

УДК 547.8

СИНТЕЗ ФТОРАЛКИЛ- И ФТОРАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ

© 2023 г. Н. Н. Гибадуллина*, В. А. Докичев

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69
*e-mail: hetcom@anrb.ru

Поступила в редакцию 14.06.2022 г.
После доработки 26.06.2022 г.
Принята к публикации 27.06.2022 г.

Систематизированы данные по синтезу фторалкил- и фторарилзамещенных производных гексагидропиримидина с момента первого их упоминания. Рассмотрены преимущественно одnoreакторные многокомпонентные способы синтеза, в том числе каталитические. Обсуждено влияние природы катализатора, исходных реагентов и условий проведения синтеза на выход и состав образующихся продуктов, также показана биологическая активность для некоторых производных.

Ключевые слова: гексагидропиримидин, фторированные 1,3-дикарбонильные соединения, реакция Биджинелли, реакция Манниха

DOI: 10.31857/S0514749223040018, **EDN:** AQSGCT

ВВЕДЕНИЕ

СИНТЕЗ ПО РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

СИНТЕЗ ПО РЕАКЦИИ МАННИХА

ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФТОРИРОВАННЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ

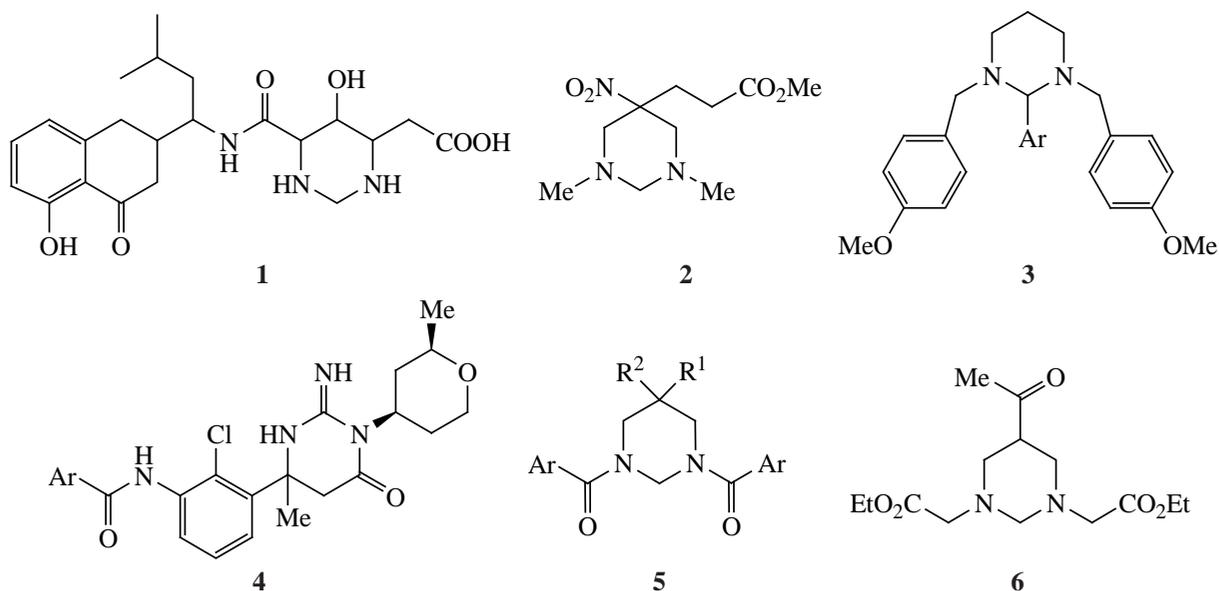
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к синтезу производных гексагидропиримидина обусловлен широким спектром проявляемой биологической активности. Так, в последние годы синтезирован ряд новых биологически активных соединений, содержащих гексагидропиримидиновый фрагмент, которые проявляют противомикробную [1, 2] ([5-гидрокси-6-({1-(5-гидрокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил)-3-метилбутил}амино)карбонил)гексагидропиримидин-4-ил]уксусная кислота (**1**) [1]), цитотоксическую [1, 3, 4], антиаритмическую [5] [метилловый эфир (1,3-диметил-5-нитро-5-гекса-

гидропиримидинил)пропионовой кислоты (**2**)], противовирусную [6], противогрибковую [7] [1,3-бис(4-метоксибензил)-2-арилгексагидропиримидины **3**], провомаларийную [8] (*N*-{2-хлор-3-[2-имино-4-метил-1-(2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-оксогексагидропиримидин-4-ил]фенил}-ариламида **4**) и антигербицидную [9] [5,5-диалкил-1,3-бис(арилцетил)-гексагидропиримидины **5**] активности (см. рисунок). Гексагидропиримидины, содержащие аминокислотные фрагменты, обладают выраженными антигипоксическими свойствами, и могут выступать в качестве лигандов мускаринового ацетилхолинового рецептора M1



Биологически активные производные гексагидропиримидина

[10] [диэтил 2,2'-(5-ацетилгексагидропиримидин-1,3-диил)-диацетат (6)].

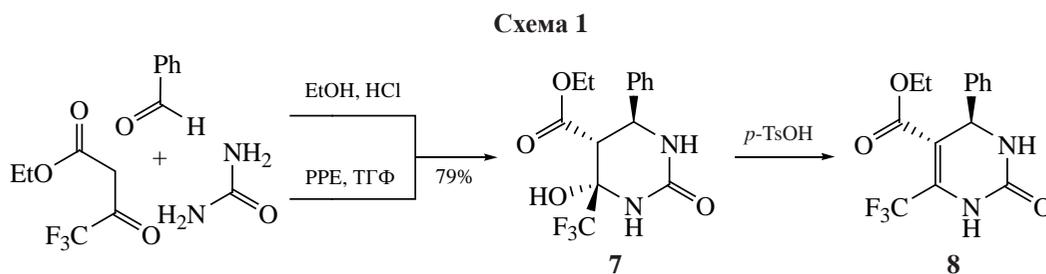
Ввиду особенностей влияния атома фтора на химические и биологические свойства гетероциклической системы введение в молекулу фторированных заместителей является одним из важных направлений органического синтеза и представляет большой интерес для медицинской химии. Сильные электроакцепторные свойства фторалкильных групп влияют на метаболическую стабильность, биодоступность и липофильность молекулы в целом, что широко используется для синтеза новых соединений для фармацевтической и агрохимической промышленности [11–16]. Фторсодержащие 2-тиа- и 2-окса-1,3-гексагидропиримидины обладают цитотоксическими [17], антибактериальными [18] свойствами и перспективны в качестве селективных противоопухолевых препаратов [19]. Гексагидропиримидины, содержащие фтор- или дифторбензильный заместитель проявляют ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы и b-секретазы-1 человека [20].

В обзоре обобщены и проанализированы методы синтеза фторалкил- и фторарилзамещенных производных гексагидропиримидина, основанные преимущественно на мультикомпонентных реакциях. Обзор охватывает данные за последние

20 лет, начиная с 1998 г., когда был продемонстрирован первый синтез гексагидропиримидин-2-она структуры **7** [25], содержащий трифторметильный радикал. Мультикомпонентные реакции являются эффективным и удобным методом синтеза фторсодержащих гетероциклических соединений, не требующим выделения и очистки промежуточных продуктов [21]. Фторированные 1,3-дикарбонильные соединения часто используются в качестве строительных блоков для синтеза фторированных азотистых гетероциклов различной структуры [22–24]. Основным методом синтеза фторалкилсодержащих гексагидропиримидинов является реакция Биджинелли, которая протекает путем взаимодействия различных фторированных 1,3-дикарбонильных соединений, альдегидов и мочевины или тиомочевины.

СИНТЕЗ ПО РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

В 1998 г. О. Каппе впервые обнаружил, что при использовании в реакции Биджинелли трифторацетоуксусного эфира реакция принимает иной ход и в результате образуется гексагидропиримидин-2-он **7**, выделенный в диастереомерно чистой форме с выходом 79% [25, 26] (схема 1). Применение и классического метода (EtOH, HCl) и метода, предложенного Каппе [полифосфатэфир (PPE), ТГФ], приводит к единственному продукту **7**, который является интермедиатом в реакции

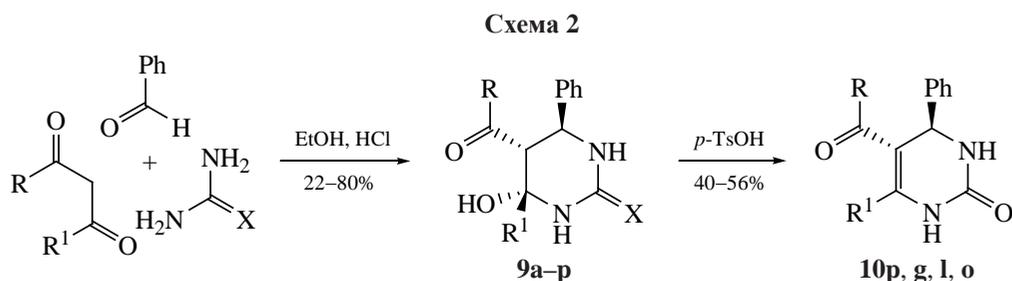


Биджинелли. Только в присутствии сильных кислот и в безводных условиях происходит отщепление воды с получением дигидропиримидина **8**. Несомненно, что электронные свойства CF_3 -группы в этом случае мешают элиминированию воды.

Российскими учеными [27, 28] проведена реакция Биджинелли для мочевины(тиомочевины) с бензальдегидом и фторпроизводными ацетоуксусного эфира или 1,3-дикетона в этаноле в присутствии HCl (схема 2). В результате получен широкий ряд новых полизамещенных производных гексагидропиримидина **9a–p** с выходами 22–80%, дегидратация которых в присутствии *n*-толуолсульфокислоты приводит к соответствующим дигидропиримидинам **10**. 1,1,1,5,5,5-Гексафторацетилацетон

в отличие от других 1,3-дикетонов в реакции с мочевиной и бензальдегидом дает ди(трифторметил)-гексагидропиримидин-2-он **11a** с выходом 82%, кипячение которого в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты приводит к пиримидину **12a** (схема 3). Этот факт объясняется образованием в среде этанол–вода бис-полукетала или тетраола, которые не имеют активированной метиленовой группы и поэтому не могут взаимодействовать с промежуточным ионом *N*-ацилиминия, образованным из компонентов бензальдегида и мочевины.

Образование ожидаемого гексагидропиримидина **9q** возможно только с использованием безводных условий и апротонного растворителя, такого как ТГФ, в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты (схема 3).



$\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{CHF}_2$, $\text{X} = \text{O}$ (**a**); $\text{R} = \text{OMe}$, $\text{R}^1 = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, $\text{X} = \text{O}$ (**b**); $\text{R} = \text{OMe}$, $\text{R}^1 = \text{C}_3\text{F}_7$, $\text{X} = \text{O}$ (**c**);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{F}_9$, $\text{X} = \text{O}$ (**d**); $\text{R} = \text{OMe}$, $\text{R}^1 = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, $\text{X} = \text{S}$ (**e**); $\text{R} = \text{OMe}$, $\text{R}^1 = \text{C}_3\text{F}_7$, $\text{X} = \text{S}$ (**f**);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{F}_9$, $\text{X} = \text{S}$ (**g**); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{X} = \text{S}$ (**h**); $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{X} = \text{O}$ (**i**);
 $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{X} = \text{O}$ (**j**); $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, $\text{X} = \text{O}$ (**k**); $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, $\text{X} = \text{O}$ (**l**);
 $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{X} = \text{S}$ (**m**); $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{X} = \text{S}$ (**n**);
 $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{H}(\text{CF}_2)_2$, $\text{X} = \text{S}$ (**o**); $\text{R} = \text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{X} = \text{S}$ (**n**).

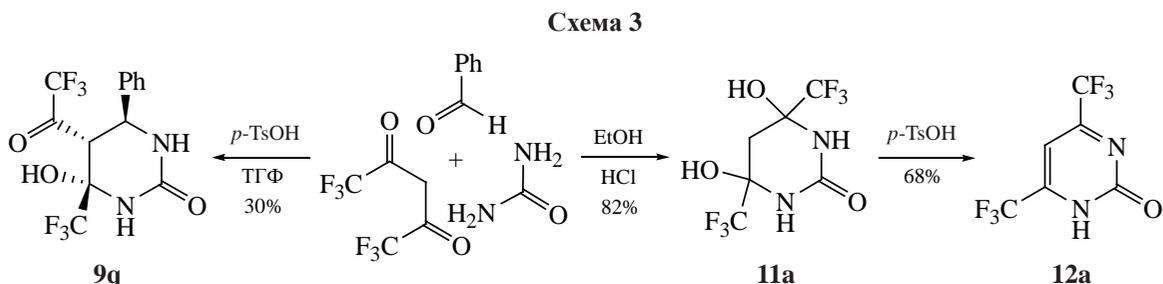
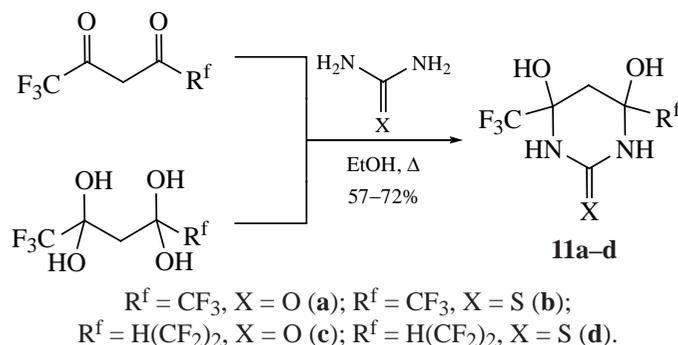


Схема 4



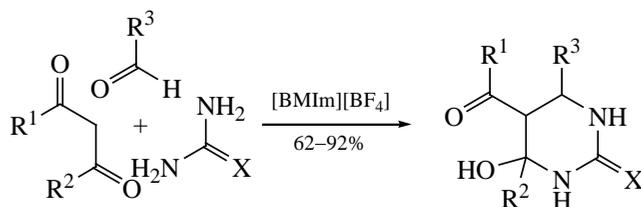
В работе [29] установлено, что ди(фторалкил)-замещенные 1,3-дикетоны и их производные -тетраолы взаимодействуют с мочевиной или тиомочевиной аналогичным образом, образуя при кипячении в этаноле соответствующие ди(фторалкил)-гексагидропиримидин-2-оны(тионы) **11a-d** с выходами 57–72% (схема 4).

Позднее разработан удобный метод синтеза фторалкилзамещенных производных гексагидропиримидина, основанный на трехкомпонентной конденсации фторированных дикарбонильных соединений с альдегидами и мочевиной или тиомочевиной без растворителя с использованием в качестве катализатора 1-бутил-3-метилимидазолий тетрафторбората [30] (схема 5). Выходы синтезированных гексагидропиримидинов **7**, **9h**, **l**, **o-q**, **13a-g** составили 62–92%, что значительно превышает выходы гексагидропиримидинов **9h**, **l**, **o-q**, полученных описанным ранее способом [27, 28]. Кроме того, при взаимодействии с гексафторацетилацетоном не происходит образование побочных продуктов типа **11**.

Кипячение в этаноле этил трифторацетоацетата с мочевиной и ароматическими альдегидами в присутствии тетрахлорида циркония в качестве катализатора является эффективным методом получения гексагидропиримидинов **14a, b** с высокими выходами 80 и 85% соответственно [31] (схема 6, метод *a*). Изучение впервые полученного соединения **14b** оказалось значимым с точки зрения подтверждения механизма реакции. Авторы предполагают, что OH-группа при C⁶ находится в *цис*-положении к H⁵, поэтому для дегидратации требуются жесткие условия (*p*-TsOH, кипячение в толуоле).

Группой индийских ученых исследован ряд катализаторов (бензилтриэтиламмоний хлорид (BnEt₃NCl) [32], K₅CoW₁₂O₄₀·3H₂O [33], гексагидратперхлорат цинка {Zn(ClO₄)₂·6H₂O} [34]) (схема 6, метод *b*) для однореакторной трехкомпонентной реакции 1,3-дикарбонильного соединения, альдегида и мочевины. Использование в качестве 1,3-дикарбонильного соединения в этой реакции этил трифторацетоацетата приводит к образованию гексагидропиримидинов **14a, c** с хорошими

Схема 5



7a, 9h, l, o-q, 13a-g

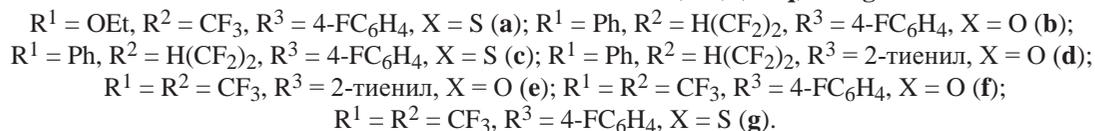
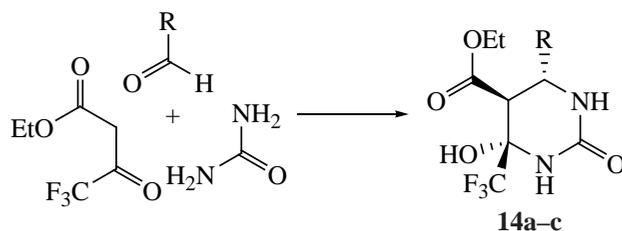


Схема 6



Метод *a* (ZrCl_4 , EtOH): $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**, 80%); $\text{R} = 4\text{-OH-C}_6\text{H}_4$ (**b**, 85%);
 Метод *b* (BnEt_3NCl , $\text{K}_2\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$):
 $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**); $\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**c**, 65–70%);
 Метод *c* ($\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NaI}$, MeCN): $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (**a**, 88%); $\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**c**, 85%)

выходами (65–70%). При использовании в этой реакции триметилиодсилана (Me_3SiI) [35] в качестве катализатора гексагидропиримидины **14a, c** получают с более высокими выходами 88 и 85% (схема 6, метод *c*) чем в работах [31–34]. Реакция проходит в ацетонитриле при комнатной температуре за 30–45 мин, что делает ее простой и удобной.

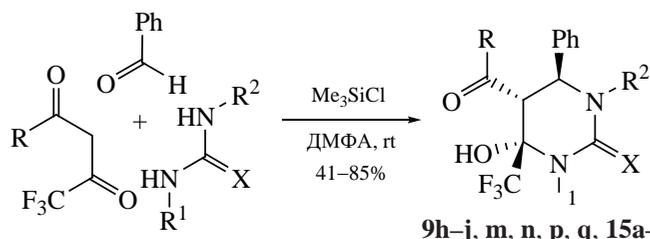
Предложен метод синтеза гексагидропиримидинов на основе CF_3 -замещенных 1,3-дикарбонильных соединений, производных мочевины или тиомочевины и бензальдегида, где в качестве катализатора использован триметилхлорсилан [36] (схема 7). Реакция протекает в ДМФА при комнатной температуре с образованием гетероциклов **9h–j, m, n, p, q, 15a–l** с выходами 41–85%.

В попытке улучшить противоопухолевую активность гомокамптотецинов (hCPT) разработан ряд новых производных hCPT, содержащих в своей структуре фторированные производные

гексагидропиримидина [37]. Используя реакцию Биджинелли, получены нитропроизводные гексагидропиримидина **16a–d**, которые затем восстанавливали до аминозамещенных соединений **17a–d** (схема 8). Синтез гексагидропиримидинов **18a–d** осуществлен реакцией 7-формилгомокамптотецина с **17a–d** в присутствии $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ в качестве катализатора. Соединения **18a–d** показали хорошую антипролиферативную активность на опухолевых клеточных линиях A549 (немелкоклеточный рак легкого), MDA-MB-435 (рак молочной железы) и HCT116 (рак толстой кишки). В частности, гексагидропиримидин **18b** показал ингибирующую активность *in vitro* против HCT116 выше, чем камптотецин (CPT) с IC 78 μM . Кроме того, этот класс соединений показал превосходную активность ингибирования топоизомеразы I, сравнимую или выше, чем у CPT.

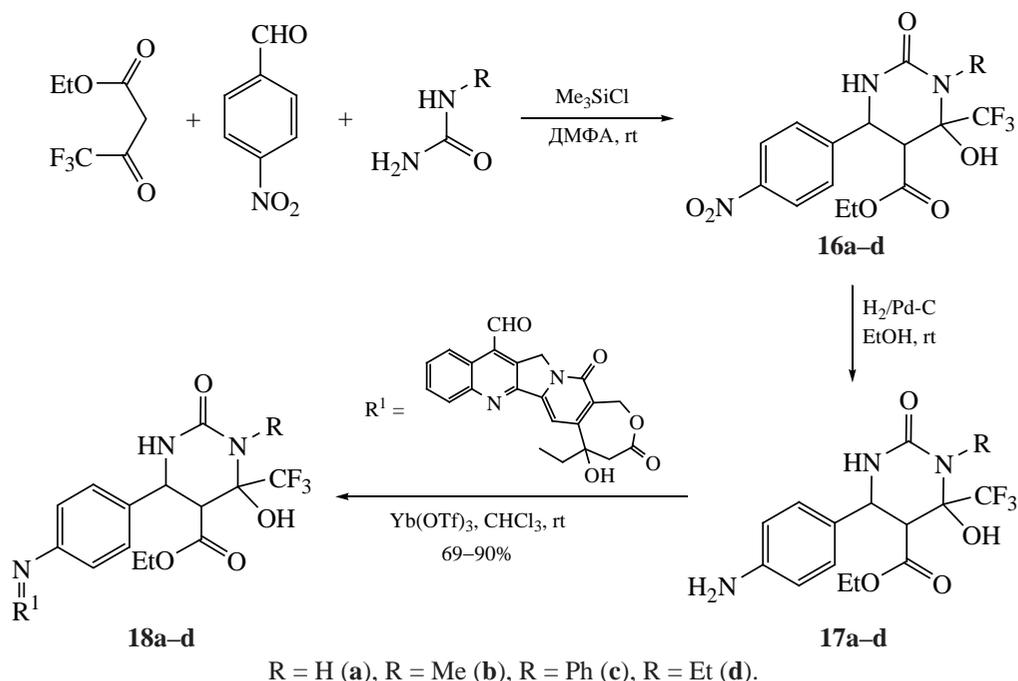
Трехкомпонентной конденсацией фторсодержащего 1,3-дикарбонильного соединения **19** с

Схема 7



15, $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**a**); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{O}$ (**b**);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**c**); $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{O}$ (**d**);
 $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{S}$ (**e**); $\text{R} = \text{CF}_2$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{O}$ (**f**);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**g**); $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**h**);
 $\text{R} = \text{OEt}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**i**); $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**j**);
 $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{S}$ (**k**); $\text{R} = \text{CF}_3$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$ (**l**).

Схема 8



ароматическими альдегидами и мочевиной или тиомочевиной, протекающей под воздействием микроволн, синтезированы производные гексагидропиримидина **20a–o** с высокими выходами [38] (схема 9). Данный синтез протекает без использования растворителя и катализатора. Микроволновое облучение позволяет уменьшить время реакции и увеличить выходы по сравнению с традиционными методиками.

В работе [17] осуществлен селективный синтез гексагидропиримидинов **13a**, **21a–l** на основе CF_3 -замещенных 1,3-дикарбонильных соединений, тиомочевины и ароматических альдегидов в ТГФ в течение 24 ч, в присутствии полифосфатэфира

(PPE) (схема 10). Авторами показано, что в ходе реакции образуется только один из возможных диастереомеров. Среди синтезированных фторпроизводных гексагидропиримидина найдены три соединения **21b**, **21c** и **21d**, содержащих нафтильные и фуранильные заместители, которые проявили высокую цитотоксическую активность со значениями IC_{50} 11.5, 9.3 и 9.9 μM соответственно по отношению к клеточной линии рака толстой кишки (COLO 320 HSR).

Целый ряд трифторметилзамещенных азотистых гетероциклов **9h**, **13a**, **14a–c**, **16a**, **23a–f**, **24a–b**, **e**, **g** синтезирован в ходе трехкомпонентной реакции ароматических альдегидов **22a–h**, этил

Схема 9

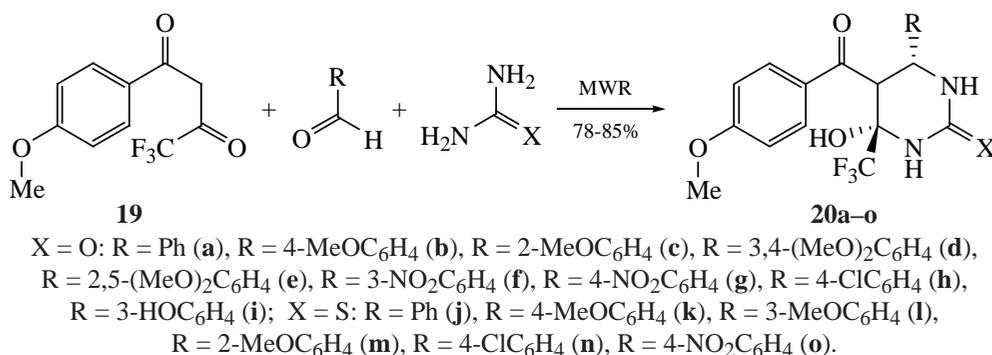
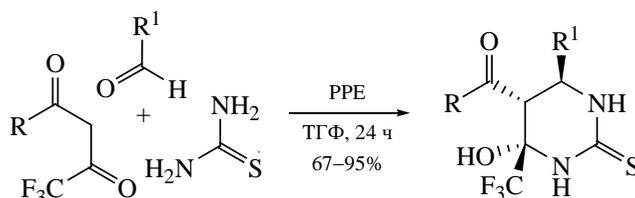


Схема 10


13a, 21a-l

R = 2-фурил, R¹ = C₆H₅ (a); R = 2-фурил, R¹ = 4-MeOC₆H₄ (b);
 R = 2-нафтил, R¹ = 4-FC₆H₆ (c); R = 2-нафтил, R¹ = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃ (d);
 R = 2-фурил, R¹ = 3-HOC₆H₄ (e); R = OEt, R¹ = 2-BrC₆H₄ (f);
 R = 2-фурил, R¹ = 3,4-(OCH₆O)C₆H₃ (g); R = OEt, R¹ = 4-FC₆H₄;
 R = OMe, R¹ = 3-HOC₆H₄ (i); R = OEt, R¹ = 3-HOC₆H₄ (j);
 R = OEt, R¹ = 3-CNC₆H₄ (k); R = OEt, R¹ = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃ (l).

трифторацетоацетата и тиомочевины (мочевины) в присутствии *n*-толуолсульфокислоты без растворителя при комнатной температуре [18] (схема 11). Данный метод синтеза является более простым, эффективным, безопасным для окружающей среды и рентабельным по сравнению с классическими синтетическими методами.

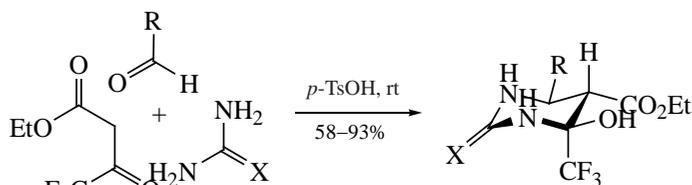
Для трифторметилзамещенных производных гексагидропиримидина **9h**, **13a**, **14a-c**, **16a**, **23a-f**, **24a-b**, **e**, **g** проведен первичный скрининг антимикробной активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям. Соединения **9h**, **14a**, **23a**, **d-f** показали значительно более высокую антибактериальную активность в сравнении с контролем – тетрациклином.

Однореакторной трехкомпонентной конденсацией терефталевого альдегида с мочевиной и фторированными производными 1,3-дикарбонильных соединений с использованием каталитических количеств хлортриметилсилана при комнатной температуре получены новые производные трифторметилзамещенных бис(гексагидропиримидин)-

бензолов **25a-j** [39] (схема 12). Реакция протекает одинаково эффективно при замене мочевины на тиомочевину или гуанидин. Эта работа одна из многих, где показана возможность использования гуанидина в реакции Биджинелли.

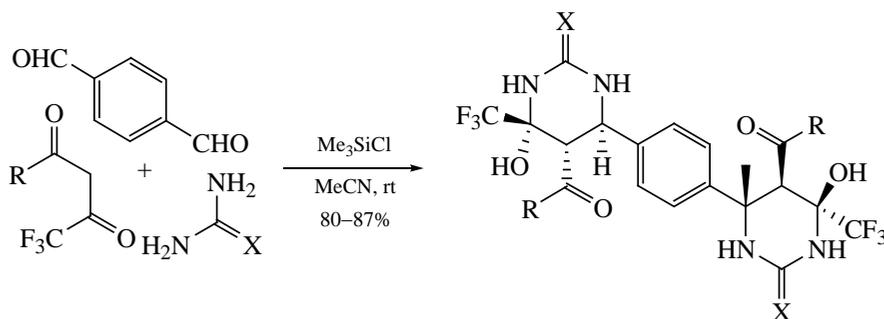
Q. Chen и сотрудниками [40] разработана модификация реакции Биджинелли, основанная на трехкомпонентной конденсации амина-1,2,4-триазолов с ароматическими альдегидами и β-кетозэфирами. При введении в данную реакцию в качестве β-кетозэфира этил трифторацетоацетата селективно образуется только один из возможных продуктов. В зависимости от использованного альдегида образуются продукты **26a-e** с выходами 40–55% или производные гексагидропиримидина **27f-h** с выходами 54–80% (схема 13). Во всех остальных случаях получена смесь продуктов **26** и **27**. Авторы полагают, что электронные свойства и положение группы CF₃ оказывают наиболее сильное влияние на региоселективность реакции Биджинелли при использовании аминотриазола в аминной компоненты. Кроме того, сложным яв-

Схема 11


9h, 13a; 23a-f, X = S;
14a-c, 16a; 24a-b, e, g, X = O.

23, 24, R = 4-MeC₆H₄ (a); R = 4-ClC₆H₄ (b); R = 4-NO₂C₆H₄ (c); R = 4-MeOC₆H₄ (d);
 R = 4-N(Me)₂C₆H₄ (e); R = 4-HOC₆H₄ (f); R = 4-FC₆H₄ (g).

Схема 12



25a–j

R = Me: X = O (a), X = S (b), X = NH (c); R = тиенил: X = O (d), X = S (e), X = NH (f);
R = OMe: X = O (g), X = S (h); R = CF_3 : X = O (i), X = S (j).

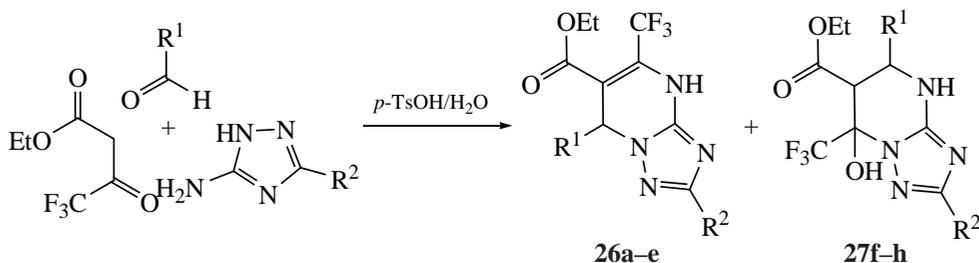
ляется влияние группы R^1 , тогда как группа R^2 , по-видимому, не оказывает явного действия на региоселективность.

Очень простой и удобный каталитический метод разработан для получения фторированных производных гексагидропиримидина **28a–b** с применением катализатора $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2\text{--SO}_3\text{H}$ без растворителя на основе многокомпонентной реакции фурфурола, этил трифторацетата и мочевины или тиомочевины [41] (схема 14). В обоих случаях соответствующий трифторметилгексагидропиримидин был единственным продуктом реакции с выходами 90 и 81% соответственно. Использование мочевины вместо тиомочевины дает более высокие выходы. Это может быть объяснено на основании предложенного Каппе механизма, основанного на том, что первый этап реакции Биджинелли, включающий образование интермедиата ацилимина, полученного в результате реакции альдегида с мочевиной или тиомочевиной, является лимитирующей стадией [42]. Мочевина является более

нуклеофильной, чем тиомочевина, а также более реакционноспособной, что способствует повышению выходов продуктов реакции [42].

Серия трифторметилированных гексагидропиримидинов **9h**, **14a**, **c**, **16a**, **24b**, **28a–b**, **29a–h** синтезирована с использованием в качестве катализатора гетерополикислоты Прейслера $\text{H}_{14}\text{NaP}_5\text{W}_{29}\text{MoO}_{110}$ (PC), инкапсулированной в кремнезем [43] (схема 15). Синтез протекает за короткое время, без растворителя и позволяет получить производные гексагидропиримидина с высокими выходами. Катализатор Прейслера, внедренный в матрицу диоксида кремния, в отличие от основной массы, нерастворим в полярных средах, таких как ацетон, этанол или метанол, что позволяет легко отделять продукты реакции от катализатора. Позже этой группой ученых показан аналогичный пример использования гетерогенного кислотного катализатора – гетерополикислоты ванадия Кеггина (PMo_{11}V), включенного в структуру кремнезема, для получения гексагидропирими-

Схема 13

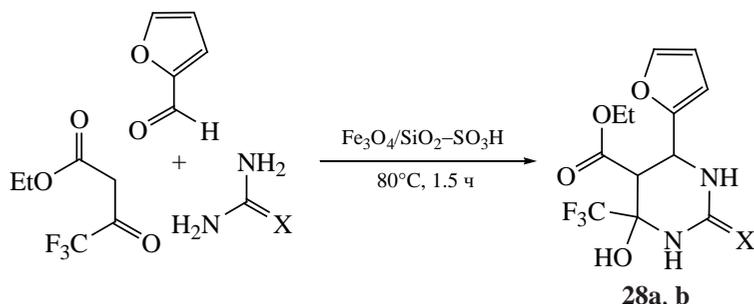


26a–e

27f–h

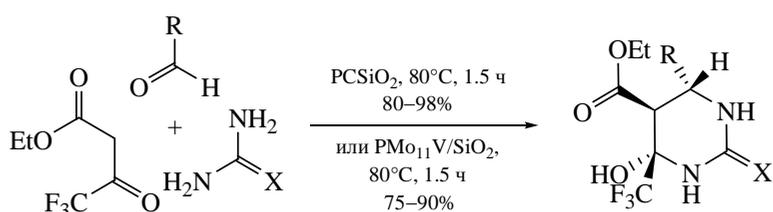
$\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$ (a); $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$ (b); $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_2\text{Ph}$ (c);
 $\text{R}^1 = 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$ (d); $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$ (e); $\text{R}^1 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$ (f);
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$ (g); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{SCH}_3$ (h).

Схема 14



X = O (**a**, 90%), X = S (**b**, 81%).

Схема 15



9h, 14a, c, 16a, 23a, b, d, 24a, b, 28a, b, 29a-h

29, X = O: R = 4-BrC₆H₄ (**a**); R = 2-тиофенил (**b**); R = 2-пиридил (**c**); R = 3-фурил (**d**);
X = S: R = 4-MeOC₆H₄ (**e**); R = 2-ClC₆H₄ (**f**); R = 2-NO₂C₆H₅ (**g**); R = 2-тиофенил (**h**).

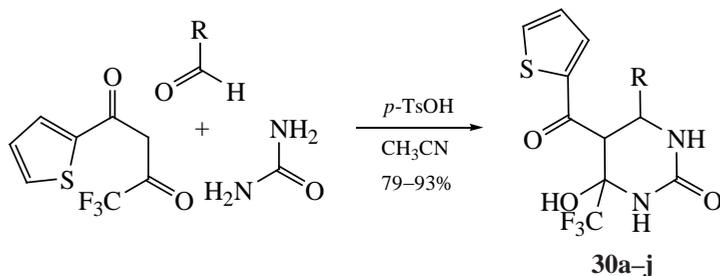
мидинов **9h, 14a, c, 23a–b, d, 24a–b, 28a–b, 29a** [44] (схема 15). Реакция идет без использования растворителя с хорошими выходами продуктов реакции 75–90%.

Ряд 5-(тиофен-2-карбонил)-6-(трифторметил)-гексагидропиримидин-2-онов **30a–j** синтезирован реакцией ароматических альдегидов, 4,4,4-трифтор-1-(тиен-2-ил)бутан-1,3-диона и мочевины с хорошими выходами [45] (схема 16). Было установлено, что использование *n*-толуолсульфонокислоты в качестве катализатора для получения гексагидропиримидинов приводит к уменьшению

времени реакции и увеличению выхода целевых продуктов.

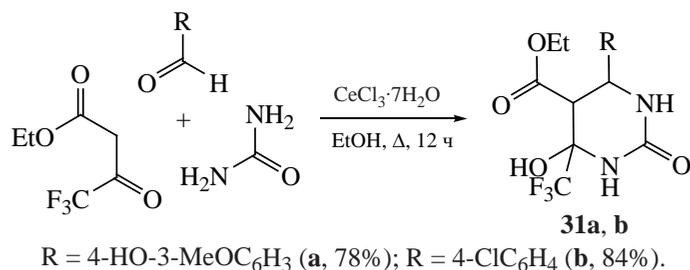
С целью синтеза органического материала, обладающего нелинейно-оптическими свойствами третьего порядка синтезированы трифторметилсодержащие гексагидропиримидины **31a–b** реакцией 4-гидрокси-3-метокси- или 4-хлорбензальдегида с этил 4,4,4-трифторацетоацетатом и мочевиной в инертных условиях в присутствии CeCl₃·7H₂O в качестве катализатора [46–47] (схема 17). Молекулярный докинг показал, что соединение **31b** хорошо стыкуется с димерным бел-

Схема 16



R = Ph (**a**); R = 4-FC₆H₆ (**b**); R = 4-BrC₆H₄ (**c**); R = 3,4-(Me)₂C₆H₃ (**d**);
R = 4-MeC₆H₄ (**e**); R = 3-MeOC₆H₄ (**f**); R = 4-MeOC₆H₄ (**g**);
R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**h**); R = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (**i**); R = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃ (**j**).

Схема 17



ком аполипопротеина А-IV и перспективно в качестве гипополипидемического препарата.

Использование в реакции Биджинелли фторированных ароматических альдегидов приводит к образованию фторарилзамещенных гексагидропиримидинов. Так, реакция метилароилпирувата, 4-фторальдегида, мочевины или тиомочевины в метаноле в присутствии NaHSO₄ в качестве катализатора приводит к образованию гексагидропиримидинов **32a–b** с метилированной третичной гидроксильной группой с хорошими выходами [48] (схема 18). Замена метанола на этанол в этой реакции приводила к этилированию третичной гидроксильной группы и частичной переэтерификации метоксикарбонильной группы. Использование изопропанола в качестве растворителя не привело к алкилированию гидроксигруппы в положении 4 пиримидинового кольца, вероятно, из-за стерических препятствий.

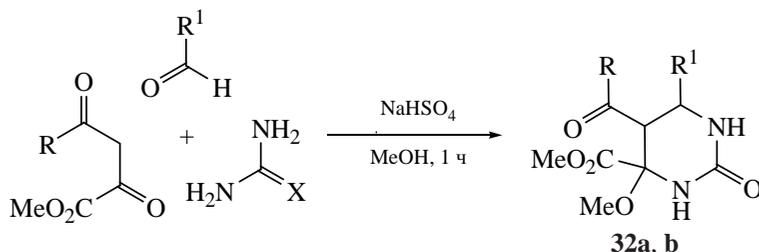
СИНТЕЗ ПО РЕАКЦИИ МАННИХА

В отличие от реакции Биджинелли, где в качестве аминной компоненты используется мочевины или ее производные, конденсация по Манниху позволяет вовлекать первичные амины, в том числе производные аминокислот. Гибадуллиной Н.Н. и соавторами [49, 50] впервые показана возможность синтеза новых хиральных ди- или трифтор-

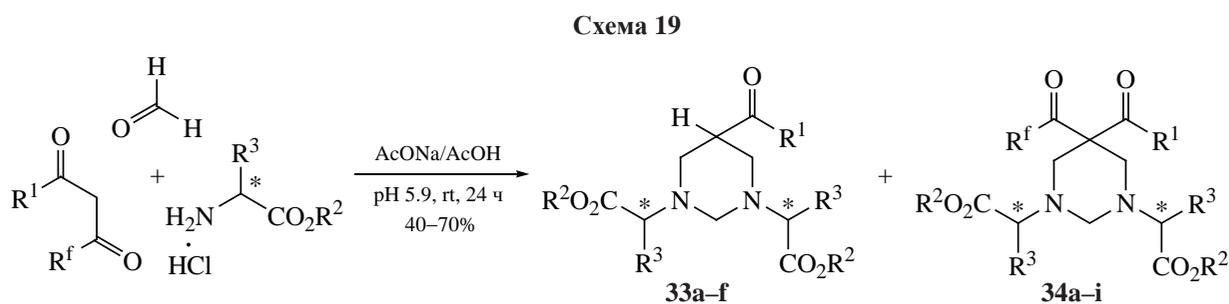
содержащих производных гексагидропиримидина в условиях реакции Манниха. Конденсация фторированных 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и сложными эфирами *l*- и *d*-аминокислот протекала в среде ацетатного буфера (рН 5.9) при комнатной температуре и приводила к образованию фторированных гексагидропиримидинов **34a–i** с выходами 40–70% (схема 19). Наряду с фторсодержащими соединениями **34** также получены гексагидропиримидины **33a–f**, образование которых объясняется легкостью элиминирования ди- и трифторацетильной группы. Авторы отмечают, что природа аминной компоненты существенно влияет на процесс отщепления ди- или трифторацетильной группы в 5 положении гетероцикла.

Использование в реакции 1,3-дикетонов, содержащих 2 ди- или трифторметильные группы, приводит к фторсодержащим 5-замещенным гексагидропиримидинам **35a–c** и **36** с более низкими выходами 15–45% [49, 50] (схема 20). В продуктах реакции остается только одна ди- или трифторацетильная группа или ее гидратная форма. Ранее [28] возможность участия 1,3-дикетонов, содержащих две трифторметильные группы, в реакции Манниха, полностью отрицалась из-за образования стабильных тетраолов или бис-гемикеталей в спиртовой или водной средах. Среди синтезиро-

Схема 18



R = 4-MeC₆H₄, R¹ = 4-FC₆H₄, X = O (**a**, 78%); R = Ph, R¹ = 4-FC₆H₄, X = S (**b**, 74%).



- 33**, $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (**a**); $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**b**); $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{CH}(\text{Me})_2$ (**c**);
 $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ (**d**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (**e**);
 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2(4\text{-HOOC}_6\text{H}_4)$ (**f**); **34**, $\text{R}^f = \text{CHF}_2$: $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{CH}(\text{Me})_2$ (**a**);
 $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ (**b**); $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$ (**c**);
 $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$ (**d**); $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2(4\text{-HOOC}_6\text{H}_4)$ (**e**);
 $\text{R}^f = \text{CF}_3$: $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{CH}(\text{Me})_2$ (**f**); $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ (**g**);
 $\text{R}^1 = \text{OEt}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$ (**h**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (**i**).

ванных фторсодержащих гексагидропиримидинов **34a-i**, **35a-c**, **36** найдены соединения, обладающие выраженной цитотоксической активностью *in vitro* в отношении клеточной линии карциномы печени человека (HepG2) и лимфобластного лейкоза человека (Jurkat).

Неожиданный результат получен при проведении реакции этил трифторацетоацетата с гидрохлоридом этилового эфира (*S*)-тирозина и водным раствором формальдегида. В результате впервые получена в условиях реакции Манниха хиральная соль тетрагидропиримидиния **37a**, содержащая анион трифторацетата с выходом 63% (схема 21). Ни один из ожидаемых гексагидропиримидинов не обнаружен. Специфической особенностью этой реакции является то, что образование тетрагидропиримидиновой части предполагает протекание окислительно-восстановительного процесса, когда одна из молекул формальдегида действует как окислитель и превращается в метанол. При использовании в качестве аминной компоненты

гидрохлорида 4-аминофенола в реакции с этил ди- или трифторацетоацетатом и формальдегидом также наблюдается образование солей тетрагидропиримидиния **37b** и **c** с выходами 76 и 49% соответственно [51] (схема 21). По-видимому, наличие гидроксильной группы в молекуле ароматического амина существенным образом сказывается на направлении реакции.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФТОРИРОВАННЫХ ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИНОВ

Другие методы синтеза фторсодержащих гексагидропиримидинов в основном базируются на модификации реакции Биджинелли либо на многостадийном синтезе. Так, для синтеза трифторметилсодержащих соединений японскими учеными впервые была использована трифторацетилованная кислота Мелдрума **38** [52] (схема 22). Взаимодействие кислоты **38** с 1,3-диметилтиомочевинной или 1,3-диметилмочевинной дает трифторметилзамещенные производные гексагидропирими-

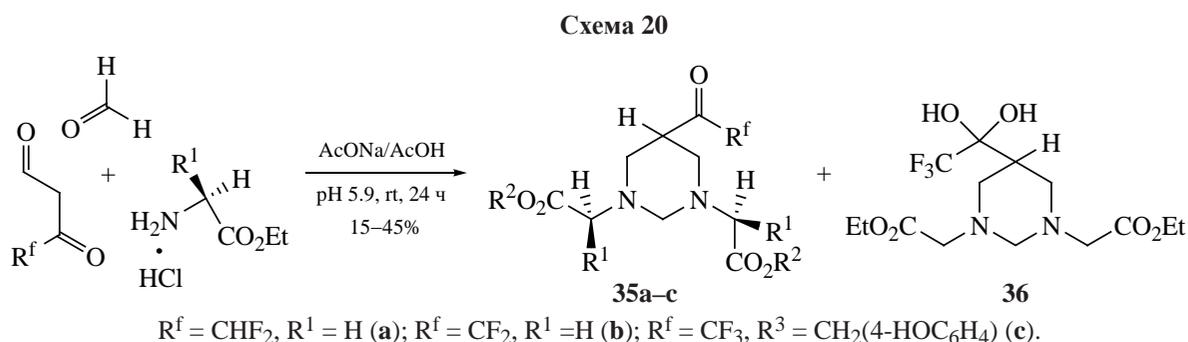
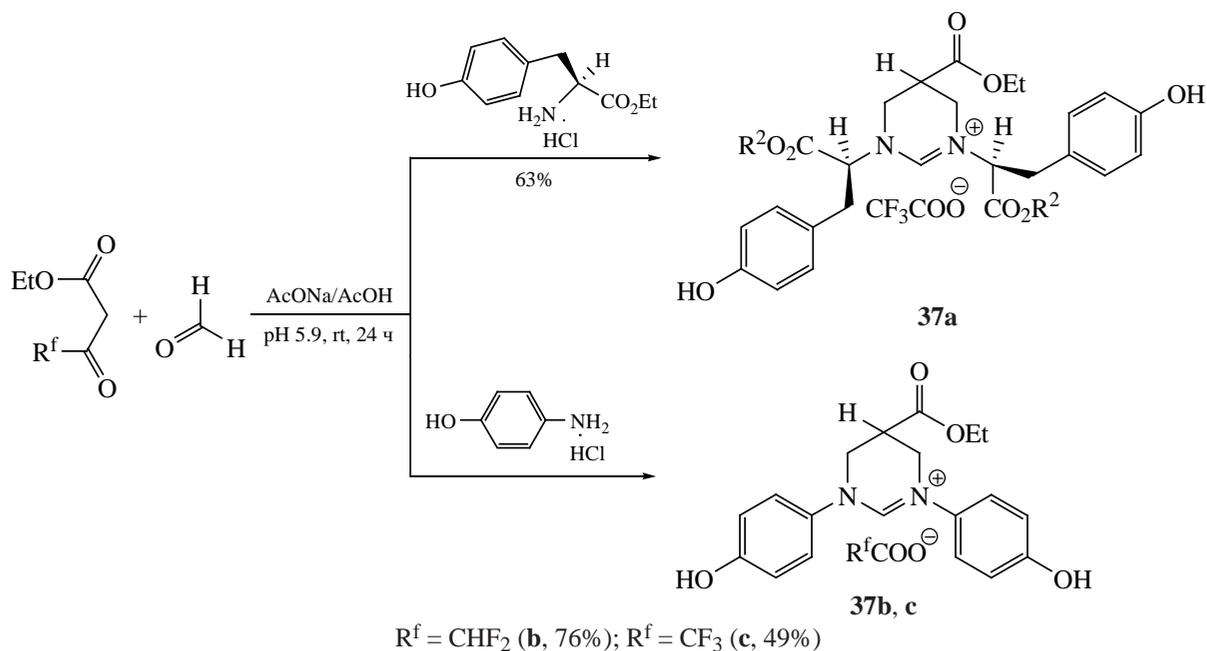


Схема 21



мидина **39a**, **b** с выходами 90 и 45% соответственно.

В работе [53] описан эффективный одноступенчатый трехкомпонентный синтез высокозамещенных бициклических пиридинов, основанный на циклоконденсации гетероциклических ен-диаминов, триэтоксиметана и этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата без использования раство-

рителей и катализаторов (схема 23). В результате была получена библиотека замещенных бициклических пиридинов, в том числе производных гексагидропиримидина **40a–e**, содержащих трифторметильную группу, с превосходными выходами 82–92%.

Соловьевым П.А. и соавторами [54] из МГУ разработан новый простой метод синтеза 4- или/и

Схема 22

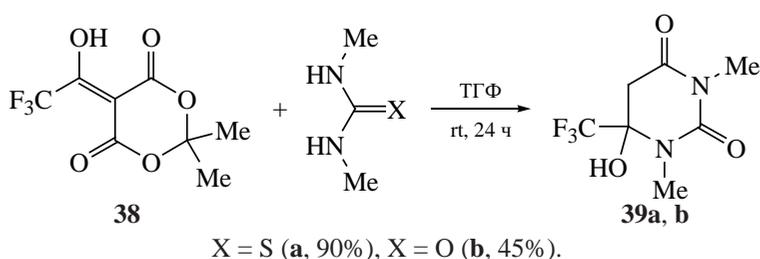


Схема 23

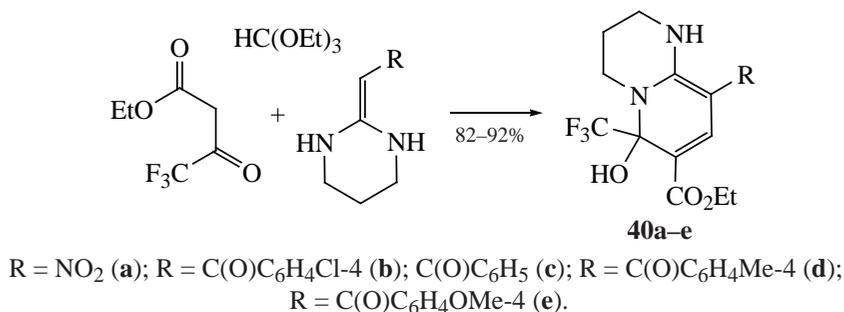


Схема 24

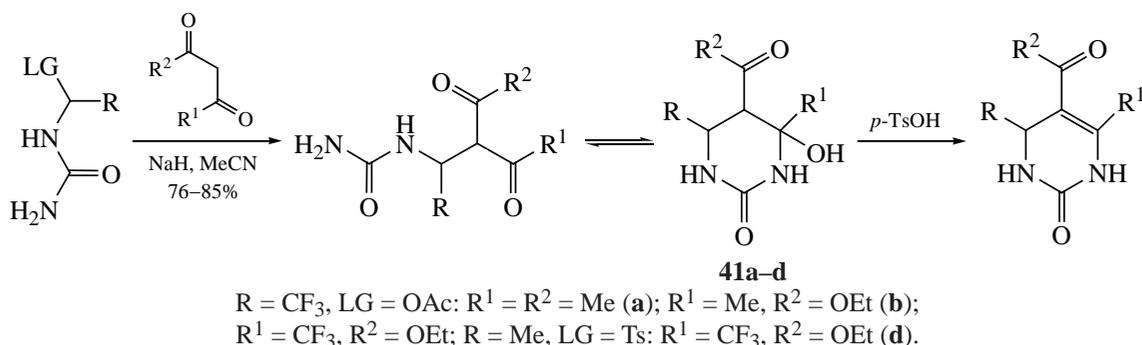
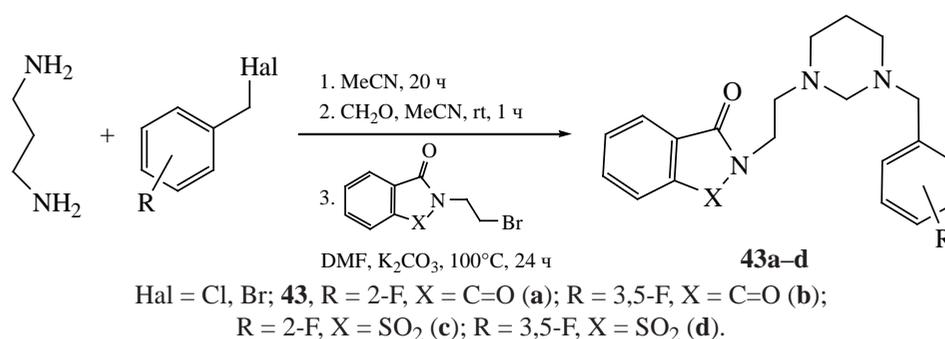


Схема 25



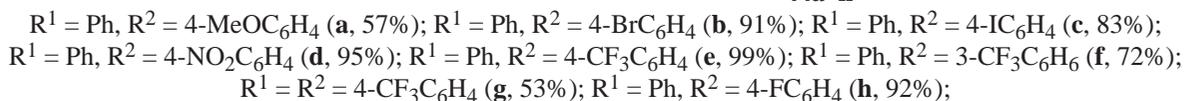
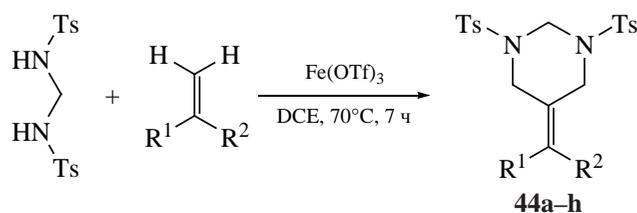
6-трифторметилзамещенных 5-ацилгексагидропиримидин-2-онов **41a-d**, основанный на реакции амидоалкилирования с использованием CF_3 -содержащих Na-енолятов 1,3-дикарбонильных соединений и *N*-(1-тозилалкил)- или *N*-(1-ацетоксиалкил)мочевины (схема 24). Полученные 4-гидроксигексагидропиримидин-2-оны и их ациклические изомеры подвергнуты дегидратации под действием *p*-TsOH с целью синтеза соответствующих тетрагидропиримидин-2-онов **42a-d**.

В работе [20] представлен трехстадийный синтез фторбензилсодержащих гексагидропиримидинов **43a-d** с выходами 20–46%, в котором осуществляется последовательное взаимодействие

1,3-диаминопропана, 1-(галогенметил)фторбензола и производных изоиндола и бензизотиазола (схема 25). Исследования *in vitro* показали, что производные гексагидропиримидина **43a-d** проявляют ингибирующую активность в отношении ацетилхолинэстеразы (AChE) и б-секретазы-1 человека (hBACE1).

В результате тандемных амидометилирующих превращений различных α -арилстиролов, в том числе фторсодержащих, с бис(тозиламило)метаном, катализируемые $Fe(OTf)_3$ получены производные гексагидропиримидина **44a-h** с выходами 53–99% [55] (схема 26). Анализ влияния α -фенилстиролов показало, что алкены с электроноакцеп-

Схема 26



торными заместителями (4-NO₂, 3-CF₃, 4-CF₃, **44d–f**) замедляют многоступенчатые процессы, но увеличивает выходы до 99% (**44d** и **e**) по сравнению с α -арилстиролами, содержащие 4-MeO (**44a**), 4-Br (**44b**), 4-I (**44c**) группы. Авторы объясняют эту особенность гораздо меньшим количеством побочных продуктов, наблюдаемых в реакции с электрооакцепторными субстратами, по сравнению с электронодонорными алкенами. Однако наличие трифторметильного заместителя в обоих ароматических кольцах в значительной степени замедляет скорость тандемной реакции и дает гетероцикл **44g** с выходом 53%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время главным методом получения фторсодержащих гексагидропиримидинов является реакция Биджинелли, для которой показаны различные условия проведения синтеза, катализаторы, исходные реагенты и т.д. Однако, другие способы синтеза, представленные в обзоре, не уступают по эффективности, и позволяют получать полифункционализированные фторсодержащие производные гексагидропиримидина различного строения, обладающие перспективными фармакологическими свойствами, что является многообещающим для дальнейших исследований в данной области.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта № 122031400260-7 государственного задания Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гибадуллина Наталья Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0346-8560>

Докичев Владимир Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0150-4628>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu S.-W., Jin J., Chen C., Liu J.-M., Li J.-Y., Wang F.-F., Jiang Z.-K., Hu J.-H., Gao Z.-X., Yao F.,

- You X.-F., Si S.-Y., Sun C.-H. *J. Antibiot.* **2013**, *66*, 281–284. doi 10.1038/ja.2012.118
2. Bisceglia J.A., Garcia M.B., Massa R., Magria M.L., Zani M., Gutkind G.O., Orelli L.R. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 85–90. doi 10.1002/jhet.5570410113
3. Киреева Д.Р., Зилеева З.Р., Ишметова Д.В., Докичев В.А. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 1036–1041. [Kireeva D.R., Dokichev V.A., Zileeva Z.R., Ishmetova D.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1180–1183.] doi 10.31857/S0514749221070156
4. Latypova D.R., Badamshin A.G., Gibadullina N.N., Khusnutdinova N.S., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 900–908. doi 10.1007/s00044-017-1802-4
5. Shakirov R.R., Yarmukhamedov N.N., Vlasova L.I., Baibulatova N.Z., Khisamutdinova R.Yu., Gabdrakhmanova S.F., Karachurina L.T., Baschenko N.Zh. *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 29–31. doi 10.1007/s11094-006-0051-5
6. Hwang J.Y., Kim H.-Y., Jo S., Park E., Choi J., Kong S., Park D.-S., Heo J.M., Lee J.S., Ko Y., Choi I., Cechetto J., Kim J., Lee J., No Z., Windisch M.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 315–325. doi 10.1016/j.ejmech.2013.09.055
7. Martins F.J., Caneschi C.A., Senra M.P., Carvalho G.S.G., da Silva A.D., Raposo N.R.B. *Sci. World J.* **2017**, *2017*, 1207061. doi 10.1155/2017/1207061
8. Sabnis R. W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 679–680. doi 10.1021/acsmchemlett.1c00171
9. Kang T., Gao Sh., Zhao L.-X., Zhai Yu., Ye F., Fu Y. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 45–54. doi 10.1021/acs.jafc.0c04436
10. Sapozhnikova T.A., Borisevich S.S., Kireeva D.R., Gabdrakhmanova S.F., Khisamutdinova R.Yu., Makara N.S., Gibadullina N.N., Khursan S.L., Zarudii F.S. *Behav. Brain Res.* **2019**, *373*, 112109. doi 10.1016/j.bbr.2019.112109
11. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*. Eds. R. Filler, R.E. Banks. Chichester: Ellis Horwood Ltd, **1979**.
12. *Fluorine and Health: Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals*. Eds. A. Tressaud, G. Haufe. Amsterdam: Elsevier Science Ltd., **2008**.
13. Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. doi 10.1039/B610213C
14. Wang J., Sanchez-Rosello M., Acena J.L., Pozo C.D., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506. doi 10.1021/cr4002879

15. Sedgwick D.M., Roman R., Barrio P., Trabanco A.A., Fustero S. *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals*. Eds. G. Haufe, F.R. Leroux. San Diego: Academic Press. **2019**, 575–606. doi 10.1016/B978-0-12-812733-9.00016-7
16. Choi P.J., Lu G.-L., Sutherland H.S., Giddens A.C., Franzblau S.G., Cooper Ch.B., Denny W.A., Palmer B.D. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *90*, 153611. doi 10.1016/j.tetlet.2021.153611
17. Agbaje O.C., Fadeyi O.O., Fadeyi S.A., Myles L.E., Okoro C.O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 989–992. doi 10.1016/j.bmcl.2010.12.022
18. Zohdi H.F., Rateb N.M., Elnagdy S.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5636–5640. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.036
19. Suresh, Sandhu J.S. *Arkivoc.* **2012**, *i*, 66–133. doi 10.3998/ark.5550190.0013.103
20. Panek D., Wieckowska A., Wichur T., Bajda M., Godyn J., Jonczyk J., Mika K., Janockova J., Soukup O., Knez D., Korabecny J., Gobec S., Malawska B. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 676–695. doi 10.1016/j.ejmech.2016.09.078
21. *Multicomponent Reactions*. Eds. J. Zhu, H. Bienayme. Weinheim: Wiley-VCH, **2005**.
22. Saloutin V.I., Goryaeva M.V., Kushch S.O., Khudina O.G., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Burgart Ya. V. *Pure Appl. Chem.* **2020**, *92*, 1265–1275. doi 10.1515/pac-2019-1216
23. Kushch S.O., Goryaeva M.V., Surnina E.A., Burgart Ya.V., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Slepukhin P.A., Saloutin V.I. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202100709. doi 10.1002/ajoc.202100709
24. Li Z., Liu Y., Zhang Y., Duan W., Wang Y., Zhang M., Deng H., Song L. *J. Fluorine Chem.* **2021**, *247*, 109800. doi 10.1016/j.jfluchem.2021.109800
25. Kappe C.O., Falsone S.F. *Synlett.* **1998**, *7*, 718–720. doi 10.1055/s-1998-1764
26. Kappe C.O., Falsone S.F., Fabian W.M F., Belaj F. *Heterocycl.* **1999**, *51*, 77–84. doi 10.3987/COM-98-8336
27. Saloutin V.I., Burgart Ya.V., Kuzueva O.G., Kappe C.O., Chupakhin O.N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *103*, 17–23. doi 10.1016/S0022-1139(99)00216-X
28. Бургарт Я.В., Кузюева О.Г., Прядеина М.В., Каппе К.О., Салутин В. И. *ЖОрХ.* **2001**, *37*, 915–926. [Burgart Ya.V., Kuzueva O.G., Pryadeina M.V., Kappe C.O., Saloutin V.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 869–880.] doi 10.1023/A:1012473901354
29. Кузюева О.Г., Бургарт Я.В., Салутин В.И., Чупахин О.Н. *ХТС.* **2001**, *37*, 1232–1238. [Kuzueva O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 1130–1135.] doi 10.1023/A:1013235901570
30. Путилова Е.С., Троицкий Н.А., Злотин С.Г., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салутин В.И., Чупахин О.Н. *ЖОрХ.* **2006**, *42*, 1407–1410. [Putilova E.S., Troitskii N.A., Zlotin S.G., Khudina O.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1392–1395.] doi 10.1134/S1070428006090259
31. Reddy Ch.V., Mahesh M., Raju P.V.K., Babu T.R., Reddy V.V.N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657–2659. doi 10.1016/S0040-4039(02)00280-0
32. Bose D.S., Sudharshan M., Chavhan S.W. *Arkivoc.* **2005**, *iii*, 228–236. doi 10.3998/ark.5550190.0006.325
33. Bose D.S., Chary M.V., Mereyala H.B. *Heterocycl.* **2006**, *68*, 1217–1224. doi 10.3987/COM-06-10706
34. Bose D.S., Idrees M. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 211–214. doi 10.1002/jhet.5570440133
35. Sabitha G., Reddy G.S.K.K., Reddy Ch.S., Yadav J.S. *Synlett.* **2003**, *6*, 858–860. doi 10.1055/S-2003-38734
36. Ryabukhin S.V., Plaskon A.S., Ostapchuk E.N., Volochnyuk D.M., Shishkin O.V., Tolmachev A.A. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 625–631. doi 10.1016/j.jfluchem.2008.05.004
37. Zhu L., Cheng P., Lei N., Yao J., Sheng Ch., Zhuang Ch., Guo W., Liu W., Zhang Yo., Dong G., Wang Sh., Miao Zh., Zhang W. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2011**, *344*, 726–734. doi 10.1002/ardp.201000402
38. Khunt R.C., Akbari J.D., Manvar A.T., Tala S.D., Dhaduk M.F., Joshi H.S., Shah A. *Arkivoc.* **2008**, *xi*, 277–284. doi 10.3998/ark.5550190.0009.b27
39. Azizian J., Mirza B., Mojtahedi M.M., Abaee M.S., Sargordan M. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1083–1089. doi 10.1016/j.jfluchem.2008.06.025
40. Chen Q., Jiang L.-L., Chen Ch.-N., Yang G.-F. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 139–148. doi 10.1002/jhet.1
41. Martinez J.J., Nope E., Rojas H., Cubillos J., Sathicq A.G., Romanelli G.P. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 1322–1331. doi 10.1007/s10562-014-1267-8
42. Kappe C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201–7204. doi 10.1021/jo971010u
43. Sathicq A.G., Ruiz D.M., Constantieux Th., Rodriguez J., Romanelli G.P. *Synlett.* **2014**, *25*, 881–883. doi 10.1055/s-0033-1340845
44. Palermo V., Sathicq A., Constantieux Th., Rodriguez J., Vazquez P., Romanelli G. *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 1022–1032. doi 10.1007/s10562-015-1498-3

45. Liang-Ce R., Zha Yu., Xia Sh., Ji L., Zhang J., Cai P. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 56–63. doi 10.1002/JHET.2299
46. Kavitha G., Dhandapani A., Gunasekaran B., Suresh M. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1228*, 129484. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129484
47. Saraswathi, K., Suresh, M., Pandurangan A. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1255*, 132447. doi 10.1016/j.molstruc.2022.132447
48. Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 339–346. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
49. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Novikov R.A., Tomilov Y.V., Dokichev V.A. *Arkivoc.* **2017**, *iv*, 222–235. doi 10.24820/ark.5550190.p010.003
50. Gibadullina N.N., Latypova D.R., Vakhitov V.A., Khasanova D.V., Zainullina L.F., Vakhitova Yu.V., Lobov A.N., Ugrak B.I., Tomilov Yu.V., Dokichev V.A. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *211*, 94–99. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.04.011
51. Гибадуллина Н.Н. Дис ... канд. хим. наук. Уфа. **2021**.
52. Morita Ya., Kamakura R., Takeda M., Yamamoto Yu. *Chem. Commun.* **1997**, 359–360. doi 10.1039/A608104E
53. Yan Sh., Chen Yu., Liu L., He N., Lin J. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2043–2052. doi 10.1039/C0GC00373E
54. Solovyev P.A., Fesenko A.A., Shutalev A.D. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *182*, 28–33. doi 10.1016/j.jfluchem.2015.11.008
55. Qian X., Zhou H., Lakmal H.H.Ch., Lucore J., Wang X., Valle H.U., Donnadiou B., Xu X., Cui X. *ACS Catalysis.* **2020**, *10*, 10627–10636. doi 10.1021/acscatal.0c02676

Synthesis of Fluoroalkyl and Fluoroaryl Substituted Hexahydropyrimidines

N.N. Gibadullina* and V. A. Dokichev

*Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: hetcom@anrb.ru*

Received June 14, 2022; revised June 26, 2022; accepted June 27, 2022

The data on the synthesis of fluoroalkyl and fluoroaryl substituted hexahydropyrimidine derivatives from the moment of their first mention are systematized. Predominantly one-pot multicomponent synthesis methods, including catalytic ones, are considered. The effect of the nature of the catalyst, starting reagents, and synthesis conditions on the yield and composition of the resulting products is discussed, and the biological activity of some derivatives is also shown.

Keywords: hexahydropyrimidine, fluorinated 1,3-dicarbonyl compounds, Biginelli reaction, Mannich reaction