

На правах рукописи



Гусакова Надежда Владимировна

4,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН-2-ИЛЦИАНАМИД И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ
В РЕАКЦИЯХ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ

02 00 03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

Воронеж 2007



Работа выполнена в Воронежском государственном университете

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Шихалиев Хидмет Сафарович

Официальные оппоненты доктор химических наук, профессор
Зык Николай Васильевич

доктор химических наук, профессор
Егорова Алевтина Юрьевна

Ведущая организация РУДН им Патриса Лумумбы

Защита состоится 29 мая 2007 года в 14 00 часов на заседании диссертационного совета Д 212 038 19 в Воронежском государственном университете по адресу 394006, г Воронеж, Университетская пл 1, ауд 349

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета

Автореферат разослан « 27 » апреля 2007 года

Ученый секретарь диссертационного совета *Семенова Г В* — Семенова Г В

Актуальность темы В настоящее время химия гетероциклических соединений является одной из интенсивно развивающихся областей органической химии. Лидирующее место занимают азотсодержащие гетероциклические соединения благодаря широкому синтетическим возможностям и наличию среди них большого числа физиологически активных веществ. Поиск легкодоступных субстратов, на основе которых возможен синтез новых гетероциклических ансамблей, создает конструктивную базу для направленного поиска биологически активных соединений, в том числе и новых эффективных лекарственных средств. В этом плане перспективны гетарилцианамиды, содержащие реакционноспособные амино- и цианогруппы, так как взаимодействия их с различными электрофильными и нуклеофильными реагентами приводят к новым линейно связанным и конденсированным гетероциклическим системам, содержащим пиримидиновый, триазольный, имидазольный, тиазольный и др. фрагменты. Таким образом, выраженная биологическая активность и потенциальные возможности использования гетарилцианамидов, в общем, и 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида, в частности, в построении азотсодержащих гетероциклических систем определяют актуальность данного исследования.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного 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 методов синтеза новых линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида, N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-N'-аритгуанидинов, 4,6-диметилпиримидин-2-иламиноамидоксима, 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразина, а также в исследовании закономерностей протекания реакций, изучении строения и направлений возможного практического применения полученных соединений.

Научная новизна Систематически исследовано взаимодействие 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида с различными аминами. Установлено, что в случае ароматических аминов необходим общий кислотный катализ, а с алифатическими первичными и вторичными аминами реакция протекает с большими выходами в отсутствие HCl.

Разработаны общие подходы к синтезу новых аннелированных гетероциклических систем на основе взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида и гетерофункциональных реагентов, содержащих пиримидиновый цикл и фрагменты 5R-1H-бензо[d]имидазола, тетрагидро-1H-2-имидазола, 1,3-добензилтетрагидро-1H-2-имидазола, пергидробензо[d]имидазола, 1H-2-перимидина, 8-метил[1,3]диоксо[4,5-g]-хиназолина, 6-хлор-4-фенил-2-хиназолинамина, 3,4-дигидро-4-хиназолинона, 2,4-хиназолиндиамина, 4H-бензо[e][1,3]тиазин-4-она, бензо[d]тиазола, 4,5-дигидротиазола.

Впервые получена новая конденсированная гетероциклическая система - 6-(4,6-диметил-2-пиримидиниламино)-1,3,4,8,9,9а-гексагидро-2Н-пиразино[1,2-с]-пиримидин-1,8-диона на основе взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида и 2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетата

Систематически исследовано взаимодействие 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида с различными гидразидами кислот, приводящее к образованию N2-(5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-4,6-диметил-2-пиримидинаминов

Установлено, что взаимодействие N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-N'-арилгуанидинов с бромуксусным эфиром приводит к 1-Ar-2-(4,6-диметилпиримидин-2-иламино)-4,5-дигидро-1H-5-имидазолонам, с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты – к метил-{2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-5-оксо-3-(3-Ar)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-илиден}этанатам, с малеиновым ангидридом – к 2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-4-оксо-1-(3-Ar)-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-илуксусным кислотам

Найдено, что 4,6-диметилпиримидин-2-иламиноамидоксим в некоторых реакциях подвергается внутримолекулярной дегидратации с образованием 1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидина

Практическая значимость работы. Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения новых производных N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-N'-R-гуанидинов, 2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)аминотриазолов 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 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида, N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-N'-арилгуанидинов, 4,6-диметилпиримидин-2-иламиноамидоксима, 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразина

Апробация работы Основные результаты работы докладывались на VII и IX научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2004, Звенигород, 2006), XI и XII Всероссийских конференциях по проблемам математики, информатики, физики и химии (Москва, 2004, Москва, 2006), Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения проф А Н Коста (Москва, 2005), 6-ой Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки» (Самара, 2005), 3-ей Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» (Черноголовка, 2006)

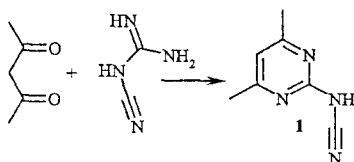
Публикации По теме диссертации опубликовано 17 работ 7 статей, из них 6 в журналах, включенных в список ВАК, 10 тезисов докладов конференций различных уровней

Объем и структура работы. Диссертация, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 117 наименований, изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из 3 глав, содержит 41 таблицу

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Свойства гетарилцианамидов достаточно широко изучены. Однако и в последние годы интерес исследователей к данному классу соединений не утрачен. Большое внимание при этом уделяется синтезу новых гетероциклических систем с потенциальной биологической активностью. В связи с этим целью данной работы является разработка и изучение методов синтеза новых гетероциклических соединений с конденсированными и линейно связанными циклами на основе 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида и его производных. 4,6-Диметилпиримидин-2-илцианамид **1** был выбран нами в качестве модельного гетарилцианамида, на примере которого были изучены реакции, применимые и для других соединений данного класса. Выбор данного субстрата объясняется его доступностью и простотой получения.

Синтез 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** осуществляли по известной методике из ацетилацетона и дициандиамида



1. Реакции присоединения по цианогруппе

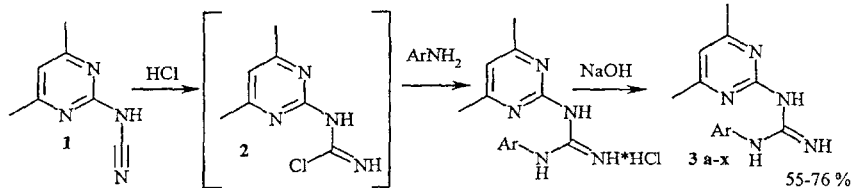
Вследствие ненасыщенного характера связи $C\equiv N$ в цианогруппе цианамидов наиболее типичными для этого класса соединений являются реакции присоединения. Из-за различия в электроотрицательности атомов азота и углерода электронная плотность на атоме азота в цианогруппе выше, чем на атоме углерода, поэтому реакции присоединения протекают как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами.

1.1. Синтез гуанидинов взаимодействием 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида с аминами

Одним из наиболее удобных способов получения N,N' -дизамещенных гуанидинов является взаимодействие цианамидов с аминами. Нами были исследованы реакции 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** с широким спектром аминов. Полученные дизамещенные гуанидины использовались в синтезе новых гетероциклических систем.

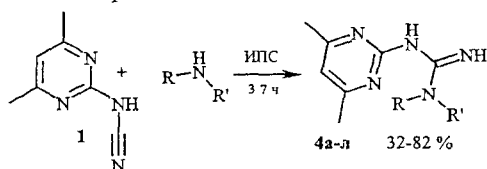
При взаимодействии с цианамидами амины обычно используются в виде гидрохлоридов, HCl играет роль общего кислотного катализатора. Механизм катализа заключается, по-видимому, в образовании промежуточных реакционноспособных иминохлоридов **2**.

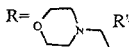

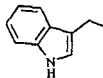
По усовершенствованной методике в реакционную смесь, содержащую цианамид и ароматический амин в изопропиловом спирте, вводится эквимолярное количество кислоты. Реакция протекает гладко, время реакции уменьшается, а выход гуанидинов **3 а-х** не изменяется



Ar = C₆H₅(а), 2-СН₃-С₆H₄(б), 3-СН₃-С₆H₄(в), 3,4-диСН₃О-С₆H₃(г), 4-С₂H₅О-С₆H₄(д), 4-С₂H₅-С₆H₄(е), 3-СН₃-С₆H₄(ж), 4-С₆H₂-С₆H₄(з), 4-С₄H₉-С₆H₄(и), 2-СН₃О-С₆H₄(к), 4-СН₃О-С₆H₄(л), 3-СН₃-С₆H₄(м), 4-СН₃-С₆H₄(н), 3,4-диСН₃О-С₆H₃(о), 2-С₂H₅О-С₆H₄(п), 4-СН₃О-С₆H₄(р), 2-Вr-С₆H₄(с), 2,5-диСН₃О-С₆H₃(т), 4-СН₃-С₆H₄(у), 3-СН₃-С₆H₄(ф), 2,4-диСН₃-С₆H₃(х)

При введении в данную реакцию алифатических аминов возникают трудности. Такие амины являются достаточно сильными основаниями и образуют в реакционной среде неактивные гидрохлориды. Нами установлено, что в данном случае реакция протекает в отсутствие кислоты. Для построения линейно связанных гетероциклических систем данная реакция была изучена с такими аминами, как морфолин, пиперидины, пиперазины, триптамины, изохинолин и др. Установлено, что оптимальными условиями проведения процесса является кипячение реагентов в изопропиловом спирте в течение 3-7 часов.

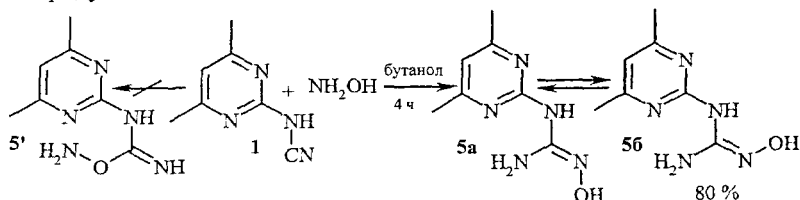


R+R'=пиперидин(а), R+R'=2-метилпиперидин(б), R+R'=4-бензилпиперидин(в), R+R''=морфолин(г), R=3,4-диСН₃О-С₆H₃СН₂, R'=H(д), R=4-СН₃-С₆H₄СН₂, R'=H(е),
 R=  R'=H(ж), R=  R'=H(з) R=  R'=H(и),
 R+R'=изотетрагидрохинолин(к)
 R+R'=4-метоксифенилпиперазин(л)

1.2. Взаимодействие 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамид **1** с гидроксимном и гидразином

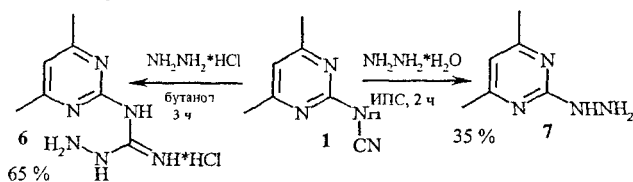
Для проведения реакций гетероциклизации через вторичную функционализацию нами были получены 4,6-диметилпиримидин-2-иламиноамидоксим **5** и 4, диметилпиримидин-2-илгидразин **7**

В общем случае результатом взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** с гидроксиланом, может быть как 4,6-диметилпиримидин-2-иламиноамидоксим **5**, так и О-аминокарбамид **5'**, образующийся в результате присоединения гидроксильной группы гидроксилана к нитрильной цианамида. Использование солевой формы гидроксилана направляет реакцию в сторону образования продукта **5**



Изучая спектр ЯМР ^1H 4,6-диметилпиримидин-2-иламиноамидоксида **5**, можно сделать вывод о существовании его в растворе диметилсульфоксида в виде смеси E,Z-изомеров **5a** и **5b**, об этом свидетельствует расщепление сигналов метильных групп в обл 2,4-2,6 м д и СН-протона пиримидинового цикла в обл 7,5-7,8 м д, а также NH-протонов в обл 8,5 и 8,8 м д

Ранее было описано взаимодействие 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** с фенилгидразином. Без использования катализатора такая реакция приводит к образованию амидразона. При распространении данной реакции на гидразингидрат вместо ожидаемого 4,6-диметилпиримидин-2-иламидразона **6** нами был получен 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразин **7**. То есть при кипячении 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** с гидразингидратом в изопропиловом спирте, протекает реакция замещения цианамидного фрагмента на гидразиновый. При использовании общего кислотного катализа удается синтезировать соединение **6**. Реакцию проводили при кипячении 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** и гидрхлорида гидразина в бутаноле в течение 3-х часов

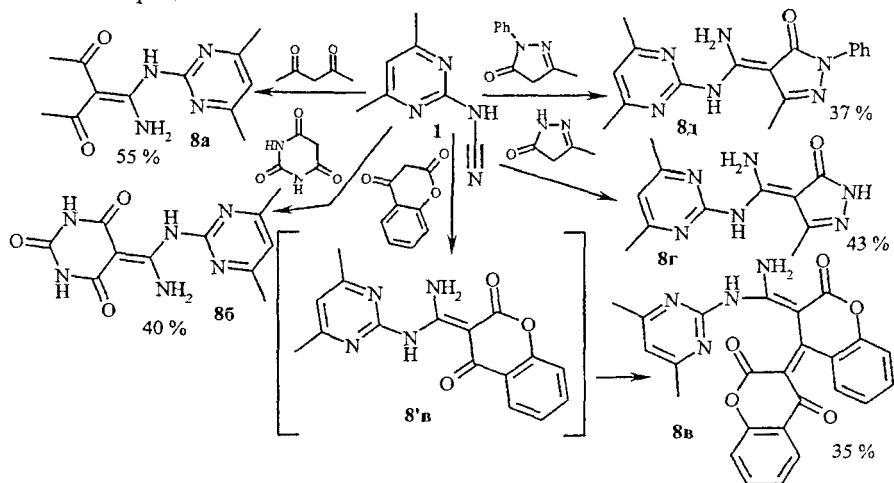


1.3. Взаимодействие 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** с C-нуклеофилами

Ранее сообщалось об успешном проведении каталитической реакции между 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамидом **1** и ацетилацетоном, а также циклическими 1,3-дикетонами. При этом в качестве катализатора использовался ацетилацетонат никеля, а в качестве растворителя – бензол. С целью оптимизации про-

процесса взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** с циклическими метиленактивными соединениями нами на примере вышеуказанной реакции изучено влияние растворителей на время реакции и выход целевого кетенаминаля **8a**. Кроме предложенного ранее бензола, были использованы следующие апротонные растворители: толуол, тетрагидрофуран, диоксан, диметилформамид.

Установлено, что наименьшее время реакции и максимальный выход целевого продукта достигается при использовании в качестве растворителя наиболее полярного и высококипящего диметилформаида. Именно диметилформамид был далее использован в качестве растворителя в процессах взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** с циклическими метиленактивными соединениями в присутствии каталитических количеств ацетилацетоната никеля. В качестве циклических метиленактивных соединений были выбраны доступные 5-метилпиразолон-3, 5-метил-1-фенилпиразолон-3, барбитуровая кислота и 4-гидроксикумарин, существующий преимущественно в кетонной таутомерной форме. На основе вышеуказанных субстратов были получены новые линейно связанные гетероциклические системы.



При использовании в качестве циклического метиленактивного соединения 4-гидроксикумарина вместо ожидаемого N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)диаминометиленхрома **8'в** нами неожиданно выделен аддукт **8в**, являющийся продуктом конденсации диаминометиленхрома **8'в** еще с одной молекулой 4-гидроксикумарина.

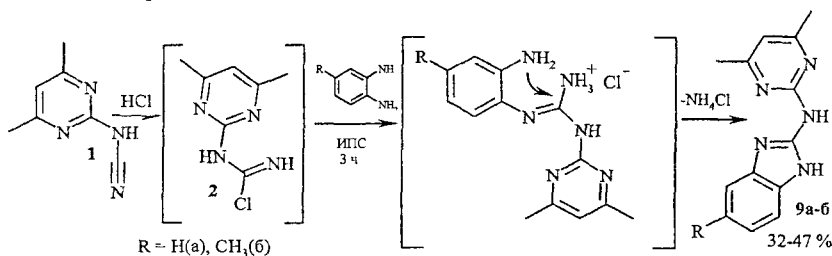
2. Реакции гетероциклизации с участием цианогруппы

Ранее были описаны реакции присоединения с участием нитрильной группы цианамида фрагмента. Однако если в составе реагента, атакующего цианамид,

содержится два реакционных центра, то возможно протекание дальнейших реакций гетероциклизации с образованием гетероциклических систем линейно связанных с пиримидиновым циклом

2.1 Взаимодействие с N,N-бинуклеофилами

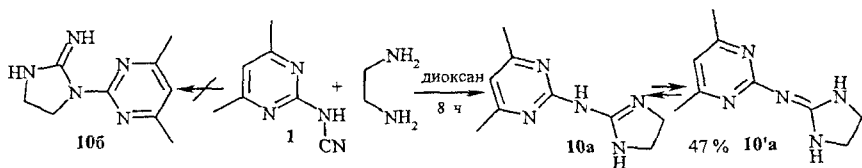
Одним из наиболее распространенных N, N-бинуклеофилов, используемых в синтезе гетероциклических соединений, является *o*-фенилендиамин. Нами установлено, что в отсутствие HCl реакция *o*-фенилендиамина с 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамидом **1** практически не протекает. При кипячении в изопропиловом спирте с эквимолярным количеством HCl в течение 3 ч образуются производные 2-аминобензимидазола **9a-б**. По-видимому, использование соляной кислоты позволяет повысить электрофильность цианамида **1** превращением его в хлороформамидин. В этом случае становится возможным взаимодействие с ароматической аминогруппой в составе *o*-фенилендиамина. Образующийся на первой стадии гуанидин подвергается внутримолекулярной атаке с отщеплением молекулы аммиака и образованием бензимидазола.



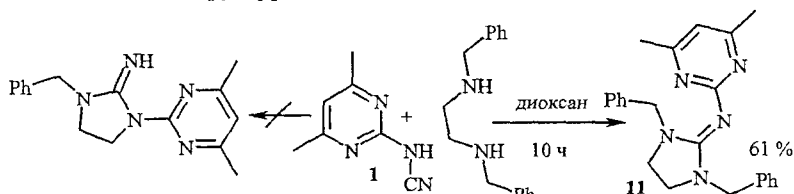
Другим удобным N, N-бинуклеофилом является этилендиамин. Ранее получены производные имидазола в реакциях этилендиамина с диметилцианамидом, фенилцианамидом и триазинилцианамидами. Структура полученных производных 2-аминоимидазола может, согласно литературным данным, отличаться положением заместителя. При исследовании взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1** и этилендиамина нами установлено, что при кипячении в диоксане образуется соединение, которому следует приписать структуру **10a**. В пользу этого говорят следующие факты. Во-первых, в спектре ЯМР ¹H полученного соединения наблюдаются два синглета в области 8,3 м д и 3,52 м д, соответствующие протонам -NH- и -CH₂- имидазольного фрагмента. Отсутствие расщепления сигналов свидетельствует о полной магнитной эквивалентности упомянутых групп, что возможно только для структуры **10a**, причем в виде полностью симметричной таутомерной формы **10'a**.

Во-вторых, в масс-спектре полученного соединения наблюдаются сигналы, соответствующие фрагментам с массами 123 и 67. Такие фрагменты мо-

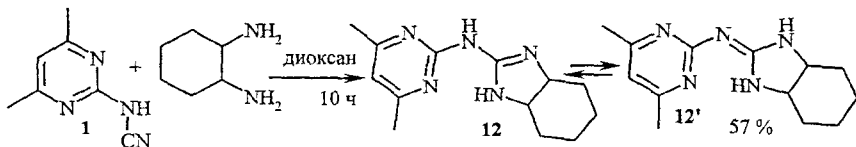
гут образоваться в результате распада по связи между С-2 углеродом и экзоциклическим атомом азота. Для соединения **10 б** такая фрагментация невозможна



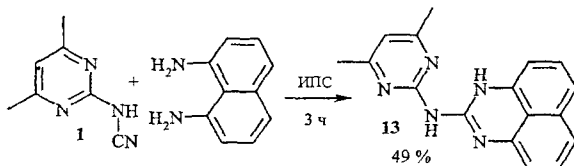
Наконец, с аналогом этилендиаминна *N, N'*-дипенилэтилендиамином, при кипячении в течении 8 часов в диоксане было получено соединение, в ЯМР ^1H спектре которого присутствуют сигналы десяти ароматических протонов в области 7,21-7,38 м д и синглет двух CH_2 -групп бензильного фрагмента при 3,3 м д, что возможно только для структуры **11**



В аналогичных условиях в реакцию с цианамидом **1** вступает и алициклический аналог этилендиаминна – *транс*-циклогександиамин. Как и в случае с этилендиамином, согласно данным ЯМР ^1H спектроскопии, полученные соединения существуют преимущественно в виде таутомера **12'**



Если в реакциях цианамидов с 1,2 *N, N*-бинуклеофилами образуются производные имидазола, то с 1,3 *N, N*-бинуклеофилами можно ожидать образования производных пиримидина. Действительно, нами установлено, что 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамид **1** с нафтален-1,8-диамином реагирует с образованием производного (1*H*-пиримидин-2-ил)-амина **13**

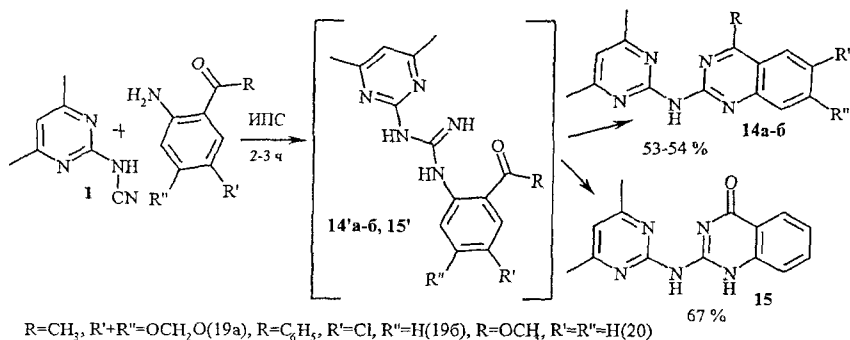


2.2 Реакции с гетерофункциональными реагентами

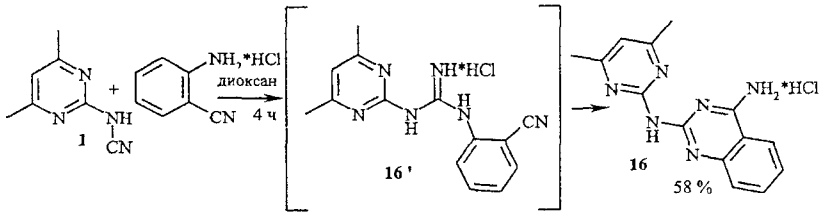
Ненасыщенность связи $C\equiv N$ и ее биполярный характер позволяют цианамидам участвовать в реакциях гетероциклизации с различными соединениями, содержащими одновременно электрофильный и нуклеофильный реакционные центры. Нами были исследованы некоторые превращения такого рода. В результате этих процессов был получен ряд гетероциклических систем линейно связанных с пиридиновым циклом исходного цианамида.

2.2.1 Гетероциклизации с образованием производных хиназолина и тетрагидропиридинна

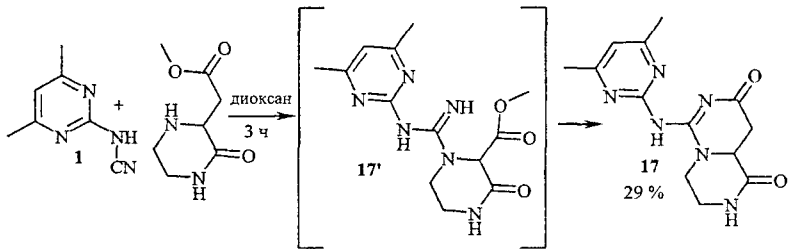
Циклизация 4,6-диметилпиридин-2-илцианамида **1** с метилантранилатом и 2-аминофенонами протекает, по-видимому, в две стадии, первой из которых является образование гуанидинов **14'**-**15'**. На второй стадии происходит образование соответственно хиназолинона **15** и хиназолинов **14а-б**. Ранее нами было показано, что цианамид **1** с ароматическими аминами реагирует только в присутствии HCl , поэтому в данном случае реакции проводили в условиях общего кислотного катализа при кипячении в изопропиловом спирте в течение 2-3 часов с эквимолярным количеством соляной кислоты.



Попытка получить данным способом производное 2,4-диаминохиназолина из 2-аминобензонитрила и 4,6-диметилпиридин-2-илцианамида **1** привела к производному 2-амино-3,4-дигидро-4-хиназолинона **15**. Это можно объяснить гидролизом нитрильной группы бензонитрила в присутствии воды в кислой среде. Таким образом, в данном случае использование водного раствора не допустимо. Введение в реакцию гидрохлорида 2-аминобензонитрила в сухом диоксане позволило получить гидрохлорид (4,6-диметилпиридин-2-иламино)-4-аминохиназолина **16**.

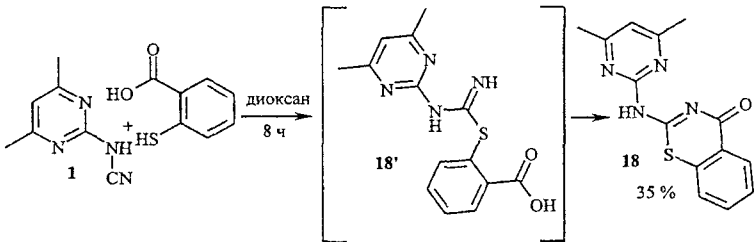


Удобным и доступным β-аминоэфиром для построения тетрагидропиримидинового цикла является 2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетат. Его циклизация с 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамидом 1 протекает гладко в отсутствие катализатора при нагревании в диоксане в течение 3 часов.



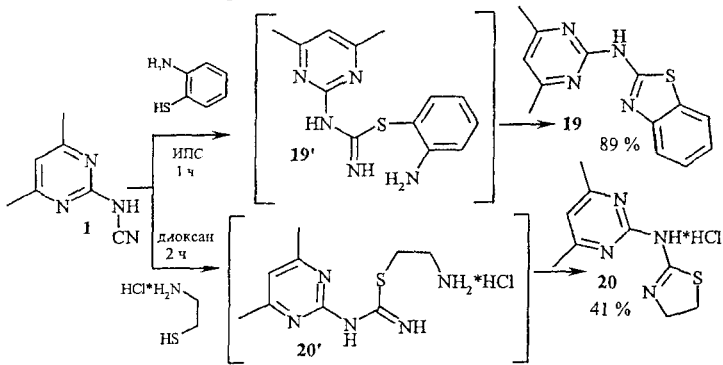
2.2.2 Гетероциклизации с образованием бензтиазина, бензтиазола и тиазола

Нами найдено, что взаимодействие тиосалициловой кислоты с цианамидом 1 приводит к образованию промежуточного тиокарбамидного производного 18', которое претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием бензтиазинона 18. Реакция протекает при кипячении в диоксане в течение 5 часов.



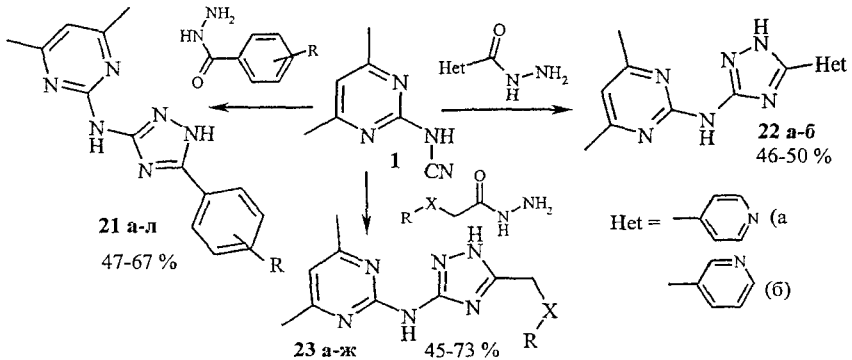
Тиазольный гетероцикл может быть сформирован на основе бинуклеофильной N-C-C-S системы, характерной для орто-аминотиофенола и цистеина, в качестве электрофильного одноуглеродного фрагмента может быть использован 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамид. Было обнаружено, что использование со-

ляной кислоты в качестве общего кислотного катализатора позволяет сократить время реакции и избежать образования побочных продуктов



2.2.3 Гетероциклизации с образованием аминотриазолов

Ранее сообщалось о получении триазола **21a** кипячением цианамида **1** и бензилгидразида в течение 48 часов в смеси глим-Н₂O (1:1). Выход целевого продукта при этом составил 18%. Нами изучена эта реакция гетероциклизации в различных условиях и установлено, что наилучшими условиями являются нагревание реагентов в ДМФА при 80°C в течение 3-4 часов. Выходы триазолов **21a-л** в этих условиях достигают 45-65%. Таким образом, использование ДМФА представляется предпочтительным.

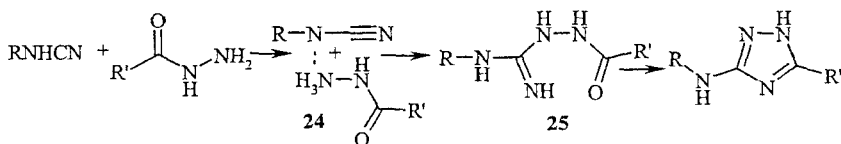


21 R= H(a), 4-CH₃(б), 4-Cl(в), 2-Cl(г), 3-Cl(д), 2,4-диCl(е), 2-CH₃(ж), 2-CH₃O(з), 2,4-диCH₃O(и), 2-NH₂(к), 4-NH₂(л)

23 X-R=C₆H₅ (а), X=O, R=C₆H₅(б), 4-ClC₆H₄(в), 1-нафтил(г), 2-нафтил(д), 8-хинолил(е), X=S, R=2-бензтриазалил(ж)

Данная реакция была распространена нами на гетарилгидразиды и алкилгидразиды. Процесс проводился в аналогичных условиях с образованием соответствующих аминотриазолов **22а-б** и **23а-ж**.

Особенностью цианамидов является наличие подвижного протона при атоме азота аминогруппы, что обуславливает их кислотные свойства. Так pK_a цианамид **1** составляет 6,95. Можно предположить, что на первой стадии цианамид и гидразид взаимодействуют по кислотно-основному механизму с образованием соответствующей соли. Очевидно, схема протекания реакции общая для всех гидразидов. На первой стадии реакции происходит образование ионного соединения **24**, которое при нагревании претерпевает перегруппировку Велера с образованием гуанидина **25**. Внутримолекулярная дегидратация интермедиатов **25** приводит к соответствующим замещенным аминотриазолам.



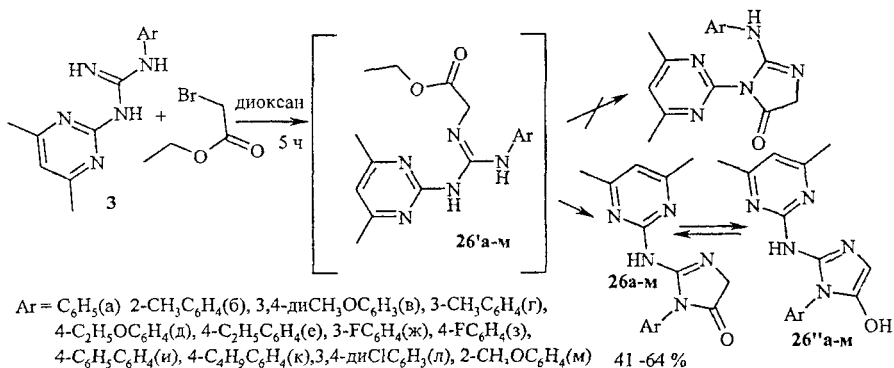
3. Реакции гетероциклизации через вторичную функционализацию

Большинство из соединений, описанных в предыдущих разделах можно использовать в качестве синтонов для дальнейших превращений. На их основе возможен синтез более сложных гетероциклических систем. В дальнейшем будут рассмотрены реакции гетероциклизации некоторых производных 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида **1**.

3.1. Реакции с участием 4,6-диметилпиримидин-2-иларилгуанидинов

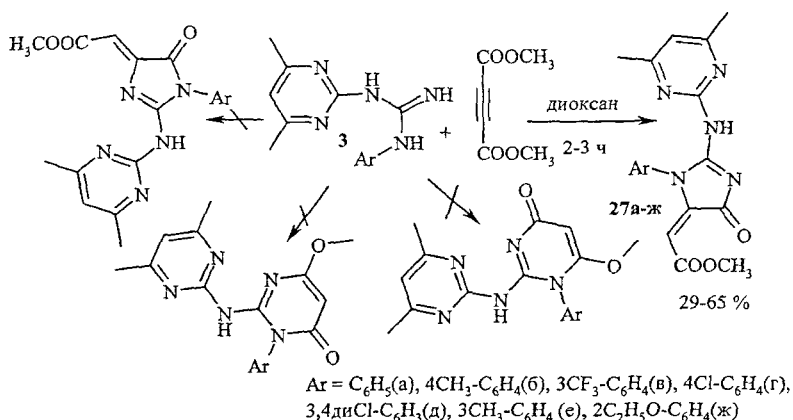
Полученные при взаимодействии цианамида **1** и ароматических аминов ди-замещенные гуанидины **3** мы использовали для построения новых гетероциклических систем, применяя стратегию взаимодействия последних с биелектрофильными реагентами.

В качестве одного из биелектрофильных реагентов нами был использован такой известный циклизующий агент, как этиловый эфир бромуксусной кислоты. Его нагревание с двукратным избытком дизамещенного гуанидина в диоксан приводит к образованию имидазолонов **26а-м**. Избыток гуанидина выступает в качестве акцептора выделяющейся бромоводородной кислоты. Циклообразование, по-видимому, начинается с алкилирования бромуксусным эфиром наиболее нуклеофильного незамещенного атома азота. На второй стадии происходит отщепление этанола и образование имидазолонов, причем водород отщепляется от более нуклеофильного атома азота, связанного с арильным заместителем.

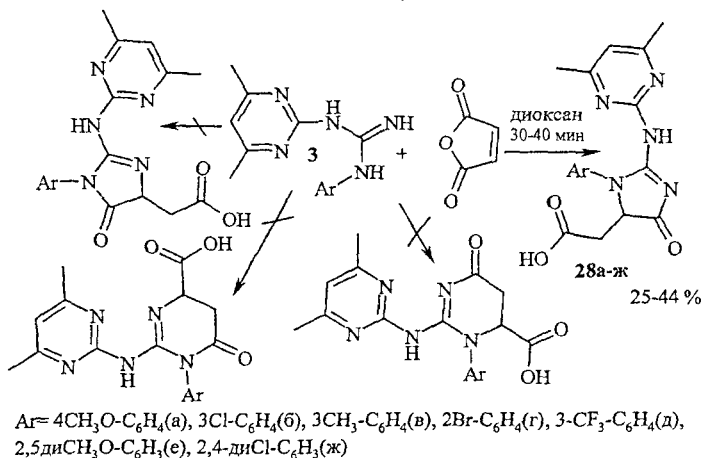


В качестве второго циклизующего агента был использован диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты. При взаимодействии диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с бинуклеофилами можно ожидать образования как пиримидин-4-онов, так и имидазолин-4-онов, в построении которых могут участвовать атом азота свободной иминогруппы, а также атомы азота, связанные с ароматическим либо гетероциклическим ядрами. Возможно также образование региоизомеров. В соответствии с данными рентгеноструктурного анализа при взаимодействии эфиров ацетилендикарбоновой кислоты с трифенилгуанидином образуются пятичленные гетероциклические структуры. Аналогично, продукт присоединения диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты к незамещенному гуанидину был идентифицирован по данным ЯМР ¹H как соответствующий имидазолин-4-он. Это позволяет предположить, что с дизамещенными гуанидинами, так же как с тризамещенными и незамещенными, под действием диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты образуются пятичленные гетероциклы. В гуанидинах **3**, как указывалось ранее, атом азота, связанный с пиримидиновым ядром, наименее нуклеофилен и не участвует в построении гетероцикла. Исходя из вышеизложенного, продуктам взаимодействия гуанидинов **3** с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты можно приписать структуры - метил-{2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-5-оксо-3-Аг-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-илиден}-этианоатов **27а-ж**, на схеме указаны некоторые альтернативные продукты. Реакцию проводили при кипячении в течение 2-3 часов в дioxане.

Для подтверждения структуры соединений **27** помимо обычной ЯМР ¹H спектроскопии были использованы методы двумерной спектроскопии. В пользу структуры метил-{2-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)амино]-5-оксо-3-(3-трифторметилфенил)-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-илиден}этианоата **27в** говорят корреляционные пики в спектре gNOESY между олефиновым протоном и протонами ароматического кольца, а также между протонами ароматического кольца и метоксигруппой.



Исследование взаимодействия гуанидинов **3** с малеиновым ангидридом в различных апротонных растворителях показало, что процесс во всех случаях протекает с образованием единственного аддукта. Теоретически в результате данной реакции могут образовываться как шести-, так и пятичленные гетероциклы, а также их региоизомеры. Но поскольку реакции N,N и N,S бинуклеофилов с малеиновым ангидридом и малеимидами протекают по сходному механизму, предпочтительным на наш взгляд в данном случае является образование пятичленных гетероциклов – производных 2-[(4,6-диметил-2-пиримидинил)амино]-4-оксо-1-(R-фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-илуксусной кислоты **28a-ж**. При этом максимальные выходы целевых продуктов (40-45%) достигаются при проведении реакции в кипящем диоксане в течение 30-40 минут.



3.2. Превращения 4,6-диметилпиримидин-2-иламидоксима

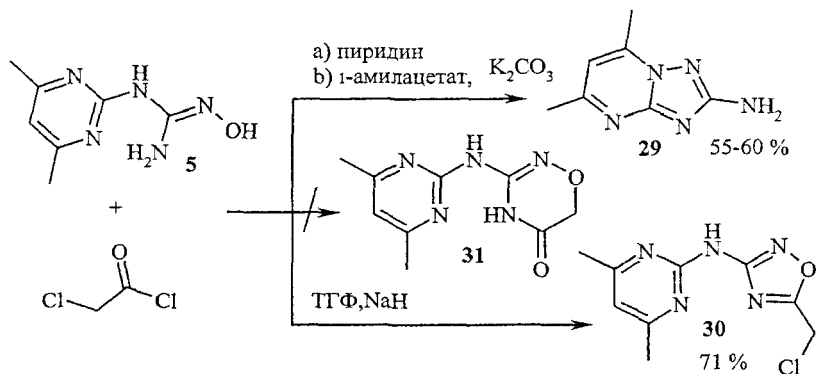
Взаимодействием амидоксимов с одноатомными циклизующими агентами, такими как альдегиды, хлорангидриды кислот, ангидриды кислот, диметилацеталь диметилформамида, диметилкарбонат возможно получение различных оксадиазолов

При изучении реакции аминоксидоксима **5** с хлорангидридами кислот, было найдено, что при нагревании в пиридине взаимодействие протекает довольно быстро, однако реакционная масса сильно осмоляется, что свидетельствует о протекании побочных процессов, и, как следствие, выделить чистые оксадиазолы не удалось. Взаимодействие аминоксидоксима с бензоилхлоридом в диоксане с триэтиламин, а так же с карбоновыми кислотами в присутствии эквимолярных количеств циклогексилкарбодиимида приводит к одному и тому же продукту. В спектре ЯМР ^1H этого вещества наблюдается нехарактерное расщепление сигнала метильных групп пиримидинового кольца при 2,4-2,6 м д. Это можно объяснить участием одного из атомов азота пиримидинового кольца в образовании новой связи, и, как следствие, нарушением симметрии пиримидинового фрагмента. Также при 6,1 м д. наблюдается уширенный синглет двух протонов, характерный для NH_2 -группы. Таким образом, можно предположить образование бициклического продукта внутримолекулярной циклизации исходного аминоксидоксима **5** – 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-амин **29**. По-видимому, введение в реакцию водоотнимающих реагентов способствует внутримолекулярной дегидратации 4,6-диметилпиримидин-2-иламиноксидоксима.

В литературе описаны взаимодействия между амидоксимами и хлорацетилхлоридом, в зависимости от условий проведения процесса, были получены оксадиазолы и оксадиазины. Причем в изоамилацетате в присутствии поташа или в пиридине образуются пятичленные гетероциклы, а в тетрагидрофуране с гидридом натрия – шестичленные.

Нами были исследованы эти процессы для амидоксима **5**. Данные ЯМР ^1H и масс-спектроскопии полученных соединений свидетельствуют, что в первом и во втором случае вместо желаемого N3-(4,6-диметил-2-пиримидинил)-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-амин **30** образуется также продукт внутримолекулярной дегидратации исходного 4,6-диметилпиримидин-2-иламиноксидоксима – 5,7-диметил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-амин **29**. Взаимодействие 4,6-диметилпиримидин-2-иламиноксидоксима **7** с хлорацетилхлоридом в тетрагидрофуране в присутствии гидрида натрия приводит не к предполагаемому 3-(4,6-диметил-2-пиримидиниламино)-5,6-дигидро-4Н-1,2,4-оксадиазин-5-ону **31**, а к N3-(4,6-диметил-2-пиримидинил)-5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-амину **30**.

Если вместо хлорацетилхлорида использовать ангидрид монохлоруксусной кислоты образуется также соединение **30**, но с меньшим выходом (55 %). В данном случае реакцию проводили при кипячении реагентов в абсолютном диоксане в течение 5 часов.



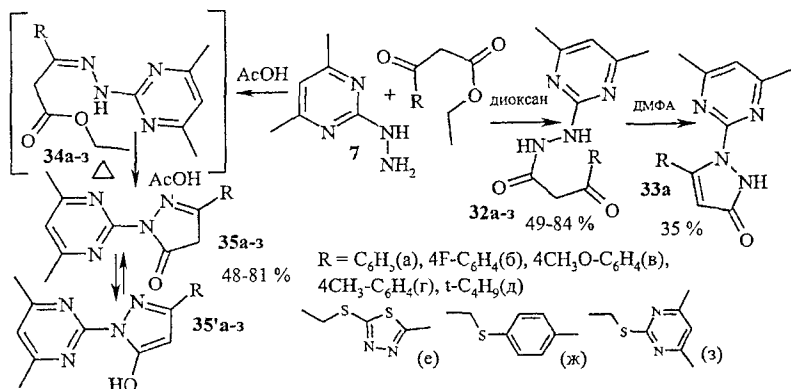
3.3 Реакции гетероциклизации с участием 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразина

Замещенные гидразины находят применение в синтезе различных азотсодержащих гетероциклических соединений, таких как пиразолы, пиразолины, индолы, триазолы, триазины, пиридазины, обладающих целым комплексом практически важных свойств. При этом использование 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразина 7 ограничено единичными литературными ссылками. В связи с этим нами изучена возможность синтеза различных азогетероциклов на основе 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразина 7.

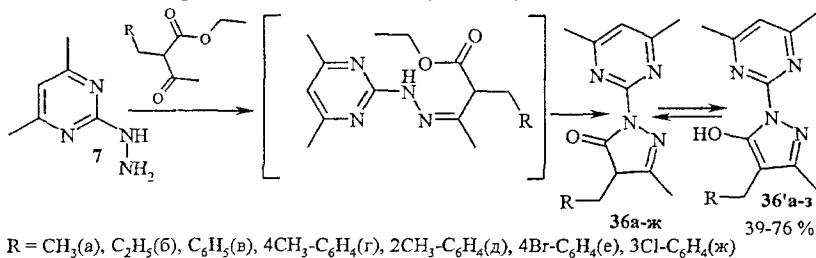
Распространенным методом синтеза пиразолонов является взаимодействие гидразинов с эфирами 3-оксокислот. Подобные превращения были изучены для 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразина 7. Было установлено, что реакции с эфирами 3-оксокислот приводят, в зависимости от условий, к региоизомерным пиразолонам. На направление процесса влияет также природа эфиров.

Взаимодействие с эфирами бензоилуксусных кислот, а также пивалоилуксусной и *S*-гетарилуксусных кислот, при кипячении исходных реагентов в диоксане приводит к образованию нециклических продуктов – *N*'-(4,6-диметил-2-пиримидинил)-3-оксо-3-*R*-пропаногидразидов 32а-з, которые при кипячении в ДМФА подвергаются внутримолекулярной дегидратации с образованием 1-(4,6-диметил-2-пиримидинил)-5-*R*-2,3-дигидро-1Н-3-пиразолонов 33.

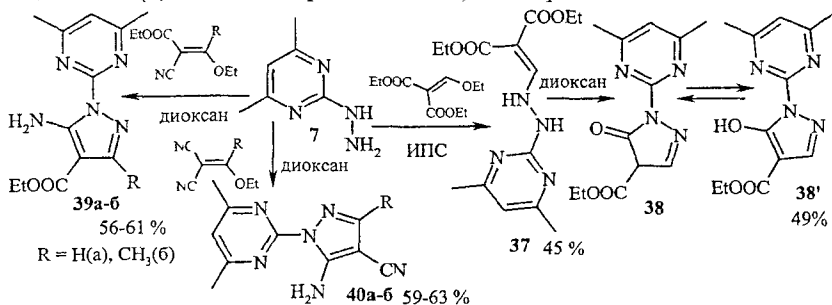
Проведение реакции при кипячении в уксусной кислоте или ДМФА приводит к образованию 1-(4,6-диметил-2-пиримидинил)-3-*R*-2,3-дигидро-1Н-5-пиразолонов 35а-з, однако выход продуктов выше при использовании в качестве растворителя уксусной кислоты. При комнатной температуре в уксусной кислоте удается выделить промежуточные гидразоны 34.



Интересно, что при введении в реакцию с 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразином ацетоуксусных эфиров, замещенных по второму положению, независимо от условий проведения процесса образуются пиразолоны **36а-ж**, выделить нециклические интермедиаты в данном случае не удалось

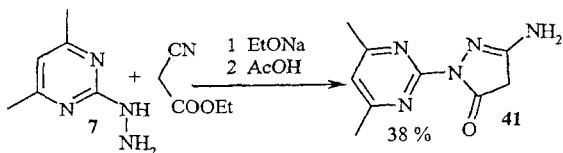


На основе взаимодействий 4,6-диметилпиримид-2-илгидразина **7** и этокси-метилпроизводных малоновой кислоты возможно получение новых 4,5-замещенных 1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-1Н-пиразолов



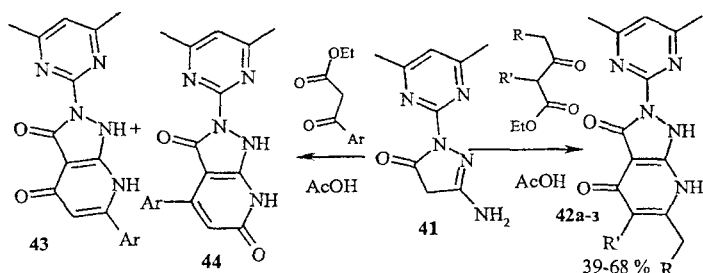
С этоксиметиленпроизводными малонового эфира гетероциклизация при кипячении в диоксане протекает по нитрильной группе и приводит к аминопиразолам **39а-б**.

При изучении реакции 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразина **7** с цианосукусным эфиром было установлено, что процесс протекает быстрее и выход продукта выше, чем для арилгидразинов

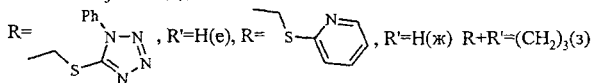


Аминопиразолон **41** в последующем был использован для синтеза новых гетероциклических систем, содержащих линейно связанные пиримидиновый и тетрагидропиразолопиридиндионовый циклы, которые образуются при взаимодействии аминопиразолон **41** с эфирами 1,3-оксоацетил

Такие реакции были изучены для различных замещенных ацетоуксусных бензоилуксусных эфиров. Взаимодействие проводили при кипячении в течение 5 часов в уксусной кислоте. Было установлено, что региоселективно процесс протекает только в случае замещенных ацетоуксусных эфиров, при этом положение заместителя на региоселективность реакции влияния не оказывает. При исследовании взаимодействия с бензоилуксусными эфирами было установлено, что образуется смесь двух региоизомеров в соотношении 1:1, разделить которую не удалось.

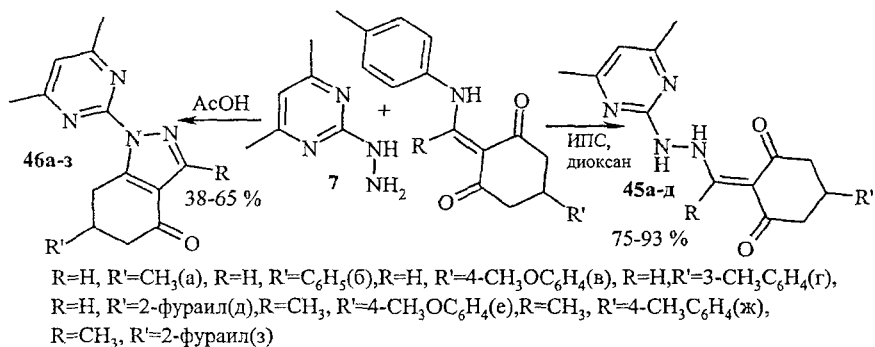


R=R'=H(a), R=H, R'=C₃H₇(б), R=H, R'=C₆H₅CH₂(в), R=H, R'=4-ClC₆H₄CH₂(г), R=COOCH₃, R'=H(д),

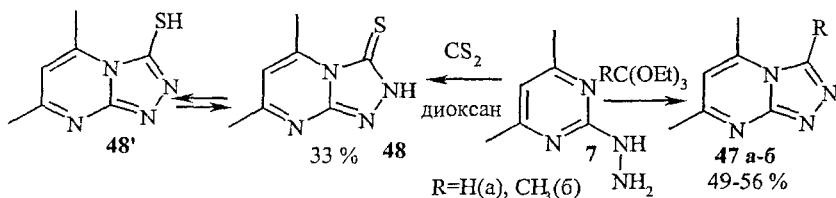


Для построения тетрагидроиндазолоновых систем линейно связанных с пиримидиновым циклом можно использовать 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразин **7** и замещенные ариламинометиленициклогександионы. Мы исследовали такие реакции и установили, что при кипячении в диоксане или изопропиловом спирте г

Обычные реакции приводят к нециклическим продуктам **45а-д**, дальнейшую циклизацию которых провести не удалось. Однако использование в качестве растворителя уксусной кислоты приводит к желаемому тетрагидроиндазолону **46а-з**. Вероятно, в качестве катализатора внутримолекулярной циклизации нециклических соединений **45** выступает ацетат 4-толуидина, который образуется *in situ* в ходе реакции.



Использование одноатомных циклизующих реагентов, таких как ортоэфир и сероуглерод позволяет провести синтез конденсированных 5,7-диметил-[1,2,4]-триазоло-[4,3-а]-пиримидина **47а**, 3,5,7-триметил-[1,2,4]-триазоло-[4,3-а]-пиримидина **47б** и 5,7-диметил-[1,2,4]-триазоло-[4,3-а]-пиримидин-3-тиола **48**. В таких реакциях участвует атом азота пиримидинового цикла.



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 РАН (г Москва <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/>). Компьютерное прогнозирование было осуществлено для всех полученных соединений. Из 1033 видов биологической активности, прогнозируемых в настоящее время программой PASS, 15 предсказаны с вероятностью, превышающей 70%.

Наиболее вероятные виды активности полученных соединений

Соединение	Наиболее вероятная активность	Вероятность
5д	Antiprotozoal (Toxoplasma)	0,955
	Prolyl aminopeptidase inhibitor	0,908
6а	Cardioprotectant	0,939
6и	Follicle-stimulating hormone agonist	0,877
10в	Membrane integrity agonist	0,869
28ж	Mucomembranous protector	0,883

ВЫВОДЫ

- 1 Проведено комплексное исследование по разработке методов направленного синтеза новых линейно связанных и конденсированных полигетероциклических систем на основе 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида
- 2 Установлено, что реакция 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида с алифатическими аминами протекает без кислотного катализа, а в случае ароматических аминов необходим общий кислотный катализ
- 3 Доказано, что взаимодействие 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида с гидразингидратом приводит к 4,6-диметилпиримидин-2-илгидразину, а с гидрохлоридом гидразина к 4,6-диметилпиримидин-2-иламидразону
- 4 Найдено, что взаимодействие 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида и метиленактивных соединений с максимальным выходом протекает в диметилформамиде
- 5 Разработаны подходы к синтезу аннелированных гетероциклических систем 4,6-диметил-2-тетрагидро-1Н-2-имидазолилилиденаминопиримидина, N2-(4,6-диметил-2-пиримидинил)-1Н-2-перимидинамина, N2-(4,6-диметил-2-пиримидинил)-2,4-хиназолиндиамина и др на основе взаимодействия 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида и гетерофункциональных реагентов, доказано, что в случае наличия в таком реагенте ароматической аминогруппы необходимо использовать кислотный катализ
- 6 Установлено, что 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамид взаимодействует с гидразидами не только ароматических, но и алифатических кислот с образованием замещенных amino-1,2,4-триазолов Предложен вероятный механизм реакции
- 7 Показано, что N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-N'-арилгуанидины реагируют диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты и малеиновым ангидридом с образованием пятичленных гетероциклических систем

8 Выполнено расчетное изучение спектров биологической активности всех синтезированных гетероциклических соединений. Выявлены перспективные вещества, которые с высокой степенью вероятности могут проявлять некоторые виды биологической активности.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

- 1 Гусакова Н В Синтез гетероциклических систем на основе взаимодействия 4,6-диметилпиримид-2-илцианамидов с метиленактивными соединениями / А С Шестаков, Х С Шихалиев, А В Рыбаков, Н В Гусакова // Вест Воронеж гос ун-та Сер Химия Биология Фармация – 2003 - № 2 – С 86-90
- 2 Гусакова Н В Синтез 4,6-диметилпиримид-2-илгидразина и его превращения / Н В Гусакова, А С Шестаков, Х С Шихалиев // VII молодежная научная школа-конференция по органической химии тез докл – Екатеринбург, 2004 – С 131
- 3 Гусакова Н В Построение гетероциклов на основе N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-N'-арилгуанидинов / А С Шестаков, Д В Крыльский, Н В Гусакова, Ю В Ковыгин // Вест Воронеж гос ун-та Сер Химия Биология Фармация – 2004 - № 2 – С 63-68
- 4 Гусакова Н В Синтез 4,6-диметилпиримид-2-илгидразина и его превращения / Н В Гусакова, А С Шестаков, Х С Шихалиев // XL Всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии тез докл – Москва, 2004 – С 122-124
- 5 Гусакова Н В Синтез 4,6-диметилпиримид-2-илгидразина и его превращения / Н В Гусакова // Труды молодых ученых. – Воронеж, 2004 – Вып 2 - С 30-34
- 6 Гусакова Н В Имидазолы и пиримидиноны на основе N-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-N'-арилгуанидинов / Н В Гусакова, А С Шестаков, Х С Шихалиев // Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвящ 90-летию со дня рожд проф А Н Коста сб тез – Москва, 2005 – С 361
- 7 Гусакова Н В Синтез производных 2-аминотриазола на основе цианамидов и гидразинов / Н В Гусакова [и др] // Изв вузов Химия и хим технология – 2005 – Т 48, вып 6 – С 126-128
- 8 Гусакова Н В Синтез гетероциклических структур взаимодействием 4,6-диметилпиримид-2-илцианамидов с бинуклеофилами / Н В Гусакова [и др] // Вест Воронеж гос ун-та Сер Химия Биология Фармация – 2005 - № 2 – С 94-96
- 9 Гусакова Н В Синтез гетероциклических структур на основе 4,6-диметилпиримидил-2-гидразина / Н В Гусакова, А С Шестаков, Х С Шихалиев // Изв вузов Химия и хим технология – 2005 – Т 48, вып 1 – С 64-65
- 10 Гусакова Н В Синтез гетероциклических систем на основе взаимодействия 4,6-диметилпиримид-2-илцианамидов с бинуклеофилами / Н В Гусакова [и др] // Актуальные проблемы современной науки Естественные науки тр 1-ого Меж-

