

# Гетероциклизация тризамещенных формамидинов, содержащих арильный либо гетарильный заместитель у иминного атома азота

Г.В.Ошовский, А.М.Пинчук

Институт органической химии Национальной академии наук Украины  
02094 Киев, ул. Мурманская, 5, Украина, факс (044) 573–2643

Проанализированы, систематизированы и обобщены литературные данные по реакциям циклизации  $N^1, N^1$ -дизамещенных  $N^2$ -арил- и  $N^2$ -гетарилформамидинов.  
Библиография — 147 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	924
II. Перициклические реакции и реакции циклизации, инициируемые нуклеофильным присоединением к кратным связям	924
III. Реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения	928
IV. Другие реакции гетероциклизации	936
V. Заключение	937

## I. Введение

Реакции гетероциклизации занимают важное место в органической химии и представляют собой ключевой, порой незаменимый подход к получению гетероциклических систем. Поскольку гетероциклические соединения — самый многочисленный класс органических соединений, включающий около двух третей всех природных и синтетических веществ, обобщение подходов к их синтезу является актуальной проблемой. В настоящее время при классификации синтезов гетероциклических соединений выделяют три принципиальных подхода: по продукту циклизации (гетероциклическому соединению или классу), по типу реакции циклообразования, а также по типу функциональных групп или классов органических соединений, участвующих в построении гетероцикла. Последний из перечисленных выше подходов привлекает особое внимание, так как позволяет раскрыть синтетические возможности, достоинства и недостатки компонентов гетероциклизации и более наглядно представить методы, которые могут быть использованы для решения сложных синтетических задач.

Амидины являются важными исходными соединениями в синтезе гетероциклических систем различного типа. При этом построение гетероцикла с участием амидинов может быть осуществлено несколькими путями:

а) циклизацией за счет взаимодействия с NH-группой амидина;

б) превращением реакционноспособных групп СН, связанных с амидиновым атомом углерода;

в) перициклическими реакциями;

г) взаимодействием электрофильного амидинового атома углерода с внешними или внутренними нуклеофилами.

Лишь первые два направления подробно обобщены в литературе.<sup>1–5</sup> В данном обзоре проанализированы возможности использования  $N^1, N^1$ -дизамещенных  $N^2$ -арил- и  $N^2$ -гетарилформамидинов (далее — арил- и гетарилформамидины соответственно) для построения простых и конденсированных гетероциклов. Эти соединения не могут принимать участия в реакциях типа а и б, в связи с чем становится возможным сосредоточить внимание на ключевых реакциях типа в и г, а также дополнить существующие обобщения и представления о роли амидинов в синтезе гетероциклических систем.

## II. Перициклические реакции и реакции циклизации, инициируемые нуклеофильным присоединением к кратным связям

### 1. Реакции циклоприсоединения

В реакциях циклоприсоединения  $N^1, N^1$ -диметил- $N^2$ -арилформамидины и  $N^1, N^1$ -диметил- $N^2$ -гетарилформамидины могут играть двойную роль: предоставлять для гетероциклизации иминный фрагмент диметиламинометилен-аминогруппы  $N=CHNMe_2$  (далее — амидиновый фрагмент) либо выступать в качестве гетеродиена, в котором фрагмент амидина  $N=CH$  сопряжен с двойной связью заместителя у иминного атома азота. Последнее направление реализуется лишь в случае  $N$ -гетариламидинов, в которых наблюдается высокая степень альтернирования простых и двойных связей. В этих соединениях двойная связь гетероциклического заместителя активирована электронодонорным амидиновым заместителем,<sup>6</sup> вследствие чего к ней возможно присоединение по Михаэлю. Первоначальные продукты реакции могут циклизироваться с образованием

Г.В.Ошовский. Кандидат химических наук, младший научный сотрудник ИОХ НАН Украины.

Телефон: (044)551–0679, e-mail: oshovsky@carrier.kiev.ua

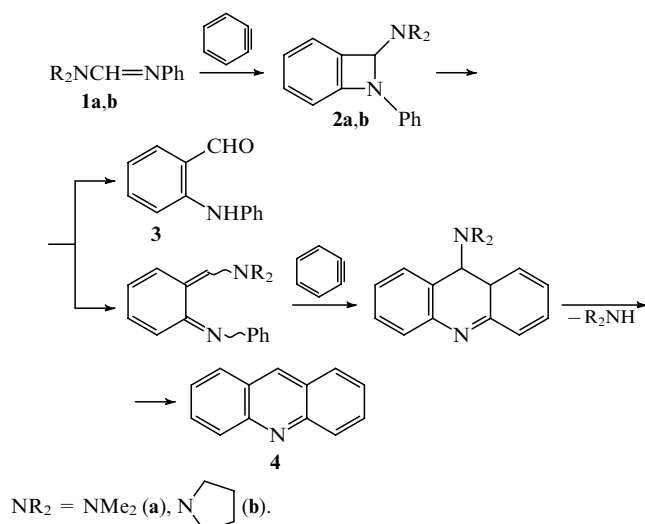
А.М.Пинчук. Доктор химических наук, профессор, заведующий отделом химии фосфорорганических соединений того же института. Телефон: (044)551–0679, e-mail: hetfos@ukrpack.net

Область научных интересов авторов: химия фосфорорганических и гетероциклических соединений.

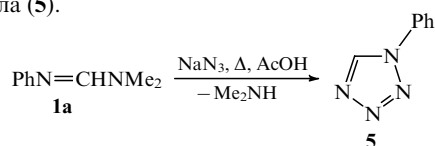
Дата поступления 21 апреля 2000 г.

соединений той же структуры, что получают при согласованном [2+4]-циклоприсоединении. В них может также происходить рециклизация гетероциклических фрагментов, приводящая к новым гетероциклическим соединениям.

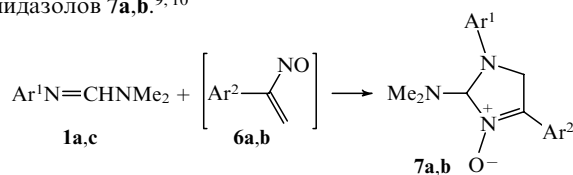
$N^1,N^1$ -Диметил- $N^2$ -фенилформамидин (**1a**) и фенил-иминопирролидинометан (**1b**) реагируют с дегидробензолом по схеме [2+2]-циклоприсоединения<sup>7</sup> с образованием нестабильных бензазетинов **2a,b**, превращающихся в условиях реакции в 2-фениламинобензальдегид (**3**) и акридин (**4**).



Амидин **1a** взаимодействует с азидом натрия по схеме [2+3]-циклоприсоединения<sup>8</sup> с образованием 1-фенилтетразола (**5**).



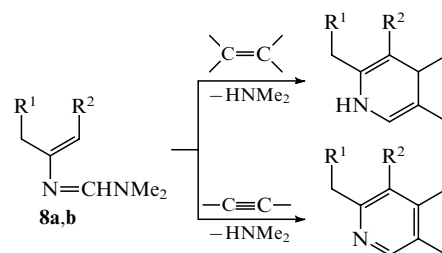
1-Нитровиниларилы **6a,b**, генерируемые *in situ* из галогеноксимов, реагируют с  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -арилформамидами **1a,c** по типу [3+2]-циклоприсоединения с образованием 1,4-диарил-2-диметиламино-3-окси-2,5-дигидро-1H-имидазолов **7a,b**.<sup>9,10</sup>



$\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$  (**1a**, **6a**, **7a**), 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (**1c**, **6b**, **7b**).

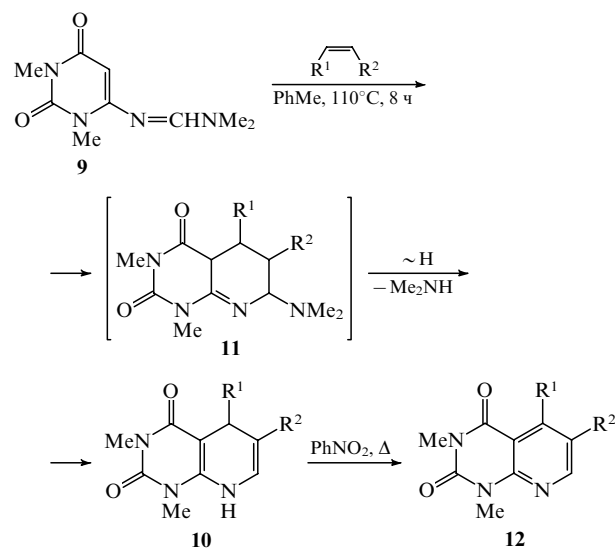
В случае  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -гетарилформамидинов, содержащих в значительной степени альтернированные простые и кратные связи, в гетероциклизации принимает участие азометиновый фрагмент амидинового заместителя и соседний виниленовый фрагмент гетероцикла. Реакционная способность  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -арилформамидинов,  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -гетарилформамидинов,  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -винилформамидинов как диенов увеличивается. Эта зависимость определяется степенью участия виниленового фрагмента в сопряжении. Так, производные  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -фенилформамидинов не участвуют в реакциях циклоприсоединения в качестве диенов, производные же  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -винилформамидина — весьма реакционноспособные диены. При переходе от  $N$ -винилформамидинов к  $N$ -гетарилформамидинам реакционная способность последних как

диенов уменьшается.  $N^1,N^1$ -Диметил- $N^2$ -(изопропенил)-формамидин (**8a**) и  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -(циклогекс-1-енил)-формамидин (**8b**) легко взаимодействуют с алкенами и алкинами,<sup>11</sup> давая в качестве продуктов [4+2]-циклоприсоединения 1,4-дигидропиридины и пиридины.



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$  (**a**);  $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3$  (**b**).

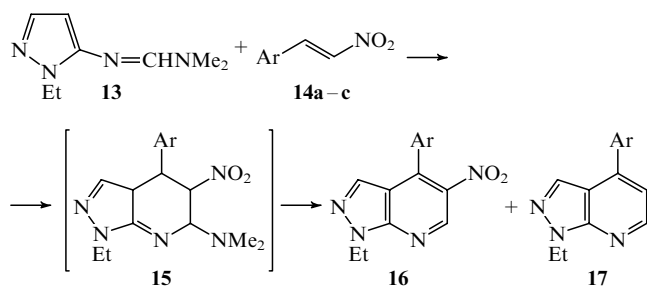
Аналогично  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -(1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил)формамидин (**9**) реагирует с метилвинилкетонам, метилакрилатом, акрилонитрилом, диметилвым или диэтиловым эфиром малеиновой кислоты с образованием 1,3-диметил-5,8-дигидропиридо-[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов **10**, получающихся из продуктов первоначального [2+4]-циклоприсоединения **11**.<sup>12</sup> Высокая региоселективность, наблюдаемая при реакции с монозамещенными алкенами, согласуется с электронодонорным влиянием амидинового заместителя, повышающего электронную плотность в положении 5 амидинодиметилурацила **9**. Соединения **10** были окислены до соответствующих 1,3-диметилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов **12** при кипячении в нитробензоле.



$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{COMe}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CN}; \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{Me}.$

$N^1,N^1$ -Диметил- $N^2$ -5-(1-этилпиразолил)формамидин (**13**) реагирует с (2-нитровинил)бензолом (**14a**), 1-фенил-3-(2-нитровинил)индолом (**14b**) или с 2-(2-нитровинил)тиофеном (**14c**) при микроволновом облучении по типу [2+4]-циклоприсоединения.<sup>13</sup> Региоселективно образующиеся аддукты **15 in situ** превращаются в смесь 1-этил-4-арил-5-нитропиразоло[3,4-*b*]пиридинов **16** и 1-этил-4-арилпиразоло[3,4-*b*]пиридинов **17**, которые получают в результате отщепления  $\text{HNO}_2$  при ароматизации.

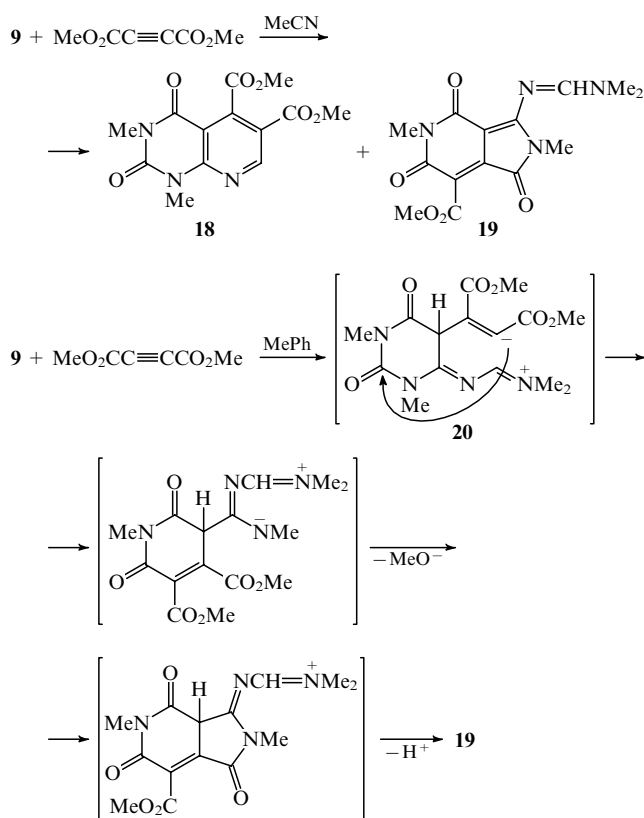
Соотношение соединений **16** и **17** зависит от природы нитроалкена **14**, однако во всех случаях доминируют нитропроизводные **16**.



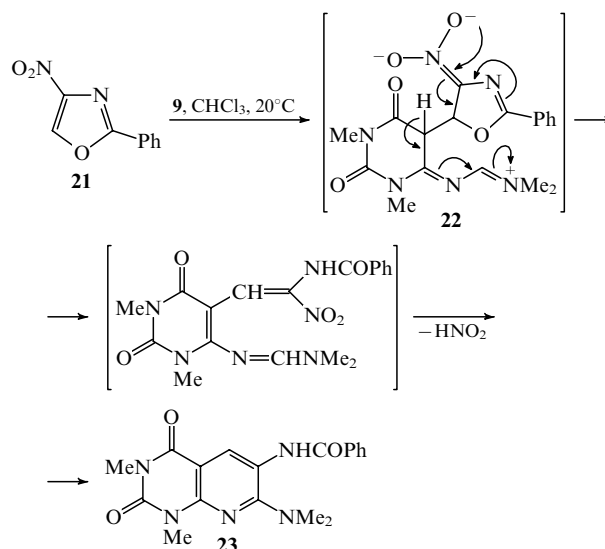
Нитроалкен <b>14</b>	Ar	Выход, %	
		<b>16</b>	<b>17</b>
<b>a</b>	Ph	64	8
<b>b</b>		60	9
<b>c</b>		84	—

## 2. Реакции рециклизации

В отличие от *N*-винилформамидинов в реакциях гетероциклических производных амидинов с активированными ацетиленами присоединение по Михаэлю является более предпочтительным. Так, взаимодействие соединения **9** с диметилацетилендикарбоксилатом в ацетонитриле (20°C, 36 ч) приводит к смеси диметилового эфира 1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-5,6-дикарбоновой кислоты (**18**) и метилового эфира 2,5-диметил-3-(3-метил-1,3-дизабут-1-енил)-1,4,6-триоксо-2,4,5,6-тетрагидропироло[3,4-*c*]пиридин-7-карбоновой кислоты (**19**) в соотношении 1 : 2. Если проводить реакцию в толуоле (16 ч) или хлороформе (18 ч), получается лишь соединение **19** с выходом 70%. Предполагают,<sup>14</sup> что оно образуется посредством рециклизации урацильного остатка в продукте первоначального присоединения по Михаэлю **20**.

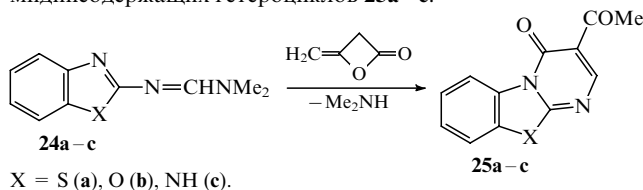


При взаимодействии реакционноспособного диенофила — 4-нитро-2-фенилоксазола (**21**) — с урациламином **9** наблюдается присоединение по Михаэлю, хотя с другими исследованными диенами он реагирует по схеме [2 + 4]-циклоприсоединения.<sup>15</sup> Интермедиат **22** превращается в 1,3-диметил-7-диметиламино-2,4-диоксо-6-бензамидо-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидин (**23**) за счет раскрытия оксазольного кольца и последующей электроциклической реакции, сопровождаемой ароматизацией.



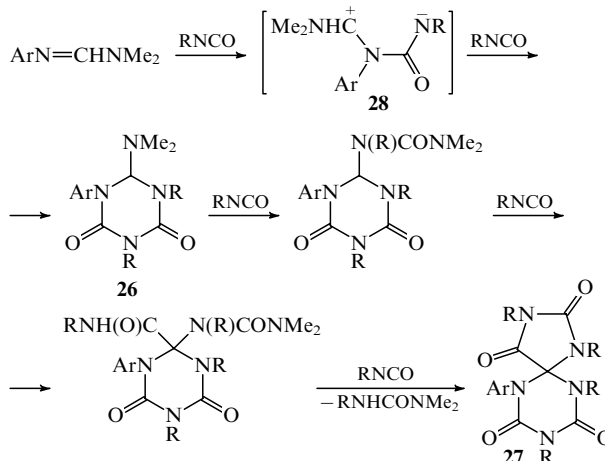
## 3. Реакции с diketеном и изоцианатами

Реакции *N*-гетарилформамидинов с diketеном исследовали на примере систем, содержащих в  $\alpha$ -положении к амидиновому заместителю пиридиновый атом азота: *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-бензотиазол-2-илформамидина (**24a**), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-бензоксазол-2-илформамидина (**24b**), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-бензимидазол-2-илформамидина (**24c**). Эти реакции оказались удобными для построения конденсированных пиримидинсодержащих гетероциклов **25a-c**.<sup>16, 17</sup>



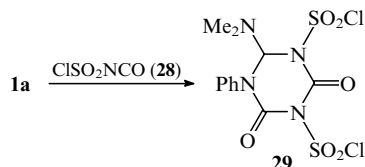
X = S (**a**), O (**b**), NH (**c**).

В общем случае *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-арилформамидины реагируют с арилизоцианатами с образованием аддуктов 1 : 2 — 1,3,5-триазинов **26**.<sup>18, 19</sup> Однако наряду с ними в заметных количествах получают твердые вещества с высо-

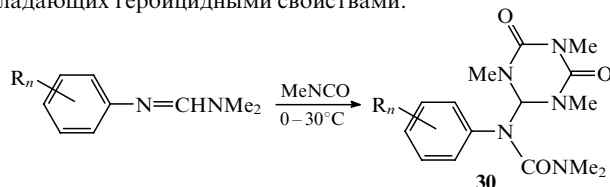


кой температурой плавления, которые, как было установлено,<sup>20–22</sup> имеют структуру 1,3,6,8,10-пентаазаспиро[4.5]декан-2,4,7,9-тетраонов **27**. Предполагают,<sup>20,22</sup> что их образование происходит через биполярный интермедиат **28**, региоселективное присоединение изоцианата к которому приводит к *симм*-триазиндиону **26**. Последовательное внедрение изоцианата по связям C—N и C—H дает спиро соединение **27**.

4-Диметиламино-2,6-диоксо-5-фенил-4,5-дигидро-1,3,5-триазин-1,3-дисульфонилдихлорид (**29**) образуется при реакции амидина **1a** с изоцианатом Графа (**28**).<sup>23</sup>

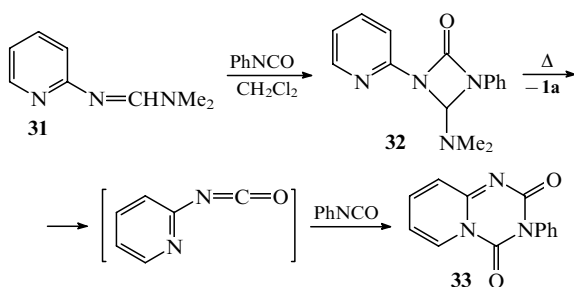


Необычная реакция циклоприсоединения метилизоцианата к *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-арилформамидам предложена<sup>24</sup> как способ синтеза 1,1-диметил-3-арил-3-(1,3,5-триметил-4,6-диоксо-1,2-дигидро-1,3,5-триазин-2-ил)мочевин **30**, обладающих гербицидными свойствами.



$R_n = \text{H, Cl, Cl}_2, 3\text{-CF}_3, 4\text{-MeO, 4-Me, 3-Cl-4-MeO, 3-Cl-4-Me, 3-CF}_3\text{-4-Cl.}$

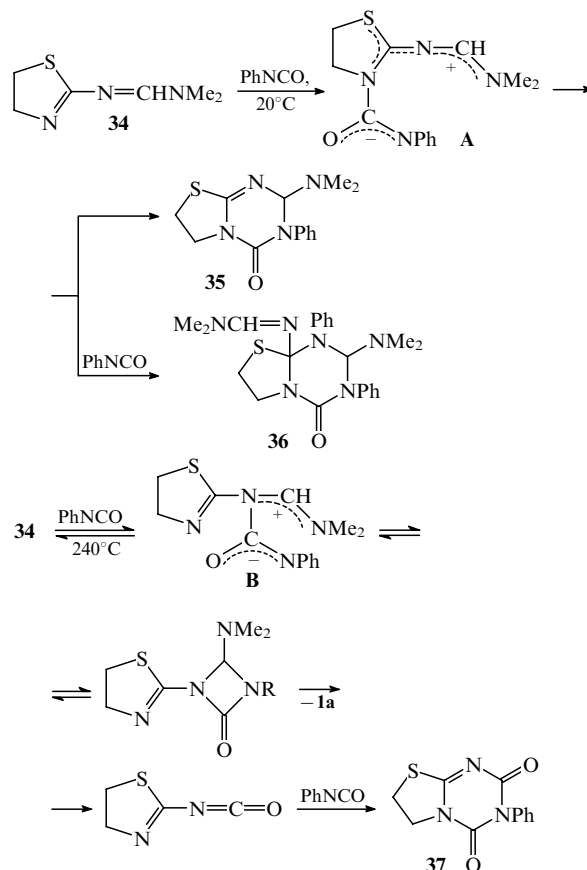
Некоторые реакции *N*-гетарилформамидинов с изоцианатами отличаются от превращений *N*-ариламидинов из-за того, что во взаимодействие вовлекаются гетероатомы или активированные кратные связи гетероцикла. Так, в реакции *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-2-пиридилформамидина (**31**) с фенилизотиоцианатом получен с высоким выходом [2+2]-циклоаддукт — 4-диметиламино-1-фенил-3-пиридин-2-ил-1,3-дизетидин-2-он (**32**), — который при повышенной температуре в присутствии фенилизотиоцианата превращается в 3-фенилпиридо[1,2-*a*]-1,3,5-триазин-2,4-дион (**33**).<sup>25</sup> Аналогично синтезирован 3-фенилпиридино[1,6-*a*]-1,3,5-триазин-2,4-дион.<sup>26</sup>



Предполагают,<sup>25</sup> что первоначально образовавшийся циклоаддукт **32** при повышенной температуре подвергается циклораспаду. Последующее [2+4]-циклоприсоединение образовавшихся изоцианатов дает бициклический аддукт **33**.

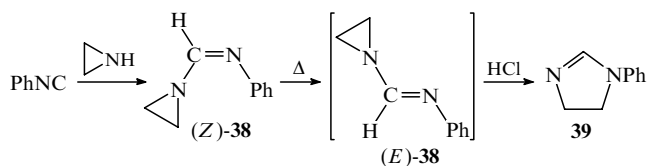
В зависимости от температуры и соотношения реагентов, реакции *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-2-(4,5-дигидротиазол-2-ил)формамидина (**34**) с фенилизотиоцианатом приводят к различным продуктам: 2-диметиламино-3-фенил-2,3,6,7-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]-1,3,5-триазин-4-ону (**35**), *N*<sup>1</sup>,*N*-диметил-*N*<sup>2</sup>-(2-диметиламино-4-оксо-1,3-дифенилгексагидротиазоло[3,2-*a*]-1,3,5-триазин-8-ил)формамидину (**36**) или 3-фенил-6,7-дигидротиазоло[3,2-*a*]-1,3,5-триазин-2,4-диону (**37**).<sup>27</sup> Авторы полагают, что при комнатной температуре фенилизотиоцианат реагирует с эндоциклическим иминным атомом азота гетариламина **34**, в результате чего образуется промежуточ-

ное биполярное соединение **A**. Последнее может либо циклизоваться, давая соединение **35**, либо реагировать со второй молекулой фенилизотиоцианата, что приводит к амидину **36**. При повышенной температуре более предпочтительной оказывается атака фенилизотиоцианатом экзоциклического иминного атома азота амидина **34**: соответственно вначале образуется интермедиат **B**, который при взаимодействии с фенилизотиоцианатом превращается в соединение **37**. Важной стадией преобразования в последнем случае является, по-видимому, переиминирование — обмен иминными фрагментами между фенилизотиоцианатом и амидином **34**.



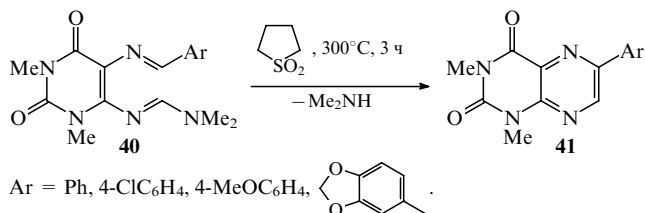
#### 4. Электротициклические реакции

Превращение фенилиминоазиридинометана (**38**) в 1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-имидазолин (**39**) под действием нуклеофилов и кислот происходит аналогично разрешенному по симметрии синхронному процессу изомеризации винилциклопропана в циклопентен. Перегруппировка протекает подобно изомеризации винилэтиленмина в пирролин. По предположению авторов,<sup>28,29</sup> при реакции азиридина с фенилизотиоцианатом образуется термодинамически нестабильный *Z*-изомер **38**, превращение которого в имидазолин **39** происходит посредством первоначальной *Z,E*-изомеризации.

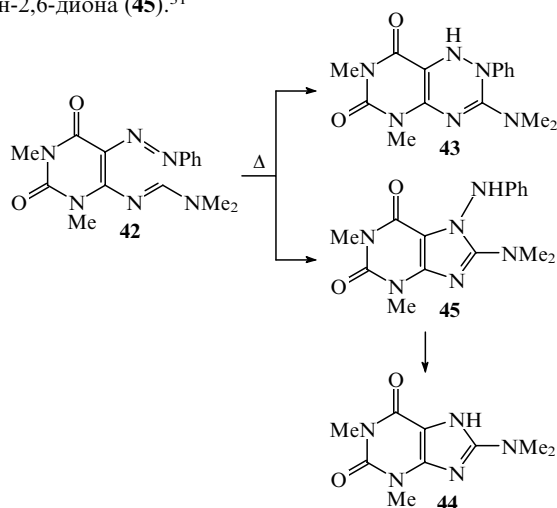


*N*-Гетариламиниды, содержащие в соседнем положении к амидиновой группировке заместитель с ненасыщенным фрагментом, при нагревании или облучении подвергаются сигматронным превращениям, приводящим к более сложным гетероциклическим системам.

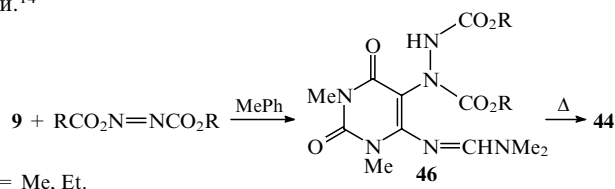
При термоллизе  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -6-(5-арилиденамино-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил)-формамидина (**40**) наблюдается реакция аза-Коупа. Внутри-молекулярная перициклическая реакция, последующая изомеризация и отщепление диметиламина приводят к 6-замещенному 1,3-диметилптеридин-2,4-диону **41**.<sup>30</sup>



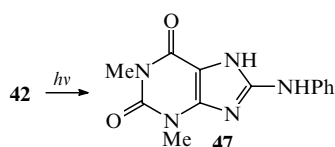
Подобные превращения характерны и для систем, содержащих в соседнем положении к амидиновому заместителю азофрагмент, хотя при этом наблюдаются также побочные процессы. Так,  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -6-(1,3-диметил-2,6-диоксо-5-фенилазо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил)формамидин (**42**) превращается при 210–220°C в смесь 3-диметиламино-5,7-диметил-2-фенил-1,5-дигидро-2*H*-пиримидо-[4,5-*e*]-1,2,4-триазин-6,8-диона (**43**) и 8-диметиламино-1,3-диметилпурин-2,6-диона (**44**). Последний, по-видимому, получается из промежуточного 9-анилино-8-диметиламино-1,3-диметилпурин-2,6-диона (**45**).<sup>31</sup>



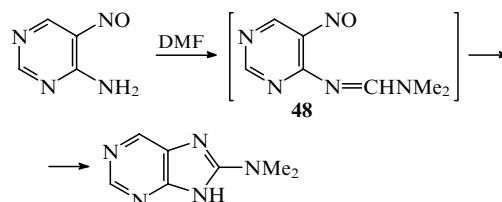
Реакция амидиноурацила **9** с азодикарбоксилатами протекает аналогично превращениям 6-амино- или 6-алкиламиноурацилов, давая аддукты **46**. Последние превращаются в производные пурина **44** в результате термической циклизации.<sup>14</sup>



При фотолизе формамидина **42** основным направлением реакции является 1,5-циклоприсоединение:<sup>32,33</sup> при облучении образуется 8-фениламино-1,3-диметилпурин-2,6-дион (**47**). Подобное превращение наблюдается при восстановительной гетероциклизации соединения **42** под действием дитионита натрия.<sup>34</sup>



Внутримолекулярное 1,5-циклоприсоединение в  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -(5-нитрозопиримидин-4-ил)формамидине (**48**) протекает при комнатной температуре без облучения.<sup>35</sup>



### III. Реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения

#### 1. Реакции с участием N-нуклеофилов

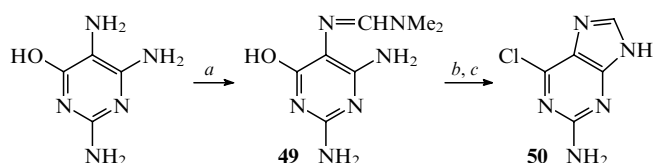
$N^1,N^1$ -Диметил- $N^2$ -арилформамидины и  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -гетарилформамидины являются удобными объектами для гетероциклизации, если в соседнем положении к амидиновому заместителю находится реакционноспособная функциональная группа (аминогруппа, карбонильная, этоксикарбонильная, нитрильная, иминофосфорановая и др.).

Реакции, в которых на ключевой стадии образования цикла N-нуклеофил взаимодействует с формамидином, представлены в табл. 1. Следует подчеркнуть, что данный подход особенно привлекателен для синтеза конденсированных систем, включающих пяти-, шести- и семичленные азотсодержащие гетероциклические фрагменты. Наиболее исследованы возможности использования функционализированных амидинов в синтезе различных конденсированных пиримидинов.

Циклизация может происходить с участием либо имеющегося в молекуле азотсодержащего нуклеофила, либо под действием аммиака, аминов, гидроксиламина, их солей, а также гидразина или гуанидина. В ряде случаев отмечается параллельно протекающее дезамидинирование, т.е. превращение амидинового заместителя в аминогруппу.

Арил- и гетарилформамидины, содержащие в соседнем положении к амидиновому заместителю свободную аминогруппу, постулируются как промежуточные соединения в ряде синтезов имидазолов из 1,2-диаминов. Однако  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -(2,4-диамино-6-гидроксипиримидин-5-ил)формамидин (**49**) — устойчивое соединение, поскольку электронодонорные заместители в пиримидиновом кольце понижают электрофильность формамидинового углерода.

Формамидин **49** превращают в 2-амино-6-хлорпурин (**50**) при действии HCl и последующем нагревании.<sup>36</sup>



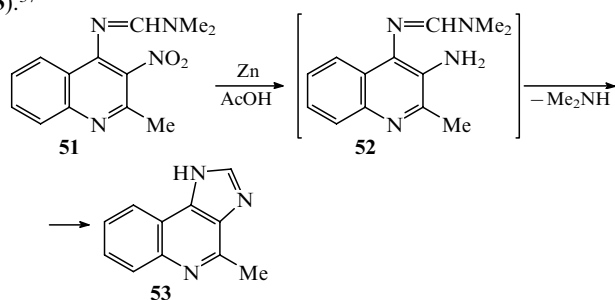
a) POCl<sub>3</sub>, DMF; b) HCl, H<sub>2</sub>O; c) Δ, –Me<sub>2</sub>NH·HCl.

Гетариламины, содержащие свободную аминогруппу, получают селективным восстановлением нитро- или циано-замещенных амидинов. В условиях реакции они гетероциклизуются по типу реакции *a* (см. введение), образуя фрагмент имидазола. Так, восстановление  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -(2-метил-3-нитрохинолин-4-ил)формамида (**51**) приводит к  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -(3-амино-2-метилхинолин-4-ил)формами-

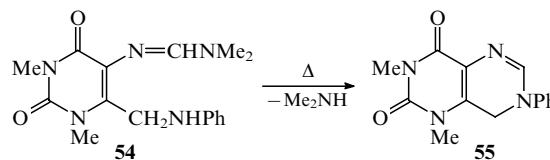
**Таблица 1.** Продукты гетероциклизации арил- и гетарилформамидинов

Тип реакции	X	Реагент или условия реакции	Продукт реакции
a	NH <sub>2</sub>	Δ	
b	CH <sub>2</sub> NHPh	Δ	
c	CH(R)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Δ	
d	CN	RNH <sub>2</sub>	
e	CN	H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub>	
f	CN	H <sub>2</sub> NOH	
g	CN	(H <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> C=NH	
h	C(O)R	NH <sub>3</sub>	
i	C(O)R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> NH <sub>2</sub>	
j	CO <sub>2</sub> Et	RNH <sub>2</sub>	
k	P <sup>+</sup> (Cl)(NR <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sup>-</sup>	NH <sub>3</sub>	
l	CHO	NH <sub>2</sub> OH	

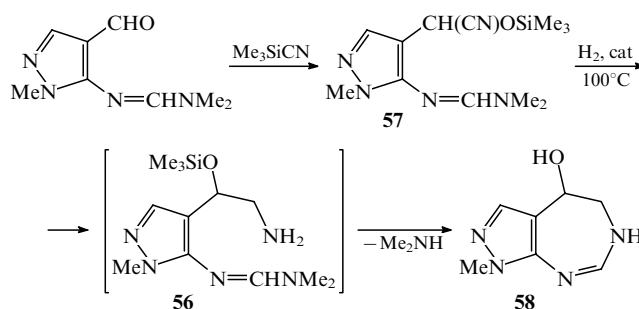
дину (**52**), подвергающемуся *in situ* внутримолекулярной циклизации с образованием 4-метилимидазо[4,5-с]хинолина (**53**).<sup>37</sup>



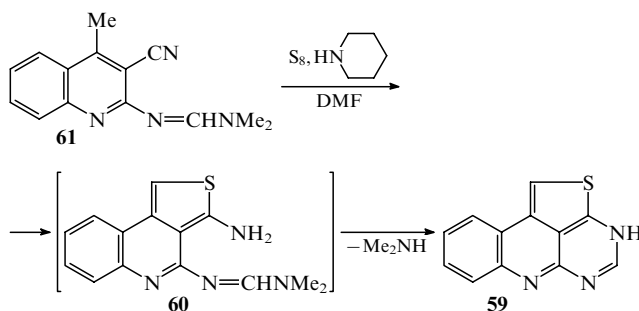
Электронодонорное влияние диметилацильного фрагмента обуславливает устойчивость *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(1,3-диметил-2,4-диоксо-6-фениламинометил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)формамидина (**54**); его превращение в 1,3-диметил-7-фенил-7,8-дигидропиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2,4-дион (**55**) происходит лишь при нагревании в толуоле.<sup>38</sup>



Циклизация *in situ* *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-[4-(2-амино-1-триметилсилиоксиметил)-1-метилпиразол-5-ил]формамидина (**56**), полученного восстановлением *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-[4-(цианотриметилсилиоксиметил)-1-метилпиразол-5-ил]формамидина (**57**), является ключевой стадией в синтезе 1-метил-1,4,5,6-тетрагидропиразоло[3,4-*d*]-1,3-дизапин-4-ола (**58**).<sup>39–41</sup>

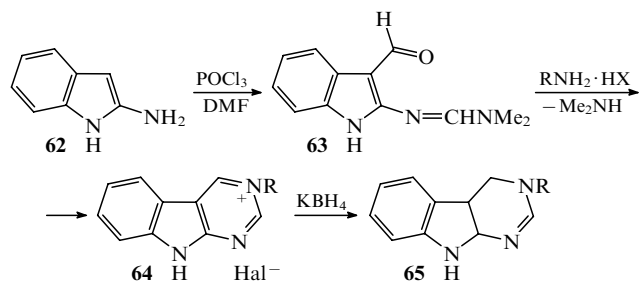


В синтезе 3*H*-2-тиа-3,5,6-триазаацеантрилена (**59**) для получения ключевого интермедиата — формамидина **60**, содержащего свободную аминогруппу — использована гетероциклизация *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(4-метил-3-цианохинолин-2-ил)формамидина (**61**) по Гевальду.<sup>42</sup>



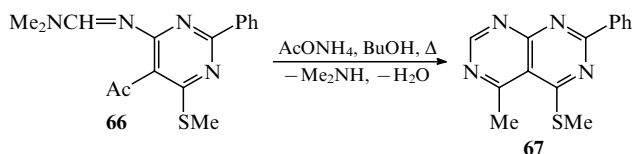
При достройке пиримидинового фрагмента широко применяют реакцию соединений, содержащих в соседнем к амидиновому заместителю положении циано-, сложноэфирную или карбонильную группу, с производными аммиака (см. табл. 1, реакции *d–j*). Взаимодействие с аммиаком сопровождается в ряде случаев дезамидинированием.

Реакционноспособные аминзамещенные гетероциклические соединения при действии избытка реагента Вильмайера превращаются в формилгетарилформамидины.<sup>43</sup> Так, из 2-аминоиндола (**62**) был получен *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(3-формилиндо-2-ил)формамидин (**63**).<sup>44</sup> При кипячении его с аммониевыми солями в спирте происходит циклизация, приводящая к соли **64**, последующее восстановление которой дает 3-замещенный 2,3,4,4а-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]-индол **65**. Циклизации такого типа исследованы на примере гетариламидинов, производных 3-аминоиндола<sup>45,46</sup> или 3- и 5-аминопиразолов.<sup>47,48</sup>

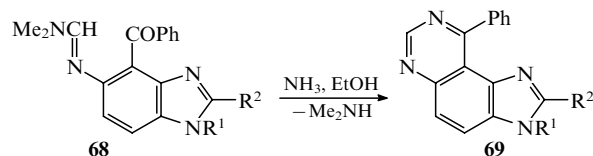


X = Cl, Br; R = CH<sub>2</sub>COOH, Et, Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH.

При взаимодействии со слабоосновными азотсодержащими нуклеофилами, гетарилформамидины, имеющие в соседнем положении к амидиновому заместителю ацильную группу, ведут себя аналогично формилзамещенным.<sup>49, 50</sup> Так, *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(5-ацетил-6-метилтио-2-фенилпиримидин-4-ил)формамидин (**66**) превращается в 5-метил-4-метилтио-2-фенилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин (**67**) при нагревании с ацетатом аммония в бутиловом спирте.<sup>51</sup>

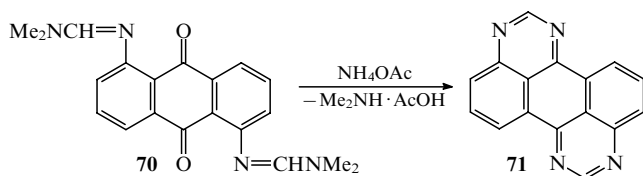


1,2-Дизамещенный *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(4-бензоил-1*H*-бензимидазол-5-ил)формамидин (**68**), содержащий мало-реакционноспособную карбонильную группу, превращается в замещенный 9-фенил-3*H*-имидазо[4,5-*f*]хинолин (**69**) только при длительном нагревании в спиртовом растворе аммиака в автоклаве.<sup>52</sup>

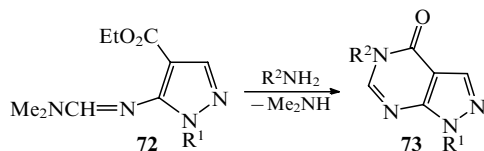


R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, Ph; R<sup>2</sup> = H, Me.

В циклизациях амидинов принимают участие также карбонильные группы антрахинона.<sup>53, 54</sup> Например, 1,5-бис-(3-метил-1,3-диазабут-1-енил)-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен (**70**) превращается в 1,3,7,9-тетраазаперилен (**71**) при кипячении с ацетатом аммония в метиловом эфире этиленгликоля.<sup>55</sup> Эта реакция оказалась удобной для получения антрапиримидиновых красителей.<sup>56, 57</sup>



Взаимодействие с алкаминами гетариламидинов, содержащих в соседнем к амидиновому заместителю положении этоксикарбонильную группу, дает возможность до-страивать пиримидиновый фрагмент. Так, этиловые эфиры 5-(3-метил-1,3-диазабут-1-енил)-1*H*-пиразолил-4-карбоновых

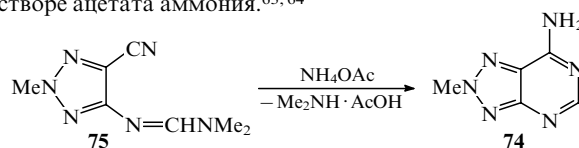


R<sup>1</sup> = H, Ph; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, MeCHCH<sub>2</sub>Ph.

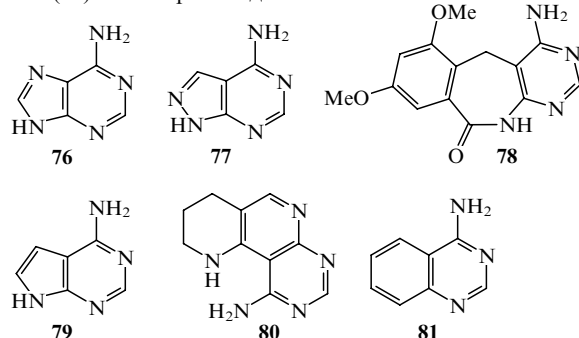
кислот **72** превращены в 5-замещенные пиразоло[3,4-*d*]-пиримидин-4-оны **73**.<sup>58</sup> Аналогично из соответствующего производного пиридина был получен 3-бензил-7-метилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-он.<sup>59</sup>

При получении гетероциклических соединений широко используют взаимодействие нитрилов с азотсодержащими нуклеофилами.<sup>60, 61</sup> Так, реакции арил- и гетарилформамидинов, содержащих цианогруппу в соседнем к амидиновому заместителю положении, с аммиаком, аминами или их солями оказались удобными для синтеза конденсированных аминопиримидинов. Этот подход используют в комбинаторной химии.<sup>62</sup>

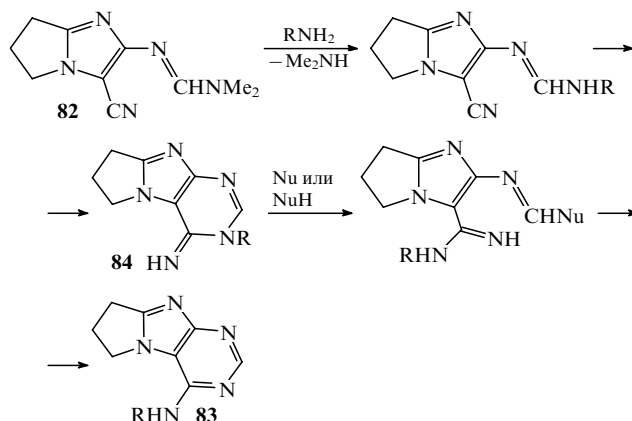
7-Амино-2-метил-2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин (**74**) был получен при кипячении *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(5-циано-2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)формамидина (**75**) в водном растворе ацетата аммония.<sup>63, 64</sup>



Аналогичным способом синтезированы аденин (**76**),<sup>65</sup> 4-аминопиразоло[3,4-*d*]пиримидин (**77**),<sup>66–69</sup> 4-амино-6,8-диметокси-5-гидробензо[*e*]пиримидо[4,5-*b*]азепин-10-он (**78**),<sup>70</sup> 4-аминопирроло[2,3-*d*]пиримидин (**79**),<sup>71</sup> 5,6,7,8-тетрагидро-1,3,5,10-тетраазафенантрен-4-иламин (**80**),<sup>72</sup> 4-аминохин-азолин (**81**)<sup>73</sup> и их производные.



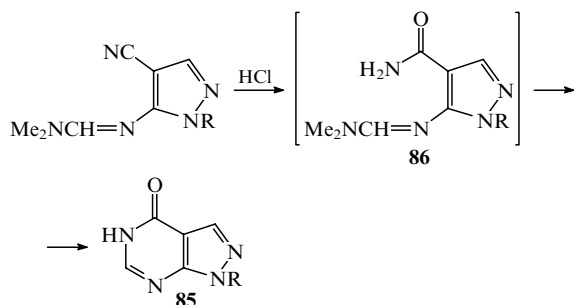
Изучено превращение *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(3-циано-5,6,7-тригидропирроло[1,2-*a*]имидазол-2-ил)формамидина (**82**) в замещенные 4-амино-5,6,7-тригидропирроло[2,1-*f*]пурины **83** и предложен механизм реакции.<sup>74</sup> Полагают, что вначале проходит переаминирование у формамидинового атома углерода, сопровождающееся выделением диметиламина. Затем происходит внутримолекулярная атака NH-группы на атом углерода цианогруппы, приводящая к 5-замещенным 4-имино-5,6,7-тригидропирроло[2,1-*f*]пуринам **84**. Последние при действии нуклеофилов претерпевают перегруп-



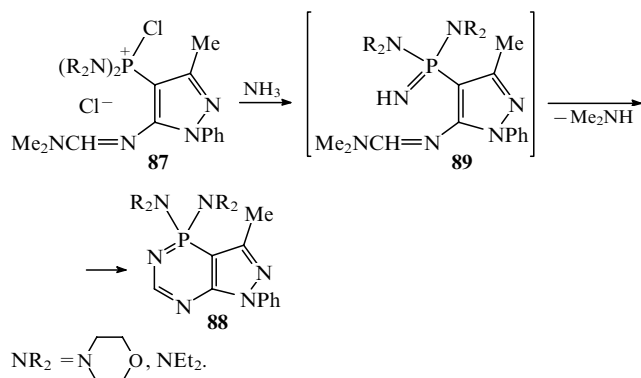
Nu = OH<sup>−</sup>, EtO<sup>−</sup>; NuH = HOH, EtOH, RNH<sub>2</sub>.

пировку Димрота, в результате которой к исходной гетероциклической системе достраивается аминопиримидиновый фрагмент.

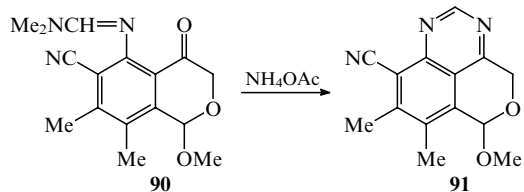
При частичном гидролизе гетарилформамидинов, содержащих цианогруппу в соседнем положении к амидиновой, происходит гетероциклизация с образованием пиримидинового фрагмента. Так, при обработке соляной кислотой 5-диметиламинометилиденамино-4-цианопиразолов, замещенных в положении 1, получают пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-оны **85**. По-видимому, циклизация происходит через амиды **86**.<sup>75</sup>



Циклизация гетарилформамидинов может быть использована для синтеза фосфорорганических соединений.<sup>76,77</sup> Так, фосфорные соли **87** при действии аммиака циклизуются в 3-метил-4,4-бис(амино)-1-фенилпиразоло[4,5-*e*]-1,3,4λ<sup>5</sup>-дизафосфинины **88** через промежуточные диамидоинофосфонаты **89**.<sup>78</sup>

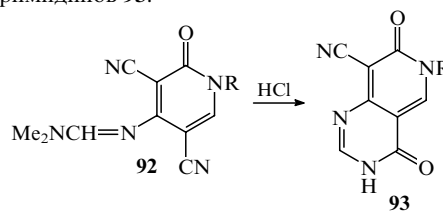


При наличии в молекуле амидина двух различных реакционных центров в соседних положениях по отношению к амидиновой группе в циклизации преимущественно участвует более реакционноспособный центр. Так, *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(7,8-диметил-1-метокси-4-оксо-6-цианоизохroman-5-ил)формамидин (**90**) превращается в 7,8-диметил-6-метокси-4*H*,6*H*-5-окса-1,3-дизафенален-9-карбонитрил (**91**), при этом цианогруппа в реакции не участвует.<sup>79</sup>



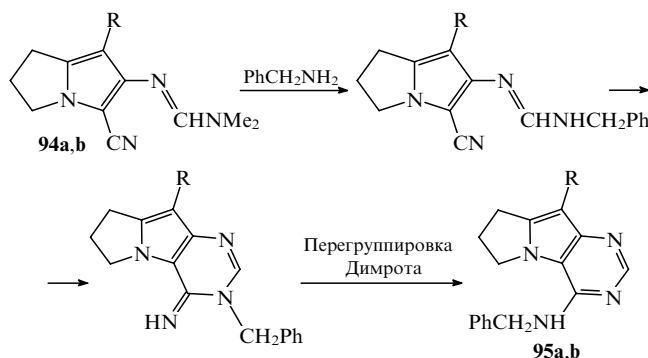
Одни и те же функциональные группы, находящиеся в различных положениях гетероцикла, могут сильно различаться по реакционной способности. Так, гетероциклизация дицианозамещенных 4-диметиламинометилиденамино-2-

оксо-1,2-дигидропиридинов **92** проходит селективно с образованием 4,7-диоксо-8-циано-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-*d*]-пиримидинов **93**.<sup>80</sup>



$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ .

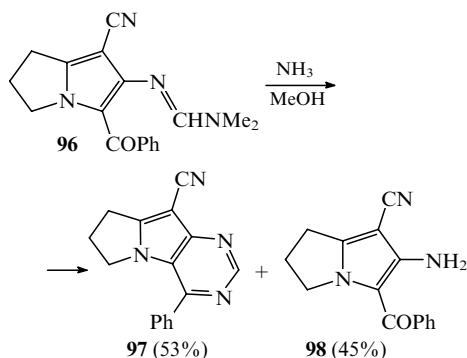
Реакция *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(5,7-дициано-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-6-ил)формамидина (**94a**) с бензиламином проходит с участием цианогруппы в положении 5 с образованием 8-бензиламино-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1',2':5,1]-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (**95a**). Вторая цианогруппа в реакции не участвует. При наличии различных функций в соседних положениях к амидиновому заместителю направление циклизации зависит не только от реакционной способности каждой из них, но и от их положения в цикле. Так, при циклизации *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(7-этоксикарбонил-5-циано-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-6-ил)формамидина (**94b**) в реакцию вовлекается более реакционноспособная цианогруппа и образуется 8-бензиламино-4-этоксикарбонил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1',2':5,1]пирроло[2,3-*d*]пиримидин (**95b**).<sup>81</sup>



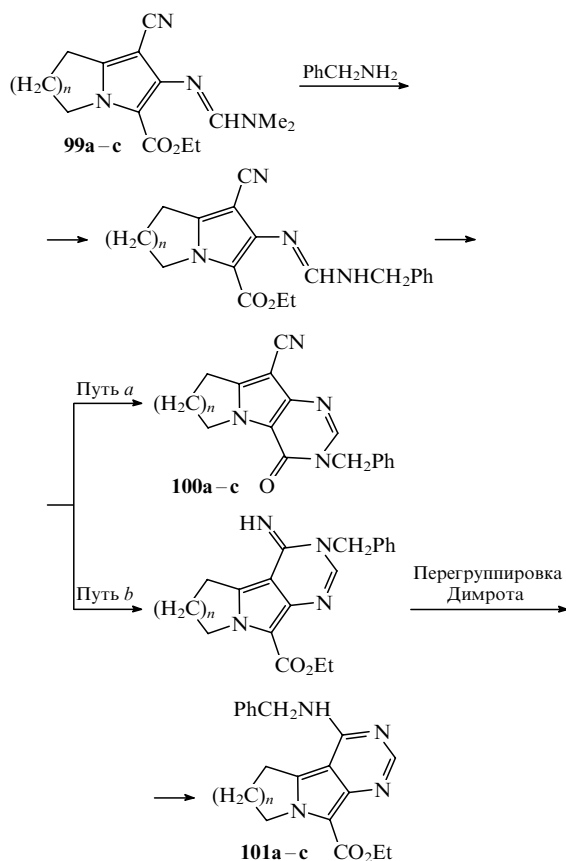
$\text{R} = \text{CN}$  (**a**),  $\text{COOEt}$  (**b**).

Протекание реакции исключительно в данном направлении может показаться неожиданным, поскольку в α-положении незамещенного пиррольного кольца электронная плотность повышена и в этом случае следовало бы ожидать циклизации с участием электрофильного заместителя, находящегося в менее электронообогатленном β-положении. Однако наличие двух электроноакцепторных групп вызывает перераспределение частичных зарядов на атомах углерода гетероцикла как в основном, так и в переходном состояниях. В результате существенно изменяются электронные эффекты гетероциклического фрагмента молекулы. В приведенном выше примере реакционная способность нитрильной группы в α-положении пиррольного кольца увеличивается, и соответственно циклизация протекает с высокой региоселективностью. В пользу такого предположения о перераспределении электронной плотности свидетельствует большая устойчивость к гидролизу сложноэфирных групп в положении 4 по сравнению со сложноэфирными группами в положениях 2 в эфирах 2,4-пирролдикарбоновых кислот.<sup>82</sup>

В 5-бензоил-6-(3-метил-1,3-дизабут-1-енил)-7-циано-2,3-дигидро-1*H*-пирролизине (**96**), карбонильная группа оказывается значительно активнее нитрильной, поэтому при циклизации получается 8-фенил-4-циано-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1',2':5,1]пирроло[2,3-*d*]пиримидин (**97**). Реакция сопровождается дезамидинированием с образованием соединения **98**.<sup>83</sup>



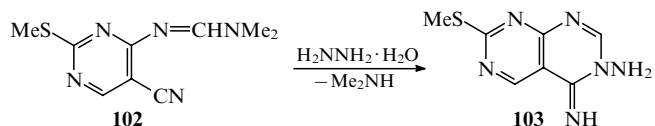
Изучено влияние размера цикла, конденсированного с пиррольным фрагментом, на направление циклизации производных полиметиленипирролов: 6-диметиламинометиленденамино-5-этоксикарбонил-7-циано-2,3-дигидро-1*H*-пирролизина (**99a**), 2-диметиламинометиленденамино-3-этоксикарбонил-1-циано-5,6,7,8-тетрагидроиндолизина (**99b**), 2-диметиламинометиленденамино-3-этоксикарбонил-1-циано-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]азепина (**99c**).<sup>84</sup>



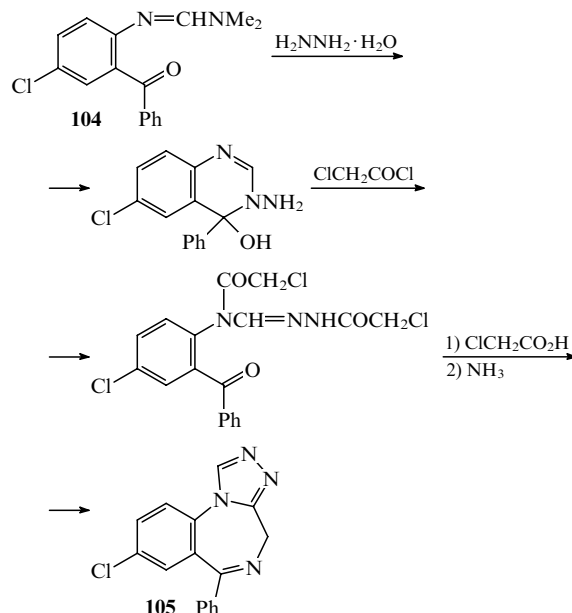
Соединение	<i>n</i>	Выход, %	
		100	101
a	1	< 5	79
b	2	40	42
c	3	95	< 5

В случае соединения **99a** доминирует путь *b*: осуществляется взаимодействие с нитрильной группой и образуется соединение **101a**. При увеличении размера цикла и, следовательно, пространственной перегруженности в гетероциклизации принимает участие этоксикарбонильная группа, активированная соседним гетероциклическим фрагментом. Увеличивается вклад пути *a* и соответственно выход соединений **100b,c**.

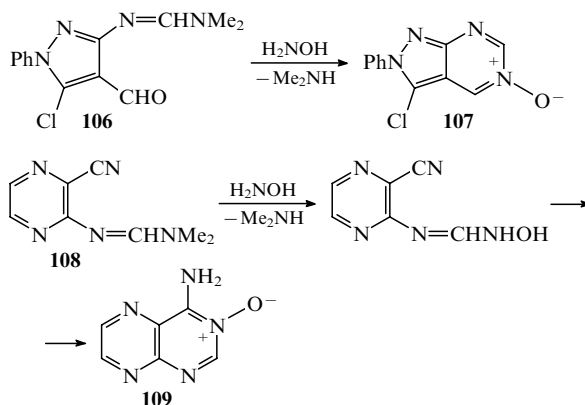
Для циклизации гетарилформамидинов, содержащих нитрильную или карбонильную группу в соседнем положении к амидиновому заместителю, используют также гидразингидрат. Так, 4-диметиламинометиленденамино-2-метилтио-5-цианопиримидин (**102**) при взаимодействии с гидразингидратом превращается в 3-амино-4-имино-7-метилтио-3,4-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидин (**103**).<sup>85</sup> Однако иногда в подобных реакциях вместо циклизации происходит лишь дезамидинирование.<sup>86</sup>



Вследствие большей выгодности образования пиримидинового цикла, чем 1,2,4-триазеинового,<sup>87</sup> в циклизации принимает участие только один из атомов азота гидразина.<sup>88–90</sup> Свободная аминогруппа может быть использована в дальнейших превращениях. Так, реакция *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-(2-бензоил-4-хлорфенил)формамидина (**104**) с гидразингидратом послужила первой стадией в синтезе производных симм-триазоло[4,3-*a*]-1,4-бензодиазепина (**105**).<sup>91</sup>

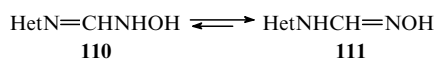


При действии гидроксиламина на гетарилформамидины, содержащие карбонильную или цианогруппу в соседнем положении к амидиновой, достраиваются *N*-оксиды пиримидина.<sup>44–47, 92, 93</sup> Так, из 3-диметиламинометиленденамино-4-формил-1-фенил-5-хлорпиразола (**106**) получен 5-окси-2-фенил-3-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидин (**107**), а из 2-дими-

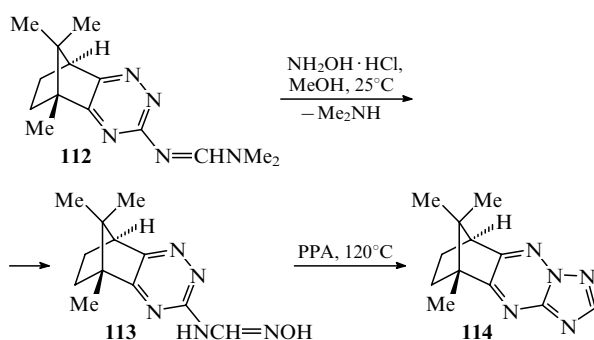


тиламинометиленамино-3-цианопиразина (**108**) — 4-амино-3-оксиптеридин (**109**).

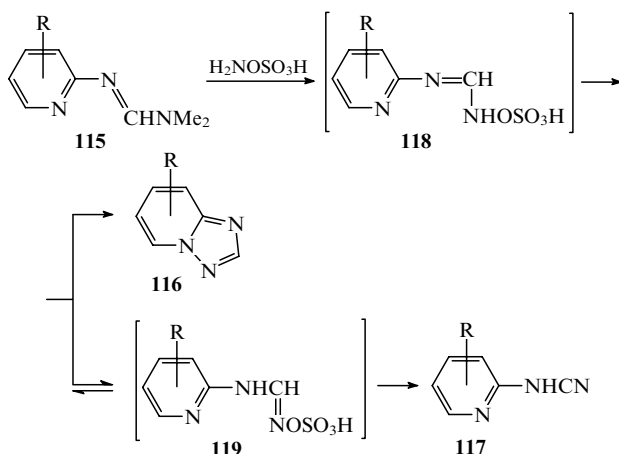
Следует подчеркнуть, что в этой реакции в отличие от реакций с аммиаком, гидразином и их солями может быть зафиксирован и в ряде случаев выделен первоначальный продукт замещения диалкиламиногруппы **110**. Это различие обусловлено тем, что первоначальный продукт реакции **110** находится в равновесии со своим таутомером **111**, причем последний преобладает в реакционной смеси. Соединения типа **111** не склонны к гетероциклизации, и она проходит медленнее.



*N*-Гетарилформамидины, в которых в соседнем положении к пиридиновому атому азота<sup>94</sup> находится амидиновый заместитель, могут быть использованы для синтеза конденсированных гетероциклов, содержащих 1,2,4-триазольный фрагмент.<sup>95</sup> Например, 4-диметиламинометиленамино-1,11,11-триметил-3,5,6-триазатрикло[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]ундека-2,4,6-триен (**112**) был превращен в 11,14,14-триметил-3,4,5,7,9-пентацикло[9.2.1.0<sup>2,9</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадека-2,5,7,9-тетраен (**113**) с высоким выходом.<sup>96</sup> Образование триазольного фрагмента происходит за счет нуклеофильной атаки атома азота цикла по атому азота, связанному с гидроксильной группой в первоначальном продукте реакции с гидросиламином **114**. Реакция проходит при действии полифосфорной кислоты (PPA) при нагревании. Возможности этого подхода были продемонстрированы также на производных пиридина,<sup>97</sup> пиримидина,<sup>98</sup> пиридазина,<sup>89</sup> пиразина,<sup>99</sup> симм-триазина и ряда полициклических систем.<sup>73, 100, 101</sup>



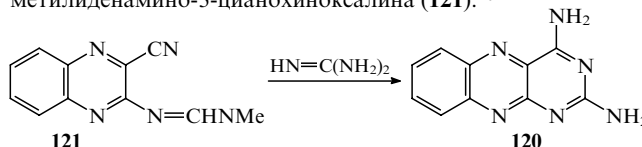
По-видимому, аналогично происходит циклизация под действием гидросиламинерной кислоты.<sup>102, 103</sup> Так, производные *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-2-пиридилформамидина **115** превращаются в соответствующие 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]-пиридины **116**. В качестве побочных продуктов получают



R = H, 2-Me, 3-Me, 4-Me.

2-пиридилцианамиды **117**. Полагают, что вначале диметиламиногруппа замещается гидросиламинерной кислотой с образованием соединения **118**, которое подвергается циклизации. Побочный продукт **117** получается из таутомера **119**.

При циклизации гетариламинидов, содержащих цианогруппу рядом с амидиновой функцией, под действием гуанидина в достраиваемое пиримидиновое кольцо одновременно вводят две аминогруппы. Таким способом получен 2,4-диаминопиримидо[4,5-*b*]хиноксалин (**120**) из 2-диметиламино-метиленамино-3-цианохиноксалина (**121**).<sup>104</sup>



## 2. Реакции с участием С-нуклеофилов

Циклизация гетариламинидов, при которой замещение амидиновой аминогруппы приводит к образованию С—С-связи, в общем виде представлена в табл. 2.

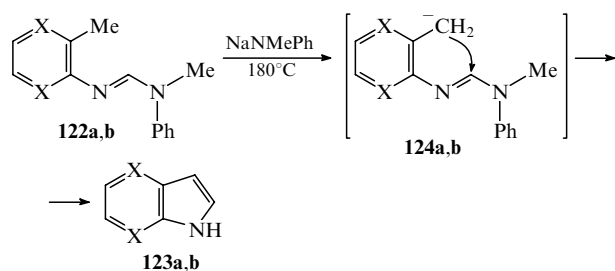
Как и в случае *N*-нуклеофилов, при использовании данного подхода удается достраивать пяти-, шести- и семичленные гетероциклы.

Арил- и гетарилформамидины, содержащие метильную группу в соседнем положении к амидиновой, превращаются в гетероаннелированные пирролы под действием фенилметиламида натрия при нагревании в метиланилине.<sup>105, 106</sup> Так, 2-диметиламинометиленамино-3-метилпиразин (**122a**) превращается в 5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразин (**123a**). Аналогично получен индол (**123b**) из *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-2-толилформамидина **122b**. Этот процесс можно рассматривать как модификацию синтеза индолов по Маделунгу.<sup>107</sup> Реакция протекает под действием сильных оснований через промежу-

Таблица 2. Продукты циклизации гетариламинидов, образующиеся под действием С-нуклеофилов.

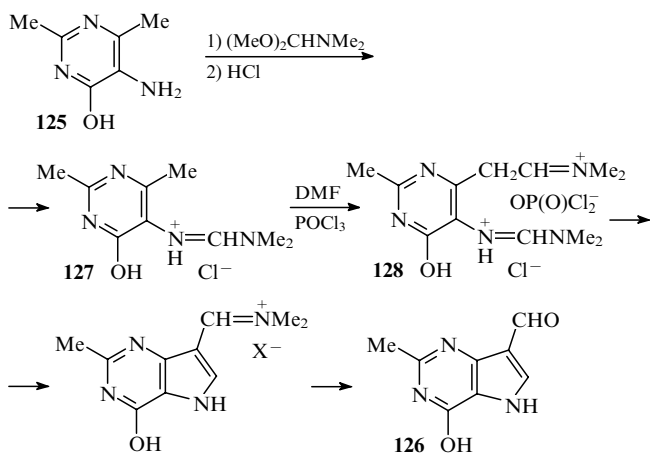
Тип реакции	Гетариламинид	Реагент или условия реакции	Продукт реакции
a		B: или флеш-пиролиз	
b		POCl <sub>3</sub> —DMF	
c		Δ	
d		B:	
e		CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	
f		B:	
g		B:	

точные карбанионы **124a,b** или в условиях вакуумного флэш пиролиза.<sup>108</sup>



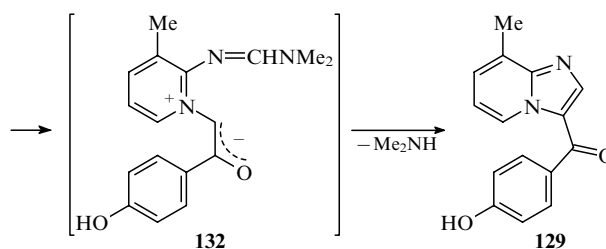
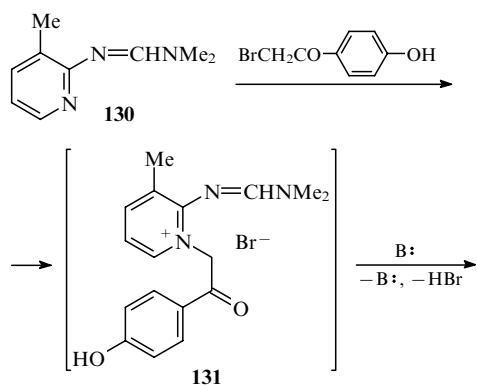
X = N (a), CH (b).

Обработка избытком реагента Вильсмайера гетероциклических соединений, имеющих метильную и аминогруппы в соседних положениях, приводит к достройке пиррольного фрагмента, содержащего в  $\beta$ -положении формильную группу.<sup>109, 110</sup> Так, 5-амино-2,6-диметил-4-гидроксиимидазо[1,2-*a*]пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-карбальдегид (**126**).<sup>111</sup> На первой стадии образуется амидиниевая соль **127**, которая затем формилируется реагентом Вильсмайера по метильной группе. В интермедиате **128** СН-кислотность метиленовой группы повышена, что облегчает гетероциклизацию. Амидиниевая соль **127** не претерпевает циклизации при нагревании в ДМФА в отсутствие  $\text{POCl}_3$ , что подтверждает предложенный<sup>111</sup> механизм.



X = Cl,  $\text{OP}(\text{O})\text{Cl}_2$ .

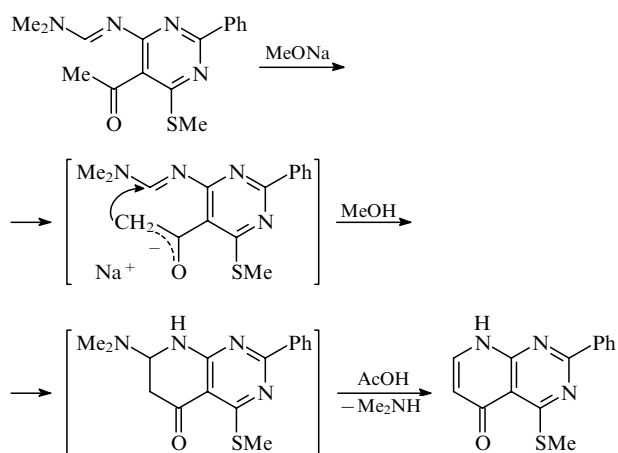
При действии галогенкетонатов на гетариламины, в которых пиридиновый атом азота находится в соседнем положении к амидиновому заместителю, получают конденсированные имидазолсодержащие гетероциклы. Например, 3-(4-гидроксибензоил)-8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**129**) был получен в результате взаимодействия  $N^1,N^1$ -диметил- $N^2$ -(3-метилпиридин-2-ил)формамидина (**130**) с 2-бромметил-4-гидроксибензоилкетон.



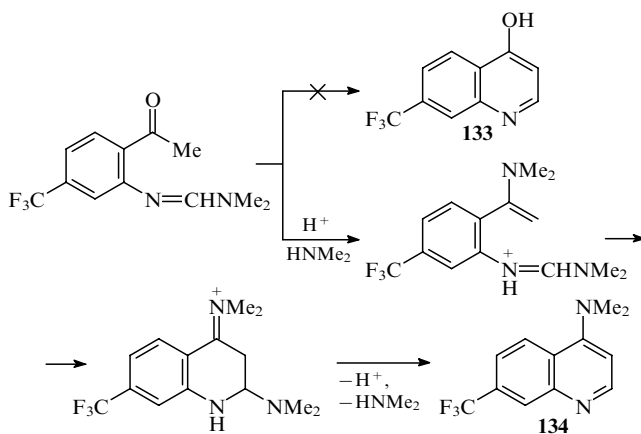
пиридиновый атом азота, давая интермедиат **131**. Высокая СН-кислотность метиленовой группы в нем<sup>112</sup> обеспечивает легкую циклизацию, которая идет через енолят-анион **132**. Поэтому для дальнейших превращений, как правило, достаточно основности амидинового заместителя.

Несмотря на амбидентные свойства енолят-аниона **132** реализуется лишь то направление, которое обусловлено атакой С-нуклеофила по электронообедненному формамидиновому центру, что после отщепления диметиламина приводит к достройке имидазольного цикла. Эта реакция использована в синтезе производных имидазо[1,2-*a*]пиридина,<sup>113</sup> имидазо[1,2-*a*]пиримидина,<sup>114</sup> имидазо[1,2-*b*]-1,2,4-триамина,<sup>115</sup> имидазо[2,1-*b*]тиазола,<sup>116</sup> имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола, пирроло[1,2-*a*]имидазола<sup>117</sup> и др.

Енолят-анион, генерируемый из гетариламинов, имеющих ацетильный заместитель в соседнем положении к амидиновому фрагменту, также выступает в роли С-нуклеофила. Внутримолекулярная гетероциклизация приводит к достройке пиридинового фрагмента.<sup>118</sup> Например, 4-метилтио-2-фенил-5-оксо-8-*H*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин был получен из 5-ацетил-4-диметиламинометилиденамино-6-тиометил-2-фенилпиримидина.

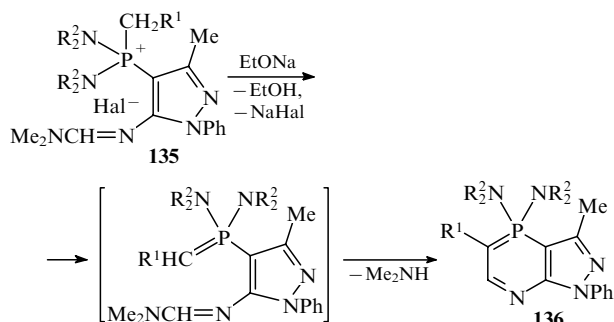


Циклизация 4-трифторметил-2-(3-метил-1,3-диазабут-1-енил)ацетофенона приводит не к ожидаемому 4-гидрокси-7-трифторметилхинолину (**133**), а к 4-диметиламино-7-три-



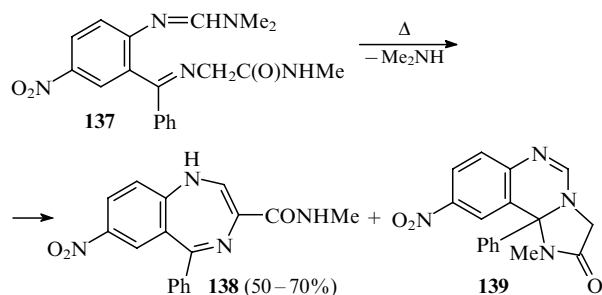
фторметилхинолину (**134**).<sup>119</sup> Такое необычное превращение авторы объясняют замещением кислорода на стадии енолизации диметиламином. Снижение нуклеофильности при переходе от енолят-аниона к енамину компенсируется, по мнению авторов, повышением электрофильности амидинового заместителя при протонировании.

Илиды фосфора, генерируемые из пиразолилфосфониевых солей **135**, подвергаются *in situ* внутримолекулярной гетероциклизации, приводящей к пиразоло[5,4-*b*]-1,4λ<sup>5</sup>-азафосфинам **136**.<sup>76, 78, 120</sup> Циклизация 4-нитробензилфосфониевых солей протекает гораздо легче, чем метилфосфониевых, вследствие их более высокой СН-кислотности.



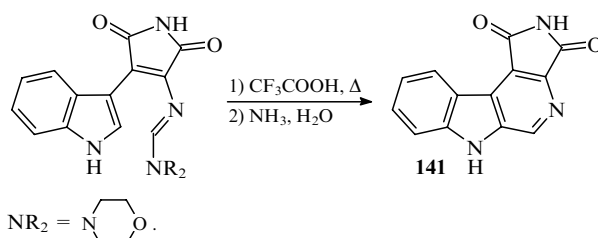
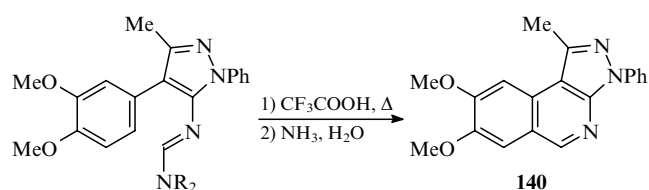
$R^1 = \text{H}, \text{Hal} = \text{I}; R^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{Hal} = \text{Br}; \text{NR}_2 = \text{N-methylmorpholine}, \text{NEt}_2$ .

*N*-Метил-(2-диметиламинотилиденамино-5-нитрофенил)фенилметиленаминоацетамид (**137**) образует при нагревании в качестве основного продукта 3-метиламинокарбонил-7-нитро-5-фенил-1*H*-бензо[*e*]-1,4-дiazепин (**138**).<sup>121</sup> Циклизация, согласно предположению авторов, происходит посредством замещения диметиламиногруппы енолят-анионом.



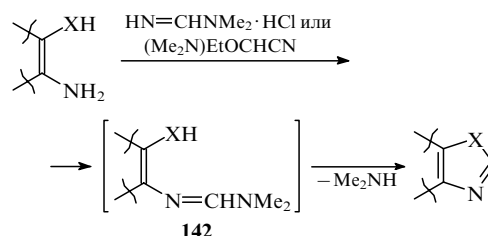
Побочный продукт — 1-метил-9-нитро-10*b*-фенил-1,10*b*-дигидроимидазо[1,2-*c*]хинолин-2-он (**139**) — образуется, видимо, в результате внутримолекулярной циклизации по типу аза-Коупа продукта перегруппировки исходного соединения **137**.

Электрофильность амидинового заместителя значительно повышается при протонировании. Это было использовано при получении 7,8-диметокси-1-метил-3-фенилпиразоло[3,4-*c*]изохинолина (**140**) и 6*H*-пирроло[3,4-*b*]-карболин-1,3-диона (**141**) из соответствующих формамидинов.<sup>122, 123</sup> Циклизация протекает за 8–12 ч при кипячении в трифторуксусной кислоте.



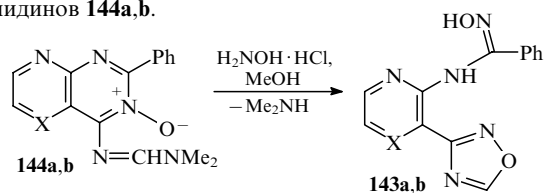
### 3. Реакции с участием О- и S-нуклеофилов

Хлоргидрат *N,N*-диметилформамидина и диметиламино-этоксикаетонитрил — мягкие реагенты, используемые для превращения аминогруппы в амидиновую. Однако при их взаимодействии с 1,2-гидроксиамино- либо 1,2-тиолоамино-соединениями амидины выделить не удалось: были получены только продукты циклизации — конденсированные оксазолы или тиазолы. Образование функционализированных амидиновых интермедиатов **142** в данных реакциях лишь постулируется.<sup>2</sup> В качестве исходных соединений были использованы аминифенолы, аминотиофенолы или соответствующие производные пиримидина и пиридазина.



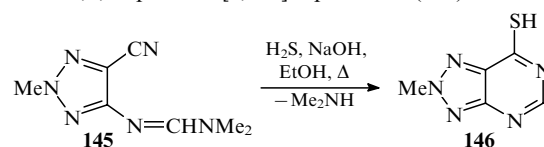
$X = \text{O}, \text{S}$ .

Системы, содержащие *N*-оксидный фрагмент в соседнем положении к амидиновому заместителю, более устойчивы, но при нагревании или действии солей гидроксиламина подвергаются рециклизации.<sup>124, 125</sup> Так, *N*-гидрокси-*N'*-(1,2,4-оксадиазол-3-илпиридин-2-ил)бензамидин (**143a**) и *N*-гидрокси-*N'*-(1,2,4-оксадиазол-3-илпиридазин-2-ил)бензамидин (**143b**) были получены из соответствующих формамидинов **144a,b**.

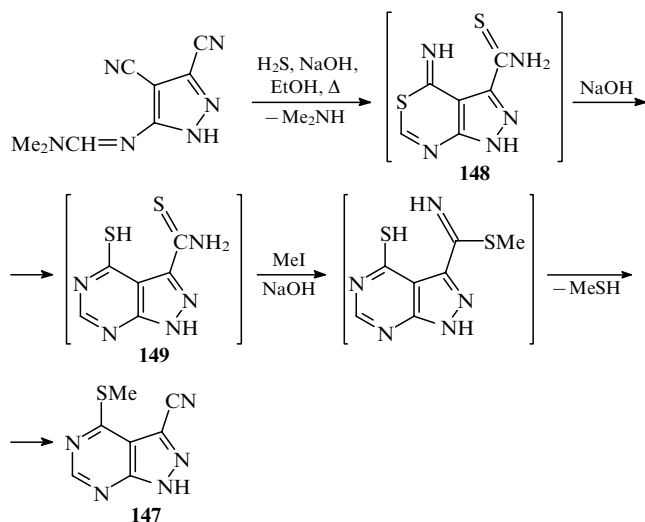


$X = \text{CH}$  (a),  $\text{N}$  (b).

Реакцию гетарилформамидинов, содержащих нитрильную функцию в соседнем положении к амидиновой, с сероводородом в присутствии оснований используют для достройки пиримидинтиольного фрагмента.<sup>126</sup> Например, таким способом из 4-диметиламинотилиденамино-2-метил-5-циано-2*H*-1,2,3-триазола (**145**) был получен 2-метил-7-тиооксо-2*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*d*]пиримидин (**146**).



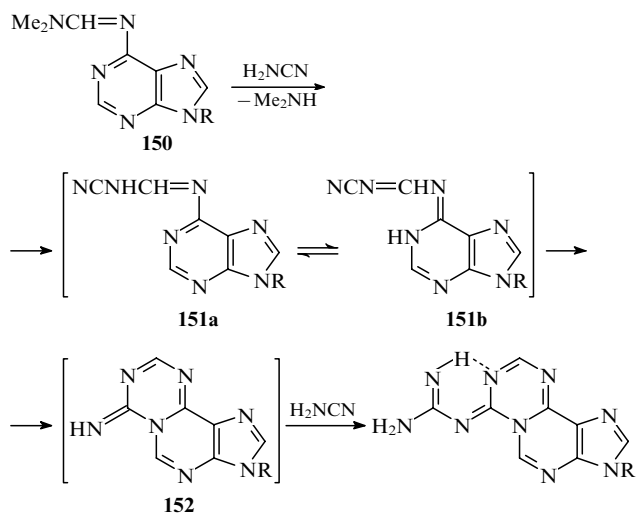
Аналогичную реакцию применили<sup>66</sup> для получения 4-метилтио-3-цианопиразоло[3,4-*d*]пиримидина (**147**) из 5-диметиламинотилиденамино-3,4-дициано-1*H*-пиразола. Полагают, что первоначально образующийся 4-имино-3-тиокарбамоил-1,4-дигидропиразоло[3,4-*d*]-1,3-тиазин (**148**) подвергается перегруппировке Димрота, давая интермедиат **149**. Его взаимодействие с MeI приводит к продукту реакции **147**.



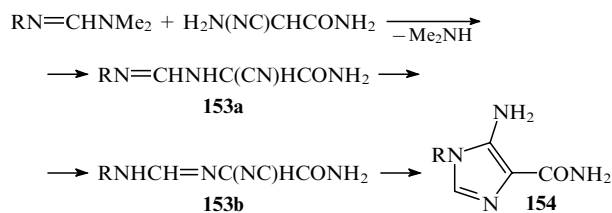
#### IV. Другие реакции гетероциклизации

В данном разделе представлены превращения разного типа, в которых нуклеофильное замещение у формамидинового атома углерода или реакции циклоприсоединения с участием фрагмента  $\text{C}=\text{N}$  не являются ключевыми стадиями в синтезе гетероциклических соединений. Главную роль в этих реакциях играют полифункциональные реагенты, взаимодействующие с амидином, либо превращения гетероциклического фрагмента *N*-гетарилформамидинов.

В общем случае при циклизации тризамещенных арил- и гетарилформамидинов с функционализированными нитрилами вначале замещается аминогруппа амидина, а затем происходит *N*-нуклеофильная гетероциклизация. Так, при взаимодействии 6-диметиламинометилиденамино-9*H*-пурина (**150**) с цианамидом сначала цианамид замещает диметиламиногруппу с образованием производного **151a**; гетероциклизация, приводящая к 3-замещенному 7-имино-3*H*-1,3,5-триазино[2,1-*i*]пурину (**152**) происходит в таутомере **151b**. Соединение **152** *in situ* реагирует с находящимся в избытке цианамидом, превращаясь в 7-амидиноимино-3*H*-1,3,5-триазино[2,1-*i*]пурин.<sup>127</sup>

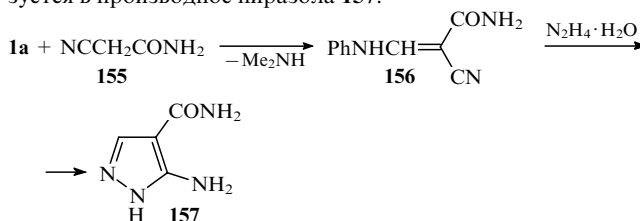


Тризамещенные формамидины реагируют с аминциан-ацетамидом по схеме переаминирования. Образовавшиеся *N,N'*-дизамещенные амидины **153a** находятся в равновесии со своими таутомерами **153b**, в которых и происходит циклизация в производные имидазола **154** за счет реакции групп  $\text{NH}$  и  $\text{CN}$ .<sup>128</sup> Эта схема использована также в синтезе производных пурина.<sup>129, 130</sup>



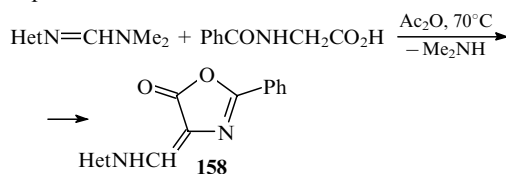
$\text{R} = \text{Ph}$  (**1a**),  $\text{Bn}$ .

Высокоосновный *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-фенилформамидин (**1a**) в реакции с цианацетамидом (**155**) выполняет две разные функции: во-первых, он при нагревании способствует образованию из цианацетамида карбаниона, и, во-вторых, является субстратом, в котором этот карбанион замещает диметиламиногруппу. В результате реакции образуется 3-анилино-2-цианоакриламид (**156**), который при кипячении в водном растворе гидразингидрата в течение 1 ч преобразуется в производное пиразола **157**.<sup>131</sup>

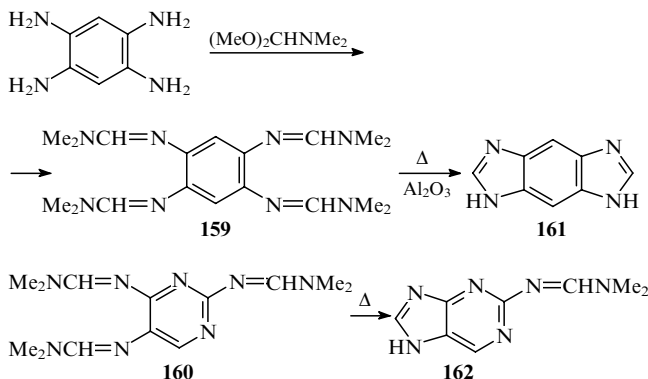


В этой реакции амидин, подобно триэтилортоформату, является одноуглеродным синтоном для синтеза производных пиразола.

При нагревании *N*-гетарилформамидинов с гиппуровой кислотой в уксусном ангидриде нуклеофильное замещение у формамидинового атома углерода сопровождается гетероциклизацией. В данной реакции исследованы производные пиридина, пиримидина, пиразина, пиридазина, оксазола, бензо-2,1,3-тиадиазола.<sup>132</sup> Соединения типа **158** являются ключевыми интермедиатами в синтезе β-гетариламино-α,β-дегидро-α-аминокислот.<sup>133–136</sup>

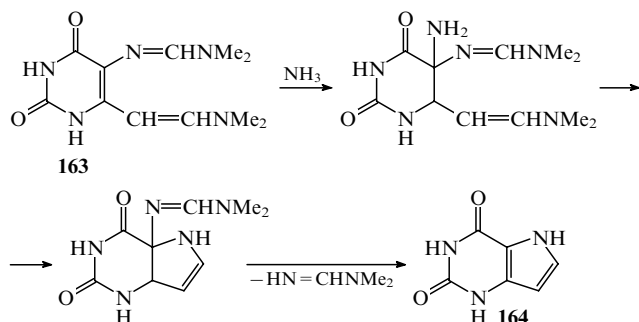


Ароматические или гетероароматические соединения, содержащие более двух донорных заместителей в кольце, включая 1,2-диаминопроизводные, в реакциях с диметил-ацеталем диметилформамида, ведут себя нестандартно. В результате этих реакций могут получиться не конденсированные имидазолы, а бис- или даже тетракисамидины, например 1,2,4,5-тетракис(диметиламинометилиденамино)-бензол (**159**) и 2,4,5-трис(диметиламинометилиденамино)-бензол (**160**). По-видимому, в первоначально образовав-



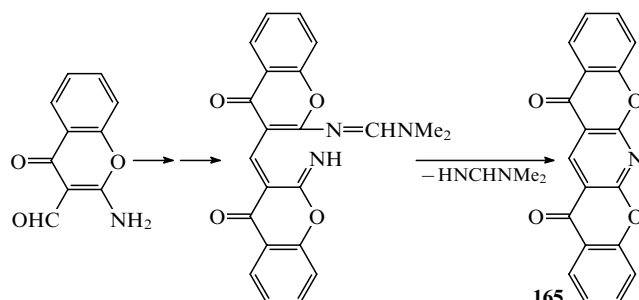
шихся [2-аминоарил(гетарил)]амидинах циклизация не может происходить из-за пониженной электрофильности формамидинового атома углерода. Соответствующие конденсированные имидазолсодержащие гетероциклические соединения — бензо[1,2-*d*:4,5-*d'*]диимидазол (**161**) и 2-диметиламинометилиденаминопурин (**162**) — могут быть получены при последующем пиролизе в присутствии  $\text{Al}_2\text{O}_3$  или при нагревании в диэтиленгликоле.<sup>137, 138</sup>

Амидиновый заместитель при гетероциклизации может также служить уходящей группой. Так, 5-диметиламинометилиденамино-6-(2-диметиламинovinил)пиримидин-2,4-дион (**163**) при действии аммиака превращается в пирроло[3,2-*d*]-пиримидин-5,7-дион (**164**).<sup>139</sup>

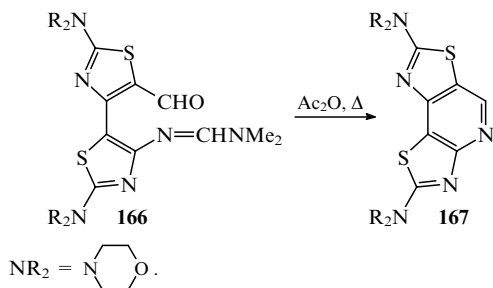


По этой схеме аммиак присоединяется к двойной связи гетероцикла по более электрофильному атому углерода в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе.

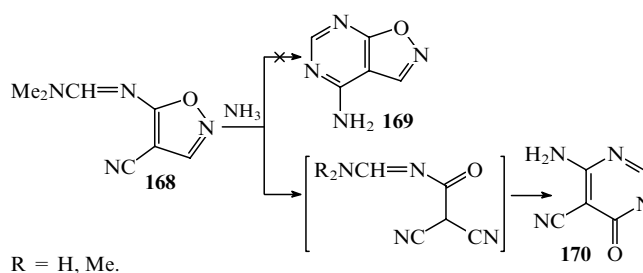
Подобное превращение использовано при синтезе 5,7-диокса-6-аза-12,14-диона (**165**) из 2-амино-4-оксо-4*H*-хроменил-3-карбальдегида.<sup>140</sup>



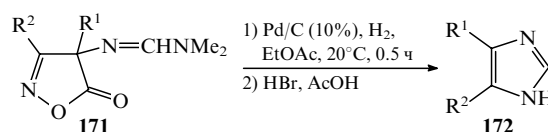
Частичное дезамидинирование наблюдается при циклизации 4'-диметиламинометилиденамино-2,2'-диморфолино-5-формил[4,5']битазола (**166**), приводящей к 2,7-диморфолинотиазоло[4,5-*b*]тиазоло[4,5-*d*]пиримидину (**167**).<sup>141</sup>



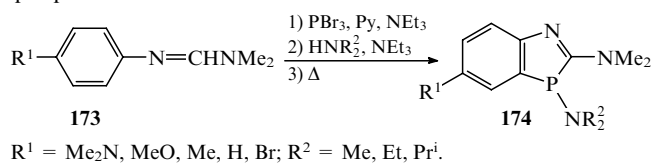
Легкость расщепления изоксазольного кольца по связи N—O под действием нуклеофилов, либо при восстановлении является причиной неклассического поведения изоксазолил-амидинов в условиях гетероциклизации. Так, при действии горячего водного раствора аммиака на 5-диметиламинометилиденамино-4-цианоизоксазол (**168**) вместо ожидаемых процессов — образования 4-аминоизоксазола[5,4-*d*]пиримидина (**169**) либо гидролиза амидинового заместителя — происходит рециклизация, приводящая к 4-амино-5-циано-пиримидин-6-ону (**170**).<sup>142</sup>



Катализируемое палладием на угле восстановление 4-диметиламинометилиденаминоизоксазол-5-онов **171** приводит к имидазолам **172** с высоким выходом<sup>143</sup> (90–95%). Ключевой стадией гетероциклизации, по-видимому, является внутримолекулярное переаминирование у формамидинового атома углерода иминокарбонильной функцией, образующейся в результате восстановления связи N—O.



Формамидины реагируют с галогенидами трехвалентного фосфора в присутствии оснований с образованием систем, содержащих связь фосфор—формамидиновый атом углерода.<sup>144, 145</sup> Данный подход использован в синтезе фосфорсодержащих гетероциклических соединений. Например, обработка *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диметил-*N*<sup>2</sup>-арилформамидинов **173** с  $\text{PBr}_3$  в присутствии оснований, последующее действие вторичных аминов и нагревание приводят к 3*H*-бензаза-фосфолам **174**.<sup>146, 147</sup>



## V. Заключение

Рассмотренные данные, касающиеся реакций гетероциклизации *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-дизамещенных *N*<sup>2</sup>-арил- и *N*<sup>2</sup>-гетарилформамидинов, наглядно демонстрируют их высокий синтетический потенциал и перспективность использования для синтеза различных, в том числе и труднодоступных, гетероциклических систем.

Вместе с тем следует отметить, что синтетические возможности этих соединений далеко не исчерпаны. Многогранность реакционной способности амидинов определяется электрофильностью амидинового углерода, высокими электронодонорными свойствами амидинового заместителя, возможностью участвовать в нуклеофильных реакциях и в перициклических реакциях разного типа. В целом это позволяет, варьируя функциональные заместители в исходных амидах, условия реакции и реагенты, используемые для циклизации, не только достраивать к исходным соединениям пяти-, шести- или семичленные гетероциклы, но сразу получать их функциональные производные.

## Литература

1. G.V.Boyd. In *The Chemistry of Amidines and Imidates*. Vol. 2. Ch. 8. (Eds S.Patai, Z.Rapoport). Wiley, New York, 1991. P. 367
2. M.Tišler. *Heterocycles*, **20**, 1591 (1983)
3. В.Г.Граник. *Успехи химии*, **52**, 669 (1983)
4. L.N.Markovskii, V.I.Kalchenko, V.V.Negrebetskii. *New J. Chem.*, **14**, 339 (1990)
5. В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 762 (1992)

6. E.D.Raczynska, T.Drapala. *J. Chem. Res. (S)*, **54** (1993)
7. C.W.G.Fishwick, R.C.Gupta, R.C.Storr. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2827 (1984)
8. П.Н.Гапоник, В.П.Каравай, Ю.В.Григорьев. *Химия гетероцикл. соединений*, 566 (1985)
9. A.K.Sharma, S.N.Mazumdar, M.P.Mahajan. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7961 (1993)
10. A.K.Sharma, S.N.Mazumdar, M.P.Mahajan. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3065 (1997)
11. A.Demoulin, H.Gorissen, A.M.Hesbain-Frisque, L.Ghosez. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4409 (1975)
12. E.B.Walsh, Z.Nai-Jue, G.Fang, H.Wamhoff. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4401 (1988)
13. A.Diaz-Ortiz, J.R.Carrillo, M.J.Gomez-Escalonilla, A.de la Hoz, A.Moreno, P.Prieto. *Synlett*, 1069 (1998)
14. E.B.Walsh, H.Wamhoff. *Chem. Ber.*, **122**, 1673 (1989)
15. R.Nesi, S.Turchi, D.Giomi. *J. Org. Chem.*, **61**, 7933 (1996)
16. M.Sakamoto, K.Miyazawa, Y.Tomimatsu. *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3360 (1977)
17. K.C.Liu, B.J.Shih, T.M.Tao. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **318**, 84 (1985)
18. R.Richter. *Chem. Ber.*, **101**, 3002 (1968)
19. R.Richter, W.-P.Trautwein. *Chem. Ber.*, **102**, 931 (1969)
20. H.Ulrich, B.Tucker, F.A.Stuber, A.A.R.Sayigh. *J. Org. Chem.*, **33**, 3928 (1968)
21. R.Richter, H.Ulrich. *J. Org. Chem.*, **36**, 2005 (1971)
22. E.Dyer, T.E.Majewski, J.D.Travis. *J. Org. Chem.*, **33**, 3931 (1968)
23. H.Suschitzky, R.E.Walrond, R.Hull. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 47 (1977)
24. Пат. 552605 Швейцария; *Chem. Abstr.*, **82**, 43469 (1975)
25. M.Tišler, B.Stanovnik. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 313 (1980)
26. M.Zupan, B.Stanovnik, M.Tišler. *J. Org. Chem.*, **37**, 2960 (1972)
27. R.Richter, H.Ulrich. *Chem. Ber.*, **103**, 3525 (1970)
28. A.F.Hegarty, A.Chandler. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 885 (1980)
29. A.F.Hegarty, A.Chandler. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 130 (1980)
30. F.Yoneda, M.Higuchi. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1336 (1977)
31. F.Yoneda, M.Higuchi, T.Nagamatsu. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5607 (1974)
32. F.Yoneda, M.Higuchi. *Heterocycles*, 1659 (1976)
33. F.Yoneda, M.Higuchi. *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2794 (1977)
34. K.Senga, M.Ichiba, H.Kanazawa, S.Nishigaki, M.Higuchi, F.Yoneda. *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 641 (1978)
35. F.Yoneda, M.Higuchi, A.Hayakawa. *Synthesis*, 264 (1975)
36. WO PCT 9621664; *Chem. Abstr.*, **125**, 195290 (1996)
37. Р.Г.Глушков, Н.К.Давыдова, Н.Б.Марченко. *Химия гетероцикл. соединений*, 231 (1989)
38. K.Hirota, Y.Yamada, T.Asao, Y.Kitade, S.Senda. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3060 (1981)
39. O.L.Acevedo, S.H.Krawczyk, L.B.Townsend. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4789 (1983)
40. O.L.Acevedo, S.H.Krawczyk, L.B.Townsend. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 349 (1985)
41. Пат. 4935505 США; *Chem. Abstr.*, **114**, 102700 (1991)
42. F.Al-Omran, M.M.Abdel-Khalik, A.A.El-Khair, M.H.Elnagdi. *J. Chem. Res. (S)*, **6**, 294 (1998)
43. O.Meth-Cohn, B.Narine. *Synthesis*, 133 (1980)
44. Пат. 3847920 США; *Chem. Abstr.*, **82**, 57722 (1975)
45. В.С.Вележева, С.В.Симаков, В.Н.Дымов, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 851 (1980)
46. Н.Н.Суворов, В.А.Чернов, В.С.Вележева, Ю.А.Ершова, С.В.Симаков, В.П.Севодин. *Хим.-фарм. журн.*, **15** (9), 27 (1981)
47. S.B.Barnela, R.S.Pandit, S.Seshadri. *Indian J. Chem.*, **B14**, 668 (1976)
48. A.Simay, K.Takacs, K.Horvath, P.Dvortsak. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **105**, 127 (1980)
49. В.А.Дорохов, А.В.Комков, Б.И.Уграк. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1429 (1993)
50. В.Л.Гейн, С.Г.Питиримова, О.В.Винокурова, Ю.С.Андрейчиков, А.В.Комков, В.С.Богданов, В.А.Дорохов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1475 (1994)
51. А.В.Комков, А.М.Сахаров, В.С.Богданов, В.А.Дорохов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1324 (1995)
52. В.М.Печенина, Н.А.Мухина, В.Г.Клименко, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 1082 (1986)
53. Л.Б.Краснова, С.И.Попов, Н.С.Докунихин. *Журн. орг. химии*, **9**, 1494 (1973)
54. М.В.Казанков, М.И.Бернадский. *Химия гетероцикл. соединений*, 989 (1984)
55. Пат. 1159456 Германия; *Chem. Abstr.*, **60**, 14645h (1964)
56. Пат. 3862944 США; *Chem. Abstr.*, **83**, 61687 (1975)
57. Заявка 3001188 Германия; *Chem. Abstr.*, **96**, 8145 (1982)
58. В.Г.Граник, Е.О.Сочнева, Н.П.Соловьева, Г.Я.Шварц, Р.Д.Сюбаев, М.Д.Машковский. *Хим.-фарм. журн.*, **14** (6), 36 (1980)
59. Е.О.Сочнева, Н.П.Соловьева, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 1671 (1978)
60. Ф.С.Бабичев, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, В.К.Промоненков, Ю.М.Воловенко. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминокрупп*. Наукова думка, Киев, 1987
61. M.H.Elnagdi, S.M.Sherif, R.M.Mohareb. *Heterocycles*, **26**, 497 (1987)
62. WO PCT 9827087; *Chem. Abstr.*, **129**, 95504 (1998)
63. A.Albert. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 461 (1972)
64. A.Albert. *Nucl. Acid Chem.*, 97 (1978)
65. W.M.Basyouni, B.Haggag, H.M.El-Sayed, H.M.Hosni, K.A.M.El-Bayouki. *Egypt J. Chem.*, **35**, 589 (1992)
66. Ю.Н.Бульчев, И.А.Корбук, М.Н.Преображенская, А.И.Чернышев, С.Е.Есипов. *Химия гетероцикл. соединений*, 259 (1984)
67. WO PCT 9814451; *Chem. Abstr.*, **128**, 257442 (1998)
68. WO PCT 9814449; *Chem. Abstr.*, **128**, 282843 (1998)
69. P.Traxler, G.Bold, J.Frei, M.Lang, N.Lydon, H.Mett, E.Buchdunger, T.Meyer, M.Mueller, P.Furet. *J. Med. Chem.*, **40**, 3601 (1997)
70. R.Troschuetz. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **324**, 485 (1991)
71. WO PCT 9807726; *Chem. Abstr.*, **128**, 192664 (1998)
72. Н.И.Смецкая, А.М.Жидкова, Н.А.Мухина, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 1287 (1984)
73. B.Stanovnik, V.Stibilj, M.Tišler. *Synthesis*, 807 (1986)
74. Е.Н.Дозорова, А.В.Кадушкин, Г.А.Богданова, Н.П.Соловьева, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 754 (1991)
75. K.Klemm, W.Pruesse, L.Baron, E.Daltrozso. *Chem. Ber.*, **114**, 2001 (1981)
76. Г.В.Ошовский. Дис. канд. хим. наук. ИОХ, Киев, 1999
77. G.V.Oshovsky, A.M.Pinichuk, A.A.Yurchenko. In *Proceedings of the XIVth International Conference on Phosphorus Chemistry*. Cincinnati, 1998. LF2-7
78. G.V.Oshovsky, A.M.Pinichuk, A.A.Tolmachev. *Mendeleev Commun.*, 161 (1999)
79. F.Eiden, B.Wuensch. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **320**, 813 (1987)
80. M.Mittelbach. *Monatsh. Chem.*, **118**, 617 (1987)
81. А.В.Кадушкин, А.С.Соколова, Н.П.Соловьева, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **28** (11), 15 (1994)
82. W.Kuster, W.Weber, H.Maurer. *Z. Physiol. Chem.*, **121**, 135 (1922)
83. М.В.Мезенцева, А.В.Кадушкин, Л.М.Алексеева, А.С.Соколова, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **25** (12), 19 (1991)
84. А.В.Кадушкин, И.Н.Нестерова, Т.В.Головко, И.С.Николаева, Т.В.Пушкина, А.Н.Фомина, А.С.Соколова, В.А.Чернов, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **24** (12), 18 (1990)
85. U.Urleb, B.Stanovnik, M.Tišler. *Croat. Chem. Acta*, **59**, 79 (1986)
86. N.Haider, G.Heinisch, R.Wanko. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1441 (1991)
87. A.Maquestiau, J.-J.vanden Eynde. *Tetrahedron*, **43**, 4195 (1987)
88. Пат. 3927015 США; *Chem. Abstr.*, **84**, 164875 (1976)
89. Пат. 315169 Австрия; *Chem. Abstr.*, **82**, 31330 (1975)
90. Пат. 7308790 Япония; *Chem. Abstr.*, **78**, 111349 (1973)
91. K.Meguro, H.Tawada, Y.Kuwada. *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1619 (1973)
92. M.Koščev, B.Stanovnik, M.Tišler. *Heterocycles*, **15**, 293 (1981)
93. M.Koščev, B.Stanovnik, M.Tišler. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1397 (1982)
94. А.Ф.Пожарский. *Теоретические основы химии гетероциклов*. Химия, Москва, 1985
95. B.Stanovnik. *Chem. Zvesti*, **36**, 693 (1982)

96. S.-i.Nagai, T.Ueda, M.Takamura, A.Nagatsu, N.Murakami, J.Sakakubara. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 293 (1998)
97. B.Stanovnik, S.Podergajs, M.Tišler, B.Vercek. *Vestn. Slov. Kem. Drus.*, **30**, 39 (1983)
98. B.Stanovnik, U.Urleb, M.Tišler. *Monatsh. Chem.*, **118**, 601 (1987)
99. S.Polanc, B.Vercek, B.Šek, B.Stanovnik, M.Tišler. *J. Org. Chem.*, **39**, 2143 (1974)
100. M.Vogel, E.Lippmann. *J. Prakt. Chem.*, **331**, 69 (1989)
101. T.Hirota, K.Sasaki, H.Yamamoto, T.Nakayama. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 257 (1991)
102. Y.-i.Lin, S.A.Lang Jr. *J. Org. Chem.*, **46**, 3123 (1981)
103. A.E.Moormann, B.S.Pitzele, P.H.Jones, G.W.Gullikson, D.Albin, S.S.Yu, R.G.Bianchi, E.L.Sanquinetti, B.Rubin, M.Grebner, M.Monroy, P.Kellar, J.Casler. *J. Med. Chem.*, **33**, 614 (1990)
104. A.Monge, J.A.Palop, I.Urbasos, E.Fernandez-Alvarez. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1623 (1989)
105. R.R.Lorenz, B.F.Tullar, C.F.Koelsch, S.Archer. *J. Org. Chem.*, **30**, 2531 (1965)
106. B.A.J.Clark, J.Parrick, R.J.J.Dorgan. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1361 (1976)
107. Л.А.Пакетт. *Основы современной химии гетероциклических соединений*. Мир, Москва, 1971. С. 144
108. K.R.Randles, R.C.Storr. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5555 (1987)
109. S.Klutcho, H.V.Hansen, R.I.Meltzer. *J. Org. Chem.*, **30**, 3454 (1965)
110. Н.Е.Бритикова, К.Ю.Новицкий. *Химия гетероцикл. соединений*, 1672 (1977)
111. О.С.Сизова, Р.Г.Глушков. *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 717 (1984)
112. P.J.Sanfilippo, M.Urbanski, J.B.Press, B.Dubinsky, J.B.Moore Jr. *J. Med. Chem.*, **31**, 2221 (1988)
113. Пат. 4727145 США; *Chem. Abstr.*, **108**, 221703 (1988)
114. M.Skof, J.Svete, B.Stanovnik. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 853 (1997)
115. I.M.Labouta, N.H.Eshba, H.M.Salama. *J. Serb. Chem. Soc.*, **52**, 523 (1987)
116. S.Fajgelj, B.Stanovnik, M.Tišler. *Heterocycles*, **24**, 379 (1986)
117. К.Г.Назаренко. Дис. канд. хим. наук. Киевский ун-т им. Тараса Шевченко, Киев, 1997
118. А.В.Комков, Б.И.Уграк, В.С.Богданов, В.А.Дорохов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1469 (1994)
119. J.G.Reid, J.M.Renny Runge. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1093 (1990)
120. Г.В.Ошовский. В кн. *Химия фосфорорганических соединений и перспективы ее развития на пороге XXI века. (Тр. Всерос. конф., посвященной памяти М.И.Кабачника)*. Москва, 1998. С. 44
121. R.I.Fryer, J.V.Earley, L.H.Sternbach. *J. Org. Chem.*, **32**, 3798 (1967)
122. С.Д.Богза, М.Ю.Зубрицкий, В.И.Дуленко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1222 (1994)
123. С.Д.Богза, А.В.Иванов, В.И.Дуленко, К.И.Кобраков. *Химия гетероцикл. соединений*, 80 (1997)
124. М.Коčevar, B.Stanovnik, M.Tišler. *Tetrahedron*, **39**, 823 (1983)
125. М.Коčevar, J.Koller, B.Stanovnik, M.Tišler. *Monatsh. Chem.*, **118**, 399 (1987)
126. Пат. 234514 Европа; *Chem. Abstr.*, **108**, 6043 (1988)
127. R.S.Hosmane, N.J.Leonard. *J. Org. Chem.*, **46**, 1457 (1981)
128. A.K.Sen, S.Ray. *Indian J. Chem.*, **B14**, 346 (1976)
129. A.K.Sen, S.Ray, G.Chattopadhyay. *Indian J. Chem.*, **B15**, 426 (1977)
130. D.H.Robinson, I.Shaw. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 774 (1974)
131. Пат. 74127967 Японии; *Chem. Abstr.*, **83**, 10070 (1975)
132. M.Aljaz-Rozic, J.Svete, B.Stanovnik. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 1605 (1995)
133. B.Stanovnik, J.Svete, M.Tišler. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1809 (1987)
134. B.Stanovnik, J.Svete, M.Tišler, L.Zorz, A.Hvala, I.Simonič. *Heterocycles*, **27**, 903 (1988)
135. J.Svete, B.Stanovnik, M.Tišler, L.Golič, I.Leban. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 145 (1989)
136. M.Aljaz-Rozic, B.Stanovnik, S.Strah, J.Svete, M.Tišler. *Vestn. Slov. Kem. Drus.*, **37**, 355 (1990)
137. M.Tišler, B.Stanovnik, Z.Zrimsek. *Heterocycles*, **17**, 405 (1982)
138. S.Mataka, Y.Shimojyo, I.Hashimoto, M.Tashiro. *Liebigs Ann. Chem.*, 1823 (1995)
139. R.S.Klein, M.-I.Lim, S.Y.-K.Tam, J.J.Fox. *J. Org. Chem.*, **43**, 2536 (1978)
140. T.Schurreit. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **320**, 500 (1987)
141. R.Flaig, H.Hartmann. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1291 (1997)
142. L.Golic, C.Stopnik, B.Stanovnik, M.Tišler. *Heterocycles*, **25**, 347 (1987)
143. E.M.Beccalli, A.Marchesini, T.Pilati. *Synthesis*, 127 (1991)
144. А.С.Меркулов. Дис. канд. хим. наук. ИОХ НАН Украины, Киев, 1997
145. G.V.Oshovsky, A.M.Pinchuk, A.N.Chernega, I.I.Pervak, A.A.Tolmachev. *Mendeleev Commun.*, 38 (1999)
146. Г.В.Ошовский, А.М.Пинчук, А.С.Меркулов. В кн. *Химия и применение фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений. (Тез. докл. Междунар. конф. «Петербургские встречи-98»)*. С.-Петербург, 1998. С. 173
147. А.А.Толмачев, А.С.Меркулов, Г.В.Ошовский. *Химия гетероцикл. соединений*, 1000 (1997)

## HETEROCYCLISATIONS OF TRISUBSTITUTED FORMAMIDINES CONTAINING ARYL OR HETARYL SUBSTITUENT AT THE IMINE NITROGEN ATOM

G.V.Oshovsky, A.M.Pinchuk

*Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine  
5, Ul. Murmanskaya, 02094 Kiev, Ukraine, Fax +38(044)573-2643*

Published data on the cyclisation of  $N^1, N^1$ -disubstituted  $N^2$ -aryl- and  $N^2$ -hetarylformamidines are analysed, described systematically and generalised.  
Bibliography — 147 references.

*Received 21st April 2000*