

На правах рукописи

**МУКАНОВ Алексей Юрьевич**

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2,3,6,7,12,12b-ГЕКСАГИДРОПИРИМИДО[6,1-a]- $\beta$ -  
КАРБОЛИН-4(1H)-ТИОНОВ(ОНОВ) И 1,2,3,6,7,11b-ГЕКСАГИДРО-4H-  
ПИРИМИДО[6,1-a]ИЗОХИНОЛИН-4-ТИОНОВ(ОНОВ)**

**Специальность 02.00.03 – органическая химия**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**



**Омск – 2004**

Работа выполнена на кафедре органической химии Омского государственного университета.

*Научный руководитель:*

доктор химических наук, профессор

**Фисюк Александр Семенович**

*Официальные оппоненты:*

доктор химических наук

**Богза Сергей Леонидович**

кандидат химических наук, доцент

**Плотникова Ольга Михайловна**

*Ведущая организация:*

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Защита состоится 1 июля 2004 года в 14<sup>00</sup> на заседании диссертационного совета К 212.274.04 в Тюменском государственном университете по адресу: 625003, г. Тюмень, ул. Перекопская 15а, ауд. 118.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Тюменского государственного университета.

Отзыв на автореферат высылать по адресу:

625003, г. Тюмень, ул. Семакова 10, ТюмГУ, химический факультет.

Автореферат разослан «29» мая 2004 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат химических наук



Котова Т.П.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Гетероциклические системы изохинолина и индо[2,3-*c*]пиридина ( $\beta$ -карболина) входят в структуры большого числа алкалоидов, лекарственных средств и других физиологически активных соединений. Структурный поиск, проведенный по базе данных Derwent Information Ltd 1999, выявил 804 лекарственных препарата и алкалоида с различными видами биологической активности, содержащих изохинолиновый фрагмент.

подавляющее большинство изохинолинов и  $\beta$ -карболинов получено хорошо известными реакциями. Вместе с тем современные задачи химии гетероциклических соединений и прикладных областей органической химии требуют создания новых методов, которые позволили бы существенно расширить возможности конструирования новых производных изохинолина и  $\beta$ -карболина посредством их аннелирования с другими гетероциклами. В силу своей биологической активности аннелированные изохинолины и  $\beta$ -карболины, в том числе и производные пиримидина, занимают особое место. Например, к ним относятся такие алкалоиды как *buquiterine* и *trequinsin*. Пиримидо- $\beta$ -карболиновый фрагмент составляет структурную основу алкалоида *elaecapridine*.

Известные методы построения таких структур часто не эффективны и многостадийны. Поэтому разработка новых простых методов синтеза производных пиримидоизохинолина и пиримидо- $\beta$ -карболина является актуальной задачей.

Данная работа является частью исследований, проводимых лабораторией органического синтеза и кафедрой органической химии Омского государственного университета, выполняемых по теме "Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе 1,3-бифункциональных соединений" (номер государственной регистрации 01.98.0004900). Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 01-03-32167) и Министерства образования РФ (грант Е02-5.0-12 и УР.05.01.039).

**Цель работы.** Разработка новых методов синтеза 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионов(онов) и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-4(1*H*)-тионов(онов), исследование строения и

свойств синтезированных соединений, а также закономерностей протекания изучаемых реакций.

**Научная новизна.** Найденны новые подходы и разработаны методы синтеза 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионов(онов) и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]-β-карболин-4(1*H*)-тионов(онов). Выявлено влияние электронных и структурных факторов на процесс их образования. Впервые изучены реакции этих соединений, протекающие по тиоуреидному фрагменту молекулы. Исследованы реакции 1,1-диэтокси-3-изотиоцианатобутана с азотистыми нуклеофилами и разработаны методы синтеза N<sub>(1)</sub>-замещенных 6-этокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинтионов на его основе.

**Практическая значимость.** Разработаны препаративные методы синтеза 1,1-диэтокси-3-изотиоцианатобутана и N-замещенных-4-метил-6-этокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинтионов на его основе. Разработаны простые методы синтеза труднодоступных 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионов(онов) и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]-β-карболин-4(1*H*)-тионов(онов), в том числе одnoreакторные методы, основанные на каскадных циклизациях, позволяющие в одну-две стадии получать сложные конденсированные гетероциклические системы на основе коммерчески доступных продуктов.

**Апробация работы и публикации.** Материалы работы докладывались на 3-х международных конференциях. Основное содержание работы изложено в 4-х статьях и тезисах 4-х докладов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, 69 схем, 18 рисунков, состоит из введения, литературного обзора, посвященного методам синтеза 1,3-изотиоцианатокarbонильных соединений и их химическим свойствам, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

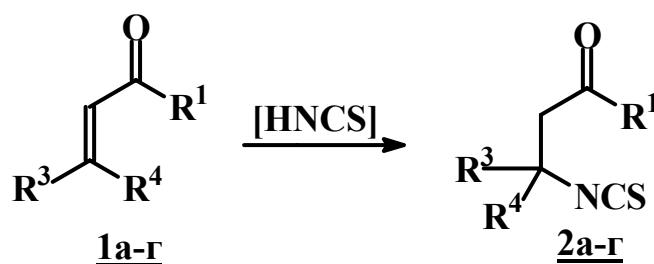
Для синтеза изохинолинов и  $\beta$ -карболинов, аннелированных гетероциклами, достаточно часто используется внутримолекулярное амидоалкилирование *N*-этиларил- и *N*-этил-3-индолил- замещенных гетероциклических ацилиминиевых ионов. В то же время, 3,4-дигидро-2(1*H*)-пиримидинтионы(оны) и 6-гидрокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинтионы(оны), являющиеся тиоуреидо-(уреидо)алкилирующими агентами, для этого ранее не применялись. С целью изучения этой реакции нами были синтезированы некоторые представители этого класса соединений и их предшественники.

### 1. Синтез исходных соединений

#### 1.1. Получение 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединений из $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов и кетонов

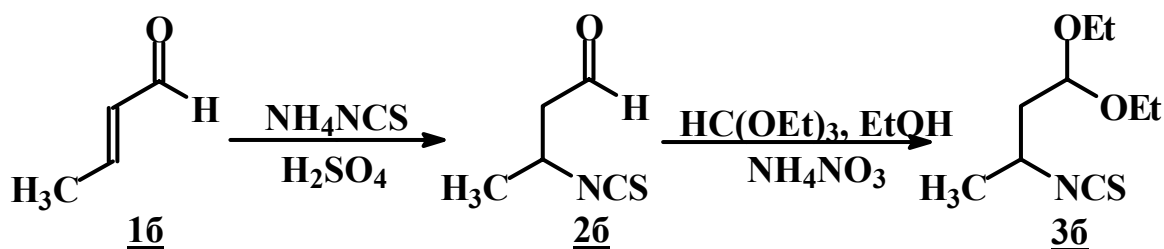
Один из наиболее распространенных методов синтеза 6-гидрокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинтионов основан на взаимодействии аминов с 1,3-изотиоцианатокарбонильными соединениями **2**, которые были синтезированы нами известным методом — присоединением роданистоводородной кислоты к  $\alpha,\beta$ -непредельным альдегидам и кетонам **1**.

Соед.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %
<b>2a</b>	H	H	H	25
<b>2б</b>	H	Me	H	30
<b>2в</b>	Me	Me	Me	70
<b>2г</b>	Me	Me	H	52

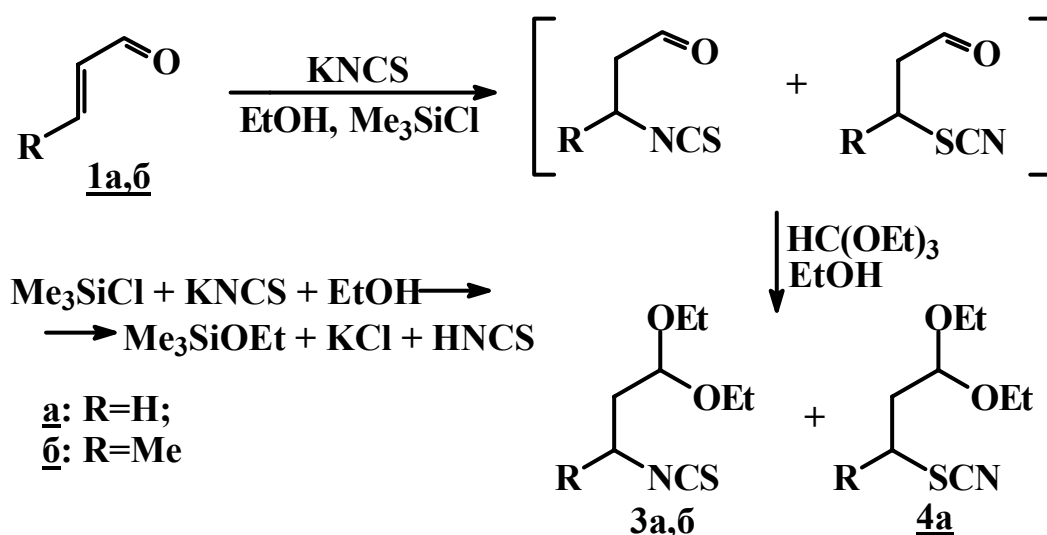


Использование 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединений в синтезе не лишено ряда ограничений. Например, 1,3-изотиоцианатоальдегиды образуются с низкими выходами, они неустойчивы при хранении и в основных средах. Кроме того, реакции 1,3-изотиоцианатоальдегидов с некоторыми нуклеофилами протекают не селективно, как по изотиоцианатной, так и по карбонильной

группе.  $\beta$ -Изоотиоцианатоацетали **3**, в отличие от соответствующих  $\beta$ -изоотиоцианатоальдегидов **2**, лишены этих ограничений. Единственный ранее известный представитель этого класса соединений — 1,1-диэтокси-3-изоотиоцианатобутан (**36**) был получен ацетализацией альдегидной группы соединения **26** триэтилортоформиатом. Выход продукта **36**, из расчета на кротоновый альдегид **16**, не превышал 30 %.



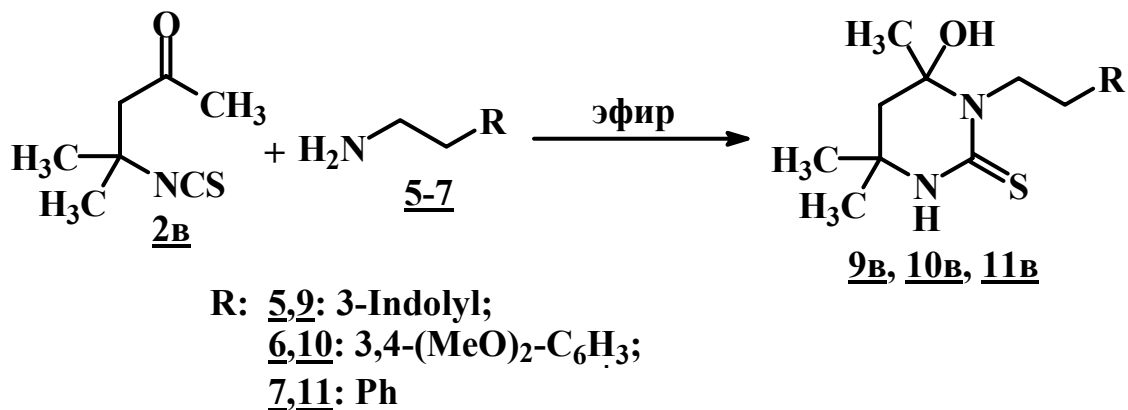
Нами разработан однореакторный синтез 3-изоотиоцианатоацеталей **3a,6** из соответствующих  $\alpha,\beta$ -непредельных соединений **2a,6** без выделения промежуточных 1,3-изоотиоцианатоальдегидов, который заключается в последовательном добавлении к суспензии роданида калия и  $\alpha,\beta$ -непредельного альдегида в абсолютном спирте триметилхлорсилана, а затем триэтилортоформиата. Это позволило существенно упростить получение 1,1-диэтокси-3-изоотиоцианатобутан **36** и повысить выход до 56 %.



При использовании в этой реакции акролеина образуется смесь 1,1-диэтокси-3-изоотиоцианатопропана **3a** и 1,1-диэтокси-3-тиоцианатопропана **4a** в соотношении 2:1 с суммарным выходом 63 %. Строение соединений **3a,6** и **4a** подтверждено данными ИК-спектров и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

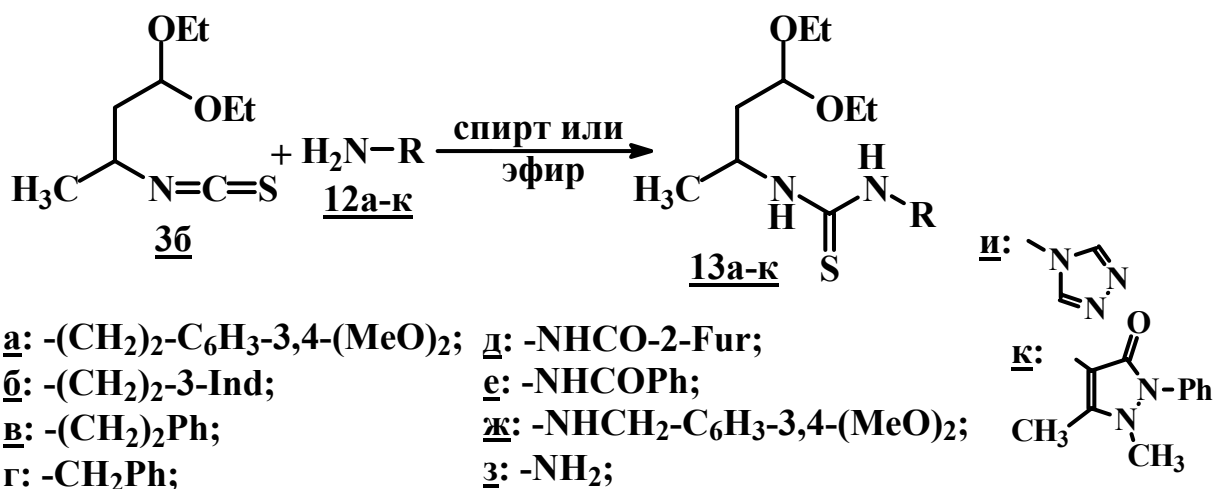
## 1.2. Синтез 6-гидрокситетрагидро-2(1H)-пиримидинтионов

6-Гидрокситетрагидро-2(1H)-пиримидинтионы **9-11в** синтезированы взаимодействием 4-метил-4-изотиоцианатопентан-2-она (**2в**) и этиламинов **5-6**. Соединения **9-11в** получены с выходами 83–89 %.



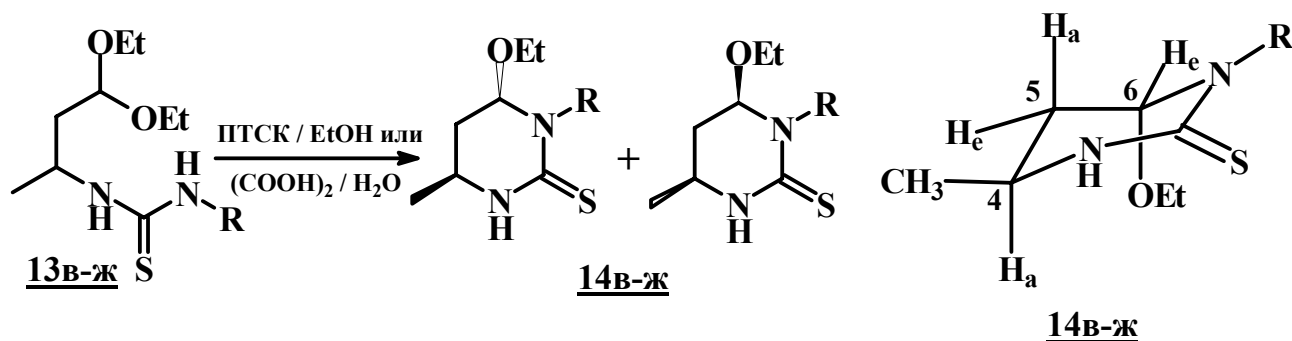
## 1.3. Синтез 6-этокситетрагидро-2(1H)-пиримидинтионов на основе 1,1-диэтоксипентан-3-изотиоцианатобутана

Располагая удобным методом синтеза ацеталей **3**, нам представлялось необходимым изучить возможность их использования для синтеза гексагидропиримидин-2-тионов. Изучение взаимодействия соединения **3б** с аминами **12а-г,и,к**, гидразидами карбоновых кислот **12д,е**, гидразином **12з** и замещенным гидразином **12ж** показало, что реакция протекает по NCS-группе и приводит к соединениям **13а-к** с выходами 52–98 %.



Последующей обработкой соединений **13в-ж** насыщенным водным раствором щавелевой кислоты или их кипячением в спирте с каталитическими коли-

чествами п-толуолсульфокислоты были получены 6-этокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинтионы **14в-ж** с выходами 37–76 %.



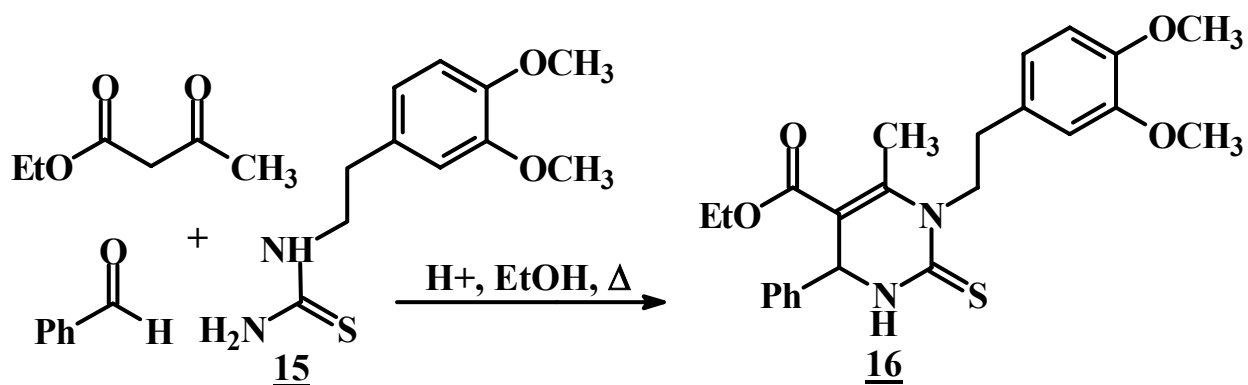
Значение констант ССВ  $^3J_{5\text{He}-6\text{He}}$  и  $^3J_{5\text{Ha}-6\text{He}}$  лежит в интервале 2,4–2,6 Гц, что указывает на экваториальное расположение протона при  $\text{C}_{(6)}$ . В то же время, мультиплетность сигнала аксиально расположенного протона при  $\text{C}_{(5)}$  обусловлена тремя КССВ со значениями  $^2J=13,2\text{--}13,4$  Гц;  $^3J_{5\text{Ha}-4\text{Ha}}=13,0\text{--}13,2$  Гц и  $^3J_{5\text{Ha}-6\text{He}}=2,4\text{--}2,6$  Гц, что указывает на аксиальное расположение протона при  $\text{C}_{(4)}$ . Таким образом, образование соединений **14в-ж** протекает диастереоспецифично, приводя к диастереомерам с аксиально расположенной этокси-группой и экваториально расположенной метильной группой при  $\text{C}_{(4)}$ . Аксиальное расположение этокси-группы является достаточно характерным для подобного типа соединений и объясняется аномерным эффектом.

Таким образом, нами показано, что 1,1-диэтокси-3-изотиоцианатобутан (**36**) является удобным исходным соединением для получения 6-этокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинтионов **14**. Также разработан метод синтеза этих соединений, изучена стереонаправленность реакции.

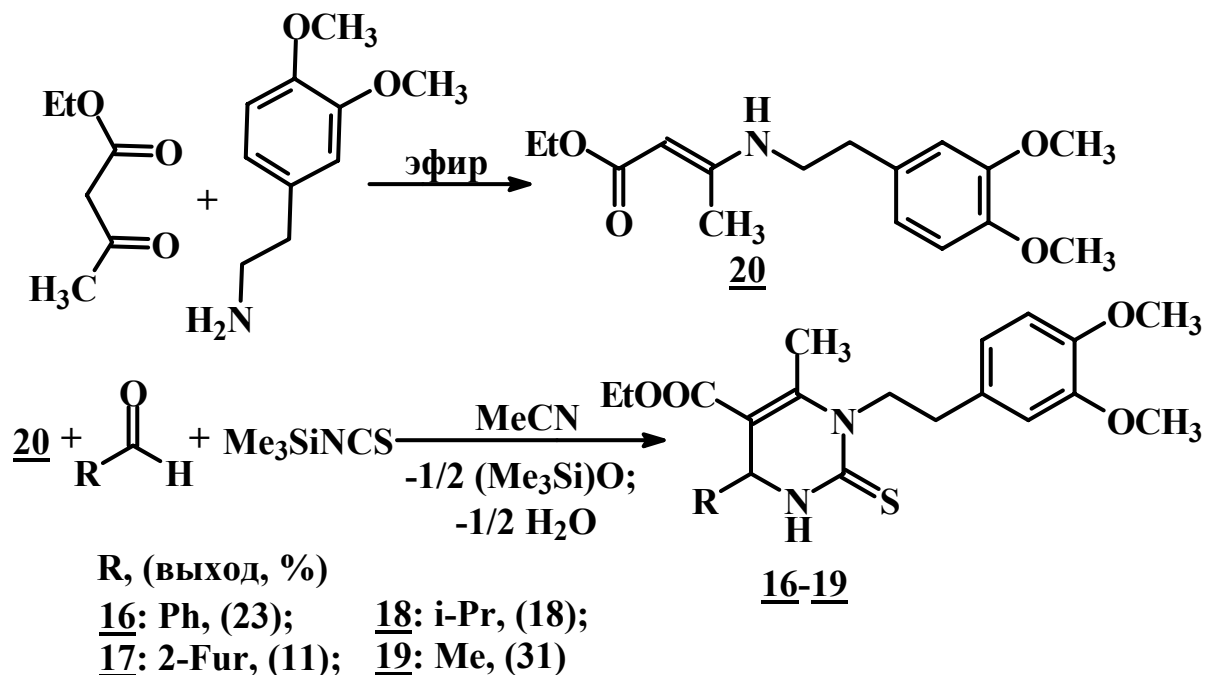
#### 1.4. Синтез пиримидинов Биджинелли

1-(3,4-Диметоксифенилэтил)-5-карбэтокси-6-метил-4-фенил-3,4-дигидро-2(1*H*)-пиримидинтион (**16**) был получен по методу Биджинелли взаимодействием ацетоуксусного эфира, бензальдегида и замещенной тиомочевины **15** с выходом 30 %.





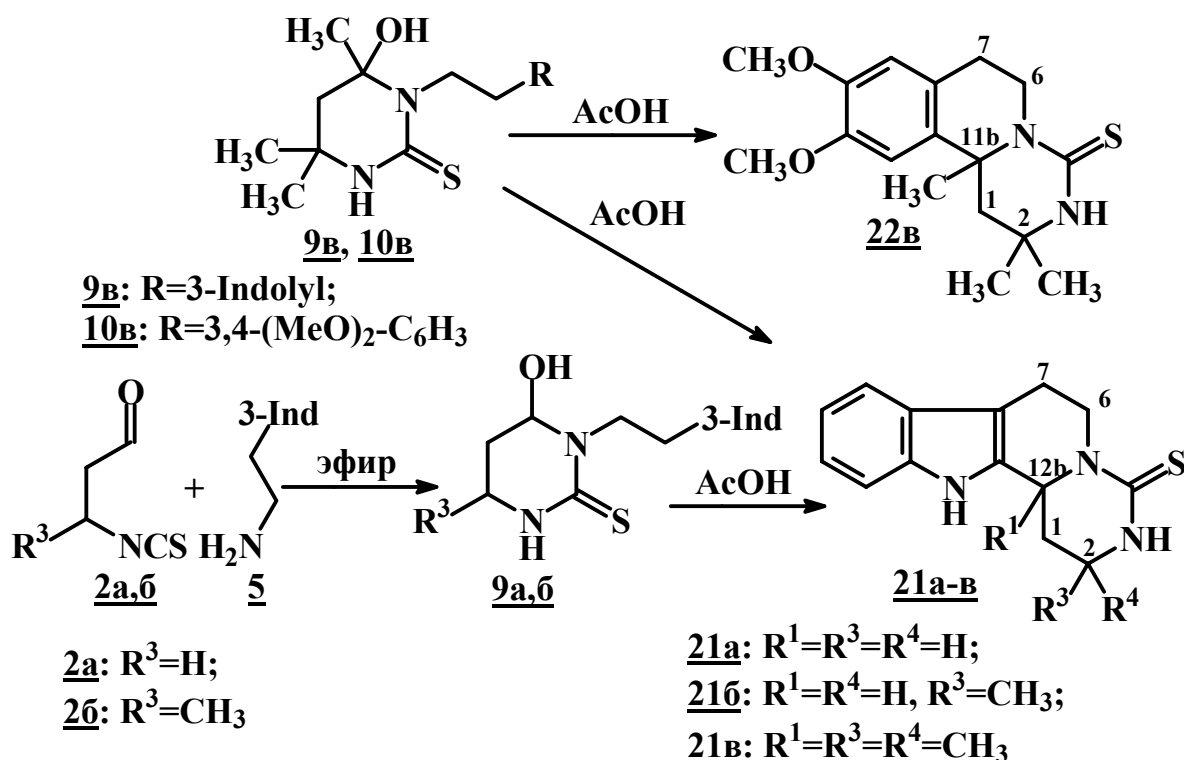
При использовании алифатических альдегидов в этой реакции соответствующие 3,4-дигидро-2(1*H*)-пиримидинтион из реакционной среды выделить не удалось – реакция приводит к образованию трудноразделимой смеси продуктов. Поэтому для синтеза пиримидинов Биджинелли 16-19, содержащих различные заместители при C<sub>(6)</sub>, нами была использована конденсация легко доступного енамина ацетоуксусного эфира 20 с триметилсилилизотиоцианатом и альдегидами. Выходы пиримидинов Биджинелли 16-19, синтезированных этим методом, низкие и составляют 11-31 %, однако продукт легко выделяется.



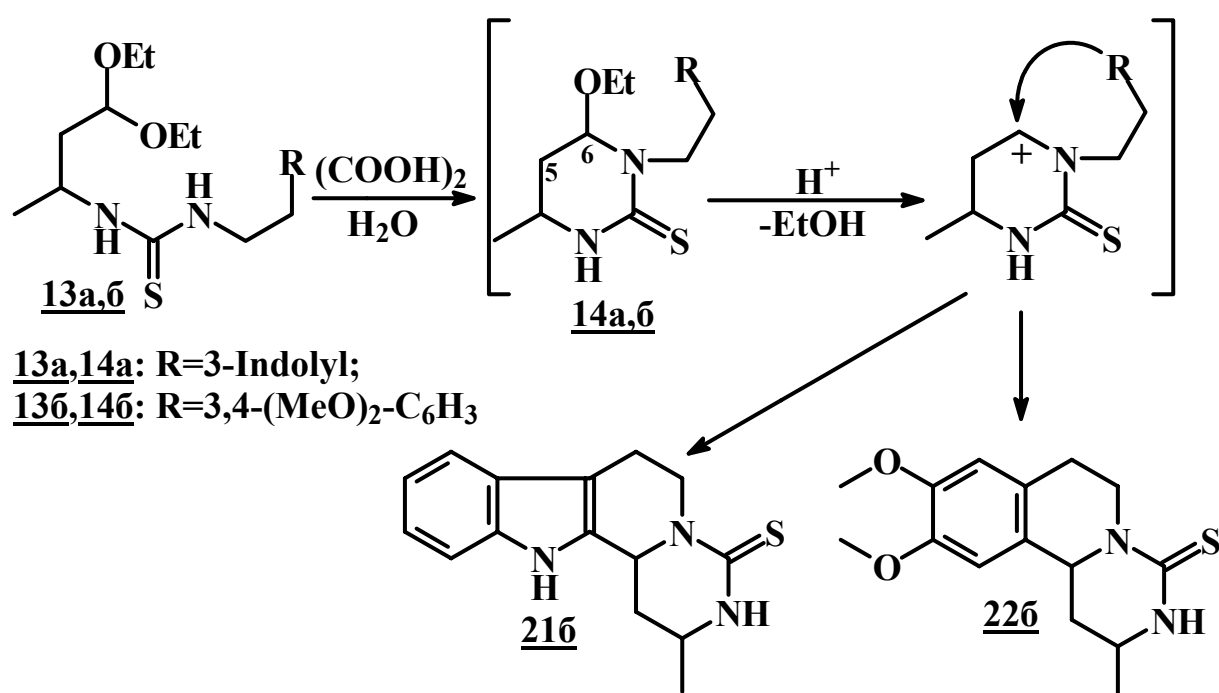
2. Синтез 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-4(1*H*)-тионов и 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионов

Изучение циклизации 6-гидрокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинтионов **9в**, **10в** показало, что они способны к внутримолекулярному замыканию цикла с образованием соответствующих производных пиримидоизохинолинтиона **22в** и пиримидо- $\beta$ -карболинтиона **21в**.

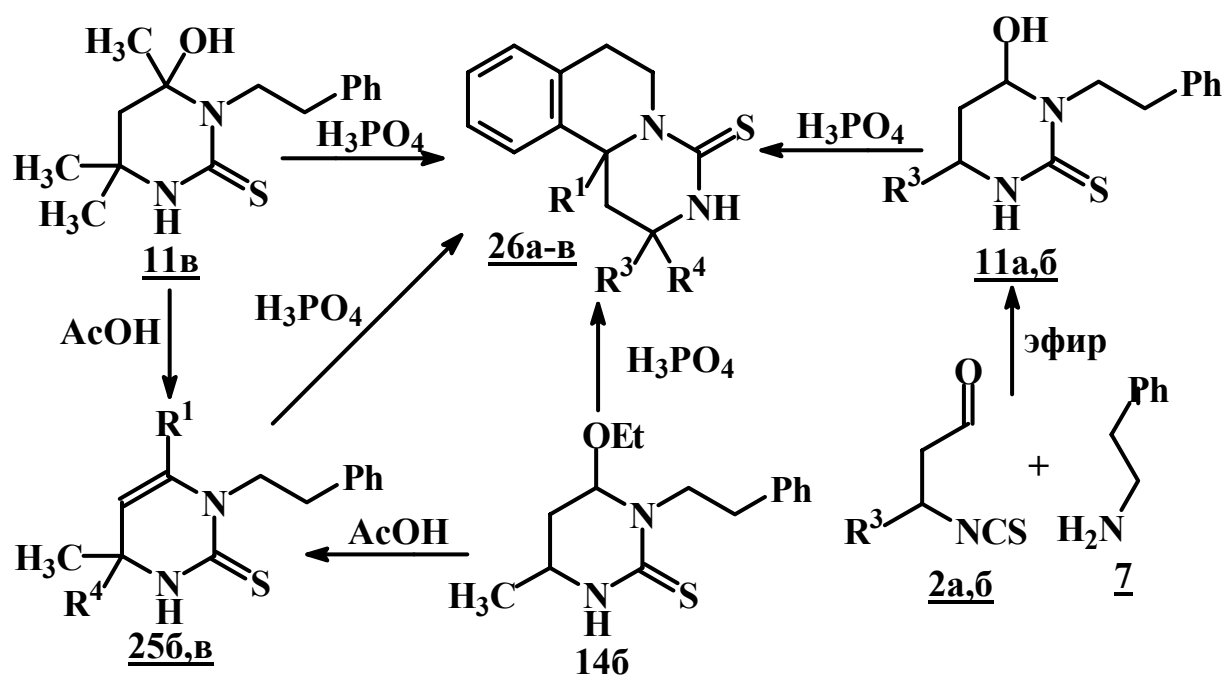
6-Гидрокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинтионы, содержащие при атоме азота N<sub>(1)</sub> 3-индолилэтильный (**9в**) и 3,4-диметоксифенилэтильный (**10в**) заместители, при кипячении в уксусной кислоте в течение 3 часов превращаются в 2,2,12b-триметил-2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-4(1*H*)-тион (**21в**) и 2,2,11b-триметил-9,10-диметокси-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тион (**22в**) с выходами 52 и 73 % соответственно. 6-Гидрокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинтионы **9а,б**, полученные взаимодействием **2а,б** с триптамином **5**, без предварительной очистки мы вводили в реакцию с уксусной кислотой. Выходы, полученных таким образом пиримидо- $\beta$ -карболинов **21а,б** составили 45–49 % (Метод А).



6-Этоксипиридино[6,1-*a*]-2-тионы, не содержащие в положениях C<sub>(5)</sub> и C<sub>(6)</sub> заместителей, циклизации подвергаются легче. При попытке удалить ацетальную защиту в соединениях **13a,б** обработкой насыщенным раствором щавелевой кислоты нами были получены 2-метил-2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]-β-карболин-4(1*H*)-тион (**21б**) и 9,10-диметокси-2-метил-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тион (**22б**) с выходами 44 и 53 %. При действии кислоты на соединения **13a,б** протекает каскадная циклизация, первой стадией которой, по-видимому, является образование 6-этоксипиридинов **14a,б**.



В то же время, циклизация *N*-фенилэтилзамещенных пиримидинов **11в** и **14в** в аналогичных условиях не протекает. В результате нагревания соединений **11в** и **14в** в уксусной кислоте в течение 3 часов из реакционной смеси были выделены лишь соответствующие 1-фенилэтил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионы **25б,в** с выходами 83 и 40 %. Осуществить циклизацию соединений **11a-в,14в** и **25б,в** удалось только при нагревании в фосфорной кислоте в течение 1-2 часов. Выходы пиримидоизохинолинов **23a-в** лежат в пределах 19–38 %.



23a:  $R^1=R^3=R^4=H$ ;

256,236:  $R^1=R^4=H$ ,  $R^3=CH_3$ ;

25b,23b:  $R^1=R^3=R^4=CH_3$

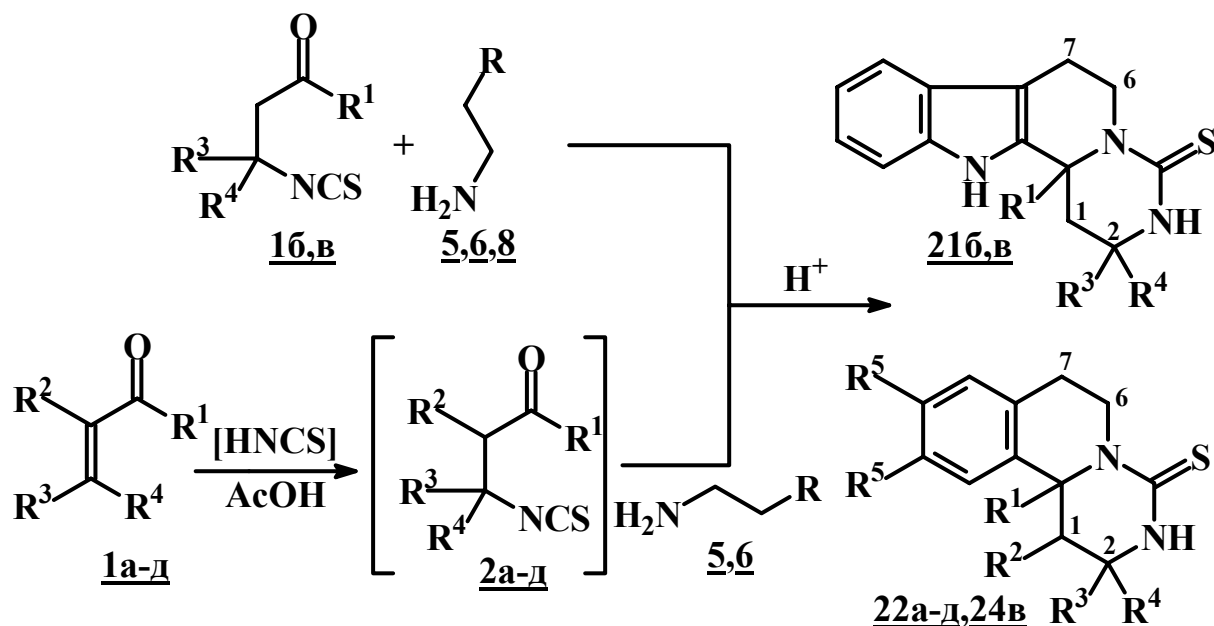
2a,11a:  $R^3=H$ ;

26,116:  $R^3=CH_3$

Известно, что реакция 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединений с некоторыми аминами в кислой среде приводит к образованию 3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов. Поскольку внутримолекулярное замыкание цикла 1-арилэтил- или 1-[(индолил-3)этил]-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-тионов с образованием соединений 21-24 протекает в аналогичных условиях, представлялось необходимым изучить возможность их прямого синтеза, минуя стадию выделения пиримидинтионов. Было показано, что кипячение в уксусной кислоте соответствующих 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединений 26,b и аминов 5,6,8 действительно приводит к образованию пиримидо-β-карболинтионов 21b,v, и пиримидоизохинолинтионов 22b,v, 24v (метод В) с выходами 44–93 %.

С целью упрощения этого метода, нами была изучена возможность получения 1,3-изотиоцианатокарбонильных соединений из α,β-непредельных альдегидов и кетонов в реакционной среде. В уксусной кислоте последовательным действием на α,β-непредельные карбонильные соединения 1a-d роданистоводородной кислотой, которую генерировали в реакционной среде из KNCS и

$\text{H}_2\text{SO}_4$ , а затем аминов 5,6, были синтезированы соединения 21б,в, 22а-д с выходами 21–64 % (метод С).



а:  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$ ;

б:  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$ ;  $\text{R}^3=\text{CH}_3$ ;

в:  $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{R}^4=\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2=\text{H}$ ;

г:  $\text{R}^1=\text{R}^4=\text{H}$ ;  $\text{R}^2=\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^3=\text{C}_2\text{H}_5$ ;

д:  $\text{R}^1=\text{R}^3=\text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2=\text{R}^4=\text{H}$

Р: 5: 3-Indolyl;

6: 3,4-(MeO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;

8: 3,4-(HO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Р<sup>5</sup>: 22: OCH<sub>3</sub>;

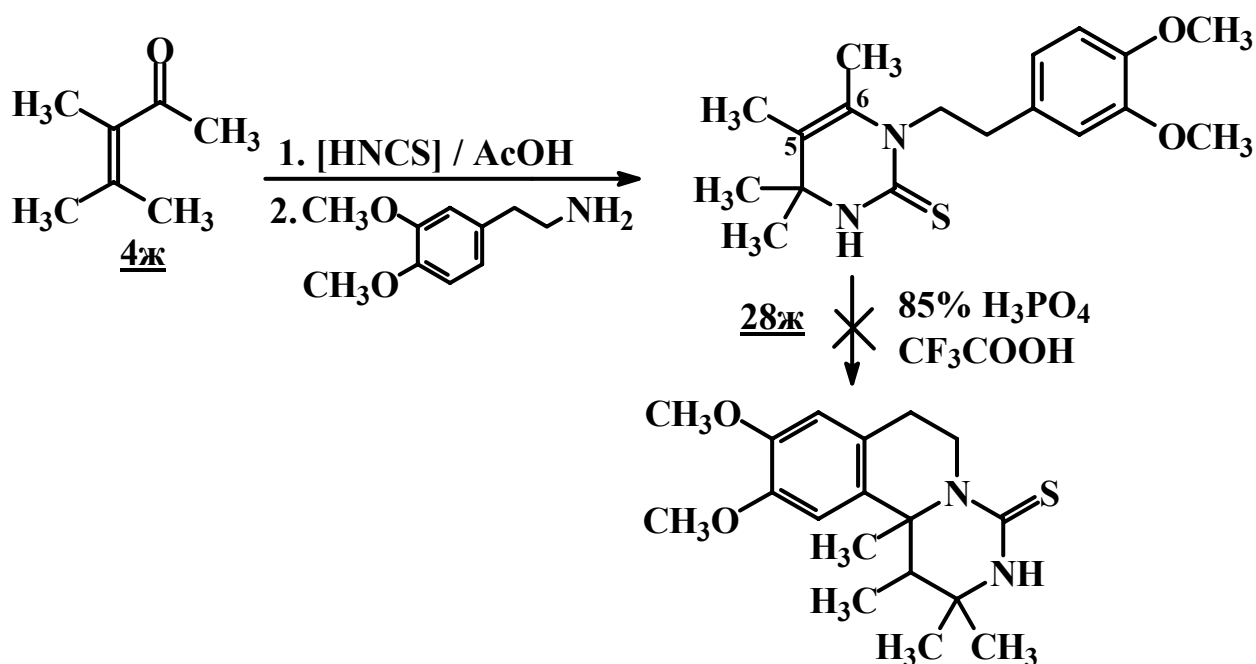
24: OH

Сравнение методов А, В и С показывает, что выходы соединения 21б (в пересчете на гомовератриламмин 6), полученного методами А (суммарный выход на двух стадиях), В и С составляют 73, 65 и 64 % соответственно. Несмотря на то, что выходы соединений 21,22, полученных методом С несколько ниже, чем в методах А и В, простота его проведения, возможность использования товарных продуктов для получения в одну стадию сложных гетероциклических структур, делают его весьма привлекательным.

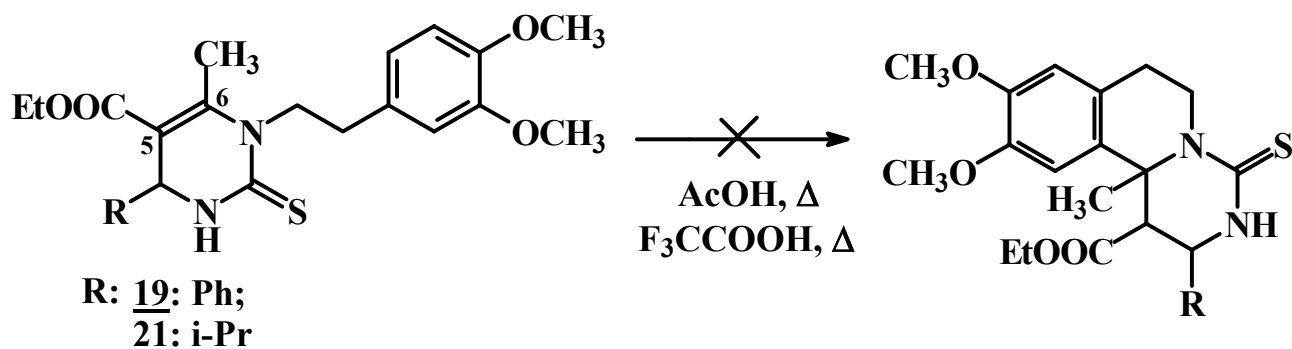
На циклизацию N<sub>(1)</sub>-арилэтил замещенных пиримидин-2-тионов оказывают влияние электронные факторы. Замыкание примидоизохинолинового цикла протекает легче для соединений содержащих в ароматическом ядре арилэтильного заместителя электронодонорные группы.

В то же время заместители в пиримидиновом цикле также оказывают влияние на циклизацию. В частности, заместители в положениях C<sub>(5)</sub> и C<sub>(6)</sub> с одной стороны должны стабилизировать дигидропиримидиновую систему, а с другой

– создавать стерические препятствия при формировании примидоизохинолинового или пиридино-β-карболинового циклов. Действительно, при взаимодействии на α,β-непредельного кетона **1ж** с роданистоводородной кислотой, а затем гомовератриламином **6** в среде уксусной кислоты (метод С), образуется лишь 1-(3,4-диметоксифенилэтил)-4,4,5,6-тетраметил-3,4-дигидро-2(1*H*)-пиридинтион (**26ж**). Получить из этого соединения соответствующий примидоизохинолинтион не удалось ни при более длительном нагревании в AcOH (10 ч), ни заменой кислоты на трифторуксусную или фосфорную.



Неудачной оказалась попытка циклизации пиримидинов Биджинелли **16,18**. Кипячение и в уксусной, и в более сильных кислотах (трифторуксусной и фосфорной) привело лишь к осмолению реакционной смеси и образованию трудноразделимой смеси продуктов.



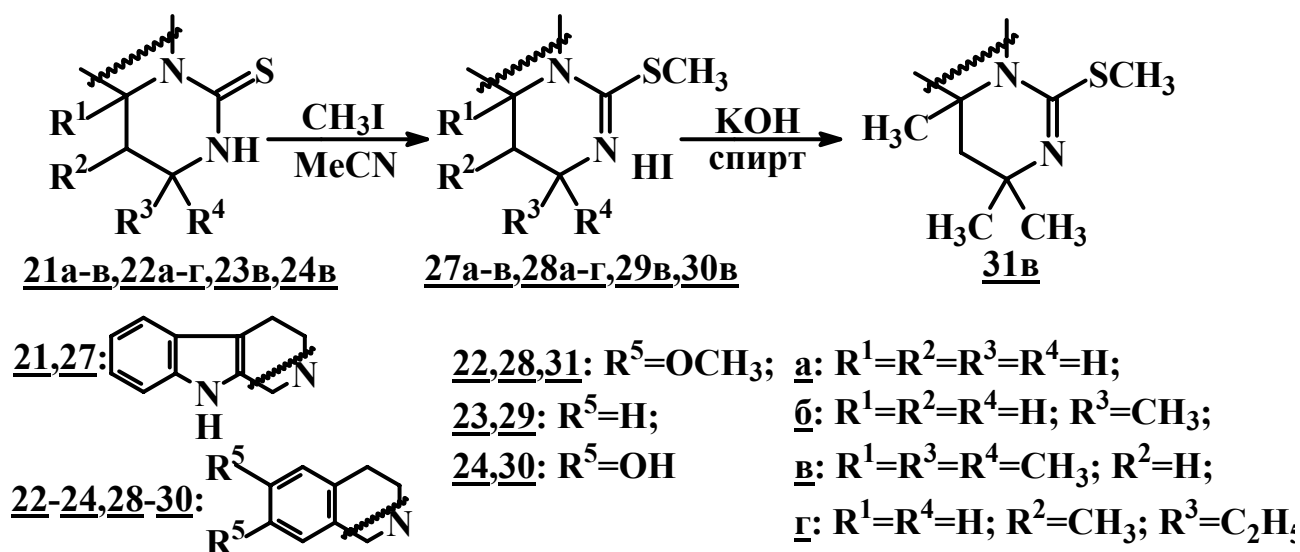
Строение полученных продуктов подтверждено данными спектроскопии ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), ИК и элементным анализом.

Образование соединений, имеющих два и более хиральных центра в пиридиноном фрагменте, лишено региоспецифичности. Циклизация, как правило, приводит к образованию смесей диастереомеров с преобладанием одного из них.

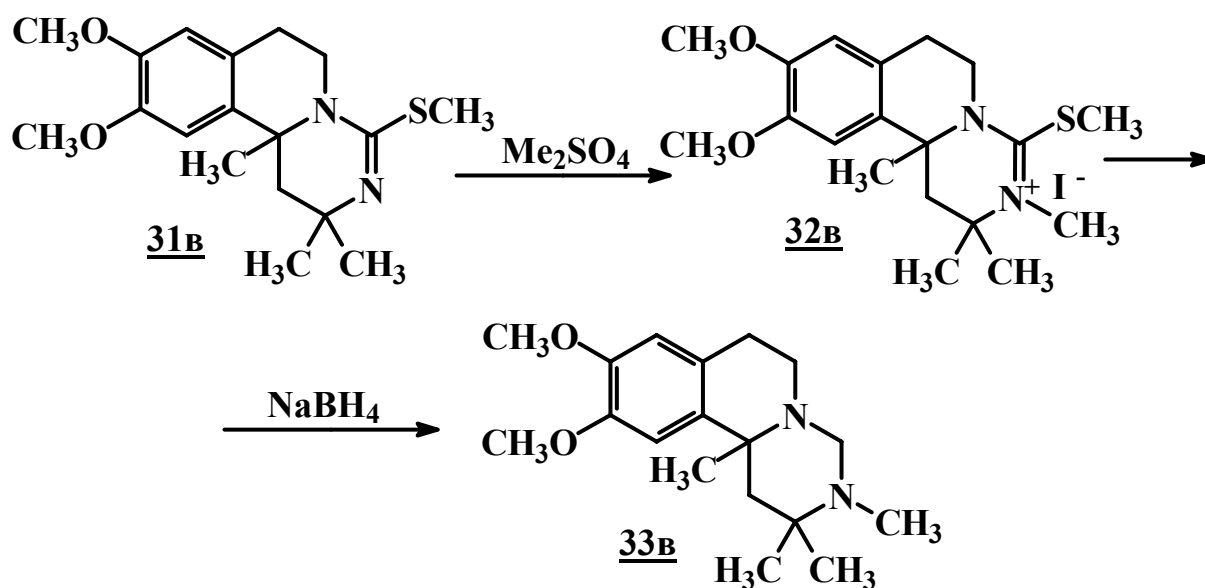
Особенностью спектров ПМР соединений **21-24** является аномально высокое значение химического сдвига экваториально расположенного протона в 6-м положении  $\text{C}_{(6)}\text{H}_e$  – 5,30-5,74 м.д., что объясняется попаданием этого протона в конус дезэкранирования тиоуреидной группы.

### 3. Реакции 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-4(1*H*)-тионов и 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионов

Пиримидо- $\beta$ -карболинтионы и пиримидоизохинолинтионы **21-24** легко алкилируются по атому серы йодистым метилом в растворе ацетонитрила с образованием 1,2,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-3-ий йодидов **27** и 1,6,7,11b-тетрагидро-2*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-3-ий йодидов **28-30** с выходами 87–93 %. Из соединения **28b** под действием спиртового раствора щелочи было выделено *S*-метильное производное **31b**.

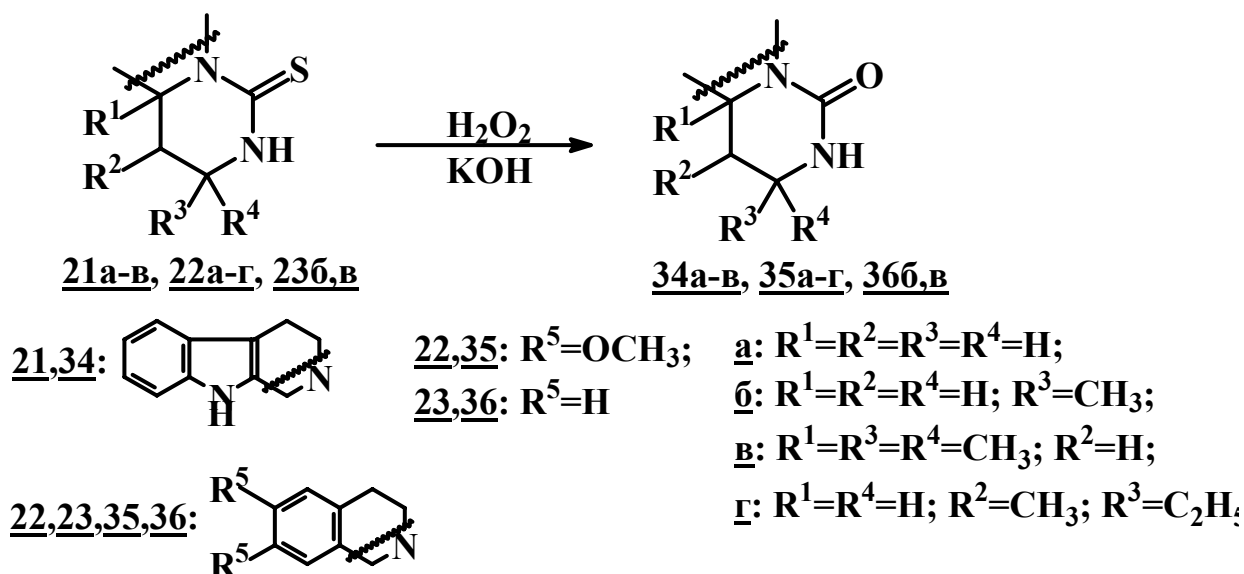


Дальнейшее алкилирование соединения **31в** протекает при действии более сильного алкилирующего агента — диметилсульфата. После обработки реакционной смеси насыщенным водным раствором KI был выделен 9,10-диметокси-2,2,3,11b-тетраметил-4-метилсульфанил-1,6,7,11b-тетрагидро-2*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-3-ий йодид (**32в**). Восстановление соединения **32в** боргидридом натрия привело к образованию 9,10-диметокси-2,2,3,11b-тетраметил-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолина (**33в**) с выходом 79 %.



При действии перекиси водорода в щелочной среде соединения **21-23** превращаются в 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-4(1*H*)-оны **34** и 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-оны **35,36**. Выходы продуктов составляют 42–90 %.





Исключение составляет соединение **24в**, содержащее фенольные гидроксильные группы. Реакция в аналогичных условиях приводит к трудноразделимой смеси продуктов.

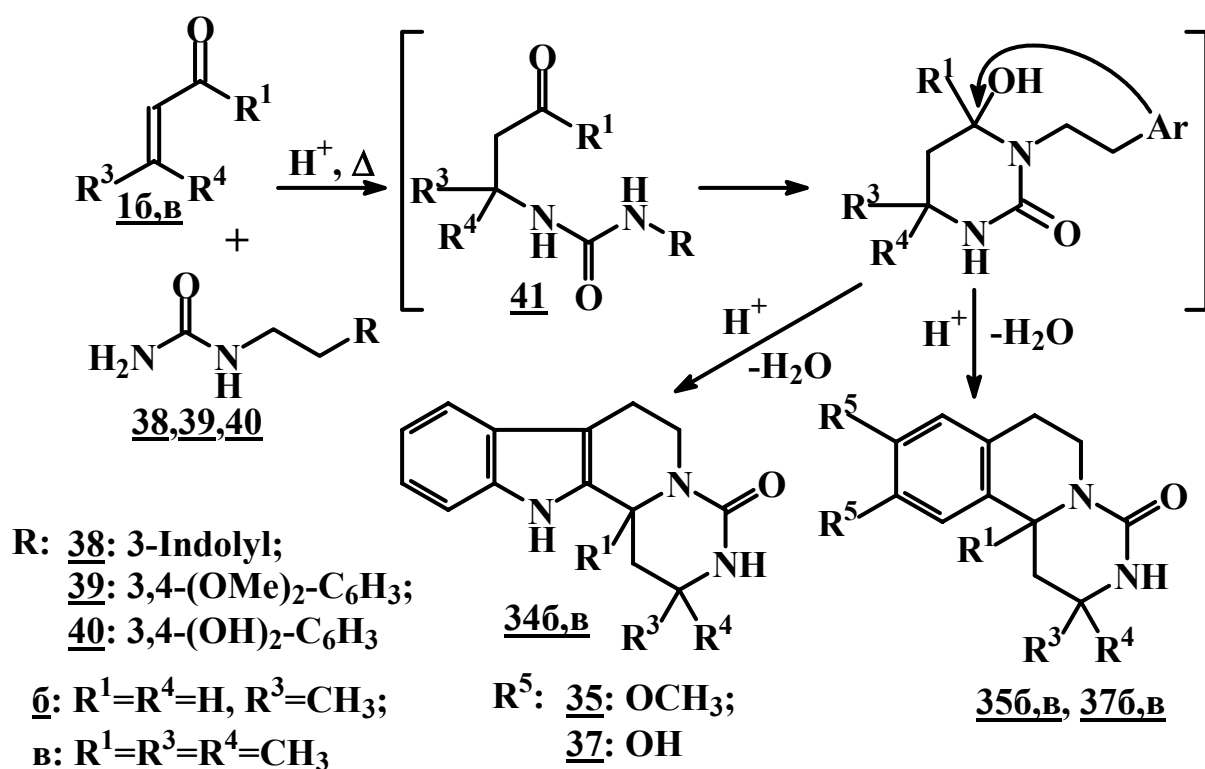
Соотношения диастереомеров *2,12b-транс-* / *2,12b-цис-* пиримидо[6,1-*a*]-β-карболин-4-она **34б** и *2,11b-транс-* / *2,11b-цис-* пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-онов **35б** и **36б**, полученных из пиримидо-β-карболи-4-тиона **21б** и пиримидоизохинолин-4-тионов **22б**, **23б**, составляют 3:1, 1:5 и 1:10 соответственно.

### 3. Синтез 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]-β-карболин-4(1*H*)-онов и 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-онов на основе α,β-непредельных карбонильных соединений и замещенных мочевин

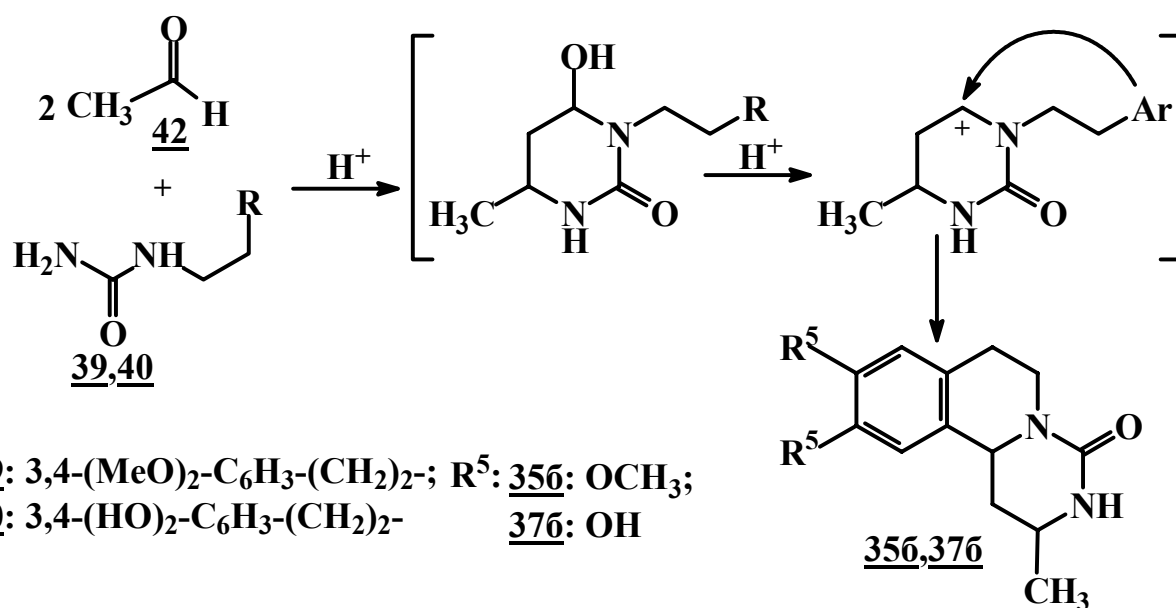
Известно, что взаимодействие α,β-непредельных альдегидов с замещенными мочевинами в условиях кислотного катализа приводит к образованию 6-гидрокситетрагидро-2(1*H*)-пиримидинонов. *N*-Арилэтилмочевины в этой реакции ранее не использовались.

Нами было показано, что нагревание окиси мезитила **1в** или кротонового альдегида **1б** с мочевинами **38,39,40** в спирте в присутствии каталитических количеств соляной кислоты приводит к образованию 2,3,6,7,12,12b-гексагидро-

пиримидо[6,1-*a*]-β-карболин-4(1*H*)-онов **34б,в** и 1,2,3,6,7,11*b*-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-онов **35б-г**, **37б,в** с выходами 63–94 %. По-видимому, соединения **34б,в**, **35б-г** и **37б,в** образуются в результате каскадной циклизации *N*-(3-оксоалкил)мочевин **41**, получающихся в реакционной среде в результате присоединения соединений **38-40** к кротоновому альдегиду или окиси мезитила.



Поскольку в кислой среде возможно протекание кротоновой конденсации, мы изучили возможность получения пиримидоизохинолинонов **35**, **37** взаимодействием мочевины **39**, **40** и ацетальдегида **42**. Было показано, что нагревание ацетальдегида **42** и мочевины **39**, **40** в присутствии каталитического количества соляной кислоты образуются соединения **35б**, **37б**. Выходы продуктов в пересчете на мочевины составляют 12 и 15 % соответственно.



Строение всех синтезированных соединений доказано совокупностью данных спектроскопии ЯМР (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C), ИК и элементного анализа.

Соединения 346 и 356, полученные взаимодействием кротонового альдегида 16 с замещенными мочевинами 38 и 40, образуются в виде смеси диастереомеров в соотношениях 2,12b-*транс* / 2,12b-*цис* 346 и 2,11b-*транс* / 2,11b-*цис* 356 3:2 и 5:8 соответственно.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан новый однореакторный метод синтеза 1,1-диэтоксипропан-2-амино-3-изотиоцианатобутана, позволяющий существенно упростить приготовление и увеличить выход целевого продукта. Впервые изучены его реакции с азотистыми нуклеофилами и разработан способ получения N<sub>(1)</sub>-замещенных 6-этокситетрагидро-2(1H)-пиримидинтионов на его основе.
2. Обнаружено, что под действием кислот N<sub>(1)</sub>-этиларил-6-гидрокситетрагидро-2(1H)-пиримидинтионы способны к внутримолекулярной циклизации с образованием 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-тионов и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-a]-β-карболин-4(1H)-тионов. Разработаны способы получения этих соединений, основанные на кислотно катализируемой каскадной циклизации N-(3,3-диэтоксипропил)-N'-арилэтилтиомочевин, конденсации фенилэтиламина или триптамина с 1,3-

изотиоцианатокarbонильными соединениями, а также однореакторный способ получения, позволяющий синтезировать эти соединения из коммерчески доступных  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных альдегидов или кетонов и фенилэтиламинов или триптамина.

3. Выявлено влияние заместителей на формирование 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионов и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-4(1*H*)-тионов. Показано, что в случае введения донорных заместителей в ароматическое ядро фенилэтильного фрагмента предшественника циклизация протекает легче. Введение заместителей в положения C<sub>(5)</sub> и C<sub>(6)</sub> пиримидинового цикла затрудняет циклизацию.
4. Изучены реакции 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионов и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-4(1*H*)-тионов с алкилирующими реагентами, а также превращения тиоурейдного фрагмента в уреидный и метилендиаминовый.
5. Впервые установлено, что взаимодействие  $\alpha,\beta$ -непредельных карбонильных соединений с *N*-арилэтилмочевинами приводит к образованию 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-онов и 2,3,6,7,12, 12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-4(1*H*)-онов в результате каскадных циклизаций.

### **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНЫ В РАБОТАХ:**

1. *Фисюк А. С., Рыжова Е. А., Шаталин Ю. В., Муканов А. Ю.* Синтез 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионов и 2,3,6,7,12, 12b-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- $\beta$ -карболин-4(1*H*)-тионов // Тез. докл. Международной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001). - С. 133.
2. *Фисюк А. С., Муканов А. Ю., Рабинович В. Б.* Реакции 1,3-изотиоцианатокarbонильных соединений с азотистыми бинуклеофилами // Тез. докл. Вто-

рого Евроазиатского съезда «Гетероциклы в органической и комбинаторной химии» (Великий Новгород, 2002). - С. 19.

3. *Фисюк А. С., Муканов А. Ю.* Новый метод синтеза 1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4H-пиримидо[6,1-a]изохинолин-4-тионов и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-a]-β-карболин-4(1H)-тионов // ХГС. - 2003. - 428(2). - С. 307-309.
4. *Фисюк А. С., Муканов А. Ю.* Новый метод получения аннелированных пиримидинтионов // Вестник Омского университета. - 2003. - № 2. - С. 28-30.
5. *Фисюк А. С., Муканов А. Ю.* Синтез производных 1,2,3,6,7,12b-гексагидро-4H-пиримидо[6,1-a]изохинолина и 2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-a]-β-карболина // Вестник Омского университета. - 2003. - № 3. - С. 42-44.
6. *Фисюк А. С., Муканов А. Ю., Рабинович В. Б.* 1,1-Диэтокси-3-изотиоцианатобутан – новый синтон в синтезе гетероциклов // Тез. докл. Четвертого Всероссийского симпозиума по органической химии «Органическая химия – упадок или возрождение?» (Теплоход Москва – Углич, 2003). - С. 175.
7. *Фисюк А. С., Муканов А. Ю., Терентьева О. В., Рабинович В. Б.* Синтез 1,1-диэтокси-3-изотиоцианатобутана и реакции на его основе // Тез. докл. Молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2003). - С. 151.
8. *Fisyuk A. S., Novikova E. Yu., Mukanov A. Yu.* New Synthesis of 1,2,3,6,7,12b-hexahydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-ones and 2,3,6,7,12,12b-hexahydro-pyrimido[1',6':1,2]pyrido[3,4-b]indol-4(1H)-ones // Mendeleev. Comm. - 2003. – N 6. - P. 278-280.