na₂CO₃. Водные вытяжки промывали дихлорметаном, подкисляли конц. HCl до pH 1 и извлекали конечный продукт раствором дихлорметан-гексан 1:3. Органический экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и удаляли

растворитель в вакууме. Получали 443 мг соединения **496d** в виде бесцветного масла, которое после выдерживания на воздухе кристаллизовалось. Выход 26%, Тпл 71 °C.

1,3-Дифенил-5-этилбарбитуровая кислота 496е (Схема 173). Общая методика. К 5 ммоль (1.40 г) 1,3-дифенилбарбитуровой кислоты **1g** добавляли 3 мл хлороформа, 5 ммоль (0.51 г) триэтиламина, и перемашивали до получения гомогенного раствора. Смесь помещали на масляную баню и упаривали растворитель до температуры в кубе 120 °C, после чего повышали температуру до 160 °C и выдерживали с обратным холодильником 50 мин. После охлаждения добавляли к смеси 25 мл 3%-ного водного раствора аммиака и выдерживали на ультразвуковой бане до получения однородной взвеси. Раствор фильтровали от осадка и подкисляли конц. HCl. Выделившийся осадок отделяли, промывали водным спиртом 40% и сушили на воздухе. Получали 0.99 г соединения **496e**, Тпл 112 °C (из водного спирта).

1,3-Дифенил-5-бензилбарбитуровая кислота (**496f**). Получали по вышеприведенной методике из кислоты **1g** и трибензиламина. Тпл 86 °С.

Получение 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты (5) из кислоты 1а и триэтиламина. К раствору 0.01 моль (1.28 г) барбитуровой кислоты в 15 мл сухого свежеперегнанного диметилформамида прибавляли при перемешивании 0.01 моль (1.01 г) триэтиламина и выдерживали 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали изопропанолом, затем эфиром и сушили до постоянного веса над КОН, получая 2.20 г барбитурата триэтиламмония. Полученный продукт загружали в термостойкую колбу и быстро (в течение 10-15 с) нагревали до 190 °С, помещая колбу на разогретую металлическую баню. Продолжали нагрев при 180 °С в течение 50 мин. После охлаждения прибавляли 30 мл воды, 5 мл конц. HCl и экстрагировали смесь 20 мл хлороформа. Хлороформный экстракт промывали водой, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Сухой остаток помещали в колбу для сублимации и возгоняли при 120 °С и остаточном давлении 5 мБар. Получали 11 мг 5,5-диэтилбарбитуровой кислоты (**5**) в виде бесцветных кристаллов, характеристики продукта соответствуют данным литературы.

5-Дифенилметилбарбитуровая кислота 498а (Схема 173 и табл. 25). Метод А. Общая методика. К смеси 0.01 моль (1.28 г) барбитуровой кислоты **1а** и 0.01 моль (1.94 г) дифенилкарбинола **497а** в 15 мл уксусной кислоты добавляли 3 мл эфирата трехфтористого бора и нагревали при перемешивании до кипения. После полного растворения исходных реагентов нагревали смесь с обратным холодильником в течение 40 мин. Затем охлаждали смесь и разбавляли ее 40 мл воды. Выделившийся бесцветный осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной реакции смывов. Затем сырой осадок растворяли в 30 мл воды с добавкой 3 мл водного аммиака 25%, раствор фильтровали от взвеси и фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 1. Выделившийся осадок отделяли, промывали водой и сушили на воздухе. Получали 2.67 г соединения **498a**, Тпл 204 °С.

Метод Б. Смесь 0.01 моль (1.28 г) барбитуровой кислоты **1а** и 0.01 моль (1.94 г) дифенилкарбинола **497а** в 20 мл уксусной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем охлаждали смесь и разбавляли ее 40 мл воды. Выделившийся бесцветный осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной реакции смывов. Затем сырой осадок растворяли в 30 мл воды с добавкой 3 мл водного аммиака 25%, раствор фильтровали от взвеси и фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 1. Выделившийся осадок отделяли, промывали горячей водой и сушили на воздухе. Получали 1.17 г соединения **498a**, Тпл 204 °C.

По методу А получали следующие 5-диарилметилбарбитуровые кислоты **498** (условия реакции и выходы приведены в табл. 25):

5-(Бис(4-хлорфенил)метил)барбитуровая кислота (498b). Бц. порошок, Тпл 179 °С.

5-(Бис(4-метоксифенил)метил)барбитуровая кислота (498с). Бц. порошок, Тпл 164 °С.

1,3-Диметил-5-дифенилметилбарбитуровая кислота (498е). Бц. крист., Тпл 163 °С.

2-Тио-5-дифенилметилбарбитуровая кислота 499а. Бц. крист., Тпл 129 °С. Получена по Методу А из 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** и дифенилкарбинола в виде смеси с 2-дифенилтио-4,6-диоксипиримидином **500a** (см. Схема 173 и табл. 25). Для очистки смесь растворяли в водно-аммиачном растворе, отделяли S-алкилпроизводные осаждением уксусной кислотой, после чего добавлением конц. НСl высаживали чистую кислоту **499a**.

5-Трифенилметилбарбитуровая кислота 498d (Схема 173 и табл. 25). Общая методика. Метод В. Растирали 0.01 моль (1.28 г) барбитуровой кислоты **1а** и 0.01 моль (2.60 г) трифенилкарбинола **497d** с добавкой 0.5 мл уксусной кислоты. Смесь нагревали на масляной бане при 150 °C в течение 40 мин. После охлаждения к полученному плаву добавляли 10 мл спирта, 30 мл воды и 5 мл водного аммиака 25%, и перемешивали при 40 °C до получения мелкодисперсного осадка. Нерастворенное вещество отделяли на фильтре, промывали 1%-ным раствором аммиака, и фильтрат подкисляли АсОН до рН 4-5, а затем конц. HCl до рН 1. Выделившийся осадок отделяли, промывали горячей водой и сушили на воздухе. Получали 0.37 г соединения **498d**, Тпл 248 °C.

По данной методике были получены следующие производные (условия реакции и выходы приведены в табл. 24):

1,3-Диметил-5-трифенилметилбарбитуровая кислота 498f. Бц. крист., Тпл 256 °С.

2-Тио-5-трифенилметилбарбитуровая кислота 499b. Голубые кристаллы, Тпл 218 °С (с разл).

2-Трифенилметилтио-4,6-диоксипиримидин 500b. Бц. крист., Тпл >250 °С (разл).

<u>Синтез 5-арилметилбарбитуровых кислот 502 восстановлением 5-</u> арилиденбарбитуратов боргидридом натрия (Схема 175 и табл. 26). Общая методика.

Метод А. Растворяли при нагревании 0.01 моль *N*-замещенной барбитуровой кислоты **1** в 15 мл изопропанола. К горячему раствору при перемешивании добавляли 0.01 моль ароматического альдегида (табл. 26) в 5 мл изопропанола, что приводило к выделению окрашенного осадка 5-арилиденпроизводного. Смесь выдерживали 20 мин при 40 °C и затем при перемешивании, при в течение 10-15 мин добавляли небольшими порциями 0.015 моль NaBH₄, после чего перемешивали еще 30 мин при 40 °C. Затем реакционнную смесь разбавляли 50 мл холодной воды и выдерживали 1 ч при комнатной температуре. Раствор фильтровали от взвешенных частиц, фильтрат подкисляли 3 мл конц. HCl и выдерживали при 10 °C. Выде-

лившийся твердый осадок кислоты **502** отделяли и промывали водой. Для очистки продукт растворяли в 30 мл воды с добавкой аммиака и высаживали конц. HCl, промывали водой и сушили на воздухе.

По данной методике получали производные **502а,b,h-s,v-x**, выход и расшифровку радикалов см. табл 26.

Метод Б. Растворяли 0.01 моль барбитуровой 1а или 2-тиобарбитуровой 1h кислоты в 6 мл горячей воды. К этому раствору при интенсивном перемешивании добавляли 0.01 моль ароматического альдегида (табл. 26) в 20 мл горячего изопропанола. Через несколько секунд из раствора выделялся густой окрашенный осадок 5-арилиденпроизводного 501 (Схема 175). Реакционную массу перемешивали еще 15 мин без нагрева, снижая температуру до 40 °C. Затем при перемешивании, в течение 15-20 мин добавляли небольшими порциями 0.02 моль NaBH₄, выдерживая температуру в пределах 40-60 °C. В процессе реакции наблюдалось постепенное растворение осадка и обесцвечивание раствора. Если после прибавления всего NaBH₄ растворение было не полным, то добавляли еще 0.005-0.01 моль NaBH₄ и перемешивали еще 20-30 мин до получения практически прозрачного раствора. После этого к реакционнной смеси добавляли 40 мл воды, фильтровали раствор от взвешенных частиц и фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 1. Смесь выдерживали при 5 °C и отделяли выпавший осадок. Для очистки сырой продукт растворяли 30 мл воды с добавкой аммиака, прозрачный раствор подкисляли уксусной кислотой до pH 4-5 и фильтровали полученный раствор, после чего подкисляли фильтрат конц. HCl. Выделившицся осадок кислоты 502 отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

По данной методике получали производные **502с-g**, выход и расшифровку радикалов см. табл 26.

Метод В. В коническую колбу вместимостью 200 мл помещали 0.02 моль (2.88 г) 2тиобарбитуровой кислоты 1h, 12 мл воды, 40 мл уксусной кислоты и нагревали до кипения. После растворения, к горячему раствору кислоты 1h, при интенсивном перемешивании, быстро добавляли горячий раствор 0.02 моль ароматического альдегида (табл. 26) в 10 мл АсОН. Через несколько секунд из раствора выделялся густой желто-оранжевый осадок 5арилиденпроизводного 501. Реакционную массу перемешивали еще 15 мин без нагрева, снижая температуру до 40 °C. Затем колбу продували аргоном и при интенсивном перемешивании, осторожно, в течение 20-30 мин добавляли небольшими порциями 0.05 моль (1.9 г) NaBH₄, выдерживая температуру в пределах 40-60 °C. В процессе экзотермической реакции наблюдалось постепенное растворение осадка и обесцвечивание раствора. Если после прибавления всего NaBH₄ растворение было не полным, то добавляли еще 0.3-1.0 г NaBH₄ и перемешивали еще 10-20 мин до получения практически прозрачного раствора. После этого к реакционнной смеси добавляли 80 мл воды, фильтровали раствор от взвешенных частиц и фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 0. Смесь выдерживали при 5 °C и отделяли выпавший осадок. Для очистки сырой продукт растворяли 30 мл воды с добавкой аммиака, прозрачный раствор подкисляли уксусной кислотой до pH 4-5, выдерживали 15 мин и фильтровали полученный раствор, а фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 0. Выделившицся осадок кислоты **502** отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

По данной методике получали производные **502г, и**, выход и расшифровку радикалов см. табл. 26.

Синтез N-алкил-5-арилметил-5-аминометилбарбитуровых кислот 503, 505 и 506 (Схема 176). Общая методика. К 0.01 моль 1,3-диметил-5-арилметилбарбитуровой кислоты 502h-s,х (см. табл 26) добавляли 30 мл воды, 2 мл спирта и 0.01 моль соответствующего вторичного амина (в качестве вторичного амина использовали пиперидин, диметиламин, морфолин, цитизин 434a и сальсолидин 463). Смесь перемешивали при нагревании не свыше 45 °C до полного растворения. Раствор фильтровали от инородных частиц и охлаждали до комнатной температуры. К полученному раствору прибавляли при перемешивании 2.1 мл (0.014 моль) 20 % водного раствора формальдегида. Смесь выдерживали 1-2 ч для формирования осадка. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали 40%-ным спиртом и сушили на воздухе. Получали соответствующее основание Манниха (503, 505а-о или 506a,b, см. табл. 27) в виде бесцветных кристаллов.

Производные **505р-х** получали аналогично, из 1-алкил-5-арилметилбарбитуровых кислот и цитизина (см. табл. 28).

По данной методике были получены:

1,3-Диметил-5-бензил-5-пиперидинометилбарбитуровая кислота 503а. Выход 89%, Тпл 111 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.30 м (6H, 3CH₂), 2.36 м (4H, 2NCH₂), 3.06 с (2H, NCH₂), 3.13 с (2H, ArCH₂), 3.15 с (6H, 2NCH₃), 7.02-7.16 м (5H, 5ArH).

1,3-Диметил-5-(4-аллилоксифенилметил)-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505**а. Выход 91%, Тпл 194-199 °C. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.66 м (2H, AB-сист, *J* 13.0 Hz, CH₂), 2.24 уш.с (1H, CH), 2.54 д.д (2H, ArCH₂), 2.75 м (2H, NCH₂), 2.78 с (3H, NCH₃), 2.79 и 2.85 д+д (1H+1H, AB-сист, *J* 13.1 Hz, NCH₂), 2.91 м (1H, CH), 3.02 и 3.11 д+д 1H+1H, AB-сист, *J* 12.5 Hz, NCH₂), 3.03 с (3H, NCH₃), 3.69 м (2H, CONCH₂), 4.38 м (2H, OCH₂), 5.20 и 5.29 кв+кв (1H+1H, AB-сист, *J* 10.4 Hz, =CH₂), 5.75 д.д (1H, *J* 7.4, 1.6 Hz, CH), 5.94 м (1H, =CH), 6.22 д (1H, *J* 7.4 Hz, CH), 6.62 д (2H, *J* 9.0 Hz, 2ArH), 6.69 д (2H, *J* 9.0 Hz, 2ArH), 7.10 д.д (1H, *J* 7.4 Hz, CH). MS (M⁺): m/z 504.2.

Кристаллы соединения 505а для исследования РСА. Монокристаллы **505а** (С₂₈H₃₂N₄O₅) моноклинные, пространственная группа *P2*₁, были выращены из раствора хлороформ-этанол.

1,3-Диметил-5-бензил-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505b**. Выход 92%, Тпл 183-184 °C. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.70 м (2H, AB-сист, *J* 13.0 Hz, CH₂), 2.28 уш.с (1H, CH), 2.60-3.12 м (9H, 3NCH₂ + ArCH₂ + CH), 2.76 с (3H, NCH₃), 3.02 с (3H, NCH₃), 3.70 м (2H, CONCH₂), 5.74 д (1H, *J* 6.5 Hz, =CH), 6.20 д (1H, *J* 9.0 Hz, =CH), 6.79-7.22 м (6H, 5ArH + CH=). MS (M⁺): m/z 448.2.

1,3-Диметил-5-(2-фенилэтил)-5-*N*-цитизилметилбарбитуровая кислота **505с**. Выход 80%, Тпл 180-182 °С. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 462.2.

1,3-Диметил-5-(3-фенилпропил)-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505d**. Выход 78%, Тпл 177-179 °С. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 474.2.

1,3-Диметил-5-(4-хлорфенилметил)-5-*N*-цитизилметилбарбитуровая кислота **505**е. Выход 86%, Тпл 196-198 °С. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. МЅ (М⁺): m/z 482.2.

1,3-Диметил-5-(4-нитрофенилметил)-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505**f. Выход 69%, Тпл 214-216 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 493.2.

1,3-Диметил-5-(4-метоксифенилметил)-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505g**. Выход 93%, Тпл 126-127 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 478.2.

1,3-Диметил-5-(2,3,4-триметоксифенилметил)-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505h**. Выход 83%, Тпл 160-161 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 538.2.

1,3-Диметил-5-(3,4,5-триметоксифенилметил)-5-*N*-цитизилметилбарбитуровая кислота **505i**. Выход 61%, Тпл 145-146 °С. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 538.2.

1,3-Диметил-5-(α-нафтилметил)-5-*N*-цитизилметилбарбитуровая кислота **505***j*. Выход 88%, Тпл 233-235 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 498.2.

1,3-Диметил-5-(10-антрилметил)-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505k**. Выход 85%, Тпл 243-245 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 548.2.

1,3-Диметил-2-тио-5-(10-антрилметил)-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505***I*. Выход 85%, Тпл 240-242 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 564.2.

Кристаллы соединения **5051** *для исследования РСА*. Монокристаллы **5051** ($C_{33}H_{34}N_4O_4S$ моногидрат) орторомбические, пространственная группа $P2_12_12_1$, были получены непосредственно из реакционного раствора.

1,3-Диметил-5-(2-тиенилметил)-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505m**. Выход 90%, Тпл 184-185 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 454.2.

1,3-Диметил-5-(3-тиенилметил)-5-*N*-цитизилметилбарбитуровая кислота 505n. Выход 84%, Тпл 177-178 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 454.2.

1,3-Диметил-5-(1-метилиндол-3-илметил)-5-*N***-цитизилметилбарбитуровая кислота 505**0. Выход 75%, Тпл 220-222 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 501.2.

1,5-Диалкил-5-цитизилметилбарбитуровые кислоты 505р-х (табл. 28). По вышеприведенной методике, из соответствующих 1,5-диалкилбарбитуровых кислот **502** и цитизина **434а** (Схема 176) получены:

1-Фенил-5-(2,4-диметоксибензил)-5-цитизилметилбарбитуровая кислота 505р (смесь 5*R***-***и* **5***S***-***диастереомеров).* Выход 63 %, Тпл 148 °C. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.70-1.85 м (2H, CH₂), 2.30+2.35 уш.с (1H, CH), 2.58-3.30 м (9H, 4CH₂N + CH), 3.60 и 3.63 с+с (2.1H+0.9H, CH₃O), *R* и *S*), 3.76 с (3H, с, CH₃O), 3.76-4.10 м (2H, CH₂), 5.96 и 6.05 д+д (0.3H+0.7H, CH, *R* и *S*), 6.32- 6.50 м (4H, 4ArH), 6.78 и 6.89 д+д, (0.7H+0.3H, CH, *R* и *S*), 7.15-7.39 м (5H, ArH), 7.81 и 9.47 с+с (0.3H+0.6H, NH, *R* и *S*). MS (M⁺): m/z 526.2.

1-Алкил-5-арилметил-5-цитизилметилбарбитуровые кислоты 505q-х (смеси 5*R*- и 5*S*диастереомеров). Выход и соодношение диастереомеров см. табл 28.

1,3-Диметил-5-арилметил-5-(1*R***-метил-3,4-диметокси-1,2.3.4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)барбитуровые кислоты 506**. По вышеприведенной методике, из соответствующих

1,3-диметил-5-арилметилбарбитуровых кислот **502** и *R*-сальсолидина **463** (Схема 176) получены:

1,3-Диметил-5-(4-метоксифенилметил)-5-(1*R***-метил-3,4-диметокси-1,2.3.4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)барбитуровая кислота 506а.** Выход 66%, Тпл 122-123 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.17 д (3H, *J* 6.5 Hz, CH₃), 2.35-3.46 м (8H, 4CH₂), 3.13 с (3H, NCH₃), 3.20 с (3H, NCH₃), 3.59 кв (1H, *J* 6.5 Hz, CH), 3.81 с (6H, 2 OCH₃), 6.43 с (1H, ArH), 6.49 с (1H, ArH), 6.70 д (2H, *J* 8.9 Hz, 2ArH), 6.92 д (2H, *J* 8.9 Hz, ArH). MS (M⁺): m/z 495.2.

1,3-Диметил-5-(3,4-метилендиоксифенилметил)-5-(1*R*-метил-3,4-диметокси-1,2.3.4-

тетрагидроизохинолин-2-илметил)барбитуровая кислота 506b. Выход 57%, Тпл 110-111 °C. Данные ¹Н ЯМР см. табл. 27. MS (M⁺): m/z 509.2.

5-(3'-Оксо-1',3'-дигидроизобензофурил-1')барбитуровые кислоты 509 (Схема 177). Общий метод А. Растворяли при нагревании 0.01 моль барбитуровой кислоты la или ее аналога (см. табл. 29) в 20 мл водного 50%-ного этанола. Добавляли 0.011 моль 2-карбоксибензальдегида **507а** или опиановой кислоты **507b**, и раствор и кипятили с обратным холодильником 1 ч. Затем смесь охлаждали выдерживали при 10-15 °C, сформировавшийся кристаллический осадок производного **509** отделяли, промывали водой, этанолом, и перекристаллизовывали из смеси этанол-вода. Продукт сушили в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Выход и таутомерная структура производных **509** приведены в табл. 29. По данной методике получены:

5-(3-Оксо-1,3-дигидробензофуран-1-ил)барбитуровая кислота 509а. Бц. крист., Тпл 255 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, таутомеры КН/ЕН 3/2) δ, м.д.: 4.54 уш.с (0.6H, CH, КН-форма), 6.12 уш.с (0.6H, ОСН, КН-форма), 6.35-6.80 уш.с (0.4H, ОСН, ЕН-форма), 6.65-8.10 м (4H, 4ArH), 10.85 уш.с (0.4H, NH, ЕН-форма), 11.45 и 11.60 с+с (0.6H+0.6H, NH+NH, КН-форма).

5-(3-Оксо-4,5-диметокси-1,3-дигидробензофуран-1-ил)барбитуровая кислота 509b. Бц. крист., Тпл 260 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, таутомеры КН/ЕН 3/2) δ, м.д.: 3.88 с (1.8H, OCH₃, КН-форма), 3.97 с (1.8H, OCH₃, КН-форма), 3.99 с (2.4H, 2 OCH₃, ЕН-форма), 4.50 уш.с (0.6H, CH, КН-форма), 6.02 уш.с (0.6H, OCH, КН-форма), 6.30-6.70 уш.с (0.4H, OCH, ЕН-форма), 7.20-7.40 м (2H, 2ArH), 10.90 уш.с (0.4H, NH, ЕН-форма), 11.40 и 11.55 с+с (0.6H+0.6H, NH+NH, КН-форма).

1-Метил-5-(3-оксо-4,5-диметокси-1,3-дигидробензофуран-1-ил)барбитуровая кислота **509е**. Бц. крист., Тпл 236 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, таутомеры КН/ЕН 55/45) δ, м.д.: 3.06 с (3H, NCH₃), 3.89 с (1.7H, OCH₃, KH-форма), 3.94 с (1.7H, OCH₃, KH-форма), 3.95 с (2.6H, 2 OCH₃, EH-форма), 4.60 и 4.63 с+с (0.27H+0.27H, CH, Z/Е-изомеры КН-формы), 6.08 уш.с (0.55H, OCH, КН-форма), 6.40-6.75 уш.с (0.45H, OCH, ЕН-форма), 7.17-7.35 м (2H, 2ArH), 11.15 уш.с (0.45H, NH, EH-форма), 11.60 уш.с (0.55H, NH, КН-форма).

1-Бензил-5-(3-оксо-4,5-диметокси-1,3-дигидробензофуран-1-ил)барбитуровая кислота **509f**. Бц. крист., Тпл 242 °C. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, таутомеры КН/ЕН 72/28) δ, м.д.: 3.88 с (2.2H, ОСН₃, КН-форма), 3.91 с (2.2H, ОСН₃, КН-форма), 3.92 с (1.6H, 2 ОСН₃,

ЕН-форма), 4.67 и 4.69 с+с (0.36H+0.36H, CH, Z/Е-изомеры КН-формы), 4.83 с (1.4, NCH₂, ЕН-форма), 4.87 с (0.6, NCH₂, ЕН-форма), 6.14 уш.с (0.72H, OCH, КН-форма), 6.35-6.80 уш.с (0.28H, OCH, ЕН-форма), 7.35-8.15 м (7H, 7ArH), 11.05-11.90 уш.с (0.28H, NH, ЕН-форма), 11.45 уш.с (0.72H, NH, КН-форма).

1-Фенил-5-(3-оксо-4,5-диметокси-1,3-дигидробензофуран-1-ил)барбитуровая кислота **509g**. Бц. крист., Тпл 275 °C. Спектр ¹Н ЯМР в ДМСО-*d*₆ аналогичен спектру соединения **509f**.

1-(4-Метоксифенил)-5-(3-оксо-4,5-диметокси-1,3-дигидробензофуран-1-ил)-барбитуровая кислота 509h. Бесцветные кристаллы, Тпл 290 °С. Спектр ¹Н ЯМР в ДМСО-*d*₆ аналогичен соединению **509f**, таутомерное соотношение КН/ЕН 36/64.

1-(4-Хлорфенил)-5-(3-оксо-4,5-диметокси-1,3-дигидробензофуран-1-ил)-барбитуровая кислота 509i. Бц. крист., Тпл 288 °C. Спектр ¹Н ЯМР в ДМСО-*d*₆ аналогичен спектру соединения 509f.

5-(3-Оксо-1,3-дигидробензофуран-1-ил)-2-тиобарбитуровая кислота 509ј. Бц. крист., Тпл >250 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, ЕН-форма 100%) δ, м.д.: 6.76 уш.с (1Н, ОСН), 7.32 уш.д (1Н, ArH), 7.44 уш.м (1Н, ArH), 7.68 уш.м (1Н, ArH), 7.79 уш.д (1Н, ArH), 11.59 уш.с (2Н, 2NH).

5-(3-Оксо-4,5-диметокси-1,3-дигидробензофуран-1-ил)-2-тиобарбитуровая кислота 509k. Бц. крист., Тпл >250 °C (разл.). Спектр ¹Н ЯМР в ДМСО-*d*₆ аналогичен спектру соединения **509j** (ЕН-форма 100%).

1,3-Диметил-5-(3'-оксо-1',3'-дигидроизобензофурил-1')барбитуровая кислота **509с. Общий метод Б.** К смеси 0.01 моль (1.56 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** и 0.01 моль (1.65 г) 2-карбоксибензальдегида **507а** прибавляли 20 мл CCl₄ и кипятили с обратным холодильником 3 ч. После охлаждения осадок отделяли, промывали его CCl₄, затем горячей водой, высушивали и перекристаллизовывали из CCl₄. Получили 1.76 г соединения **509с.**, Тпл 181 °C. Выход и данные спектров ¹Н ЯМР см табл 29.

По данной методике были также получены:

1,3-Диметил-5-(3-оксо-1,3-дигидробензофуран-1-ил)-2-тиобарбитуровая кислота 5091. Бц. крист., Тпл 154 °C. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, ЕН-форма 100%) δ, м.д.: 3.49 с (6H, 2NCH₃), 6.83 с (1H, OCH), 7.34 д (1H, *J* 8.2 Hz, ArH), 7.45 д.д (1H, *J* 8.2, 7.0 Hz, ArH), 7.59 д.д (1H, *J* 8.2, 7.0 Hz, ArH), 7.75 д (1H, *J* 8.2 Hz, ArH). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃, KH-форма 100%) δ, м.д.: 3.52 с (3H, NCH₃), 3.64 с (3H, NCH₃), 4.24 д (1H, *J* 2.2 Hz, CH), 6.27 с (1H, *J* 2.2 Hz, OCH), 7.51 д (1H, *J* 6.7 Hz, ArH), 7.57 д.д (1H, *J* 7.9, 6.7 Hz, ArH), 7.72 д.д (1H, *J* 7.9 Hz, ArH).

1,3-Диметил-5-(3-оксо-4,5-диметокси-1,3-дигидробензофуран-1-ил)-2-тиобарбитуровая кислота 509m. Бц. крист., Тпл 204 °C. Спектры ¹Н ЯМР в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃ аналогичны спектрам соединения 509l.

Производные 5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2,6диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ола 512 (Схема 178). Общая методика. Растворяли при нагревании 0.01 моль производного барбитуровой (или 2-тиобарбитуровой) кислоты 1 (см. табл. 30) в 25 мл водного 50%-ного этанола. К этому раствору добавляли раствор 0.01 моль (2.04 г) гидрохлорида пиридоксаля и 0.013 моль (1.06 г) ацетата натрия в 30 мл воды. Реакционную смесь выдерживали 10 мин при 50 °C и затем оставляли на 6 ч при 10 °C. Выделившийся кристаллический осадок производного **512** промывали 50%-ным спиртом, водой и сушили на воздухе при 40 °C. Выход и таутомерная структура продуктов описаны в табл. 30. По данной методике получали:

1-Метил-5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512а. Бц. крист., Тпл >240 °С (разл). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, *ZH/CH*-формы 65/35 %) δ, м.д.: 2.38 и 2.46 с+с (1H+2H, CH₃Ar, *ZH+CH*), 3.02 уш.с (3H, NCH₃, *ZH+CH*), 4.32 уш.с (0.35H, C⁵H, *CH*), 4.69 уш.с (0.35H, C⁵H, *CH*), 4.84 и 5.06 д.д+д.д (0.35H+0.35H, AB-система, *J*¹ 12.5 Hz, CH₂, *CH*), 5.00 д (1.3H, AB-система, *J*¹ 12.0 Hz, CH₂, *ZH*), 5.50 уш.с (0.65H, OCH, *ZH*), 6.22 уш.с (0.65H, N⁺H, *ZH*), 8.04 уш.с (1H, ArH, *ZH+CH*), 9.85-11.55 уш.с (1H, NH, *ZH+CH*), 16.24 уш.с (0.35H, OH, *CH*). MS (M⁺): m/z 291.1.

1-(4-Метоксифенилметил)-5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512b. Бц. крист., Тпл >250 °С (разл). Спектр ¹Н ЯМР (*ZH/CH*-формы) в ДМСО-*d*₆ однотипен спектру соединения **512a**. MS (M⁺): m/z 397.1.

1-(4-Этоксифенил)-5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512с. Бц. крист., Тпл >250 °С (разл). Спектр ¹Н ЯМР (*ZH/CH*-формы) в ДМСО-*d*₆ однотипен спектру соединения **512а**. MS (M⁺): m/z 291.1.

1-(4-Бромфенил)-5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2,6диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512d. Бц. крист., Тпл >250 °С (разл). Спектр ¹Н ЯМР (*ZH/CH*-формы) в ДМСО-*d*₆ однотипен спектру соединения 512a. MS (M⁺): m/z 431.0 и 433.0.

1-(4-Йодфенил)-5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2,6диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512е. Бц. крист., Тпл >250 °С (разл). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, *ZH*-форма) δ, м.д.: 2.67 с (3H, CH₃Ar), 4.81 д (2H, *J* 4.0 Hz, OCH₂), 5.51 уш.с (1H, OCH), 7.42 д (2H, *J* 8.6 Hz, 2ArH), 7.63 д (2H, *J* 8.6 Hz, 2ArH), 8.38 с (1H, ArH), 8.99 уш.с (1H, N⁺H), 10.45 уш.с (1H, NH), 10.81 уш.с (1H, OH). MS (M⁺): m/z 479.0.

1,3-Диметил-5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2-тио-6оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512f. Бц. крист., Тпл >250 °C (разл). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, *ZH*-форма) δ, м.д.: 2.51 с (3H, CH₃Ar), 3.54 с (6H, 2NCH₃), 5.07 и 5.61 д+д.д (1H+1H, АВ-система, *J*¹ 12.4 Hz, CH₂), 6.39 д (1H, *J* 2.5 Hz, OCH), 8.16 с (1H, ArH), 11.97 уш.с (1H, N⁺H), 15.10 уш.с (1H, OH). MS (M⁺): m/z 321.1.

5-(7-Гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-*с***]пиридин-5-иум-1-ил)-2-тио-6-оксо-1,2,3,6тетрагидропиримидин-4-ол 512g.** Бц. крист., Тпл >270 °С. Спектр ¹Н ЯМР (*ZH*-форма) в ДМСО-*d*₆ однотипен спектру соединения **512f**. MS (M⁺): m/z 293.0. **1-Метил-5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2-тио-6оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512h.** Бц. крист., Тпл >250 °С (разл). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆, *ZH*-форма) δ, м.д.: 2.51 с (3H, CH₃Ar), 3.44 с (3H, NCH₃), 5.35 и 5.60 д+д.д (1H+1H, AB-система, *J*¹ 12.4 Hz, CH₂), 6.34 д (1H, *J* 2.5 Hz, OCH), 8.12 с (1H, ArH), 10.88 уш.с (1H, N⁺H), 12.00 уш.с (1H, NH), 15.06 уш.с (1H, OH). MS (M⁺): m/z 307.0.

Кристаллы соединения **512h** *для исследования РСА*. Монокристаллы **512h** дигидрата (C₁₃H₁₃N₃O₄S × 2H₂O), кубические, были выделены из реакционной смеси.

1-*втор*-Бутил-5-(7-Гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2-тио-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512i. Бц. крист., Тпл >260 °С (разл). Спектр ¹Н ЯМР (*ZH*-форма) в ДМСО-*d*₆ однотипен спектру соединения **512h**. MS (M⁺): m/z 349.1.

1-(4-Хлорфенил)-5-(7-Гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2тио-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512ј. Бц. крист., Тпл >270 °С. Спектр ¹Н ЯМР (*ZH*-форма) в ДМСО-*d*₆ однотипен спектру соединения **512f**. MS (M⁺): m/z 403.0 и 405.0.

1,3-Диэтил-5-(7-гидрокси-4-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-с]пиридин-5-иум-1-ил)-2-тио-6оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ол 512k. Бц. крист., Тпл >250 °С (с разл). Спектр ¹Н ЯМР (*ZH*-форма) в ДМСО-*d*₆ однотипен спектру соединения **512h**. MS (M⁺): m/z 349.1.

1,3-Диметил-5-ацилбарбитуровые кислоты 513а-с и продукты их взаимодействия с диазометаном. 1,3-Диметил-5-формилбарбитуровая кислота **513а** получена методом [67], 1,3-диметил-5-ацетилбарбитуровая **513b** – методом [388]; Диазометан получали в газообразном виде по методу [389] из гидразин-гидрата, хлороформа и едкого кали, концентрацию растворов диазометана устанавливали с помощью иодометрического титрования. Разделение смесей методом препаративной TCX осуществляли на стеклянных пластинах размером 10х20 см, сорбент - силикагель UV-254 (40 мкм), элюент - хлороформ. На 100 мг разделяемой смеси использовали 20 г силикагеля. Относительные и абсолютные выходы продуктов оценивали по данным анализа смесей методом ¹Н ЯМР с погрешностью не более 1 %.

Кристаллы соединения **513b** *для исследования РСА*. Монокристаллы 1,3-диметил-5ацетилбарбитуровой кислоты **513b**, призматические, были выращены из хлороформного раствора.

1,3-Диметил-5-тетрадеканоилбарбитуровая кислота 513с. К раствору 0.1 моль (15.6 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты в 75 мл хлороформа прибавляли 0.1 моль (10.1 г) триэтиламина и перемешивали. Затем к смеси при перемешивании в течение 10 мин прибавляли 0.1 моль (24.6 г) свежеперегнанного хлорангидрида миристиновой кислоты и выдерживали 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь обрабатывали тремя порциями по 100 мл воды, органический раствор отделяли и упаривали в вакууме до объема 35 мл. К остатку приливали 100 мл горячего этанола, перемешивали и охлаждали до 10 °C. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 100 мл этанола. Получали 20.2 г продукта **513с**, выход 55 %, Тпл 66 °C.

Взаимодействие 1,3-диметил-5-ацилбарбитуровых кислот 513а-с с диазометаном (Схема 170). Общая методика. Растворяли 5 ммоль исходного 5-ацилпроизводного 513b или 513с в

30 мл абсолютного диэтилового эфира при 20 °C; в случае кислоты 5-формил-1,3диметилбарбитуровой кислоты **513а** в качестве растворителя использовали смесь эфирхлороформ 1:1. Полученный раствор термостатировали при заданной температуре (см. табл. 31). Затем при перемешивании быстро приливали раствор 10 ммоль диазометана в 30 мл эфира. Реакционную смесь выдерживали при заданной температуре, после чего упаривали эфирно-диазометановый раствор в вакууме досуха. Время и условия реакции в каждом случае указано в табл. 31. Полученную смесь растворяли в хлороформе и резделяли методом TCX на силикагеле UV-254 при элюировании хлороформом. По данной методике получали следующие вещества (выход см табл. 31):

1,3-Диметил-5-ацетил-6-метоксиурацил 516b. Бц. кр., Тпл 103 °С (из CCl₄). Rf 0.46 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.54 с (3H, COCH₃), 3.26 с (3H, NCH₃), 3.36 с (3H, NCH₃), 3.89 с (3H, OCH₃). MS (M⁺): m/z 212.1.

1,3-Диметил-5-тетрадеканоил-6-метоксиурацил 516с. Бц. кр., Тпл 81 °С (из гексана). Rf 0.55 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 0.86 т (3H, CH₃), 1.23-1.40 м(20H, 10CH₂), 1.66 м (2H, CH₂), 3.00 т (2H, CH₂), 3.32 с (3H, NCH₃), 3.38 с (3H, NCH₃), 3.91 с (3H, OCH₃). MS (M⁺): m/z 380.3.

1,3-Диметил-1,2,3,4-тетрагидро[2,3-d]фуранопиримидин-2,4-дион 517а. Бц. кр., Тпл 139 ^оС (из CCl₄-гексан). R_f 0.21 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.33 с (3H, NCH₃), 3.47 с (3H, NCH₃), 6.93 с (1H, =CH). MS (M⁺): m/z 180.1.

1,3,5-Триметил-1,2,3,4-тетрагидро[2,3-d]фуранопиримидин-2,4-дион 517b. Бц. кр., Тпл 116 °С (из гексана). R_f 0.67 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.20 с (3H, CH₃), 3.30 с (3H, NCH₃), 3.52 с (3H, NCH₃), 6.76 д (1H, *J* 5.2 Hz, =CH), 7.17 д (1H, *J* 5.2 Hz, =CH-O). MS (M⁺): m/z 194.1.

1,3-Диметил-5-тетрадецил-1,2,3,4-тетрагидро[2,3-d]фуранопиримидин-2,4-дион 517с. Бц. кр., Тпл 39 °С (из спирта). R_f 0.64 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 0.85 т (3H, *J* 6.5 Hz, CH₃), 1.22-1.50 м (22H, 11 CH₂), 2.64 т (2H, *J* 6.5 Hz, CH₂), 3.32 с (3H, NCH₃), 3.46 с (3H, NCH₃), 6.88 с (1H, =CH). MS (M⁺): m/z 362.3.

1,3-Диметил-5-метокси-1,2,3,4,6,7-гексагидро[2,3-d]фуранопиримидиндион-2,4 519. Бц. кр., Тпл 115 °С (из CCl₄). Rf 0.44 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.20 с (3H, NCH₃), 3.22 с (3H, NCH₃), 3.47 с (3H, OCH₃), 4.70 д (2H, *J* 5.9 Hz, CH₂), 5.01 т (1H, *J* 5.9 Hz, CH-O). MS (M⁺): m/z 212.1.

2-Окси-*бис*[**5-этилен-1,3-***диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин* **520.** Бц. кр., Тпл 210 °С (из CHCl₃). Rf 0.08 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.54 с (6H, 2CH₃), 3.20 с (12H, 4NCH₃). MS (M⁺): m/z 378.1.

1,3-Диметил-5-ацетонилбарбитуровая кислота 521b. Бц. кр., Тпл 160 °С (из CCl₄). R_f 0.23 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.14 с (3H, CH₃), 3.24 с (6H, 2NCH₃), 3.40 уш.с (3H, CH₂). (Сигнал С⁵Н не наблюдали из-за обмена). MS (M⁺): m/z 212.1.

1,3-Диметил-5-(2-оксопентадецил)-барбитуровая кислота 521с. Бц. масло. R_f 0.40 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 0.86 т (3H, *J* 6.5 Hz, CH₃), 1.20-1.42 м

(20H, 10 CH₂), 1.64 м (2H, CH₂), 2.82 т (2H, *J* 6.5 Hz, COCH₂), 3.25 с (6H, 2NCH₃), 3.44 уш.с (2H, COCH₂), 3.60 уш.с (1H, CH). MS (M⁺): m/z 380.3.

1,3-Диметил-5-ацетонил-6-метоксиурацил 522b. Бц. кр., Тпл 111 °С (из CCl₄). R_f 0.18 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.23 с (3H, CH₃), 3.25 с (3H, NCH₃), 3.33 с (3H, NCH₃), 3.45 с (2H, COCH₂), 3.83 с (3H, OCH₃). MS (M⁺): m/z 226.1.

1,3-Диметил-5-(2-оксопентадецил)-6-метоксиурацил 522с. Бц. кр., Тпл 121 °С (из спирта). Rf 0.22 (CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 0.88 т (3H, *J* 6.5 Hz, CH₃), 1.33-1.60 м (22H, 11 CH₂), 2.99 т (2H, *J* 6.5 Hz, COCH₂), 3.26 с (3H, NCH₃), 3.31 с (3H, NCH₃), 3.50 с (2H, COCH₂), 3.85 с (3H, OCH₃). MS (M⁺): m/z 394.3.

<u>Синтез 6-арилпроизводных фуро[2,3-d]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона 524 (Схема 180).</u>

5-Фенацилбарбитуровая кислота 523а. К раствору 0.1 моль (12.8 г) барбитуровой кислоты **1а** в 120 мл ДМСО при комнатной температуре прибавляли 0.1 моль (0.8 г) измельченного гидрида лития, и перемешивали 10 мин до прекращения выделения водорода. После этого прибавляли к смеси 0.1 моль (19.9 г) α -бромацетофенона и перемешивали при 40 °C 2 ч. Реакционную смесь выливали в 400 мл воды, подкисляли добавлением 5 мл конц. HCl, образовавшийся осадок отделяли и промывали водой. Сырой продукт растворяли в 250 мл воды с добавкой 15 мл аммиака, раствор фильтровали и прозрачный фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 2. Выделившийся осадок кислоты **523а** отфильтровывали, промывали водой и сушили при 40 °C на воздухе. Получали 13.7 г соединения **523а** (56% от теории) в виде бесцветных кристаллов, Tпл 242 °C (из водного спирта).

1,3-Диметил-5-фенацилбарбитуровая кислота 523b. Общая методика. К раствору 0.1 моль (15.6 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с в 150 мл хлороформа добавляли 0.1 моль (10.1 г) триэтиламина, а затем 0.1 моль (19.9 г) α-бромацетофенона. Реакционную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре. Затем промывали смесь 100 мл раствора соляной кислоты 3% и экстрагировали органический слой двумя порциями по 70 мл 10%-ного раствора карбоната натрия. Объединенный водно-карбонатный экстракт подкисляли конц. НСl до pH 2-3 и выдерживали при 10 °C, сформировавшийся осадок отделяли и промывали водой. Сырой продукт растворяли в 200 мл воды с добавкой 15 мл аммиака, раствор фильтровали и прозрачный фильтрат подкисляли конц. НCl до pH 2. Выделившийся осадок кислоты **523a** отфильтровывали, промывали водой и сушили при 25 °C на воздухе. Получали 14.2 г соединения **523b** (52% от теории) в виде бесцветных кристаллов, Тпл 154 °C (из водного 50%-ного спирта).

1,3-Диметил-5-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]барбитуровая кислота 523с. Получена по вышеприведенной методике из кислоты **1с** и 4-метокси-α-бромацетофенона. Выход 50%, Тпл 141 °C.

<u>6-Фенилфуро[2,3-*d*]пирмидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион 524а (Схема 180). Общая методика. К 5 ммоль (1.38 г) 5-фенацилбарбитуровой кислоты 523а приливали 14 мл 90%-ной серной кислоты и перемешивали до полного растворения исходного вещества, после чего оставляли при комнатной температуре на сутки. Затем выливали реакционную смесь в 50 мл ледяной</u>

воды, выделившийся осадок отделяли, промывали водой и водным раствором аммиака 1%. Продукт сушили на воздухе, получая 1.79 г соединения **523а** в виде бесцветных кристаллов, Выход 70% от теории Тпл >300 °C (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 6.45 с (1H, =CH), 7.26 м (3H, 3 ArH), 7.71 м (2H, 2ArH), 11.05 с (1H, NH), 11.66 с (1H, NH). По данной методике также получали:

6-Фенил-1,3-диметилфуро[2,3-*d***]пирмидин-2,4(1***H***,3***H***)-дион 524b. Бц. кр., Тпл >300 °С (с разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.31 с (3H, NCH₃), 3.43 с (3H, NCH₃), 6.88 с (1H, =CH), 7.37 м (3H, 3ArH), 7.66 м (2H, 2ArH).**

6-(4-Метоксифенил)-1,3-диметилфуро[2,3-*d***]пирмидин-2,4(1***H,3H***)-дион 524с.** Бц. кр., Тпл >300 °C (с разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.33 с (3H, NCH₃), 3.45 с (3H, NCH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 6.80 с (1H, =CH), 7.12 д (2H, *J* 8.5 Hz, 2ArH), 7.75 д (2H, *J* 8.5 Hz, 2ArH).

<u>1,3-Диметил-5,5-дифенил-1,5-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4,6(3*H*)-трион 527 (Схема 181)</u>

Метод А. Растворяли 0.01 моль (1.56 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** и 0.01 моль (2.42 г) метилового эфира бензиловой кислоты **525** в 10 мл уксусной кислоты. Добавляли 2 мл эфирата BF₃ и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. После этого смесь выливали в 30 мл воды, выделившийся сиропообразный осадок промывали водой и затем водным раствором аммиака 5%. К остатку добавляли 10 мл метанола и обрабатывали до кристаллизации продукта. Получали 1.73 г соединения **587** в виде бесцветного мелкокристаллического порошка. Выход 50%, Тпл 214 °C (из метанола). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 3.37 с (3H, NCH₃), 3.53 с (3H, NCH₃), 7.40 м (10H, 10 ArH).

Метод Б. Растворяли 0.01 моль (1.56 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты 1с и 0.009 моль (2.18 г) метилового эфира бензиловой кислоты 525 в 10 мл уксусной кислоты. Добавляли 0.3 мл эфирата BF₃ и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Затем добавляли 0.5 мл воды и нагревали еще 30 мин. После этого смесь выливали в 30 мл воды, выделившийся сиропообразный осадок промывали водой, водным спиртом 50% и затем обрабатывали 30 мл водного раствора аммиака 5%. Водно-аммиачный раствор фильтровали и фильтрат подкисляли конц. HCl. Выделившийся осадок промежуточного соединения 526 (где R=H, см. Схему 181) промывали водой, водным спиртом 50% и сушили на воздухе, получая 1.9 г продукта с Тпл 201 °C. Полученный промежуточный продукт 526 растворяли в 4 мл уксусного ангидрида и нагревали при 130 °C в течение 10 мин. После охлаждения разлагали смесь добавлением 20 мл воды, осадок отделяли, промывали водой, затем водным раствором аммиака 5% и перекристаллизовывали из водного спирта. Получали 1.60 г соединеиия 527, идентичного полученному по приведенному выше Методу А.

1,3-Диметил-6,6-дифенилфуро[2,3-*d***]пиримидин-2,4,5**(1*H,3H,6H*)-трион **530** (Схема 181). Растворяли 0.01 моль (1.56 г) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1с** в 15 мл хлороформа. К этому раствору добавляли 0.01 моль (1.01 г) триэтиламина, а затем 0.01 моль (2.65 г) хлоран-гидрида 1-хлор-1,1-дифенилуксусной кислоты **528** и выдерживали реакционную смесь 2 ч при комнатной температуре. После этого последовательно промывали смесь водой, водным

раствором Na₂CO₃ 3%, раствором соляной кислоты 1% и снова водой. Органический слой отделяли, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из водного спирта и получали 2.25 г соединения **530** в виде бесцветного мелкокристаллического порошка. Выход 65%, Тпл 239 °C. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 3.40 с (3H, NCH₃), 3.48 с (3H, NCH₃), 7.30-7.45 м (10H, 10 ArH).

<u>5-Арилпроизводные 5,6-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пирмидин-4,2,7(1*H*,3*H*)-триона 533 (Схема 182)</u>

5-Фенил-5,6-дигидро-2*H***-пирано[2,3-***d***]пирмидин-4,2,7(1***H***,3***H***)-трион 533а. Общая методика. К 0.01 моль (2.16 г) 5-бензилиденбарбитуровой кислоты 531а (см. Схему 182) приливали 20 мл ацетангидрида и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 2 суток (см. табл. 32). Контроль за ходом реакции осуществляли методом TCX. После завершения реакции суспензию охлаждали, осадок продукта отделяли на фильтре, промывали уксусной кислотой и сушили над КОН. Получали 2.30 г соединения 533а в виде бесцветного мелкокристаллического порошка. Выход 88%, Тпл 320 °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.д.: 2.85 и 3.45 д.д +д.д (1H+1H, AB-система, J^1 13.0 Гц, CH₂), 4.20 д.д (1H, J^1 6.5, J^2 1.5 Гц, CH), 7.21 м (2H, 2ArH), 7.25 м (1H, ArH), 7,33 м (2H, 2ArH), 11.21 с (1H, NH), 12.08 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.д.: 33.0, 37.3, 90.2, 126.9 (2C), 127.6, 129.4 (2C), 141.8, 150.3, 155.9, 163.4, 165.6. MS (M⁺): m/z 258.1.**

По аналогичной методике получали производные **533b-f** (условия реакции, выход и Тпл приведены в табл. 32):

5-(4-Фторфенил)-5,6-дигидро-2*H***-пирано[2,3-***d***]пирмидин-4,2,7(1***H***,3***H***)-трион 533b.** Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.86 и 3.44 д.д +д.д (1H+1H, АВ-система, *J*¹ 12.2 Гц, CH₂), 4.22 д.д (1H, *J*¹ 7.6 Гц, CH), 7.14 д.д (2H, *J*¹ 8.5 Гц, 2ArH), 7.25 м (2H, *J*¹ 8.5 Гц, 2ArH), 11.23 с (1H, NH), 12.10 уш.с (1H, NH). MS (M⁺): m/z 276.1.

5-(3,4-Диметоксифенил)-5,6-дигидро-2*H***-пирано[2,3-***d***]пирмидин-4,2,7(1***H***,3***H***)-трион 533с.** Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.86 и 3.40 д.д +д.д (1H+1H, АВ-система, *J*¹ 13.1 Гц, CH₂), 3.71 с (3H, OMe), 3.74 с (3H, OMe), 4.22 д.д (1H, *J*¹ 7.6 Гц, CH), 6.60 д (1H, *J*¹ 8.5 Гц, ArH), 6.86 м (2H, 2ArH), 11.21 с (1H, NH), 12.04 уш.с (1H, NH). MS (M⁺): m/z 318.1.

5-(3,4,5-Триметоксифенил)-5,6-дигидро-2*H***-пирано[2,3-***d***]пирмидин-4,2,7(1***H***,3***H***)-трион 533d.** Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.88 и 3.41 д.д +д.д (1H+1H, AB-система, *J*¹ 15.9 Гц, CH₂), 3.74 с (9H, 3 OMe), 4.15 д.д (1H, *J*¹ 7.8 Гц, CH), 6.47 с (2H, 2ArH), 11.20 с (1H, NH), 12.03 уш.с (1H, NH). MS (M⁺): m/z 348.1.

5-(4-Нитрофенил)-5,6-дигидро-2*H***-пирано[2,3-***d***]пирмидин-4,2,7(1***H***,3***H***)-трион 533е. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 2.91 и 3.53 д.д +д.д (1H+1H, АВ-система,** *J***¹ 12.2 Гц, CH₂), 4.38 д.д (1H,** *J***¹ 7.6 Гц, CH), 7.53 д (2H,** *J***¹ 8.9 Гц, 2ArH), 8.21 д (2H,** *J***¹ 8.9 Гц, 2ArH), 11.26 с (1H, NH), 12.19 уш.с (1H, NH). MS (M⁺): m/z 303.1.**

5-(2-Бензилоксифенил)-5,6-дигидро-2*H***-пирано[2,3-***d***]пирмидин-4,2,7(1***H***,3***H***)-трион 533f.** Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.77 и 3.33 д.д +д.д (1H+1H, АВ-система, *J*¹ 15.9 Гц, СН₂), 4.37 д.д (1H, *J*¹ 8.0 Гц, СН), 5.18 д.д (2H, АВ-система, *J* 12.8 Гц, СН₂), 6.85 т (1H, *J* 7.4 Гц, ArH), 6.99 д (1H, *J* 7.4 Гц, ArH), 7.05 д (H, *J* 8.1 Гц, ArH), 7.20 м (1H, ArH), 7.34 м (1H,
ArH), 7.40 м (2H, 2ArH), 7.46 м (2H, 2ArH), 10.94 с (1H, NH), 11.99 с (1H, NH). MS (M⁺): m/z 364.1.

<u>1.3-Диметил-5-фенил-5,6-дигидро-2*H***-пирано[2,3-***d***]пирмидин-4,2,7(1***H***,3***H***)-трион 533g. <u>Общая методика.</u> К 5 ммоль (1.22 г) 1,3-диметил-5-бензилиденбарбитуровой кислоты 531g (см. Схему 182) приливали 10 мл ацетангидрида и кипятили смесь с обратным холодильником в течение суток (см. табл 32). Контроль за ходом реакции осуществляли методом TCX. После завершения реакции удаляли ацетангидрид в вакууме. Остаток растворяли в 3 мл хлороформа, раствор фильтровали через ватный фильтр и к фильтрату добавляли 15 мл гексана. Сформировавшийся осадок промывали гексаном и сушили на воздухе. Получали 1.13 г соединения 533g** в виде мелкокристаллического порошка кремового цвета. Выход 80%, Тпл 144 °C (из гептана). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.11 д (2H, *J* 4.6 Гц, CH₂), 3.37 с (3H, NCH₃), 3.52 с (3H, NCH₃), 4.47 т (1H, *J* 4.6 Гц, CH), 7.22-7.37 м (5H, Ph). MS (M⁺): m/z 286.1.</u>

По аналогичной методике получали:

1.3-Диметил-5-(2-тиенил)-5,6-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пирмидин-4,2,7(1*H*,3*H*)-трион

533h. Светло-желтые кристаллы, выход 40%, Тпл 148 °С (из гептана). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.11 и 3.27 д.д +д.д (1H+1H, АВ-система, *J*¹ 16.0 Гц, CH₂), 3.41 с (3H, NCH₃), 3.49 с (3H, NCH₃), 4.74 д (1H, *J* 7.5 Гц, CH), 6.91 д (1H, *J* 5.3 Гц, ArH), 6.95 д.д (1H, *J* 5.3, 5.2 Гц, ArH), 7.21 д (1H, *J* 5.2 Гц, ArH), MS (M⁺): m/z 292.1.

(2,4-Диоксо-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)уксусная кислота 535 (Схема 182). К 0.01 моль (2.34 г) 5-(2-фторбензилиден)барбитуровой кислоты 531i приливали 20 мл ацетангидрида и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционный раствор упаривали при 140 °С до остаточного объема 8 мл и после охлаждения до комнатной температуры добавляли к остатку 20 мл воды. Массу перемешивали до образования осадка, сформировавшийся осадок отделяли и промывали водным спиртом 40%. Сырой продукт растворяли в воде с добавкой аммиака, фильтровали от нерастворенных частиц и фильтрат подкисляли конц. HCl до pH 2. Выделившийся осадок отделяли, промывали водой и сушили на воздухе при 40 °С. Получали 2.19 г соединения **535** в виде бесцветного мелкокристаллического порошка. Выход 80%, Тпл 290 °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.72 д (2H, *J* 5.1 Гц, CH₂), 4.13 т (1H, *J* 5.1, CH), 7.06 д (1H, *J* 8.1 Гц, ArH), 7.19 д.д (1H, *J* 8.0 Гц, ArH), 7.29 д.д (1H, *J* 8.1 Гц, ArH), 7.41 д (1H, *J* 8.0 Гц, ArH), 11.07 с (1H, NH), 11.85 уш.с (1H, NH), 12.07 уш.с (1H, COOH). MS (M⁺): m/z 274.1.

1,3-Диметил-7-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-2*H***-пирано**[**2,3-***d*]**пиримидин-2,4**(*3H*)**-дион 537а** (Схема 183). К 0.01 моль (2.72 г) 5-циннамил-1.3-диметилбарбитуровой кислоты **502b** (получение см. выше) при комнатной температуре добавляли 20 мл серной кислоты 98% и перемешивали до полного растворения, после чего оставляли раствор на сутки. Реакционную смесь выливали в 80 мл ледяной воды и оставляли на холоде для кристаллизации. Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, водным аммиаком 3% и сушили на воздухе. Получали 1.90 г соединения **537а** в виде бесцветных кристаллов, выход 70%, Тпл

121 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.99 м (1H, C*H*H), 2.24 м (1H, CH*H*), 2.51 и 2.62 д.д.д + д.д.д (1H+1H, AB-система, *J*¹ 16.5 Гц, CH₂), 3.35 с (3H, NCH₃), 3.36 с (3H, NCH₃), 5.17 д.д (1H, *J*¹ 10.5, *J*² 2.4 Гц, CH), 7.35 м (5H, 5ArH),

7-Фенил-1,5,6,7-тетрагидро-2*H***-пирано[2,3-***d***]пиримидин-2,4(3***H***)-дион 537b (Схема 183). Общая методика. К 25 мл серной кислоты 94% при 20 °С при перемешивании прибавляли 0.01 моль (2.44 г) 5-циннамилбарбитуровой кислоты 502a** (получение см. выше). После полного растворения исходного вещества оставляли раствор на сутки. Реакционную смесь выливали в 100 мл ледяной воды и охлаждали до 10 °С. Осадок отфильтровывали и тщательно промывали водой. Сырой продукт растворяли в воде с добавкой аммиака при рН 8, нерастворенный остаток отбрасывали, а прозрачный раствор подкисляли водным раствором уксусной кислоты. Выделившийся осадок промывали водой и сушили на воздухе. Получали 1.58 г соединения **537b** в виде бесцветных кристаллов, выход 65%, Тпл 236 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 1.83 м (1H, *CH*H), 2.08 м (1H, *CHH*), 2.40 м (1H, *CH*H), 2.53 м (1H, *CHH*), 5.04 д.д (1H, *J*¹ 10.1, *J*² 2.5 Гц, CH), 7.39 м (5H, 5ArH), 11.15 уш.с (2H, 2NH). По аналогичной методике получали:

7-Фенил-2-тиоксо-1,2,3,5,6,7-гексагидро-4*H***-пирано[2,3-***d***]пиримидин-4-он 537с.** Светложелтые кристаллы, Тпл 204 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 1.88 м (1H, *CH*H), 2.10 м (1H, CH*H*), 2.44 м (1H, *CH*H), 2.56 м (1H, CH*H*), 5.08 д.д (1H, *J*¹ 9.5, *J*² 2.5 Гц, CH), 7.40 м (5H, 5ArH), 11.90 уш.с (1H, NH), 12.30 уш.с (1H, NH).

<u>7-Арилпроизводные 1,3-диметил-1,3,4,5,6,7-гексагидро-2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-<u>2,4,5-триона 541 (Схема 183)</u></u>

<u>5-(3-Фенил-2-пропеноил)-6-гидрокси-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-</u> <u>дион 539а. Общая методика.</u> Растворяли 0.01 моль (1.98 г) 1,3-диметил-5-ацетилбарбитуровой кислоты 538 (R=Me, X=O, Схема 183) в 20 мл уксусной кислоты. Добавляли 1.06 г бензальдегида и 2.0 г пиперидина, и кипятили реакционную смесь с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали и выдерживали при 10 °C 30 мин, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом, водой и сушили на воздухе. Получали 1.38 г соединения 539а в виде желтых кристаллов, выход 48%, Тпл 199-200 °C.

По данной методике получали:

5-[3-(4-Хлорфенил)-2-пропеноил]6-гидрокси-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион 539b. Желтые кристаллы, выход 43%, Тпл 202-204 °С.

7-Фенил-1,3-диметил-1,3,4,5,6,7-гексагидро-2*Н***-пирано[2,3-***d***]пиримидин-2,4,5-трион 541а (Схема 183). Общая методика. К 14 мл серной кислоты 98% при 20 °С, при перемешивании, прибавляли 5 ммоль (1.43 г) 5-(3-фенил-2-пропеноил)-6-гидрокси-1,3-диметил-1,2,3,4тетрагидропиримидин-2,4-дион 539а. (получение см. выше). После полного растворения исходного вещества оставляли раствор на сутки. Затем к реакционной смеси прибавляли 50 г льда, выделившийся осадок тщательно промывали водой и сушили на воздухе. Получали 0.71 г соединения 541а в виде бесцветных кристаллов, выход 50%, Тпл 248 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.д.: 2.63 и 2.90 д + д (1H+1H, AB-система,** *J* **14.0 Гц, CH₂), 3.18 с (3H, NCH₃), 3.32 с (3H, NCH₃), 5.87 д.д (1H,** *J***¹ 10.0,** *J***² 2.9 Гц, CH), 7.42 м (5H, 5ArH).** По аналогичной методике получали:

7-(4-Хлорфенил)-1,3-диметил-1,3,4,5,6,7-гексагидро-2*H***-пирано[2,3-***d***]пиримидин-2,4,5трион 541b. Светло-желтые кристаллы, Тпл 252 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 2.66 и 2.94 д + д (1H+1H, АВ-система,** *J* **14.1 Гц, CH₂), 3.19 с (3H, NCH₃), 3.34 с (3H, NCH₃), 5.90 д.д (1H,** *J***¹ 10.2,** *J***² 3.0 Гц, CH), 7.45 д (2H,** *J* **8.7 Гц, 2ArH), 7.55 д (2H,** *J* **8.7 Гц, 2ArH).**

Производные 2,2-дифтор-5,7-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2*H*-2 λ^4 -[1,3,2]диоксабора-[4,5-*d*]пиримидиния 544 (Схема 184). Общая методика. Растворяли 0.01 моль 1,3-диметил-5ацетилбарбитуровой кислоты 538а или ее аналога (539а, 543) в минимальном количестве дихлорметана (5-6 мл). К раствору добавляли 2 мл эфирата трифторида бора и оставляли при комнатной температуре. Через 8 ч добавляли к смеси 0.5 мл гексана и оставляли в открытой емкости. В процессе улетучивания растворителя происходила кристаллизация продукта. После упаривания раствора до объема 2-3 мл кристаллическую массу промывали холодным эфиром, затем гексаном и сушили на воздухе. Выделяли производные 544 в виде бесцветных кристаллов, выходы и Тпл указаны в таблице 35. По данной методике получены:

2,2-Дифтор-4,6,8-триметил-5,7-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2*H***-2***λ*⁴**-[1,3,2]диоксабора-[4,5-***d***]-пиримидиний 544а.** Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.56 с (3H, CH₃), 3.39 с (3H, NCH₃), 3.54 с (3H, NCH₃).

Кристаллы **544а** *для исследования РСА*. Монокристаллы соединения **544а**, призматические, были получены непосредственно из реакционной смеси.

2,2-Дифтор-4-(3,4-диметоксифенилэтилен)-6,8-диметил-5,7-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2H-2λ⁴-[1,3,2]диоксабора-[4,5-*d***]-пиримидиний 544b.** Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.41 с (3H, NCH₃), 3.55 с (3H, NCH₃), 3.96 с (6H, 2 OMe), 6.93 д (1H, *J* 7.0 Гц, ArH), 7.23 д (1H, *J* 1.8 Гц, ArH), 7.38 д.д (1H, *J* 7.0, 1.8 Гц, ArH), 8.31 д (1H, *J* 12.4 Гц, HC=), 8.43 д (1H, *J* 12.4 Гц, HC=).

2,2-Дифтор-4-этил-6,8-диметил-5,7-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2*H***-2λ⁴-[1,3,2]диоксабора-[4,5-***d***]-пиримидиний 544b. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.30 т (3H,** *J* **6.5 Гц, CH₃), 3.33 кв (2H,** *J* **6.5 Гц, CH₂), 3.40 с (3H, NCH₃), 3.56 с (3H, NCH₃).**

<u>Производные 4*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4,5(3*H*)-диона 547 и 2-гидроксибензил)-2-6-<u>гидроксипиримидин-4(3*H*)-она 548 (Схема 185)</u></u>

Синтез 2-алкилтиобарбитуровых кислот 546. Общая методика. 0.1 моль 2тиобарбитуровой кислоты 1h или ее 1-алкилпроизводного (см. табл. 36) растворяли при нагревании в 100 мл воды с добавкой 0.11 моль NaOH. К этому раствору добавляли 200 мл спирта и 0.1 моль соответствующего алкилгалогенида, после чего перемешивали при 60 °C с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем оставляли на ночь при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь разбавляли водой до объема 600 мл, подкисляли 5 мл уксусной кислоты и выдерживали при 10 °C. Выделившийся осадок отделяли и промывали водой. Для очистки сырой осадок растворяли в 200 мл воды с добавкой аммиака, раствор фильтровали и фильтрат подкисляли уксусной кислотой. Выделившийся осадок продукта отделяли и сушили на воздухе при 40 °C. Выход производных **546** составлял 60-80%.

<u>Синтез</u> 2-алкилсульфанил-4*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4,5(3*H*)-дионов 547 и 2гидроксибензил)-2-алкилсульфанил-6-гидроксипиримидин-4(3*H*)-онов 548. (Схема 185).

Общая методика. К 0.01 моль CH-кислоты **546** добавляли эквимольное количество соответствующего 2-гидроксибензальдегида **545** (см. табл. 36) и тщательно перемешивали. Смесь помещали на масляную баню, нагретую до 160 °C, и перемешивали до образования однородного расплава и прекращения выделения паров воды, после чего нагревали еще 10-15 мин. Общее время нагрева составляло 25-30 мин. После охлаждения к твердой массе добавляли 50 мл водного аммиака 5% и перемешивали до получения однородной суспензии. Осадок отфильтровывали, промывали водным раствором аммиака 3%, водным спиртом и сушили, получая производное **547**, а водно-аммиачный раствор подкисляли уксусной кислотой, выделяя производное **548**. Продукты **547** и **548** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, выходы приведены в таблице 36.

По данной методике получали:

1-Этил-2-этилсульфанил-4*H***-хромено[2,3-***d***]пиримидин-4,5(3***H***)-дион 547а. Тпл 194 °С (из спирта). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.42 т (3H,** *J* **6.5 Гц, CH₃), 1.57 т (3H,** *J* **6.5 Гц, CH₃), 3.43 кв (2H,** *J* **6.5 Гц, SCH₂), 4.21 кв (2H,** *J* **6.5 Гц, NCH₂), 7.35 м (2H, 2ArH), 7.66 д.д (1H,** *J* **8.3 Гц, ArH), 8.34 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 302.1. Найдено, %: С 59.29; H 4.77; N 9.13. C₁₅H₁₄N₂O₃S. Вычислено %: С 59.59; H 4.67; N 9.27.**

7,9-Дибром-1-этил-2-этилсульфанил-4*H***-хромено[2,3-***d***]пиримидин-4,5(***3H***)-дион 547b.** Тпл 199-200 °С (из CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.39 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 1.55 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 3.42 кв (2H, *J* 6.5 Гц, SCH₂), 4.20 кв (2H, *J* 6.5 Гц, NCH₂), 7.97 с (1H, ArH), 8.29 с (1H, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 457.9; 459.9; 461.9. Найдено, %: С 39.02; Н 4.79; N 6.05. С₁₅H₁₂Br₂N₂O₃S. Вычислено %: С 39.15; H 2.63; N 6.09.

7,9-Дибром-2-гексилсульфанил-4*H***-хромено**[**2,3***-d*]пиримидин-4,5(3H)-дион **547с.** Тпл 216-217 °С (из спирта). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 0.92 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 1.37 м (4H, 2CH₂), 1.50 м (2H, 2CH₂), 1.80 м (2H, CH₂), 3.31 кв (2H, *J* 6.5 Гц, SCH₂), 8.09 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH), 8.29 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH), 13.50 уш.с. (1H, NH). MS (еІ, М⁺): m/z 485.9; 487.9; 489.9. Найдено, %: С 41.70; Н 3.34; N 5.65. С₁₇H₁₆Br₂N₂O₃S. Вычислено %: С 41.82; Н 3.30; N 5.74.

7,9-Дибром-1-метил-2-гексилсульфанил-4*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-4,5(3*H*)-дион

547d. Тпл 203-204 °C (из спирта). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 0.93 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 1.39 м (4H, 2CH₂), 1.55 м (2H, 2CH₂), 1.87 м (2H, CH₂), 3.38 кв (2H, *J* 6.5 Гц, SCH₂), 3.61 с (3H, NCH₃), 7.96 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH), 8.25 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 499.9; 501.9; 503.9. Найдено, %: C 42.88; H 3.59; N 5.50. C₁₈H₁₈Br₂N₂O₃S. Вычислено, %: C 43.05; H 3.61; N 5.58.

7,9-Дибром-2-[(пентафторбензил)сульфанил]-4*H***-хромено[2,3-***d*]пиримидин-4,5(3*H*)-дион **547е.** Тпл 253-254 °С (из спирта). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 4.83 с (2H, SCH₂), 8.21 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH), 8.54 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH), 13.70 уш.с. (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 426.0. Найдено, %: С 50.98; Н 1.74; N 6.53. С₁₈H₇F₅N₂O₃S. Вычислено %: С 50.71; Н 1.66; N 6.57.

7,9-Дибром-1-аллил-2-гексилсульфанил-4*H***-хромено[2,3-***d***]пиримидин-4,5(***3H***)-дион 547f.** Тпл 156 °С (из спирта). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 0.94 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 1.42 м (4H, 2CH₂), 1.55 м (2H, 2CH₂), 1.87 м (2H, CH₂), 3.36 кв (2H, *J* 6.5 Гц, SCH₂), 4.75 д (2H, *J* 4.2 Гц, NCH₂), 8.35 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH), 8.51 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 526.0; 528.0; 530.0. Найдено, %: С 45.20; Н 3.90; N 5.22. С₂₀H₂₀Br₂N₂O₃S. Вычислено, %: С 45.47; Н 3.82; N 5.30.

7,9-Дийод-1-аллил-2-гексилсульфанил-4*H***-хромено[2,3-***d***] пиримидин-4,5(3***H***)-дион 547g.** Тпл 176 °С (из спирта). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 0.94 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 1.42 м (4H, 2CH₂), 1.55 м (2H, 2CH₂), 1.87 м (2H, CH₂), 3.38 кв (2H, *J* 6.5 Гц, SCH₂), 4.74 д (2H, *J* 4.2 Гц, NCH₂), 7.97 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH), 8.29 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 621.9. Найдено, %: С 38.91; Н 3.29; N 4.41. С₂₀H₂₀I₂N₂O₃S. Вычислено, %: С 38.60; Н 3.24; N 4.50.

7,9-Дихлор-1-этил-2-[(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)сульфанил-4*H***-хромено[2,3-***d*]**пиримидин-4,5(3***H***)-дион 547h.** Тпл 219-220 °С (из спирта). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 1.43 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 3.53 м и 3.62 м (3H+3H, 2NCH₂ амидные конф.), 3.75 м (4H, 2 OCH₂), 4.21 кв (2H, *J* 6.5 Гц, NCH₂), 4.46 с (2H, SCH₂), 7.77 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH), 8.08 д (1H, *J* 2.0 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 469.0. Найдено, %: С 48.38; Н 3.71; N 8.80. С₁₉H₁₇Cl₂N₃O₅S. Вычислено %: С 48.52; Н 3.64; N 8.93.

1-Этил-2-гидроксибензил)-2-этилсульфанил-6-гидроксипиримидин-4(3*H***)-он 548a.** Тпл 149 °С (из водного спирта). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 1.19 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 1.34 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 3.20 кв (2H, *J* 6.5 Гц, SCH₂), 3.55 с (2H, CH₂), 3.97 кв (2H, *J* 6.5 Гц, NCH₂), 6.68 д.д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 6.74 д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 6.96 м (2H, 2ArH), 10.60 уш.с (2H, 2 OH). MS (eI, M⁺): m/z 306.1. Найдено, %: С 58.71; Н 5.98; N 9.11. C₁₅H₁₄N₂O₃S. Вычислено %: С 58.80; Н 5.92; N 9.14.

Структуры остальных производных **548**, перечисленных в таблице 36, подтверждены данными спектров ¹Н ЯМР и МС.

<u>1,3-Диметил-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5(1*H*,3*H*)-трион 555 (Схема 187)</u>

1.3-Диметил-5-(2-хлорбензоил)барбитуровая кислота 554. К раствору 0.1 моль (15.6 г) 1,3диметилбарбитуровой кислоты в 75 мл хлороформа прибавляли 0.1 моль (10.1 г) триэтиламина и перемешивали. Затем к раствору при 20 °С, при перемешивании, прибавляли в течение 10 мин 0.1 моль (17.5 г) свежеперегнанного хлорангидрида *о*-хлорбензойной кислоты, после чего выдерживали 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь промывали двумя порциями по 50 мл воды, органический раствор отделяли и обрабатывали 200 мл 10%ного водного раствора Na₂CO₃. Водно-карбонатный раствор подкисляли конц. HCl, выделившийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 90%-ного этанола. Получали 25.1 г соединения **554**, выход 85 %, Тпл 133 °С.

1,3-Диметил-2*H***-хромено**[**2,3***-d*]**пиримидин-2,4,5**(**1***H*,**3***H*)**-трион 555**. Нагревали 0.59 г (2 ммоль) 1.3-диметил-5-(2-хлорбензоил)барбитуровой кислоты **554** на масляной бане при 180-190 °С в течение 1 ч. Ход реакции контролировали по выделению HCl. После завершения реакции получали спекшуюся массу, которую растирали и обрабатывали водным раствором

Na₂CO₃, затем промывали водой и сушили. Получали 490 мг соединения **555** в виде бесцветного порошка, выход 95%, Тпл 286-287 °C (из CHCl₃). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.43 с (3H, NCH₃), 3.72 с (3H, NCH₃), 7.50 м 2H, 2ArH), 7.73 д.д (1H, *J* 8.3 Гц, ArH), 8.32 д (1H, *J* 8.3 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 258.1. Найдено, %: С 60.43; Н 3.91; N 10.80. С₁₃H₁₀N₂O₄. Вычислено %: С 60.47; Н 3.90; N 10.85.

<u>Производные 5,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-<u>4,6(1*H*,3*H*)-диона 558 (Схема 188)</u></u>

5,5'-[(4-нитрофенил)метандиил]бис(6-гидрокси-2-Триэтиламмониевая соль сульфанилпиримидин-4(3*H*)-она) 557а. Общая методика. К 14.4 г (0.1 моль) 2-тиобарбитуровой кислоты 1h приливали 150 мл воды и нагревали смесь до 90 °C. Затем к горячей смеси при перемешивании приливали 5.05 г (0.05 моль) триэтиламина в 10 мл спирта, и нагревали 1 мин до полного растворения осадка. К полученному раствору, при перемешивании, быстро приливали раствор 7.55 г (0.05 моль) 4-нитробензальдегида в 25 мл горячего спирта. Реакционную смесь перемешивали без нагревания 5 мин и оставляли при комнатной температуре на 3-4 ч. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды и сушили на воздухе до постоянного веса. Получали 24 г триэтиламмониевой соли 557а в виде кристаллического порошка светло-кремового цвета, Т разл. 240 °С. Выход 96%. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 1.17 т (9Н, *J* 6.5 Гц, 3СН₃), 3.19 кв (6H, J 6.5 Гц, 3NCH₂), 6.08 с (1H, CH), 7.27 д (2H, J 8.8 Гц, 2ArH), 8.06 д (1H, J 8.8 Гц, 2ArH), 8.81 ym.c (1H, HN⁺), 11.65 ym.c (4H, 4HN), 17.04 ym.c (1H, OH). MS ESI⁻ (M-H): m/z 420.0. Найдено, %: С 48.21; Н 5.03; N 16.04. С21H26N6O6S2. Вычислено %: С 48.26; Н 5.01; N 16.08.

По аналогичной методике, из кислоты **1h** и ароматических альдегидов, синтезировали другие производные **557** в виде соответствующих солей (Таблица 37).

5-(4-Нитрофенил)-2,8-дитиоксо-5,7,8,9-тетрагидро-2*H***-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-***d***]пиримидин-4,6(1***H***,3***H***)-дион 558а. Общая методика. К 1.04 г (2 ммоль) триэтиламмониевой соли 557а приливали 7 мл свежеперегнанного трифторуксусного ангидрида и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем избыток трифторуксусного ангидрида отгоняли на водяной бане, а к остатку добавляли 20 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок промывали водой, растворяли в 30 мл воды с добавкой аммиака и полученный раствор подкисляли уксусной кислотой. Выделившийся осадок отделяли, промывали водой и сушили на воздухе. Получали 677 мг соединения 558а** в виде бесцветного кристаллического порошка, Т разл.> 290 °C. Выход 84%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 4.73 с (1H, CH), 7.62 д (2H, *J* 8.8 Гц, 2ArH), 8.07 д (1H, *J* 8.8 Гц, 2ArH), 12.37с (2H, 2HN), 13.30 уш.с (2H, 2HN). MS ЕЅГ (M-H): m/z 402.0. Найдено, %: С 44.22; Н 2.34; N 17.30. С₁₅Н₉N₅O₅S₂. Вычислено %: С 44.66; Н 2.25; N 17.36.

По аналогичной методике, из соответствующих производных **557** синтезировали соединения **558b-f** (структура и выход см. Табл. 37).

Диметиламмониевый аддукт соединения 588а, кристаллы для PCA исследования (рис. 15). Растворяли 0.3 г соединения **588а** в 2 мл воды с добавкой 0.1 мл водного 40%-ного раствора диметиламина. Раствор фильтровали от инородных частиц и оставляли при комнатной температуре в открытой виале, защищенной от пыли. Через 3 суток растворитель самопроизвольно улетучивался паривания. Образовавшиеся при этом кристаллы призматической формы были исследованы методом PCA.

5-(4-Нитрофенил)-2,8-дихлор-5,7,8,9-тетрагидро-2*Н*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,6(1H,3H)-дион 558g. В колбу вместимостью 250 мл помещали 100 мл хлорокиси фосфора, нагревали до кипения и к кипящей жидкости при перемешивании добавляли 7.8 г (0.015 ммоль) триэтиламмониевой соли 557а. Продолжали перемешивать при интенсивном кипячении с обратным холодильником в течените 40-50 мин до полного растворения осадка, после чего кипятили еще 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и при активном перемешивании, порциями выливали в 250 г толченого льда. Скорость прибавления смеси регулировали так, чтобы температура массы была не выше 15 [°]С. После прибавления всей смеси продолжали перемешивать массу, постепенно доводя ее до температуры 20 °C, а при достижении заданной температуры добавляли еще 50 г льда, удерживая температуру в пределах 20-35 °C. После завершения экзотермической реакции разбавляли смесь водой до конечного объема 0.7 л, выделившийся белый осадок фильтровали и промывали водой до слабокислой реакции смывов (рН 4-5). Далее, сырой осадок снимали с фильтра и обрабатывали 150 мл воды с добавкой 4 г *трис*-оксиметиламинометана (ТРИС) до полного растворения осадка. Полученный раствор фильтровали от инородных частиц. К фильтрату добавляли 75 мл водного раствора уксусной кислоты 1% до рН 7 и выдерживали 30 мин, а выделившийся осадок отфильтровывали и отбрасывали. К полученному фильтрату добавляли 80 мл раствора уксусной кислоты 1% до рН 5 и выдерживали 1 ч. Сформировавшийся гелеобразный садок центрифугировали, переносили в вертикально установленную хроматографическую колонку диаметром 20 мм и промывали путем элюирования сперва водным раствором уксусной кислоты 0.1%, а затем чистой водой. После промывки продукт извлекали и сушили в вауум-эксикаторе над КОН при температуре до 30 °C. Получали 2.68 г соединения 558g в виде стеклообразного продукта коричневатого цвета. Выход 43 % от теории. Т разл. 260 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 5.04 уш. с (1H, CH), 7.54 уш. д (2H, 2ArH), 8.08 уш. д (1H, 2ArH), 12.37 уш. с (2H, 2HN). MS ESI⁻ (M-H): m/z 406.0, 408.0, 410.0. Найдено, %: С 44.68; Н 1.86; N 16.94. С₁₅Н₇Сl₂N₅O₅. Вычислено %: С 44.14; Н 1.73; N 17.16.

5-(6-Гидрокси-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-1,3-диметил-1,5-дигидро-2*H*-[7,8-*d*]бензопиридо[3',2':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дион 562

(Схема 189). Растворяли при нагревании 3.12 г (0.02 моль) 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **1**с в 50 мл спирта. К этому раствору добавляли 2.0 г (0.01 моль) 2-диметиламинохинолин-3карбальдегида **559** (R=R¹=Me) и нагревали при 70 °C в течение 1.5 ч. После охлаждения отделяли кристаллический осадок, промывали его спиртом и сушили на воздухе. Получали 3.68 г соединения **562** в виде бесцветных кристаллов, Т пл 269 °C (из спирта). Выход 82%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 3.10 с (3H, NCH₃), 3.27 с (3H, NCH₃), 3.35 с (3H, NCH₃), 3.57 с (3H, NCH₃), 4.31 д (1H, *J* 2.4 Гц, CH), 5.39 д (1H, *J* 2.4 Гц, CH), 7.52 д.д (1H, *J* 7.5 Гц, АгН), 7.74 м (2H, ArH), 7.96 д (1H, *J* 7.5 Гц, ArH), 8.14 с (1H, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 449.1. Найдено, %: С 58.71; Н 4.29; N 15.66. С₁₅Н₉N₅O₅S₂. Вычислено %: С 58.80; Н 4.26; N 15.58.

(6aS*,9S*,10aS*)-6,6,9-Триметил-4,6,6a,7,8,9,10,10а-октагидро-1*H*-изохромено[3,4-*d*]пиримидин-1,3(2*H*)-дион 565а (Схема 190). Общая методика. К суспензии 1.28 г (0.01 моль) барбитуровой кислоты 1 а в 16 мл смеси AcOH-H₂O (3:1) добавляли 1.69 г (0.011 моль) цитронеллаля 563 и перемешивали при 40 °C в течение 30 мин. После растворения исходного вещества охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли к ней 25 мл воды. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом и сушили на воздухе. Получали 2.11 г соединения 565а в виде бесцветных кристаллов, Тпл 280 °C (с разл., из водного спирта). Выход 82%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 0.93 д (3H, СH₃), 1.02 м (1H, CH), 1.09 м (1H, CH), 1.15 с (3H, CH₃), 1.17 м (1H, CH), 1.27 м (1H, CH), 1.38 с (3H, CH₃), 1.52 м (1H, CH), 1.75 м (1H, CH), 1.81 м (1H, CH), 2.06 м (1H, CH), 3.03 д.д.д (1H, J^1 12.4 Гц, 1H), 10.33 с (1H, NH), 10.83 с (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 264.1. Найдено, %: С 63.34; H 7.80; N 10.69. С₁₄H₂₀N₂O₃ Вычислено %: С 63.62; H 7.63; N 10.60.

По аналогичной методике были получены производные **568а,b** (исходные реагенты, условия реакции, выход и диастереомерная чистота приведены в Таблице 38):

(6a*S**,10a*S**)-6,6,9-Триметил-4,6,6a,7,8,10а-гексагидро-1*H*-изохромено[3,4-*d*]пирими-дин-1,3(2*H*)-дион 568а. Бц. крист., Тпл 286 °С (из водного спирта). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 1.13 д (3H, CH₃), 1.34 м (1H, CH), 1.40 с (3H, CH₃), 1.48 м (1H, CH), 1.61 с (3H, CH₃), 1.81 м (1H, CH), 2.07 м (1H, CH), 2.84 д.д (1H, *J*¹ 12.4, *J*² 1.8 Гц, CH), 6.30 д (1H, *J*¹ 1.8 Гц, =CH), 10.33 с (1H, NH), 11.06 с (1H, NH). MS (еІ, М⁺): m/z 262.1. Найдено, %: С 63.99; Н 7.01; N 10.55. С₁₄H₂₀N₂O₃ Вычислено %: С 64.10; Н 6.92; N 10.68.

(6a*S**,10a*S**)-6,6,9-Триметил-3-тиоксо-2,3,4,6,6а,7,8,10а-октагидро-1*H*-изохромено[3,4*d*]пиримидин-1-он 568b. Светло-желтые кристаллы, Тпл 231 °C (из водного спирта), диастереомерная чистота 93%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 1.15 д (3H, CH₃), 1.34 м (1H, CH), 1.41 с (3H, CH₃), 1.52 м (1H, CH), 1.63 с (3H, CH₃), 1.82 м (1H, CH), 2.08 м (1H, CH), 2.89 д.д (1H, *J*¹ 11.8, *J*² 1.8 Гц, CH), 6.28 д (1H, *J*¹ 1.8 Гц, =CH), 12.02 с (1H, NH), 12.56 с (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 278.1. Найдено, %: С 60.09; Н 6.65; N 9.92. С₁₄H₁₈N₂O₂S Вычислено %: С 60.41; H 6.52; N 10.06.

(6a*S*,10a*S*)-3-(Пентилсульфанил)-6,6,9-триметил-2,6,6a,7,8,10а-гексагидро-1*H*-изохромено[3,4-*d*]пиримидин-1-он 569 (Схема 191). Растворяли 2.78 г (0.01 моль) соединения 568b (см. выше) в 20 мл воды с добавлением 0.4 г (0.01 моль) NaOH. К полученому раствору добавляли 30 мл спирта и затем 1.98 г (0.01 моль) 1-*н*-йодпентана. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч, затем доводили до комнатной температуры и приливали 50 мл воды с добавкой 0.1 мл уксусной кислоты. После выдерживания при 10 °C кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом и перекристаллизовавали из спирта 90%. Получали 2.37 г соединения 569, бц. крист., Тпл 184 °C. Выход 67%, диастереомерная чистота 95-96%. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 0.91 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 1.21 с (3H, CH₃), 1.40 м (5H, 2CH₂ + CH), 1.53 с (1H, CH₃), 1.63 с (1H, CH), 1.71 м (4H, CH + CH₃), 1.90 м (1H, CH), 2.17 м (2H, CH₂), 3.18 м (3H, CH + SCH₂), 6.52 д (1H, *J*¹ 1.8 Гц, =CH), 11.95 уш.с (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 348.2. Найдено, %: С 65.70; Н 8.19; N 9.03. С₁₄H₂₀N₂O₃ Вычислено %: С 65.48; Н 8.10; N 9.18.

9,10-Бензо-4,10а-дигидро-1Н,6Н-пирано[4',3':4,5]пирано[2,3-d]пиримидин-1,3(2Н)-дион

572 (Схема 192). Растворяли при нагревании 0.01 моль (1.28 г) барбитуровой кислоты 1а в 10 мл диметилацетамида. К горячему раствору при перемешивании добавляли 0.01 моль (1.60 г) 2-пропаргилоксибензальдегида **570** и выдерживали 5 мин при 100 °С, после чего повышали температуру до 160 °С и выдерживали 40 мин. После охлаждения разбавляли раствор двухкратным объемом воды, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом и сушили. Получали 2.43 г соединения **572** в виде бесцветного кристаллического порошка, Тпл 340 °С. Выход 95%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 4.49 с (1H, CH), 4.65 и 4.74 д+д (1H+1H, АВ-система, J^1 11.5 Гц, OCH₂), 6.63 д (1H, *J* 8.1 Гц, ArH), 6.75 д.д (1H, *J* 8.1 Гц, ArH), 6.89 с (1H, HC=), 7.05 м (2H, 2ArH), 11.08 уш.с (1H, NH), 11.67 уш.с (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 270.1. Найдено, %: С 62.04; Н 3.80; N 10.41. С₁₄H₁₈N₂O₂S Вычислено %: С 62.22; Н 3.73; N 10.37.

<u>6,8-Диметил-3-фенил-4,8-дигидропиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(1*H*,6*H*)-дион 578а (Схема 194). Общая методика</u>

1,3-Диметил-5-фенацил-6-метоксиурацил 576а. В раствор 0.01 моль (2.74 г) 1,3-диметил-5фенацилбарбитуровой кислоты **523b** (получение см. выше, Эксп. Часть) в 40 смеси эфирхлороформ 1:1, охлажденный до 5 °С, пропускали газообразный диазометан, получаемый по методу [390], до прекращения видимой реакции и появления устойчивой желтой окраски раствора. Затем растворитель удаляли в вакууме, остаток промывали водным раствором Na-HCO₃ и сушили. Получали 2.71 г соединения **576а** в виде бесцветных кристаллов, Тпл 142 °С, выход 94%.

6,8-Диметил-3-фенил-4,8-дигидропиримидо[4,5-*с***]пиридазин-5,7(1***H***,6***H***)-дион 578a.** К раствору 5 ммоль (1.44 г) полученного выше соединения **576a** в 15 мл спирта 96% добавляли 7 ммоль (0.39 мл) 90%-ного гидразин гидрата и оставляли на 8 ч при комнатной температуре. Выделившиеся кристаллы отделяли, промывали спиртом и сушили. Получали 0.95 г соединения 578а в виде бесцветных игольчатых кристаллов, Тпл 291 °C, выход 60%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 3.19 с (3H, NCH₃), 3.37 с (3H, NCH₃), 3.50 с (2H, CH₂), 7.42 м (3H, 3ArH), 7.78 м (2H, 2ArH), 10.68 уш.с (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 270.1. Найдено, %: С 62.07; H 5.34; N 20.56. С₁₄H₁₄N₄O₂. Вычислено %: С 62.21; H 5.22; N 20.73.

4*a*-Этил-3-фенил-4,8-дигидропиримидо[4,5-*c*]пиридазин-5,7(4*aH*,6*H*)-дион **5**81 (Схема **195).** К 5 ммоль (1.37 г) 5-этил-5-фенацилбарбитуровой кислоты **579** (полученной по методу [51]) добавляли 7 мл метанола и 7.5 ммоль (0.42 мл) 90%-ного гидразин гидрата. Смесь перемешивали без нагревания до полного растворения осадка и оставляли на сутки при комнатной температуре. Затем добавляли к раствору 2.5 мл воды и оставляли при 10 °С на 28 суток. Выделившиеся кристаллы отделяли, промывали водным спиртом и сушили на воздухе. Получали 0.69 г соединения **581** в виде бесцветных призматических кристаллов, Тпл 129 °С, выход 51%. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 0.99 т (3H, *J* 6.5 Гц, CH₃), 1.96 кв (2H, *J*

6.5 Гц, CH₂), 3.16 и 3.36 д+д (1H+1H, AB-сист. *J* 17.3 Гц, 1.53 с (1H, CH₃), 7.46 м (3H, 3ArH), 7.83 м (2H, 2ArH), 8.60-8.90 уш.с (2H, NH + NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 13.8, 30.3, 30.9, 34.7, 126.5 (2C), 128.0 (2C), 129.7, 138.3, 149.1, 155.5, 163.6, 171.2. MS (eI, M⁺): m/z 270.1. Найдено, %: C 61.97; H 5.43; N 20.38. C₁₄H₂₀N₂O₃ Вычислено %: C 62.21; H 5.22; N 20.73.

<u>1,3-Диметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы 584-586 (Схема 196)</u>

1,3-Диметил-6-фениламиноурацил 582а. К 0.01 моль (1.75 г) 1,3-диметил-6-хлорурацила [71] прибавляли 0.02 моль (1.86 г) перегнанного анилина и нагревали 3 ч при 170 °С в инертной атмосфере (аргон). К реакционной массе, охлажденной до комнатной температуры, прибавляли 30 мл соляной кислоты 10% и перемешивали до получения однородной суспензии. Осадок продукта отфильтровывали, промывали 3%-ным водным раствором HCl, затем 1%-ным раствором бикарбоната натрия и водой, после чего перекристаллизовывали из спирта. Получали 1.8 г соединения **582a** с Тпл 240 °С, выход 77% от теории.

По аналогичной методике получали другие 1,3-диметил-6-ариламиноурацилы **582** (см. Табл. 39).

1,3-Диметилбензо[g]птеридин-2,4(1H,3H)-дион 584a (Общая методика). Растворяли 0.01 моль (2.31 г) 1,3-диметил-6-фениламиноурацила 582а при нагревании в 20 мл ледяной уксусной кислоты. К полученному раствору, охлажденному до 10 °C, приливали по каплям, при перемешивании в течение 1 мин раствор 0.015 моль (1.04 г) нитрита натрия в 5 мл воды. Затем нагревали раствор до 30 °С и перемешивали 40 мин, при этом выделялись кристаллы, представляющие собой смесь производного 584а и его *N*-окиси 585а. Для выделения чистого соединения 584а всю полученную реакционную смесь нагревали до кипения и при перемешивании, небольшими порциями прибавляли к ней 2.5 г цинковой пыли. Перемешивали 20 минут при 100 °C, затем отделяли горячий раствор от осадка металла, промывали осадок 5 мл горячего спирта и присоединяли к уксуснокислому раствору. Полученный раствор разбавляли 30 мл воды и выдерживали при 10 °C, выделившиеся кристаллы промывали водой, спиртом и сушили. Получали 2.02 соединения 584а в виде светло-желтых кристаллов с голубой флуоресценцией, Тпл 256 °C, выход 85% от теории. Rf 0.19 (хлороформ). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.58 с (3H, NCH₃), 3.81 с (3H, NCH₃), 7.73 д.д (1H, J 8.2 Гц, ArH), 7.88 д.д (1H, J 8.2 Гц, ArH), 8.01 д (1H, J 8.2 Гц, ArH), 8.31 д (1H, J 8.2 Гц, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) б, м.д.: 29.1, 29.7, 127.9, 129.3, 130.5, 134.1, 139.3, 142.6, 146.2, 151.2, 159.9. MS (eI, M⁺): m/z 242.1.

По аналогичной методике получали следующие соединения (выход см. в табл. 39):

1,3,7-Триметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 584b. Тпл 247 °С. Rf 0.22 (хлороформ). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.59 (3H, CH₃), 3.57 с (3H, NCH₃), 3.78 с (3H, NCH₃), 7.69 д (1H,** *J* **8.3 Гц, ArH), 7.87 д (1H,** *J* **8.3 Гц, ArH), 8.06 с (1H, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 22.8, 29.2, 29.5, 127.3, 129.3, 136.4, 139.8, 140.1, 141.9, 144.9, 150.7, 160.0. MS (eI, M⁺): m/z 256.1.**

1,3,9-Триметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 584с.** Тпл 233 °С. Rf 0.22 (хлороформ). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.77 с (3H, CH₃), 3.61 с (3H, NCH₃), 3.83 с (3H,

NCH₃), 7.64 т (1H, J 8.3 Гц, ArH), 7.72 д (1H, J 8.3 Гц, ArH), 8.18 д (1H, J 8.3 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 256.1.

1,3-Диметил-7-этоксикарбонилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 584d.** Тпл 194 °С. Rf 0.15 (хлороформ). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.40 (3H, CH₃), 3.43 с (3H, NCH₃), 3.69 с (3H, NCH₃), 8.02 д (1H, *J* 8.3 Гц, ArH), 8.36 д (1H, *J* 8.3 Гц, ArH), 8.78 с (1H, *J* 8.3 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 314.1.

1,3-Диметил-8,9-бензаллоксазин 586. Тпл 330 °С. Rf 0.12 (хлороформ). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.62 с (3H, NCH₃), 3.95 с (3H, NCH₃), 7.78 д.д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 7.82 д.д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 7.95 д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 7.98 д (1H, *J* 8.3 Гц, ArH), 8.12 д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 9.13 д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 292.1.

1,3-Диметилбензо[g]птеридин-2,4(1H,3H)-дион-5-оксид 585а (Схема 196). Общая методика Растворяли 1 ммоль (0.231 г) 1,3-диметил-6-фениламиноурацила 582а при нагревании в 3 мл ледяной уксусной кислоты. К полученному раствору приливали по каплям, при перемешивании раствор 1.5 ммоль (0.104 г) нитрита натрия в 1 мл воды. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 ч, затем охлаждали до 10 °C и отделяли кристаллы соединения **584**а и его *N*-окиси **585**а. Для выделения чистого соединения **585**а кристаллы смеси растворяли в хлороформе и разделяли на препаративной TCX пластине 15х20 см, используя в качестве сорбента 15 г силикагеля хроматографического. После трехкратного элюирования хлороформом снимали с пластины нижнюю желтую зону и экстрагировали вещество с силикагеля раствором 50 мл хлороформа с добавкой 10 мл метанола. После упаривания растворителя остаток перекристаллизовывали из хлороформа. Получали 90 мг соединения 585а в виде желтых кристаллов с Тпл 246 °C, выход 35%. Rf 0.11 (хлороформ). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.46 с (3H, NCH₃), 3.75 с (3H, NCH₃), 7.59 д.д (1H, J 8.2 Гц, ArH), 7.87 д.д (1H, J 8.2 Гц, ArH), 7.91 д (1H, J 8.2 Гц, ArH), 8.46 д (1H, J 8.2 Гц, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 28.7, 30.2, 121.4, 128.5, 129.8, 136.4, 139.8, 141.7, 142.1, 147.3, 150.2, 155.1. MS (eI, M⁺): m/z 258.1.

По аналогичной методике получали:

1,3,7-Триметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион-5-оксид 585b.** Желтые кристаллы, Тпл 242 °C. Rf 0.14 (хлороформ). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.56 с (3H, CH₃), 3.48 с (3H, NCH₃), 3.76 с (3H, NCH₃), 7.71 т (1H, *J* 8.3 Гц, ArH), 7.82 д (1H, *J* 8.3 Гц, ArH), 8.27 с (1H, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 272.1.

Синтез производных 8-аминоаллоксазина 589 (Схема 197, табл. 40 и 42)

Виолуровые кислоты 13 (общая методика). Растворяли 0.1 моль *N*-замещенной барбитуровой кислоты **1** в 200 мл воды с добавкой 0.1 моль (4.0 г) NaOH, после чего добавляли 0.1 моль (6.9 г) NaNO₂ в 40 мл воды. К полученному раствору, охлажденному до 10 °C, при энергичном перемешивании приливали охлажденный до 0 °C раствор 0.11 моль (10.8 г) серной кислоты в 50 мл воды. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин при комнатной температуре и оставляли при 10 °C. Осадок продукта отделяли, промывали водным раствором HCl 1% и водой. Для очистки сырой осадок переосаждали из водного аммиака HCl, перекристал-

лизовывали из водного спирта и сушили на воздухе. Выход конечного продукта **13** составлял 60-85%.

8-Аминобензојд]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 589а (Схема 197). Общая методика</u>. Растворяли при нагревании 0.01 моль (1.57 г) виолуровой кислоты 13а (R=H) в 25 мл водного спирта с добавкой 1.5 г ацетата аммония. К полученному горячему раствору добавляли 0.01 моль (1.08 г) м-фенилендиамина 587 (R¹=R²=R³=H) и перемешивали при 80 °C 10 мин. После охлаждения реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 ч, выделившийся осадок отделяли, промывали горячей водой, затем водным спиртом и сушили. Получали 1.85 г соединения 589а в виде темно-красного порошка, Tпл >340 °C (разл.), выход 81%. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 6.70 с (1H, ArH), 6.75 уш.с (2H, NH₂), 7.19 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH), 11.41 уш.с (1H, NH), 11.58 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 102.4, 122.4, 124.4, 132.0, 135.0, 146.6, 147.8, 150.7, 154.7, 161.8. Электронный спектр (MeOH) λ,нм (***E***): 240 (1.77×10⁴), 294 (1.22×10⁴), 424 (1.0×10⁴). MS (eI, M⁺): m/z 229.1. Найдено, %: C 52.33; H 3.14; N 30.51. C₁₀H₇N₅O₂. Вычислено %: C 52.40; H 3.08; N 30.56.**

По аналогичной методике, из соответствующих 5-оксиминобарбитуровых кислот **13** и *м*фенилендиаминов **587** (Схема 197) получали следующие производные **589** (структура и выход см. табл. 40 и 42):

8-Амино-9-метилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 589b. Тпл >340 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 2.34 с (3H, CH₃), 6.75 уш.с (2H, NH₂), 7.25 д (1H,** *J* **8.1 Гц, ArH), 7.68 д (1H,** *J* **8.1 Гц, ArH), 11.42 уш.с (1H, NH), 11.55 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 54.21; Н 3.80; N 28.62. С₁₁Н₉N₅O₂. Вычислено %: С 54.32; Н 3.73; N 28.79.**

8-Диметиламинобензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 589с. Тпл >340 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 2.94 с (6H, 2NCH₃), 6.77 с (1H, ArH), 7.15 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH), 7.71 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH), 11.30 уш.с (1H, NH), 11.46 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 55.95; H 4.34; N 27.10. C₁₂H₁₁N₅O₂. Вычислено %: С 56.03; H 4.31; N 27.22.**

8-Амино-1,3-диметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 589d. Тпл 316 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 3.31 с (3H, NCH₃), 3.57 с (3H, NCH₃), 6.77 уш.с (2H, NH₂), 6.82 с (1H, ArH), 7.21 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH), 7.80 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 28.8, 29.4, 102.9, 122.6, 124.3, 131.9, 134.5, 146.1, 146.6, 151.3, 154.8, 160.3. Электронный спектр (MeOH) λ, нм (***E***): 240 (2.68×10⁴), 296 (1.51×10⁴), 424 (1.31×10⁴). Найдено, %: С 56.08; H 4.37; N 27.17. C₁₂H₁₁N₅O₂. Вычислено %: С 56.03; H 4.31; N 27.22.**

8-Амино-1,3,9-триметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 589е.** Тпл 313 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.39 с (3H, CH₃), 3.34 с (3H, NCH₃), 3.61 с (3H, NCH₃), 6.70 уш.с (2H, NH₂), 7.27 д (1H, *J* 8.1 Гц, ArH), 7.75 д (1H, *J* 8.1 Гц, ArH). Найдено, %: С 57.41; Н 4.89; N 25.76. С₁₃H₁₃N₅O₂. Вычислено %: С 57.56; Н 4.83; N 25.82.

8-Диметиламино-1,3-диметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 589f.** Тпл 255 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.99 с (6H, 2NCH₃), 3.43 с (3H, NCH₃), 3.79 с (3H, NCH₃), 7.14 с (1H, ArH), 7.19 д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 8.22 д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH). Найдено, %: С 58.82; H 5.33; N 24.48. С₁₄H₁₅N₅O₂. Вычислено %: С 58.94; H 5.30; N 24.55.

8-Амино-1,3,7-триметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 589g.** Тпл 330 °C. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.35 с (3H, CH₃), 3.31 с (3H, NCH₃), 3.59 с (3H, NCH₃), 6.56 уш.с (2H, NH₂), 6.78 с (1H, ArH), 7.66 с (1H, ArH). Найдено, %: С 57.50; Н 4.91; N 25.77. С₁₃H₁₃N₅O₂. Вычислено %: С 57.56; Н 4.83; N 25.82.

8-Диэтиламино-1,3-диметилбензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дион 589h. Тпл 249 °C. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 1.11 т (6H,** *J* **6.5 Гц, CH₃), 3.35 кв (6H,** *J* **6.5 Гц, 2NCH₂), 3.40 с (3H, NCH₃), 3.77 с (3H, NCH₃), 7.12 с (1H, ArH), 7.20 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH), 8.26 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH). Найдено, %: С 61.48; Н 6.04; N 22.19. С₁₄H₁₅N₅O₂. Вычислено %: С 61.33; Н 6.11; N 22.35.**

8-Амино-2-тиоксо-2,3-дигидробензо[g]птеридин-4(1*H***)-он 589j. Тпл >330 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 6.70 с (1H, ArH), 6.85 уш.с (2H, NH₂), 7.25 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH), 7.80 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH), 12.50 уш.с (1H, NH), 12.90 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 102.3, 123.5, 125.4, 132.0, 135.9, 146.7, 147.3, 154.9, 159.0, 176.2. Электронный спектр (MeOH) λ,нм (***E***): 236 (2.94×10⁴), 298 (2.4×10⁴), 464 (1.37×10⁴). MS (eI, M⁺): m/z 245.0. Найдено, %: С 48.74; Н 2.93; N 28.40. С₁₀H₇N₅OS. Вычислено %: С 48.97; Н 2.88; N 28.55.**

8-Амино-7-метил-2-тиоксо-2,3-дигидробензо[g]птеридин-4(1*H***)-он 589k. Тпл >330 °С (разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 2.30 с (3H, CH₃), 6.50 уш.с (2H, NH₂), 7.21 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH), 7.75 д (1H,** *J* **8.2 Гц, ArH), 12.40 уш.с (1H, NH), 12.80 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 50.82; Н 3.61; N 26.91. С₁₁Н₇N₅OS. Вычислено %: С 50.95; Н 3.50; N 27.01.**

3-Алкил- и 1-алкил-8-амино-бензо[g]птеридин-2,4(1*H***,3***H***)-дионы 589m-у. Изомерные смеси производных 589m-у получали по вышеприведенной общей методике, из соответствующих 1-алкил-5-оксиминобарбитуровых кислот 13 и** *м***-фенилендиаминов 587 (Схема 198). Общий выход и соотношения изомеров приведены в табл. 42.**

Калиевая соль 3-метил-8-амино-бензо[g]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона 589m. К горячей взвеси 2,57 г (0,01 моль) смеси 3-метил-8-амино-бензо[g]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона 589m и его 1-метилизомера в 50 мл воды быстро, при перемешивании, приливали раствор 0,84 г (0,015 моль) КОН в 10 мл воды. Смесь перемешивали 1 мин, после чего горячую смесь фильтровали через стеклянный фильтр. Осадок на фильтре промывали водой и сушили. Получали 1.79 г калиевой соли соединения 589m в виде желто-оранжевых кристаллов, Тпл >360 °C (разл.), выход 61%. Данные спектров ¹³С ЯМР для соединения 589m и его калиевой соли приведены в табл. 41.

3-Алкил-8-амино-бензо[*g*]птеридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы 589n-у. Чистые изомеры 589n-и были выделены из соответствующих смесей (табл. 42) переосаждением из ДМФА/H₂O, а изомерно чистые производные 589v-у получались непосредственно в ходе реакции (Схема 198).

1,3-Диметил-5,10-дигидропиримидо[4,5-*b***]хинолин-2,4(1***H***,3***H***)-дион 591 (Схема 199). Растворяли 0.01 моль (2.91 г) 1.3-диметил-5-(2-нитробензил)барбитуровой кислоты 502i (см. выше, общая методика получения производных 502,) в 30 мл уксусной кислоты. К этому раствору прибавляли порциями, при перемешивании, 0.04 моль (2.6 г) цинковой пыли. После**

завершения экзотермической реакции к смеси добавляли 10 мл воды, перемешивали еще 30 мин и выдерживали при комнатной температуре. Осадок отделяли, промывали водой и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Получали 2.19 г продукта **591** в виде бесцветных кристаллов с Тпл 360 °С, выход 90%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ, м.д.: 3.17 с (3H, NCH₃), 3.44 с (3H, NCH₃), 3.69 с (2H, CH₂), 6.91 т (1H, *J* 8.1 Гц, ArH), 7.08 м (3H, 3ArH), 8.70 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.32; Н 5.30; N 17.28. С₁₃H₁₃N₃O₂. Вычислено %: С 64.19; Н 5.39; N 17.27.

1,3-Диметилпиримидо[**4,5-***b*]**хинолин-2,4**(1*H,3H*)-дион **592** (Схема 199). Растворяли при нагревании 1 ммоль (243 мг) соединения 591 (см выше) в 10 мл уксусной кислоты. К раствору добавляли 0.1 мл перекиси водорода 30% и нагревали 30 мин при 60 °С, после чего выдерживали реакционную смесю 1 ч при комнатной температуре и удаляли растворитель в вакууме. К остатку добавляли 10 мл хлороформа, нерастворимую часть отделяли и раствор упаривали в вакууме до начала кристаллизации. Осадок промывали CCl₄ и сушили. Получали 193 мг соединения **592** в виде светло-желтых кристаллов с Тпл 261 °С (из спирта), выход 80%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 3.52 с (3H, NCH₃), 3.83 с (3H, NCH₃), 7.52 т (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 7.86 м т (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 7.95 д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 8.00 д (1H, *J* 8.2 Гц, ArH), 9.03 с (1H, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 241.1.

<u>3-Арил-4*H*-пиримидо[6,1-*c*][1,2,4]триазин-6,8(1*H*,7*H*)-дионы 594 (Схема 200) 1-Фенацил-6-метоксиурацил 593а. Общая методика. К раствору 0.01 моль (1.42 г) 6метоксиурацила [51] в 15 мл ДМСО добавляли насыщенный водный раствор 0.01 моль (0.4 г) NaOH, а затем 0.01 моль (1.99 г) α-бромацетофенона. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 40 °C, после чего выливали в 50 мл воды. Выделившийся осадок соединения 593а отфильтровывали, промывали водой и сушили при 25 °C на воздухе. Получали 1.9 г соединения 593а в виде бесцветных кристаллов с Тпл 234 °C. Выход 73%.</u>

По аналогичной методике получали:

1-(4-Метоксифенацил)-6-метоксиурацил 593b выход 70%, Тпл 241 °С.

<u>З-Фенил-4*H*-пиримидо[6,1-*c*][1,2,4]триазин-6,8(1*H*,7*H*)-дион 594а. Общая методика</u>

К раствору 5 ммоль (1.30 г) 1-фенил-6-метоксиурацила в 10 мл горячего спирта добавляли 6 ммоль (0.3 г) гидразин-гидрата и оставляли при комнатной температуре на 4 ч. Выделившийся осадок соединения **594а** отфильтровывали, промывали спиртом и сушили при на воздухе. Получали 0.84 г соединения **594а** в виде светло-желтых игольчатых кристаллов с Тпл 370 °C (с разл). Выход 70%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ, м.д.: 4.61 с (2H, CH₂), 4.76 с (1H, =CH), 7.46 м (3H, 3 ArH), 7.73 м (2H, 2 ArH), 10.86 уш.с (1H, NH), 11.11 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.43; H 4.20; N 23.08. С₁₂H₁₀N₄O₂. Вычислено %: С 59.50; H 4.16; N 23.13. По аналогичной методике получали:

3-(4-Метоксифенил)-4*Н***-пиримидо[6,1-***с***][1,2,4]триазин-6,8(1***Н***,7***Н***)-дион 594b.** Светложелтые иглы, выход 66%. Тпл 356 °С. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 3.83 с (3H, OMe), 4.60 с (2H, CH₂), 4.78 с (1H, =CH), 7.34 д (2H, *J* 8.1 Гц, 2ArH), 7.71 д (2H, *J* 8.1 Гц, 2ArH), 10.80 уш.с (1H, NH), 11.13 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.29; Н 4.52; N 20.40. С₁₂H₁₀N₄O₂. Вычислено %: С 57.35; Н 4.44; N 20.58.

<u>Трициклические производные 6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-она 326, <u>599-601 (Схемы 201 и 202)</u></u>

2-Хлор-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н*-пиримидо[6,1-*а*]изохинолин-4-он 326a (Схема 201). К 0.1 моль (29.2 г) 1-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]барбитуровой кислоты 324а (Схема 201) приливали 45 мл хлорокиси фосфора и нагревали при перемешивании до кипения. В процессе нагревания исходное соединение растворялось, а затем из раствора выделялся осадок промежуточного соединения 595. Смесь перемешивали при 130 °С с обратным холодильником, при этом осадок интермедиата полностью растворялся. Общее время нагревания составляло 40 мин. После этого реакционную массу охлаждали до 10 °C и выливали в 200 мл смеси вода-лед, контролируя температуру в пределах не выше 50 °C. Полученную суспензию охлаждали льдом и при перемешивании нейтрализовывали добавлением насыщенного водного раствора КОН до рН 7 при температуре не выше 50 °C. В процессе прибавления щелочи смесь вначале гомогенизовалась, а затем выделялся осадок конечного продукта 326а. Осадок отделяли на фильтре Шотта и промывали водой. Сырой осадок растворяли в 200 мл хлороформа, сушили Na₂SO₄, фильтровали раствор и высаживали продукт гексаном, осадок отделяли и сушиди при комнатной температуре. Получали 27.3 г соединения 326а в виде светложелтого кристаллического порошка с Тпл 246 °С (из CCl₄). Выход 93%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.98 т (2H, J 6.8 Гц, CH₂), 3.95 с (3H, OMe), 3.96 с (3H, OMe), 4.21 т (2H, J 6.8 Гц, NCH₂), 6.59 с (1H, =CH), 6.74 с (1H, ArH), 7.10 с (H, ArH). Найдено, %: С 57.33; Н 4.62; N 9.55. С₁₄Н₁₃СlN₂O₃. Вычислено %: С 57.44; Н 4.48; N 9.57.

2-Гидрокси-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н*-пиримидо[6,1-*а*]изохинолин-4-он **599** Схема **201**). К 0.01 моль (2.92 г) 1-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]барбитуровой кислоты **324a** (Схема 201) приливали 5 мл хлорокиси фосфора и кипятили при 130 °C с обратным холодильником в течение 40 мин. После этого реакционную массу охлаждали до 10 °C и выливали в 30 мл ледяной воды, после чего оставляли при комнатной температуре на 2 суток. Выделившийся осадок соединения **599** отделяли и промывали водой. Для очистки сырой продукт растворяли в 30 мл воды с добавлением NaOH и вылаживали добавлением уксусной кислоты, осадок отделяли и сушиди. Получали 2.45 г соединения **599** в виде бесцветного кристаллического порошка с Tпл 321 °C (из спирта). Выход 90%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 2.91 т (2H, *J* 6.8 Гц, CH₂), 3.84 с (6H, 2 OMe), 3.92 т (2H, *J* 6.8 Гц, NCH₂), 6.13 с (1H, =CH), 6.87 с (1H, ArH), 7.29 с (H, ArH), 11.08 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 61.17; H 5.19; N 10.10. C₁4H₁₄N₂O₄. Вычислено %: C 61.31; H 5.14; N 10.21.

2-Диметиламино-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н***-пиримидо[6,1-***a***]изохинолин-4-он 600а (Схема 202). Растворяли при нагревании 0.01 моль (2.93 г) 2-хлор-9,10-диметокси-6,7дигидро-4***Н***-пиримидо[6,1-***a***]изохинолин-4-она 326а** (см. выше) в 20 мл изопропанола и приливали 0.03 моль (1.35 г) диметиламина в виде водного 40%-ного раствора. Раствор нагревали до исчезновения исходного хлорпроизводного (по TCX), после чего добавляли 40 мл воды и выдерживали при 10 °C. Выделившийся осадок отделяли, промывали водным спиртом и сушили. Получали 2.65 г соединения **600a** в виде бесцветных игольчатых кристаллов с Тпл 269 °С (из спирта). Выход 88%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.89 т (2H, *J* 6.8 Гц, CH₂), 3.19 уш.с (6H, 2NMe), 3.93 с (3H, OMe), 3.94 с (3H, OMe), 4.14 т (2H, *J* 6.8 Гц, NCH₂), 6.03 с (1H, =CH), 6.73 с (1H, ArH), 7.12 с (H, ArH). Найдено, %: С 63.62; Н 6.41; N 13.80. С₁₆H₁₉N₃O₃. Вычислено %: С 63.77; Н 6.36; N 13.94.

2-Аминопроизводные 9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н***-пиримидо[6,1-***а***]изохинолин-4-она 600** Схема 202). Общая методика. К 0.01 моль (2.93 г) 2-хлор-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-она **326a** (см. выше) добавляли 2 мл ДМФА, 0.01 моль (1.01 г) триэтиламина и 0.01 моль соответствующего амина (HNRR¹, где при R=H: R¹=алкил, арил, аминоалкил, гидроксиалкил; при R=алкил: R¹=R или R¹=аминоалкил, гидроксиалкил; или R+R¹=(CH₂)₄₋₆,). Смесь нагревали до 100 °С, перемешивали до полной гомогенизации и выдерживали 10 мин при данной тмпературе. Затем реакционную массу разбавляли водой, сформировывшийся осадок отделяли, промывали водным спиртом, водой и сушили. Выходы производных **600** составляли от 60% до 90%.

2,9,10-Триметокси-6,7-дигидро-4H-пиримидо[6,1-*а***]изохинолин-4-он 601a (Схема 202). Общая методика. К 0.01 моль (2.93 г) 2-хлор-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4H-пиримидо[6,1***а***]изохинолин-4-она 326a** (см. выше) добавляли 25 мл метанола и 0.01 моль (1.38 г) поташа. Смесь перемешивали 30 мин при 65 °C до исчезновения исходного хлорпроизводного (ТСХ контроль). Затем реакционную массу разбавляли водным спиртом и выдерживали при 10 °C, сформировывшийся осадок отделяли, промывали водным спиртом, водой и сушили. Получали 2.72 г соединения **601a** в виде бесцветного кристаллического порошка с Тпл 288 °C (из спирта). Выход 91%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.94 т (2H, *J* 6.8 Гц, CH₂), 3.92 с (3H, OMe), 3.93 с (3H, OMe), 3.98 с (3H, OMe), 4.19 т (2H, *J* 6.8 Гц, NCH₂), 6.16 с (1H, =CH), 6.74 с (1H, ArH), 7.11 с (H, ArH), 11.08 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 62.02; H 5.50; N 9.63. C₁₅H₁₆N₂O₄. Вычислено %: С 62.49; H 5.59; N 9.72.

По аналогичной методике из хлорпроизводного **326а** и соответствующих спиртов (или фенолов) получали:

2-Бутокси-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н***-пиримидо[6,1-***а***]изохинолин-4-он 601b**. Тпл 241 °С (из спирта). Выход 83%.

2-Фенокси-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н***-пиримидо[6,1-***а***]изохинолин-4-он 601с. Тпл 299 °С (из спирта). Выход 80%.**

2-Аллилокси-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н***-пиримидо[6,1-***а***]изохинолин-4-он 601d**. Тпл 237 °С (из спирта). Выход 75%.

2-(2-Диэтиламиноэтокси)-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н*-пиримидо[6,1-*а*]изохинолин-4он 601е. Тпл 201 °С. Выход 69%.

2-(2-Метоксиэтилокси-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н*-пиримидо[6,1-*а*]изохинолин-4-он 601f. Тпл 244 °С (из спирта). Выход 72%.

2-Бензилокси-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н***-пиримидо[6,1-***а***]изохинолин-4-он 601g**. Тпл 275 °С (из CCl₄). Выход 75%.

2-(2-Пиперидин-1-илэтокси)-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н*-пиримидо[6,1-*а*]изохинолин-4-он 601h. Тпл 210 °С (из водного спирта). Выход 66%.

2-(Пиридин-2-илометокси)-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*Н*-пиримидо[6,1-*а*]изохинолин-4он 601i. Тпл 234 °C (из спирта). Выход 64%.

4,5-дигидро-7*Н*-тиено[2',3':3,4]пиридо[1,2-с]пиримидин-7-она 603a-c Производные (Схема 203). 2-Хлор-4,5-дигидро-7*H*-тиено[2',3':3,4]пиридо[1,2-*c*]пиримидин-7-он 603а. К 0.01 моль (2.38 г) 1-(2-тиофен-2-илэтил)барбитуровой кислоты 602 (Схема 203) приливали 5 мл хлорокиси фосфора и нагревали на кипящей водяной бане 1 ч. После этого реакционную массу охлаждали до 10 °C и выливали в 40 мл смеси вода-лед, контролируя температуру в пределах не выше 40 °C. Полученную суспензию охлаждали льдом и при перемешивании нейтрализовывали добавлением насыщенного водного раствора КОН до рН 7 при температуре не выше 50 °C. Выделившийся осадок отделяли и промывали водой. Сырой осадок растворяли в 20 мл хлороформа, сушили Na₂SO₄, фильтровали раствор и удаляли растворитель в вакууме. К остатку добавляли CCl₄ и гексан, кристаллизующийся осадок отделяли и сушиди при комнатной температуре. Получали 1.43 г соединения 603а в виде светло-желтого кристаллического порошка с Тпл 208-210 °С (из CCl₄). Выход 60%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.20 т (2H, J 7.0 Гц, CH₂), 4.37 т (2H, J 7.0 Гц, NCH₂), 6.52 с (1H, =CH), 7.25 д (1H, J 5.4 Гц, ArH), 7.31 д (H, J 5.4 Гц ArH). Найдено, %: С 50.61; Н 3.13; N 11.70. С10H7ClN2OS. Вычислено %: С 50.32; Н 2.96; N 11.74.

2-Гидрокси-4,5-дигидро-7*H***-тиено[2',3':3,4]пиридо[1,2-***с***]пиримидин-7-он 603b. К 0.01 моль (2.38 г) 1-(2-тиофен-2-илэтил)барбитуровой кислоты 602 (Схема 203) добавляли 5 мл хлорокиси фосфора и нагревали на кипящей водяной бане 1 ч. Реакционную массу выливали в 30 г толченого льда и полученную смесь выдерживали сутки при комнатной температуре. Выделившийся осадок отделяли и промывали водой. Сырой осадок растворяли в 30 мл водной щелочи, раствор отделяли от нерастворенных примесей и подкисляли AcOH. Выпавший осадок отделяли, промывали водой и сушили. Получали 1.45 г соединения 603а в виде бесцветного кристаллического порошка с Тпл 288 °C (из спирта). Выход 66%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) \delta, м.д.: 3.14 т (2H,** *J* **7.0 Гц, CH₂), 4.10 т (2H,** *J* **7.0 Гц, NCH₂), 5.91 с (1H, =CH), 7.35 д (1H,** *J* **5.4 Гц, ArH), 7.40 д (H,** *J* **5.4 Гц ArH). Найдено, %: С 54.50; Н 3.75; N 12.59. С₁₀H₈N₂O₂S. Вычислено %: С 54.53; Н 3.66; N 12.72.**

2-Метокси-4,5-дигидро-7*H***-тиено[2',3':3,4]пиридо[1,2-***c***]пиримидин-7-он 603с. К 0.01 моль (2.38 г) 1-(2-тиофен-2-илэтил)барбитуровой кислоты 602 (Схема 203) добавляли 5 мл хлорокиси фосфора и нагревали на кипящей водяной бане 1 ч. Реакционную массу выливали в 10 г толченого льда, к полученному раствору добавляли 30 мл метанола и нейтрализовывали раствор добавлением сухого Na₂CO₃. Выдерживали смесь 3 ч при комнатной температуре, разбавляли ее водой и экстрагировали двумя порциями по 20 мл хлороформа. Органический экстракт промывали водным раствором Na₂CO₃, затем водой, сушили Na₂SO₄, и удаляли растворитель в вакууме. К остатку добавляли гексан, кристаллизующийся осадок отделяли и сушили. Получали 1.64 г соединения 603с** в виде бесцветного кристаллического порошка с Тпл 212 °C (из спирта). Выход 70%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.14 т (2H, *J* 7.0 Гц, CH₂), 3.97 с (3H, OMe), 4.33 т (2H, *J* 7.0 Гц, NCH₂), 6.03 с (1H, =CH), 7.21 д (1H, *J* 5.4 Гц, ArH), 7.24 д (H, *J* 5.4 Гц ArH). Найдено, %: С 56.26; Н 4.38; N 11.80. C₁₁H₁₀N₂O₂S. Вычислено %: С 56.39; Н 4.30; N 11.96.

7-Гидрокси-2,3-дигидро-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 608а (Схема 205). Общая методика. Растворяли при нагревании 0.1 моль (14.2 г) 2-тиобарбитуровой кислоты 1h в 70 мл воды с добавлением 0.3 моль (12 г) гидроксида натрия. К раствору добавляли 70 мл спирта, затем 0.1 моль (18.8 г) дибромэтана и перемешивали при 70 °C 2 ч. После завершения реакции к раствору добавляли 50 мл воды, подкисляли соляной кислотой до pH 3 и выдерживали 6 ч при 10 °C. Выделившийся осадок фильтровали и промывали холодной водой. Для очистки сырой продукт растворяли в 100 мл воды с добавкой аммиака и высаживали уксусной кислотой. После сушки получали 8.84 г соединения 608а** в виде бесцветных кристаллов с Тпл 257 °C (с разл.). Выход 52%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ, м.д.: 3.57 т (2H, *J* 7.6 Гц, SCH₂), 4.40 т (2H, *J* 7.6 Гц, NCH₂), 5.09 с (1H, =CH), 11.10 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 42.27; Н 3.66; N 16.40. С₆H₆N₂O₂S. Вычислено %: С 42.34; Н 3.55; N 16.46.

По данной методике, из 5-алкил-2-тиобарбитуровых кислот получали соответствующие 6алкил-7-гидрокси-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-оны **608b-е** (Схема 205). Расшифровка разикалов и выходы производных **608b-е** приведены в таблице 43.

8-Гидрокси-3,4-дигидро-2*H***,6***H***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-он 609а (Схема 206). Получали из 2-тиобарбитуровой кислоты 1h и 1-хлор-3-бромпропана аналогично соединению 608а по вышеприведенной методике. Выход соединения 609а 59%, Тпл 260 °С (с разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 2.18 м (2H, CH₂), 3.19 т (2H,** *J* **7.0 Гц, SCH₂), 3.90 т (2H,** *J* **7.0 Гц, NCH₂), 5.08 с (1H, =CH), 11.06 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 45.59; Н 4.40; N 15.28. С₇H₈N₂O₂S. Вычислено %: С 45.64; H 4.38; N 15.21.**

7-Алкил-8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-оны 609b-е (Схема 206). Получали из соответствующих 5-алкил-2-тиобарбитуровых кислот и 1-хлор-3бромпропана аналогично соединению 608а по вышеприведенной методике. Расшифровка разикалов и выходы производных 609b-е приведены в таблице 43.

7-Циклогексил-3,8-дигидрокси-3,4-дигидро-2*Н***,6***Н***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-он 611а (Схема 206). Общая методика. Растворяли при нагревании 0.01 моль (2.26 г) 5-циклогексил-2-тиобарбитуровой кислоты в 15 мл воды с добавлением 0.02 моль (0.8 г) гидроксида натрия. К раствору добавляли 10 мл спирта, затем 0.01 моль (0.93 г) эпихлоргидрина и перемешивали при 60 °C 2 ч. После завершения реакции к раствору добавляли 25 мл воды, подкисляли соляной кислотой до рН 3 и выдерживали при комнатной температуре. Выделившийся осадок фильтровали и промывали холодной водой. Для очистки сырой продукт растворяли в 25 мл воды с добавкой аммиака и высаживали уксусной кислотой. После сушки получали 1.78 г соединения 611а в виде бесцветных кристаллов с Тпл 260 °C (с разл.). Выход 63%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ, м.д.: 1.25 м (3H, CH₂+C***H***H), 1.42 м (2H, CH₂), 1.65 м (1H, CH***H***), 1.74 м (2H, CH₂), 1.93 м (2H, CH₂), 2.70 м (1H, CH), 3.51 и 3.60 д.д+д.д (1H+1H, AB-система** *J***¹ 11.26 Гц, SCH₂), 3.55 и 3.69 уш.д+уш.д (1H+1H, AB-система** *J***¹ 10.5 Гц, NCH₂),** 4.84 м (1H, OCH), 4.95 уш.с (1H, OH), 10.65 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 55.11; Н 6.56; N 9.80. С₁₃H₁₈N₂O₃S. Вычислено %: С 55.30; Н 6.43; N 9.92.

7-Алкил-3,8-дигидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-оны 609b-е. Получали аналогично соединению 611а по вышеприведенной методике, из соответствующих 5-алкил-2-тиобарбитуровых кислот и эпихлоргидрина. (Схема 206). Расшифровка разикалов и выходы производных 609b-е приведены в таблице 43.

<u>9-Фенил-3,4,8,9-тетрагидро-2*H*,6*H*,7*H*-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-он</u>

<u>612а (Схема 206). Общая методика.</u> Растворяли 0.01 моль (2.60 г) 7-фенил-2-тиоксо-1,2,3,5, 6,7-гексагидро-4*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-она **537с** (см. выше, Эксп. Часть) в 30 мл водного спирта 50% с добавлением 0.2 моль (0.8 г) гидроксида натрия. К раствору добавляли 0.01 моль (1.57 г) 1-хлор-3-бромпропана и перемешивали при 60 °C 2 ч. После завершения реакции (ТСХ контроль) к раствору добавляли 30 мл воды и экстрагировали продукт двумя порциями по 20 мл хлороформа. Объединенные хлороформные экстракты промывали водой и упаривали в вакууме. Остаток обрабатывали горячим гексаном, полученный кристаллический продукт промывали гексаном и сушили. Получали 1.77 г соединения **612а** в виде бесцветных кристаллов с Тпл 204 °C (из CCl₄). Выход 59%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 1.99 м (1H, *CH*H), 2.25 м (3H, CH₂ + CH*H*), 2.60 м (2H, CH₂), 3.17 т (2H, *J* 7.5 Гц, SCH₂), 4.08 т (2H, *J* 7.6 Гц, NCH₂), 5.16 д.д (1H, *J*¹ 9.1 Гц, CH), 7.34 м (5H, 5 ArH). Найдено, %: C 63.71; H 5.50; N 9.32. C₁₆H₁₆N₂O₂S. Вычислено %: C 63.98; H 5.37; N 9.33. MS (eI, M⁺): m/z 300.1.

По аналогичной методике, из производного 537с и дибромпропана получен:

8-Фенил-2,3,7,8-тетрагидро-5*H***,6***H***-пирано[2,3-***d***][1,3]тиазоло[3,2-***a***]пиримидин-5-он 612b (см. Схема 206 и табл 43). Тпл 201 °С (из CCl₄).**

8-Хлор-3,4-дигидро-2*Н***,6***Н***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-он 613а (Схема 207). Общая методика. К 0.05 моль (9.20 г) 8-гидрокси-3,4-дигидро-2***H***,6***H***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-она 609а (см. выше, Эксп. Часть) приливали 40 мл хлорокиси фосфора и нагревали с обратным холодильником до полного растворения исходного вещества. После этого нагревали смесь еще 30 мин, охлаждали до 10 °C и выливали в 250 мл смеси вода-лед, контролируя температуру в пределах не выше 50 °C. Полученную смесь экстрагировали дважды по 40 мл хлороформа, органический слой промывали водой, водным раствором Na₂CO₃, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. К остатку добавляли гексан, кристаллизующийся осадок отделяли и сушили. Получали 8.02 г соединения 613а в виде бесцветных кристаллов с Тпл 98 °C (из гексана). Выход 79%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) \delta, м.д.: 2.25 м (2H, CH₂), 3.15 т (2H,** *J* **7.0 Гц, SCH₂), 4.03 т (2H,** *J* **7.0 Гц, NCH₂), 5.51 с (1H, =CH).**

7-Алкил-8-хлор-3,4-дигидро-2*H***,6***H***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-оны 613 (Схема 207). Получали аналогично соединению 613а по вышеприведенной методике, из соответствующих 7-алкил-8-гидрокси-3,4-дигидро-2***H***,6***H***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-онов 609 (см. выше, Эксп. Часть).**

<u>8-Метокси-3,4-дигидро-2*H***,6***H***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-он 614а (Схема 207). Общая методика.</mark> Растворяли 0.01 моль (2.03 г) хлорпроизводного 613а в 10 мл метанола, добавляли**</u>

0.01 моль (1.38 г) поташа и перемешивали смесь при кипении с обратным холодильником до полного исчезновения исходного вещества (ТСХ контроль). Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дважды по 20 мл хлороформа, органический слой промывали водой, водным раствором Na₂CO₃, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Остаток промывали горячим гексаном, кристаллический продукт отделяли и сушили. Получали 1.60 г соединения **614a** в виде бесцветных кристаллов с Тпл 154 °С (из спирта). Выход 80%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 2.22 м (2H, CH₂), 3.10 т (2H, *J* 7.0 Гц, SCH₂), 3.81 с (3H, OMe), 4.00 т (2H, *J* 7.0 Гц, NCH₂), 5.35 с (1H, =CH).

7-Гексил-8-метокси-3,4-дигидро-2*H***,6***H***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-он 614b (Схема 207 и табл. 44). Получали аналогично соединению 614a по вышеприведенной методике из 7-гексил-8-хлор-3,4-дигидро-2***H***,6***H***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-она 613b (R=** *н***-гексил). Тпл 196 °С (из спирта).**

8-Диэтиламино-3,4-дигидро-2*H***,6***H***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]тиазин-6-он 614а (Схема 207). Общая методика. К 0.01 моль (2.03 г) хлорпроизводного 613а добавляли 5 мл диэтиламина и нагревали с обратным холодильником до полного исчезновения исходного вещества (ТСХ контроль). Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дважды по 20 мл хлороформа, органический слой промывали водой, затем водным раствором HCl 3%, сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. Остаток обрабатывали горячим гексаном, кристаллический продукт отделяли и сушили. Получали 2.17 г соединения 614а в виде бесцветных кристаллов с Тпл 133 °С (из гексана). Выход 91%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) \delta, м.д.: 1.11 т (6H,** *J* **6.6 Гц, 2NCH₃), 2.19 м (2H, CH₂), 3.10 т (2H,** *J* **7.0 Гц, SCH₂), 3.37 уш.м (4H, 2 NCH₂), 4.00 т (2H,** *J* **7.0 Гц, NCH₂), 5.13 с (1H, =CH). Найдено, %: C 54.89; H 7.20 N 17.42. C₁₁H₁₇N₃OS. Вычислено %: C 55.20; H 7.16; N 17.56.**

7-Диалкиламино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-оны 614b-f (Схема 207). Получали аналогично соединению 614а по вышеприведенной методике, из соответствующих хлорпроизводных 613 и диалкиламинов. Расшифровка разикалов и выход производных 614b-f приведены в таблице 44.

Бис-(8-гидрокси-3,4-дигидро-2H,6H-пиримидо[2,1-b][1,3]тиазин-6-онил)фенилметан

<u>615а (Схема 208). Общая методика.</u> Нагревали 0.02 моль (3.68 г) 8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-она **609а** и 0.01 моль (1.04 г) бензальдегида в 30 мл спирта с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения выделившийся осадок фильтровали, промывали спиртом сушили. Получали 3.05 г соединения **615а** в виде бесцветных кристаллов с Тпл 270 °С (с разл.). Выход 67%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м.д.: 3.61 т (2H, *J* 7.6 Гц, SCH₂), 4.45 т (2H, *J* 7.6 Гц, NCH₂), 6.20 с (1H, =CH), 7.43 м (3H, 3 ArH), 7.68 м (2H, 2 ArH), 12.15 уш.с (2H, 2 OH).

Производные бис-(8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-онил)фенилметана 615с,е,g,h (Схема 208). Получали аналогично соединению 615а по вышеприведенной методике, из 8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-она соответствующих бензальдегидов. **Производные** бис-(7-гидрокси-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*а*]пиримидин-5-онил)фенилметан 615b,f (Схема 208). Получали аналогично соединению 615а по вышеприведенной методике, из 7-гидрокси-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*а*]пиримидин-5-она 608а и соответствующих бензальдегидов.

5-Фенил-2,3,9,10-тетрагидро-5*H***-окса-1,11-дитиа-4а,7а,12,14-тетраазадициклогекса-[h,i]антрацен-5,7-дион 616а (Схема 208). Общая методика.** К 1 ммоль (456 мг) бис-(8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-онил)фенилметана 615а приливали 10 мл трифторуксусного ангидрида и нагревали с обратным холодильником 2 ч. Затем отгоняли трифторуксусный ангидрид на водяной бане, а к остатку добавляли 20 мл воды. Твердый продукт отделяли, промывали водой, а затем выдерживали его 30 мин в водном растворе аммиака 5%. Нерастворенный осадок отфильтровывали, промывали аммиаком 5%, сушили и перекристаллизовывали из дихлорэтана. Получали 290 мг соединения 616а в виде бесцветных кристаллов с Тпл 315-316 °C. Выход 66%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 2.13-2.42 уш.м (4H, 2 CH₂), 3.20 м (4H, 2 SCH₂), 3.87 и 3.93 м+м (1H+1H, AB-система, NCH₂), 4.17 т (2H, *J* 7.1 Гц, NCH₂), 4.77 с (1H, CH), 7.12 м (1H, ArH), 7.21 м (2H, 2ArH), 7.29 д (2H, *J* 7.9 Гц, 2ArH). MS (eI, M⁺): m/z 438.1.

Производные 5-фенил-2,3,9,10-тетрагидро-5*H*-окса-1,11-дитиа-4а,7а,12,14-тетраазадициклогекса-[h,i]антрацен-5,7-диона 616с,е,g,h (Схема 208). Получали аналогично соединению 616а по вышеприведенной методике из соответствующих бмс-производных 615. Расшифровка разикалов и выход производных 616 приведены в таблице 45.

Производные 5-фенил-2,3,7,8-тетрагидро-5*H*-окса-1,9-дитиа-3а,6а,10,12-тетраазадициклопента-[h,i]антрацен-4,6-диона 616b,d,f (Схема 208). Получали аналогично соединению 616а по вышеприведенной методике из соответствующих бмс-производных 615. Расшифровка разикалов и выходы производных 616 приведены в таблице 45.

5(7-Гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-ил-7,8-диметокси-2,3дигидро-5*H*-10-окса-1-тиа-3а,11-диазадициклопента[b]антрацен-4-он 618 (Схема 209).

0.01 моль (1.70 г) 7-гидрокси-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-Растертую смесь а]пиримидин-5-она 608а с 0.007 моль (1.36 г) 2,4,5-триметоксибензальдегида нагревали на масляной бане при 150 °C. После гомогенизации смеси и прекращения вспенивания нагревали еще 30 мин, после чего охлаждали массу до комнатной температуры. Полученный плав измельчали и растворяли в 30 мл водного аммиаки 5%. Нерастворенную часть отбрасывали, а раствор промывали 20 мл эфира. Водный слой отделяли и подкисляли уксусной кислотой, выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой, водным спиртом и сушили. Получали 1.73 г соединения 618 в виде бесцветных кристаллов с Тпл 286 °С. Выход 71%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 3.47 уш.с (2H, SCH₂), 3.53 т (2H, *J*7.6 Гц, SCH₂), 3.64 с (3H, OMe), 3.74 с (3H, OMe), 4.24 т (2H, J 7.6 Гц, NCH₂), 4.32 т (2H, J 7.6 Гц, NCH₂), 5.21 уш.с (1H, CH), 6.28 с (1H, ArH), 6.68 с (1H, ArH), 11.42 уш.с (1H, OH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 29.6 (2С), 28.0 (уш.), 49.1, 56.2, 56.4, 95.3, 101.0, 111.2, 114.5, 144.2, 146.2, 148.8, 147.5, 160.3, 162.5, 162.7, 163.0, 165.2, 165.3. MS (eI, M⁺): m/z 486.1. Найдено, %: С 51.46; Н 3.79 N 11.36. С₂₁Н₁₈N₄O₆S₂. Вычислено %: С 51.84; Н 3.73; N 11.52.

Производные 2,3-дигидро[1]бензо-5*H***,6***H***-пирано[2,3-***d***][1,3]тиазоло[3,2-***a***]пиримидин-5,6диона 619а-f и 7-гидрокси-6-(2-гидроксибензил)-2,3-дигидро-5***H***-[1,3]тиазоло[3,2-***a***]пиримидин-5-она 620а-f (Схема 210 и Табл. 46). Общая методика. Смешивали 0.01 моль (1.70 г) 7-гидрокси-2,3-дигидро-5***H***-[1,3]тиазоло[3,2-***a***]пиримидин-5-она 608а (см. выше, Эксп. часть) с 0.012 моль соответствующего производного 2-гидроксибензальдегида (Схема 210). Смесь помещали на масляную баню и перемешивали при 120 °С до получения гомогенной массы, после чего повышали температуру до 160 °С и нагревали еще 20 мин. После охлаждения полученный плав, содержащий смесь производных 619 и 620, растирали и промывали эфиром. Затем к смеси добавляли 30 мл водного аммиаки 5% и перемешивали до образования однородной суспензии. Нерастворенный осадок производного 619 отфильтровывали, промывали водным аммиаком, затем водой, спиртом и сушили, а водно-аммиачный фильтрат подкисляли уксусной кислотой, выделяя осадок производного 620, который также промывали водой, водным спиртом и сушили. Выходы полученных соединений приведены в таблице 46, данные спектров ЯМР и элементного анализа соответствуют структурам. Полученные по данной методике производные 619 и 620 перечислены ниже.**

<u>– Тетрациклические производные 619a-f:</u>

2,3-Дигидро[1]бензо-5*H***,6***H***-пирано[2,3-***d***][1,3]тиазоло[3,2-***a***]пиримидин-5,6-дион 619а. Бц. крист. с Тпл 298 °С (из хлороформа). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 3.65 т (2H,** *J* **7.9 Гц, SCH₂), 4.50 (2H, NCH₂), 7.29 м (2H, 2ArH), 7.62 т (1H,** *J* **8.0 Гц, ArH), 8.24 д (1H,** *J* **8.0 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 272.0. Найдено, %: С 57.09; Н 3.88 N 10.42. С₁₃H₈N₂O₃S. Вычислено %: С 57.36; Н 2.96; N 10.29.**

7-Хлор-2,3-дигидро[1]бензо-5*H*,6*H*-пирано[2,3-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5,6-дион 619b. Бц. крист. с Тпл 303 °С (из CCl₄). MS (eI, M⁺): m/z (I,%): 306.0 (100), 308.0 (25). C₁₃H₇ClN₂O₃S.

7,9-Дихлор-2,3-дигидро[1]бензо-5*H***,6***H***-пирано[2,3**-*d*][**1,3**]тиазоло[**3,2**-*a*]пиримидин-5,6дион **619с.** Бц. крист. с Тпл 308 °С (из CCl₄). MS (eI, M⁺): m/z (I,%) 340.0 (100), 342.0 (50), 344.0 (25). C₁₃H₆Cl₂N₂O₃S.

7,9-Дибром-2,3-дигидро[1]бензо-5*H***,6***H***-пирано[2,3**-*d*][**1,3**]тиазоло[**3,2**-*a*]пиримидин-5,6дион **619d.** Бц. крист. с Тпл 310 °С (из CCl₄). MS (eI, M⁺): m/z (I,%) 427.9 (50), 429.9 (100), 431.9 (50). C₁₃H₆Br₂N₂O₃S.

7,9-Дийод-2,3-дигидро[1]бензо-5*H***,6***H***-пирано[2,3-***d***][1,3]тиазоло[3,2-***a***]пиримидин-5,6дион 619е. Бц. крист. с Тпл 300 °С (из CCl₄). MS (eI, M⁺): m/z (I,%) 524.1 (100). С₁₃H₆I₂N₂O₃S. 9-Метокси-2,3-дигидро[1]бензо-5***H***,6***H***-пирано[2,3-***d***][1,3]тиазоло[3,2-***a***]пиримидин-5,6дион 619f. Бц. крист. с Тпл 291 °С (из CHCl₃). MS (eI, M⁺): m/z 302.0. С₁₄H₁₀N₂O₄S.**

<u>– Бициклические тиазоло[3,2-а]пиримидины 620а-f:</u>

7-Гидрокси-6-(2-гидроксибензил)-2,3-дигидро-5*H***-[1,3**]тиазоло[**3,2**-*a*]пиримидин-5-он **620а.** Бц. крист. с Тпл 235 °С (с разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 3.56с (2H, CH₂), 3.57 т (2H, *J* 7.8 Гц, SCH₂), 4.39 (2H, *J* 7.8 Гц, NCH₂), 6.71 д (2H, *J* 8.0 Гц, ArH), 6.85 д.д (1H, *J* 8.0 Гц, ArH), 6.93 д.д (2H, *J* 8.0 Гц, ArH), 7.01 т (1H, *J* 8.0 Гц, ArH), 8.24 д (1H, *J* 8.0 Гц, ArH). 10.28 уш.с (1H, OH), 12.11 уш.с (1H, OH). MS (eI, M⁺): m/z 276.1. C₁₃H₁₂N₂O₃S. 7-Гидрокси-6-(2-гидрокси-5-хлорбензил)-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*а*]пиримидин-5он 620b. Бц. крист. с Тпл 245-247 °С (с разл.).

7-Гидрокси-6-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензил)-2,3-дигидро-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***a***]пиримидин-5-он 620с. Бц. крист. с Тпл 250 °С (с разл.). MS (еІ, М⁺): m/z (І,%) 344.0 (100), 346.0 (50), 348.0 (25). C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₃S.**

7-Гидрокси-6-(2-гидрокси-3,5-дибромбензил)-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он 620d. Бц. крист. с Тпл 250 °С (с разл.). MS (eI, M⁺): m/z (I,%) 431.0 (50), 433.0 (100), 435п0 (50). С₁₃H₁₀Br₂N₂O₃S.

<u>– Тетрациклические производные 619g-р</u>

Получали по аналогичной методике из 8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1*b*][1,3]тиазин-6-она **609а** (см. выше, Эксп. Часть) и соответствующих 2гидроксибензальдегидов, Схема 210 и Табл. 46:

8,10-Дихлор-3,4-дигидро[1]бензо-2*H***,6***H***,7***H***-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-***b***][1,3]-тиазин-6,7-дион 619g. Бц. крист. с Тпл 316 °С (из хлороформа). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-***d***₆) δ, м.д.: 2.28 м (2H, CH₂), 3.31 т (2H,** *J* **5.8 Гц, SCH₂), 4.06 (2H,** *J* **5.9 Гц, NCH₂), 7.90 д (1H,** *J* **2.5 Гц, ArH), 8.11 д (1H,** *J* **2.5 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z (I,%) 354.0 (100), 356.0 (50), 358.0 (25). C₁₄H₈Cl₂N₂O₃S.**

8-Хлор-3,4-дигидро[1]бензо-2*H***,6***H***,7***H***-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-***b***][1,3]-тиазин-6,7дион 619h. Бц. крист. с Тпл 306 °С (из хлороформа).**

8-Бром-3,4-дигидро[1]бензо-2*H***,6***H***,7***H***-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-***b***][1,3]-тиазин-6,7дион 619і. Бц. крист. с Тпл 319 °С (из хлороформа).**

3,4-Дигидро[1]бензо-2*H***,6***H***,7***H***-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-***b***][1,3]-тиазин-6,7-дион 619ј.** Бц. крист. с Тпл 299 °С (из хлороформа).

8,10-Дибром-3,4-дигидро[1]бензо-2*H*,6*H*,7*H*-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*b*][1,3]-тиазин-6,7-дион 619к. Бц. крист. с Тпл 342 °С (из хлороформа).

8,10-Дийод-3,4-дигидро[1]бензо-2*H*,6*H*,7*H*-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*b*][1,3]-тиазин-6,7-дион 619І. Бц. крист. с Тпл 305 °С.

8-Нитро-3,4-дигидро[1]бензо-2*H*,6*H*,7*H*-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*b*][1,3]-тиазин-6,7дион 619m. Светло-желтые кристаллы с Тпл 303 °С (из спирта).

10-Метокси-3,4-дигидро[1]бензо-2*H*,6*H*,7*H*-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*b*][1,3]-тиазин-6,7-дион 619п. Бц. крист.с Тпл 292 °С (из спирта).

10-Формил-3,4-дигидро[1]бензо-2*H*,6*H*,7*H*-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*b*][1,3]-тиазин-6,7-дион 6190. Бц. крист. с Тпл 287 °С (из спирта).

10-Бензилокси-3,4-дигидро[1]бензо-2*H*,6*H*,7*H*-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6,7-дион 619р. Бц. крист. с Тпл 290 °С (из спирта).

<u>– Бициклические пиримидо[2,1-b][1,3]тиазины 620g-n:</u>

7-(3,5-Дихлор-2-гидроксибензил)-8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H***,6***H***-пиримидо[2,1-***b***][1,3]-тиазин-6-он 620g.** Бц. крист. с Тпл 250 °С (с разл.). Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 2.28 м (2H, CH₂), 3.25 т (2H, *J* 5.8 Гц, SCH₂), 3.55 с (2H, CH₂), 4.01 (2H, *J* 5.9 Гц, NCH₂), 7.89 д (1H, J 2.5 Гц, ArH), 8.10 д (1H, J 2.5 Гц, ArH). 10.54 уш.с (1H, OH), 12.09 уш.с (1H, OH). MS (eI, M⁺): m/z (I,%) 358.0 (100), 360.0 (50), 362.0 (25). C₁₄H₈Cl₂N₂O₃S.

7-(5-Хлор-2-гидроксибензил)-8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-он 620h. Бц. крист. с Тпл 250 °С (с разл.).

7-(5-Бром-2-гидроксибензил)-8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-он 620i. Бц. крист. с Тпл 250 °С (с разл.).

7-(2-Гидроксибензил)-8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]-тиазин-6-он 620j. Бц. крист. с Тпл 250 °С (с разл.).

7-(3,5-Дибром-2-гидроксибензил)-8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-он 620к. Бц. крист. с Тпл 260 °С (с разл.).

7-(3,5-Дицод-2-гидроксибензил)-8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-он 6201. Светлые кристаллы с Тпл 240 °С (с разл.).

7-(5-Нитро-2-гидроксибензил)-8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-он 620m. Светло-желтые кристаллы с Тпл 240-244 °С (с разл.).

7-(5-Метокси-2-гидроксибензил)-8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-он 620п. Бц. крист. с Тпл 230-235 °С (с разл.).

2,3-Дигидро[2,1-b]нафто-5H,6H-пирано[2,3-d][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-5,6-дион 626a

<u>(Схема 212). Общая методика.</u> К смеси 0.01 моль (1.70 г) 7-гидрокси-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-она **608a** (см. выше, Эксп. часть) и 0.011 моль (1.90 г) 2гидрокси-1-нафтальдегида добавляли 10 мл бромбензола и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения к раствору добавляли несколько капель CCl₄ до начала кристаллизации и выдерживали сутки при комнатной температуре. Сформировавшийся осадок отфильтровывали, промывали спиртом, затем водным раствором диметиламина 5% и водой, после чего сврой продукт перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Получали 0.84 г соединения **626a** в виде светло-желтых кристаллов с Тпл 302 °C. Выход 25%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: 3.62 т (2H, *J*7.9 Гц, SCH₂), 4.67 (2H, NCH₂), 7.40 д (1H, *J* 8.6 Гц, ArH), 7.56 д.д (1H, *J* 8.6 Гц, ArH), 7.65 д.д (1H, *J* 8.6 Гц, ArH), 7.86 д (1H, *J* 8.6 Гц, ArH), 8.04 д (1H, *J* 8.6 Гц, ArH), 10.04 д (1H, *J* 8.6 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 322.0. Найдено, %: С 63.66; H 3.28 N 8.19. С₁₇Н₁₀N₂O₃S. Вычислено %: С 63.34; H 3.13; N 8.69.

По аналогичной методике, из 8-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-6-она **609а** получали:

3,4-Дигидро[2,1-*b***]нафто-2***H***,6***H***,7***H***-пирано[2',3':4,5]пиримидо[2,1-***b***][1,3]-тиазин-6,7-дион 626b. Бц. крист. с Тпл 324 °C. Выход 29%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.40 м (2H, CH₂), 3.29 т (2H,** *J* **5.7 Гц, SCH₂), 4.22 т (2H,** *J* **5.7 Гц, NCH₂), 7.33 д (1H,** *J* **8.6 Гц, ArH), 7.51 д.д (1H,** *J* **8.6 Гц, ArH), 7.64 д.д (1H,** *J* **8.6 Гц, ArH), 7.80 д (1H,** *J* **8.6 Гц, ArH), 7.96 д (1H,** *J* **8.6 Гц, ArH), 10.01 д (1H,** *J* **8.6 Гц, ArH). MS (eI, M⁺): m/z 336.1. Найдено, %: C 64.51; H 3.79 N 8.10. C₁₈H₁₀N₂O₃S. Вычислено %: C 64.27; H 3.60; N 8.33.**

7-Гидрокси-6-дифенилметил-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-3,5(2***H***)-дион 628а (Схема 206). Общая методика. Растворяли 0.01 моль (3.10 г) 5-дифенилметил-2-тиобарбитуровой**

кислоты **499а** (см. выше, Эксп. Часть) в 15 мл воды с добавлением 0.02 моль (0.8 г) гидроксида натрия. К полученному раствору добавляли 10 мл спирта, затем 0.01 моль (1.53 г) метилового эфира бромуксусной кислоты и перемешивали при 60 °C 2 ч. После завершения реакции к раствору добавляли 25 мл воды и подкисляли соляной кислотой до рН 3. Выделившийся осадок фильтровали и промывали водой. Для очистки сырой продукт растворяли в 30 мл воды с добавкой аммиака и высаживали уксусной кислотой. После сушки получали 2.10 г соединения **628а** в виде бесцветных кристаллов с Тпл 160 °C. Выход 60%. Спектр ¹Н ЯМР

(500 МГц, ДМСО-*d*₆) б, м.д.: 3.89 с (2H, SCH₂), 5.62 с (1H, CH), 7.08 м (2H, 2 ArH), 7.22 м

(8H, 8 ArH), 8.05 уш.с (1H, OH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 32.6, 44.8,

101.1, 126.2 (2С), 128.3 (4С), 129.1 (4С), 143.3, 159.1 (уш., С⁴ + С⁶), 165.2, 170.1. MS (eI, M⁺): m/z 350.1. Найдено, %: С 64.87; Н 4.14 N 8.12. С₁₉Н₁₄N₂O₃S. Вычислено %: С 65.13; Н 4.03; N 7.99.

По аналогичной методике из соответствующих 5-алкил-2-тиобарбитуровых кислот **610** и эфиров галогенуксусных кислот по Схеме 206 получали:

7-Гидрокси-6-бутил-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***a*]пиримидин-**3,5(2***H***)-дион 628b.** Тпл 151 °С. Выход 50%.

7-Гидрокси-6-бензил-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-3,5(2***H***)-дион 628с. Тпл 155 °С. Выход 57%.**

<u>Синтез 3-арилпроизводных 7-гидрокси-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-она 630 (Схема 214)</u>

2-Фенацилтио-6-гидрокси-4(3*H***)-пиримидин-4-он 629а (2-фенацилтиобарбитуровая кислота, Схема 214). Общая методика.** Растворяли при нагревании 0.1 моль (14.2 г) 2-тиобарбитуровой кислоты **1h** в 100 мл воды с добавкой 0.2 моль (8 г) NaOH. К раствору прибавляли 50 мл спирта и затем, при перемешивании 0.1 моль (15.4 г) α-хлорацетофенона. Перемешивали при 50 °C 2 ч, после чего охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли ее 100 мл воды и подкисляли добавлением конц. HCl. Выделившийся осадок отделяли и промывали водой. Для очистки сырой продукт растворяли в 250 мл воды с добавкой 20 мл аммиака и прозрачный раствор подкисляли уксусной кислотой, осадок соединения **523а**, промывали водой и сушили при 40 °C на воздухе. Получали 24.0 г соединения **629а** в виде бесцветных кристаллов, Тпл 240 °C (с разл). Выход 85%.

По аналогичной методике, из 2-тиобарбитуровых кислот (**1h**, **610**) и α-галогенацетофенонов, синтезировали другие производные **629** (см. Схема 214 и Табл. 47).

<u>3-Фенил-7-гидрокси-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*а*]пиримидин-5-он 630а. Общая методика. К 25 мл концентрированной серной кислоты при перемешивании, небольшими порциями добавляли 5 ммоль (2.62 г) 2-фенацилтио-6-гидрокси-4(3*H*)-пиримидин-4-она 629а и перемешивали при 20 °C до полного растворения исходного вещества, после чего оставляли раствор при комнатной температуре на сутки. Затем выливали реакционную смесь в 100 мл ледяной воды, полученный осадок отделяли и промывали водой. Для очистки сырой продукт растворяли в 60 мл водного аммиака 3%, раствор фильтровали и прозрачный фильтрат подкисляли уксусной кислотой, выделившийся осадок промывали водой и сушили при 40 °C на воздухе. Полу-</u>

чали 1.63 г соединения **630a** в виде бесцветного мелкокристаллического порошка с Тпл 203-204 °C. Выход 67%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 5.17 с (1H, =CH), 6.84 с (1H, SCH=), 7.34 м (5H, 5 ArH), 11.02 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 84.3, 108.7, 126.2, (2C), 128.3, 129.2 (2C), 134.7, 158.1, 165.5, 168.2, 169.5. MS (eI, M⁺): m/z 244.0. Найдено, %: С 58.82; Н 3.39 N 11.28. С₁₂Н₈N₂O₂S. Вычислено %: С 59.00; Н 3.30; N 11.47.

По аналогичной методике, из 2-фенацилтиозамещенных пиримидинов **629b-е** получали соответствующие производные **629b-е** (выходы указаны в табл. 47):

3-(4-Метилфенил)-7-гидрокси-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 630b. Тпл 199-202 ^оС. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 2.33 с (3H, CH₃), 5.21 с (1H, =CH), 7.12 с (1H, SCH=), 7.16 д (2H,** *J* **8.0 Гц, 2ArH), 7.24 д (2H,** *J* **8.0 Гц, 2ArH), 11.30 уш.с (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 258.0.**

3-(4-Хлорфенил)-7-гидрокси-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 630с и 3-(4нитрофенил)-7-гидрокси-5***H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 630d.** Спектры ¹Н ЯМР соединений 630с, d аналогичны спектрам производным 630а, b.

3,8-Дифенил--7,8-дигидро-5*H*,6*H*-пирано[2,3-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он 631 (Схема 214). К 20 мл серной кислоты 98% при перемешивании прибавляли небольшими порциями 5 ммоль (1.98 г) 6-гидрокси-2-[(2-оксо-2-фенилэтил)сульфанил]-5-[(2Е)-3-фенилпроп-2-ен-1-ил]пиримидин-4(3*H*)-она **629f** (полученного аналогично соединению **630a**, см. выше). Перемешивали при комнатной температуре до полного растворения исходного вещества. Темно-красный раствор выдерживали сутки при комнатной температуре и затем выливали в 100 г толченого льда. Образовавшийся осадок отделяли на фильтре, промывали водой до слабокислой реакции, после чего тщательно промывали водным аммиаком 5% и снова водой. Полученный продукт высушивали, растворяли в 20 мл хлороформа, нерастворенный остаток отбрасывали, а к раствору добавляли силикагель и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и кристаллизовали продукт добавлением CCl₄. После сушки получали 9.90 г соединения 631 в в виде бесцветного мелкокристаллического порошка с Тпл 206-207 °С (из СНСl₃.+ CCl₄). Выход 55%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.96 и 2.64 м+м (1H+1H, AB-сист, J¹ 17.6 Гц, CH₂), 2.26 и 2.80 д.д.д (1H+1H, AB-сист, J¹ 17.6 Гц, CH₂), 4.96 д.д. (1H, J¹ 11.0 Гц, CH), 6.54 с (1H, SCH=), 6.72 (2H, J¹ 7.6 Гц, 2ArH), 7.17 м (4H, 4ArH), 7.24 д.д (1H, J¹ 7.6 Гц, ArH), 7.32 д.д (2H, J¹ 7.6 Гц, 2ArH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 19.3, 28.6, 81.3, 97.3, 107.6, 125.5 (2С), 127.8 (2С), 128.1, 128.2 (2С), 129.1, 129.4 (2С), 131.6, 136.2, 137.6, 153.7, 162.5, 169.0. MS (eI, M⁺): m/z 360.1. Найдено, %: С 69.67; Н 4.70; N 7.44. C₂₁H₁₆N₂O₂S. Вычислено %: С 69.98; Н 4.47; N 7.77. MS (eI, M⁺): m/z 300.1.

<u>8а-Метокси-3-фенил-8,8а-дигидро-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5,7(6***H***)-дион <u>632а</u> (<u>Схема 215). Общая методика.</u> К 2.44 г (10 ммоль) 3-фенил-7-гидрокси-5***H***-[1,3]тиазоло[3,2***а***]пиримидин-5-она 630а** (см. выше) добавляли 20 мл метанола и нагревали с обратным холодильником до полного раствоения осадка. После этого раствор выдерживали при 10 °C 2 ч, промывали метанолом и сушили. Получали 2.30 г соединения **632а** в в виде бесцветных призматических кристаллов с Тпл 164-165 °C (из метанола). Выход 85%. Спектр ¹Н ЯМР (500</u> МГц, ДМСО-d₆) δ, м.д.: 3.66 с (2H, CH₂), 3.68 с (3H, OCH₃), 7.34 д.д (1H, *J* 7.8 Гц, ArH), 7.45 д.д (2H, *J* 7.8 Гц, 2ArH), 7.65 с (1H, SCH=), 7.79 д.д (2H, *J* 8.0 Гц, 2ArH), 12.50 уш.с (1H, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 42.5, 52.7, 108.8, 126.1 (2C), 128.3, 129.2 (2C), 134.6, 149.4, 158.0, 164.9, 169.0. MS (eI, M⁺): m/z 276.1. Найдено, %: С 56.42; H 4.45 N 10.06. С₁₃H₁₂N₂O₃S. Вычислено %: С 56.51; H 4.38; N 10.14.

По аналогичной методике из соединения **630a** и соответствующих спиртов, получали производные **632b-d**, см. Схему 215.

8а-(2-Гидроксиэтилокси)-3-фенил-8,8а-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-

<u>5,7(6H)-дион 632е (Схема 215). Общая методика.</u> К 2.44 г (0.01 ммоль) 3-фенил-7-гидрокси-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-она **630a** (см. выше) добавляли 6 мл (0.12 ммоль) этиленгликоля и нагревали при 100 °С до полного раствоения осадка. После этого к раствору добавляли 6 мл воды и выдерживали при 10 °С, сформировавшийся осадок отделяли, промывали холодной водой и сушили. Получали 1.94 г соединения **632е** в в виде бесцветных кристаллов с Тпл 152 °С. Выход 63%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м.д.: 3.59 с (2H, CH₂), 3.63 т (2H, *J* 5.0 Гц, ОСН₂), 4.14 т (2H, *J* 5.0 Гц, ОСН₂), 4.56 уш.с (1H, OH), 7.25 д.д (1H, *J* 8.0 Гц, ArH), 7.30 с (1H, SCH=), 7.36 д.д (2H, *J* 8.0 Гц, 2 ArH), 7.83 д (2H, *J* 8.0 Гц, 2 ArH), 12.88 уш.с (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 306.1. Найдено, %: С 54.53; H 4.76 N 9.01. С₁₄H₁₄N₂O₄S. Вычислено %: С 54.89; H 4.61; N 9.14.

По аналогичной методике по Схеме 215 получали:

8а-(2-Меркаптоэтилокси)-3-фенил-8,8а-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-

5,7(6*H***)-дион 632f.** (Из соединения 630а и 2-меркаптоэтанола). Бц. крист. с Тпл 155 °С. Выход 77%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.52 т (1H, *J* 8.2 Гц, SH), 2.79 м (2H, SCH₂), 3.57 с (2H, CH₂), 4.33 т (2H, *J* 6.8 Гц, OCH₂), 7.16 с (1H, SCH=), 7.32 д.д (1H, *J* 7.9 Гц, ArH), 7.41 д.д (2H, *J* 7.9 Гц, 2ArH), 7.88 д (2H, *J* 7.9 Гц, 2 ArH), 10.62 уш.с (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 322.0. C₁₄H₁₄N₂O₃S₂.

8а-(3-Диметиламинопропилокси)-3-фенил-8,8а-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-а]-

пиримидин-5,7(6*H***)-дион 632f.** (Из соединения 630a и 3-диметиламинопропанола). Бц. крист. с Тпл 142 °C. Выход 61%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.61 м (1H, CH₂), 2.77 с (6H, NMe₂), 3.23 т (2H, *J* 6.8 Гц, NCH₂), 3.60 с (2H, CH₂), 4.31 т (2H, *J* 6.8 Гц, OCH₂), 7.19 с (1H, SCH=), 7.33 д.д (1H, *J* 7.9 Гц, ArH), 7.43 д.д (2H, *J* 7.9 Гц, 2ArH), 7.86 д (2H, *J* 7.9 Гц, 2 ArH), 11.06 уш.с (1H, NH). MS (eI, M⁺): m/z 347.1. C₁₇H₂₁N₃O₂S.

7-Хлор-3-фенил-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 635а (Ar= Ph, Схема 216) Общая методика.</mark> К 0.05 моль (12.20 г) 3-фенил-7-гидрокси-5***H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-она 630а (см. выше, Эксп. Часть) приливали 40 мл хлорокиси фосфора и нагревали с обратным холодильником до полного растворения исходного вещества. После этого нагревали смесь еще 40 мин, охлаждали до 10 °C и выливали в 250 мл смеси вода-лед, контролируя температуру в пределах не выше 50 °C. Осадок продукта отделяли и промывали водой. Сырой осадок растворяли в 50 мл хлороформа, органический слой сушили Na₂SO₄ и удаляли растворитель в вакууме. К остатку добавляли гексан, кристаллизующийся осадок отделяли и сушили. По-**

лучали 10.1 г соединения **635а** в виде бесцветного мелкокристаллического порошка с Тпл 116 °C (из гексана). Выход 77%.

По аналогичной методике из соответствующих производных 630 получали:

7-Хлор-3-(4-метилфенил)-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 635b (Ar= 4-MeC₆H₄), выход 72%.**

7-Хлор-3-(4-хлорфенил)-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 635с (Ar= 4-ClC₆H₄), выход 76%.**

<u>7-Пиперидин-1-ил-3-фенил-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 636а. (Схема 216) Общая методика.</u> К 0.01 моль (2.62 г) хлорпроизводного 635а (см. ваше) добавляли 10 мл пиперидина и перемешивали при нагревании с обратным холодильником до исчезновения исходного вещества (ТСХ контроль). После этого упаривали смесь до объема 5 мл и добавляли к ней 20 мл воды. Осадок продукта отделяли, промывали водой, затем водным спиртом 40% и сушили. Получали 2.49 г соединения 636а в виде бесцветного мелкокристаллического порошка с Тпл 208 °С (из спирта). Выход 80%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 2.65 м (6H, 3CH₂), 3.61 м (4H, 2NCH₂), 5.26 с (1H, CH), 6.45 с (1H, SCH=), 7.43 м (1H, 5 ArH). Спектр ¹³С ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 24.6, 25.6 (2C), 48.9 (2C), 80.4, 106.0, 127.4 (2C), 128.5, 129.0 (2C), 132.4, 138.8, 160.5, 160.8, 163.8.MS (eI, M⁺): m/z 311.1. Найдено, %: С 65.49; H 5.56 N 13.33. C₁₇H₁₇N₃OS. Вычислено %: С 65.67; H 5.50; N 13.49.**

По аналогичной методике получали производные, перечисленные в табл. 48:

 7-Диэтиламино-3-(4-метилфенил)-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*а*]пиримидин-5-он
 636b.

 Тпл 176 °С (из спирта). Выход 79%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.19 т (6H, 2CH₃), 2.38 с (3H, 2CH₃), 3.46 уш. м (4H, 2NCH₂), 5.07 с (1H, CH), 6.34 с (1H, SCH=), 7.15 д. (2H, *J*7.9 Гц, 2ArH), 7.28 д (2H, *J*7.9 Гц, 2ArH).

7-(4-Морфолин-1-ил)-3-(4-метилфенил)-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 636с.** Тпл 221 °С (из спирта). Выход 75%. Спектральные ¹Н ЯМР характеристики аналогичны соединению **636b**.

7-(4-Этилпиперазин-1-ил)-3-(4-метилфенил)-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 636d. Тпл 196 °С (из спирта). Выход 79%. Спектральные ¹Н ЯМР характеристики аналогичны соединению 636b**.

 7-(Диметиламино-3-(4-хлорфенил)-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*а*]пиримидин-5-он
 636е.

 Тпл 220 °С (из спирта). Выход 67%. Спектр ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃ + ДМСО-d₆ 20%) δ,

 м.д.: 0.94 с (6H, 2NCH₃), 4.91 с (1H, CH), 6.36 с (1H, SCH=), 7.17 м (4H, 4ArH).

7-(Дибутиламино-3-(4-хлорфенил)-5*H*-[**1**,**3**]тиазоло[**3**,**2**-*a*]пиримидин-5-он **636f**. Тпл 199 °С (из спирта). Выход 73%. Спектральные ¹Н ЯМР характеристики аналогичны соединению **636e**.

 7-Пиперидин-1-ил-3-(4-хлорфенил)-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*а*]пиримидин-5-он
 636g.

 Тпл 224 °С (из спирта). Выход 81%. Спектральные ¹Н ЯМР характеристики аналогичны со-единению 636е.

7-(4-Этилпиперазин-1-ил)-3-(4-метилфенил)-5*H***-[1,3]тиазоло[3,2-***а***]пиримидин-5-он 636h. Тпл 202 °С (из спирта). Выход 75%. Спектральные ¹Н ЯМР характеристики аналогичны соединению 636е**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленного материала видно, насколько широкие возможности дает использование барбитуровых кислот в качестве «молекулярных платформ» в гетероциклическом синтезе. Эти реагенты удачно сочетают в себе доступность, многофункциональность и фармакофорность, позволяя достаточно простыми способами синтезировать большое разнообразие фармакологически привлекательных продуктов. По данным литературы, на основе барбитуровых кислот за всю историю синтезировано в общей сложности до 100 типов различных гетероциклов, а в нашей работе их получено еще больше, включая 35 принципиально новых гетероциклических систем. При этом очевидно, что дальнейшие исследования позволят существенно расширить список получаемых систем.

Приятно также отметить, что химия барбитуровых кислот продолжает преподносить сюрпризы. Свойства этих субстратов, сочетающих в себе структурные признаки СН-кислот, амидов, β-дикарбонильных соединений, не исчерпываются набором реакций, характерных для названных классов веществ. Существует расхожее мнение, что все реакции в органической химии уже обнаружены, и принципиально новые открытия могут быть сделаны лишь при использовании экзотических реагентов или экстраординарных условий. Однако, изучение простейших производных барбитуровой кислоты в настоящей работе привело к обнаружению совершенно необычных превращений. Например, новые реакции гидридного сдвига (Т-реакции), описанные в разделе 2.1, стали серьезной неожиданностью для теоретической органической химии. Благодаря аномальной активности барбитуровых кислот, Т-реакции из «химического курьеза» стали полноценным инструментом органического синтеза. В результате было сформировано новое фундаментальное синтетическое направление, открывающее доступ к широкому разнообразию новых гетероциклических систем хинолинового и бензопиранового ряда. Обнаружены и новые типы Т-реакций, например, в ряде случаев отрыв гидрид-иона от N-алкильной группы вместо циклизации приводит к деалкилированию (Схемы 135, 136, 139, 140). Совершенно иной тип Т-реакции наблюдается в условиях тандемной циклизации, протекающей при нагревании барбитуровых кислот с 3,4-167-169), 2дигидроизохинолинами (Схемы а В взаимодействия случае алкилтиобарбитуровых кислот с салициловыми альдегидами отмечается еще один новый тип Т-реакции (Схемы 186, 210, 211).

К новым реакциям следует отнести необычное по своему механизму алкилирование барбитуровых кислот алифатичесими ди- и триалкиламинами, протекающее с отщеплением *N*-алкильной группы (Схема 173), циклизацию 5-бензилиденбарбитуровых кислот под действием ацетангидрида (Схема 181) и ряд других реакций, обнаруженных в ходе наших исследований. Помимо новых реакций, серьезный теоретический интерес вызывает обнаружение у производных этого класса необычных внутри- и межмолекулярных эффектов, в частности, СН-*π* контактов и дальних стекинговых взаимодействий, которые в ряде случаев оказывают значительное влияние на скорость и стереохимию протекающих процессов. Как пример важности таких эффектов, можно отметить различия стереохимического результата Т-реакций в растворах и твердой фазе, на основе чего был разработан метод стереоселективного проведения Т-реакций в гетерофазных условиях

Обнаружены интересные возможности применения барбитуровых кислот в химии природных веществ. Так, например, нами синтезированы аналоги соединений флавинового ряда (Схемы 196-199), оксадеазафлавины (Схемы 185-189), азаканнабиноиды (Схемы 190 и 191), азафлавоноиды (Схема 183), производные алкалоидов спартеиновой группы (Схемы 154-159). Также, использование барбитуровых кислот позволило осуществить оригинальные модификации алкалоидов (цитизина, анабазина, сальсолидина, котарнина, анагирина), альдегидов (пиридоксаля и опиановой кислоты) (см. разделы 2.1.4, 2.1.5, 2.2.1.4 и 2.2.1.5).

Ряд синтезированных в работе продуктов обладает перспективными фармакологическими свойствами. В частности, нами были получены новые противовоспалительные, антимикробные, противотуберкулезные и противовирусные агенты. Обнаружены также вещества с антигипоксантными, антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, потенциальные адаптогены и иммуностимуляторы. У нескольких производных выявлена уникальная активность, например, соединение под шифром VK-165 оказалось активным ингибитором интегразы ВИЧ, а производные 2-тиовиолуровой кислоты проявили высокую защитную эффективность при токсическом отеке легкого. По результатам биологических исследований получено 9 патентов. Однако подавляющее большинство синтезированных в работе соединений не тестировалось и их биологические свойства пока не известны, хотя по результатам теоретического прогнозирования они также представляют несомненный интерес.

Ниже перечислены основные результаты, полученые в настоящей работе.

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. Предложен общий подход, позволяющий 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 оригинальные 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 (Т2реакция), 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 ацетангидрида;

- 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 биологических исследований зарегистрировано 12 патентов.

И в завершение настоящей работы хочется еще раз отметить, что судя по всему, химия барбитуровых кислот, насчитывающая более 150 лет, далеко не исчерпана, а напротив, вступает в новый этап своего развития, на котором можно ожидать многих интересных и важных в практическом отношении открытий.

б.ц.	бесцветный
ДА (DA)	дианион
ДКС	дикарбонильные соединения
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА (DMF)	диметилформамид
ИК	инфракрасный
ИЦР	ион-циклотронный резонанс
кр.	кристаллы
М.	мультиплет
MA (MA)	моноанион
Me	метил
MC	масс-спектрометрия
MC-BP	
(HRMS)	масс-спектрометрия высокого разрешения
PCA	рентгеноструктурный анализ
С.	синглет
СΦ	спектрофотометрия
Т	триплет
Тпл	температура плавления
TCX	тонкослойная хроматография
уш.	уширенный
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
COSY	correlation spectroscopy
ESI	electrospray ionisation
nOe	nuclear Overhauser effect

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. von Baeyer, A. Untersuchungen über die Harnsäuregruppe / A. von Baeyer // Ann. Chem. Pharm. - 1864. - Bd. 2. - № 130. - S. 9-50.

2. Левина, Р. Я. Успехи химии барбитуровых кислот / Р. Я. Левина, Ф. К. Величко // Усп. химии. - 1960. – Т. 29. - № 29. - С. 929-971.

3. Bobranski, B. Progress in chemistry of barbituric acid / B. Bobranski // Wiadomości Chemiczne. - 1977. - V. 31. - P. 231-278.

4. Bojarski, J. T. Recent Progress in Barbituric Acid Chemistry / J. T. Bojarski, J. L. Mokrosz, A. J. Barton, M. N. Paluchowska // Adv. in Heterocycl. Chem. (Ed. by Katritzky A.R.) - 1985. - V. 38. - P. 229-297.

5. Москвин, А. А. Конденсация гидроксипиримидинов с карбонильными соединениями. 1. Барбитуровые кислоты / А. А. Москвин, Н. Р. Резникова, Б. А. Ивин // Ж.Ор.Х. - 2002. - Т. 38. - № 4. - С. 487-498.

6. Brown, D. J. The Pyrimidines / D. J. Brown ; Suppl. 2. - NY-London, 1985, - 546 p.

7. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : 15-е изд. / М. Д. Машковский. – Москва : Новая волна, 2006. - 1206 с.

8. Гладких, В. Д. Токсикология блокаторов ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов нейрональных мембран / В. Д. Гладких, А. И. Елькин, В. Б. Назаров. - Санкт-Петербург : ВУРХБЗ, 2004. - 251 с.

9. Negver, M. Organic-chemical drug and their synonyms / M. Negver ; Academic-verlag. - Berlin, 1987. - V. 1-3.

10. Biswas, C. Antibacterial effect of barbituric acid and related derivatives / C. Biswas // J. Dissert. Abstr. - 1964. - V. 24(9). - P. 3501.

11. Patent WO 96/40856 US, PCT /US96/07737. Toilet bowl cleaners containing urease inhibitors : 19.12.1996 : Na H. C., Howard-Nordan K. S., Bush R. D.

12. Бурбелло, А. Т. Производные барбитуровой кислоты – новый класс соединений для профилактики и лечения отравлений нитросоединениями : специальность 05.26.06 «Химическая, биологическая и бактериологическая безопасность» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Бурбелло Александра Тимофеевна : Санкт-Петербургский государственный санитарно-гигиенический медицинский институт. – Санкт-Петербург, 1992. - 44 с.

13. Moskvin, A. V. Azoles and azines. CV. 5,5'-Arylmethylenebis(2-thiobarbituric) acids and their pyridinium salts / A. V. Moskvin, I. I. Polkovnikova, B. A. Ivin // Russ. J. of Gen. Chem. - 1998. - V. 68(5). - P. 801-805.

14. Ляхович, В. В. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков / В. В. Ляхович, И. Б. Цирлов - Новосибирск : Наука, 1981. - 242 с.

15. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : Медицина, 2005. С. 41–47.

16. Пальчикова, Н. А. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета / Н. А. Пальчикова, Н. В. Кузнецова, О. И. Кузьминова // Сибирский научный медицинский журнал. - 2013. - № 33(6). - С. 18-24.

17. Hayaishi, O. Metabolism of cytosine, thymine, uracil, and barbituric acid by bacterial enzymes / O. Hayaishi, A. Kornberg // J. Biol. Chem. - 1952. - V. 197(2). - P. 717-732.

18. Hayaishi, O. Enzymatic formation of barbituric acid from uracil and of 5-methylbarbituric acid from thymine / O. Hayaishi, A. Kornberg // JACS. - 1951. - V. 73(6). - P. 2975-2976.

19. Лунт, Е. Пурины и их аналоги / Е. Лунт // Общая органическая химия / Под редакцией Д. Бартона, У. Д. Оллиса. - М: Химия, 1985. - Т. 8, - С. 633.

20. Maitra, S. Seasonal Variation of Phyto-Constituents of Tea Leaves Affects Antiproliferative Potential / S. Maitra, A. De, B. Das, S. N. Roy, R. Chakraborty, A. Samanta, S. Bhattacharya // J. Am. Coll. Nutr. - 2019. - V. 38. - P. 415-423.

21. Dolak, L. Microbial formation of 4-thiouracil / L. Dolak, W. T. Sokolski, S. Mizsak, D. W. Stroman, O. K. Sebek // Antimicrob Agents Chemother. - 1977. - V. 11(3). - P. 569-570.

Xu, X.H. 5-Fluorouracil derivatives from the sponge *Phakellia fusca* / X. H. Xu, G. M. Yao, Y. M. Li, J. H. Lu, C. J. Lin, X. Wang, C. H. Kong // J. Nat Prod. 2003. - V. 66(2). - P. 285-288.

Dalluge, J. J. Posttranscriptional modification of tRNA in psychrophilic bacteria / J. J. Dalluge,
 T. Hamamoto, K. Horikoshi, R. Y. Morita, K. O. Stetter, J. A. McCloskey // J. Bacteriol. - 1997. - V.
 179(6). - P. 1918-1923.

24. Pereira, F. Computational Methodologies in the Exploration of Marine Natural Product Leads / F. Pereira, J. Aires-de-Sousa // Mar. Drugs. - 2018. V. 16(7). - P. 236.

25. Peyroux, J. Plantago arenaria Waldst. and Kit. Isolation of narcotine and of a new alkaloid: arenaine / J. Peyroux, M. H. Mehri, M. Plat, P. Rossignol, G. Valette // Ann Pharm Fr. 1972. - V. 30(1). - P. 51-54.

26. Brown, D. J. The Chemistry of heterocyclic compounds. A series of monographs / D. J. Brown
// Fused Purimiines. Part 3: Pteridines. - Ed. by Taylor E.C. Copyright by Wiley&Sons. - 1988. - V.
24. - P. 252-291.

27. Hatsu, M. The structure of pyrizinostatin / M. Hatsu, H. Naganawa, T. Aoyagi, T. Takeuchi, Y. Kodama // J. Antibiot (Tokyo). - 1992. - V. 45. - P.1961-1962.

28. Гудевская, А. В. Синтез гетероконденсированных птеридинов / А. В. Гудевская, Ф. Ф. Пожарский // Усп. Химии. - 2011. - № 80(6). - С. 523-557.

29. Ronzon, Q. Total Synthesis of (+)-Cinereain and (-)-Janoxepin through a Fragment Coupling Retro-Claisen Rearrangement Cascade / Q. Ronzon, W. Zhang, T. Charote, N. Casaretto, G. Frison, Nay B. // Angew Chem. Int. Ed. Engl. - 2022. - V. 61. :e202212855. doi: 10.1002/anie.202212855.

30. Семенов, А. А. Основы химии природных соединений. В 2-х т. / А. А. Семенов, В. Г. Карцев. – Москва : Научное партнерство, МБФНП, 2009. - Т. 2. - 424 с.

31. Слесарев, В. И. Алкилирование и прототропные превращения полифункциональных оксипиримидинов : специальность 02.00.03 «Органическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук / Слесарев Валерий Иварович; Санкт-Петербургская государственная медицинская академия. - Санкт-Петербург, 1992. - 352 с. 32. Graven, B. M. The crystal structure of ammonium barbiturate / B. M. Graven // Acta Cryst. 1964. - V. 17(3). - P. 282-286.

33. Слесарев, В. И. Исследования в ряду пиримидинов. VIII. Прототропная структура и строение заряженных форм баобитуровой кислоты, ее алкил и галогенпроизводных / В. И. Слесарев, Б. А. Ивин, Н. А. Сморыго, И. Ю. Церетели, Е. Г. Сочилин // Ж.Ор.Х. - 1970. - Т. 6(6). - С. 1313-1326.

34. Slesarev, V. I. Transformations and reactivity of polyfunctional hydroxypyrimidines: II. Solvent effect on the state of the keto-enol equilibrium of barbituric acid / V. I. Slesarev, A. S. Popov // Russ. J. Gen. Chem. - 2000. - V. 70(4). - P. 615-622.

35. Пожарский, А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов / А. Ф. Пожарский. – Москва : Химия, 1985. - 180 с.

36. Slesarev, V. I. Tautomeric transformations and reactivity of polyfunctional hydroxypyrimidines:

I. Thermodinamic and activation characteristics of prototropy of unsubstituted barbituric acid / V. I. Slesarev, A. S. Popov // Russ. J. Gen. Chem. - 1999. - V. 69(6). - P. 986-999.

37. Tate, J. V. Preparation of 5-Substituted Benzylbarbituric Acids and Investigation of Effect of the Benzyl and Substituted Benzyl Groups on the Acidity of Barbituric Acids / J. V. Tate, W. N. Tinnerman, V. Jurevies // J. Het. Chem. - 1986. - V. 23(1). - P. 9-11.

38. Строение и таутомерные превращения β-дикарбонильных соединений / О. Я. Нейланд, Я. П. Страдынь, Э. А. Силиньш [и др.] - Рига : Зинатне, 1977. - 448 с.

39. Реутов, О. А. СН-Кислоты / О. А. Реутов, И. П. Белецкая, К. Н. Бутин - Москва : Наука, 1980. - 245 с.

40. Biggs, A. I. Termodinamical Ionization Constants of Barbituric Acids and some of its Derivatives / A. I. Biggs // J. Chem. Soc. 1956. - V. 7. - P. 2485-2488.

41. Buckingham, D. A. Barbarbituric Acids as carbon acids. Acidity Relationships and ¹H, ²H-Transfer in 1,3-Dimethyl-5-*tert*-buthyl- and 5-*tert*-buthyl-barbituric Acids / D. A. Buckingham, C. A. Clark, R. H. McKeown, O. Wong // JACS. 1987. - V. 109. - P. 466-476.

42. Слесарев, В. И. Исследования в ряду пиримидинов. IX. Синтез и строение некоторых Nметилпроизводных урамила / В. И. Слесарев, Б. А. Ивин, Н. А. Сморыго, Х. Л. Александр-Муравич, Е. Г. Сочилин // Ж.Ор.Х. - 1970. - Т. 6(6). - С. 1323-1326.

43. Ивин, Б. А. Исследования в ряду пиримидинов. Х. Строение 5-аминобарбитуровых кислот / Б. А. Ивин, В. И. Слесарев, Н. А. Сморыго, Е. Г. Сочилин // Ж.Ор.Х. - 1970. - 6(6). - С. 1326-1332.

44. Ивин, Б. А. Исследования в ряду пиримидинов. XII. Синтез диалкилсульфонилбарбитуратов / Б. А. Ивин, В. И. Слесарев, М. В. Зубковский, Е. Г. Сочилин // Ж.Ор.Х. - 1973. - Т. 9(10). - С. 2199-2001.

45. Prasad, L. 1,3-Dimethyl-5-(3-methyl-1-benzimidazolio)-4-barbiturate monohydrate, C₁₄H₁₄N₄O₃H₂O / L. Prasad, M. R. Taylor // Acta Crystallogr., Sect. C. - 1983. - V. 39. - P. 1686-1688.
46. Millan, M. Structure of 5-(p-n-Glucopyranosyl)barbituric Acid Trihydrat / M. Millan, C. F. Conde, A. Conde // Acta Crystallogr., Sect. C. 1987. - V. 43. - P. 1138-1142.
47. Jovanovic, M. V. Substituent Effect and Solvent Effect on Tautomeric Equilibria of Barbituric Acids and Isoterically Related Compounds / M. V. Jovanovic, E. R. Biehl // J. Het. Chem. 1987. - V. 24(1). - P. 191-204.

48. Haslinger, E. ¹⁵NMR-Studies on the Neutralization Reaction of Arylidene Dimethyl Barbituric Acids. Organic Lewis Acids / E. Haslinger, M. Reithmaier, W. Robien, P. Wolschann // Monatsh. Chem. 1984. - V. 115. - P. 375-381.

49. Bednar, R. NMR-Spektren einiger Benzylidenbarbitursäurederivate / R. Bednar, E. Haslunger, U. Hezzig, O. E. Polansky, P. Wolschann // Monatsh. Chem. - 1976. - V. 107. - P. 1115-1125.

50. Eigen, M. Eine kinetische Methode zur Untersuchung shneller prototroper Tautomerisierungsreactionen / M. Eigen, G. Ilgenfritz, W. Kruse // Chem. Ber. - 1965. - Bd. 98(5). - S. 1623-1638.

51. Краснов, К. А. Алкилирование барбитуровой кислоты и ее производных: специальность 02.00.03 «Органическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Краснов Константин Андреевич; Ленинградский технологический институт. - Ленинград, 1990. - 212 с.

52. Краснов, К. А. Алкилирование 1,3-диметилбарбитуровой кислоты иодистыми алкилами / К. А. Краснов, В. И. Слесарев, З. Л. Артемьева // Ж.Ор.Х. - 1989. - Т. 25. - № 7. - С. 1553-1557.

53. Реутов, О. А. Успехи химии амбидентных енолят- и фенолят ионов / О. А. Реутов, А. Л. Курц // Усп. Хим. - 1977. - Т. 11. - С. 1964-1994.

54. Капустина, Г. В. Изучение реакционной способности 2-тиобарбитуровой кислоты и ее производных в реакциях алкилирования и ацилирования : специальность 02.00.03 «Органическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Капустина Галина Владимировна; Ленинградский технологический институт. - Ленинград, 1990. - 22 с.

55. Herzig, J. Uber die Eiwirkung von Diazomethane auf Ureide und Harnsaure / J. Herzig // Hoppe-Seyler's Zeitschrrift fur Phiziologische Chemie. - 1921. - Bd. 117(1). - S. 13-27.

56. Краснов, К. А. Особенности метилирования солей барбитуровой кислоты и ее алкилпроизводных диметилсульфатом / К. А. Краснов, В. И. Слесарев // Ж.Ор.Х. - 1994. - Т. 33. - № 4. -С. 601-606.

57. Краснов, К. А. Изучение взаимодействиябарбитуровой кислоты с диазометаном в простых эфирах / К. А. Краснов, В. И. Слесарева, Е. П. Студенцов, В. И. Слесарев // Ж.Ор.Х. 1987. - Т. 23. - № 9. - С. 1995-2000.

58. Краснов, К. А. Влияние сольватации на реакции метилирования барбитуровой кислоты и ее производных диазометаном / К. А. Краснов, А. П. Захаров, В. И. Слесарев, Э. Г. Григорьева // ХГС. - 1988. - № 11. - С. 1523-1526.

59. Whitehead, C. V. Reaction of Pyrimidines with Diarylmethylcations / C. V. Whitehead, C. A. Whitesitt, A. R. Tompson // J. Org. Chem. - 1974. - V. 39(5). - P. 587-591.

60. Maynert, E. W. 5-Ethyl-5-(3'-hydroxy-1'-methylbutyl) barbituric acids as metabolites of pentobarbital / E. W. Maynert, J. M. Dawson // J. Biol. Chem. - 1952. - V. 195. - P. 389-395.

61. Stankevicz, Z. K. O-Methylation of barbituric acids / Z. K. Stankevicz, B. Bobranski // Farmaco Ed. Sci. - 1973. - V. 33(10). - P. 740-742.

62. Суворов, Н. Н. Алкилирование барбитуровых кислот основаниями Манниха / Н. Н. Суворов, В. С. Вележева, В. В. Вампилова, Е. Н. Гордеев // ХГС. - 1974. - Т. 4. - С. 515-518.

63. Kamlet, M. J. Michael reaction nonalkaly madia. I. Syntesis of 5-(2-nitro-1-aryllethyl)barbituric acids / M. J. Kamlet // J.A.C.S. - 1955. - V. 77(18). - P. 4896-4898.

64. Shapiro, S. L. Pyridilehylbarbituric acids / S. L. Shapiro, V. Bandurco, L. Freedman // J. Org. Chem. - 1962. - V. 27(1). - P. 174-178.

65. Sans, G. R. Historical aspects and applications of barbituric acid derivatives / G. R. Sans, G. M. Chozas // Pharmazie. 1988. - V. 43. - P. 827-829.

66. Pendergast, W. Purine studies. IX. Nucleophilic addition of barbituric acids to purines / W. Pendergast // J. Chem Soc. Perkin 1. - 1973. - V. 22. - P. 2759-2763. doi: 10.1039/p19730002759.

67. Clark-Lewis, J. W. 5-Aminomethylen-1,3-dimethylbarbituric acids / J. W. Clark-Lewis, M. J. Tompson // J. Chem. Soc. - 1959. - V. 7 - P. 2401-2408.

68. Mukhopadhyaya, J. K. Cyano-, Nitro-, and Alkohycarbonyl-Activated Observable stable Enols of Carboxylic Acid Amides / J. K. Mukhopadhyaya, S. Sklenak, Z. Rappoport // J. Org. Chem. - 2000. - V. 65(21). - P. 6856-6867.

69. Decloco, L. The synthesis of Pyrimidinylisothiazolones. The effect of temperatures on the addition of aryl amines to functionalizated pyrimidines / L. Decloco, D. Nelson // Tetr. Lett. - 1993. - V. 34. - P. 8213-8216.

70. Langlet, A. Synthesis and reactions of 5,5-dinitrobarbituric acid / A. Langlet, N. V. Latypov, U.
W. Patrick, G. J. Bergman // Tetr. Lett. - 2000. - V. 41(12). - P. 2011-2013.

71. Pfleiderer, W. Pyrimidin Series. XV. Reaction der 1,3-Dimethyl-6-Clorouracil / W. Pfleiderer, K.
H. Schundehutte // Lieb. Annalen. - 1958. - Bd. 612. - S. 158-163.

72. Немец, В. Г. Исследования в ряду пиримидинов. VI. Некоторые фторзамещенные оксопиримидины / В. Г. Немец, Б. А. Ивин, В. И. Слесарев // ЖОХ. - 1965. - Т. 35(8). - С. 1429-1433.

73. Rio, G. Triphenyl-2,5,5-imidazolinone-4 – novella synthese-etude sur sa formation dans lancienne synthese par le benzile et la benzamidine / G. Rio, A. Ranjon // Bulletin de la societe de France. 1958. - N_{2} 4. - P. 543-551.

74. Stanfield, J. A. Spiroaminobarbituric Acids / J. A. Stanfield, P. M. Daugherty // JACS. - 1959. - V. 81(19). - P. 5167- 5171.

75. Grigg, R. Catalytic synthesis of substituted cyclopentenes / R. Grigg, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu // J. Chem. Soc.(Chem. Comm.). - 1979. - P. 669-670.

76. Mori, K. Expeditious construction of a carbobicyclic skeleton via sp3-C-H functionalization: hydride shift from an aliphatic tertiary position in an internal redox process / K. Mori, S. Sueoka, T. Akiyama // JACS. - 2011. - V. 133(8). - P. 2424-2426.

77. Chande, M. S. Investigation on the Reaction of 4-anilino-5-mercspto-3-striazoles with pyrazolines And Barbituric Acids / M. S. Chande, J. D. Bhandari, V. R. Joshi // Ind. J. Chem. - 1993. - V. 32B. - P. 1218 -1228.

78. Bednar, R. NMR-Spektren einiger Benzylidenbarbitursäurederivate / R. Bednar, E. Haslunger, U. Hezzig, O. E. Polansky, P. Wolschann // Monatsh. Chem. - 1976. - V. 107. - P. 1115-1125.

79. Arndt, A. Synthesen mit Diazomethan, VI: Über die Reaktion von Ketonen und Aldehyden mit Diazomethan / A. Arndt, B. Eistert, W. Ender // Chem. Ber. - 1929. - Bd. 62. - P. 44-51.

80. Сухотин, А. В. Реакция 1,3-диполярного присоединения илидов азотистых оснований к олефинам: специальность 02.00.03 «Органическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Сухотин Алексей Вадимович. -Нижний Новгород, 2007. - 24 с.

Вдовина, С. В. Новые возможности классической реакции Биджинелли / С. В. Вдовина, В.
 А. Мамедов // Усп. Химии. - 2008. - Т. 7(12). - С. 1091-1128.

82. Bhuyan, D. Microwave-assisted efficient synthesis of spiroquinoline derivatives via catalyst and solvent-free aza-Diels-Alder reaction / D. Bhuyan, R. Sarma, D. Prajapati // Tetr. Lett. - 2012. - V. 53(47). - P. 6460-6463.

82a. Shaabani, A. Microwave-assisted efficient synthesis of spiro-fused heterocycles under solvent-free conditions / A. Shaabani, A. Bazgir // Tetr. Lett. - 2004. - V. 45(12). - P. 2575-2577.

83. Hiang-Shan, W. Unexpected Spiro-benzoquinolines in the Reaction of N-(Arylidene)naphtalen-2-amine, Araldehyde, and 1,3-Dimethylbarbituric Acid in Water / W. Hiang-Shan, Z. Mei-Mei, J. Y. Chang-Cheng, T. Shu-Jiang // Chem. Lett. 2007. V. Hong, _ _ 36(3). DOI: 10.1002/chin.200732165

84. Wang, C. C. Synthesis of spirobarbiturate-pyrrolidinones *via* a domino aza-Michael/S_N2 cyclization of barbiturate-derived alkenes with *N*-alkoxy α -haloamides / C. C. Wang, J. Zhou, Z.-W. Ma, X.-P. Chen, Y.-J. Chen // Organic & Biomolecular Chemistry. - 2019. - V. 17(41). - P. 9200-9208.

85. Teimouri, M. B. Facile construction of oxospirotricyclic furopyrimidines via a tandem carbonhydrogen bond oxidation in water / M. B. Teimouri, P. Akbari-Moghaddam // J. of Chemical Research. - 2016. - V. 40(4). - P. 196-198.

Ryabukhin, S. V. Combinatorial Knoevenagel Reactions / S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, D. M.
 Volochnyuk, S. E. Pipko, A. N. Shivanyuk, A. A. Tolmachev // J. of Combinatorial Chemistry.
 2007. - V. 9(6). - P. 1073-1078.

87. Jursic, B. S. Preparation of Nitrogen Heterocycles of Spiro[Furo[2,3-d]-pyrimidine]-pyrimidine / B. S. Jursic, E. D. Stevens // Synth. Commun. - 2004. - V. 34. - P. 3915-3923.

88. Vereshchagin, A. N. Electrocatalytic and chemical assembling of N,N'-dialkylbarbituric acids and aldehydes: efficient cascade approach to the spiro-[furo[2,3-d]pyrimidine-6,5'-pyrimidine]-2,2',4,4',6'-(1'H,3H,3'H)-pentone / A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, E. O. Dorofeeva, T. A. Zai-movskaya, N. O. Stepanov, S. V. Gorbunov, P. A. Belyakov, G. I. Nikishin // Tetrahedron. - 2012. V. 68(4). - P. 1198-1206.

89. Дорофеева, Е. О. Электрокаталитический дизайн би- и трициклических систем в процессах с участием гетероциклических С-Н кислот : специальность 02.00.03 «Органическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Дорофеева Евгения Владимировна. - Москва, 2013. - 24 с.

90. Jursic, B. S. Barbituric Acid Initiated Rearrangement of 2,2-Pyridil into 5,5',-(2-Pyridine)barbituric Acid / B. S. Jursic, D. M. Neumann, K. L. Martin, E. D. Stevens // Org. Lett. - 2002. - V. 4(5). - Bd. 811-813.

91. Elinson, M. N. The first example of the cascade assembly of a spirocyclopropane structure: direct transformation of benzylidenemalononitriles and N,N'-dialkylbarbituric acids into substituted 2-aryl-4,6,8-trioxo-5,7-diazaspiro[2.5]octane-l,l-dicarbonitriles Elinson / A. N. Vereshchagin, N. O. Stepanov, P. A. Belyakov, G. I. Nikishin // Tetr. Lett. - 2010. - V. 51. - P. 428-431.

92. Yan, X. Chemoselective syntheses of spirodihydrofuryl and spirocyclopropyl barbiturates *via* cascade reactions of barbiturate-based olefins and acetylacetone / X. Yan, P. Shao, X. Song, C. Zhang, C. Chang Lu, S. Liu, Y. Li // Org. Biomol. Chem. - 2019. - V. 17(10). - P. 2684-2690.

93. Kende, A. S. Intramolecular radical cyclization of phenolic enolates / A. S. Kende, K. Koch, C. A. Smith // JACS. - 1988. - V. 110(7). - P. 2210-2218.

94. Schwartz, A. Application of *tert*-amino effect and a nitrone-olefin 1,3-dipolar cycloaddition reaction: synthesis of novel angularly annelated diazino heterocycles / A. Schwartz, G. Beke, Z. Kovari, Z. Bocskey, O. Farkas, P. Matius // J. of Molec. Structure (Theochem). - 2000. - V. 528. - P. 49-57.

95. Karolyhazy, L. Thermochemical study on the ring closure reaction of morpholino-4-vinylpyridazinones by *tert*-amino effect / Karolyhazy L., Regdon G., Elias O., Beke G., Tabi T., Hodi K., Eros I., Matius P. // J. of Molec. Structure (Theochem). - 2003. - V. 666-667. - P. 667-680.

96. Kaval, N. Convenient and rapid microwave-assisted solvent-free synthesis of pyrido-fused ring systems applying *tert*-amino effect / N. Kaval, W. Dehaen, P. Matyus, E. Van der Eycken // Green Chem. - 2004. - V. 6. - P. 125-127.

97. Kaval, N. An efficient microwave-assisted solvent-free synthesis of pyrido-fused ring systems applying *tert*-amino effect / N. Kaval, B. H. Dajka, G. Vo-Thanh, W. Dehaen, J. Van der Eycken, P. Matius, A. Loupy, E. Van der Eycken // Tetrahedron. - 2005. - V. 61. - P. 9052-9057.

98. Дьяченко, Е. В. *трет*-Аминоэффект в гетероциклической химии. Синтез гидрированных спиропроизводных хинолинов / Е. В. Дьяченко, Т. В. Глухарева, Е. Ф. Николаева, А. В. Ткачев, Ю. Ю. Моржерин // Изв. Акад. Наук (Сер. Хим.). - 2004. - № 6. - С. 1191-1198.

99. Платонова, Ю. А. *трет*-Аминоэффект: реакции Мет-Кона и Рейнхоудта (Обзор) / Ю. А. Платонова, Т. В. Глухарева, О. А. Зимовец, Ю. Ю. Моржерин // ХГС. - 2013. - № 3. - С. 386-415. 100. Patent WO 2004/031195 UK. Tricyclic Tetrahydroquinoline Antibacterial Agents : 15.04.2004 : Sherry D., Thomasco L. M., Toogood P. L.

101. Ogura, H. Synthesis of Pyrrolopyrimidines and Thienopyrimidines / H. Ogura, M. Sakaguchi, K. Takeda // Chem. Pharm. Bull. - 1972. - V. 20. - P. 404-408.

102. Minoru, S. Formic Acid Reduction. III. Barbituric Acid Derivatives. New 5-Methylation Reaction of Barbituric Acid Derivatives with Formate and Course of the Reaction / S. Minoru, V. Chiruka // Chem. Pharm. Bull. - 1969. - V. 17(4). - P. 738-746.

103. Taylor, E. C. New Syntheses of Pyrrolo[2,3,-d]- and Pyrrolo[3,2-d]pyrimidines / E. C.Taylor, E. E. Garcia // J. Org. Chem. 1965. - V. 30. - P. 655-656.

104. Senda, S. A novel synthesis of 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro- pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives / S. Senda, K. Hirota // Chem. Lett. - 1972. - P. 367-368.

105. Fenner, H. Pyrrolo [3.2-d] pyrimidine aus Pyrimido [4.5-b][1.4] thiazinen / H. Fenner, H. Motschall // Tetr. Lett. - 1971. - P. 4185-4188.

106. Kawahara, N. Simple Syntheses of Pyrrolo- and Furopyrimidine Derivatives / N. Kawahara, T. Nakajima, T. Itoh, H. Ogura // Heterocycles. - 1984. - V. 22(10). - P. 2217-2220.

107. Kawahara, N. Simple Syntheses of 1,3-Dialkylpyrrolo-and Furopyrimidines / N. Kawahara, T. Nakajima, T. Itoh, H. Ogura // Chem. Pharm. Bull. - 1985. - V. 33(11). - P. 4740-4748.

108. Hirota, K. Novel Synthesis of Pyrido[3,4-d]pyrimidines, Pyrido[2,3-d]pyrimidines, and Quinazolines via Palladium-catalyzed Oxidative Coupling / K. Hirota, H. Kuki, Y. Maki // Heterocycles. -1994. - V. 37(1). - P. 563-570.

109. Gogoi, M. Arylidenemalononitriles in heterocyclic syntheses: a novel synthesis of pyrido[2,3*d*]pyrimidines / M. Gogoi, P. Bhuyan, J. S. Sandhu, J. N. Baruah // J. Chem. Soc. Chem. Comm. -1984. - P. 1549.

110. Devi, I. A novel three-component one-pot synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidines and pyrido[2,3-d]pyrimidines using microwave heating in the solid state / I. Devi, B. S. D. Kumar, P. J. Bhuyan // Tetr. Lett. - 2003. - V. 44. - № 45. - P. 8307-8310.

111. Fahmy, A. F. Action of active methylene compounds on 5-arylidenebarbituric and thiobarbituric acids / A. F. Fahmy, M. M. Mohamed, A. A. Afifi, M. A. El-Hashash // Rev. Roum. Chem. - 1980. - V. 25. - № 1- P. 125-133.

112. Das, A. / A. Das, S. K. Miss, B. K. Mishra, G. B. Behera // Indian J. Chem. B – 1974. - V. 24B. - P. 310-302.

113. Zoorob, H. H. Peculiar Reaction Behaviour of Barbituric Acid Derivatives Towards aromatic amines / H. H. Zoorob, M. M. A. Zahab, A.-M. Mamdouh, M. A. Ismail // Tetrahedron. - 1996. - V. 52(30). - P. 1047-1058.

114. Subba, R. F. Synthese von Heterocyclen. II. Pyrano[2.3-d]pyrimidine / R. F. Subba, R. B. Mitra // Indian J. Chem. - 1974. - V. 12. - № 10. - P. 1028-1030.

115. Eirich, L. D. Proposed structure for coenzyme F₄₂₀ from Methanobacterium / L. D. Eirich, G. D. Vogels, R. S. Wolfe // Biochemistry. - 1978. - V. 17. - P. 4583-4593.

116. Deppenmeier, U. Redox-driven proton translocation in methanogenic Archaea / U. Deppenmeier // Cell. Mol. Life Sci. - 2002. - V. 59. - P. 1513–1533.

117. Dudkin, S. Synthesis and reactivity of 5-polyfluoroalkyl-5-deazaalloxazines / S. Dudkin, V. O. Iaroshenko, V. Ya. Sosnovskikh, A. A. Tolmachev, A. Villinger, P. Langer // Org. & Biomolecular Chem. 2012 DOI: 10.1039/c3ob26837c

118. King, F. E. New potential chemotherapeutic agents derivatives of 1:3-diaza-acridine / F. E. King, T. J. King // J. Chem. Soc. - 1947. - P. 726-734. doi: 10.1039/jr9470000726.

119. O'Brein, D. E. Synthesis of 10-deazariboflavin and related 2,4-Dioxopyrimido[4,5-b]quinolones / D. E. O'Brein, L. T. Weinstock, C. C. Cheng // J. Heterocycl. Chem. - 1970. - V. 7. - P. 99-105.

120. Yoneda, F. Ito R. Syntheses of 5-deazaflavines / F. Yoneda, Y. Sakuma, S. Mizumoto // J. Chem. Soc. Perkin Trans. - 1976. - V. 1. - P. 1805-1809.

121. Chen, X. A new synthetic method for the preparation of 5-deazaflavins and 5-deaza-10-oxaflavins / X. Chen, M. Nagata, K. Tanaka, F. Yoneda // J. Chem. Soc. Chem. Comm. - 1989. - P. 44-45. 122. Molina, P. A Facile Entry to Fused Pyrimidines: Preparation of Pyrimido(4,5-b]quinoline and Pyrido(2,3-d: 6,5-d']dipyrimidine Derivatives / P. Molina, M. J. Vilapana, A. Pastor // Synthesis. 1992. - V. 9. - P. 827-829.

123. Argiropoulos, G. Synthesis and Further Ring-Forming Reactions of a New 3-Aminoisoquinoline-4-carbaldehyde / G. Argiropoulos, L. W. Deady, M. Dorkos // Austr. J. Chem. - 1991. -V. 44(3). - P. 481-486

124. Mosslemin, M. H. Rapid and efficient synthesis offused heterocyclic pyrimidines under ultrasonic irradiation / M. H. Mosslemin, M. R. Nateghi // UltraSonochem. - 2010. - V. 17. - P. 162-167. 125. Satasia, S. P. Catalytic regioselective synthesis of pyrazole based pyrido[2,3-d]pyrimidinediones and their biological evaluation / S. P. Satasia, P. N. Kalaria, D. K. Raval // Org. Biomol. Chem. - 2014. - V. 12. - P. 1751-1758.

126. Heravi, M. M. Novel and Efficient Five-Component Synthesis of Pyrazole Based Pyrido[2,3-d]pyrimidine-diones in Water: A Triply Green Synthesis / M. M. Heravi, M. Daraie // Molecules. - 2016. - V. 21(4). - P. 441; https://doi.org/10.3390/molecules21040441

127. Bhat, A. R. Proficient synthesis of bioactive annulated pyrimidine derivatives: A review / A. R. Bhat, R. S. Dongre, G. A. Naikoo, I. U. Hassan, T. A. Ara // Journal of Taibah University for Science. - 2017. - V. 11. - P. 1047-1069.

128. Bazgir, A. One-pot synthesis and antibacterial activities of pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[2,3-d]pyrimidine-dione derivatives / A. Bazgir, M. M. Khanaposhtani, A. A. Soorki // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. - 2008. - V. 18(21). - P. 5800-5803.

129. Ahluwalia, V. K. / V. K. Ahluwalia, A. Dahiya, V. K. Garg // Ind. J. Chem. (B). - 1997. - V. 36 (1). - P. 751-757.

130. Khalafi-Nezhad, A. *L*-Proline-promoted three-component reaction of anilines, aldehydes and barbituric acids/malononitrile: regioselective synthesis of 5-arylpyrimido[4,5-b]quinoline-diones and 2-amino-4-arylquinoline-3-carbonitriles in water / A. Khalafi-Nezhad, S. Sarikhani, E. S. Sha-hidzadeh, F. Panahi // Green Chemistry. - 2012. - V. 14(10). - P. 2876-2884.

131. Михальчук, А. Л. Трехкомпонентная конденсация циклических азометинов, ароматических альдегидов и барбитуровой кислоты – новый подход к синтезу 8,15,17-триаза-d-гомогонанов / А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич // Изв. АН (Сер. хим.). - 1996. - № 9. - С. 2353-2354.

132. Ahluwalia, V. K. A facile entry to fused pyrimidines: Preparation of pyrido[2,3-d : 6,5-d']dipyrimidine derivatives / V. K. Ahluwalia, U. Das // Ind. J. Chem. - 1996. - V. 35B. - P. 852-853. 133. Bhat, A. R. One-pot synthesis of annulated pyrido[2,3-*d*:6,5-*d*]dipyrimidine derivatives using nitrogen based DBU catalyst in aqueous ethanol medium / A. R. Bhat, R. S. Dongre // Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. - 2015. - V. 56. - P. 191-195.

134. Mosslemin, M. H. Rapid and efficient synthesis offused heterocyclic pyrimidines under ultrasonic irradiation / M. H. Mosslemin, M. R. Nateghi // UltraSonochem. - 2010. - V. 17. - P. 162-167.
135. Ibraheem, F. Ahmad M. Recent synthetic methodologies for pyrimidine and its derivatives / F. Ibraheem, F. A. Saddique, S. Aslam, A. Mansha, T. Farooq // Turk J Chem. - 2018. - V. 42. - P. 1421-1458.

136. Hirota, K. Synthesis of Pyrido[2,3-d]-pyrimidine-2,4-diones and Pyrido[2,3-d:6,5-d']dipyrimidine-2,4,6,8-tetrones / K. Hirota, Y. Kitade, S. Senda // J. Heterocycl. Chem. - 1985. - V.
22. - P. 345-347.

137. Ram, V. J. Pyrido[2,3-d]pyrimidines and pyrido[2,3-d; 5-d']dipyrimidines as potential chemotherapeutic agents VIII / V. J. Ram, O. A. Berge, A. J. Vietinck // J. Heterocycl. Chem. - 1988. - V. 25(1). - P. 217-219.

138. Khalafi-Nezhad, A. Magnetic, acidic, ionic liquid-catalyzed one-pot synthesis of spirooxindoles / A. Khalafi-Nezhad, S. Mohammadi // ACS Combinatorial Science. 2013. - V. 15(9). - P. 512-518.

139. Borad, M. Review of Synthesis of Spiro Heterocyclic Compounds from Isatin / M. Borad, N. Manoj, M. N. Bhoi, N. Prajapati, H. Patel // Synthetic Communications. - 2014. - V. 44. - P. 897-922.

140. Rahmati, A. A one-pot, three-component synthesis of spiro[indoline-isoxazolo[4', 3': 5, 6]pyrido[2, 3-d]pyrimidine]triones in water / A. Rahmati, Z. Khalesi // Tetrahedron. - 2012. - V. 68.
- P. 8472-8479.

141. Balamurugan, K. New four-component reactions in water: a convergent approach to the metalfree synthesis of spiro[indoline/acenaphthylene-3,4'-pyrazolo[3,4-b]pyridine derivatives / K. Balamurugan, S. Perumal, J. C. Menendez // Tetrahedron. - 2011. - V. 67. - P. 3201-3208.

142. Каррер, П. Курс органической химии / П. Каррер - Ленинград : Гос. научно-техн. изд. хим. литературы, 1960. - 1039 с.

143. Cavalien, L. F. The synthesis of uric acid containing isotopic nitrogen / L. F. Cavalien, V. E. Blair, G. B. Brown // JACS. - 1948. - V. 70. - P. 1240.

144. Лунт, Е. Пурины и их аналоги / Е. Лунт // Общая органическая химия / Под редакцией Д. Бартона, У. Д. Оллиса - М. : Химия, 1985. - Т. 8. - 588 с.

145. Yoneda, F., Heterocycle N-Oxide Synthesis by the Nitrative Cyclization. New Syntheses of Fervenulin N-Oxide, Alloxazine N-Oxide, Isoalloxazine N-Oxide and Purine N-Oxide / F. Yoneda, Y. Sakuma // Chem. Pharm. Bull. - 1973. - V. 21. - P. 448-450.

146. Taylor, E. C. Untersuhungen in der Purin-Reihe. 16. Mitt. Eine Einstufen-Synth. Von 7-Aryltheophyllinen / E. C. Taylor, F. Yoneda // Heterocyclic Compounds. 1973. - V. 4(17). - P. 344-349.

147. Goldner, H. Reaktionen mit Nitrosouracilderivaten, I. Eine neue Xanthin-Synthese / H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens // Lieb. Ann. Chem. - 1966. - Bd. 691(1). - S. 142-158.

148. Мещерякова, С. А. Синтез и биологическая активность новых S- и N-производных пирмимидина: : специальность 14.04.02 «Фармацевтическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармакологических наук / Мещерякова Светлана Алексеевна – Москва, 2016. - 48 с.

149. Daves, G. D. Synthesis of 1,6-Dimethyl-5,7-dioxo-1,5,6,7-tetrahydropyrimido[5,4-e] as-Triazine (Toxoflavin) and Related Compounds / G. D. Daves, J. R. K. Robins, C. C. Cheng, I. Antibiotics // JACS. - 1962. - V. 84(5). - P. 1724-1729.

150. Prajapati, D. One-pot synthesis of novel 1H-pyrimido[4,5-c][1,2]diazepines and pyrazolo[3,4-d]pyrimidines / D. Prajapati, P. Partha, P. P. Baruah, B. J. Gogoi, S. Jagir, J. S. Sandhu // Beilstein Journal of Organic Chemistry. - 2006. - V. 2(5). - P. 1-5.

151. Pfleiderer, W. Untersuchungen in der Pyrimidinreihe VIII. Über neue Synthesen von Pyrazolo[3.4-d]-und 1.2.4-Triazino[6.5-d]-pyrimidinen / W. Pfleiderer, H. Ferch // Lieb. Ann. Chem. -1958. - Bd. 615(1). - S. 43-47.

152. Laitonjam, W. S. Synthesis of substituted 4-oxopyrazole[3,4-d]pyrimidine-6-thiones from 1,3diaryl-5-ethoxymethylene-2-thiobarbituric acids / W. S. Laitonjam, A. D. Nongmeikapam // Indian Journal of Chemistry. - 1994. - V. 33B. - P. 1091-1092.

153. Rothkopf, H.W. Di-und Tetracyanpyrazine / H.W. Rothkopf, D. Worle, R. Muller, G. Kossmehl // Chem. Ber. - 1975. - Bd. 108. - №3. - S. 875-886.

154. Senga K. Nitrosative Cyclization of 1,3-Dimethyl-6-(α-methylbenzylidenehydrazino)uracils to 6-Aryl-1,3-dimethyllumazines / K. Senga, Y. Kanamori, S. Nishigaki // Heterocycles - 1977. - V. 6(6). - P. 693-695.

155. Pfleiderer, W. Untersuchungen in der Pyrimidinreihe IV / W. Pfleiderer, K. H. Schundehutte // Lieb. Ann. Chem. - 1958. - Bd. 612(1). - S. 158-163.

156. Senda, S. A new photochemical synthesis of lumazines and fervenulins from 6-azido-1,3dimethyluracil / S. Senda, K. Hirota, T. Asao, K. Maruhashi // JACS. 1977. - V. 99(22). - P. 7358-7359.

157. Senda S. Pyrimidine derivatives and related compounds. 31. A new photochemical transformation of 6-azido-1,3-dimethyluracil to 6-alkylamino-5-amino-1,3-dimethyluracils and its application to one-step synthesis of lumazines and fervenulins / S. Senda, K. Hirota, T. Asao, K. Maruhashi // JACS. 1978. - V. 100(24). - P. 7661-7664.

158. Биологически активные вещества растительного происхождения, в 3 т. / Б. Н. Головкин, Р. Н. Руденская, И. А. Трофимова, А. И. Шретер. - М.: Наука, 2000. - Т. 1. - 104 с.

159. Halladay, P. K. An Investigation of Benzo[g]pteridine-2,4(3H,10H)-diones (Flavins) as Antimalarials / Peter K. Halladay : A Thesis submitted for the Degree of Doctor of Philosophy. 1990.

160. Kanhed, A. M. Discovery of isoalloxazine derivatives as a new class of potential anti-Alzheimer agents and their synthesis / A. M. Kanhed, A. Sinha, J. Machhi, A. Tripathi, Z. S. Parikh, P. P. Pillai, R. Giridhar, M. R. Yadav // Bioorganic Chemistry. - 2015. - V. 61. - P. 7-12.

161. Kuhling, B. Über Azine der Harnsäuregruppe / B. Kuhling // Chem. Ber. - 1891. – Bd. 24(7). - S. 2363-2369.

162. Clark-Lewis, J. W. Heterocyclic compounds from alloxan and amines. XI. Uramils, dialuric acids, and related compounds / J. W. Clark-Lewis, K. Moody // Austr. J. Chem. - 1970. - V. 23(6). - P. 1229-1248.

162. Hippchen, H. Synthesen von 6-Nitro-flavinen / H. Hippchen // Chem. Ber. - 1947. - Bd. 80(3).
- P. 263-273.

163. Adams, R. R. Heterocyclic Basic Compounds. VII. Basically-substituted Isoalloxazine Derivatives / R. R. Adams, C. A. Weisel, H. C. Mosher // JACS. - 1946. - V. 68(5). - P. 883-886.

164. Slama, J. T. Semisynthetic enzymes: characterization of isomeric flavopapains with widely different catalytic efficiencies / J. T. Slama, C. Radziejewski, S. Orugnati, E. T. Kaiser // JACS. - 1984. - V. 106(22) - P. 6778-6785.

165. Kumar, V. Facile synthesis of N-10 flavin disulfides / V. Kumar, B. A. Averill // J. Heterocycl. Chem. - 1988. - V. 25. - P. 241-243.

166. Березовский, В. М. Химия алло- и изоаллоксазинов / В. М. Березовский, Т. В. Еременко // Успехи химии. - 1963. - Т. 32. - №6. - С. 671-706.

167. Мокрушин, В. С. Основы химии и технологии биоорганических и синтетических лекарственных веществ: учебное пособие / В. С. Мокрушин, Г. А.Вавилов. – Санкт-Петербург : Проспект науки, 2018. - 496 с.

168. Панасюк, П. А. О взаимодействии бензофуроксана с барбитуровой кислотой / П. А. Панасюк, С. Ф. Мельникова, И. В. Целинский // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Под редакцией В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова. - М. : Иридиум-пресс, 2000. - Т. 2. – с. 228.

169. Yoneda, F. Syntheses of isoalloxazines and isoalloxazine 5-oxides. A new synthesis of riboflavin / F. Yoneda, Y. Sakuma, M. Ichiba, K. Shinomura // JACS. - 1976. - V. 98. - P. 830-835.

170. Piloty, O. Über die Harnsäuregruppe / O. Piloty, K. Finckh // Lieb. Ann. Chem. - 1904. - Bd. 333(1). - S. 22-71.

171. Hammerich, P. Synthesen in der Lumiflavinreihe IV / P. Hammerich, B. Prijs, H. Erlenmeyer // Helv. Chim. Acta. - 1959. - Bd. 42(5). - S. 1604-1611.

172. Ghisla, S. Identification and properties of 8-hydroxyflavin-adenine dinucleotide in electrontransferring flavoprotein from Peptostreptococcus elsdenii / S. Ghisla, S. G. Mayhew // Eur. J. Biochem. - 1976. - V. 63. - P. 373-390.

173. Mayhew, S. G. Identification and properties of new flavins in electron-transferring flavoprotein from Peptostreptococcus elsdenii and pig-liver glycolate oxidase / S. G. Mayhew, C. D. Whitfield, S. Ghisla, M. Schuman-Jorns // Eur. J. Biochem. - 1974. - V. 44. - P. 579-591.

174. Devi, D. D. Karbala / D. D. Devi, S. Manivarman, S. Subashchandrabose // Int. J. Mod. Sci. - 2017. - V. 3. - P. 18-28.

175. Микитенко, Е. К. Циклазины и их аналоги / Е. К. Микитенко, Н. Н. Романов // ХГС. - 1984. - Т. 8. - С. 1126-1129.

176. Ram, V. J. Synthesis of pyrimido [4,5-c] pyridazine(4-deazafervenulin), pyrazolo[3,4-d]pyrimidine and 6-(pyrazino-1-yl)pyrimidine derivatives / V. J. Ram, A. K. Pandey, A. J. Vietinck // J. Heterocycl. Chem. - 1980. - V. 17(6). - P. 1305-1308.

177. Азев, Ю. А. Синтез аналогов антибиотика фервенулина и его 4-оксида / Ю. А. Азев, Н.
Н. Верещагина, У. Л. Пидемский, А. Ф. Голенева, Г. А. Александрова // Хим-фарм. Ж. - 1984.
- № 18. - С. 573-576.

178. Senga, K. New syntheses of pyrimido[4,5-c]pyridazines related to fervenulin / K. Senga, J. Sato, S. Nishigaki, M. Ishiba, M. Noguchi, F. Yoneda // Heterocycles. - 1978. - V. 15(5) - P. 781-784.

179. Ogura, H. Studies on Nucleosides Analogs. XVIII. Synthesis of Pyrimido-[4, 5-c] pyridazine Nucleoside Analogs / H. Ogura, M. Sakaguchi, K. Nakata, N. Hida, H. Takeuchi // Chem. Pharm. Bull. - 1981. - V. 29(3). - P. 629-634.

180. Yoneda, F. Syntheses and Properties of 4-Deazatoxoflavins and Related Compounds / F. Yoneda, A. Nakagawa, A. Koshiro, T. Fujita, Y. Harima // Chem. Pharm. Bull. - 1982. - V. 30(1). - P. 172-179.

181. Васильева, С. А. Тетрагидропиранилазиды в синтезе замещенных 1,2,3-триазолов / С. А. Васильева, Л. Х. Калимуллина, А. З. Такаева, М. Г. Сафаров // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Под редакцией В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова. - М. : Иридиум-пресс, 2000. - Т. 2. - С. 56.

182. Machlowitz, R. A. Xanthothricin, a new antibiotic / R. A. Machlowitz, W. P. Fisher, B. S. McKay, A. A. Tytell, J. Charney // Antibiotics and Chemotherapy - 1954. - V. 4(3). - P. 259-261.

183. Daves, G. D. The Structure of Fervenulin. A New Antibiotic / G. D. Daves, J. R. K. Robins // J. Org. Chem. - 1961. - V. 26(12). - P. 5256-5257.

184. Nagamatsu T. Syntheses of 3-substituted 1-methyl-6-phenylpyrimido[5,4-e]-1,2,4-triazine-5,7(1H,6H)-diones (6-phenyl analogs of toxoflavin) and their 4-oxides, and evaluation of antimicrobial activity of toxoflavins and their analogs / T. Nagamatsu, H. Yamasaki, T. Hirota, M. Yamato, Y. Kido, M. Shibata, F. Yoneda // Chem Pharm Bull (Tokyo). - 1993. - V. 41(2). - P. 362-368.

185. Choi, G. Discovery of a potent small molecule SIRT1/2 inhibitor with anticancer effects / G. Choi, J. Lee, J. Y. Ji, J. Woo, N. S. Kang, S. Y. Cho, H. R. Kim, J. D. Ha, S. Y. Han // Int. J. Oncol. - 2013. - V. 43(4). - P. 1205-1211.

186. Patent WO2004007498A2 3-Phenyl analogs of toxoflavine as kinase inhibitors / Lacampre J. F. A., Connors R. W., Ho C. Y., Richardson A., Freyne E. J. E., Buijnsters P. J. J., Bakker A. C. : application 08.07.2003 : publication 12.08.2004

187. Patent WO2004007499A1. 3-Furanyl analogs of toxoflavine as kinase inhibitors / Lacampre J.F. A., Connors R. W. Ho C. Y., Richardson A., Freyne E. J. E., Buijnsters P. J. J., Bakker A. C. application 08.07.2003 : publication 22.01.2004

188. Yoneda, F. Synthesis and properties of 6-benzyl analogs of toxoflavin / F. Yoneda, T. Nagamatsu, M. Ishiba // J. Heterocycl. Chem. - 1974. - V. 11(1). - P. 83-85.

189. Sakuma, Y. New Syntheses of Alloxazine 5-Oxides and Fervenulin 4-Oxides by the Nitrative Cyclization / Y. Sakuma, S. Matsumoto, T. Nagamatsu, F. Yoneda // Chem. Pharm. Bull. - 1976. - V. 24(1). - P. 338-341.

190. Turbiak, A. J. A novel synthesis of N(1)-(substituted)-pyrimido[5,4-e]-1,2,4-triazine-5,7-(1H,6H)-diones / A. J. Turbiak, H. D. H. Showalter // Tetrahedron Lett. - 2009. - V. 50(17). - P. 1996-1997.

191. Todorovic, N. Microwave-assisted synthesis of 3-aryl-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazine-5,7(1H,6H)-dione libraries: derivatives of toxoflavin / N. Todorovic, A. Andrew Giacomelli, J. A. Hassell, C. S. Frampton // Tetrahedron Lett. - 2010. - V. 51(41). - P. 6037-6040.

192. Hirita, K. A New Synthesis of Fervenulins and Alloxazines. Thermolysis and Photolysis of 6-Azido-1,3-dimethyluracil with Tetrazoles and Benzotriazoles / K. Hirita, K. Maruhashi, T. Asao, S. Senda // Heterocycles. - 1981. - V. 15(1). - P. 285-288.

193. Taylor, E. C. A synthesis of pyrimido(4,5-e)-as-triazines (6-azapteridines) / E. C. Taylor, R. W. Morrison // JACS. - 1965. - V. 87(5). - P. 1976-1979.

194. Heinisch, L. N-Methylderivate 7-substituierter 6-Aza-lumazine / L. Heinisch // Chem. Ber. - 1967. - Bd. 100(3). - S. 893-904.

195. Heinisch, L. Uber 2,4-dioxotetrahydro-6-aza pteridine (6-Aza-lumazine) / L. Heinisch, W. Ozegowski, M. Muhlstadt // Chem. Ber. - 1964. - V. 97(1). - P. 5-15.

196. Sugimoto, T. A New Synthesis of Pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazines from 5,5-Dibromopyrimidines / T. Sugimoto, S. Matsuura // Bull. Chem. Soc. Jap. - 1975. - V. 48(5). - P. 1679-1680.

197. Ledenyova, I. V. Synthesis of New Azocompounds and Fused Pyrazolo $[5,1 \Box c][1,2,4]$ triazines Using Heterocyclic Components / I. V. Ledenyova, V. V. Didenko, A. S. Shestakov, K. S. Shikhaliev // J. Heterocycl. Chem. - 2013. - V. 50. - P. 573-578.

198. Kobayashi, K. One-Step Synthesis of Furo[2,3-d]Pyrimidine2,4(1H,3H)-Diones Using the Can-Mediated Furan Ring Formation / K. Kobayashi, H. Tanaka, K. Tanaka, K. Yoneda, O. Morikawa, H. Konishi // Synt. Comm. - 2000. - V. 30(23). - P. 4277-4291.

199. Reisch, J. Acetylenchemie 6. Mitt.: Propinylierung von N-Methylbarbitursäuren nach dem PTC- und phosphoroxychlorid-verfahren - nachweis zweier mechanismen bei der chromenbildung von pyrano[3,2-c]chinolin-alkaloiden / J. Reisch, A. Bathe // J. Heterocycl. Chem. - 1987. - V. 24(5). - P. 1409-1412.

200. Konieczny, M. Studies on the reactions of barbituric acid derivatives. I. Synthesis of 5-allyl-5-(beta-aminopropyl)-barbituric acid / M. Konieczny // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). - 1967. - V. 16(5). - P. 920-935.

201. Konieczny, M. Studies on reactions of barbituric acid derivatives. II. Stereoisomers of 1methyl-5-allyl-5-(2'-aminopropyl)-barbituric acid and related compounds / M. Konieczny // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). - 1968. - V. 16(5). - P. 837-849.

202. Smissman, E. E. Prevost reaction with 5-substituted 5-allylbarbituric acids / E. E. Smissman, R. A. Robinson // J. Org. Chem. - 1970. - V. 10(35). - P. 3532-3534.

203. Smissman, E. E. Synthesis of pyrano- and furanopyrimi-dines from 3-halopropyl and 2-halopropylbarbituric acids / E. E. Smissman, R. A. Robinson, A. J. Boyer-Matuszak // J. Org. Chem. - 1970. - V. 35(11). - P. 3823-3824.

204. Skinner, C. S. α-Carboxethyllactones and Related Barbituric Acid Derivatives / C. S. Skinner, R. de V. Huber // JACS. 1951. - V. 73(7). - P. 3321-3324.

205. Ahluwalia, V. K. A convenient one step synthesis of 1,3-diaril-6-methyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-thioxofuro2,3-d]pyrimidines / V. K. Ahluwalia, M. Kaur, K. K. Arora // Synth. Commun. - 1990. - V. 20. - № 7. - P. 1063-1071.

206. Ahluwalia, V. K. An efficient synthesis of tetrahydrobenzofuro2,3-d]pyrimidines / V. K. Ahluwalia, C. Gupta, V. D. Mehta // Ind. J. Chem. Sect. B. - 1991. - V. 30(12). - P. 1137-1138.

207. Takayasu, T. Studies on Pyrimidine-Annelated Heterocycles: Synthesis and Function of Novel 9-Substituted Cyclohepta[b]pyrimido[5,4-d]furan-8,10(9H)-diones / T. Takayasu, Y. Mizuta, M. Nita // Heterocycles. - 2000. - V. 54(2). - P. 601-606.

208. Marquet, J. P. 2,3-disubstituted furans and pyrroles. 8. New method for the syntheses of furo(2,3-d) pyrimidines substituted in the 4 position and certain thieno(2,3-d)pyrimidines / J. P. Marquet, J. A-Louisfert, E. Bisagni // J. Soc. Chim. France. - 1969. - V. 12. - P. 4344-4648.

209. Shaabani, A. Ionic Liquid Promoted One-Pot Synthesis of Furo[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)diones / A. Shaabani, E. Soleimani, M. Darvishi // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. -2007. - V. 138. - P. 43-46.

210. Teimouri, M. B. Shaken not stirred: a facile synthesis of 1,4-bis(furo[2,3-d]-pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione-5-yl)benzenes by one-pot reaction of isocyanides, N,N'-dimethylbarbituric acid, and terephthaldialdehyde / M. B. Teimouri, R. Bazhrang // Bioorg Med. Chem. Let. - 2006. - V. 15;16(14). - P. 3697-3701.

211. Maghsoodlou, M. T. Synthesis of 5-aryl-1,3-dimethyl-6-(alkyl- or aryl-amino) furo [2,3-d]pyrimidine derivatives by reaction between isocyanides and pyridinecarbaldehydes in the presence of 1,3-dimethylbarbituric acid / M. T. Maghsoodlou, G. Marandi, N. Hazeri, S. M. Habibi-Khorassani, A. A. Mirzaei // Mol. Divers. - 2011. - V. 15(1). - P. 227-231.

212. Ahluwalia, V. K. Gupta Synthesis of 1,3-Diaryl-1,3-dihydro-4,5-dioxo-2-thioxofuro[2,3-d]pyrimidines and 1,3-Diaryl-1,3-dihydro-2-thioxo-5-(thiazol-4-l)-2H,5H-pyrimidine-4,6-diones C / V. K. Ahluwalia, R. Sharma, C. H. Khanduri, M. Kaur // Heterocycles. - 1991. - V. 32(5). - P. 907-914.
213. Stadlbauer, W. Synthesen von Benzofuro[2,3-d]pyrimidin-2,4-dionen / W. Stadlbauer // Monats. Chem. - 1989. - V. 120(1). - P. 77-80.

214. Ahluwalia, V. K. / V. K. Ahluwalia, U. Das, B. Goyal // Industrial Journal of Chemistry. - 1996. - 35B. - P. 1322.

215. Shigao, S. Synthesis of substances related to bucolone / S. Shigao, I. Hirosi // J. Pharm. Soc. Jap. - 1969. - V. 89(2). - P. 266-271.

216. Patent 6 824 193 Jpn. Synthesis of 1,2,3,5,6,7-hexahydro-2H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-2,4-one derivatives / Shigao S., Hajime F., Hirosi I. 1969.

217. Ahluwalia, Y. K. A novel one step synthesis of pyrano[2,3-*d*]pyrimidines / Y. K. Ahluwalia, H. R. Sharma, R. Tyagi // Tetrahedron. - 1986. - V. 42(14). - P. 4045-4048.

218. Golovnev, N. N. New class of bicyclic compounds derived from thiobarbituric acid with representative compound 1,3-diethyl-7-hydroxy-5,5,7-trimethyl-2-thioxo-1,2,3,5,6,7-hexahydro-4H-pyrano[2,3-d]pyrimidin-4-one. Preparation, crystal structure, mass spectrometry and IR spectros-copy / N. N. Golovnev, M. S. Molokeev, I. V. Sterkhova, Yu. V. Goryunov, V. V. Atuchin // J. of Mol. Structure. - 2015. - V. 1102. - P. 101-107.

219. Ahluwalia, V. K. A convenient one pot synthesis of 5-aryl-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-5H-pyrano(2,3-d)pyrimidines / V. K. Ahluwalia, R. Aggarwal, R. Kumar // Ind. J. Chem. - 1993. - V. 32B. - P. 963-964.

220. Giasuddin, M. A. A one-step synthesis of 5,7-diaryl-1,5-dihydro (or 1,2,3,5-tetrahydro)-pyrano
[2,3-d]pyrimidin-2,4-diones (or 2-thioxo-4-ones) / M. A. Giasuddin, U. K. R. Romman, A. Kawsari,
M. E. Halim, M. M. Rahman, S. M. Ahmad // Ind. J. Chem. - 2011. - V. 50B(7) - P. 946-948.

221. Ahluwalia, V. K. A Novel One Pot Synthesis of 1,3,7-Triaryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-5-phenyl-2-thioxo-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidines / V. K. Ahluwalia, R. Aggarwal, M. Alauddin, G. Gill, C. H. Khanduri // Heterocycles. - 1990. - V. 31(1). - P. 129-137.

222. Schulte, K. E. Condensed pyrans / K. E. Schulte, V. Weissenborn, G. L. Tittel // Chem. Ber. - 1970. - Bd. 103. - S. 1250-1261.

223. Prajapati, D. An efficient synthesis of novel pyrano[2,3-*d*]- and furopyrano[2,3-*d*]pyrimidines via indium-catalyzed multi-component domino reaction / D. Prajapati, M. Gohain // Beilstein J. Org. Chem. - 2006. - V. 2(11). https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-11

224. Pratik, K. Talpara Gaurang Gokulrai Dubal Viresh H. Shah Synthesis and Biological Evaluation of some Novel Pyrano[2,3-d]Pyrimidine Derivatives / K. Pratik // International Letters of Chemistry Physics and Astronomy. - 2017. - V. 74. - P. 9-14.

225. Xu, Y. Synthesis of novel fluorinated derivatives of 1,3-dimethylbarbituric acid / Y. Xu, W. R. Dolbier // Tetrahedron. - 1998. - V. 54(23). - P. 6319-6328.

226. von Weissenborn, V. Condensierte Pyrane, 3 Mitt / V. von Weissenborn // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) – 1978. - V. 311. - № 12. - P. 1019-1026.

227. Rehse K. Structure activity relationships in oral anticoagulants: barbituric acids and quinolones (author's transl) / K. Rehse, W.-D. Kapp // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). - 1982. - V. 315. - P. 502-509.

228. Pałasz, A. Synthesis of fused uracils: pyrano[2,3-d]pyrimidines and 1,4-bis(pyrano[2,3-d]pyrimidinyl)benzenes by domino Knoevenagel/Diels-Alder reactions / A. Pałasz // Monatsh Chem. 2012. - V. 143. - P. 1175–1185.

229. Eiden, F. Reactions of 4-pyrone with CH-acid compounds / F. Eiden, H. Fenner // Chem. Ber. 1968. - Bd. 101. - S. 3404-3406.

230. Goerlitzer, K. Polymethine, 2. Mitt. Oxonole aus anellierten 4-Pyronen / K. Goerlitzer, E. Engler // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). - 1980. - V. 313. - № 6. - P. 557-564.

231. Eiden, F. 4-Pyrono(2,3-b)pyrroles / F. Eiden, H. Dobinsky // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). - 1975. - V. 308. - P. 589-602.

232. Devi, I. A novel three-component one-pot synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidines and pyrido-[2,3-d]pyrimidines using microwave heating in the solid state / I. Devi, B. S. D. Kumar, P. J. Bhuyan // Tetr. Lett. - 2003. - V. 44. - № 45. - P. 8307-8310.

233. Bhat, A. R. Synthesis of new annulated pyrano[2,3-d]pyrimidinederivatives using organo catalyst (DABCO) in aqueous media / A. R. Bhat, A. H. Shalla, R. S. Dongre // Journal of Saudi Chemical Society. - 2017. - V. 21. - P. 305-310.

234. Шаранин, Ю. А. Реакции циклизации нитрилов. XVI. Реакции арилиден производных малононитрила и этилцианоацетата с барбитуровой кислотой / Ю. А. Шаранин, Г. В. Клокол // ЖОрХ. - 1984. - Т. 20(11). - С. 2448.

235. Bhat, A. R. Triethylamine: an efficient N-base catalyst for synthesis of annulated uracil derivativies in aqueous ethanol / A. R. Bhat, R. S. Selokar, J. S. Meshram, R. S. Dongre // J. Mater. Environ. Sci. - 2014. - V. 5(5). - P. 1653-1657.

236. Nakhaei, A. (NH₄)₄₂ [Mo^{VI}₇₂ Mo^V₆₀O₃₇₂(CH₃COO)₃₀ (H₂O)₇₂] as a Heterogeneous Reusable Catalyst for Organic Reactions: Mini-Review / A. Nakhaei, A. Davoodnia, H. Nakhaei // Journal of Chemical Reviews. - 2019. - V. 2. - P. 139-153.

237. Hala, M. Efficient one-pot preparation of novel fused chromeno[2,3-d]pyrimidine and pyrano[2,3-d]pyrimidine derivatives / M. Hala, A. Mona, M. Kamal // Eur. J. of Med. Chem. 2012. - V. 47. - P. 18-23.

238. Kheirabadi, M. H. A new Ni(II) complex as a novel and efficient recyclable catalyst for the synthesis of pyrano[2,3-d]pyrimidines / M. H. Kheirabadi, S. Allameh, S. A. Beiramabadi, M. Pordel, A. Morsali, M. Khashi // International J. of Medical Research &Health Sciences. - 2016. - V. 5(12). - P. 279-281.

239. Litvinov, Yu. M. Synthesis, Structure, Chemical Reactivity, and Practical Significance of 2-Amino-4*H*-pyrans / Yu. M. Litvinov, M. A. Shestopalov // Advances in Heterocyclic Chem. - 2011.
- V. 103. - P. 175-260.

240. Dhongade-Desai, S. Pyrano Pyrimidines: Significance and Strategies for synthesis / S. Dhongade-Desai, P. Shetake-Chikode. - Ed.: Lap Lambert Academic Publishing, 2018. - 56 s. ISBN: 9786139968138.

241. Hagishiyama, K. Spiro Heterocyclic Compounds. III. Synthesis of Spiro[oxindole-3,4'-(4'H-py-ran)] Compounds / K. Hagishiyama, H. Otomasu // Chem. Pharm. Bull. 1980. - V. 28(2). - P. 648-651. 242. Joshi, K. C. Studies in spiroheterocycles. XXII: Synthesis of novel fluorine containing spiro [3H-indole-3, 5'-[5H] pyrano [2,3-*d*] pyrimidine]-6'-carbonitriles and ethyl carboxylates / K. C. Joshi, R. Jain, S. Nishith // Heterocycles. - 1980. - V. 31(1). - P. 31-36.

243. Ridi, M. Barbituric acid and its derivatives. VI. Some new derivatives of barbituric acid and thiobarbituric acid / M. Ridi // Gazz.Chim. Ital. - 1949. - V. 79. - P. 175-186.

244. Stanovnik, B. Methyl 2-benzoylamino-3-dimethylaminopropenoate in the synthesis of heterocyclic systems. The synthesis of benzoyl- amino substituted 7H-pyrano[2,3-d]pyrimidine, 1*H*,6*H*pyrano- [2,3-c]pyrazole and 2*H*-1-benzopyran derivatives / B. Stanovnik, J. Svete, M. Tisler, // J. Heterocycl. Chem. - 1989. - V. 26. - P. 1273-1275.

245. Kepe, V. 4-Ethoxymethylene-2-phenyl-5(4H)-oxazolene as a Synthon for the synthesis of Some 2H-Pyran-2-ones / V. Kepe, M. Kocevar, A. Petric, et all. // Heterocycles. - 1992. - V. 33(2). - P. 843-849.

246. Ahluwalia, V. K. A novel one pot facile synthesis of 1,3-diaryl-6-ethoxycarbonyl-1,2,3,4tetrahydro-4,7-dioxo-2-thioxo-7H-pyrano(2,3-d)pyrimidines / V. K. Ahluwalia, S. Dudeja, R. Sahay, R. Kumar // Industrial Journal of Chemistry. - 1996. - V. 35B. - P. 1319-1321.

247. Wipfler, H. Reaktivität von C=N Doppelbindungssysthemeni Mitt. 15. Die Reaktion von Anilinomethylen-barbitursSuren mit methylenaktiven Nitrilen / H. Wipfler, E. Ziegler, O. S.Wolbeis // Z. Naturforsch. - 1978. - V. 33b. - P. 1016-1019.

248. Bredereck, H. Synthesen in der heterocyclischen Reihe, XVII1) Synthesen und Reaktionen von Pyrimidin-5-carbaldehyden / H. Bredereck, G. Simchen, H. Wagner // Lieb. Ann. Chem. - 1973. - V. 766. - P. 73-88.

249. Ahluwalia, V. K. A facile entry to pyrimidine-derivatives - synthesis of 5-(1,3-dithiolan dithian-2-ylidene) and pyrano[2,3-d]pyrimidines / V. K. Ahluwalia, U. Das, B. Goyal // Industrial Journal of Chemistry. - 1996. - V. 35B. - P. 673-676.

250. Shen, H. C. Chapter 5 - High-Affinity Niacin Receptor GPR109A Agonists / H. C. Shen, S. L. Colletti // Annual Reports in Medicinal Chemistry. - 2010. - V. 45. - P. 72-94.

251. Rao A. S. / A. S. Rao, R. B. Mitra // Ind. J. Chem. - 1974. - V. 12. - P. 1028.

252. Scarborough, H. C. Pyrano [2,3-*d*]- and Pyrido [2,3-*d*] pyrimidines / H. C. Scarborough // J. Org. Chem. - 1964. - V. 29. - P. 219-221.

253. Kappe, T. Reaktion von Kohlensuboxid m it Thioharnstoff und Thioamiden / T. Kappe, G. Lang, E. Z. Zeigler // Naturforsch.(B). - 1974. - V. 29. - P. 258-260.

254. Schulte, H. Über die Kondensation des N.N'-Diphenylthioharnstoffes mit Malonylchlorid / H. Schulte // Chem. Ber. - 1954. - Bd. 103. - S. 820-824.

255. Azzam, S. H. S. Microwave-assisted, mild, facile, and rapid one-pot three-component synthesis of some novel pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-2,4,7-triones / S. H. S. Azzam, M. A. Pasha // Tetrahedron Lett. - 2012. - V. 53. - P. 7056-7059.

256. Ahluwalia, V. K. / V. K. Ahluwalia, R. Sharma // Ind. J. Chem. 1996. - V. 35B. - P. 1205.

257. Shoji, N. Synthesis of 5-Pyrazolylbarbituric Acid Derivatives / N. Shoji, Y. Kondo, T. Takemoto // Chem. Pharm. Bull. - 1973. - V. 21. - P. 2639-2642.

258. Figueroa-Vilar, J. D. A Simple Approach towards the Synthesis of Oxadeazaflavines / J. D. Figueroa-Vilar, R. E. Cruz // Tetrahedron. - 1993. - V. 49(14). - P. 2855-2862.

259. Chen, X. Simple New Method for the Synthesis of 5-Deaza-10-oxaflavin, a Potential Organic Oxidant / X. Chen, K. Tanaka, F. Yoneda // Chem. Pharm. Bull. - 1990. - V. 38(2). - P. 307-311.

260. Yoneda, F. Synthesis of 2H-Cromeno[2,3-d]pyrimidine 2,4(3*H*)-diones (10- Oxa-5-deaza-flavines) and their Use in the Oxidation of Benzyl Alcohol / F. Yoneda, R. Hirayama, M. Yamashita // J. Heterocycl. Chem. - 1982. - V. 19. - P. 301-304.

261. Soleimani, E. Novel isocyanide-based three-component reaction: a facile synthesis of substituted 1*H*-chromeno [2, 3-d] pyrimidine-5-carboxamides / E. Soleimani, S. Ghorban, H. R. Ghasempour // Tetrahedron. - 2013. - V. 69. - P. 8511-8515.

262. Москвин, А. В. Исследование азолов и азинов. XClX. 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.

263. Moskvin, A. V. Azoles and azines. CV. 5,5'-arylmethylenebis(2-thiobarbituric) acids and their pyridinium salts / A. V. Moskvin, I. I. Polkovnikova, B. A. Ivin // Russ. J. Gen. Chem. - 1998. - V. 68(5). - P. 801-805.

264. Ahmed, F. A facile single pot synthesis of highly functionalized tricyclic heterocycle compounds via sequential Knoevenagel-Michael addition and their α -glucosidase inhibition, antioxidants and antibacterial studies / F. Ahmed, A. Rauf, A. Sharif, E. Ahmad, M. Arshad, B. P. Esposito, T. M. Telma Mary Kaneko, A. M. Qureshi // J. Chem. Soc. Pak. - 2018. - T. 40. - No. 4. - C. 761-772.

265. Rimaz, M. Efficient access to novel 5-aryloyl-1*H*-pyrano[2,3-*d*:6,5-*d'*]-dipyrimidine-2,4,6,8-(3*H*,5*H*,7*H*,9*H*)-tetraones and their sulfur analogs in water / M. Rimaz, A. Mirshokraie, B. Khalili, P. Motiee // Arkivoc. - 2015. - V. 5. - P. 88-98.

266. Hombrouck, A. Selection of human immunodeficiency virus type 1 resistance against the pyranodipyrimidine V-165 points to a multimodal mechanism of action / A. Hombrouck, A. Hantson, B. van Remoortel, M. Michiels, J. Vercammen, D. Rhodes, V. Tetz, Y. Engelborghs, F. Christ, Z. Debyser, M. Witvrouw // J. of Antimicrobial Chemotherapy. - 2007. - V. 59. - P. 1084-1095.

267. Deng, J. One-pot, three-component synthesis of a library of spirooxindole-pyrimidines catalyzed by magnetic nanoparticle supported dodecyl benzenesulfonic acid in aqueous media / J. Deng, L.-P. Mo, F.-Y. Zhao, Z.-H. Zhang, S.-X. Liu // Acs Comb. Sci. - 2012. V. 14. P. 335–341.

268. Moghaddam, M. M. Alum (KAl(SO₄)₂·12H₂O) Catalyzed Multicomponent Transformation: Simple, Efficient, and Green Route to Synthesis of Functionalized Spiro[chromeno[2,3d]pyrimidine-5,3'-indoline]-tetraones in Ionic Liquid Media / M. M. Moghaddam, A. Bazgir, M. M. Akhondi, A. H. Zarnani, R. Ghahremanzadeh // Chinese Journal of Chemistry. - 2012. - V. 30(3). -P. 709-714. doi.org/10.1002/cjoc.201280014.

269. Jadidi, K. Efficient synthesis of spiro[chromeno[2,3-*d*]pyrimidine-5,3'-indoline]-tetraones by a one-pot and three-component reaction / K. Jadidi, R. Ghahremanzadeh, A. J. Bazgir // Comb. Chem. - 2009. - V. 11. - P. 341–344.

270. Yang, X. [Hmim][HSO₄]: An Efficient and Reusable Catalyst for the Synthesis of Spiro[dibenzo[a,i]-xanthene-14,3'-indoline]-2',8,13-triones and Spironaphthopyran[2,3-d]-pyrimidine-5,3'-indolines / X. Yang, L. Yang, L. Wu // Bull. Korean Chem. Soc. - 2012. - V. 33. - N_{2} 2. - P. 714–716.

271. Tietze, L. F. Syntheses of enantiomeric dihydropyrans through stereocontrolled intramolecular cycloaddition / L. F. Tietze, G. V. Kiedrowski // Tetr. Lett. - 1981. - V. 22(3). - P. 219-222.

272. Tietze, L. F. Inter- and intramolecular hetero Diels-Alder reactions, XXI. Intramolecular hetero diels-alder reaction of alkylidene-1,3-dicarbonyl compounds. Experimental evidence for an asymmetric transition state / L. F. Tietze, T. Brumby, S. Brand, M. Bratz // Chem. Ber. - 1988. - V. 121(3). - P. 499-506.

273. Tietze, L. F. Stereokontrollierter Aufbau von anellierten Cyclopentanen durch intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion; Synthese von Desoxyloganin aus Citronellal / L. F. Tietze, H. Denzer, X. Holdgrun, M. Neumann // Angew. Chem. - 1987. - Bd 99(12). - S. 1309-1310.

274. Tietze, L. F. Synthese enantiomerenreiner Heterosteroide durch intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion / L. F. Tietze, U. Beifu'Ss., M. Lokos, M. Rischer, G. Axel, G. M. Sheldrick // Angew. Chem. - 1990. Bd. - 102(5). - S. 545-547.

275. Tietze, L. F. Inter- and intramolecular hetero-Diels-Alder reactions, 32. Iridoids, 26. Synthesis of bridged homoiridoids from secologanin by tandem-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reactions / L. F. Tietze, C. Bartels // Lieb. Ann. Chem. - 1991. - Bd 2. - S. 155-160.

276. Tietze, L. F. Steuerung der Konformation von übergangszuständen bei intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf / L. F. Tietze, H. Stegelmeier, K. Harms, T. Brumby // Angew. Chem. - 1982. - Bd. 94(11). - S. 868-869.

277. Tietze, L. F. Enantioselective Intramolecular Hetero Diels-Alder Reactions of 1-Oxa-1,3-butadienes with a New Chiral Lewis Acid / L. F. Tietze, P. Saling // Synlett. - 1992. - V. 4. - P. 281-282.

278. Tietze, L. F. Intra- and intermolecular hetero-Diels-Alder reactions. 16. Stereospecificity in intramolecular hetero-Diels-Alder reactions of 2-benzylidene-1,3-dicarbonyl compounds / L. F. Tietze, M. Bratz, R. Machink, G. V. Kiedrowski // J. Org. Chem. 1987. - V. 52(8). - P. 1638-1640. 279. Tietze, L. F. Intramolecular hetero-Diels-Alder reaction of alkylidene- and benzylidenepyrazolones and benzylideneisoxazolones. Investigations toward the conformation of the transition state / L. F. Tietze, T. Brumby, M. Pretor, G. Rember // J. Org. Chem. - 1988. - V. 53(4). - P. 810-820.

280. Khoshkholgh, M. J. Intramolecular hetero-Diels–Alder reaction of 1-oxa-1,3-butadienes with terminal acetylenes in aqueous media using CuI / M. J. Khoshkholgh, S. Balalaie, R. Gleiter // Tetrahedron. - 2008. - V. 64(48). - P. 10924-10929.

281. Eiden, F. Pyrano[3,2-c]chinoline / F. Eiden, R. Wendt // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). - 1976. - Bd. 309(1). - S. 70-72.

282. Чуйгук, В. А. Соли З-замещенных и 1,3-дизамещенных 2,4-диоксо- и 4-оксо-2тиоксопирано[2,3-d]пиримидинов / В. А. Чуйгук, Ю. И. Богодист, Л. Л. Лазарева // Укр. Хим. Журн. - 1988. - Т. 54(7). - С. 731-735.

283. Самет, А. В. Синтез гетероциклических систем с 11.углеводным фрагментом. 4. Необычная реакционная способность левоглюкозенона по отношению к а-аминоазолам и βдикарбонильным соединениям / А. В. Самет, А. Н. Ямсков, Б. И. Уграк, В. В. Семенов // Изв. АН, Сер. хим. - 1997. - С. 553-558.

284. Naya, S-I. Novel photo-induced oxidative cyclization of 1,3-dimethyl-5-(1-arylmethylidene)pyrimidine-2,4,6(1,3,5*H*)-triones: synthesis and properties of areno[5,6]pyrano-[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1,3*H*)-dionylium ions and their photo-induced autorecycling oxidizing reaction toward some amines / S-I. Naya, M. Miyagawa, M. Nitta // Tetrahedron. - 2005. - V. 61(21). - P. 4919-4930.

285. Das, N. A. / N. A. Das, L. W. Singh // Ind. J. Chem. - 1996. - V. 35 (5). - P. 478-479.

286. Goldner, H. Neue Reaktionen mit Nitrosouracilderivaten, VI. Die Oxydation von 5-nitrozouracylen / H. Goldner, G. Dietz, E. Carstens // Lieb. Ann. Chem. - 1966. - Bd. 699. - S. 145-152.

287. Tietze, L. F. Inter- and Intramolecular Hetero Diels-Alder Reactions, 31. Synthesis of D-Homoestrone Derivatives by Tandem Knoevenagel Hetero Diels-Alder Reactions from Natural Estrone / L. F. Tietze, J. Woelfing, G. Schneider // Chem. Ber. - 1991. - V. 124(3). - P. 591-594.

288. Senga, K. Syntheis of Pyrimido[4,5-*b*][1,4,6]benzoxadiazocines, a New Class of Heterocycles / K. Senga, J. Ohwaki, H. Kanazawa, M. Ishiba, S. Nishigaki // Heterocycles. - 1984. - V. 22(3). - P. 497-500.

289. Hirota, K. Pyrimidines. 65[†]. Synthesis of 6-substituted thieno[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1H,3H)diones / K. Hirota, M. Shirahashi, S. Senda, M. J. Yogo // Heterocycl. Chem. - 1990. - V. 27(3). - P. 717-721.

290. Decicco, C. P. The synthesis of pyrimidineisothiazolones. The effect of temperature on the addition of aryl amines to functionalized pyrimidines / C. P. Decicco, D. J. Nelson // Tetrahedron Lett. - 1993. - V. 34(51). - P. 8213-8216.

291. Chande, M. S. Synthesis of Novel Fused Ring and Spiro Heterocyclic Compounds / M. S. Chande, R. M. Joshi // Indian J. Chem., Sect. B. - 1996. - V. 35. - P. 251.

292. Nightingale, D. Phenyl N-substitution and reactivity in the barbituric acid series / D. Nightingale, L. C. Morris // JACS. - 1936. - V. 58. - P. 1469-1470.

293. Нейландс, О. Я. Синтез производных новой гетероциклической системы 5,7-диоксо-(4H,6H)-1,3-дитиоло[4,5- d]пиримидина на основе барбитуровой кислоты / О. Я. Нейланд, В. Ю. Ходорковский, В. Ж. Тилика // ХГС. - 1992. - № 12. - С. 1667-1673.

294. Itoh, T. Studies on Heterocyclic Compounds. XVII. Reaction of 6-Mercapto-1,3-Dimethyluracil with Electrophilic Reagents / T. Itoh, M. Honrna, H. Ogura // Chem. Pharm. Bull. 1976. - V. 24. - P. 1390-1393.

295. Bhuyan, P. J. Studies on uracil. 10. A facile one-pot synthesis of pyrido[2,3-d]- and pyrazolo[3,4-d]pyrimidines / P. J. Bhuyan, R. C. Boruah, J. S. Sandhu // J. Org. Chem. - 1990. - V. 55(2). - P. 568-571.

296. Ahluwalia, V. K. A convenient one pot synthesis of 2,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-10*H*-pyrimdo[5,4-*b*][1,4]benothiazines / V. K. Ahluwalia, R. Aggarwal, R. Kumar // Ind. J. Chem.-1994. - V. 33B. - P. 65-66.

297. Fenner, H. Synthese und Reaktivität von 1,5-Dihydro-5-thiaflavinen / H. Fenner, R. W. Grauert, P. Hemerich // Lieb. Ann. Chem. - 1978. - Bd. 2. - S. 193-213.

298. Fenner, H. Synthesis and alkylation of 10H-pyrimido[5,4-b][1,4]benzothiazine / H. Fenner, H. H. Rossler, R. W. Grauert // Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.). - 1981. - V. 314(12). - P. 1015-1022.

299. Немерюк, М. П. Производные 6,7,8,9-тетрагидродипиримидо[4,5-b][4',5'-*e*][1,4]-тиазина. Синтез и строение / М. П. Немерюк, Н. И. Травень, Т. Г. Арутюнян, Е. А. Шатухина, Н. А. Нересян, О. С. Анисимова, Н. П. Соловьева, Е. М. Переслени, Ю. А. Шейнкер, О. Г. Сокол, В. М. Казакова, Т. С. Сафонова // ХГС. - 1989. - С. 258-264.

300. Gompper, R. Umsetzungen α,β -ungesittiger β -Amino- und β -Hydroxy-carbonyl-verbindungen mit Dischwefeldichlorid und verwandeten Verbindungen / R. Gompper, H. Euchner, H. Kast // Lieb. Ann. Chem. - 1964. - Bd. 675. - S. 151-174.

301. Smissman, E. E. Synthesis of bicyclo[4.3.0]nonanebarbituric and thiobarbituric acid derivatives and a bicyclo[4.4.0]decanebarbituric acid derivative / E. E. Smissman, J. W. Ayres // J. Org. Chem. - 1971. - V. 36(17). - P. 2407-2409.

302. Bobranski, B. N-carbamoyl-2-hydroxypropanamide / B. Bobranski, H. Sladowska // Rocz. Chem. - 1972. - V. 46. - P. 451-467.

303. Smissman E. E., Ayres J. W., Wirth P. J., Abernethy D. R. Synthesis of 2,4-diketo-5-phenyl-.DELTA.5-70xa-1,3-diazabicyclo[4.4.0]decane and 2,4-diketo-3-phenyl-.DELTA.5-7-oxa-1,5-diazabicyclo[4.4.0]decane / E. E. Smissman, J. W. Ayres, P. J. Wirth, D. R. Abernethy // J. Org. Chem. - 1972. - V. 37. - P. 3486-3488.

304. Fedorova, E. V. Azoles and Azines: CXIX. Alkylation of 5,5'-(4-Nitrobenzylidene)bis(2-thiobarbituric) Acid and 5-(4-Nitrophenyl)-2,8-dithioxo-5,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrano[2,3-d:6,5-d']dipyrimidine-4,6(1H,3H)-dione with Haloacetic Acids and Their Esters / E. V. Fedorova, M. P. Meshcheryakov, M. B. Ganina, A. V. Moskvin, B. A. Ivin // Russ. J. of Gen. Chem. - 2004. - V. 74. - P. 128–133.

305. Kienzle, F. Die Synthese von 6,7-Dihydro-2 H -pyrimido[6,1-a]isochinolin-4-(3*H*)-onen und analogen Verbindungen und deren Wirkung als Blutpättchenaggregationshemmer / F. Kienzle, Y. Bounameaux, R.E. Minder, R. Muggli // Helv. Chim. Acta. - 1986. - Bd. 69. - S. 1671-1680.

306. Howarth, G. A. New 4-Ring Fused Heterocyclic Systems Derived from Pyrimido[6,1-*a*]isoquinolin-4-ones. Potent c-AMP Phosphodiesterase Inhibitors / G. A. Howarth // Heterocycles. -1989. - V. 29. - P. 1929-1941.

307. Huang, H.-M. Radical–Radical Cyclization Cascades of Barbiturates Triggered by Electron-Transfer Reduction of Amide-Type Carbonyls / H.-M. Huang, D. G. Procter // JACS. - 2016. - V. 138. - P. 7770-7775.

308. Smissman, E. E. Synthesis of pyrano- and furanopyrimidines from 3-halopropyl and 2-halopropylbarbituric acids / E. E. Smissman, R. A. Robinson, I. B. Carri, A. J. Boyer-Matuszak // J. Org. Chem. - 1970. - V. 35. - P. 3823-3824.

309. Meltrer, R. I. A Wayward Prevost Oxidation / R. I. Meltrer, A. D. Lewis // J. Org. Chem. - 1956. - V. 21. - P. 256-257.

310. Knabjohann, F. Untersuhungen über die Chemishe verküpfung von Barbiturat und Weckamino-molekulen / Foelke Knabjohann : Diss. zur Erlangung des Doctorgrades. - Hamburg. - 1977. -201 s.

311. Smith, F. K. The synthesis of 4-alkylated pyridines from 4-(1H)-pyridones / F. K. Smith, G. G. Evans // Tetrahedron Lett. - 1972. - P. 1237-1240.

312. Frank, R. L. Pyridines. V. Japp-Klingeman reaction applied to 2-pyridilacetic acid / R. L Frank., R. K. Phillips // JACS. - 1949. - V. 71(11). - P. 2804-2806.

313. Smissman, E. E. Intramolecular isomerizations of 5-phenyl-5-(3-aminopropyl)barbituric acids / E. E. Smissman, P. J. Wirth // J. Org. Chem. - 1975. - V. 40. - P. 1576-1578.

314. Van der Plas, H. C. / Ring Transformations of Heterocycles / H. C. Van der Plas/ - New York : Academic Press, 1973. - vol. 2. - p. 125.

315. Clark-Lewis, J. W. Ring contraction of alloxan with alicyclic secondary amines: formation of amine salts of alloxanoic acid / J. W. Clark-Lewis, J. A. Edgar // J. Chem. Soc. - 1962. - P. 5556-5562.

316. Sayer, J. M. 1,3-Dicarbonyl-2-ketimines. Hydrolysis of 1,3-dimethyl-5-(p-tolylimino)-barbituric acid / J. M. Sayer, M. DePecol // JACS. - 1977. - V. 99. - P. 2665-2671.

317. Barton, A. J. Photochemical ring opening of barbital / A. J. Barton, J. T. Bojarski, J. L. Mokrosz // Tetrahedron Lett. 1982. - V. 23. - P. 2133-2134.

318. Barton, A. J. Photochemical degradation of barbituric acid derivatives / A. J. Barton, A. Zurowska, J. T. Bojarski, W. Welna // Pharmazie. - 1983. - V. 38. - P. 268-274.

319. Otsuji, Y. Photochemistry of heterocyclic compounds - II : The photochemical decomposition of water catalyzed by alloxan monohydrate and its derivatives / Y. Otsuji, S. Wake, E. Imoto // Tetrahedron. - 1970. - V. 26. - P. 4139-4152.

320. Petering, H. G. 8-Chloroalloxazine, A New Diuretic. Synthesis and Structure / H. G. Petering, G. J. Giessen // J. Org. Chem. - 1961. - V. 26. - P. 2818-2821.

321. Tisher, M. The Preparation of Riboflavin.1 III. The Synthesis of Alloxazines and Isoalloxazi-

nes / M. Tisher, J. W. Wellmann, K. Ladenburg // JACS. - 1945. - V. 67. - P. 2165-2168.

322. Sladovska, H. / H. Sladovska // Rocz. Chem. 1972. V. 46. P. 857.

323. Sladovska, H. / H. Sladovska // Rocz. Chem. 1972. V. 46. P. 615.

324. Meth-Cohn, O. The *t*-Amino Effect: Heterocycles Formed by Ring Closure of *ortho*-Substituted *t*-Anilines / O. Meth-Cohn // Adv. in Heterocyclic Chem. Ed. A.R. Katritzky. - 1996. - V. 65. - P. 1-37.

325. Verboom, W. «tert-Amino Effect» in Heterocyclic Synthesis. Formation of N-Heterocycles by Ring-Closure Reactions of Substituted 2-Vinyl-*N*,*N*-dialkylanilines / W. Verboom, D. N. Reinhoudt, R. Visser, S. Harkema // J. Org. Chem. - 1984. - V. 49. - P. 269-276.

325b. Groenen, L. C. The tertiary amino effect in heterocyclic synthesis : mechanistic and computational study of the formation of six-membered rings / L. C. Groenen, W. Verboom, W. H. N. Nijhuis, D. N. Reinhoudt, G. J. van Himmel, D. Feil // Tetrahedron. - 1988. - V 44(14). - P. 4637-4644. 326. Краснов, К. А. Необычное взаимодействие алкалоида котарнина с 1,3-диметилбарбитуровой кислотой / К. А. Краснов, В. Г. Карцев // Ж. Орг. химии. - 2002. - Т 38. - №3. -С. 478-479.

327. Краснов, К. А. Синтез спиро-гетероциклических систем из барбитуровых кислот и *N*,*N*-дизамещенных *орто*-аминобензальдегидов / К. А. Краснов, В. Г. Карцев // Ж.ОрХ. - 2005. - Т. 41(6). - С. 920-925.

328. Peltier, S. W. Alkaloids; Chemical and Biological Properties / S. W. Peltier. Vol. 2. - New York, 1984, P. 105-148.

329. Lewis, R. J. Sax's Dangerous properties of Industrial materials / R. J. Lewis,: 8-th edn. New York, NY : Van Nostrand Reinhold, 1992.

330. Rouden, J. Cytisine and derivatives: synthesis, reactivity, and applications / J. Rouden, M. C. Lasne, J. Blanchet, J. Baudoux // Chemical reviews. - 2014. - V. 114. - P. 712-778.

331. Lewis, W. H. Medical Botany / W. H. Lewis, M. P. F. Elvin-Lewis. - New York : Wiley, 1977. - 515 p.

332. Innocenti, G. I. Cytotoxic constituents from Anagyris foetida leaves / G. I. Innocenti, S. Dall'Acqua, G. Viola, M. C. Loi // Fitoterapia. - 2006. - V. 77(7-8). - P. 595-597.

333. Pérez-Laínez, D. Bactericidal and Fungicidal Activities of Calia secundiflora (Ort.) Yakovlev /
D. Pérez-Laínez, R. García-Mateos, R. San Miguel-Chávez, M. Soto-Hernández, E. RodríguezPérez, G. Z. Kite // Naturforsch C. - 2008. - V. 63(9-10). - P. 653-657.

334. Villalpando-Vargas, F. Sparteine as an anticonvulsant drug: Evidence and possible mechanism of action / F. Villalpando-Vargas, L. Medina-Ceja // Seizure. - 2016. - V. 39. - P. 49-55.

335. Yovo, K. Comparative pharmacological study of sparteine and its ketonic derivative lupanine from seeds of *Lupinus albus* / K. Yovo, F. Huguet, J. Pothier, M. Durand, M. Breteau, G. Narcisse // Planta Med. - 1984. - V. 50(5). - P. 420-424.

336. Saito K., Takamatsu S., Yamazaki M., Ohmiya S., Murakoshi I. Absolute configuration in biogenesis of lupin alkaloids in Thermopsis species (Leguminosae): structure determination of possible biogenetic intermediates and biosynthesis in tissue culture // Proc. 32nd Symposium on the Chemistry of natural products. Chiba, Japan – 1990. - P. 268-275.

337. Bohlmann, F. Lupinen-Alkaloide, XX. Synthese Der Alkaloide Angustifolin, Baptifolin Und Thermopsin / F. Bohlmann, E. Winterfeldt, H. Overwien, H. Pagel // Chem. Ber. - 1962. - B. 95(4). - S. 944-948.

338. Орехов, А. П. Химия алкалоидов / А. П. Орехов. – Москва : ОНТИ, 1938. - 622 с.

339. Brosius, A. D. Relative and Absolute Configuration of Aloperine / A. D. Brosius, J. W. Ziller // Acta Crystallogr. - 1997. - V. 53. - P.1510-1512.

340. Dang, Z. Aloperine and Its Derivatives as a New Class of HIV-1 Entry Inhibitors / Z. Dang, L. Zhu, W. Lai, H. Bogerd, K. H. Lee, L. Huang, C. H. Chen // ACS Med Chem Lett. - 2016. - V. 7(3).
- P. 240-244.

341. Dang, Z. Identification and Synthesis of Quinolizidines with Anti-Influenza A Virus Activity / Z.Dang, K. Jung, L. Zhu, W. Lai, H. Xie, K. H. Lee, L. Huang, C. H. Chen // ACS Medicinal Chemistry Letters. - 2014. - V. 5(8). - P. 942-946.

342. Wang, H. Aloperine executes antitumor effects against multiple myeloma through dual apoptotic mechanisms / H. Wang, S. Yang, H. Zhou, M. Sun, L. Du, M. Wei, M. Luo, J. Huang, H. Deng, Y. Feng, J. Huang, Y. Zhou // J. Hematol. Oncol. - 2015. - V. 8(15). - P. 26.

343. Zhang, L. Aloperine induces G2/M phase cell cycle arrest and apoptosis in HCT116 human colon cancer cells / L. Zhang, Y. Zheng, H. Deng, L. Liang, J. Peng // Int J. Mol. Med. - 2014. - V. 33(6). - P. 1613-1620.

344. Lin, W. C. Five Bitter Compounds Display Different Anti-inflammatory Effects through Modulating Cytokine Secretion Using Mouse Primary Splenocytes in Vitro / W. C. Lin, J. Y. Lin // J. Agric. Food Chem. - 2011. - V. 59(1). - P. 184-192.

345. Yuan, X.Y. Effects and mechanisms of aloperine on 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced allergic contact dermatitis in BALB/c mice / X.Y. Yuan, W. Liu, P. Zhang, R. Y. Wang, J. T. Guo // Eur. J. Pharmacol. - 2010. - V. 629. - P. 147-152.

346. Далимов, Д. Н. Синтез, строение и антихолинэстеразная активность фосфорорганических производных анабазина / Д. Н. Далимов, М. Б. Гафуров, Ф. Г. Камаев, А. А. Абдувахабов. // Химия природ. соед / – 1987. - Т. 6. - С. 561-565.

347. Алкалоиды и их производные как инструмент для изучения холинергической системы / А. А. Абдувахабов, А. А. Садыков, Д. Н. Далимов, Х. А. Асланов. - Ташкент : ФАН, 1984. - 288с.

348. Baikenova, G. G. Synthesis and antimicrobial activity of anabasine, piperidine, and morpholine dithiocarbamates / G. G. Baikenova, S. D. Fazylov, S. Z. Kudaibergenova, G. A. Abdulina, A. M. Gazaliev // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2004. - V. 38(1). - P. 19-20.

349. Тлегенов, Р. Т. Синтез и биологическая активность *N*-ацилированных производных алкалоида анабазина / Р. Т. Тлегенов // Химия растительного сырья. - 2007. - № 2. - С. 59-62.

350. Волынский, Б.Г. Лекарственные растения в научной и народной медицине / Б.Г Волынский, К. И. Бендер, С. Л. Фрейдман. - Саратов : изд-во Сарат. Ун-та. - 5-е изд, 1978. - 360 с.

351. Haslinger, E. Intramolecular Interactions / E. Haslinger, H. Kalchhauser, P. Wolschann // Monatsh. Chem. - 1982. - V. 113. - P. 633-640.

352. McQuaid, K. M. C-H Bond Functionalization via Hydride Transfer: Synthesis of Dihydrobenzopyrans from ortho-Vinylaryl Akyl Ethers / K. M. McQuaid, J. Z. Long, D. Sames // Org. Lett. -2009. - V.11. - P. 2972-2975. 353. Михайловский, А. Г. Циклические азометины и их гидрированные производные (Обзор) / А. Г. Михайловский // Х.Г.С. - 2000. - № 5. - С. 579-604.

354. Pashev, A. S. Synthetic Approaches toward the Benzo[a]quinolizidine System. A Review / A.S. Pashev, N. T. Burdzhiev, E. R. Stanoeva // Organic Preparations and Procedures International. - 2016. - V. 6. - P. 425-467. (DOI: 10.1080/00304948.2016.1234820)

355. Gulyakevich, O. V. 3-Acetyl-4-methylpyrido[2,1-a]-isoquinolin-2-ones. [2+4] cyclocondensation of 3,4-dihydroisoquinolines with triacetylmethane / O. V. Gulyakevich, A. L. Mikhal'chuk, P. V. Kurman, A. S. Lyakhov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2006. - V. 42. - P. 70-76.

356. Zhang, H. J. Synthesis and Pharmacological Evaluation of New 3,4-Dihydroisoquinolin Derivatives Containing Heterocycle as Potential Anticonvulsant Agents / H. J. Zhang, Q. K. Shen, C. M. Jin, Z. S. Quan // <u>Molecules.</u> - 2016. - V. 21(12). - P. 1635-1651.

356a. Hargitai, C. Synthesis of 8-fluoro-3,4-dihydroisoquinoline and its transformation to 1,8-disubstituted tetrahydroisoquinolines / C. Hargitai, T. Nagy, J. Halasz, G. Simig, B. Volk // Molecules. -2018. - V. 23(6). - P. 1280-1290.

357. Blank, N. Enantioselective synthesis of tetrahydroprotoberberines and bisbenzylisoquinoline alkaloids from a deprotonated α -aminonitrile / N. Blank, T. Opatz // J. Org. Chem. - 2011. - V. 76. - P. 9777-9784.

358. Pelletier, J. C. Synthesis of the marine alkaloids aaptamine and demethyloxyaaptamine and of the parent structure didemethoxyaaptamine / J. C. Pelletier, M. P. Cava // J. Org. Chem. - 1987. - V. 52. - P. 616-622.

359. Zubkov, F. I. A new approach to construction of isoindolo[1,2-a]isoquinoline alkaloids nuevamine, jamtine, and hirsutine via Imdaf reaction / F. I. Zubkov, J. D. Ershova, A. A. Orlova, V. P. Zaytsev, E. V. Nikitina, A. S. Peregudov, A. V. Gurbanov, R. S. Borisov, V. N. Khrustalev, A. M. Maharramov, A. V. Varlamov // Tetrahedron. - 2009. - V. 65. - P. 3789-3803.

360. Beke, D. Heterocyclic Pseudo Bases / D. Beke // Adv. Heterocyclic Chem. Ed. A.R.Katritzky. - 1963. - V. 1. - P. 167-188.

361. Каплан, И. Г. Введение в теорию межмолекулярных взаимодействий / И. Г. Каплан. - М. : Наука : Главная редакция физико-математической литературы, 1982. - 312 с.

362. Costa, E. V. A pyrimidine-beta-carboline and other alkaloids from Annona foetida with antileishmanial activity / E. V. Costa, M. Pinheiro, C. M. Xavier, J. R. A. Silva, A. Amaral, A. Souza, A. Barison, F. R. Campos, A. G. Ferreira, G. C. Machado, L. Leon // J. Nat. Prod. - 2006. - V. 69. -P. 292-294.

363. Waidha, K. Design and identification of novel annomontine analogues against SARS-CoV-2: An *in-silico* approach / K. Waidha, A. Saxena, P. Kumar, S. Sharma, D. Ray, B. Biswajit Saha // Heliyon. - 2021. - V. 7(4):e06657. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06657. Epub. 2021, Apr 2.

364. Турсунова, Н. В. Противоопухолевая активность соединений природного происхождения / Н. В. Турсунова, Б. В. Чурин, М. Г. Клинникова // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - Т. 5. - С. 201-213.

365. Whitehead, C. W. Reaction of pytimidines with diarylmethylcations / C. W. Whitehead, C. A. Whitesitt, A. R. Tompson // J. Org. Chem. - 1974. - V. 39. - № 5. - P. 587-591.

366. Reichenbach, H. Condensationen von Barbitursaure und Aldehyden / H. Reichenbach, M. Conrad // Chem. Ber. - 1901. - Bd. 34. - S. 1339-1344.

366a. Jursic, B. S. Mono C-alkylation and mono C-benzylation of barbituric acids through zinc/acid reduction of acyl, benzylidene, and alkylidene barbiturate intermediates / B. S. Jursic, E. D. Stevens // Tetr. Lett. - 2003. - V. 44(10). - P. 2203-2210.

367. Roth, M. J. Die Konstitutionen der Bis(piperidinomethyl)-5-ethylbarbitursaure / M. J. Roth, R. Brandes // Arch. Pharm. - 1966. - V. 299(7). - P. 612-615.

368. Werner, W. Potentielle Cytostatika durch Aminomethylenierung NH-acider Hypnotika / W. Werner, H. Fritzche // Arch. Pharm. - 1969. - V. 302(3). - P. 188-191.

369. Sladowska, H. Aminomethyl derivatives of 1-cyclohexyl-5-alkyl- and 1-cyclohexyl-5,5-dialkylbarbituric acids as potential antiinflammatory agents / H. Sladowska // Farmaco Ed. Sci. -1979. - V. 34. - P. 979-986.

370. Sladowska, H. 1,3-Dicyclihexyl-5-alkyl-5-aminomethylbarbituric acids as potential antiinflammatory agents / H. Sladowska // Farmaco Ed. Sci. - 1977. - V. 32(12). - P. 866-871.

371. Staneva-Stoicheva, D. / D. Staneva-Stoicheva, V. Petkov, R. Ovcharov // Farmatsiya Sofia. - 1970, - V. 3. – P. 43.

372. Roth, M. J. Die Konstitution der Bis(piperidinomethyl)-5-aethylbarbitursaure / M. J. Roth, R. Brandes // Arch. Pharm. - 1966. - Bd. 299(7). - S. 612-615.

373. Knabjohann, F. Untersuhungen über die Chemishe verküpfung von Barbiturat und Weckaminomolekulen / Foelke Knabjohann : Diss. zur Erlangung des Doctorgrades. Hamburg. 1977. -201 S.

374. Bondi, A. Van der Waals Volumes and Radii / A. Bondi // J. Phys. Chem. - 1964. - V. 68. - P. 441-451.

375. Каплан, И. Г. Введение в теорию межмолекулярных взаимодействий / И. Г. Каплан. Москва : Наука, 1982. - 312 с.

376. Жунке, А. Ядерный магнитный резонанс в органической химии / А. Жунке. Москва : Мир, 1974. - 176 с.

377. Haslinger, E. Intramolecular Interactions / E. Haslinger, H. Kalchhauser, P. Wolschann // Monatsh. Chem. - 1982. - V. 113. - P. 633-640.

378. Трифонов А. В. Разработка оригинальных подходов к функционализации витамина В₆ (пиридоксаля). Синтез новых полифенольных и фосфорсодержащих производных на его основе / Трифонов Алексей Владимирович : специальность 02.00.03 «Органическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. Казань, 2018. - 145 с.

379. Новиков, В. Л. Взаимодействие 2-формил-1,3-индандиона с диазометаном / В. Л. Новиков, О. П. Шестак, Н. Н. Баланева, Я. Я. Паулиньш // Изв. АН Латв. ССР (Серия хим.). - 1983. - № 4. - С. 474-476.

380. Шестак, О. П. Взаимодействие 2-ацетил- и 2-формил-5,5-диметил-1,3-циклогександионов с диазометаном / О. П. Шестак, Н. Н. Баланева, В. Л. Новиков, Я. Я. Паулиныш, Г. Б. Еляков // Изв. АН Латв. ССР (Серия хим.). - 1985. - № 6. - С. 725-732. 381. Haggam, R. A. Synthesis of Pyrano[2,3 □ d]pyrimidine □2,4 □ diones and Pyridino[2,3-d]pyrimidine-2,4,6,8-tetraones: Evaluation Antitumor Activity: Evaluation Antitumor Activity / R. A. Haggam, M. G. Assy, E. K. Mohamed, A. S. Mohamed // J Heterocycl. Chem. - 2019. - V. 57. - P. 1-9. 382. Полковникова, И. И. Синтез, строение, свойства и биологическая активность продуктов конденсации полигидроксипиримидинов с альдегидами / Полковникова Ирина Ивановна : специальность 02.00.03 «Органическая химия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. - Санкт-Петербург, 1997. - 24 с.

383. Patent WO0203971A2 Pharmaceutical composition and method for the treatment of retroviral infections : 17.01.2002 / De Clercq E., De Byser Z., Plymers W., Pannecouque C., Witvrouw M.

384. Москвин, А. В. Конденсация производных малоновой кислоты, ее фосфааналогов и циклических амидов с карбонильный соединениями - новый путь синтеза перспективных биологически активных веществ / Москвин Андрей Владимирович : автореферат диссертации на соискание ученой степени доткора химических наук. - Санкт-Петербург, 1996. - 49 с.

385. Титце, Л. Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер. Перевод с немецкого. - М : Мир, 1999. - 704 с.

386. Коротченкова, Н. В. Химическая технология витаминов: учебное пособие / Н. В. Коротченкова, А. А. Иозеп. - СПб: Проспект науки, 2012. - 224 с.

387. Lee, E. R. Roseoflavin is a natural antibacterial compound that binds to FMN riboswitches and regulates gene expression / E. R. Lee, K. F. Blount, R. R. Breaker // RNA Biol. - 2009. - V. 6(2). - P. 187-194.

388. Biltz, H. Alkylated und acylated Barbitursauren / H. Biltz, H. Wittek // Chem. Ber. - 1921. - Bd. 54. - S.1039-1059.

389. Staudinger, H. Uber Reactiones der Methylen Diazomethan / H. Staudinger, O. Kupfer // Chem. Ber. - 1912. - Bd. 45. - S. 505-512.