

С. В. Мельников, В. М. Ткачук, В. А. Сукач, М. В. Вовк

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: melnykov 8515@gmail.com

Трифторометилвмісні 3,4-дигідропіримідин-2-они та їх конденсовані аналоги

В огляді систематизовані та проаналізовані літературні джерела, які стосуються методів одержання 4- та 6-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2-онів та їх конденсованих похідних як перспективних молекулярних платформ для синтезу біоактивних сполук. Відзначена роль міжмолекулярних та внутрішньомолекулярних циклоконденсацій CF_3 -вмісних субстратів, а також реакцій приєднання C-нуклеофілів до C=N зв'язку CF_3 -вмісних 3,4-дигідропіримідонів як ключових методологічних підходів до конструювання 4-трифторометильованих похідних. Важливе місце відведене способу побудови трифторометилдигідропіримідонів високої оптичної чистоти та їх тіоаналогів, в основі якого лежить конденсація хіральних сечовин або тіо-сечовин. Значна увага приділена опису асиметричних реакцій, які приводять до синтезу хіральних аналогів анти-ВІЛ препарату Ефавіренц. Констатовано, що найбільш розповсюдженим варіантом отримання 6-трифторометилпіримідонів є реакція Біджинеллі відповідних фторовмісних кетоестерів. Метод дозволяє отримати цільові продукти в одну стадію, хоча і має обмеження, обумовлені потребою виділення проміжних циклічних продуктів, які в подальшому необхідно піддавати процесу дегідратації. Проаналізовано вплив природи каталізатора на перебіг реакції Біджинеллі за участю CF_3 -вмісних кетоестерних субстратів. Показана перспективність використання реакції 3,6-приєднання до 4- CF_3 -дигідропіримідонів для синтезу похідних дигідрооротової кислоти.

Ключові слова: 3,4-дигідропіримідони; CF_3 -вмісні похідні; міжмолекулярні та внутрішньомолекулярні циклоконденсації; реакція Біджинеллі; нуклеофільне приєднання; анти-ВІЛ агенти

S. V. Mel'nikov, V. M. Tkachuk, V. A. Sukach, M. V. Vovk

Trifluoromethyl-containing 3,4-dihydropyrimidine-2-ones and their condensed analogs

The information related to the methods of the synthesis of 4- and 6-trifluoromethyl-3,4-dihydropyrimidine-2-ones and their condensed analogs as potent molecular platforms for the synthesis of bioactive compounds has been analyzed and systematized. The role of inter- and intramolecular cyclocondensations of CF_3 -containing substrates, as well as nucleophilic addition to C=N bond as key steps for construction of 4-trifluorinated derivatives has been emphasized. The major part of this article is devoted to the construction of trifluoromethyl-dihydropyrimidones of a high optical purity and their thioanalogs based on the condensation of the chiral ureas and thioureas. A special attention is paid to asymmetric reactions, which are used for the synthesis of chiral analogs of the anti-HIV drug Efavirenz. It has been noted that Biginelly reaction of the corresponding fluorinated ketoesters is the common way for obtaining 6-trifluoromethylpyrimidones. The method allows obtaining the target products in one stage although it has limitations due to the need to isolate intermediate cyclic products, which in the future should be subjected to dehydration. The effect of the catalyst nature on the course of Biginelly reaction of trifluoromethylated substrates has been analyzed. It has been shown that nucleophilic 3,6-addition to 4- CF_3 -dihydropyrimidones is effective method for the synthesis of dihydroorotic acid derivatives.

Key words: 3,4-dihydropyrimidones; CF_3 -containing derivatives; inter- and intramolecular cyclocondensations; Biginelly reaction; nucleophilic addition; anti-HIV agents

С. В. Мельников, В. М. Ткачук, В. А. Сукач, М. В. Вовк

Трифторометилсодержащие 3,4-дигидропириимидин-2-оны и их конденсированные аналоги

В обзоре систематизированы и проанализированы литературные источники, касающиеся методов получения 4- и 6-трифторметил-3,4-дигидропириимидин-2-онов и их конденсированных производных как перспективных молекулярных платформ для синтеза биологически активных соединений. Отмечена роль межмолекулярных и внутримолекулярных циклоконденсаций CF_3 -содержащих субстратов, а также реакций присоединения C-нуклеофилов к C=N связи CF_3 -содержащих 3,4-дигидропириимидонів как ключевых методологических подходов к конструированию 4-трифторометилированных производных. Значительное место отведено способу построения хиральных трифторометилдигидропириимидонів высокой оптической чистоты и их тіоаналогов, в основе которого лежит конденсація хіральних мочеви́н или тиомочеви́н. Важное внимание уделено описанию асимметрических реакций, которые позволяют провести синтез хиральных аналогов анти-ВИЧ препарата Эфавиренц. Констатировано, что наиболее распространенным вариантом получения 6-трифторометилпириимидонів является реакция Биджинелли соответствующих фторсодержащих кетозфирив. Метод позволяет получить целевые продукты в одну стадию, хотя и имеет ограничения, обусловленные необходимостью выделения промежуточных циклических продуктов, которые в дальнейшем нужно подвергать дегидратации. Проанализировано влияние природы катализатора на протекание реакции Биджинелли при участии CF_3 -содержащих кетозфиривных субстратов. Показана перспективность использования реакции 3,6-присоединения к 4- CF_3 -дигидропириимидонів для синтеза производных дигидрооротової кислоты.

Ключевые слова: 3,4-дигидропириимидоны; CF_3 -содержащие производные; межмолекулярные и внутримолекулярные циклоконденсации; реакция Биджинелли; нуклеофильное присоединение; анти-ВИЧ агенты

3,4-Дигідропіримідин-2-они належать до привілейованого в медичній хімії типу сполук із широким спектром противірусних, протипухлинних, протибактеріальних та протизапальних властивостей. Деякі з них знайшли застосування як препарати для лікування гіпертонії (сполуки **1** та **2**), селективні антагоністи адренорецепторів α_{1a} (сполука **3**) та блокатори кальцієвих каналів (сполука **4**) (схема 1) [1]. Окрім цього, деякі 3,4-дигідропіримідони є ефективними та селективними антагоністами аденозинових рецепторів A_{2B} [2].

Впродовж двох останніх десятиліть все більшого розповсюдження набуває використання фторовмісних сполук у фармацевтичній хімії, що загалом пов'язано з їх унікальними фізичними, хімічними та біологічними властивостями. Встановлено, що функціоналізація дигідропіримідонового циклу трифторометильною групою приводить до значного покращення його біологічної дії, що наочно продемонстровано на прикладах сполук **5** та **6**, які проявляють виражену протипухлинну активність (схема 2) по відношенню до ліній клітин HeLa, SKOV-3, LS-180, MCF7, A549, Raji та SK-N-SH і відзначаються вагомим потенціалом для розробки нових протипухлинних препаратів [3, 4]. На особливу увагу заслуговує трифторометильований 3,4-дигідрохіназолін-2-он **7**, який є аналогом анти-VІІ препарату Ефавіренц [5].

З урахуванням того, що трифторометилмовмісні дигідропіримідони є перспективними об'єктами для біомедичних досліджень, видавалось доцільним проаналізувати та систематизувати методи синтезу двох найважливіших типів таких систем із CF_3 групою в положеннях 4 та 6 дигідропіримідонового циклу. Зазначимо, що раніше деякі синтетичні та біологічні аспекти структурно спо-

віднених сполук знайшли відображення в оглядовій статті [6].

1. Синтез 4-трифторометил-3,4-дигідропіримідонів та їх конденсованих аналогів

1.1. Конденсації CF_3 -вмісних субстратів

Одним із основних методів синтезу дигідропіримідонів високої оптичної чистоти та їх тіоаналогів **13** та **14** є внутрішньомолекулярна циклоконденсація хіральних сечовин або тіосечовин **10** та **8** [7] (схема 3). Для одержання останніх запропоновано метод, який полягає у взаємодії β -амінокетонів **9** із ізоціанатами **11** та ізотіоціанатами **12**. Для синтезу 1-незаміщених дигідропіримідинонів **13** також можна використати одностадійний метод з використанням у якості вихідних речовин β -амінокетонів **9** та ціанату або тіоціанату калію.

Хіральні сечовини **16** можуть бути отримані і в результаті органокаталітичного асиметричного приєднання ацетону до N-алкіліденсечовин **15** [8] (схема 4). Така реакція, однак, є менш енантіоселективною, свідченням чого є значно нижчий енантіомерний надлишок піримідонів **17**.

Оригінальний метод синтезу бензотіазолоанельованих трифторометилдигідропіримідонів **21** та **23** ґрунтується на циклізації 1-хлоро-2,2,2-трифторометилізоціанатів **18** із метиленактивними бензотіазолами **19** [9]. Встановлено, що у бензолі за присутності триетиламіну (ТЕА) як основи при кімнатній температурі утворюється бензотіазолоанельований дигідропіримідон **21** (схема 5). Натомість, кип'ятіння реакційної суміші в толуолі за відсутності триетиламіну дає ізомерний продукт **23**. Найімовірніше, що в першому випадку реалізується рівноважний процес між реагентами та про-

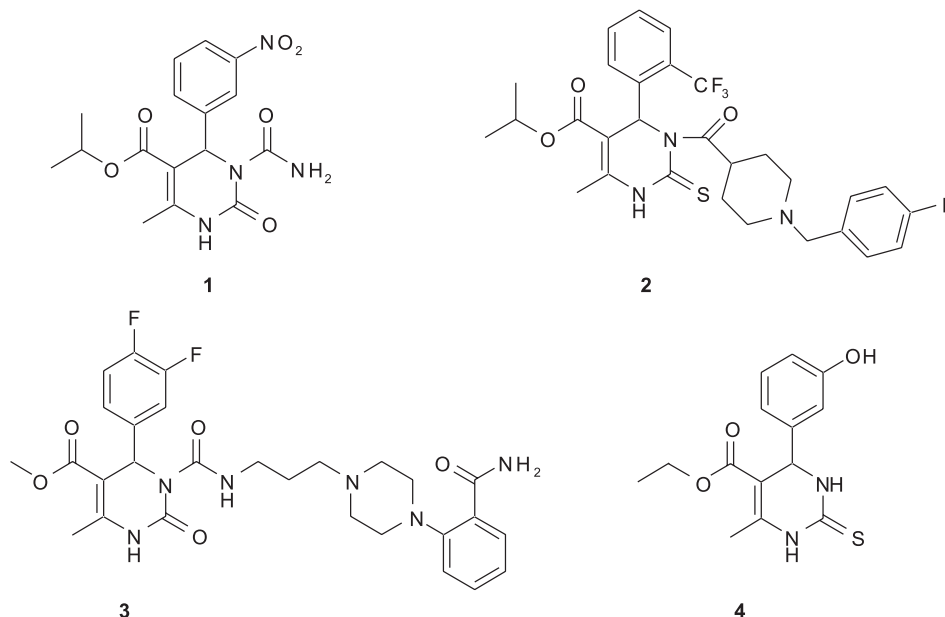


Схема 1

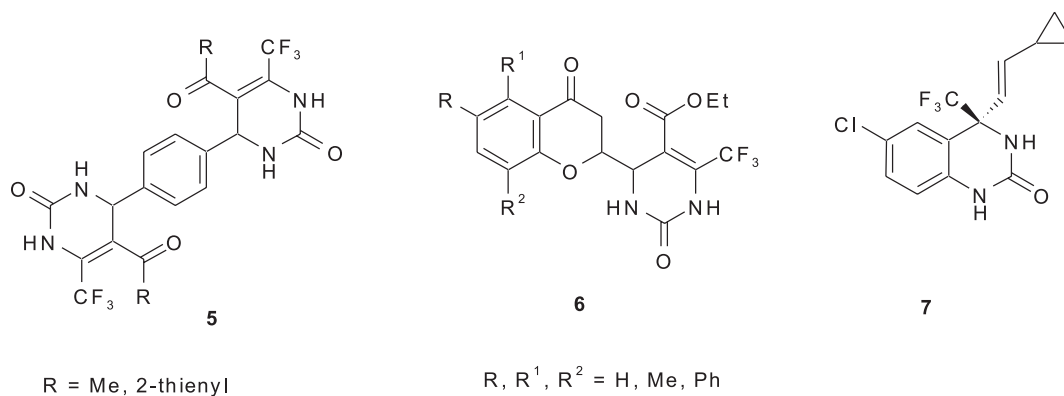


Схема 2

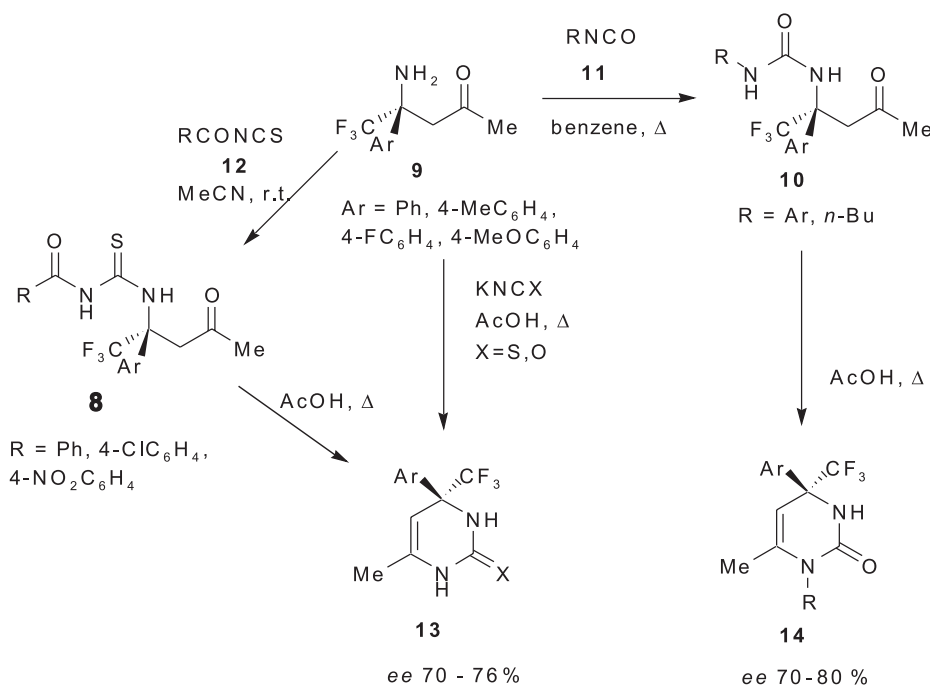


Схема 3

дуктом N-карбамоїлювання **20**, який досить легко під дією триетиламіну втрачає протон метиленої групи, внаслідок чого C-аніонний центр атакує C=N зв'язок, що приводить до циклізації. При підвищенні температури рівновага зсувається в бік вихідних сполук, які взаємодіють із утворенням інтермедиату **22**, який зазнає внутрішньомолекулярної циклізації до продуктів **23**.

Синтез цікавого піримідопіримідоу з двома CF₃-групами **27** описано в роботі [10]. Показано, що етоксикарбонілімін гексафтороацетону **24** екзотермічно реагує з N,N-диметил-6-аміноурацилом **25** з утворенням продукту приєднання по активова-

ному C=N зв'язку **26**, який при дії основи в подальшому циклізується до цільової сполуки **27** (схема 6).

Низка CF₃-дигідрохіназолінів була синтезована за рахунок приєднання до C=N зв'язку відповідних хіназолонів **28** аленоатів [11] (схема 7). В залежності від природи основи Льюїса (LB) та умов проведення реакції такі сполуки схильні до утворення цвіттер-іонних інтермедиатів **A-C**, які можуть давати різні продукти приєднання. Так, у присутності трифенілфосфіну відбувалось [3 + 2]-анелювання з утворенням піролохіназолонів **29**. При використанні як основи DABCO спостерігалось [2 + 2]-приєднання з утворенням азетиди-

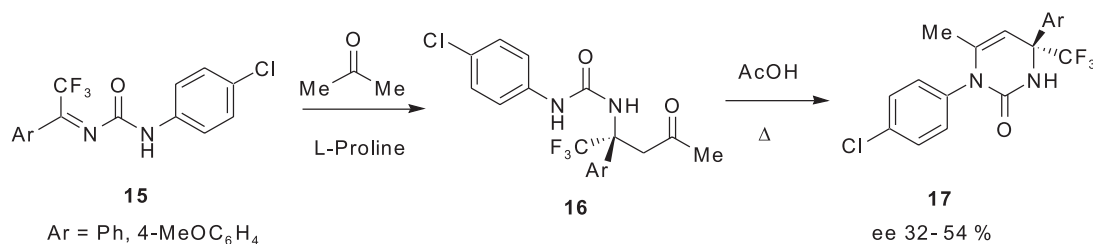


Схема 4

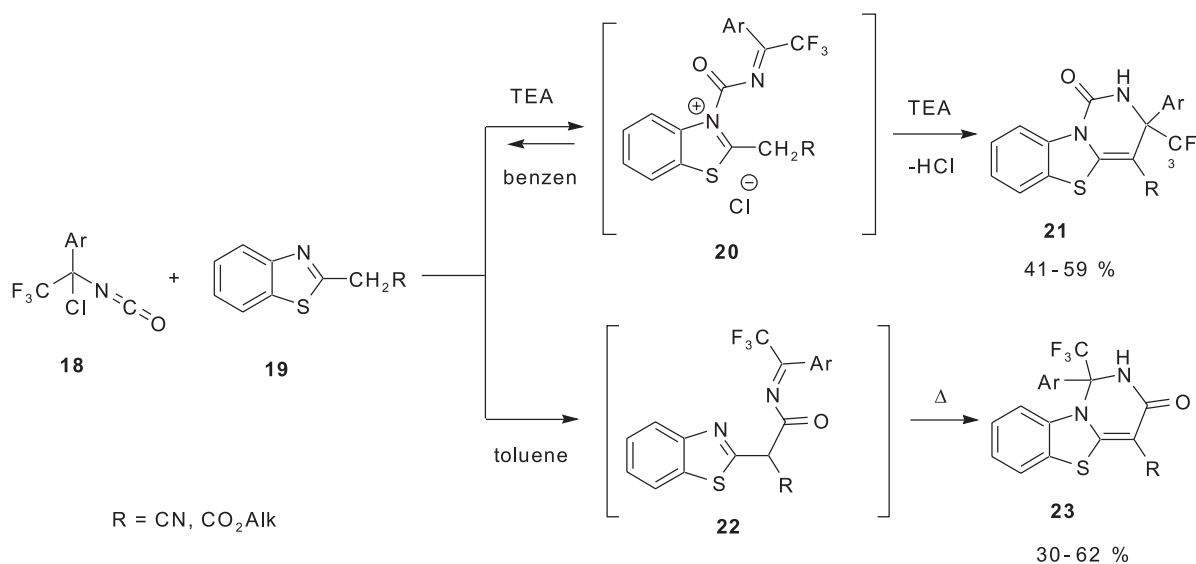


Схема 5

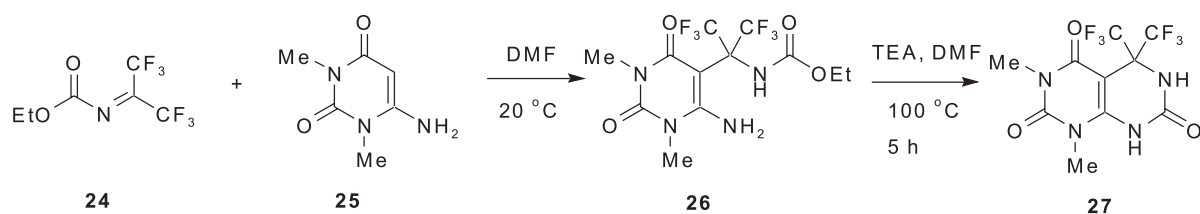


Схема 6

нів **30**. В той же час у присутності піридину відбувається приєднання аленоатів без подальшої циклізації (сполука **31**).

Таким чином, міжмолекулярні та внутрішньо-молекулярні конденсації є досить зручним варіантом синтезу деяких 4-трифторометильованих дигідропіримідонів. При цьому слід відзначити можливість асиметричного синтезу сполук, що містять хіральний центр біля трифторометиль-

ної групи, що є нетривіальною задачею. Проте різноманіття продуктів, що можуть бути отримані такими методами, є дещо обмеженим будовою вихідних сполук.

1.2. Нуклеофільне приєднання до CF₃-піримідонів та їх похідних

Наявність електроноакцепторної CF₃-групи в піримідин-2-онах **32** приводить до зниження електронної густини та створення ефективного електро-

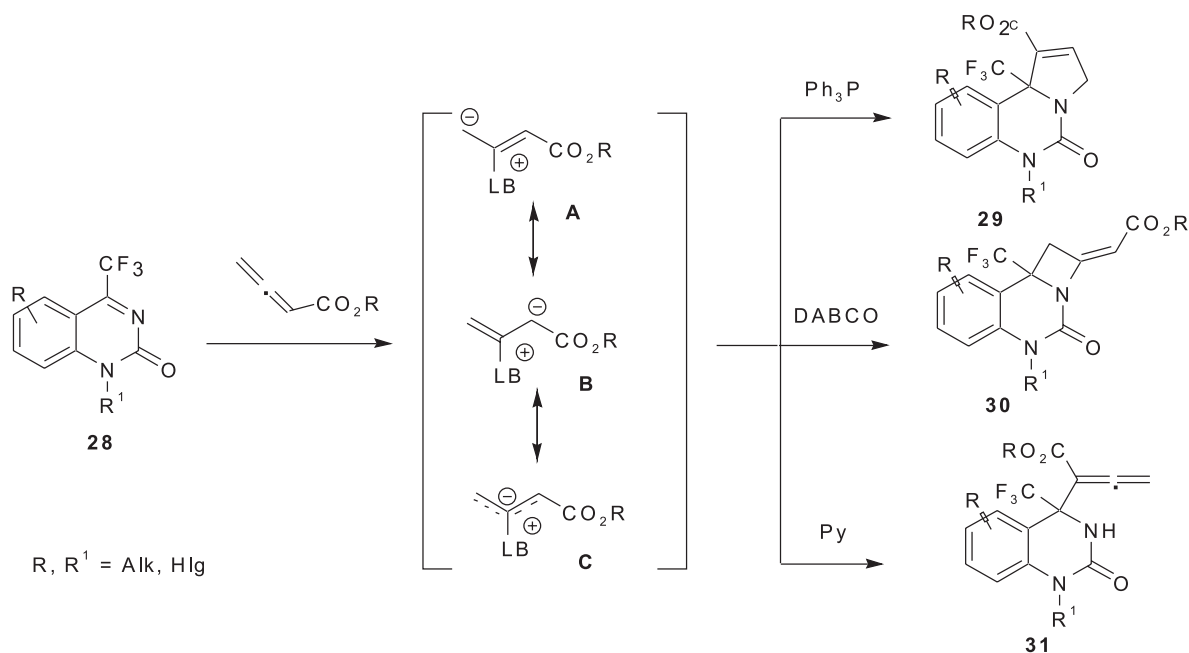


Схема 7

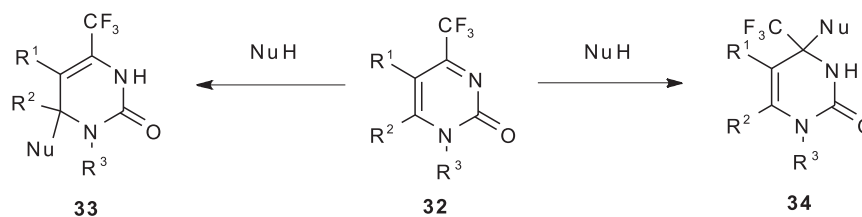


Схема 8

фільного центру в положенні 4 гетероциклу. Інший електрофільний реакційний центр вказаної структури знаходиться в положенні 6 і утворюється внаслідок π-спряження ендоциклічних C=N та C=C зв'язків. При їх атаці нуклеофілами можуть утворюватись ізомерні продукти – похідні дигідропіримідонів **33** та **34** із стереогенними вуглецевими центрами (схема 8).

При детальному дослідженні реакції сполук з ацетоном в умовах асиметричного органокаталізу із використанням каталізатора (S)-PMP спочатку в реакційній суміші утворюється кінетичний продукт 3,6-приєднання **36**, який з часом перетворюється на більш термодинамічно стабільний енантіомерно збагачений продукт 3,4-приєднання **37** [12] (схема 9). Показано, що реакційна здатність піримідонів **35** значно підвищується при наявності електроноакцепторної групи у положенні 5 циклу.

Реакція 4-трифторометилпіримідону **38** з нітروметаном в CH_2Cl_2 у присутності каталітичної кількості триетиламіну за кімнатної температури перебігає селективно і дає з високими виходами продукт 3,4-приєднання **39** [13]. У разі менш реакційно-

здатних субстратів ($\text{R}^1 = \text{R} = \text{Me}$ та $\text{R}^1 = \text{Ph}$; $\text{R} = \text{Me}$) 100 %-ї конверсії вдається досягти тільки при каталізі NaHCO_3 в DMSO. Відновлення нітрогрупи дало можливість отримати амінопохідні **40**, які при нагріванні впродовж 2 год у присутності луку циклізуються з утворенням відповідних піролопіримідиндіонів **41** (схема 10).

Ефективним інструментом введення в положення 4 трифторометильованих піримідонів **35** залишків оцтової кислоти є реакція декарбоксілювального приєднання малонової кислоти, результат перебігу якої залежить від умов її проведення (схема 11) [14]. Встановлено, що в толуолі при нагріванні спостерігається селективне 3,4-приєднання, що можна пояснити відносною стабільністю інтермедиату **42a** в слабкополярному розчиннику, який встигає перегрупуватись у більш термодинамічно стабільний ізомер **42b**, який декарбоксілюється з утворенням продукту **43**. При каталітичному відновленні воднем C=C зв'язку були отримані гексагідропохідні **44**.

До широко представлених у літературі похідних 4-трифторометильованих дигідропіримідонів слід віднести дигідрохіназоліони, які є ана-

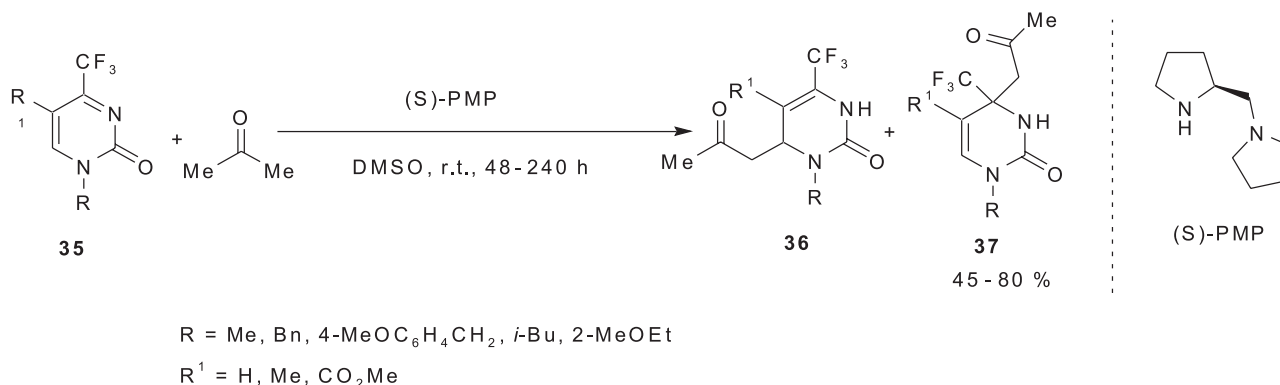


Схема 9

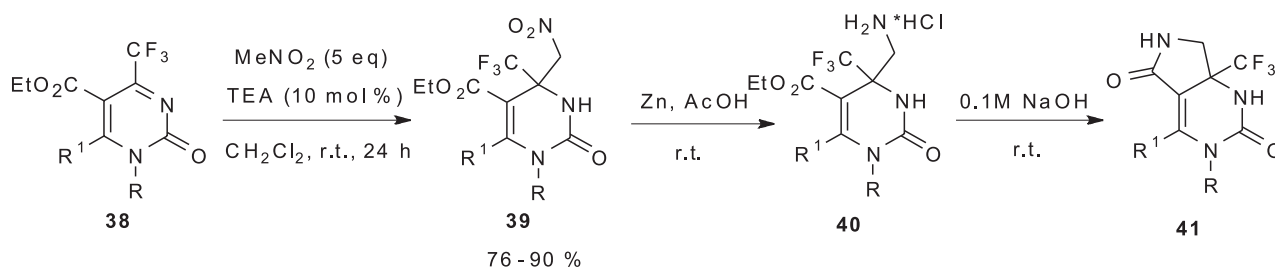


Схема 10

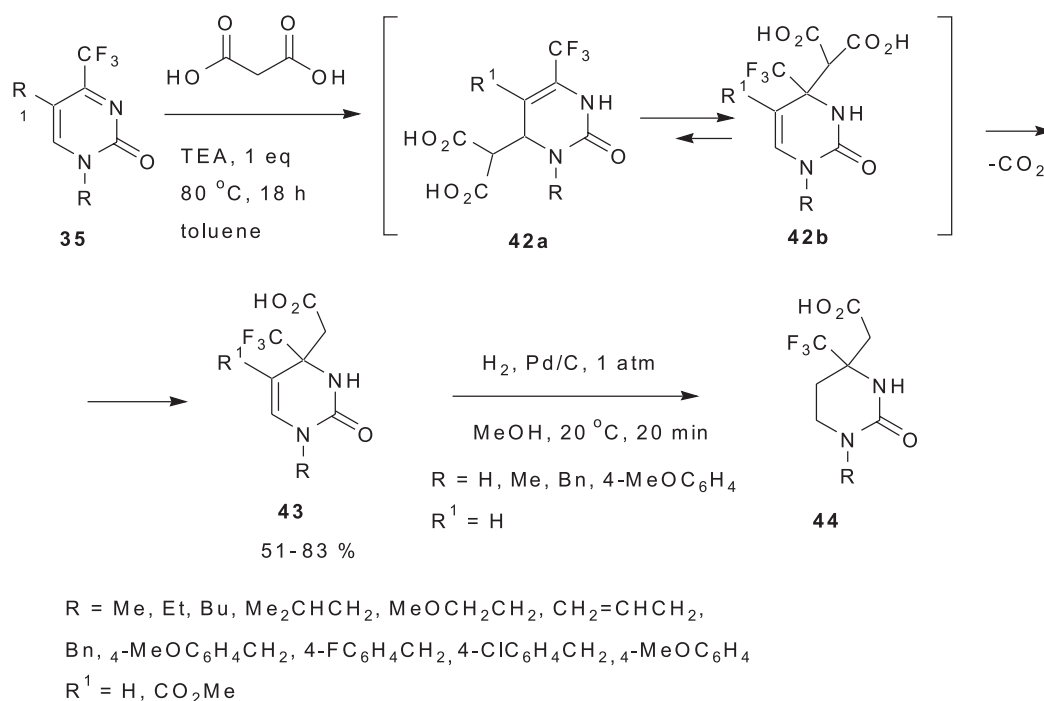


Схема 11

логами анти-ВІЛ препарату Ефавіренц. Основним методом синтезу таких сполук є нуклеофільне приєднання до відповідних CF_3 -вмісних хіназолонів. Зокрема, схема конструювання препарату DPC 961 (**52**) [5] базується на використанні в ролі базового субстрату кетоанліну **45** (схема 12), який при дії KOCN у водному розчині оцтової кислоти при

60°C дає відповідний продукт **46**, що виділяється з реакційної суміші з майже кількісним виходом, подальша дегідратація якого приводить до утворення дигідрохіназолінону **47**. Приєднання циклопропілацетиленіду літію до продукту **47** в ТГФ при -55°C відбувається виключно по ендочиклічному зв'язку $\text{C}=\text{N}$. Наявність захисної PMB -групи

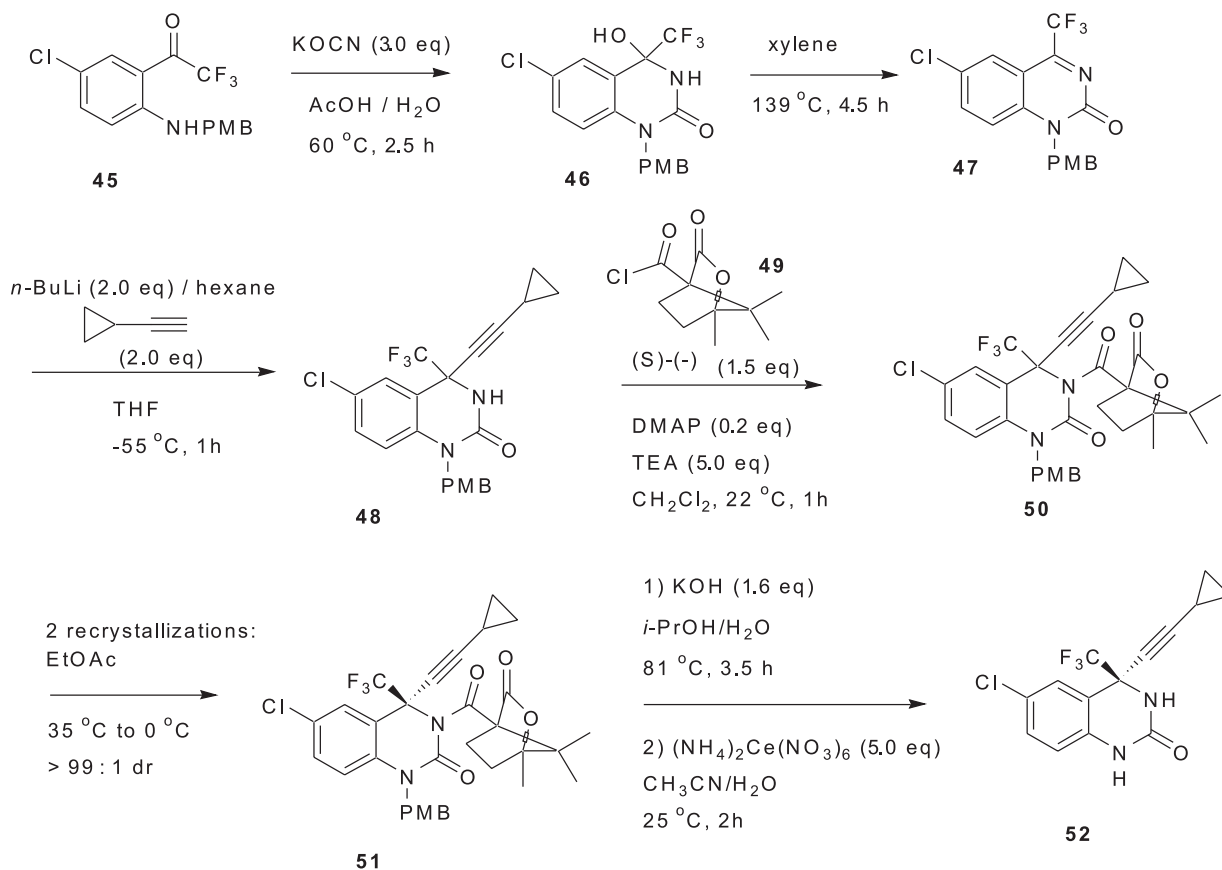


Схема 12

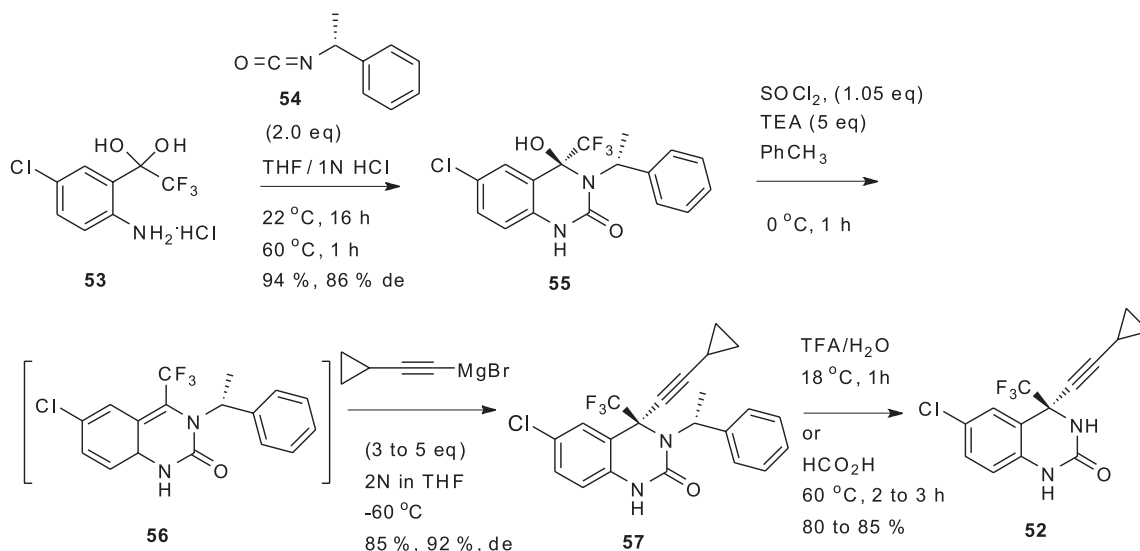


Схема 13

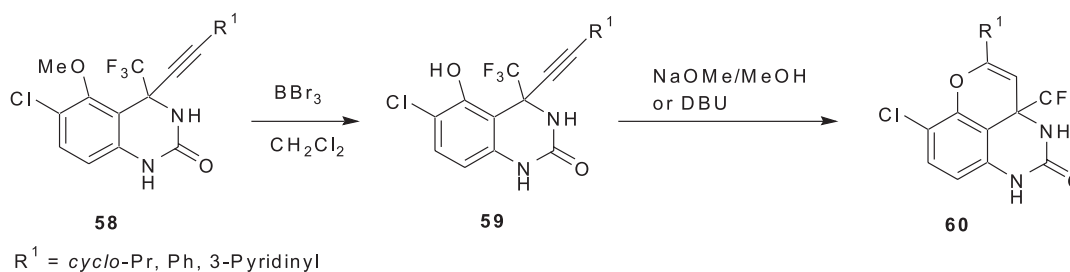


Схема 14

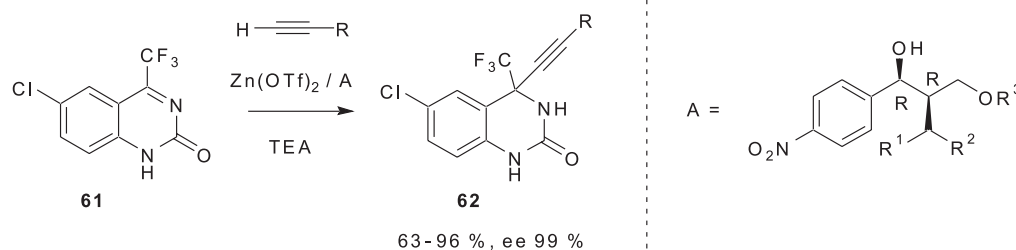
дозволяє здійснити регіоселективне ацилювання продукту **48** хіральним хлорангідридом **49** з утворенням діастереомерної суміші **50**, розділення якої дало змогу отримати діастереомер **51** з виходом 27 %, із якого була одержана хіральна сполука DPC 961 **52**.

Зважаючи на низький сумарний вихід сполуки **52** здебільшого через малоєфективну стадію розділення діастереомерів, автори вищезгаданої праці запропонували інший метод її синтезу (схема 13). Для цього використали циклізацію гідрату кетоналіну **53** з хіральним ізоціанатом **54** в ТГФ у присутності HCl, що привело до геміаміналю **55** із співвідношенням енантіомерів 93:7. Його подальша дегідратація та взаємодія з надлишком реактиву Грін'єра і зняття захисної групи приводять до сполуки **52** із високим виходом.

Автори [15] описали синтез трициклічних сполук **60** (схема 14) із заміщених дигідрохіназолонів **58**. На першій стадії під дією бромиду бору відбувається диметилування з утворенням похідних **59**, які циклізуються до цільових продуктів **60** у присутності MeONa або DBU як основи.

У роботі [16] запропоновано новий метод асиметричного алкінілювання CF₃-заміщених хіназолонів для отримання аналогів препарату Ефавіренц. Для цього було використано каталітичну систему Zn(OTf)₂ із хіральними аміноспиртами. Метод дозволив отримати низку трифторометильованих дигідропіримідонів **62** з високими виходами та енантіоселективністю (схема 15).

Інший підхід до синтезу хіральних аналогів дигідрохіназолону **52** запропонований в роботі [17], ключовим етапом якого є асиметричне приєднан-



R¹ = *cyclo*-Pr, Ph, 2-PhCH(Me), phenyl, *t*-butyl, *n*-butyl, Me₃Si, *cyclo*-C₅H₁₁CH₂

Схема 15

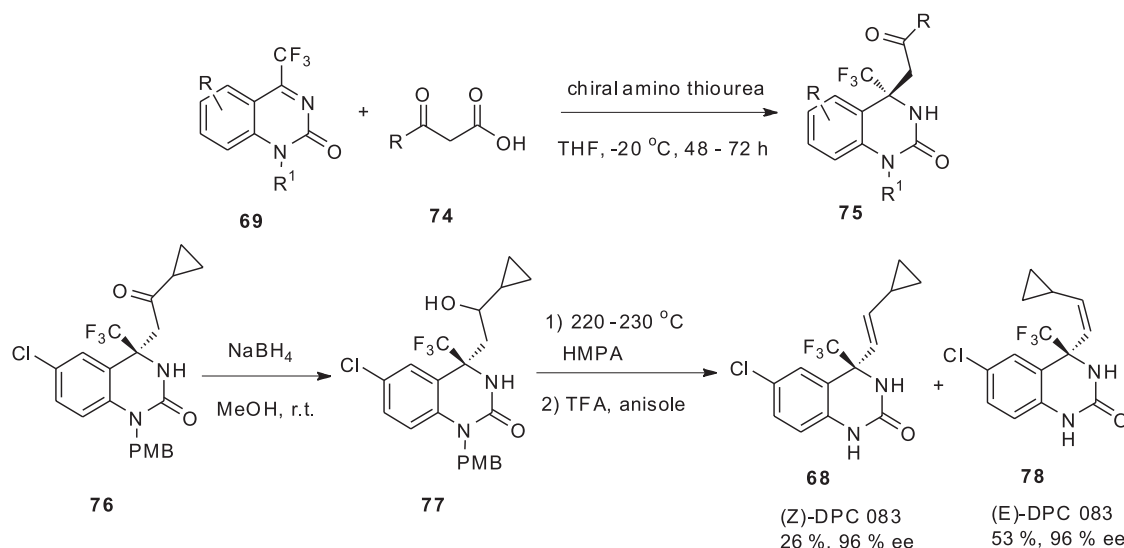


Схема 19

Аналогічний підхід, продемонстрований в роботі [20], передбачав використання як нуклеofilів моноестерів малонової кислоти (схема 20). При цьому продукти приєднання **81** були отримані з виходами 90–99 % та енантіомерним надлишком 55–99 %.

Дуже цікавою видається реакція асиметричного нуклеофільного приєднання діїнів **82** до хіназолонів **83**, каталізована комплексом диметилцинку з хіральною аміноспиртом, яка характеризується високими виходами, а також енантіоселективністю (*ee* 70–94%) [21] (схема 21). Також важливою є можливість селективного відновлення лише одного з потрійних зв'язків для утворення цільового продукту **86**.

Для формування стереогенного вуглецевого центру біля CF_3 -групи хіназолонів **69** були вдало використані індоли **87** [22] (схема 22). Їх асиметрична реакція у присутності хірального каталізатора **89** приводить до похідних **88** з високими виходами та енантіоселективністю.

У подібного роду реакціях висока енантіоселективність спостерігається і в разі піроловмісної похідної (сполука **90**), однак суттєво зменшу-

ється для 3-диметиламінофенолу (сполука **91**) (схема 23). Характерно, що при використанні *N*-метиліндолу як нуклеофіла утворюється рацемічна суміш. Також значне зменшення енантіоселективності спостерігалось у випадку *N*-незаміщеного трифторометильованого хіназолону.

В той же час використання в ролі асиметричного каталізатора скварамідної похідної хініну **93** дозволяє підвищити енантіоселективність приєднання фенолів та нафтолів до 99 % (сполука **92**) [23] (схема 24).

Ще одним перспективним способом модифікації хіназолонів **94** по положенню 4 можна вважати реакції з арилбороновими кислотами в присутності хірального паладієвого каталізатора [24] (схема 25). Отриманий на основі комплексу із AgBF_4 каталізатор **96** показав дуже високу ефективність у реакції арилювання трифторовмісних хіназолонів. З'ясовано, що ключову роль у даній реакції відіграє саме добавка AgBF_4 , оскільки за її відсутності приєднання не відбувається.

Модифікацією 4-трифторометилдигідрохіназолонів **97** було отримано низку їх структурних аналогів (схема 26). Зокрема, при дії на них CF_3COOH

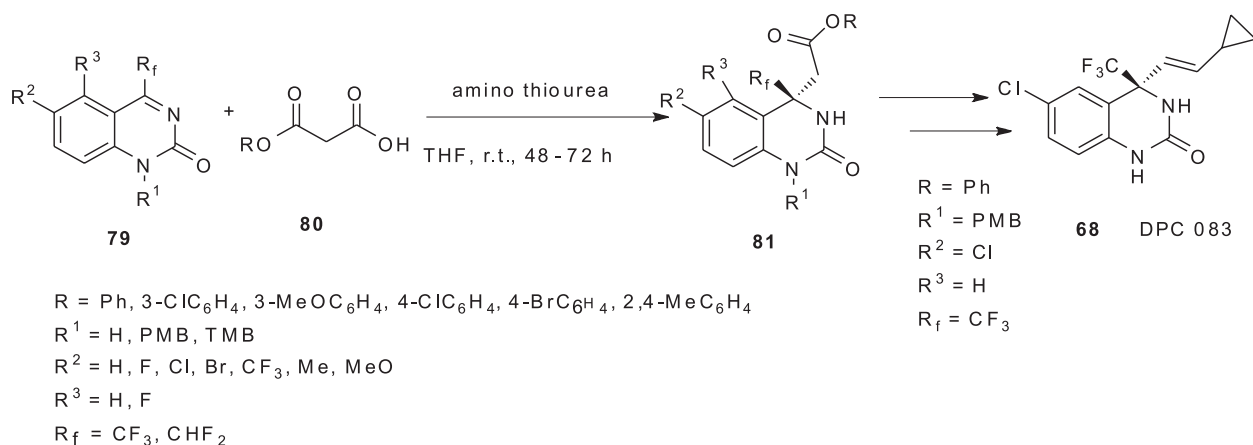
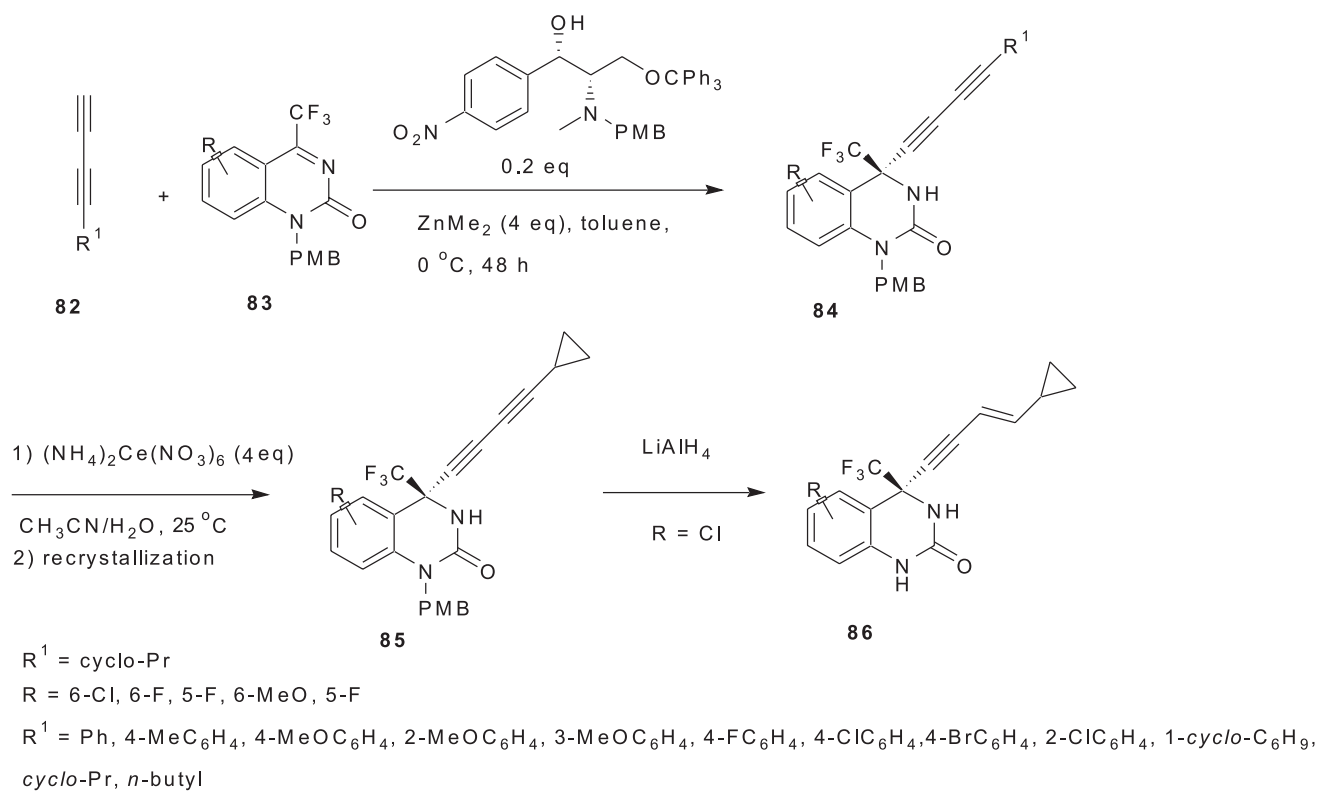
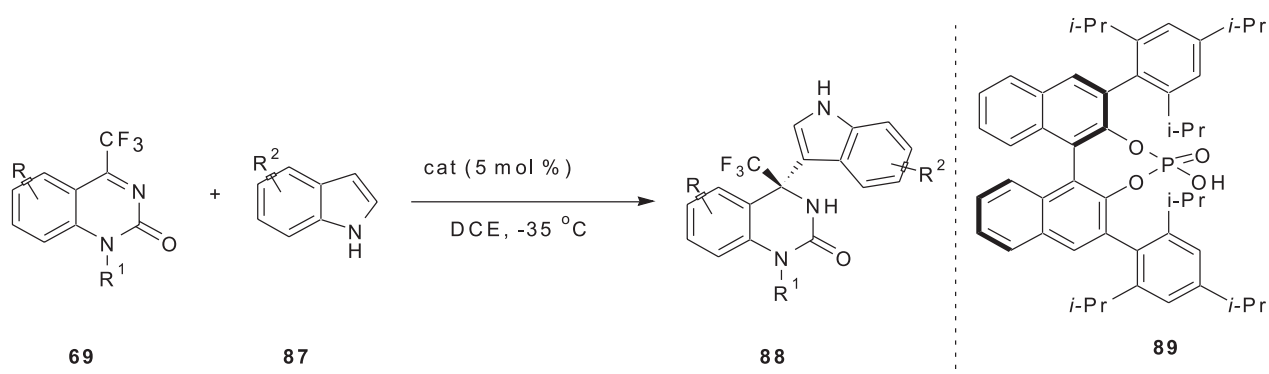


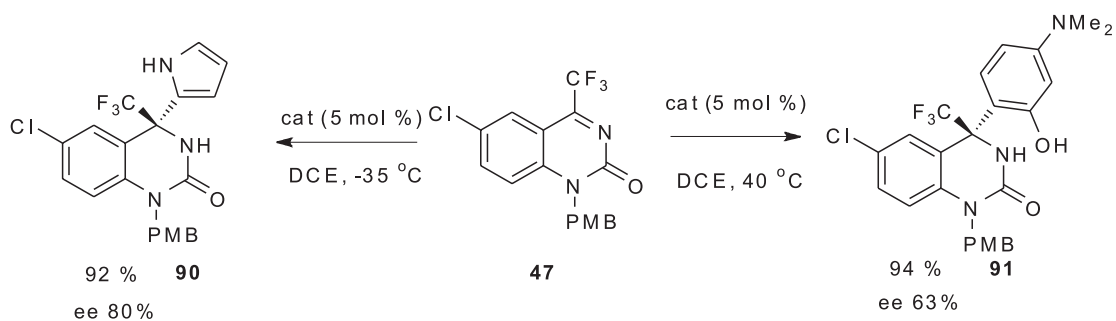
Схема 20



Cxema 21



Cxema 22



Cxema 23

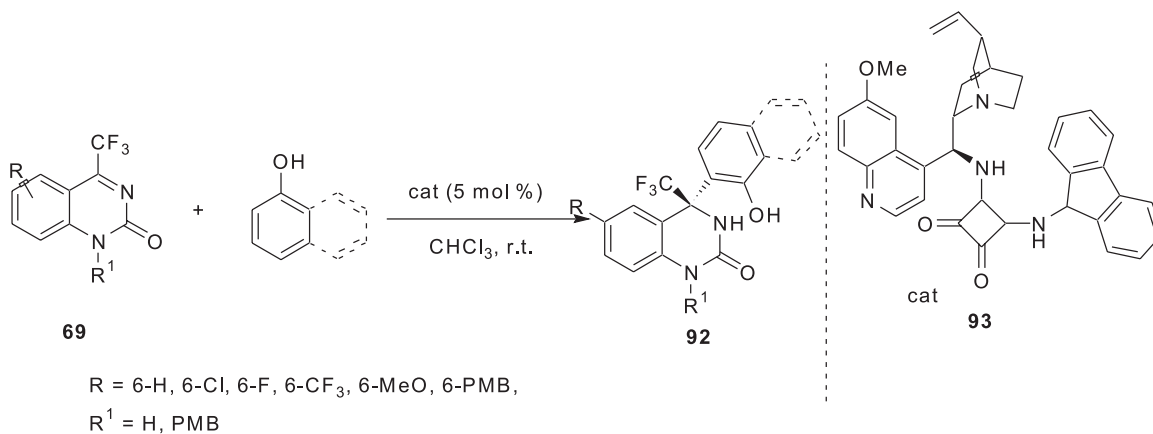


Схема 24

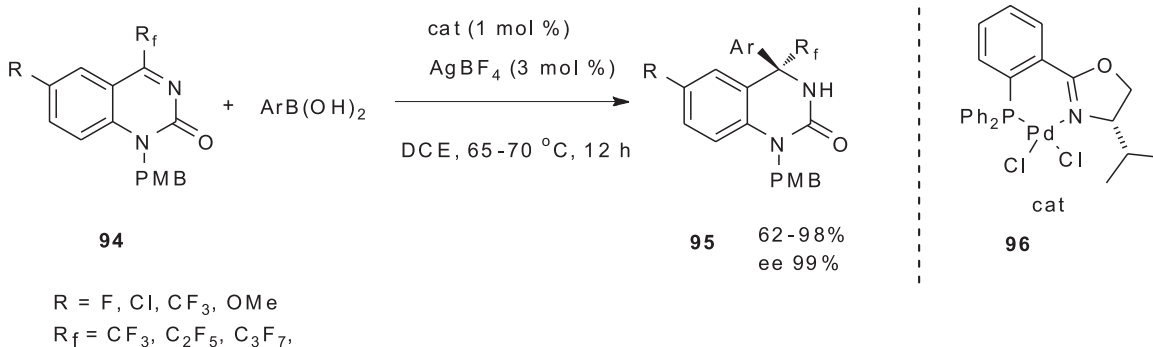


Схема 25

спостерігається зняття PMB захисту біля атома N-1 і утворення N-незаміщеної сполуки **98**. Відновленням уреїдного фрагменту отримували гідровану похідну **99**, а при дії реагенту Грін'єра відбувалось метилювання з утворенням сполуки **100** [25].

Досить важливою є знайдена авторами [25] реакція асиметричного приєднання альдегіду до хіназолонів, каталізована хіральною аміном **103** (схема 27). Отримані продукти приєднання **101** відновлюються під дією NaBH₄ до відповідних спиртів **102**, які є важливими проміжними сполуками для синтезу DPC 083.

Таким чином, реакції нуклеофільного приєднання є зручним методом синтезу трифторометильованих піримідонів та їх похідних. Особлива роль при цьому належить органокаталітичному варіанту таких реакцій, зокрема, при отриманні DPC 083 та його аналогів.

2. Синтез 6-трифторометил-3,4-дигідропіримідин-2-онів

2.1. Реакція Біджинеллі

Одним з найпоширеніших методів одержання 3,4-дигідропіримідонів є реакція Біджинеллі

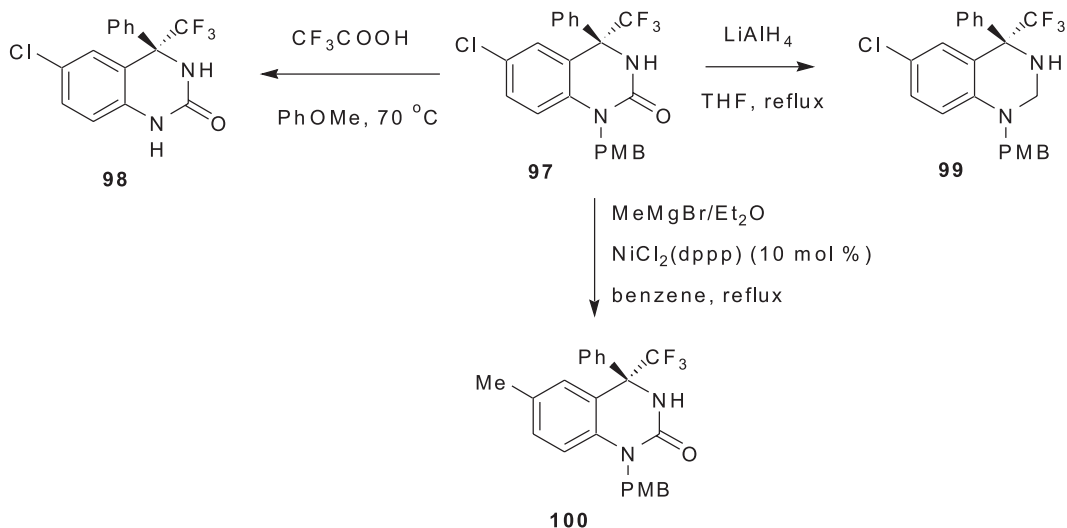


Схема 26

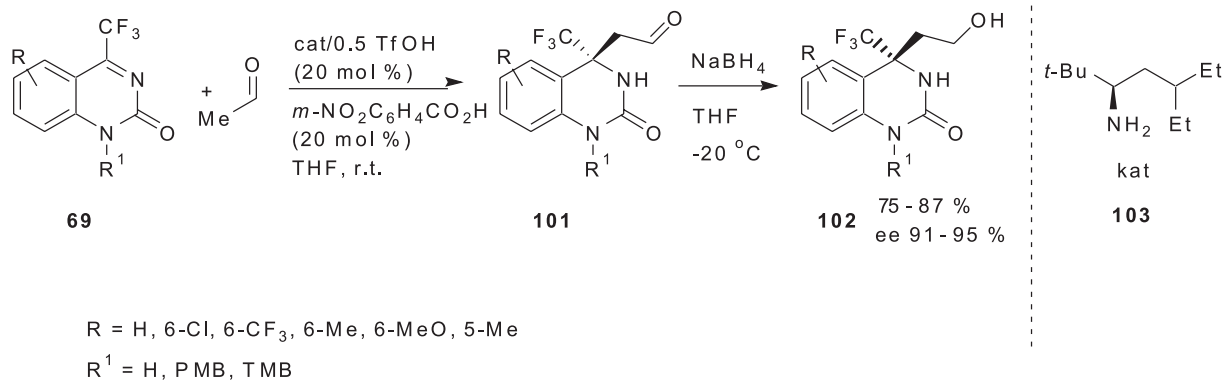


Схема 27

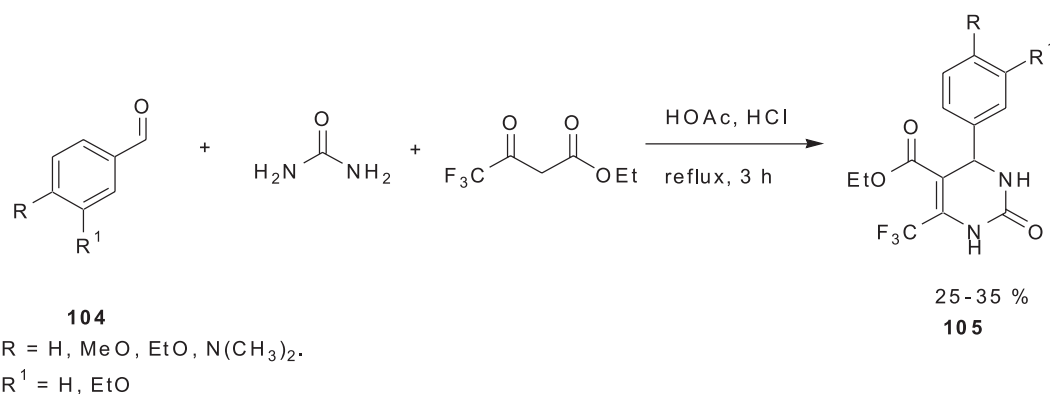


Схема 28

[26], яка ґрунтується на однореакторній конденсації альдегіду, β-кетоестеру та сечовини або тіосечовини в присутності каталізаторів – кислот Бренстеда або Льюїса. Перша спроба синтезу трифторометильованих 3,4-дигідропіримідонів із використанням цієї реакції здійснена в 1954 році [27]. При дослідженні конденсації етилтрифтороацетату з сечовиною та відповідними бензальдегідами **104** у крижаній оцтовій кислоті у присутності соляної кислоти (схема 28) автори [27] виділили трифторометилвмісні похідні **105**.

Подальші дослідження цієї реакції були відновлені тільки в 1998 році [28]. При порівнянні температур плавлення відповідних продуктів **107** з літературними даними [27] (схема 29), а також за допомогою методів ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР та рентгеноструктурного аналізу було доведено, що в роботі [27] насправді отримувався не дигідропіримідон **107**, а його тетрагідропохідна **106** [29]. Виявилось, що навіть при проведенні реакції в умовах циклізації впродовж більш тривалого часу від-

щеплення води не спостерігається. Було встановлено, що відщеплення води від продукту **106** з утворенням ендациклічного С=C зв'язку відбувається лише під дією сильної кислоти у безводних умовах. Аномальна стійкість проміжного продукту обумовлена дестабілізацією трифторометильною групою карбокатиону, що утворюється при кислотному відщепленні води за механізмом E1.

У той же час були здійснені перші спроби синтезу 5-незаміщеного 6-трифторометил-3,4-дигідропіримідону **108** декарбоксилуювальним відщепленням карбоксильної групи похідної **107**, отриманої за реакцією Біджинеллі з виходом 64 % (схема 30).

Автори праці [30] описали одержання хіральних 6-трифторометилвмісних дигідропіримідонів **110** та **111**. Для цього відповідна рацемічна сполука **109**, синтезована реакцією Біджинеллі у присутності поліфосфорної кислоти (РРА), розділялась на енантіомери методом ферментативного гідролізу естерної групи (схема 31). Вияви-

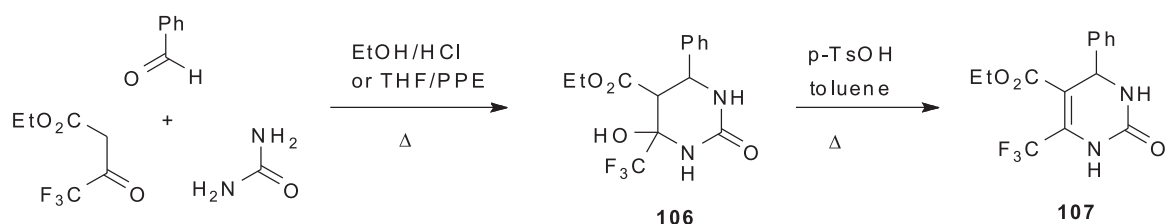


Схема 29

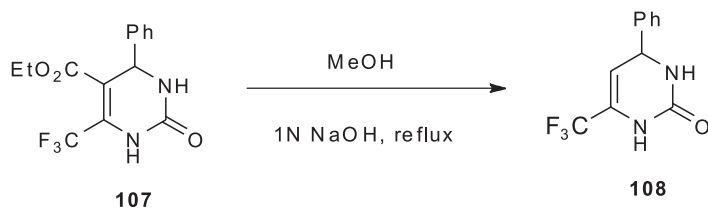


Схема 30

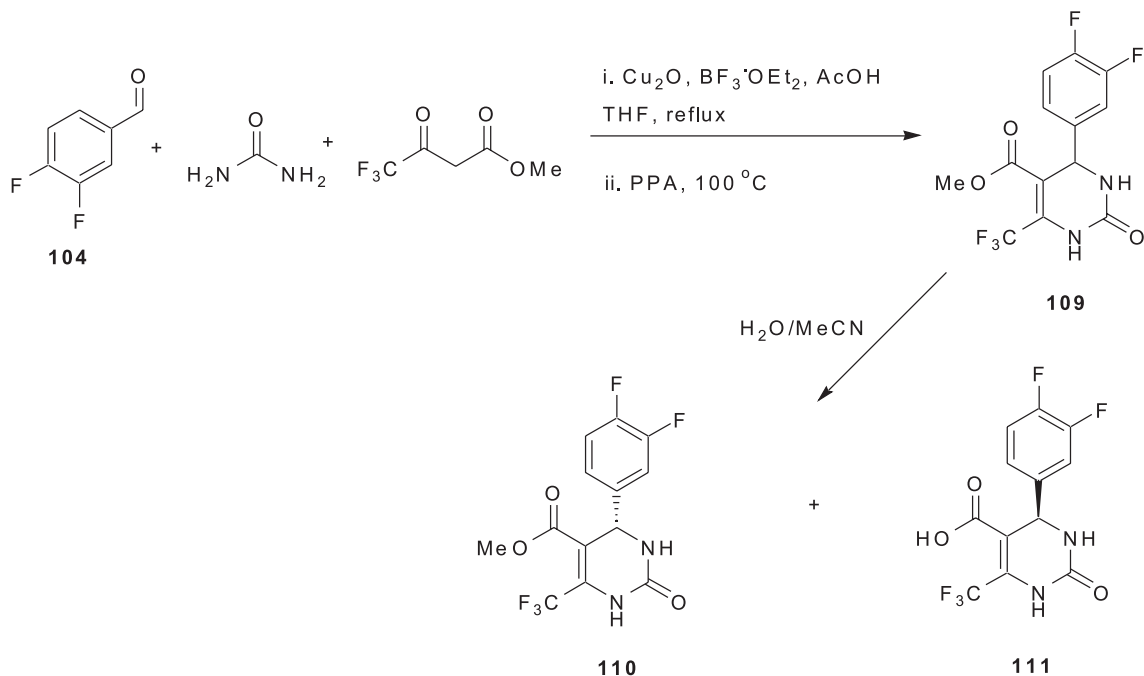


Схема 31

лось, що енантіомер із *R*-конфігурацією піддавався гідролізу до відповідної кислоти **111**, натомість *S*-енантіомер **110** залишався без змін.

У 2000 р. вперше було досліджено вплив трифлатів лантанодів на синтез трифторометильованих 3,4-дигідропіримідонів [31]. Для цієї цілі ви-

користували солі ітербію, скандію та лантану. Найкращі результати були отримані у випадку трифлату ітербію за відсутності розчинника. Допускається, що спочатку альдегід і сечовина взаємодіють з утворенням ацильованого імінієвого інтермедіату **112** (схема 32), активованого координу-

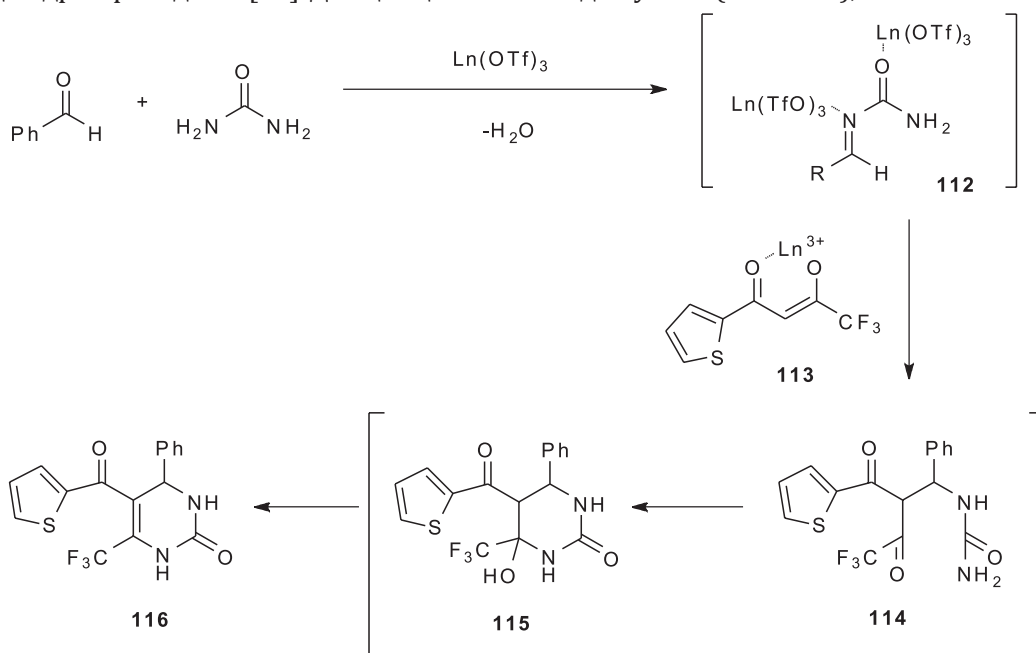


Схема 32

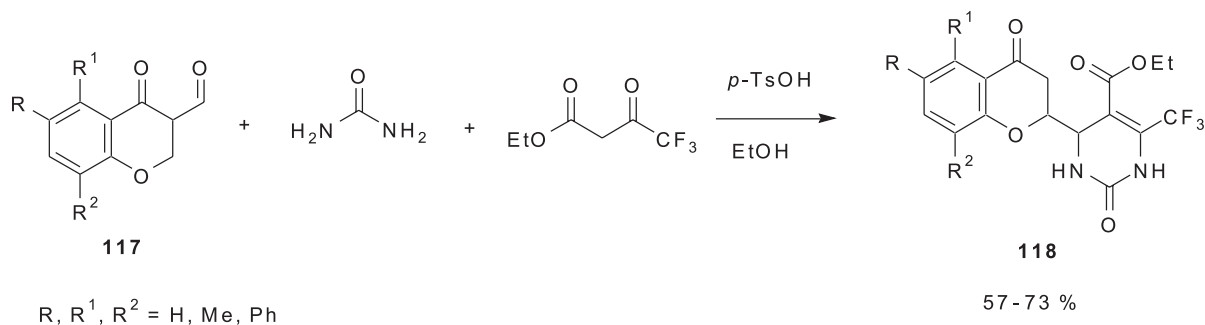


Схема 33

ванням із трифлатом лантаноїду. Приєднання β -карбонільної складової **113** до утвореного інтермедіату з подальшими циклізацією та дегідратацією приводить до 6-трифторометил-3,4-дигідропіримідону **116**. Використання каталізатора дало змогу збільшити виходи з 20-50 % до 81-99 %, а час проведення реакції зменшити з 18-48 год до 20 хв.

Показана можливість проведення реакції Біджинеллі і в більш м'яких умовах [32], зокрема в метанолі, у присутності каталізатора $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ під дією ультразвуку. Це, в свою чергу, дозволило використовувати такі чутливі до дії кислот альдегіди, як фурфурол та фенілацетальдегід, які в кислих умовах дають значну кількість побічних продуктів, а також аліфатичні альдегіди. Цей метод виявився придатним навіть для α,β -ненасичених альдегідів, які за умов класичної реакції Біджинеллі розкладаються та полімеризуються.

Була апробована можливість синтезу трифторометильованих 3,4-дигідропіримідонів з виходами 87-88 % із використанням $Bi(TfO)_3$ як каталізатора [33]. Основною перевагою такого методу є можливість застосовувати його у присутності наступних функціональних груп: NO_2 , OH , $EtO(O)$, а також галогенів.

Оригінальний підхід до синтезу фторовмісних 3,4-дигідропіримідонів із застосуванням як каталізатора тетрафтороборату 1-бутил-3-метилімідазолію, який є найбільш доступною та розповсюдженою іонною рідиною, запропонували автори роботи [34], які показали, що перебіг реакції за відсутності розчинника значною мірою залежить від природи фторовмісної β -дикарбонільної складової. Ефективним каталізатором реакції Біджинеллі за участю етилтрифтороацетонату виявився і бромід танталу на твердому носії, що доз-

волило отримати цільові 3,4-дигідропіримідони, минаючи стадію утворення проміжного насиченого гетероциклу [8]. 6-Трифторометильовані 3,4-дигідропіримідони можуть утворюватись за досить м'яких умов і при використанні як каталізатора лимонної кислоти без необхідності подальшої дегідратації насиченого гетероциклу з помірними виходами [35]. Ще одним продуктивним каталізатором для одержання 6-трифторометил-3,4-дигідропіримідонів став перфторооктаноат ітербію [36], який дозволив відразу отримати цільові продукти без виділення проміжного частково насиченого гетероциклу. В такого типу трикомпонентних циклізаціях знайшов застосування твердофазний каталізатор на основі активованого вугілля, модифікованого гліцерином та залишками сульфанонової кислоти [37].

Для синтезу 6-трифторометильованих 3,4-дигідропіримідонів **118**, модифікованих залишком хромону, вдалими виявились стандартні умови реакції Біджинеллі у присутності *n*-толуенсульфонової кислоти як каталізатора (схема 33) [4]. В той же час застосування як каталізатора *n*-додецилбензенсульфонової кислоти для одержання 3,4-дигідропіримідонів не було досить ефективним, оскільки переважно утворювався проміжний негідратований продукт [38].

Реакція Біджинеллі може бути використана і для синтезу трифторометильованих тетрагідропіримідонів **119**, функціоналізованих залишком естеру фосфонової кислоти при каталітичній дії Me_3SiCl (схема 34) [39]. Характерно, що сполуки **119** за умов проведення реакції не зазнають дегідратації. При нагріванні в оцтовій кислоті відбувається дефосфорилування з подальшим утворенням трифторовмісних 3,4-дигідропіримідонів **120**.

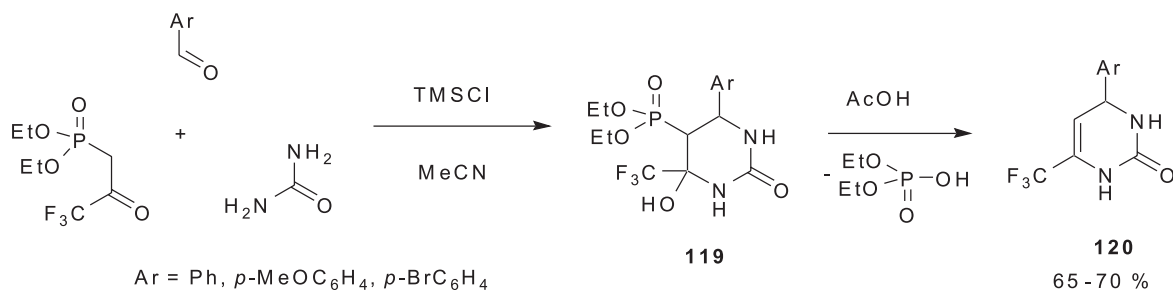


Схема 34

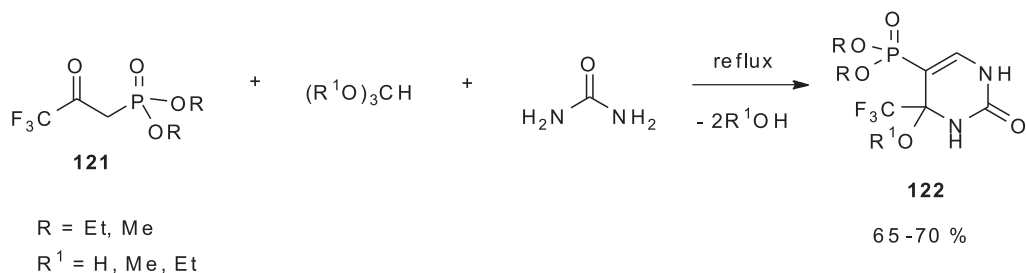


Схема 35

Однаке, для синтезу стабільних фосфорильованих CF_3 -піримідонів **122** була розроблена реакція за участю фосфонатів **121**, триалкілортоформатів та сечовини (схема 35).

Цікаві продукти з двома трифторометильованими піримідоновими ядрами були синтезовані на основі терефталевого альдегіду із використанням в ролі каталізатора триметилсилілхлориду в ацетонітрилі при кімнатній температурі [40]. Встановлено, що вже 10 мольних процентів Me_3SiCl виявилось достатньо для перебігу реакції впродовж 1 год. За відсутності каталізатора в таких же умовах через 24 год спостерігалась тільки 10 % конверсія реагентів. Згідно з запропонованою авторами схемою спочатку карбонільна група

діальдегіду активується Me_3SiCl , після чого відбувається приєднання сечовини і подальша циклізація (схема 36). Синтетичні можливості реакції були досліджені на прикладах взаємодії різноманітних дикарбонільних сполуки з тиосечовиною або гуанідином. Отримані з високими виходами продукти **123** легко виділялись з реакційної суміші та не потребували подальшої очистки. Їх дегідратація до 3,4-дигідропіримідонів **124** відбувалась при нагріванні в ДМФА у присутності дихлорооцтової кислоти.

У подальшому цей метод був вдосконалений [3] шляхом проведення реакції за відсутності розчинника під дією мікрохвильового опромінення (схема 37), що дало змогу отримати цільові про-

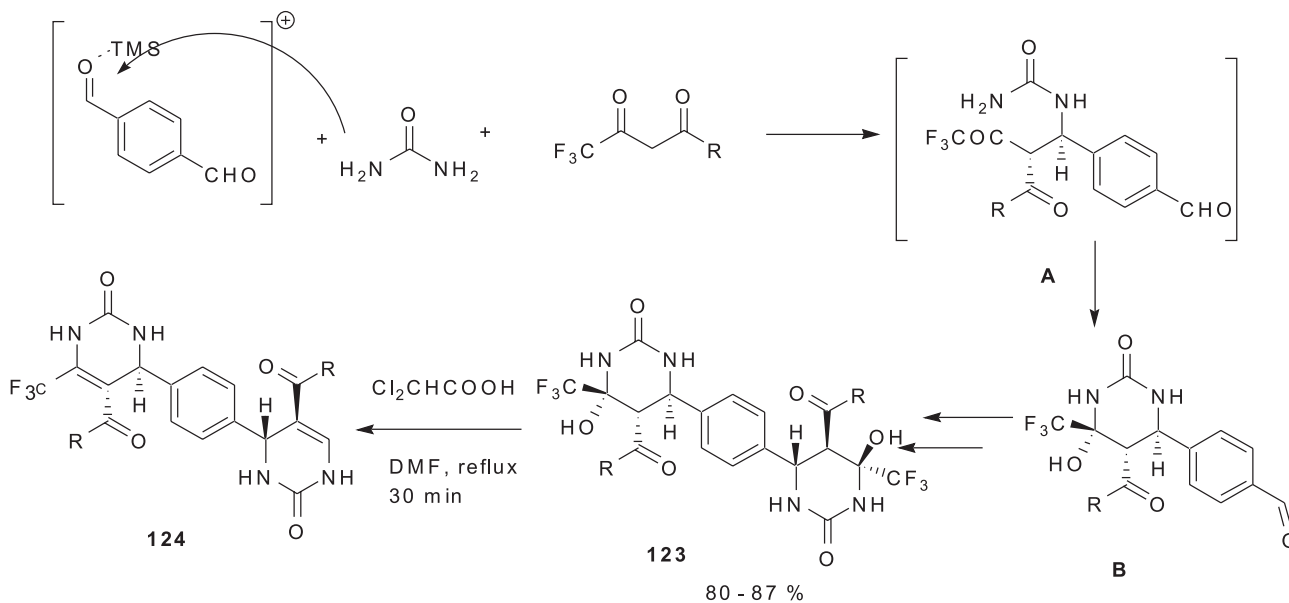


Схема 36

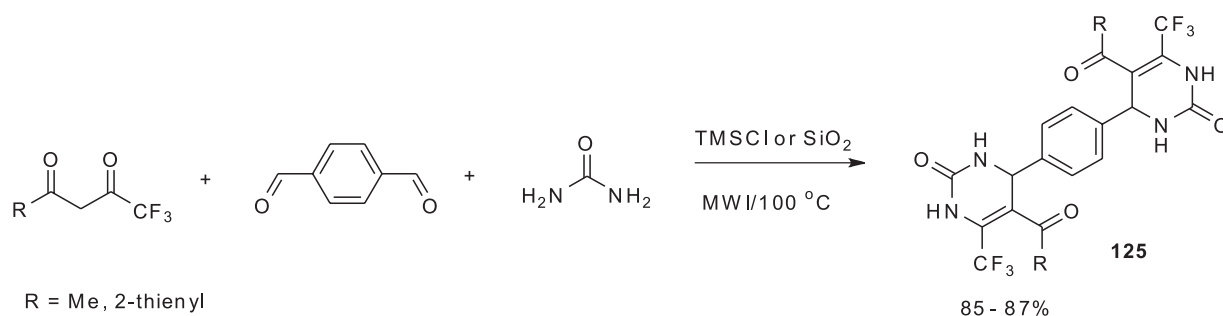


Схема 37

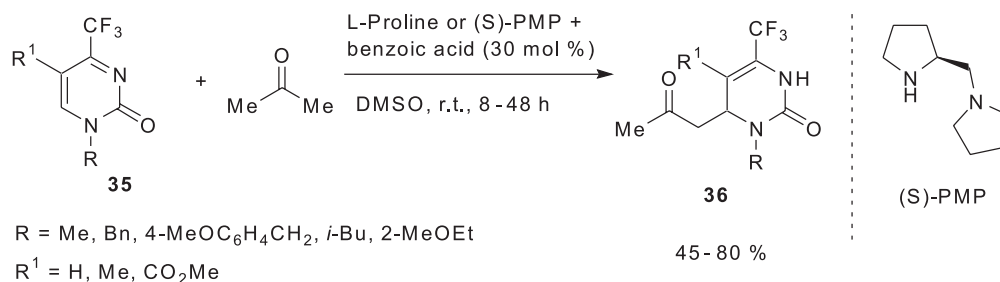


Схема 38

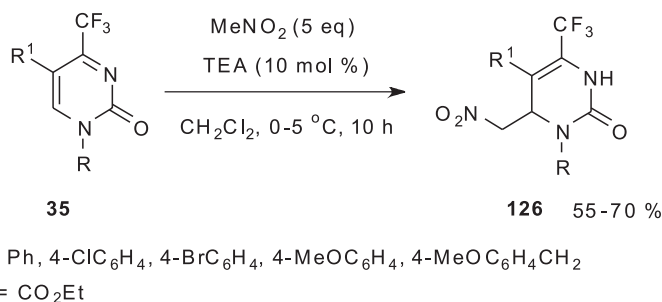


Схема 39

дукти **125** з високими виходами впродовж короткого проміжку часу. В роботі [41] продемонстровано подібний підхід із використанням у ролі каталізатора при мікрохвильовому опроміненні дрібнодисперсного силікагелю, який піддається регенерації.

Проаналізовані вище джерела засвідчують, що реакція Біджинеллі є потужним синтетичним інструментом, який дозволяє отримувати трифторометильовані дигідро- та тетрагідропіримідин-2-они (тіони). Перевагою цього методу є висока варіативність вихідних компонентів реакції. Після оптимізації умов проведення реакції цільові дигідропіримідони можуть бути отримані впродовж короткого часу з високими виходами навіть за відсутності розчинника. Разом з тим основним недоліком методу є досить висока стабільність проміжного частково насиченого піримідинового циклу, що в деяких випадках важко піддається дегідратації.

2.2. Приєднання С-нуклеофільних реагентів до 4-трифторометилпіримідин-2(1H)-онів

Вище (див. розділ 1.2) було зазначено, що приєднання ацетону як нуклеофіла може відбуватись

по 2-х електрофільних центрах, причому співвідношення регіоізомерних продуктів визначається як типом органокаталізатора, так і часом реакції [12]. Встановлено, що в L-пролін каталізованій реакції незалежно від часу її проведення утворюється переважно 3,6-продукт Міхаеля (схема 38). Також слід відзначити, що при використанні в ролі каталізатора системи (S)-PMP-бензойна кислота спостерігається 3,6-приєднання. Наявність електроноакцепторної групи в положенні 5 приводить до активації субстрату та зменшення часу перебігу реакції.

Подібні результати були отримані при використанні як нуклеофіла нітрометану [13]. При проведенні реакції при охолодженні до 0-5 °C впродовж 10 год селективно утворюється продукт приєднання за Міхаелем **126** (схема 39).

Відновлення нітрогрупи в сполуках **126** дало можливість отримати аміни **127**, які під дією лугу зазнають внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням піролопіримідиндіонів **128** (схема 40).

Синтетичний потенціал 4-трифторометилпіримідин-2(1H)-онів у плані їх перетворення на

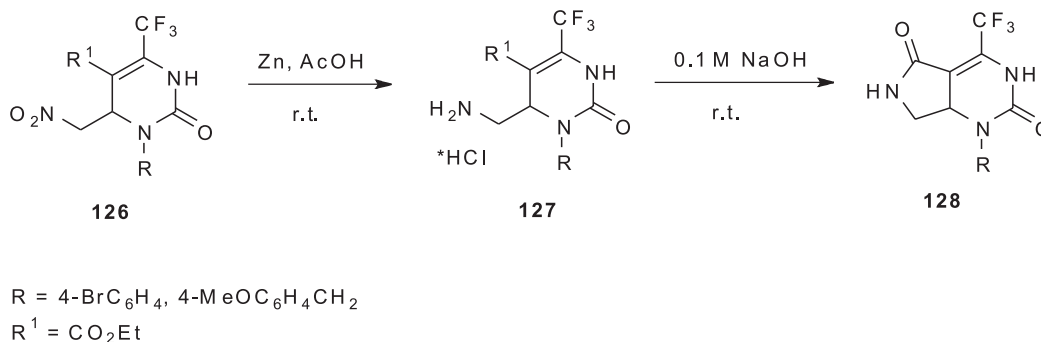


Схема 40

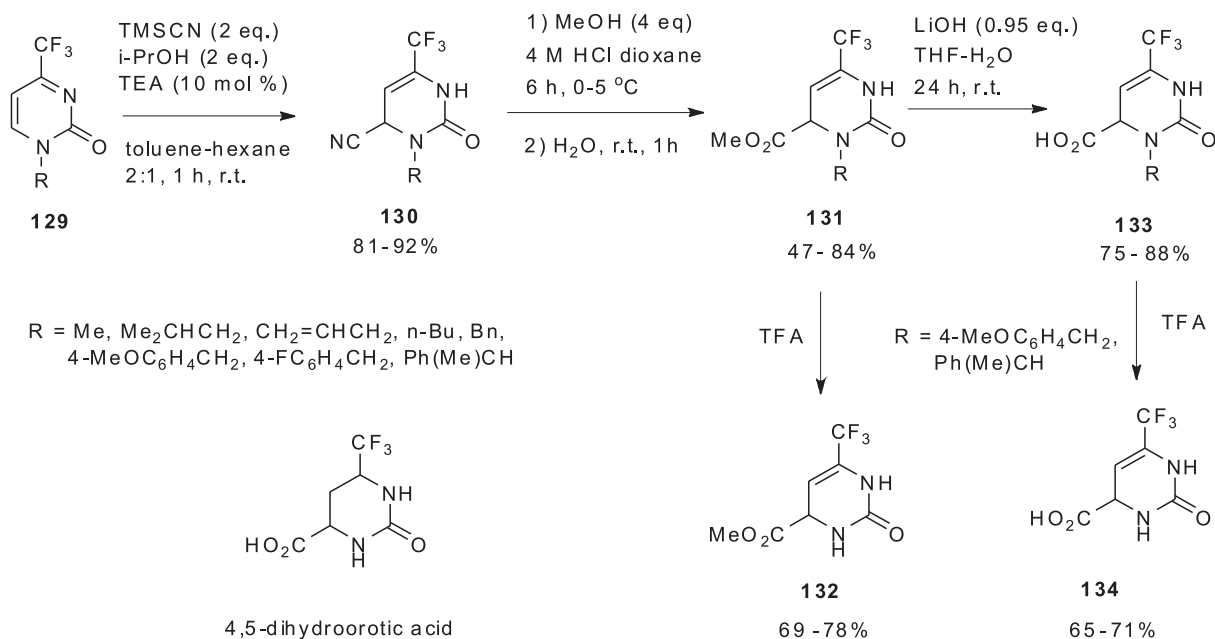


Схема 41

дигідропхідні був продемонстрований прикладами взаємодії з триметилсиліліціанідом (TMS-CN) [42]. У даному випадку продукт кінетичного контролю забезпечує легкий підхід до нових трифторометильованих аналогів 4,5-дигідроротової кислоти, яка є ключовим компонентом у біосинтезі піримідинових нуклеотидів, що каталізується енімом дигідроратазою. Реакцією гідроціанування 5,6 незаміщених 4-CF₃-піримідонів **129** у середовищі толуен-гексан у присутності ізопропанолу з високими виходами була одержана низка нітрилів **130** (схема 41).

Метаноліз отриманих нітрилів з наступним гідролізом естерної функції субеквівалентною кількістю LiOH приводить з високими виходами до відповідних цільових кислот **133**. Недоступні прямим

гідроціануванням N3-незаміщені сполуки **132** та **134** були отримані зняттям 4-метоксибензильної або фенілетильної груп при кип'ятінні в трифторооцтовій кислоті.

Методом наведеної хіральності був зреалізований асиметричний варіант гідроціануванням оптично чистого хіального піримідону **135**, який з високим виходом дає суміш діастереомерів **136**, на наступних стадіях з якої були отримані чисті естери **137** та **138** з R конфігурацією новоутвореного хіального центру. Проте при гідролізі еквівалентною кількістю LiOH кислота **137** була отримана у вигляді нероздільної суміші діастереомерів **139**, що зумовлено процесом епімеризації (схема 42).

Взаємодія 4-трифторометилпіримідинонів **129** із β-кетокислотами **74** як синтетичними еквіва-

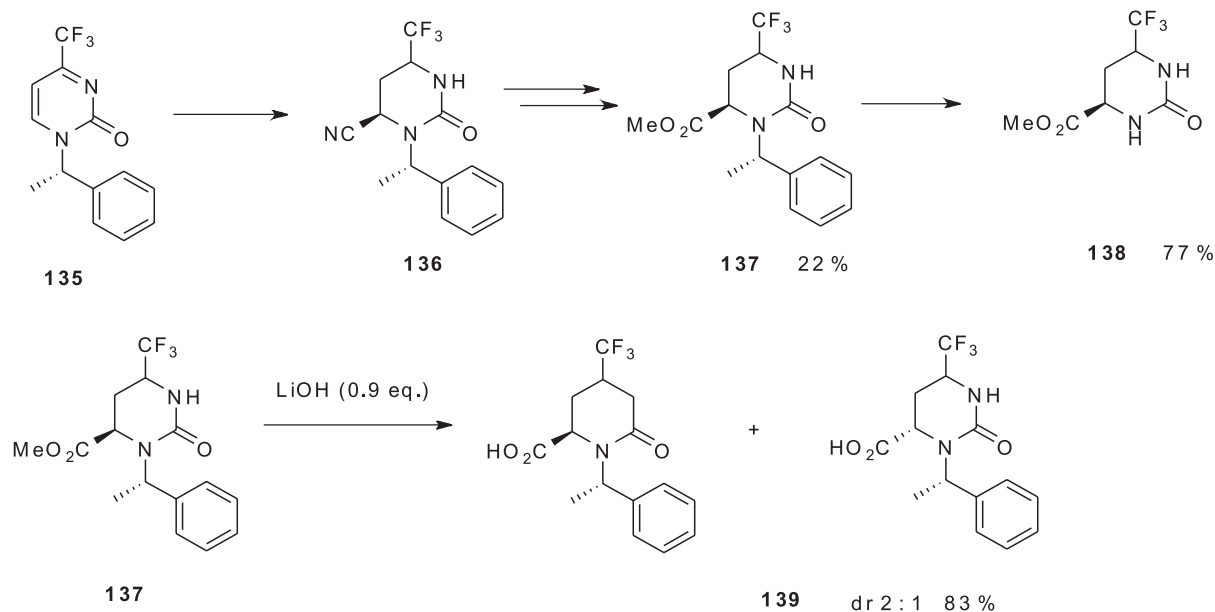


Схема 42

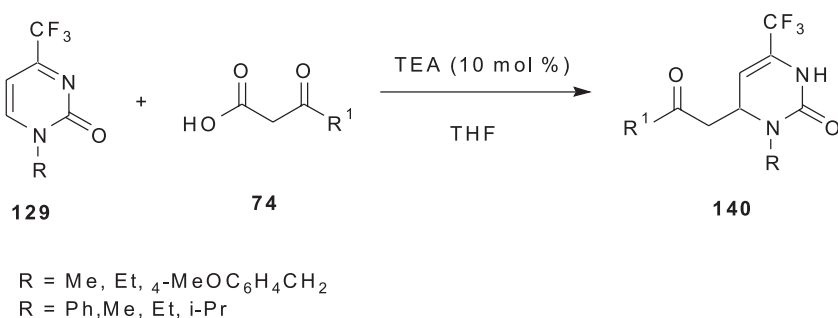


Схема 43

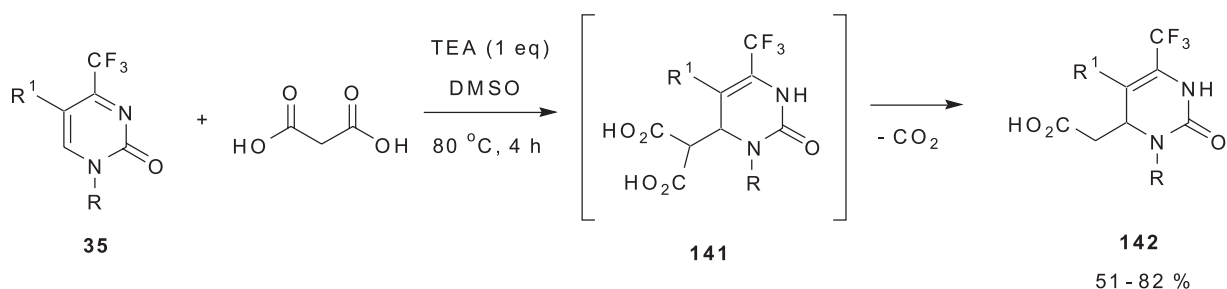


Схема 44

лентами кетонів у м'яких умовах дозволяє регіоселективно вводити ацил(аріл)метильні групи в положення 6 гетероциклічного ядра і отримувати функціональні похідні **140** [43] (схема 43).

Таке перетворення дозволяє уникнути конкуруючого приєднання за Манніхом по положенню 4. Найбільш імовірно, що висока регіоселективність реакції зумовлена її перебігом за схемою «приєднання-декарбоксілювання». При цьому перша оборотна стадія приєднання по C=C зв'язку є кінетично контрольованою і приводить виключно до інтермедіату Міхаеля, який швидко і необоротно декарбоксілюється до цільового продукту **140**.

Нещодавно автори [14] запропонували ефективний метод синтезу 6-заміщених похідних пі-

римідинілоцтових кислот та їх похідних. Для цього було використано реакцію нуклеофільного приєднання маленової кислоти та її похідних до трифторометильованих піримідонів **35** у присутності еквімолярної кількості триетиламіну (схема 44). Виявилось, що при проведенні реакції в ДМСО відбувається селективне декарбоксілювальне приєднання по 6-му положенню. Такий хімізм процесу можна пояснити утворенням більш кінетично стабільного інтермедіату **141**, який швидко декарбоксілюється в полярному розчиннику з утворенням відповідного продукту **142**.

Успішним виявилось і регіоселективне приєднання моно(тіо)естерів маленової кислоти з утворенням похідних **143** та **144** (схема 45). У випадку

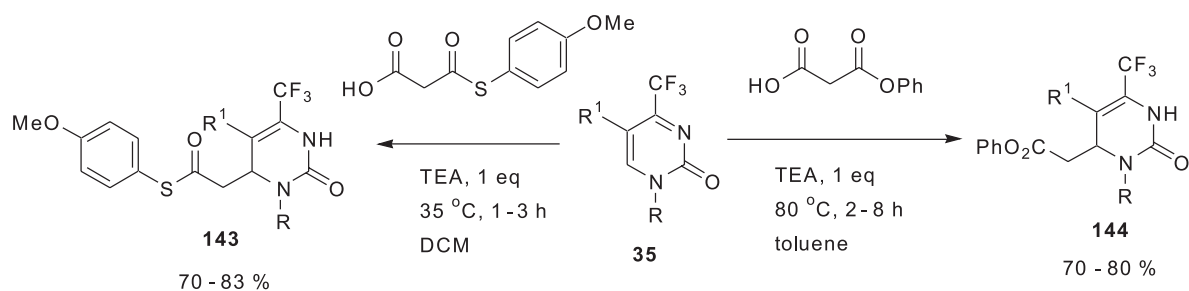


Схема 45

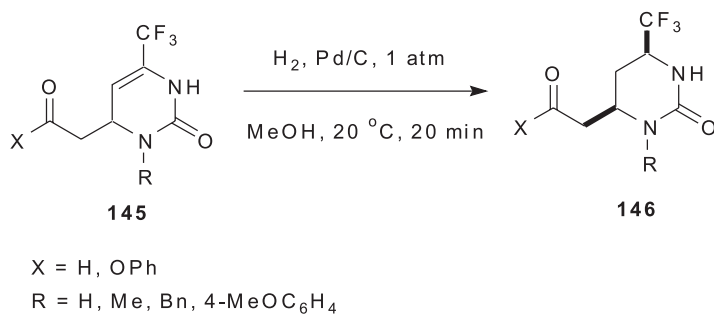


Схема 46

моноестерів спостерігався значний вплив замісника в положенні 1, причому деякі алкільні замісники дезактивували піримідоновий цикл, що привело до низьких виходів цільових продуктів.

Шляхом каталітичного відновлення похідних **145** були отримані сполуки **146**, які містять насичений тетрагідропіримідоновий цикл та функціоналізовані залишком оцтової кислоти і трифторометильною групою (схема 46).

Перелік використаних джерел інформації

1. Ahmed, N. TaBr₅-catalyzed Biginelli reaction: one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones under solvent-free conditions / N. Ahmed, J. E. van Lier // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 48, Issue 31. – P. 5407–5409. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.06.005>
2. Discovery of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones as a novel class of potent and selective A_{2B} adenosine receptor antagonists / A. Crespo, A. E. Maatougui, P. Biagini et al. // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 4, Issue 11. – P. 1031–1036. <https://doi.org/10.1021/ml400185v>
3. Microwave-assisted solvent-free synthesis of bis(dihydropyrimidinone)benzenes and evaluation of their cytotoxic activity / J. Azizian, M. K. Mohammadi, O. Firuzi et al. // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2010. – Vol. 2010, Issue 75. – P. 375–380. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00937.x>
4. Synthesis, structure-activity relationship of novel substituted 4H-chromen-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylates as potential anti-mycobacterial and anticancer agents / B. C. Raju, R. N. Rao, P. Suman et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, Issue 10. – P. 2855–2859. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.079>
5. General scope of 1,4-diastereoselective additions to a 2(3H)-quinazolinone: practical preparation of HIV therapeutics / N. A. Magnus, P. N. Confalone, L. Storaice et al. // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68, Issue 3. – P. 754–761. <https://doi.org/10.1021/jo0263162>
6. Synthesis, chemical and biological properties of trifluoromethylated pyrimidin-2-ones (thiones) and their fused analogues / V. M. Shoba, V. M. Tkachuk, V. A. Sukach et al. // *Targets in heterocyclic systems. Chemistry and properties.* – 2013. – Vol. 2013, Issue 17. – P. 147–175.
7. Optically active 4-amino-4-aryl-5,5-trifluoropentan-2-ones: versatile reagents for synthesis of chiral 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroazin-2-ones / V. A. Sukach, N. M. Golovach, N. V. Melnichenko et al. // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – Vol. 129, Issue 12. – P. 1180–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.09.003>
8. Asymmetric organocatalytic Mannich reaction of 1-aryl-2,2,2-trifluoroethylidenecarbamic acid derivatives with acetone / N. M. Golovach, V. N. Tkachuk, V. A. Sukach et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 48, Issue 9. – P. 1188–1191. <https://doi.org/10.1134/s1070428012090060>
9. Heterocyclizations of functionalized heterocumulenes with C,N- and C,O-dinucleophiles: II. Reaction of 1-chloro and 1,1-dichloroalkyl isocyanates and 1-chloroalkylidenecarbamates with 2-benzothiazolylacetone nitrile, 2-benzothiazolylacetates, and bis(2-benzothiazolyl)methane / M. V. Vovk, P. S. Lebed, V. A. Sukach et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 39, Issue 12. – P. 1781–1788. <https://doi.org/10.1023/b:rujo.0000019744.08100.85>
10. Sokolov, V. B. Synthesis of fluoro-containing pyrimidinones from hexafluoroacetone(ethoxycarbonylimine) / V. B. Sokolov, A. Yu. Aksinenko // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2005. – Vol. 54, Issue 6. – P. 1518–1522. <https://doi.org/10.1007/s11172-005-0439-5>
11. Nucleophilic Lewis base dependent addition reactions of allenolates with trifluoromethylated cyclic ketimines / L.-J. Yang, S. Li, S. Wang et al. // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79, Issue 8. – P. 3547–3558. <https://doi.org/10.1021/jo500356t>
12. Control of regio- and enantioselectivity in the asymmetric organocatalytic addition of acetone to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones / V. A. Sukach, V. M. Tkachuk, V. M. Shoba et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 2014, Issue 7. – P. 1452–1460. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301542>
13. Development of an efficient route to CF₃-substituted pyrrolopyrimidines through understanding the competition between Michael and aza-Henry reactions / V. M. Tkachuk, V. A. Sukach, K. V. Kovalchuk et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, Issue 5. – P. 1420–1428. <https://doi.org/10.1039/c4ob02233e>
14. Regioselective decarboxylative addition of malonic acid and its mono(thio)esters to 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones / S. V. Melnykov, A. S. Pataman, Yu. V. Dmytriv et al. // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 2017, Issue 13. – P. 2617–2625. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.259>
15. 3,3a-Dihydropyrano[4,3,2-de]quinazolin-2(1H)-ones are potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / J. W. Corbett, S. Pan, J. A. Markwalder et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2001. – Vol. 11, Issue 2. – P. 211–214. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(00\)00624-7](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(00)00624-7)
16. Jiang, B. Highly enantioselective construction of a chiral tertiary carbon center by alkynylation of a cyclic N-acyl ketimine: an efficient preparation of HIV therapeutics / B. Jiang, Y.-G. Si // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – Vol. 43, Issue 2. – P. 216–218. <https://doi.org/10.1002/anie.200352301>
17. Highly enantioselective construction of a quaternary carbon center of dihydroquinazoline by asymmetric Mannich reaction and chiral recognition / B. Jiang, J. J. Gong, Y. G. Si et al. // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. – Vol. 350, Issue 9. – P. 1360–1366. <https://doi.org/10.1002/adsc.200800039>
18. Highly enantioselective organocatalytic Strecker reaction of cyclic N-acyl trifluoromethylketimines: synthesis of anti-HIV drug DPC 083 / F.-G. Zhang, X.-Y. Zhu, S. Li et al. // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48, Issue 94. – P. 11552–11554. <https://doi.org/10.1039/c2cc36307k>
19. Hydrogen-bond-directed enantioselective decarboxylative Mannich reaction of β-ketoacids with ketimines: application to the synthesis of anti-HIV drug DPC 083 / H.-N. Yuan, S. Wang, J. Nie et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52, Issue 14. – P. 1–6. <https://doi.org/10.1002/anie.201210361>
20. Highly enantioselective decarboxylative Mannich reaction of malonic acid half oysters with cyclic trifluoromethyl ketimines: synthesis of β-amino esters and anti-HIV drug DPC 083 / H.-N. Yuan, S. Li, J. Nie et al. // *Chemistr.- Eur. J.* – 2013. – Vol. 19, Issue 47. – P. 15856–15860. <https://doi.org/10.1002/chem.201303307>
21. Enantioselective dilynlation of cyclic N-acyl ketimines: access to chiral trifluoromethylated tertiary carbinamines / F.-G. Zhang, H. Ma, J. Nie et al. // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – Vol. 354, Issue 8. – P. 1422–1428. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100926>
22. Chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric aza-Friedel-Crafts reaction of indoles with cyclic N-acylketimines: enantioselective synthesis of trifluoromethyl-dihydroquinazolines / K.-F. Zhang, J. Nie, R. Guo et al. // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – Vol. 355, Issue 17. – P. 3497–3502. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300534>
23. A quinine-squaramide catalyzed enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of cyclic trifluoromethyl ketimines with naphthols and electron-rich phenols / D. Zhou, Z. Huang, X. Yu et al. // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, Issue 22. – P. 5554–5557. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02668>
24. Palladium-catalyzed asymmetric arylation of trifluoromethylated/perfluoroalkylated 2-quinazolinones with high enantioselectivity / B. Zhou, C. Jiang, V. R. Gandhi et al. // *Chemistry-Eur. J.* – 2016. – Vol. 22, Issue 37. – P. 13068–13071. <https://doi.org/10.1002/chem.201603105>
25. Chiral primary amine catalysis for asymmetric Mannich reactions of aldehydes with ketimines: stereoselectivity and reactivity / J. Dai, D. Xiong, T. Yuan et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – Vol. 56, Issue 41. – P. 12697–12701. <https://doi.org/10.1002/anie.201706304>
26. Biginelli, P. Ueber Aldehyduramide des Acetessig?thers / P. Biginelli // *Chem. Ber.* – 1891. – Vol. 24, Issue 1. – P. 1317–1319. <https://doi.org/10.1002/cber.189102401228>

Висновки

Узагальнені та проаналізовані літературні джерела, які стосуються методів синтезу 4- та 6-CF₃-вмісних 3,4-дигідропіримідинонів і їх конденсованих аналогів. Відзначена важливість деяких представників таких типів структур для дизайну біологічно активних сполук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

27. Rutter, H. A. Synthesis of some 2-oxo-4-aryl-5-carbomethoxy-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines / H. A. Rutter, L. O. Gustafson // J. Franklin Institute. – 1954. – Vol. 258, Issue 5. – P. 413–415. [https://doi.org/10.1016/0016-0032\(54\)90837-6](https://doi.org/10.1016/0016-0032(54)90837-6)
28. Polyphosphate ester-mediated synthesis of dihydropyrimidines. Improved conditions for the Biginelli reaction / C. O. Kappe, S. F. Falsone // Synlett. – 1998. – Vol. 1998, Issue 7. – P. 718–720. <https://doi.org/10.1055/s-1998-1764>
29. Isolation, conformational analysis and x-ray structure determination of a trifluoromethyl stabilized hexahydropyrimidine – an intermediate in the Biginelli reaction / C. O. Kappe, S. F. Falsone, M. F. Walter et al. // Heterocycles. – 1999. – Vol. 51, Issue 1. – P. 77–84. <https://doi.org/10.3987/com-98-8336>
30. In vitro and in vivo evaluation of dihydropyrimidinone C-5 amides as potent and selective α 1A receptor antagonists for the treatment of benign prostatic hyperplasia / J. C. Barrow, P. G. Nantermet, H. G. Selnick et al. // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, Issue 14. – P. 2703–2718. <https://doi.org/10.1021/jm990612y>
31. Lanthanide Triflate Catalyzed Biginelli Reaction. One-pot synthesis of dihydropyrimidinones under solvent-free conditions / Y. Ma, C. Qian, L. Wang et al. // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65, Issue 12. – P. 3864–3868. <https://doi.org/10.1021/jo9919052>
32. Ultrasound-accelerated synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones with ceric ammonium nitrate / J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. B. Reddy et al. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2001. – P. 1939–1941. <https://doi.org/10.1039/b102565c>
33. Varala, R. Bismuth triflate catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: an improved protocol for the Biginelli reaction / R. Varala, M. M. Alam, S. R. Adapa // Synlett. – 2003. – Vol. 34, Issue 15. – P. 67–70. <https://doi.org/10.1002/chin.200315157>
34. One-step solvent-free synthesis of fluoroalkyl-substituted 4-hydroxy-2-oxo(thioxo)hexahydropyrimidines in the presence of 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate / E. S. Putilova, N. A. Troitskii, S. G. Zlotin et al. // Russ. J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 42, Issue 9. – P. 1392–1395. <https://doi.org/10.1134/s1070428006090259>
35. Vijay, K. Synthesis, characterization and biological evaluation of some dihydropyrimidinones / K. Vijay, S. Ganapathy, A. S. Rao // Asian J. Chem. – 2010. – Vol. 22, Issue 4. – P. 2518–2528.
36. One-pot synthesis of difluoromethyl-containing dihydropyrimidinones catalyzed by Yb(PFO)₃ under solvent and dehydrating agent free conditions / M. Wu, J. Yu, W. Zhao et al. // J. Fluor. Chem. – 2011. – Vol. 132, Issue 3. – P. 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.12.010>
37. Revisit to the Biginelli reaction: a novel and recyclable bioglycerol-based sulfonic acid functionalized carbon catalyst for one-pot synthesis of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones / K. Konkala, N. M. Sabbavarapu, R. Katla et al. // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53, Issue 15. – P. 1968–1973. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.02.018>
38. Bigdeli, M. A. P-Dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA), a Brønsted acid-surfactant catalyst for Biginelli reaction in water and under solvent free conditions / M. A. Bigdeli, G. Gholami, E. Sheikhsosseini // Chin. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 22, Issue 8. – P. 903–906. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2010.12.030>
39. Timoshenko, V. M. Preparation of pyrimidine derivatives through three-component reactions of dialkyl(2-oxo-3,3,3-trifluoropropyl)phosphonates / V. M. Timoshenko, Yu. N. Markitanov, Yu. G. Shermolovich // Chem. Heterocycl. Compd. – 2011. – Vol. 47, Issue 8. – P. 977–982. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0863-4>
40. Biginelli reaction for synthesis of novel trifluoromethyl derivatives of bis(tetrahydropyrimidinone)benzenes / J. Azizian, B. Mirza, M. M. Mojta-hedi et al. // J. Fluor. Chem. – 2008. – Vol. 129, Issue 11. – P. 1083–1089. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.025>
41. Mirza, B. Microwave-Assisted Synthesis of Bis(dihydropyrimidinone)benzenes / B. Mirza, M. Sargordan, R. Fazaeli // Asian J. Chem. – 2012. – Vol. 24, Issue 4. – P. 1421–1424.
42. Synthesis of trifluoromethylated analogues of 4,5-dihydroorotic Acid / V. A. Sukach, A. A. Resetnic, V. M. Tkachuk et al. // Eur. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 2015, Issue 6. – P. 1290–1301. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403495>
43. The addition of β -ketoacids to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones with decarboxylation: an effective method for the synthesis of 4-(2-oxoalkyl)-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyrimidin-2-ones / V. M. Tkachuk, S. V. Melnykov, V. A. Sukach, M. V. Vovk // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – T. 53, № 10. – P. 1124–1127.

References

1. Ahmed N., van Lier J. E. (2010). TaBr₅-catalyzed Biginelli reaction: one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 48 (31), 5407–5409. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.06.005>
2. Crespo, A., El Maatougui, A., Biagini, P., Azuaje, J., Coelho, A., Brea, J., ... Sotelo, E. (2013). Discovery of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones As a Novel Class of Potent and Selective A2B Adenosine Receptor Antagonists. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 4(11), 1031–1036. <https://doi.org/10.1021/ml400185v>
3. Azizian, J., Mohammadi, M. K., Firuzi, O., Mirza, B., & Miri, R. (2010). Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Bis(dihydropyrimidinone)benzenes and Evaluation of their Cytotoxic Activity. *Chemical Biology & Drug Design*, 75(4), 375–380. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00937.x>
4. China Raju, B., Nageswara Rao, R., Suman, P., Yogeewari, P., Sriram, D., Shaik, T. B., & Kalivendi, S. V. (2011). Synthesis, structure-activity relationship of novel substituted 4H-chromen-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylates as potential anti-mycobacterial and anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(10), 2855–2859. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.079>
5. Magnus, N. A., Confalone, P. N., Storace, L., Patel, M., Wood, C. C., Davis, W. P., & Parsons, R. L. (2003). General Scope of 1,4-Diastereoselective Additions to a 2(3H)-Quinazolinone: Practical Preparation of HIV Therapeutics. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(3), 754–761. <https://doi.org/10.1021/jo0263162>
6. Shoba V. M., Tkachuk V. M., Sukach V. A., Vovk, M. V. (2013). Synthesis, chemical and biological properties of trifluoromethylated pyrimidin-2-ones(thiones) and their fused analogues. *Targets in heterocyclic systems. Chemistry and properties*, 2013 (17), 147–175.
7. Sukach, V. A., Golovach, N. M., Melnichenko, N. V., Tsybmal, I. F., & Vovk, M. V. (2008). Optically active 4-amino-4-aryl-5,5-trifluoropentan-2-ones: Versatile reagents for synthesis of chiral 4-trifluoromethyl-3,4-dihydroazin-2-ones. *Journal of Fluorine Chemistry*, 129(12), 1180–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.09.003>
8. Golovach, N. M., Tkachuk, V. N., Sukach, V. A., & Vovk, M. V. (2012). Asymmetric organocatalytic mannich reaction of 1-aryl-2,2,2-trifluoroethylidenecarbamic acid derivatives with acetone. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 48(9), 1187–1190. <https://doi.org/10.1134/s1070428012090060>
9. Vovk, M. V., Lebed', P. S., Sukach, V. A., & Kornilov, M. Y. (2003). Heterocyclizations of Functionalized Heterocumulenes with C,N- and C,O-Dinucleophiles: II.* Reaction of 1-Chloro- and 1,1-Dichloroalkyl Isocyanates and 1-Chloroalkylidenecarbamates with 2-Benzothiazolylacetone, 2-Benzothiazolylacetates, and Bis(2-benzothiazolyl)methane. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 39(12), 1781–1788. <https://doi.org/10.1023/b:rujo.0000019744.08100.85>
10. Sokolov, V. B., & Aksinenko, A. Y. (2005). Synthesis of fluoro-containing pyrimidinones from hexafluoroacetone(ethoxycarbonylimine). *Russian Chemical Bulletin*, 54(6), 1518–1522. <https://doi.org/10.1007/s11172-005-0439-5>
11. Yang, L.-J., Li, S., Wang, S., Nie, J., & Ma, J.-A. (2014). Nucleophilic Lewis Base Dependent Addition Reactions of Allenolates with Trifluoromethylated Cyclic Ketimines. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(8), 3547–3558. <https://doi.org/10.1021/jo500356t>
12. Sukach, V. A., Tkachuk, V. M., Shoba, V. M., Pirozhenko, V. V., Rusanov, E. B., Chekotilo, A. A., ... Vovk, M. V. (2014). Control of Regio- and Enantioselectivity in the Asymmetric Organocatalytic Addition of Acetone to 4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(7), 1452–1460. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201301542>
13. Tkachuk, V. M., Sukach, V. A., Kovalchuk, K. V., Vovk, M. V., & Nenajdenko, V. G. (2015). Development of an efficient route to CF₃-substituted pyrrolopyrimidines through understanding the competition between Michael and aza-Henry reactions. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(5), 1420–1428. <https://doi.org/10.1039/c4ob02233e>

14. Melnykov, S. V., Pataman, A. S., Dmytriv, Y. V., Shishkina, S. V., Vovk, M. V., & Sukach, V. A. (2017). Regioselective decarboxylative addition of malonic acid and its mono(thio)esters to 4-trifluoromethylpyrimidin-2(1H)-ones. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, *13*, 2617–2625. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.259>
15. Corbett, J. W., Pan, S., Markwalder, J. A., Cordova, B. C., Klabe, R. M., Garber, S., ... Erickson-Viitanen, S. K. (2001). 3,3a-Dihydropyrano[4,3,2- de]quinazolin-2(1 H)-ones are potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *11*(2), 211–214. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(00\)00624-7](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(00)00624-7)
16. Jiang, B., & Si, Y.-G. (2004). Highly Enantioselective Construction of a Chiral Tertiary Carbon Center by Alkynylation of a Cyclic N-Acyl Ketimine: An Efficient Preparation of HIV Therapeutics. *Angewandte Chemie International Edition*, *43*(2), 216–218. <https://doi.org/10.1002/anie.200352301>
17. Jiang, B., Dong, J. J., Si, Y. G., Zhao, X. L., Huang, Z. G., & Xu, M. (2008). Highly Enantioselective Construction of a Quaternary Carbon Center of Dihydroquinazoline by Asymmetric Mannich Reaction and Chiral Recognition. *Advanced Synthesis & Catalysis*, *350*(9), 1360–1366. <https://doi.org/10.1002/adsc.200800039>
18. Zhang, F.-G., Zhu, X.-Y., Li, S., Nie, J., & Ma, J.-A. (2012). Highly enantioselective organocatalytic Strecker reaction of cyclic N-acyl trifluoromethylketimines: synthesis of anti-HIV drug DPC 083. *Chemical Communications*, *48*(94), 11552–11554. <https://doi.org/10.1039/c2cc36307k>
19. Yuan, H.-N., Wang, S., Nie, J., Meng, W., Yao, Q., & Ma, J.-A. (2013). Hydrogen-Bond-Directed Enantioselective Decarboxylative Mannich Reaction of β -Ketoacids with Ketimines: Application to the Synthesis of Anti-HIV Drug DPC 083. *Angewandte Chemie International Edition*, *52*(14), 3869–3873. <https://doi.org/10.1002/anie.201210361>
20. Yuan, H.-N., Li, S., Nie, J., Zheng, Y., & Ma, J.-A. (2013). Highly Enantioselective Decarboxylative Mannich Reaction of Malonic Acid Half Oxyesters with Cyclic Trifluoromethyl Ketimines: Synthesis of β -Amino Esters and Anti-HIV Drug DPC 083. *Chemistry - A European Journal*, *19*(47), 15856–15860. <https://doi.org/10.1002/chem.201303307>
21. Zhang, F.-G., Ma, H., Nie, J., Zheng, Y., Gao, Q., & Ma, J.-A. (2012). Enantioselective Diynylation of Cyclic N-Acyl Ketimines: Access to Chiral Trifluoromethylated Tertiary Carbinamines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, *354*(8), 1422–1428. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100926>
22. Zhang, K.-F., Nie, J., Guo, R., Zheng, Y., & Ma, J.-A. (2013). Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Cyclic N-Acylketimines: Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyl-dihydroquinazolines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, *355*(17), 3497–3502. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300534>
23. Zhou, D., Huang, Z., Yu, X., Wang, Y., Li, J., Wang, W., & Xie, H. (2015). A Quinine-Squaramide Catalyzed Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Reaction of Cyclic Trifluoromethyl Ketimines with Naphthols and Electron-Rich Phenols. *Organic Letters*, *17*(22), 5554–5557. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b02668>
24. Zhou, B., Jiang, C., Gandi, V. R., Lu, Y., & Hayashi, T. (2016). Palladium-Catalyzed Asymmetric Arylation of Trifluoromethylated/Perfluoroalkylated 2-Quinazolinones with High Enantioselectivity. *Chemistry - A European Journal*, *22*(37), 13068–13071. <https://doi.org/10.1002/chem.201603105>
25. Dai, J., Xiong, D., Yuan, T., Liu, J., Chen, T., & Shao, Z. (2017). Chiral Primary Amine Catalysis for Asymmetric Mannich Reactions of Aldehydes with Ketimines: Stereoselectivity and Reactivity. *Angewandte Chemie International Edition*, *56*(41), 12697–12701. <https://doi.org/10.1002/anie.201706304>
26. Biginelli, P. (1891). Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, *24*(1), 1317–1319. <https://doi.org/10.1002/cber.189102401228>
27. Rutter, H. A., & Gustafson, L. O. (1954). Synthesis of some 2-oxo-4-aryl-5-carbomethoxy-6-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines. *Journal of the Franklin Institute*, *258*(5), 413–415. [https://doi.org/10.1016/0016-0032\(54\)90837-6](https://doi.org/10.1016/0016-0032(54)90837-6)
28. Kappe, C. O., & Falsone, S. F. (1998). Polyphosphate Ester-Mediated Synthesis of Dihydropyrimidines. Improved Conditions for the Biginelli Reaction. *Synlett*, *1998*(7), 718–720. <https://doi.org/10.1055/s-1998-1764>
29. Oliver Kappe, C., Fabio Falsone, S., M. F. Fabian, W., & Belaj, F. (1999). Isolation, Conformational Analysis and X-Ray Structure Determination of a Trifluoromethyl-stabilized Hexahydropyrimidine — An Intermediate in the Biginelli Reaction. *Heterocycles*, *51*(1), 77. <https://doi.org/10.3987/com-98-8336>
30. Barrow, J. C., Nantermet, P. G., Selnick, H. G., Glass, K. L., Rittle, K. E., Gilbert, K. F., ... Forray, C. (2000). In Vitro and in Vivo Evaluation of Dihydropyrimidinone C-5 Amides as Potent and Selective α 1A Receptor Antagonists for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of Medicinal Chemistry*, *43*(14), 2703–2718. <https://doi.org/10.1021/jm990612y>
31. Ma, Y., Qian, C., Wang, L., & Yang, M. (2000). Lanthanide Triflate Catalyzed Biginelli Reaction. One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones under Solvent-Free Conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, *65*(12), 3864–3868. <https://doi.org/10.1021/jo9919052>
32. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Bhaskar Reddy, K., Sarita Raj, K., & Prasad, A. R. (2001). Ultrasound-accelerated synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones with ceric ammonium nitrate†. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, *16*, 1939–1941. <https://doi.org/10.1039/b102565c>
33. Varala, R., Alam, M. M., & Adapa, S. A. (2003). Bismuth Triflate Catalyzed One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-ones: An Improved Protocol for the Biginelli Reaction. *ChemInform*, *34*(15). <https://doi.org/10.1002/chin.200315157>
34. Putilova, E. S., Troitskii, N. A., Zlotin, S. G., Khudina, O. G., Burgart, Y. V., Saloutin, V. I., & Chupakhin, O. N. (2006). One-step solvent-free synthesis of fluoroalkyl-substituted 4-hydroxy-2-oxo(thioxo)hexahydropyrimidines in the presence of 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate. *Russian Journal of Organic Chemistry*, *42*(9), 1392–1395. <https://doi.org/10.1134/s1070428006090259>
35. Vijay K., Ganapaty S., Rao A. S. (2010). Synthesis, characterization and biological evaluation of some dihydropyrimidinones. *Asian J. Chem.*, *22* (4), 2518–2528.
36. Wu, M., Yu, J., Zhao, W., Wu, J., & Cao, S. (2011). One-pot synthesis of difluoromethyl-containing dihydropyrimidinones catalyzed by Yb(PFO)₃ under solvent and dehydrating agent free conditions. *Journal of Fluorine Chemistry*, *132*(3), 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2010.12.010>
37. Konkala, K., Sabbavarapu, N. M., Katla, R., Durga, N. Y. V., Kumar Reddy T, V., Bethala L.A., P. D., & Rachapudi B.N., P. (2012). Revisit to the Biginelli reaction: a novel and recyclable bioglycerol-based sulfonic acid functionalized carbon catalyst for one-pot synthesis of substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones. *Tetrahedron Letters*, *53*(15), 1968–1973. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.02.018>
38. Bigdeli, M. A., Gholami, G., & Sheikhhosseini, E. (2011). P-Dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA), a Brønsted acid-surfactant catalyst for Biginelli reaction in water and under solvent free conditions. *Chinese Chemical Letters*, *22*(8), 903–906. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2010.12.030>
39. Timoshenko, V. M., Markitanov, Y. N., & Shermolovich, Y. G. (2011). Preparation of pyrimidine derivatives through three-component reactions of dialkyl (2-oxo-3,3,3-trifluoropropyl)phosphonates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, *47*(8), 977–982. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0863-4>
40. Azizian, J., Mirza, B., Mojtahedi, M. M., Abae, M. S., & Sargordan, M. (2008). Biginelli reaction for synthesis of novel trifluoromethyl derivatives of bis(tetrahydropyrimidinone)benzenes. *Journal of Fluorine Chemistry*, *129*(11), 1083–1089. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.025>
41. Mirza B., Sargordan M., Fazaeli R. (2012). Microwave-Assisted Synthesis of Bis(dihydropyrimidinone)benzenes. *Asian J. Chem.*, *24* (4), 1421–1424.
42. Sukach, V. A., Resetnic, A. A., Tkachuk, V. M., Lin, Z., Kortz, U., Vovk, M. V., & Rösenthaller, G.-V. (2015). Synthesis of Trifluoromethylated Analogues of 4,5-Dihydroorotic Acid. *European Journal of Organic Chemistry*, *2015*(6), 1290–1301. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403495>
43. Tkachuk V. M., Melnykov S. V., Sukach V. A., Vovk, M. V. (2017). The addition of β -ketoacids to 4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones with decarboxylation: an effective method for the synthesis of 4-(2-oxoalkyl)-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyrimidin-2-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, *53* (10), 1124–1127.