**Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова**

Химический факультет

Кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза

***Синтез 1,4-бис((2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-  
4-ил)-окси)-бензола***

Курсовая работа

по органической химии

студентки 304 группы

Губаевой А. С.

**Научный руководитель:**

асп. Назарова А.А.

**Преподаватели:**

к.х.н., доц. Шишкина И. Н.

к.х.н., доц. Антипин Р. Л.

Москва, 2020 г.

# Оглавление

[Оглавление 2](#_Toc41323797)

[1. Введение 3](#_Toc41323798)

[2. Обзор литературы 4](#_Toc41323799)

[**2.1. Методы синтеза производных пиримидинонов** 4](#_Toc41323800)

[**2.2. Методы синтеза галогензамещенных пиримидинов** 8](#_Toc41323801)

[**2.3. Взаимодействие О-нуклеофилов с галогензамещенными ароматическими соединениями** 12](#_Toc41323802)

[3. Обсуждение результатов. 16](#_Toc41323803)

[**3.1.** **Синтез 2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-она** 16](#_Toc41323804)

[**3.2.** **Синтез 2-метил-4-хлоро-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин** 17](#_Toc41323805)

[4. Экспериментальная часть. 18](#_Toc41323806)

[5. Результаты и выводы 20](#_Toc41323807)

[Список литературы: 21](#_Toc41323808)

[Приложения 24](#_Toc41323809)

# 1. Введение

Пиримидины занимают важное место в различных направлениях медицинской химии. Пиримидиновые гетероциклы входят в состав природных азотистых оснований, лекарственных препаратов различного действия и большого количества физиологически активных веществ, таких как витамин В1 (тиамин), бациметрин, проявляющий противопаразитическое действие, ампролиум, применяемый как антикокцидийное средство, миноксидил, который является сосудорасширяющим антигипертензивным препаратом и т.д.

Галогензамещенные пиримидины являются хорошими субстратами в реакциях ароматического нуклеофильного замещения с различными нуклеофилами, что открывает большие перспективы для конструирования молекул с необходимыми структурными фрагментами, и широко используются для получения соединений с потенциальной биологической активностью.

В нашей лаборатории недавно были синтезированы серии биспиримидинов с различными линкерами, и было предположено, что они могут проявлять активность как модуляторы АМРА-рецептора, представляющего собой подтип глутаматных рецепторов, широко распространенный в нервной системе позвоночных. По результатам биологических испытаний некоторые из этих соединений проявили высокую активность, как положительные модуляторы АМРА-рецептора [1,2]:

 

В связи с этим, целью настоящей курсовой работы являлся синтез 2-метил-4-хлоро-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина для последующего введения его в реакцию SNAr с бинуклеофилами и дальнейшего исследования свойств биспиримидиновых производных.

# 2. Обзор литературы

## 2.1. Методы синтеза производных пиримидинонов

Общие синтетические подходы к производным пиримидинов представлены в обзорной публикации [3]. Реакции гетероциклизации 1,3-диэлектрофилов с замещенными амидинами являются наиболее универсальным подходом к синтезу пиримидинового фрагмента, так как позволяют получить большой ряд структур, которые можно использовать и для дальнейших модификаций. Наряду с 1,3-дикетонами в гетероциклизации могут использоваться диэлектрофилы, содержащие альдегидную, сложноэфирную, цианогруппы. В качестве второго реагента гетероциклизации можно использовать мочевины, тиомочевины, гуанидин или формамидин, которые позволяют получать пиримидины с различными заместителями в положении 2 гетероцикла. В первой части литературного обзора мы рассмотрим способы получения различных производных пиримидинона.

В работе [4] в качестве исходных веществ использовали 1,3-дикарбонильные соединения. По предложенной в статье схеме их вводили в реакцию с мочевиной для получения 2-гидроксипиримидина. Согласно Схеме 1 смесь указанных веществ, взятых в эквимолярных количествах, нагревали вместе с 1 экв. K2CO3 под действием микроволнового излучения при 300-450 В в течение 2-10 мин. Полученные продукты представляют собой 4,6-замещенные 2-гидроксипиримидины.



Схема 1.

Кроме того, в аналогичных условиях этилцианоацетат и малоновый нитрил вводили в реакцию с мочевиной, тиомочевиной и гуанидином. Это позволило получить серию 6-аминозамещённых 2- и 4‑гидроксипиримидинов и 2,4-дигидроксипиримидинов с хорошими выходами (Схема 2).



Схема 2.

К производным пиримидинона относятся такие важные для медицинской химии молекулы как урацил (2,4-диоксопиримидин) и его производные. Некоторые производные 6-гидрокси-урацила, синтез которых рассмотрен ниже, ранее широко применялись в медицинской практике в качестве снотворных препаратов. Они также выступают в качестве соединений, используемых в получении препаратов на основе пурина, таких как пенцикловир, теобромин, теофиллин [5].

В статье [5] описаны методики синтеза 6-гидроксиурацилов (Схема 3) и 6-аминоурацилов (Схема 4). Для получения N-замещенных 6-гидроксиурацилов использовали малоновую кислоту и N-замещенные мочевины в соотношении 1:1. Реакционную смесь нагревали в присутствии 2 экв. уксусного ангидрида в микроволновой печи в течение 5-10 мин. при 60°С.



Схема 3.

В аналогичных условиях осуществляли синтез 6-аминоурацилов (Схема 4):



Схема 4.

Для этого проводили реакцию между цианоуксусной кислотой и N-замещенными мочевинами в присутствии 2 экв. уксусного ангидрида. Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 10 мин. при 60°С, после чего обрабатывали раствором NaOH [5]. В результате были получены различные 6-аминоурацилы с выходом 63-80%.

Авторы работы [6] исследовали аналогичные превращения с использованием монозамещенных производных мочевины (Схема 5). В дальнейшем синтезированные соединения были использованы для синтеза библиотеки производных алкалоида токсофлавина, которые являются перспективными структурами с точки зрения их биологической активности.



Схема 5.

Такие синтетические схемы позволяют получать серии производных барбитуровой кислоты с различными алкильными заместителями при атомах азота гетероцикла.

В работах [7] и [8] в роли 1,3-дикарбонильных соединений в синтез пиримидинового фрагмента выступают диамиды малоновой кислоты. Следует отметить синтез 2-(дифторметил)пиримидин-4,6-диола – предшественника исследуемого авторами агониста никотинового рецептора, предложенный в статье [7]. Синтетическая схема основана на конденсации диамида малоновой кислоты и эфира дифторуксусной кислоты (Схема 6):



Схема 6.

Кроме того, существует методика синтеза 4-гидрокси-6-пиримидинонов, основанная на взаимодействии диамидов малоновой кислоты (малондиамид, этилмалондиамид и н-бутилмалондиамид) с формамидом в присутствии этилата натрия по методу Хала [8]. В данной работе реакционную смесь, содержащую указанные вещества в соотношении 2:3, а также этилат натрия, кипятили в этаноле с обратным холодильником в течение 12 ч (Схема 7). Полученные 6-гидроксипиримидиноны были далее использованы для получения серии пиримидинонов, проявляющих противовирусную активность. Полученные вещества в том числе представляют большой интерес, поскольку, как было показано по результатам биологических испытаний, они проявляют активность по отношению к гепатиту Б (HBV) при низкой цитотоксичности.



Схема 7.

В работе [9] был описан подход к синтезу бициклического производного пиримидинона, включающий конденсацию метилового эфира 2-циклопентанкарбоновой кислоты и гидрохлорид ацетанидина в присутствии третбутилата калия в третбутиловом спирте (Схема 8).



Схема 8.

Полученное соединение в дальнейшем использовали для получения производных пиримидинового ряда, которые представляют интерес как противоопухолевые препараты. Эти вещества обладают повышенной активностью по отношению к тубулину, образующему микротрубочки клеток, которые являются одним из основных компонентов клеточного цитоскелета.

## 2.2. Методы синтеза галогензамещенных пиримидинов

Вторая часть литературного обзора включает в себя описание синтетических подходов к 4-галогензамещенным пиримидинам. ­ Данные структуры являются очень хорошими субстратами в реакциях ароматического нуклеофильного замещения, что открывает большие перспективы для конструирования молекул с необходимыми структурными фрагментами. Классический способ получения хлорпиримидинов из соответствующих пиримидинонов представляет собой использование таких хлорирующих реагентов, как POCl3, PCl5, SOCl2 или COCl2. Как правило, синтезы с этими реагентами дают довольно хорошие выходы.

Рассмотрим методику, описанную в статье [10]. С целью получения 2,4-дихлорпиримидина проводили реакцию взаимодействия урацила с оксихлоридом фосфора POCl3 в отсутствие растворителя. Реакционную смесь нагревали в течение 3 ч. при температуре 105°С (Схема 9). Выход вещества составил 98%.



Схема 9.

Полученный 2,4-дихлорпиримидин далее вводили в реакцию с замещенными 4-аминохинолинами и в реакцию с морфолином. Исследование полученных продуктов показало, что данные вещества обладают противомикробной активностью по отношению к паразитическим простейшим вида *P. Falciparum*, которые являются возбудителями малярии.

Аналогичные взаимодействия пиримидинонов с оксихлоридом фосфора изучались в работе [11]. Смесь 2-амино-6-метилпиримидин-4-ола и оксихлорида фосфора кипятили в течение 2 часов, после чего охладили до комнатной температуры и обработали смесью насыщенного раствора NH4OH со льдом. В результате был получен хлорзамещенный продукт реакции с выходом 98%  
(Схема 10).



Схема 10.

Было показано, что осуществление синтеза с оксихлоридом фосфора возможно и с использованием микроволнового излучения для нагрева реакционной смеси [6]. Для этого смесь 6-гидрокси-3-метилпиримидиндиона и оксихлорида фосфорав ацетонитриле грели в микроволновой печи при 120°С. При этом время проведения реакции сократилось до 20 мин (Схема 11). Выход вещества составил 80%.



Схема 11.

В отдельных случаях оказывается, что использование перечисленных выше хлорирующих реагентов нецелесообразно. В частности, данная методика не подходит для получения 5-замещенных 2-амино-4,6-дихлорпиримидинов [12], что обусловлено трудностями, связанными с выделением этих веществ и низкими выходами выделенных веществ.



Схема 12.

Более удачным подходом в таких синтезах является использование реагента Вильсмейера-Хаака (Схема 12). Синтез веществ проводили в соответствии с методикой, описанной в [13]. Исходные 5-замещенные 2-амино-4,6-дихлорпиримидины высушивали под вакуумом при температуре 80°С и давлении 0,1 мбар в течение суток. После этого к соответствующему замещенному пиримидину в инертной атмосфере добавляли раствор реагента Вильсмейера-Хаака в хлороформе. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч. Затем промежуточный продукт растворяли в смеси абс. этанола и водн. HCl. Смесь нагревали в течение 2 ч. при 50°С. Выход веществ составил 68-87%.

С целью превращения производного пиримидинона в хлорзамещенное соединение пиримидинового ряда в ранее рассмотренной работе [9] осуществляли реакцию соответствующего соединения с оксихлоридом фосфора (Схема 13).



Схема 13.

Кроме различных производных 4-хлорпиримидинов в литературе описаны и 4-фторзамещенные гетероциклы.

Недавно в нашей лаборатории был открыта новая реакция трехкомпонентной гетероциклизации *гем*-бромфторциклопропанов под действием нитрующих или нитрозирующих агентов с участием органических нитрилов, приводящая к ранее неизвестным 4-фторпиримидин *N*-оксидам (Схема 14) [14, 15].

Был предложен способ восстановления *N*-оксидов хлоридом фосфора (III), позволяющий получать 4-фторпиримидиновые производные. Фторзамещенные пиримидины составляют основу для получения многих биологически активных веществ, обладающих противовирусным, противоопухолевым, противогрибковым или гербицидным действием. Пиримидины, содержащие заместитель в виде атома фтора в 4 или 6 положении, также активны в реакциях, протекающих по механизму SNAr, и могут быть использованы в качестве промежуточных соединений в синтезе разнообразных производных аминопиримидинов, пиримидинонов, арилокси- и гетероарилоксипиримидинов, гетероциклических и макроцикличесских соединений, имеющих различные свойства [16].



Схема 14.

Разработанная синтетическая схема открывает новые подходам к получению соединений, проявляющих противовирусную активность и структур, являющихся лигандами АМРА рецептора [9].

## 2.3. Взаимодействие О-нуклеофилов с галогензамещенными ароматическими соединениями

В [17] была предложена методика получения простых эфиров c использованием фенолов и йод- или бромзамещенных производных пиридина по следующей схеме:



Схема 15.

Реакция катализируется соединениями одновалентной меди и проводится в мягких условиях в присутствии K3PO4 и ДМСО. Пиколиновая кислота участвует в как лиганд для меди. Осуществление данной реакции возможно при наличии различных заместителей и функциональных групп в исходных ароматических соединениях и является эффективным для синтеза диариловых эфиров и эфиров гетероароматических соединений.

В литературе можно встретить множество примеров использования данной схемы для получения различных соединений. В частности, таким образом был проведен синтез, описанный в [18]. В качестве исходных соединений использовали гидрохинон и 2-бром-3,5-дихлорпиридин (Схема 16). Реакцию проводили в атмосфере азота. Указанные вещества нагревали вместе с CuI, пиколиновой кислотой, K3PO4 в ДМСО при 100°С в течение 24 ч, в результате чего был получен продукт с выходом 88%. Полученный 1,4-бис-(2-(3,5-дихлоропиридилокси))-бензол (TCPOBOP) является агонистом для конститутивного андростанового рецептора и используется в биологических исследованиях.



Схема 16.

В работе [19] также был осуществлен синтез простого эфира, содержащего гетероароматические фрагменты. Для его получения использовали 6-фенокси-2,4-дихлор-1,3,5-триазин, гидрохинон, диизопропилэтиламин, а также ТГФ в качестве растворителя. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч., затем 2 ч. при 20°С, 3 ч. при 40 °C и 12 ч. при 60°C. Выход вещества составил 45%.



Схема 17.

В нашей лаборатории ранее также была разработана и описана методика получения бистетрагидрохиназолинов, которое осуществляли двумя способами в соответствии со следующей схемой [20]:



Схема 18.

Первый способ включал в себя получение бистетрагидрохиназолинов из соответствующих фторпиримидин *N*-оксидов их дезоксигенацией с помощью PCl3 в CH2Cl2 и последующее введение их в реакцию нуклеофильного замещения по типу SNAr. Нуклеофильный агент генерировали действием NaH на гидрохинон в ТГФ. Второй способ включал в себя аналогичные реакции в другом порядке: сначала проводили нуклеофильное замещение, затем восстановление полученных *N*‑оксидов) до соответствующих бистетрагидрохиназолинов. Однако и в первом, и во втором случае на стадии реакции замещения не удавалось достичь хорошего выхода продукта дизамещения, продукт монозамещения оставался в реакционной смеси.

Полученные соединения могут выступать в качестве положительных модуляторов AMPA-рецепторов, которые в свою очередь представляют большой интерес с точки зрения разработки лекарственных препаратов для лечения таких нейроденегеративных и психоневротических заболеваний, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, шизофрения, депрессия, рассеянный склероз, различные расстройства памяти и др.

В результате проведенного анализа литературных данных мы предложили следующую схему синтеза искомого соединения:



Выбор указанной схемы обусловлен относительной доступностью используемых реагентов, достаточно высокими выходами, возможностью отделения целевого вещества от побочных продуктов, удобством проведения перечисленных методик.

# 3. Обсуждение результатов.

Целью данной работы являлось получение 1,4-бис((2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)-окси)-бензола. Для синтеза данного соединения была выбрана следующая схема:



## Синтез 2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-она

На первой стадии был получен 2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-он **1** реакцией конденсации этилового эфира 2‑оксоциклогексанкарбоновой кислоты и гидрохлорида ацетамидина под действием трет-бутилата калия:



Схема 19.

Целевой продукт был выделен методом колоночной хроматографии с хорошим выходом. Полученный хиназолинон **1** был охарактеризован с помощью спектроскопии ЯМР 1H и 13С, спектральные характеристики полностью соответствовали литературным. В спектре ЯМР 1Н полученного соединения наблюдался характеристичный синглет при *δ* 2.43 м.д., соответствующий протонам метильной группы. В области *δ* 2.48 и 2.61 м.д наблюдались два триплета, соответствующие двум СН2 группам, связанным с пиримидиновым кольцом. Кроме того, на спектре наблюдается уширенный синглет при *δ* 13.13 м.д., соответствующий атому водорода, связанному с азотом. В спектре ЯМР 13С об образовании продукта свидетельствовали сигналы в слабом поле, соответствующие атомам углерода пиримидинового фрагмента.

## Синтез 2-метил-4-хлоро-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин

Далее полученный на первой стадии продукт 1 вводили в реакцию с оксихлоридом фосфора, в результате чего был получен 2-метил-4-хлоро-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин 2.



Замещение протекает со 100%-ной конверсией. Выделенный из реакционной смеси продукт **2** не требует дополнительной очистки, если реакционную смесь тщательно нейтрализовать холодным раствором гидрокарбоната натрия и отмыть водой. Соединение было охарактеризовано методом 1Н спектроскопии. На протонном спектре мы наблюдали смещение сигнала протонов метильной группы в более слабое поле по сравнению с исходным пиримидиноном. Сигналы СН2-групп, связанных с гетероциклом, проявляющиеся в виде уширенных триплетов в области *δ* 2.67 и 2.79, тоже сместились в более слабое поле. Сигнал протона NH-фрагмента пиримидинона **1** исчез, что также подтверждает, что замещение прошло.

# 4. Экспериментальная часть.

Спектры ЯМР 1Н и 13C растворов в CDCl3 регистрировали на приборе «Bruker Аvance-400» (рабочие частоты 400.1 и 100.6 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал хлороформа (dH 7.24 м.д.). Растворители и реагенты очищали и высушивали в соответствии со стандартными методиками [20].

*2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-он 1* [7]

****В двухгорлую круглодонную колбу объёмом 250 мл, снабжённую магнитной мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром в атмосфере аргона поместили 1,3 г (13,8 ммоль) гидрохлорида ацетамидина, 2,8 г (25,0 ммоль) *t*-BuOK, 30 мл *t*-BuOH. При перемешивании по каплям к смеси добавили 1,5 г (8,8 ммоль) этиловый эфир 2-оксоциклогексанкарбоновой кислоты. Полученную смесь нагрели до 83ºС и кипятили в течение 24 ч. Полученный осадок отфильтровали на бумажном фильтре; промыли теплым раствором метанола (1х30 и 1x15 мл). Отогнали растворитель на роторном испарителе. Продукт выделяли хроматографически в системе CHCl3:CH3OH 10:1.

Выход: 73% (1,056 г). R*f* = 0.45 (CHCl3:CH3OH 10:1).

Литературные данные: белое кристаллическое вещество, т. кип. 178–180oC.   
R*f* = 0.4 (CHCl3:CH3OH 10:1) [14].

1H ЯМР (400 MHz, CDCl3) *δ*: 1.69–1.83 (м, 4H, 2CH2), 2.43 (с, 3H, CH3), 2.48 (уш. т, 2H, 3*J*HH 6.2 Гц, CH2), 2.61 (уш. т, 2H, 3*J*HH 6.1 Гц, CH2), 13.13 (уш.с, 1H, NH);

13C ЯМР (100 MHz, CDCl3) *δ*: 21.4 (CH3), 21.66 (CH2), 21.71 (CH2), 22.2 (CH2), 31.7 (CH2), 119.0 (C4a), 154.6 (C2), 162.3 (C8a), 164.8 (CO).

*2-метил-4-хлоро-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин 2* [7]

****В двухгорлую круглодонную колбу объёмом 150 мл, снабжённую магнитной мешалкой, обратным холодильником, капельной воронкой и термометром в атмосфере аргона поместили 0,5 г 2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-она (3,0 ммоль). Реакционную колбу охладили в ледяной бане и добавили по каплям 7 мл (73,0 ммоль) POCl3. Затем реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили хлористым метиленом и нейтрализовали насыщенным раствором NaНCO3 при охлаждении. При помощи делительной воронки отделили органическую фазу. Отогнали растворитель на роторном испарителе.

Выход: 86% (0,47 г). Аморфный порошок.

1H ЯМР (400 MHz, CDCl3) *δ*: 1.77-1.86 (м, 4H, 2CH2), 2.58 (с, 3H, CH3), 2.67 (псев. т, 2H, 3*J*HH = 5.7 Гц, CH2), 2.79 (псев. т, 2H, 3*J*HH = 5.8 Гц, CH2).

# 5. Результаты и выводы

1. Был проведен анализ существующих в литературе методов синтеза производных пиримидинонов и галогензамещенных пиримидинов, были рассмотрены превращения, основанные на взаимодейсвии О-нуклеофилов с галогензамещенными ароматическими соединениями. На основании анализа была предложена схема синтеза 1,4-бис((2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-ил)-окси)-бензола.

2. Был осуществлен синтез 2-метил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-она и 2-метил-4-хлоро-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина.

3.Полученные продукты были охарактеризованы при помощи спектроскопии ЯМР 1H и 13С, спектральные характеристики веществ полностью соответствовали литературным.

# Список литературы:

1. *Nazarova A.A., Sedenkova K.N., Karlov D.S., Lavrov M.I., Grishin Y.K., Kuznetsova T.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V, Averina E.B., V.A. Palyulin.* Bivalent AMPA receptor positive allosteric modulators of the bis(pyrimidine) series. // Med. Chem. Commun. 2019. V. 10. P. 1615–1619.
2. *K. N. Sedenkova, E. B. Averina, A. A. Nazarova, Y. K. Grishin, D. S. Karlov, V. L. Zamoyski, V. V. Grigoriev, T. S. Kuznetsova and V. A. Palyulin.* The first AMPA receptor negative modulators based on the tetrahydroquinazoline scaffold. // Mendeleev Comm. 2018. V. 28. P. 423.
3. *Rewcastle G.W.* Pyrimidines and Their Benzo Derivatives. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Elsevier. 2008. V. 8. P. 117–272.
4. *Goswami S., Jana S., Dey S., Adak A.K*. Microwave-Expedited One-Pot, Two-Component, SolventFree Synthesis of Functionalized Pyrimidines // Aust. J. Chem. 2007. V. 60. P. 120–123.
5. *Devi I. and Bhuyan P.J.* An expedient method for the synthesis of 6-substituted uracils under microwave irradiation in a solvent-free medium // Tetrahedron Letters. 2005. V. 46. P. 5727–5729.
6. *Todorovic N., Giacomelli A., Hassell J.A., Frampton C.S., Capretta A.* Microwave-assisted synthesis of 3-aryl-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazine-5,7- (1H,6H)-dione libraries: derivatives of toxoflavin. // Tetrahedron Letters. 2010. V. 51. P. 6037-6040.
7. *Qin J., Rao A., Chen X., Zhu X., Liu Z., Huang X., Degrado S., Huang Y., Xiao D., Aslanian R., Cheewatrakoolpong B., Zhang H., Greenfeder S., Farley C., Cook J., Kurowski S., Li Q., Van Heek M., Chintala M., Wang G., Hsieh Y., Li F., Palani A.* Discovery of a Potent Nicotinic Acid Receptor Agonist for the Treatment of Dyslipidemia. // ACS Med. Chem. Lett. 2011. V. 2. P. 171–176.
8. *Khattab A.F.* Synthesis of New 5‐Substituted Pyrimidine Acyclonucleosides. // Synthetic Communications. 2006. V. 36. P. 1097–1107.
9. *Gangjee A., Zhao Y., Raghavan S., Rohena C.C., Mooberry S.L., Hamel E.* Structure−Activity Relationship and in Vitro and in Vivo Evaluation of the Potent Cytotoxic Anti-microtubule Agent N‑(4-Methoxyphenyl)‑N,2,6-trimethyl-6,7- dihydro‑5H‑cyclopenta[d]pyrimidin-4-aminium Chloride and Its Analogues As Antitumor Agents. // J. Med. Chem. 2013. V. 56. P. 6829−6844.
10. *Singh K., Kaur H., Smith P., Kock C., Chibale K., Balzarini J.* Quinoline−Pyrimidine Hybrids: Synthesis, Antiplasmodial Activity, SAR, and Mode of Action Studies. // J. Med. Chem. 2014. V. 57. P. 435−448.
11. *Aydıner B., Seferoğlu Z.* Proton Sensitive Functional Organic Fluorescent Dyes Based on Coumarin-imidazo[1,2-a]pyrimidine; Syntheses, Photophysical Properties, and Investigation of Protonation Ability. // Eur. J. Org. Chem. 2018. P. 5921–5934.
12. *Jansa P., Holy A., Dracinsky M., Kolman V., Janeba Z., Kostecka P., Kmonickova E., Zidek Z.* 5-Substituted 2-amino-4,6-dihydroxypyrimidines and 2-amino-4, 6-dichloropyrimidines: synthesis and inhibitory effects on immune-activated nitric oxide production. // Med. Chem. Res. 2014. V. 23. P. 4482–4490.
13. *Daluge S.M., Martin M.T., Sickles B.R., Livingston D.A.* An Efficient, Scalable Synthesis of the HIV Reverse Transcriptase Inhibitor. // Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids. 2000. V. 19. P. 297-327.
14. *Sedenkova K.N., Averina E.B., Grishin Y.K., Kutateladze A.G., Rybakov V.B., Kuznetsova T.S., Zefirov N.S.* Three-Component Heterocyclization of gemBromofluorocyclopropanes with NOBF4: Access to 4‑Fluoropyrimidine N‑Oxides. // J. Org. Chem. 2012. V. 77. P. 9893–9899.
15. *Sedenkova K.N., Averina E.B., Grishin Y.K., Bacunov A.B., Troyanov S.I., Morozov I.V., Deeva E.B., Merkulova A.V., Kuznetsova T.S., Zefirov N.S.* Nitronium salts as novel reagents for the heterocyclization of gem-bromofluorocyclopropanes into pyrimidine derivatives. Tetrahedron Letters. 2015. V. 56. P. 4927-4930.
16. *Sedenkova K.N., Averina E.B., Grishin Y.K., Kuznetsova T.S., Zefirov N.S.* A novel and effective approach to 4-fluoropyrimidines. Tetrahedron Letters. 2013. V. 55. P. 483-485.
17. *Maiti D., Buchwald S.L.* Cu-Catalyzed Arylation of Phenols: Synthesis of Sterically Hindered and Heteroaryl Diaryl Ethers. // J. Org. Chem. 2010. V. 75. P. 1791–1794.
18. *Zhang X., Feng X., Zhang H., Yamamotoa Y., Bao M.* Transition-metal-free decarboxylative halogenation of 2-picolinic acids with dihalomethane under oxygen conditions. // Green Chem. 2019. V. 21. P. 5565–5570.
19. *Korenaga T., Kowata R., Kotaki T., Shibasaki Y., Oishi Y., Shimada K.* Moderately Flexible Trans-Chelating Diphosphine Ligands Consisting of Triazine Unit Showing High Ligand Acceleration Effect for Heck Reaction. // Bulletin of the Chemical Society of Japan. 2018. V. 91. No. 4.
20. *Armarego W.L.F.* Purification of laboratory chemicals. // Pergamon Press, Int. Ed. 1966.

ПриложенияИзображение выглядит как текст, карта

Автоматически созданное описаниеИзображение выглядит как текст, карта

Автоматически созданное описание

Изображение выглядит как текст, карта

Автоматически созданное описание