

На правах рукописи



ЛИБЕРМАН МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ

**НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА
ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛБИГУАНИДОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Воронеж - 2006

Работа выполнена в Воронежском государственном университете

Научный руководитель: доктор химических наук
Шихалиев Хидмет Сафарович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Боев Виктор Иванович

кандидат химических наук,
Заварзин Игорь Викторович

Ведущая организация: Уральский государственный
технический университет - УПИ

Защита состоится 27 октября 2006 г в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.038.19 по химическим наукам при Воронежском государственном университете по адресу: 394006, г. Воронеж, Университетская пл., 1, ауд № 290.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ВГУ.

Автореферат разослан «21» сентября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Крысин М.Ю.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В настоящее время химия гетероциклических соединений является одной из интенсивно развивающихся областей органической химии. Это вызвано тем, что именно наличие гетероциклического фрагмента обуславливает физиологическую активность многих веществ, как природных, так и синтетических. Внимание ученых привлекает синтез все более сложно построенных гетероциклических систем, содержащих как один, так и несколько одинаковых или различных гетероатомов. Огромное количество как полностью синтетических, так и модифицированных природных соединений находит применение в качестве биологически активных и лекарственных препаратов, антиоксидантов, фунгицидов и инсектицидов и др.

Безусловный лидер среди разнообразных гетероциклических систем, как в теоретическом, так и в прикладном аспекте, - азотсодержащие гетероциклы. Количество публикаций отечественных и зарубежных исследователей, посвященных вопросам синтеза новых азогетероциклов, их исследованию и применению, чрезвычайно велико. Вместе с тем не утрачивают актуальности проблемы, связанные с поиском легкодоступных, полифункциональных субстратов, позволяющих вести направленный синтез разнообразных гетероциклических структур. В этой связи обращают на себя внимание производные бигуанидов, которые содержат высоко реакционно способные бинуклеофильные 2,4-N,N- и 4,5-N,N-группировки. Исходя из принципов химической комбинаторики, подбором соответствующих циклизующих агентов, на основе бигуанидного фрагмента возможен синтез разнообразных линейно связанных и поликонденсированных гетероциклических систем. Литературные данные об этой группе реакций достаточно многочисленны, однако разрозненны и несистематичны, многие перспективные направления остаются нераскрытыми.

Настоящая работа выполнена в контексте указанных проблем и представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского Университета по теме «Разработка методов синтеза и исследование новых биологически активных соединений на основе кислород-, серу- и азотсодержащих гетероциклов» (Рег. № 01.9.90001112).

Цель настоящего исследования заключалась в разработке стратегии и тактики синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе арилбигуанидов, в изучении закономерностей протекания реакций с различными циклизующими агентами, в исследовании возможностей дальнейшей модификации полученных азогетероциклов, в изучении их свойств, строения, механизмов образования.

Научная новизна. Установлена хемо- и региоселективность, предложены и обоснованы вероятные схемы протекания реакций:

- арилбигуанидов с β -дикарбонильными соединениями (дикетонами и производными ацетоуксусного эфира);
- арилбигуанидов с различными изатинами;
- арилбигуанидов с 5,5-диметил-2-(4-толуидинометил)-1,3-циклогександионом и этоксиметиленцианоацетатом.

Циклизацией N-(1,6-дигидропиримидин-6-он)-2-ил-N'-арилгуанидинов с арилальдегидами получена новая гетероциклическая система: 2-анилино-8-метил-4-фенил-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он.

Исследованы синтетические возможности хлорметильных производных *сим*-триазинов (синтезированных на основе бигуанидов) в реакциях с широким набором N,O,S-нуклеофилов.

Впервые синтезированы неизвестные ранее 2-амино-4-ариламино-6-бензо[b]фуран-2-ил-1,3,5-триазины путем алкилирования 2-амино-4-ариламино-6-хлорметил-1,3,5-триазины салицилового альдегида или *о*-гидроксиацетофенона с последующей внутримолекулярной конденсацией.

Практическая значимость работы. Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения новых производных 2-амино-4-ариламино-1,3,5-триазинов, 2-ариламино-4-арил-8-метил-1,4-дигидропиримидо[1,2-а]триазин-6-онов, 2-амино-4-ариламино-6-бензо[b]фуран-2-ил-1,3,5-триазинов и др.

На основании виртуального скрининга *in silico* полученных соединений выявлены структуры с высокой степенью вероятности проявления различных видов биологической активности.

На защиту выносятся результаты:

- разработки методов синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе арилбигуанидов, арилпиримидилгуанидинов, 2-амино-4-ариламино-1,3,5-триазинов;
- изучения хемо- и региоселективности и обсуждения возможных схем взаимодействия арилбигуанидов с β -дикетонами и производными ацетоуксусного эфира, различными изатинами, толуидинометил - 1,3 - циклогександионом и этоксиметиленцианоацетатом; арилпиримидилгуанидинов с арилальдегидами; 2 - амино - 4 - ариламино - 6 - хлорметил-1,3,5-триазинов с различными N,S,O-нуклеофилами.

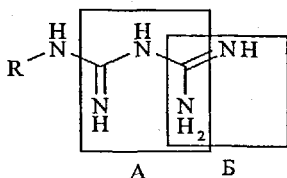
Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на IV Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2003); Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения проф. А.Н. Коста (Москва, 2005).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 работ: 6 статей (все в рецензируемых журналах), 2 тезиса докладов конференций различных уровней.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, включая введение, выводы и обзор цитируемой литературы из 126 наименований; состоит из 3 глав, содержит 21 таблицу, 2 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

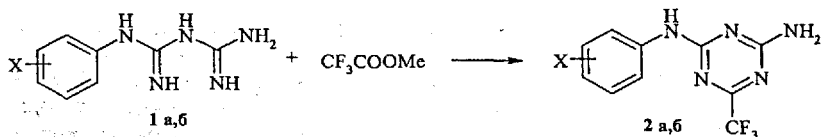
Арилбигуаниды представляют собой удобные исходные соединения для синтеза разнообразных гетероциклов, поскольку легко доступны, устойчивы в виде свободных оснований; они представляют собой полинуклеофилы, циклизация которых, в зависимости от используемого реагента, возможна как по «бигуанидному» фрагменту А (N2-N4), так и по «гуанидиновому» фрагменту Б (N4-N5).



1. Гетероциклические системы на основе продуктов циклизации арилбигуанидов по фрагменту N2-N4.

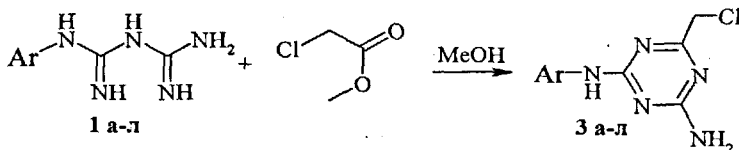
Циклизацию молекул арилбигуанидов **1** по центральному N2-N4-бинуклеофильному фрагменту можно с успехом осуществлять, замыкая сим-триазиновое кольцо, при помощи сложных эфиров различных кислот. Гетероциклические соединения на основе триамина проявляют широкий спектр биологической активности и находят применение в агрохимии в качестве гербицидов и инсектицидов, в фармакологии (противоопухолевые, противомалярийные, противотуберкулезные препараты), в резиновой и анилинокрасочной промышленности и т.д. В этой связи дальнейшие исследования в этом направлении представляются весьма перспективными. В нашей работе использовался способ формирования сим-триазинового кольца с помощью метиловых эфиров трифторуксусной и монохлоруксусной кислот.

Установлено, что реакция циклизации арилбигуанидов **1** с эфирами трифторуксусной и монохлоруксусной кислот легко протекает уже при комнатной температуре с использованием в качестве растворителя метанола. При использовании эфира трифторуксусной кислоты продуктами реакции, как и ожидалось, с выходами 39-45%, являются 2-амино-4-ариламино-6-трифторметил-1,3,5-триазины **2а,б**, содержащие фармакоформную трифторметильную группу.



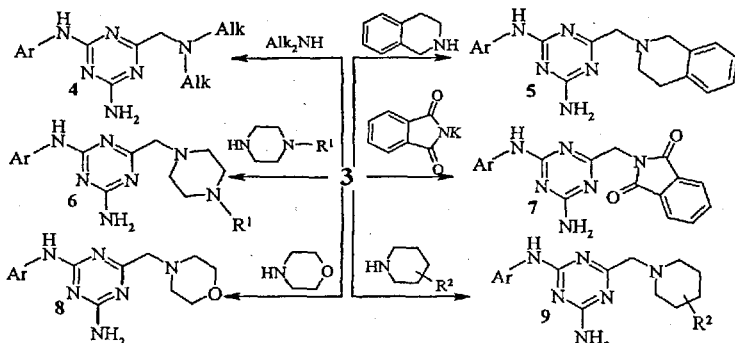
1, 2 а X = H, б X = 4-Me

Наибольший интерес в данном случае вызывает циклизация бигуанидов эфиром монохлоруксусной кислоты, так как образующиеся при этом 2-амино-4-ариламино-6-хлорметил-1,3,5-триазины **3а-л** содержат активный атом хлора, легко подвергающийся нуклеофильному замещению.



1, 3 Ar = R-Ph; **а** R = H; **б** R = 4-Me; **в** R = 2-Me; **г** R = 2,3-диMe; **д** R = 4-Cl; **е** R = 4-F; **ж** R = 2-Me,3-Cl; **з** R = 4-MeO; **и** R = 4-EtO; **к** Ar = β -нафтил; **л** ArN = тетрагидрохинолил (ТГХ)

В плане исследования реакций функционализации полученных на основе арилбигуанидов азагетероциклов были изучены реакции хлорметилтриазинов **3** с N, S, O – нуклеофилами. В качестве N – нуклеофилов использовались вторичные алифатические и алициклические амины (морфолин, пиперидин и его производные, гексаметиленмин, изотетрагидрохинолин), N-замещенные пиперазины, фталимид.

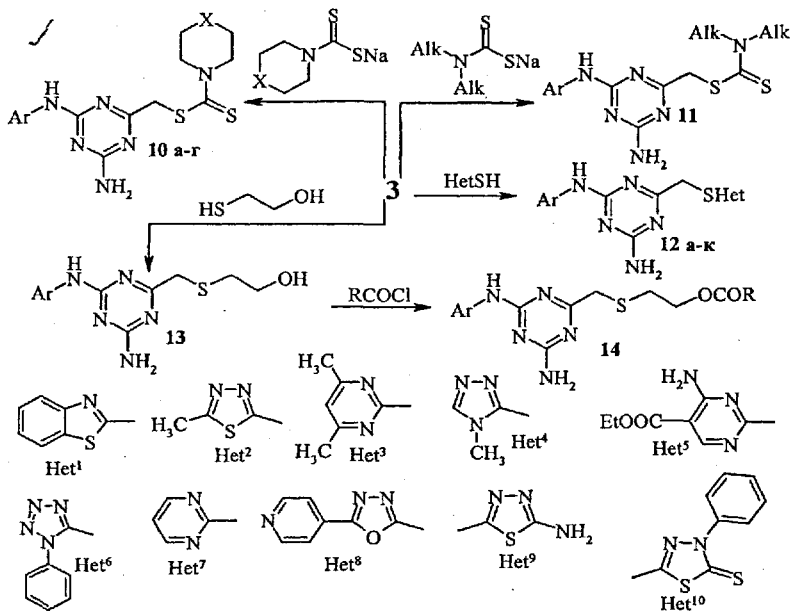


4 Ar = 4-MeOPh, Alk¹ = Me, Alk² = циклогексил; **5** Ar = 2-Me,3-ClPh; **6 а** Ar = 4-MeOPh, R¹ = Me, **б** ArN = ТГХ, R¹ = фурил, **в** Ar = Ph, R¹ = PhCH₂, **г** Ar = 2-Me,3-ClPh, R¹ = Ph, **д** Ar = 3,4-(OCH₂CH₂O)Ph, R¹ = Ph₂CH; **е** Ar = 3-MeOPh, R¹ = 2-Py; **7** Ar = 4-MeOPh; **8** Ar = 4-MeOPh; **9 а** Ar = Ph, R² = H, **б** Ar = 2,3-ди-MePh, R² = 4-CONH₂, **в** Ar = 4-ClPh, R² = 3-CO₂Et

С наиболее активными аминами (морфолин, пиперидин) реакция протекает в диметилформамиде уже на холоду (реакция экзотермична). При этом целесообразно брать 2 моль амина на 1 моль **3**, связывая таким образом выделяющийся хлороводород. Реакция с пиперазинами протекает при умеренном нагревании (60-70 °С) в течение 1-2 часов, реагенты брались в эквимольном количестве, в качестве акцептора HCl использовался 3-кратный

избыток триэтиламина. Фталимид использовался в виде K- или Na-вой соли, реакция проводилась при 80-90 °С в течение 5-6 часов (контроль по ТСХ).

В качестве S-нуклеофилов в реакцию с хлорметилтриазинами **3** вводились дитиокарбаты щелочных металлов, являющиеся производными алифатических или алициклических аминов, морфолина, пиперазина; гетерилмеркаптаны HetSH, Het=Het¹-Het¹⁰, меркаптоэтанол.

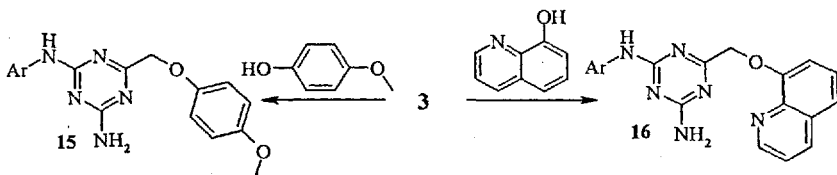


10 a Ar = 4-MeOPh, X = CH₂, **б** Ar = 4-MePh, X = O, **в** Ar = 4-MeOPh, X = NCH₃, **г** Ar = 2-Me,3-ClPh, X = NPh; **11** Ar = Ph, Alk₁ = Alk₂ = Et; **12 a** Ar = 4-EtOPh, Het = Het¹, **б** Ar = β-нафтил, Het = Het², **в** Ar = 2,3-ди-MePh, Het = Het³; **г** Ar = 4-ClPh, Het = Het⁴, **д** ArN = TGX, Het = Het⁵, **е** Ar = 4-MeOPh, Het = Het⁶, **ж** Ar = 2-Me,3-ClPh, Het = Het⁷, **з** Ar = 4-FPh, Het = Het⁸, **и** Ar = 4-EtOPh, Het = Het⁹, **к** Ar = Ph, Het = Het¹⁰; **13** Ar = 4-FPh; **14** Ar = 4-FPh, R = тиенил

Растворителем во всех случаях служил диметилформамид. Дитиокарбаты вводились в реакцию без дополнительного акцептора, в случае меркаптанов для связывания хлороводорода использовался триэтиламин. Продуктами реакции являются соответствующие эфиры дитиокарбаминовых кислот **10**, **11**, гетерилмеркаптометилентриазины **12**, триазинометилснмеркаптоэтанол **13**. Ацилирование последнего хлорангидридами ароматических и алифатических кислот гладко протекает в диметилацетамиде уже при комнатной температуре без акцептора и приводит

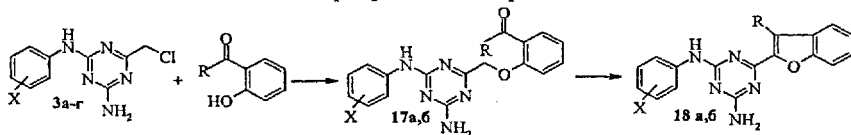
к соответствующим сложным эфирам 14. В ИК-спектре соединения 13 наблюдаются следующие полосы поглощения: 3370, 3100 см^{-1} (ν NH и NH_2); полоса при 3250 см^{-1} , исчезающая после ацилирования (соед.14), соответствует, очевидно, гидроксильной группе. А в соединениях типа 14 появляется полоса поглощения карбонильной группы 1720 см^{-1} , отсутствующая у соединений 13.

В качестве O-нуклеофилов в реакции с хлорметилтриазином 3 использовались 4-метоксифенол и 7-гидроксихинолин. Меньшая нуклеофильность кислорода по сравнению с азотом и серой требовала более жестких условий проведения реакции: нагревание в течение 2-3 часов при 70-80 $^{\circ}\text{C}$ в ДМСО с едким кали, или кипячение в диметилацетамиде с поташом. При этом выходы конечных продуктов 15, 16 не превышали 60-65 %.



15 Ar = 2,3- $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$; 16 Ar = Ph

Нами также было изучено алкилирование посредством хлорметилтриазинов 3 гидроксилсодержащих аренов, имеющих в орто-положении карбонильную группу: салицилового альдегида и о-гидроксиацетофенона. В этом случае, с учетом СН-кислотности метиленовой группы, связанной с триазиновым кольцом, можно было ожидать протекания дальнейшей реакции внутримолекулярной циклизации. Установлено, что при кипячении реагентов в диоксане в присутствии поташа в течение 4-6 ч были выделены только линейные продукты алкилирования 17,

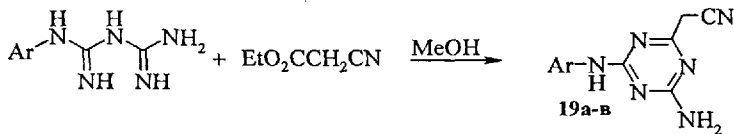


3 а X = H, б X = 4-Ме, в X = 2,4-ди-Ме, г X = 4-МеО; 17 а X = H, R = H,
б X = 4-МеО, R = Me; 18 а X = 4-Ме, R = Me; б X = 2,4-ди-Ме, R = H

тогда как при проведении реакции в кипящем безводном диметилацетамиде образующиеся вначале соединения 17 уже через 20-30 мин претерпевали внутримолекулярную циклизацию с образованием бензофуран-2-ил-1,3,5-триазинов 18.

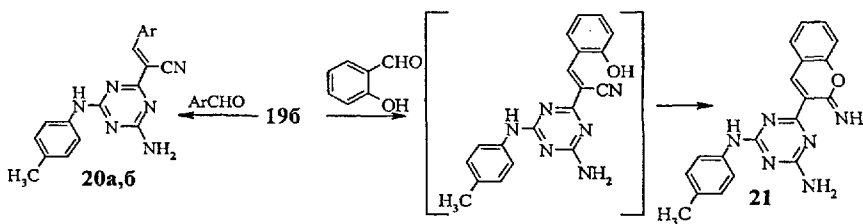
В спектрах ЯМР ^1H соединений 18 а,б отсутствуют синглеты протонов метиленовой группы, что однозначно свидетельствует о циклической структуре последних.

Помимо эфиров трифторуксусной и монохлоруксусной кислот, в нашей работе в роли одноатомного циклизующего агента был исследован циануксусный эфир.



19 a Ar = Ph, **6** 4-MePh, **в** 4-ClPh

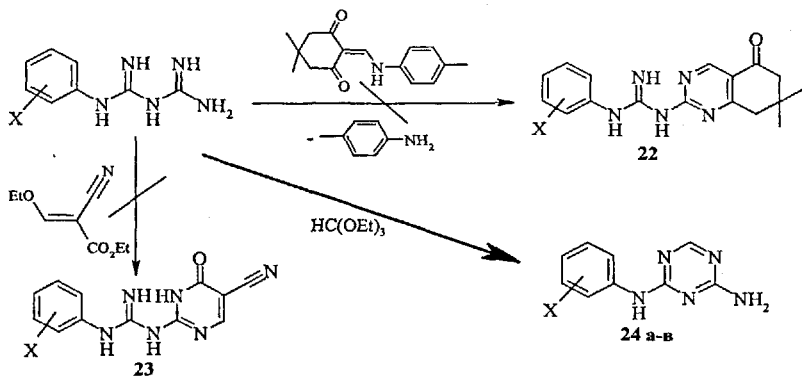
В образующихся (4-амино-6-ариламино-1,3,5-триазин-2-ил) ацетонитрилах **19** активность метиленовой группы повышается настолько, что они вступают в межмолекулярную конденсацию с альдегидами, причем реакция протекает на холоду с выходом 2-(4-амино-6-ариламино-1,3,5-триазин-2-ил)-3-фенил-2-пропеннитрилов **20**, близким к количественному.



20 a Ar = 4-EtPh, **6** 4-O₂NPh

При использовании салицилового альдегида в условиях основного катализа реакция не останавливается на стадии конденсации, происходит внутримолекулярная циклизация с образованием триазинилиминокумаринов **21**. Таким образом, триазинилацетонитрилы **19** могут служить исходными соединениями для получения новых структур указанного типа.

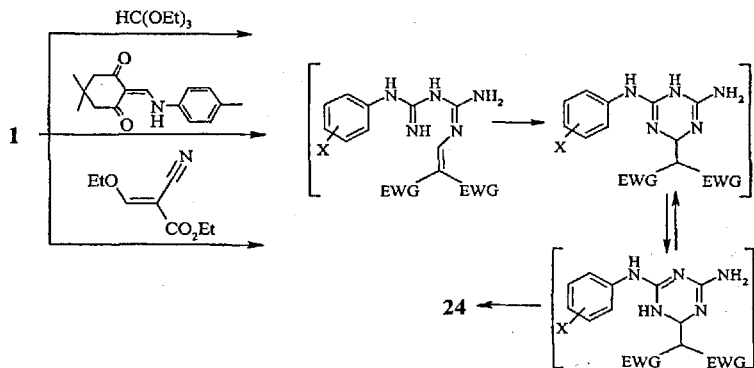
Неожиданным оказался результат взаимодействия арилбигуанидов **1** с 5,5-диметил-2-(4-толуидинометил)-1,3-циклогександионом и этоксиметиленцианоацетатом, который так же привел к образованию производных 4-амино-6-ариламино-1,3,5-триазина. 5,5-диметил-2-(4-толуидинометил)-1,3-циклогександион, который, как известно из литературы, взаимодействует с незамещенным гуанидином с образованием 2-амино-5-оксотетрагидрохиназолина, реагируя с арилбигуанидом, не привел к замещенному гуанидину **22**. Результатом взаимодействия этоксиметиленцианоацетата с арилбигуанидом так же не стал арилгетерилгуанидин **23**. В обоих указанных случаях вместо ожидаемых продуктов циклизации был получен 2-амино-4-ариламино-сим-триазин **24**. Этот же продукт образуется в результате циклизации бигуанида ортомуравьиным эфиром, однако в случае использования 5,5-диметил-2-(4-толуидинометил)-1,3-циклогександиона и этоксиметиленцианоацетата



24 а X = H, б X = 4-Me, в X = 4-MeO

реакция протекает значительно быстрее (20-40 мин кипячения в этаноле) и со значительно большим выходом (70-80%), чем при использовании непосредственно ортоэфира (8-10 часов, 20-30%). Таким образом, в данном случае толуидинометиленциклогександион и этоксиметиленцианоацетат являются эффективными синтонами ортоэфира. Интересно, что при добавлении в реакционную смесь арилбигуанида и ортоэфира небольших количеств димедона, заметно увеличивается скорость протекания реакции и выход продукта 24.

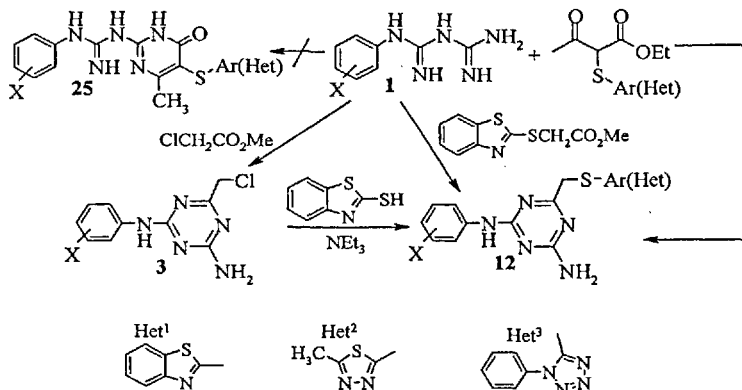
По-видимому, образование аминотриазина 24 в рассмотренных случаях может протекать по следующему механизму.



Образующийся на первой стадии интермедиат, представляющий собой продукт шивки бигуанида через метиновое звено с метиленактивным соединением (EWG- электроноакцепторные группы: -CO-, -CO₂Et, -CN), претерпевает внутримолекулярное присоединение по Михаэлю иминогруппы

к активированной двойной связи. В результате последующего сигматропного переноса протона происходит отщепление метиленактивного компонента и образование триазина **24**, стабилизированного за счет ароматизации.

Изучение взаимодействий производных ацетоуксусного эфира, содержащих во втором положении меркаптоарильный (меркаптогетерильный) заместитель: Ar = 4-MePh; Ht = Ht¹ - Ht³ с арилбигуанидами **1** также дало неожиданные результаты (исследование взаимодействий производных ацетоуксусного эфира с арилбигуанидами описано в части **2**). Предполагаемые продукты реакции - гуанидины **25** - не были получены. Вместо этого во всех случаях были выделены 2-амино-4-ариламино-6-арил(гетерил)тиометилен-1,3,5-триазины **12**. Эти же соединения синтезированы встречным путем из 2-амино-4-ариламино-6-хлорметил-1,3,5-триазинов **3** (их получение описано выше), и соответствующих арил(гетерил)меркаптанов в присутствии триэтиламина.

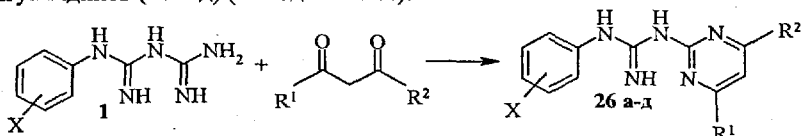


По-видимому, образование соединений **12** вместо ожидаемых N-(1,6-дигидропиримидин-6-он)-2-ил-N'-арилгуанидинов **25** можно объяснить расщеплением кетозфиров, дополнительно активированных наличием акцепторной тио-группы во 2-м положении, в растворе сильного основания, каковым является бигуанид, по кислотному типу, и циклизацией полученных производных арил(гетерил)меркаптоуксусной кислоты с бигуанидом. Для проверки этого предположения был проведен еще один встречный синтез соединения **12a** взаимодействием арилбигуанида **1** (Ar = 4-EtOPh) с метил-(1,3-бензотиазол-2-илсульфанил)-ацетатом.

2. Гетероциклические системы на основе продуктов циклизации арилбигуанидов по фрагменту N4-N5

В литературе содержатся лишь весьма отрывочные и разрозненные сведения по вопросу циклизации арилбигуанидов дикарбонильными соединениями. В настоящей работе подробно исследованы реакции

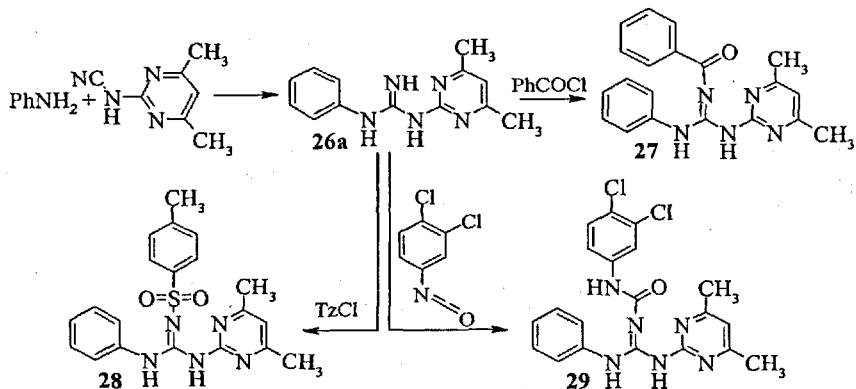
гетероциклизации арилбигуанидов 1, содержащих различные заместители в ароматическом кольце ($X = H, Alk, OAlk, Hlg, OPh, OCH_2CH_2O, EtOCO, NO_2, \alpha-$ и β -нафтил), с β -дикетонильными соединениями: дикетонами ($R^1, R^2 = Me; R^1 = Me, R^2 = CF_3; R^1 = CF_3, R^2 =$ тиофен-2-ил) и кетозфирами – производными ацетокусного эфира, замещенными во 2-м и/или 4-м положениях. Установлено, что реакция бигуанидов с β -дикетонами в кипящем метаноле протекает селективно по концевому амидиновому фрагменту N4-N5 и приводит к образованию N-(пиримидин-2-ил)-N'-арилбигуанидинов (26 а-д) (выход 40-70 %).



26 а $X = H, R^1 = R^2 = Me$; б $X = 4-EtO, R^1 = Me, R^2 = CF_3$; в $X = 4-PhO, R^1 = Me, R^2 = CF_3$; г $X = 4-MeO, R^1 = CF_3, R^2 =$ тиофен-2-ил; д $X = 3-CF_3, R^1 = R^2 = Me$

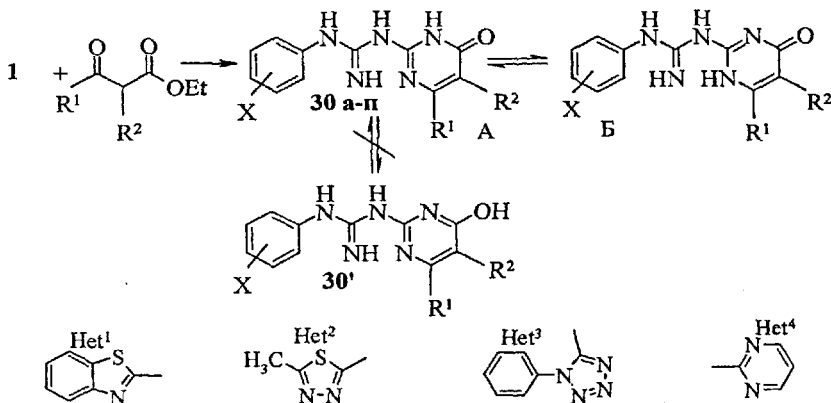
Бензоилацетон в указанных условиях с бигуанидами не взаимодействует, а в более жестких – многочасовое кипячение в бутаноле – дает трудноразделимую смесь неидентифицированных продуктов. Дибензоилметан в данную реакцию ввести не удалось. Уменьшение реакционной способности β -дикетонов в ряду $CF_3COCH_2COCH_3 \cong CH_3COCH_2COCH_3 > PhCOCH_2COCH_3 > PhCOCH_2COPh$, в реакции циклизации с арилбигуанидами может быть связано с увеличением содержания енольной формы соответствующего дикетона, дополнительно стабилизируемой сопряжением с бензольными кольцами.

Строение соединения 26а подтверждено встречным синтезом: присоединением анилина к 2-цианамино-4,6-диметилпиримидину в солянокислой среде.



Взаимодействие N,N' -дизамещенного гуанидина (26а) с электрофильными реагентами: бензильхлоридом, тозилхлоридом и 3,4-дихлорфенилизоцианатом идет по свободной, обладающей наибольшей нуклеофильностью, иминогруппе гуанидинового фрагмента и приводит, соответственно, к N -ацил- N' -(4,6-диметилпиримидин-2-ил)- N'' -фенилгуанидину (27), N -[(4,6-диметилпиримидин-2-иламино)-фениламинометилен]-4-толилсульфонамиду (28), 1-(3,4-дихлорфенил)-3-[(4,6-диметилпиримидин-2-иламино)-фениламинометилен]-мочевине (29).

Взаимодействие арилбигуанидов с β -кетозфирами протекает в метаноле уже при комнатной температуре и приводит к N -(1,6-дигидропиримидин-6-он)-2-ил- N' -арилгуанидинам (30а-о). Структура гетероциклического фрагмента в форме 6-гидроксипиримидина (30') может быть исключена благодаря наличию в спектре ЯМР 1H синглета олефинового протона ($R^2 = H$) у C^5 - пиримидинового кольца в области δ 5.5-6.2 м.д. Характерно, что этот сигнал отсутствует в спектрах соединений 26, имеющих ароматизированное кольцо, и в веществах 30, у которых водород у C^5 замещен другой группой, например, метильной в соединении 30е. Выбор между *o*-хиноидной (А) и *n*-хиноидной (Б) структурами на основе спектров ЯМР 1H затруднителен, однако, как показано в литературе в подробном исследовании амид-амидной $N^3-H \leftrightarrow N^1-H$ таутомерии пиримидин-4-онов, предпочтительной является структура (А).

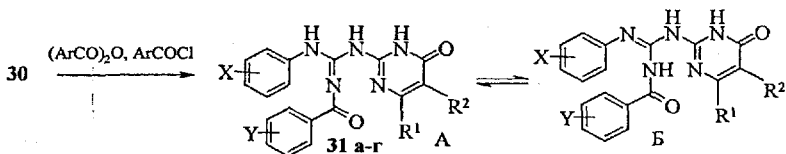


30 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{H}$ (а); $R^1 = \text{Pr}$, $R^2 = \text{H}$, $X = 3\text{-Me}$ (б); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $X = 4\text{-EtO}$ (в); $R^1 = \text{CH}_3\text{OCH}_2$, $R^2 = \text{H}$, $X = 4\text{-MeO}$ (г); $R^1 = \text{CH}_3\text{OCOCH}_2$, $R^2 = \text{H}$, $X = 2\text{-MeO}$ (д); $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $X = 4\text{-MeO}$ (е); $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_4$, $X = 3\text{-Me}$ (ж); $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_3$, $X = 4\text{-MeO}$ (з); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{PhCH}_2$, $X = (2\text{-Me}, 3\text{-Cl})$ (и); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$, $X = 4\text{-EtO}$ (к); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{SCH}_2$, $R^2 = \text{H}$, $X = 4\text{-PhO}$ (л); $R^1 = \text{Het}^1\text{SCH}_2$, $R^2 = \text{H}$, $X = \text{H}$ (м); $R^1 = \text{Het}^2\text{SCH}_2$, $R^2 = \text{H}$, $X = 3\text{-Cl}$ (н); $R^1 = \text{Het}^3\text{SCH}_2$, $R^2 = \text{H}$, $X = 4\text{-EtO}$ (о); $R^1 = \text{Het}^4\text{SCH}_2$, $R^2 = \text{H}$, $X = 4\text{-F}$ (п)

В ИК-спектре соединения **30a** наблюдаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям иминогрупп (3300 см^{-1}), полосу при 3080 см^{-1} можно отнести к валентным колебаниям амидной группы («амид II»), что находится в соответствии с предполагаемой структурой, полоса поглощения карбонильной группы при 1660 см^{-1} соответствует полосе «амид I». Наблюдаются также полосы деформационных колебаний иминогрупп, перекрывающиеся с полосами ароматического кольца (область $1640\text{-}1450 \text{ см}^{-1}$).

Использование коммерчески доступного 4-хлорацетоуксусного эфира позволяет существенно расширить синтетические возможности данной реакции. Замещением хлора при взаимодействии последнего с подходящими нуклеофилами, в частности, арил- и гетерилмеркаптанами ($\text{Het}^1\text{SH} - \text{Het}^4\text{SH}$), получены соответствующие производные ацетоуксусного эфира, которые были также успешно введены в реакцию гетероциклизации с арилбигуанидами с образованием соединений **30 л-п**.

Гуанидины **30** гладко ацилируются по свободной иминогруппе ангидридами или хлорангидридами кислот (в последнем случае в присутствии акцептора – пиридина) в безводном диметилацетамиде с образованием N-(1,6-дигидропиримидин-6-он)-2-ил-N'-арил-N''-ацилгуанидинов **31**. Уширенный синглет с $\delta 11.0\text{-}11.3$ м.д. относится к группе N¹-H пиримидинового кольца.

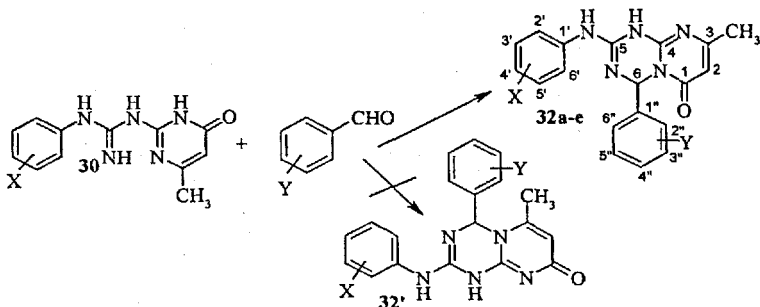


31 а X = 3,4-OCH₂CH₂O, Y = R₂ = H, R₁ = n-C₃H₇; **б** X = 3-Cl, Y = R₂ = H, R₁ = Het²SCH₂; в X = 3-Cl, Y = 4-Me, R₂ = H, R₁ = CH₃OCH₂; г X = 2,4-ди-Me, Y = 4-MeO, R₂ = H, R₁+R₂ = (CH₂)₄

Положение этого сигнала после ацилирования гуанидинов **30** остаётся неизменным. В то же время характер сигналов, соответствующих протонам гуанидинового фрагмента, меняется: вместо уширенного сигнала, соответствующего протонам двух NH-групп появляется синглет одного протона в области $\delta 14.1\text{-}14.3$ м.д., а синглет третьего протона смещается на $\delta 3$ м.д. в область слабого поля. Возможно, это связано с существованием соединений **31** в таутомерной форме Б.

3. Гетероциклические системы на основе продуктов циклизации арилбигуанидов по фрагменту N2-N4 и N4-N5

Циклизация N-арилбигуанидов **1** по фрагментам N2-N4 и N4-N5 была осуществлена нами при изучении взаимодействия между описанными ранее арилпиримидилгуанидинами **30** и арилальдегидами. В арилпиримидилгуанидинах **30** «гуанидиновый» фрагмент скрыт в цикле, что позволяет осуществить селективную циклизацию по N2-N4-бинуклеофильному «бигуанидному» фрагменту. Реакцию проводили при длительном (15-25 часов, в зависимости от строения исходных веществ) кипячении в диметилформамиде. Так как исходные арилпиримидилгуанидины **30** могут существовать в двух таутомерных формах, полученным продуктам циклизации можно приписать структуры 2-ариламино-4-арил-8-метил-1,4-дигидро-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов **32** или 2-ариламино-4-арил-6-метил-1,4-дигидро-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-8-онов **32'**.



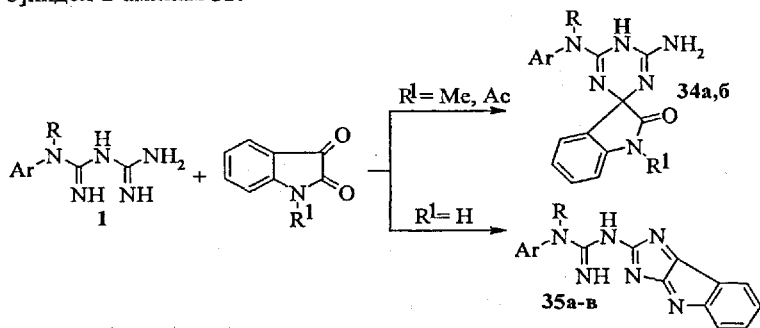
32 а X=4-Me, Y=H, б X=4-Me, Y=4-Cl, в X=4-Me, Y=3-MeO, г X=2,3-Me, Y=H, д X=2,3-Me, Y=4-Et, е X=2,3-Me, Y=3-MeO

Как описано ранее, предпочтительной структурой исходных соединений является *o*-хиноидная форма **30**, и поэтому наиболее вероятной представляется структура **32**. Этот факт подтверждает анализ спектров двумерной ЯМР. Так, в спектре НМВС соединения **32б** наблюдается кросс-пик между протоном метинового углеродного атома 6 в триазиновом цикле и карбонильным углеродом 1 в пиримидиновом ядре. В структуре **32'** такой пик не может проявиться вследствие пространственной удаленности указанных групп. Подобное протекание реакции может служить дополнительным подтверждением существования соединений **30** в виде оксо-пиримидинов с *o*-хиноидной структурой.

Нами также было проведено подробное исследование продуктов взаимодействия бигуанидов **1** с еще одним классом дикарбонильных соединений - изатинами. Описанные в литературе исследования его реакций с аза-бинуклеофилами (мочевина, семикарбазид, тиосемикарбазид) показали,

что первой вступает в реакцию более активная β -карбонильная группа, но возможна и дальнейшая циклизация получаемых продуктов за счет α -карбонильной группы. В литературе указывается, что *N*-метилизатин вступает в циклизацию с арилбигуанидами, образуя спироконденсированные системы вида **34**, однако с самим изатином продукты циклизации не выделены. В настоящей работе изучены реакции арилбигуанидов с изатином и его *N*-производными; показано, что тот или иной путь циклизации определяется наличием или отсутствием заместителя у атома азота в молекуле изатина, а так же строением молекулы бигуанида. Так при взаимодействии арилбигуанидов **1** с изатинами, в молекулах которых у атома азота нет ни одного протона, циклизация идет по фрагменту N_2-N_4 молекулы арилбигуанида с образованием спиротриазинов **34**. Таким образом, *N*-замещенные изатины для арилбигуанидов являются одноатомными циклизующими агентами, причем циклизация идет за счет наиболее реакционно способного β -карбонила. Реакцию проводили в кипящем изопропиловом спирте в течение 2-3 часов.

При введении в эту реакцию незамещенного изатина, имеющего протон у атома азота, была выделена трудноразделимая смесь продуктов. При использовании же бигуанидов, в молекулах которых у N^1 имеется два заместителя, удалось выделить индивидуальные продукты. По аналогии с предыдущей реакцией предполагалось взаимодействие по центральной N_2-N_4 части с образованием продуктов **34**, однако реакция пошла по концевому N_4-N_5 фрагменту, приводя к N_2 -имино(диалкиламино)метилимидазо[4,5-*b*]индол-2-аминам **35**.



34 a $\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$; **6** $\text{Ar} = 2\text{-MeOPh}$, $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Ac}$; **35 a** $\text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{R} = \text{Et}$; **б** $\text{Ar} = \text{R} = \text{Ph}$; **в** $\text{Ar} + \text{R} = \text{индолил}$

Очевидно, что такое направление реакции гетероциклизации связано с тем, что для *N*-незамещенных изатинов возможна лактим-лактамная таутомерия и они могут участвовать в реакциях циклизации как α -дикарбонильные соединения.

4. Результаты виртуального скрининга *in silico*

В целях поиска возможностей практического использования полученных соединений осуществлен их виртуальный скрининг с помощью программы PASS, разработанной в ИБМХ РАМН (г. Москва <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/>). Компьютерное прогнозирование было осуществлено для 42-х полученных соединений. Из 1033 видов биологической активности, прогнозируемых в настоящее время программой PASS, 15 предсказаны с вероятностью, превосходящей 70%. Из прогноза следует, что исследуемые соединения с высокой вероятностью могут являться антагонистами лейкотриенов С, агонистами имидазолиновых II рецепторов, проявлять ноотропную, антипротозойную, антигельминтную, антисекреторную и другие виды биологической активности. Побочные и токсические эффекты, предсказываемые наиболее часто для некоторых веществ данного ряда, включают канцерогенность, мутагенность, раздражающее действие, гематотоксичность и т. д.

ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное исследование по разработке методов направленного синтеза новых линейно связанных и конденсированных полигетероциклических систем на основе арилбигуанидов.
2. Установлено, что взаимодействие арилбигуанидов с β -дикарбонильными соединениями (дикетонами и производными ацетоуксусного эфира) идет по концевому фрагменту N4-N5; с 5,5-диметил-2-(4-толуидинометил)-1,3-циклогександионом и этоксиметиленицианоацетатом - по центральному фрагменту N2-N4; с производными изатина, в зависимости от строения молекулы реагента, реакция может идти либо по фрагменту N4-N5 либо по фрагменту N2-N4
3. На основании алкилирования 2-амино-4-ариламино-6-хлорметил-1,3,5-триазины салицилового альдегида или *o*-гидроксиацетофенона с последующей внутримолекулярной конденсацией найдены подходы к синтезу неизвестных ранее 2-амино-4-ариламино-6-бензо[b]фуран-2-ил-1,3,5-триазинов.
4. Найдены удобные методы получения сложных линейно связанных гетероциклических систем при исследовании синтетических возможностей хлорметильных производных сим-триазинов (синтезированных на основе бигуанидов) в реакциях с широким спектром N,O,S-нуклеофилов.
5. Разработаны новые препаративные методы синтеза неизвестных ранее 2-ариламино-8-метил-4-арил-1,4-дигидро-6*H*-пиримидо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-6-онов на основе циклизации N-(1,6-дигидропиримидин-6-он)-2-ил-N'-арилгуанидинов с арильальдегидами.
6. На основе виртуального скрининга *in silico* (программа PASS) полученных соединений выявлены структуры с высокой степенью вероятности проявления различных видов биологической активности.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Либерман М.М. Арилбигуаниды в синтезе линейных триазинсодержащих гетероциклических систем / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, М.М. Либерман, А.С. Соловьев // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2003. - Т. 46, вып. 5. - С. 108-111.
2. Либерман М.М. Арилбигуаниды в синтезе триазинсодержащих гетероциклов / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, М.М. Либерман, А.С. Соловьев // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. - 2003. - № 1. - С. 16-17.
3. Либерман М.М. N-Гетарил-N'-арилгуанидины: синтез и превращения / М.М. Либерман, Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, А.С. Шестаков // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. IV Всерос. конф. молодых ученых. – Саратов, 2003. – С. 84.
4. Либерман М.М. Взаимодействие 2-амино-4-ариламино-6-хлорметил-сим-триазинов с S,O-нуклеофилами / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, М.М. Либерман, А.С. Соловьев // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2003. - Т. 46, вып. 6. - С. 15-18.
5. Либерман М.М. Неожиданные циклизации в ряду арилбигуанидов / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, М.М. Либерман, Ю.А. Ковыгин // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. - 2004. - № 2. - С. 38-40.
6. Либерман М.М. Синтез 2-амино-4-ариламино-6-бензо[b]фуран-2-ил-1,3,5-триазинов / Х.С. Шихалиев, М.М. Либерман, Д.В. Крыльский // Изв. АН, Сер. Химическая. – 2004. - Т. 53, № 12. - С. 2758-2759.
7. Либерман М.М. Арилбигуаниды в реакциях гетероциклизации / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, А.С. Шестаков, М.М. Либерман // Журнал общей химии. - 2005. - Т. 75, вып. 2. - С. 331-339.
8. Либерман М.М. Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе взаимодействия арилбигуанидов с изатинами / М.М. Либерман, Д.В. Крыльский, С.М. Медведева, Х.С. Шихалиев // Тезисы международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвящ. 90-летию проф. А.Н. Коста, 17-21 окт. 2005 г. – М., 2005. – С. 224:

Подписано в печать 19.09.2006. Формат 60x84/16. Усл. п. л. 1,25. Тираж 100. Заказ 704.

Издательско-полиграфический центр

Воронежского государственного университета.

394000, г. Воронеж, Университетская площадь, 1, ком.43, тел.208-853.

Отпечатано в лаборатории оперативной печати ИПЦ ВГУ.

