

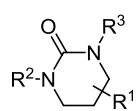
## Стереоселективный синтез тетрагидропиримидин-2(1*H*)-онов (микрообзор)

Андрей В. Смолочкин<sup>1\*</sup>, Альмир С. Газизов<sup>1</sup>

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

Поступило 9.01.2023

Принято 31.01.2023



В обзоре обобщены и проиллюстрированы наиболее типичными примерами направления и подходы к стереоселективному синтезу производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она, опубликованные в период с 2012 по 2022 г. Имеющиеся методы могут быть разделены на две основные группы: внутримолекулярная и межмолекулярная циклизация неопределенных ациклических амидов/мочевин, синтез на основе циклических прекурсоров.

### Введение

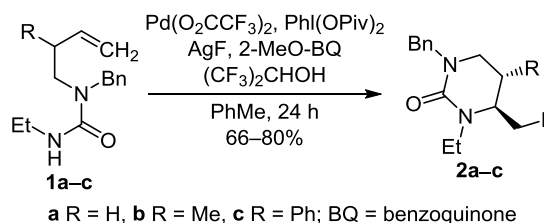
Циклические мочевины находят все большее применение для лечения различных заболеваний человека.<sup>1</sup> В этом плане весьма перспективными являются производные тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она. Фрагмент тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она входит в состав антиретровирусного препарата лопинавира, используемого для лечения ВИЧ-инфекции.<sup>2–4</sup> Имеются многочисленные данные о способности соединений этого класса проявлять антиоксидантную,<sup>5</sup> антимикробную,<sup>6,7</sup> и антишистосомную<sup>8</sup> активность. Замещенные тетрагидропиримидин-2(1*H*)-оны обладают ингибирующим действием по отношению к тубулину,<sup>9</sup> норадрена-

лину.<sup>10</sup> Производное тетрагидропиримидинона ТАК-442 находится на стадии клинических исследований в качестве антикоагулянтного средства.<sup>11</sup> Отметим, что в настоящее время наблюдается ярко выраженная тенденция к использованию в качестве лекарственных средств энантиоцистых соединений. С учетом этого стереоселективные методы синтеза производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она представляют большой интерес в синтетической органической химии. В настоящем обзоре обобщены стереоселективные методы синтеза тетрагидропиримидинонов, описанные за последние 10 лет.

### Циклизация ациклических амидов и мочевин

Циклизация амидов и мочевин, содержащих кратные связи, является основным подходом к стереоселективному синтезу тетрагидропиримидин-2(1*H*)-онов. Типичным примером является синтез полифункциональных *транс*-тетрагидропиримидинонов **2a–c**, основанный на внутримолекулярной циклизации мочевин **1a–c** с последующим фторированием образовавшегося продукта.<sup>12</sup> Отметим, что решающую роль в диастереоселективности реакции играет заместитель в аллильном положении. В случае соединения **1b** реакция протекает исключительно с образованием *транс*-изомера, при

замене же метильной группы на фенильную наблюдается резкое снижение диастереоселективности (*dr* 2:1).



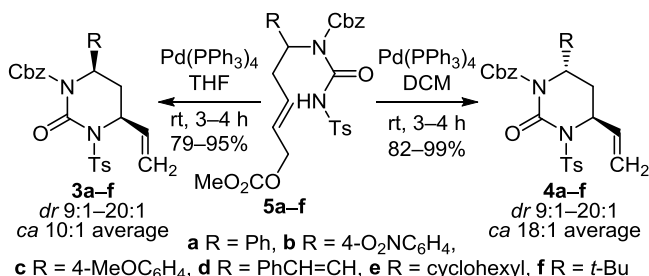
Андрей В. Смолочкин родился в 1989 г. в с. Еделево Ульяновской обл., Россия. В 2015 г. в Институте органической и физической химии им. А. Е. Арбузова (ИОФХ им. А. Е. Арбузова) Казанского научного центра РАН защитил кандидатскую диссертацию. В настоящее время является старшим научным сотрудником ИОФХ им. А. Е. Арбузова. Научные интересы: химия ацеталей, азотсодержащих гетероциклических соединений, полифенолов.



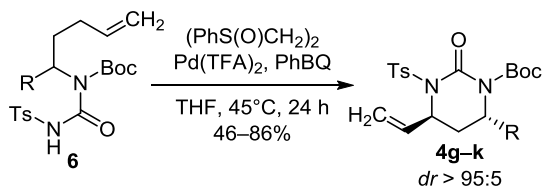
Альмир С. Газизов родился в 1980 г. в Казани, Россия. В 2006 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 2016 г. – докторскую. В настоящее время является ведущим научным сотрудником ИОФХ им. А. Е. Арбузова. Научные интересы: химия азотсодержащих ацеталей и гетероциклических соединений, фосфорорганическая химия.

## Циклизация ациклических амидов и мочеви́н (окончание)

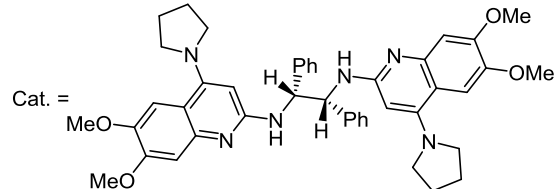
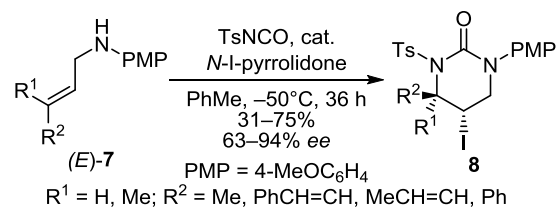
Стереохимический результат синтеза тетрагидропиримидинонов **3** и **4** асимметрическим аллильным алкилированием по Тсуи–Тросту полностью определяется используемым растворителем: при проведении реакции в ТГФ основными продуктами являются *син*-изомеры **3**, в то время как в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  преимущественно образуются *анти*-изомеры **4**.<sup>13–15</sup> В последнем случае также диастереоселективность реакции заметно выше. Наиболее селективно реакция протекает при наличии в гомоаллильном положении соединений **5** фенильного фрагмента, причем для обоих изомеров (*dr* > 20:1).<sup>14</sup>



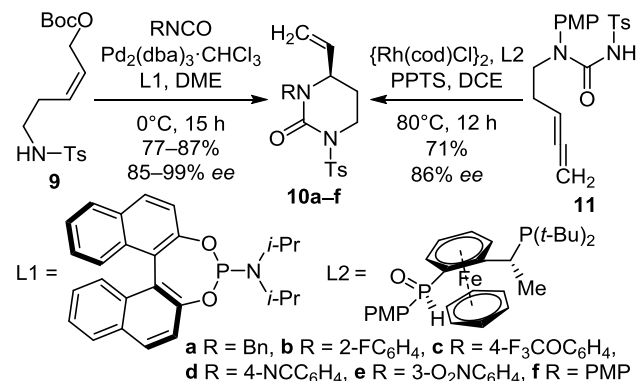
Синтез ряда производных *анти*-4-винилтетрагидропиримидин-2(1*H*)-она **4g–k** аллильным окислительным СН-амидированием мочеви́н **6** проходит с весьма высокой диастереоселективностью.<sup>16</sup> Добавление молекулярных сит значительно увеличивает выходы целевых соединений. При этом было показано, что роль молекулярных сит не сводится только к поглощению воды и осушке растворителя, однако конкретный механизм реакции установить не удалось. В отличие от предыдущего примера, растворитель решающего влияния на стереоселективность реакции не оказывал, а преимущественное образование *анти*-изомера объяснялось влиянием стерических факторов в переходном состоянии.



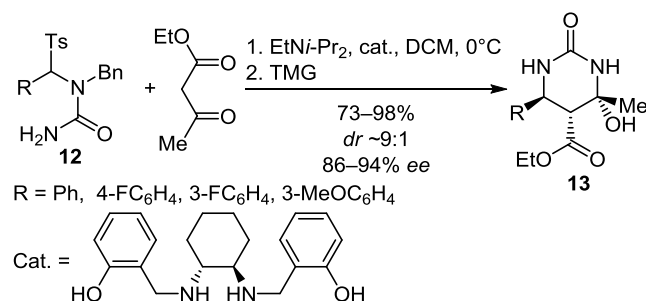
Исходные мочевины могут быть также получены *in situ* взаимодействием *N*-нуклеофилов с изоцианатами. Таким примером является синтез иодзамещенных пиримидин-2-онов **8**. Очевидно, что первой стадией этого процесса является взаимодействие аллиламинов (*E*-**7**) с тозилизоцианатом, приводящее к образованию соответствующей мочевины. Последующее внутримолекулярное *N*-иодпирролидона позволило получить соответствующие циклические продукты **8**. Направление реакции определяется геометрией кратной связи – образование шестичленного цикла в результате 6-*эндо*-триг-циклизации наблюдается только при использовании *E*-изомера исходного алкена, в то время как в случае *Z*-изомера предпочтительной оказывается 5-*эндо*-триг-циклизация с образованием производного пирролидина.<sup>17</sup>



В отличие от предыдущего примера, в энантиоселективном синтезе циклических мочеви́н **10a–f** путем диполярного циклоприсоединения изоцианатов к тозил-амиду **9**, катализируемого комплексом палладия, изоцианат выступает в качестве диполярофила.<sup>18</sup> Соединение **10f** может быть получено также внутримолекулярным гидроаминированием аллена **11** в присутствии комплекса родия, хотя и с меньшим выходом.<sup>19,20</sup> Весьма важным преимуществом последнего метода является возможность проведения синтеза в граммовом масштабе с почти такой же энантиоселективностью.

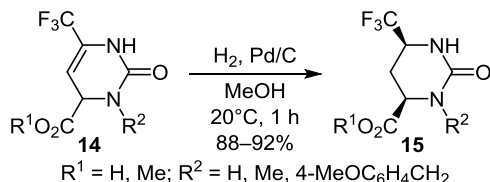


4,5,6-Тризамещенные тетрагидропиримидиноны **13** получены из мочеви́н **12** и ацетоуксусного эфира в присутствии основания Хьюнига и (1*R*,2*R*)-циклогексан-1,2-диаминового катализатора с последующей обработкой 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (TMG). Механизм этой реакции во многом аналогичен механизму хорошо известной реакции Биджинелли. Тщательный подбор соотношения TMG–**12** позволил получить соединения **13** с хорошей диастереоселективностью и довольно высоким энантиомерным избытком.<sup>21</sup>

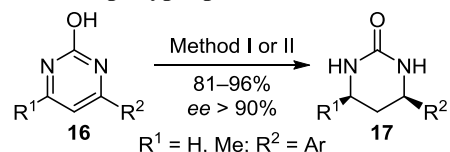


## Синтез производных тетрагидропиримидин-2(1H)-она из циклических прекурсоров

Восстановлению до тетрагидропиримидинового цикла, как правило, подвергаются производные 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она и пиримидина. Гидрирование 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов **14** в присутствии палладия на угле в MeOH при 20°C в течение 1 ч приводит к образованию с хорошими выходами соединений **15**. Относительная конфигурация двух стереоцентров была определена по PCA как 4*RS*,6*SR* (*цис*).<sup>22,23</sup> Предполагалось, что преимущественному образованию *цис*-изомера способствует сильное внутримолекулярное взаимодействие C–F...C=O.



Гидрирование 4,6-дизамещенных 2-гидроксиимидинов **16**, катализируемое содержащими фрагмент ферроцена комплексом иридия (метод I)<sup>24</sup> или солью палладия (метод II),<sup>25</sup> приводит к хиральным циклическим мочевинам **17**.<sup>24</sup> (4*R*,6*S*)-4,6-Дизамещенные тетрагидропиримидин-2(1H)-оны **17**, полученные по методу I или II, выделены с практически одинаковыми выходами и энантиомерными избытками. Таким образом, природа металла (Ir или Pd), входящего в катализатор,



Method I: H<sub>2</sub>, [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>, (S,S)-f-binaphane, trichloroisocyanuric acid, EtOH-*i*-PrOH, 1:2, 40°C, 24 h  
Method II: H<sub>2</sub>, Pd(OCOCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (R,S)-PPF-Pt-Bu<sub>2</sub>, PhCO<sub>2</sub>H, tetrafluoroethylene, 80°C, 24 h  
(R,S)-PPF-Pt-Bu<sub>2</sub> = di-*tert*-butyl[(R)-1-[(S<sub>p</sub>)-2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyl]phosphine  
(S,S)-f-binaphane = 1,1'-bis((S)-4,5-dihydro-3*H*-binaphtho-[2,1-*c*:1',2'-*e*]phosphepin-4-yl)ferrocene

не оказывает существенного влияния на результат реакции.

Раскрытие β-лактамного цикла азетидин-2-онов **18** приводит к промежуточным 3-амино-2-[(изобутиламино)-метил]бутан-1-олам с последующей циклизацией последних. Таким образом, последовательная обработка соединений **18** LiAlH<sub>4</sub> в Et<sub>2</sub>O и трифосгеном в ТГФ позволила получить *транс*-4-трифторметилтетрагидропиримидин-2-оны **19**.<sup>26</sup>



## Заключение

Анализ и обобщение литературных данных показали, что самым перспективным методом конструирования тетрагидропиримидин-2(1H)-онов долгие годы остается циклизация азотсодержащих непредельных соединений. Это обусловлено возможностью получать широкие ряды циклических мочевины с большим разнообра-

зием заместителей и высокими выходами продуктов. Однако в последнее десятилетие для достижения стереоселективности начали использовать различные металлосодержащие катализаторы. Такие синтетические подходы открывают доступ к ранее недоступным оптически чистым тетрагидропиримидин-2(1H)-онам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МК-1944.2022.1.3).

## Список литературы

- Smolobochkin, A. V.; Gazizov, A. S.; Burirov, A. R.; Pudovik, M. A.; Sinyashin, O. G. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 395.
- Hurst, M.; Faulds, D. *Drugs* **2000**, *60*, 1371.
- Cvetkovic, R. S.; Goa, K. L. *Drugs* **2003**, *63*, 769.
- Chandwani, A.; Shuter, J. *Ther. Clin. Risk Manage.* **2008**, *4*, 1023.
- Jančić, A. M.; Katanić Stanković, J. S.; Srećković, N.; Mihailović, V.; Komatina, D. I.; Stevanović, D. *J. Organomet. Chem.* **2022**, *967*, 122335.
- Sudhamani, H.; Thaslim Basha, S. K.; Adam, S.; Madhusudhana, S.; Usha Rani, A.; Naga Raju, C. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 103.
- Yang, W.; Wang, Y.; Lai, A.; Clark, C. G.; Corte, J. R.; Fang, T.; Gilligan, P. J.; Jeon, Y.; Pabbisetty, K. B.; Rampulla, R. A.; Mathur, A.; Kaspady, M.; Neithadka, P. R.; Arumugam, A.; Raju, S.; Rossi, K. A.; Myers, J. E.; Sheriff, S.; Lou, Z.; Zheng, J. J.; Chacko, S. A.; Bozarth, J. M.; Wu, Y.; Crain, E. J.; Wong, P. C.; Seiffert, D. A.; Luettgen, J. M.; Lam, P. Y. S.; Wexler, R. R.; Ewing, W. R. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 7226.
- Wu, J.; Wang, C.; Häberli, C.; White, K. L.; Shackelford, D. M.; Chen, G.; Dong, Y.; Charman, S. A.; Keiser, J.; Vennerstrom, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3648.
- Fortin, S.; Wei, L.; Moreau, E.; Lacroix, J.; Côté, M.-F.; Petitclerc, E.; Kotra, L. P.; C.-Gaudreault, R. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4559.
- Yukawa, T.; Nakada, Y.; Sakauchi, N.; Kamei, T.; Yamada, M.; Ohba, Y.; Fujimori, I.; Ueno, H.; Takiguchi, M.; Kuno, M.; Kamo, I.; Nakagawa, H.; Fujioka, Y.; Igari, T.; Ishichi, Y.; Tsukamoto, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3716.
- Fujimoto, T.; Imaeda, Y.; Konishi, N.; Hiroe, K.; Kawamura, M.; Textor, G. P.; Aertgeerts, K.; Kubo, K. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3517.
- Wu, T.; Cheng, J.; Chen, P.; Liu, G. *ChemComm* **2013**, *49*, 8707.
- Bretzke, S.; Scheeff, S.; Vollmeyer, F.; Eberhagen, F.; Rominger, F.; Menche, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1111.
- Morgen, M.; Bretzke, S.; Li, P.; Menche, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4494.
- Wu, J.; Zhu, K.-C.; Yuan, P.-W.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3624.
- Nishikawa, Y.; Kimura, S.; Kato, Y.; Yamazaki, N.; Hara, O. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 888.
- Struble, T. J.; Lankswert, H. M.; Pink, M.; Johnston, J. N. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11926.
- Khan, I.; Shah, B. H.; Zhao, C.; Xu, F.; Zhang, Y. *J. Org. Lett.* **2019**, *21*, 9452.
- Berthold, D.; Geissler, A. G. A.; Giofré, S.; Breit, B. *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 10099.
- Geissler, A. G. A.; Riesterer, J. R.; Breit, B. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9168.
- Lillo, V. J.; Saá, J. M. *Chem.–Eur. J.* **2016**, *22*, 17182.
- Sukach, V. A.; Resetnic, A. A.; Tkachuk, V. M.; Lin, Z.; Kortz, U.; Vovk, M. V.; Röschenhaler, G.-V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1290.
- Melnikov, S. V.; Pataman, A. S.; Dmytriv, Y. V.; Shishkina, S. V.; Vovk, M. V.; Sukach, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2617.
- Feng, G.-S.; Shi, L.; Meng, F.-J.; Chen, M.-W.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6415.
- Feng, G.-S.; Chen, M.-W.; Shi, L.; Zhou, Y.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5853.
- Dao Thi, H.; Danneels, B.; Desmet, T.; Van Hecke, K.; Van Nguyen, T.; D'hooghe, M. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1480.