



На правах рукописи

Амр Хассан Мустафа Ахмед

**НОВЫЕ ПИРИМИДИН-2-ИЛЦИАНАМИДЫ:
СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук

6 ИЮН 2013

Воронеж 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВПО «ВГУ»)

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шихалнев Хидмет Сафарович

Официальные оппоненты: Абрамов Игорь Геннадьевич
Доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный
технический университет», заведующий ка-
федрой общей и физической химии

Кривенько Адель Павловна
Доктор химических наук, профессор, ФГБОУ
ВПО «Национальный исследовательский Сара-
товский государственный университет им. Н.Г.
Чернышевского», профессор кафедры органи-
ческой и биорганической химии

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы
народов» (РУДН), г. Москва

Защита состоится «26» июня 2013 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. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета (394000, г. Воронеж, Университетская пл., д.1, ФГБОУ ВПО «ВГУ»).

Автореферат разослан « 20 » мая 2013 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.х.н.



Крысин М.Ю.

Актуальность темы исследования. Гетероциклические соединения, содержащие фрагмент 2-аминопиримидина представляют значительный интерес вследствие разнообразной биологической активности. Данный структурный элемент встречается в молекулах природных соединений (гуанин, фолиевая кислота, меридианины) и синтетических лекарственных средств: противораковых и противовоспалительных (иматиниб, метотрексат), противовирусных (зовиракс), антиангинальных (курантил), антибактериальных (триметоприм), применяемых для лечения болезни Паркинсона (пирибедил) и др.

Несмотря на значительную практическую значимость данных веществ, разработка высокоселективных методов их синтеза на основе доступных реагентов с широкими синтетическими возможностями, исследование механизмов образования и реакционной способности до сих пор остается актуальной проблемой. В этом плане перспективны пиримидин-2-илцианамиды, содержащие реакционно-способные амино- и цианогруппы, обуславливающие возможность создания при взаимодействии как с электрофильными, так и нуклеофильными реагентами разнообразных линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем с пиримидиновым, триазольным, имидазольным, тиазольным и др. фрагментами. Однако примеры подобных превращений в литературе описаны исключительно для «простых» пиримидин-2-илцианамидов. Поэтому несомненный интерес также представляло исследование синтетических подходов к новым полифункциональным пиримидин-2-илцианамидам.

Настоящая работа представляет собой часть плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского госуниверситета в рамках выполнения работ по ФЦП Минобрнауки РФ «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (госконтракт № 14.740.11.0368), тематическому плану Минобрнауки РФ (проект № 3.1930.2011), договора № 02.G25.31.0007 (постановление Правительства РФ № 218, при поддержке Минобрнауки РФ).

Цель настоящего исследования заключалась в разработке методов синтеза новых пиримидин-2-илцианамидов, а также новых гетероциклических соединений с конденсированными и линейно связанными циклами на их основе; в изучении закономерностей протекания реакций; в исследовании возможностей дальнейшей модификации полученных азагетероциклов, в изучении их свойств, строения, механизмов образования.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- изучить трехкомпонентную реакцию гетероциклизации ариальдегидов, метиленактивных соединений и цианамидов; исследовать влияние строения исходных субстратов на ход реакции;
- определить границы применимости реакции 2-(*N,N*-диметиламино)метилген- и 2-этоксипроизводных 1,3-дикарбонильных соединений с цианоганидином для синтеза 4,5-(ди)замещенных пиримидин-2-илцианамидов;

- оптимизировать условия реакций алкилирования и окисления 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов;
- разработать методы получения разнообразных гетероциклических соединений, содержащих помимо прочих 2-аминопиримидиновый цикл на основе пиримидин-2-илцианамидов.

Научная новизна. Впервые разработаны подходы к синтезу новых 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов трехкомпонентным взаимодействием арилальдегидов, метиленактивных соединений и цианамидов.

Впервые изучены реакции этоксиметиленпроизводных 1,3-дикарбонильных соединений с цианогуанидином, приводящие к новым 4,5-дизамещенным пиримидин-2-илцианамидам.

Систематически исследовано взаимодействие цианогуанидина с 2-*N,N*-диметиламинометиленпроизводными нециклических и алициклических (ди)карбонильных соединений, приводящие к образованию новых *N*-(4-гетарилпиримидин-2-ил)-цианамидов, *N*-(6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*d*]-пиримидин-2-ил)цианамидов, *N*-(6-*R*-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)-цианамидов, *N*-(5-оксо-7-*R*-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)цианамидов.

Установлено, что взаимодействие цианогуанидина с 3-этоксиметилен- (или 3-(*N,N*-диметиламино)метилен-) производными ацетоуксусного эфира приводит к образованию *N*-(5-метоксикарбонил-4-метилпиримидин-2-ил)цианамидов и *N*-(5-ацетил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)цианамидов.

Найдено, что в реакциях алкилирования 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов участвуют одновременно два эндоциклических атома азота.

Разработаны общие подходы к синтезу новых аннелированных гетероциклических систем, содержащих пиримидиновый цикл и фрагменты бензимидазола, хиναзолина, 2-аминотиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она, 2-аминотиено[3,2-*d*]пиримидин-4-она, пиазино[1,2-*c*]пиримидин-1,8-дионона, бензо[1,3]гиазин-4-она, на основе взаимодействия 4,5-(ди)замещенных пиримидин-2-илцианамидов и гетерофункциональных реагентов.

Установлено, что взаимодействие *N*-(4-*R*-пиримидин-2-ил)цианамидов с различными арил(гетарил)гидразидами, приводит к образованию *N*2-(5-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-2-пиримидинаминов. При наличии в гидразидах электроноакцепторных заместителей реализуется конкурентное направление процесса с образованием [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиримидинов.

Практическая значимость работы. Разработан ряд новых препаративно доступных способов получения новых 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов, 4,5-(ди)замещенных пиримидин-2-илцианамидов, (1,2,4-триазол-3-ил)-2-пиримидинаминов, (пиримидин-2-иламино)-4*H*-бензо[*e*][1,3]гиазин-4-онов, (пиримидин-2-иламино)-1,3,4,8,9,9а-гексагидро-2*H*-пиазино[1,2-*c*]пиримидин-1,8-диононов 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 пиримидин-2-илцианамидов,
- разработки общих подходов к синтезу линейно связанных и конденсированных гетероциклических систем на основе пиримидин-2-илцианамидов.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на второй международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011 г.); IX интернациональном конгрессе молодых химиков «YoungChem 2011» (Краков, Польша, 2011 г.); второй всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексобразования», посвящённой 95-летию со дня рождения профессора Н.С. Простакова (Москва, 2012 г.); всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012 г.); 6-ой интернациональной конференции химии азотсодержащих гетероциклов «CNCH-2012» (Харьков, Украина, 2012).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ: 3 статьи в журналах, включенных в перечень ВАК, 6 тезисов докладов конференций различных уровней.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, включая введение, выводы, список цитируемой литературы из 149 наименований состоит из 3 глав, содержит 22 рисунка, 31 таблицу.

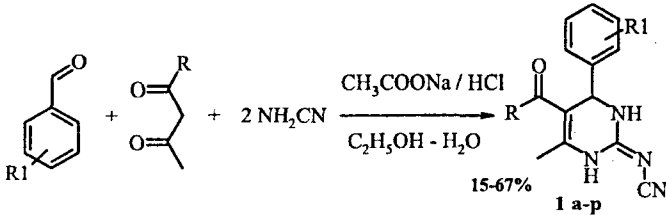
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1.1 Синтез новых 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов

N-(Пиримидин-2-ил)цианамиды являются удобными строительными блоками для конструирования гетероциклических соединений, содержащих фрагмент 2-аминопиримидина, который в свою очередь входит в состав многих лекарственных препаратов и природных веществ. Синтез *N*-цианоиминов чаще всего основан на использовании бис-электрофилов, содержащих структурный фрагмент $C=N-C\equiv N$: диметилцианоимидодитиокарбоната или дифенилцианоимидокарбоната. Цианоганидин приводит к целевым цианоиминодигидропиримидинам при конденсации с производными акриловой кислоты или при последовательном взаимодействии с альдегидами и 1,3-дикарбонильными соединениями. В последнем случае процесс формально рассматривается как реакция Биджинелли.

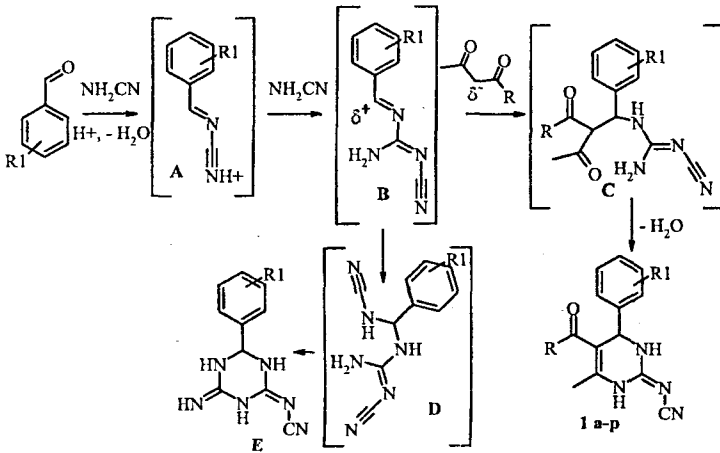
Синтез новых 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов 1 осуществляли трехкомпонентной конденсацией ароматических альдегидов, 1,3-дикарбонильных соединений и цианомида (соотношение реагентов 1:1:2). Оптимальными условиями проведения процесса является кипячение исходных компо-

нентов в водно-спиртовой смеси в присутствии ацетата натрия и соляной кислоты (рН 5~6).



1: R = OEt, R₁ = 2-Me (а); R = OEt, R₁ = 4-Me (б); R = OEt, R₁ = 4-MeO (в); R = OEt, R₁ = 4-EtO (г); R = OEt, R₁ = 4-Cl (д); R = OEt, R₁ = 4-F (е); R = OEt, R₁ = 2-NO₂ (ж); R = OMe, R₁ = 4-Me (з); R = OMe, R₁ = 4-MeO (и); R = OMe, R₁ = 2,4-диMeO (к); R = OMe, R₁ = 2-Cl (л); R = Me, R₁ = 4-Cl (м); R = Me, R₁ = 4-NO₂ (н); R = Ph, R₁ = 2-Cl (о); R = Ph, R₁ = 4-Cl (п); R = OCH(Me)₂, R₁ = 2-Cl (р)

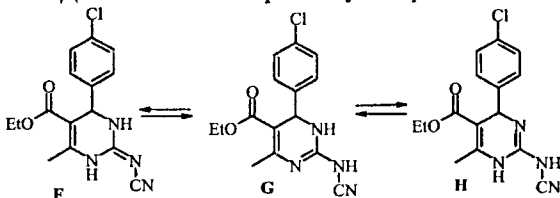
Можно предположить, что на первой стадии происходит нуклеофильное присоединение аминогруппы цианамида к карбонильной группе ариальдегида. В условиях кислотного катализа образуется интермедиат А, который быстро присоединяет



Такому направлению способствует слабокислая среда (рН 5~6), создаваемая ацетатным буфером. Образующийся интермедиат В, несущий положительный заряд, присоединяет молекулу дикарбонильного соединения с образованием промежуточного соединения С. В качестве электрофильного центра выступает атом углерода, связанный с бензольным кольцом. Это подтверждается влиянием природы заместителя на выходы продуктов: введение электронодонорных алкоксигрупп в ароматическое ядро снижает выходы, в то время как введение нитрогруппы при-

водит к его увеличению. С ацетилацетоном реакция протекает не столь однозначно. Соответствующие дигидропиримидины **1** удалось выделить только с 4-NO₂- и 4-Cl-бензальдегидами. Введение в реакцию ариальдегидов с электронодонорными заместителями (MeO- и EtO-) приводит к образованию смеси продуктов, в которой, согласно спектральным данным, преобладает триазин **Е**. Вероятно, ацетилацетон менее энергично взаимодействует с соединением **В**, и с ним начинает конкурировать цианамид, приводя к образованию интермедиата **Д**, который циклизуется в соединение **Е**.

Дигидропиримидины **1** могут существовать в разных таутомерных формах. Данные квантово-химических расчётов, произведённых для соединения **1д**, отдают предпочтение таутомеру **Г**. Его энергия на 43.16 кДж/моль ниже энергии таутомера **Г** и на 75.82 кДж/моль ниже энергии таутомера **Н**.



Результаты расчётов подтверждаются данными спектроскопии ¹H-¹H NOE-SY. В спектре соединения **1д** наблюдается корреляционный пик 5.27/9.15 м. д., соответствующий взаимодействию протонов в положении 4 и 3 дигидропиримидинового цикла и корреляционные пики 5.27/7.26 и 7.26/9.15 м. д., которые соответствуют взаимодействию этих протонов с *орто*-протонами ароматического кольца. Кроме того, в спектре наблюдается корреляционный пик 2.32/10.21 м. д., соответствующий взаимодействию протонов метильной группы с протоном в положении 1 пиримидиновой системы.

1.2 Синтез новых *N*-(пиримидин-2-ил)цианамидов

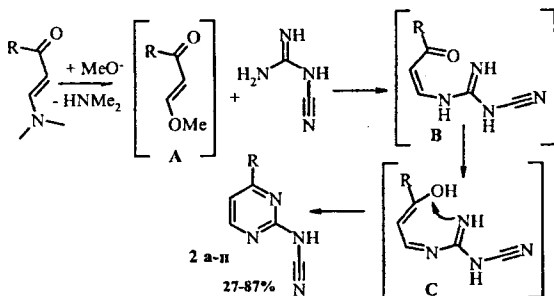
Были исследованы методы синтеза труднодоступных *N*-(пиримидин-2-ил)цианамидов, содержащих заместители в 4-ом и/или 5-ом положениях гетероцикла, с использованием 1-арил(гетарил)-(3-диметиламино)пропенонов, 2-этоксиметиленовых производных ацетилацетона, ацетоуксусного эфира, диметилмалоната и цианоганидина.

1.2.1 Синтез новых *N*-(4-*R*-пиримидин-2-ил)цианамидов

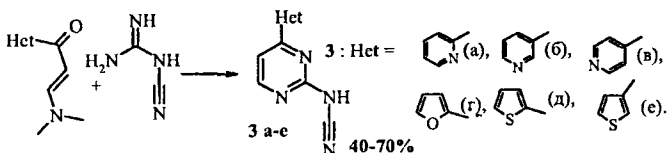
Известно, что взаимодействие 1-арил(гетарил)-(3-диметиламино)пропенонов с гуанидинами требует основного катализа. Установлено, что реакция с цианоганидином протекает при использовании эквимольного количества метилата натрия. Обычно первой стадией реакции гуанидинов и амидинов с сиамино-

нами является атака атома углерода в положении 3 с отщеплением диметиламина. В случае цианоганидина нуклеофильность гуанидинового фрагмента понижена электроноакцепторным характером соседней нитрильной группы и он, скорее всего, не может конкурировать с сильным нуклеофилом, которым является метоксид-анион. Таким образом на первой стадии, по-видимому, образуется интермедиат А, который и вступает во взаимодействие с цианоганидином. Образующийся интермедиат В в основной среде подвергается енолизации (интермедиат С) и претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующего *N*-(4-*R*-пиримидин-2-ил)цианамида 2.

Предположение об участии интермедиата А в образовании цианамидов 2 может быть подтверждено прямым использованием 2-этоксиметиленовых производных β-дикарбонильных соединений.



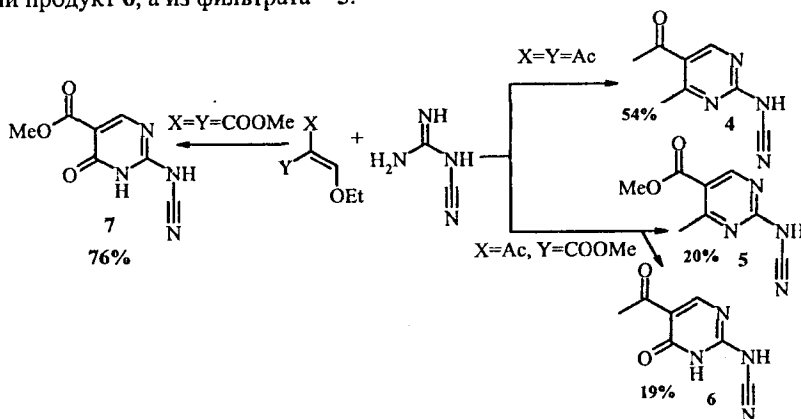
Для конструирования *N*-(пиримидин-2-ил)-цианамидов, линейно связанных с другими гетероциклами была изучена реакция цианоганидина и гетариленаминов, образующихся при взаимодействии диметилацетала *N,N*-диметилформамида с соответствующими ацетилпроизводными. Оптимальными условиями проведения процесса, как и в предыдущем случае, является кипячение реагентов в метилолом спирте в течение 16-25 часов в присутствии эквивалентных количеств метилата натрия. Введение гетероциклического фрагмента, вероятно, не изменяет маршрут реакции, и не оказывает влияния на время протекания процесса и выходы продуктов.



1.2.2 Синтез новых дизамещенных *N*-(4-*R*-5-*R*¹-пиримидин-2-ил)цианамидов

Взаимодействие этоксиметиленпроизводных β-дикарбонильных соединений с цианогуанидином в литературе не освещено, в связи с этим были исследованы реакции гетероциклизации дициандиамида с 2-этоксиметиленмалоновым эфиром, а также 3-этоксиметиленпроизводными ацетилаcetона и ацетоуксусного эфира. Первой стадией процесса является нуклеофильное замещение этоксигруппы под действием цианогуанидина, в результате последующей гетероциклизации образуются соответствующие, замещенные в положении 5, производные *N*-(4-метилпиримидин-2-ил)цианамида 4-5 и *N*-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)цианамида 6-7.

Взаимодействия с симметричными ($X=Y$) 3-этоксиметиленпроизводным ацетилаcetона и 2-этоксиметиленмалонатом приводят к соединениям 4 и 7, соответственно. В реакции с несимметричным производным ацетоуксусного эфира образуются соединения 5 и 6, которые удается разделить благодаря существенной разнице в растворимости из горячей реакционной массы выделяется менее растворимый продукт 6, а из фильтрата – 5.



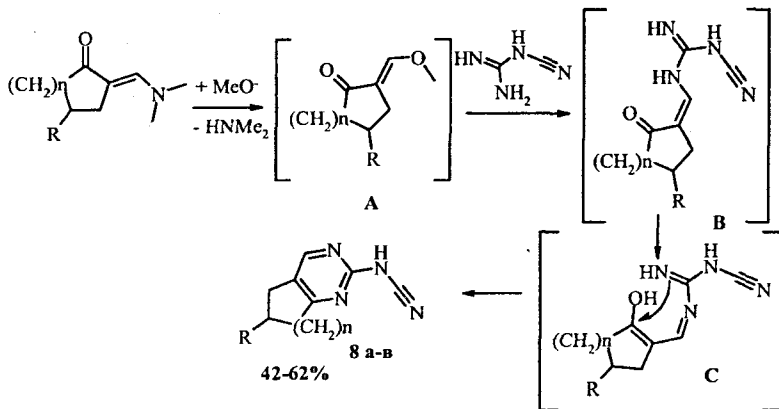
Соединения 4-6 могут быть получены также взаимодействием цианогуанидина с соответствующими 2-диметиламинометил-1,3-дионами, выходы продуктов и время реакции при этом существенно не изменяются.

1.3 Синтез новых *N*-(5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)цианамидов и *N*-(6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2-ил)цианамида

Разработанный метод синтеза цианамидов, содержащих пиримидиновый цикл, основанный на реакции *N,N*-диметиламинометилпроизводных карбонильных соединений и цианогуанидина является универсальным, возможности этого

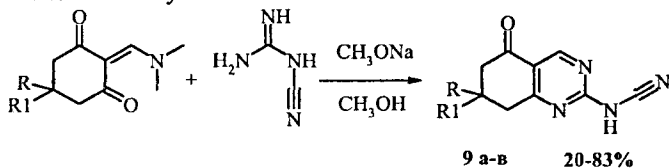
препаративного метода ограничены только возможностями получения соответствующего енаминона.

При взаимодействии 2-(*N,N*-диметиламино)метиленапроизводных, полученных на основе циклопента(гекса)нона с цианоганидином в метиловом спирте в присутствии эквимольных количеств метилата натрия образуются соответствующие *N*-(6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2-ил)цианамид **8 а** и *N*-(5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)цианамиды **8 б-в**. И в данном случае, на первой стадии, образуется интермедиат **A**, который и вступает во взаимодействие с цианоганидином. Образующийся интермедиат **B** в основной среде подвергается енолизации (интермедиат **C**) и претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующего цианамида **8**.



8: $n = 1$, $R = H$ (**a**); $n = 2$, $R = H$ (**б**); $n = 2$, $R = CH_3$ (**в**)

В качестве алициклических енаминонов были использованы также 2-((диметиламино)метилена)-5*R*-циклогексан-1,3-дионы, полученные из соответствующих циклических β-дикетонров. Циклизация их с цианоганидином в метаноле в присутствии метилата натрия приводит к образованию *N*-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)цианамидов **9 а-в**, механизм процесса, по-видимому, аналогичен ранее описанному.

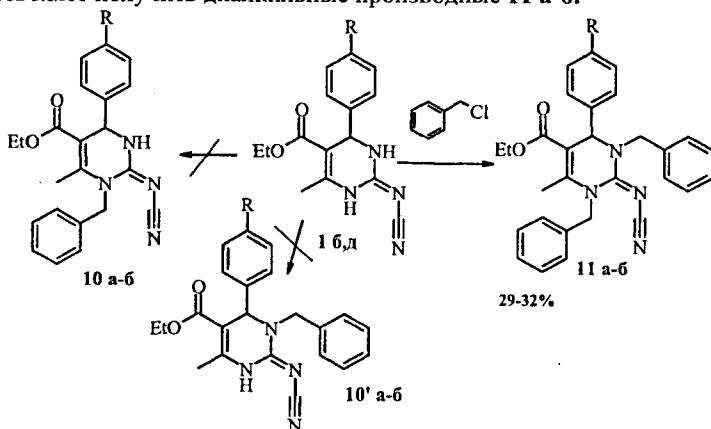


9: $R = R_1 = H$ (**a**); $R = R_1 = CH_3$ (**б**); $R = H$, $R_1 = 3-C_6H_4$ (**в**).

2.1 Реакции 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов

2.1.1 Реакции алкилирования 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов

Наличие достаточно подвижных протонов в положениях 1 и 3 дигидропиримидинов **1** позволяет использовать эти соединения в реакциях алкилирования. Согласно данным квантово-химических расчётов, энергия отрыва NH протона в положениях 1 и 3 составляет 1424.67 и 1451.94 кДж/моль соответственно, что указывает на практически одинаковую вероятность участия в алкилировании обоих атомов азота. Действительно, попытки получить моноалкильные производные дигидропиримидинов **16,д** обработкой их натриевых солей эквимольным количеством бензилхлорида приводили, согласно данным тонкослойной хроматографии, к смеси продуктов, содержащей, вероятно, изомерные моноалкильные и диалкильные производные. Использование трехкратного избытка бензилхлорида в тех же условиях позволяет получить диалкильные производные **11 а-б**.

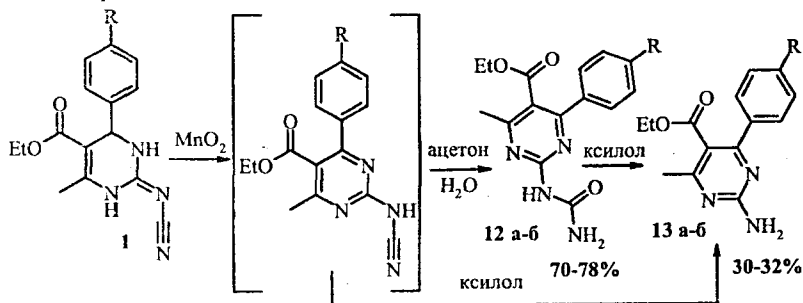


11: R = CH₃ (а); R = Cl (б)

2.1.2 Окисление 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов

Дигидропиримидиновые системы могут быть превращены в ароматические аналоги в результате реакций окисления. Для получения новых производных 2-аминопиримидина были изучены процессы окисления 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов, установлено, что в зависимости от условий проведения реакции образуются различные продукты. В мягких условиях, при кипячении с оксидом марганца (IV) в ацетоне, образуются 2-карбамоиламинопиримидины **12**

а-б. Проведение реакции в ксилоле приводит к 2-аминопиримидинам **13 а-б**. Вероятно, на первой стадии протекает ароматизация пиримидинового цикла, однако выделить соответствующие пиримидин-2-илцианамиды **A** не удалось, так как в условиях реакции протекает гидролиз цианамидной группы до соответствующей замещенной мочевины. При более высокой температуре (кипячение в ксилоле) происходит отщепление изоциановой кислоты с образованием 2-аминопиримидинов.



Структура продуктов окисления доказана методами ИК- и ЯМР¹Н-спектроскопии. Так после мягкого окисления в спектре исходного дигидропиримидина **1** исчезают полосы поглощения 2175 и 1633 см⁻¹, соответствующие нитрильной группе и связи C=N между углеродом в положении 2 дигидропиримидинового цикла и экзоциклическим атомом азота. В спектре полученных соединений **12** появляется полоса поглощения 1694 см⁻¹, соответствующая колебаниям амидного фрагмента. После окисления в ксилоле в ИК-спектрах соединений **13 а-б** не наблюдается полос поглощения, соответствующих нитрильной и амидной группам. В спектре ЯМР ¹Н соединений **13 а-б** протонам NH₂ группы соответствует синглет при 6,41-6,61 м. д.

2.2 Реакции гетероциклизации *N*-(пиримидин-2-ил)цианамидов

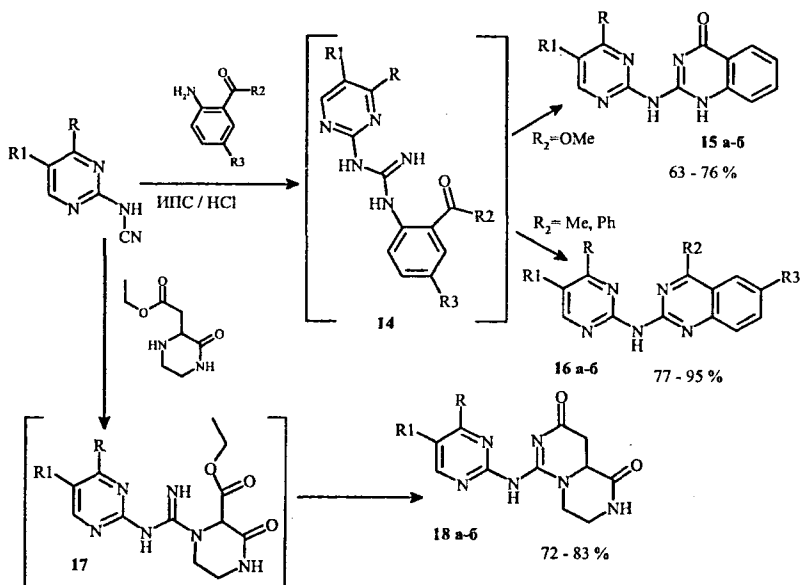
Ненасыщенность связи C≡N и ее биполярный характер позволяют использовать *N*-(пиримидин-2-ил)цианамиды в реакциях гетероциклизации с различными соединениями, содержащими одновременно электрофильный и нуклеофильный реакционные центры. Широкий спектр подобных превращений был изучен ранее для единственного представителя, а именно 4,6-диметилпиримидин-2-илцианамида¹. Для доказательства общности этих процессов для всех пиримидин-2-илцианамидов, а также для получения комбинаторных библиотек физиологически активных веществ были дополнительно исследованы некоторые реакции тако-

¹ Гусакова Н.В. 4,6-Диметилпиримидин-2-илцианамид и его производные в реакциях гетероциклизации. Автореф. ... дис. к-та хим. наук. – Воронеж, 2007. – 24 с.

го рода. В результате этих процессов был получен ряд гетероциклических систем линейно связанных с пиридиновым циклом исходного цианомида.

2.2.1 Взаимодействия с β -аминокетонами и β -аминоэфирами

В качестве бифункциональных реагентов были использованы метилантранилат, 2-аминоацето(бензо)феноны и этил 2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетат. Циклизация *N*-(пиридин-2-ил)цианомидов с метилантранилатом и 2-аминофенонами протекает, по-видимому, по маршруту, аналогичному предложенному ранее для 4,6-диметилпиридин-2-илцианомида. Первой стадией процесса является присоединение нуклеофильной аминной группы к атому углерода цианамидной группы с образованием промежуточных гуанидинов 14.



15: R = Ph, R₁ = H (a); R = CH₃, R₁ = COCH₃ (б)

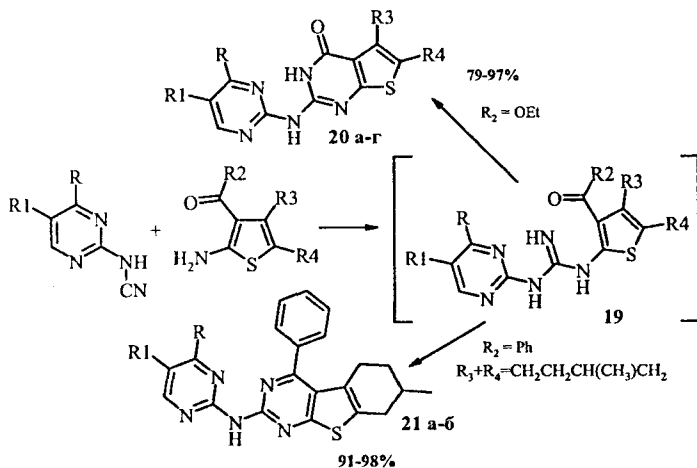
16: R = Ph, R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = H (a); R = Ph, R₁ = H, R₂ = Ph, R₃ = Cl (б)

18: R = Ph, R₁ = H (a); R = CH₃, R₁ = COCH₃ (б)

Ароматическая аминогруппа в составе антранилатов, 2-аминоацето(бензо)фенонов реагирует с цианомидами только в присутствии эквивалентного количества HCl. Под действием соляной кислоты цианомиды превращаются в более электрофильные хлороформаидины. Образующиеся в дальнейшем гуанидины 14 претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образова-

ем производных 2-амино-3,4-дигидро-4-хиназолинона **15 а-б** или 2-аминохиназолина **16 а-б**, соответственно. Взаимодействие этил 2-(3-оксо-2-пиперазинил)ацетата с *N*-(пиримидин-2-ил)цианамидами протекает гладко в отсутствие катализатора при нагревании в диоксане в течение 3 часов. Образованию конденсированной гетероциклической системы – (пиримидин-2-иламино)-октагидропиразинопиримидина **18 а-б** предшествует стадия образования соответствующего гуанидина **17**.

В ряду тиенопиримидинов найдены вещества с антиконвульсионной, анти-микробной и противораковой активностью. Впервые были изучены реакции гетероциклических аналогов антрилиновой кислоты – 2-амино-3-карбэтокси(3-бензоил)тиофенов – с пиримидин-2-илцианамидами, приводящие к новым производным тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов.



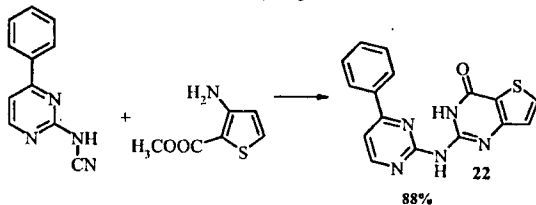
20: R = Ph, R₁ = H, R₃ = R₄ = CH₃ (а); R = 4-ClPh, R₁ = H, R₃ + R₄ = CH₂(CH₂)₂CH₂ (б); R = CH₃, R₁ = COCH₃, R₃ = Ph, R₄ = H (в); R = CH₃, R₁ = COCH₃, R₃ + R₄ = CH₂(CH₂)₂CH₂ (г)

21: R = Ph, R₁ = H (а); R = 4-ClPh, R₁ = H (б)

Удобным препаративным методом синтеза гетероциклических 2-аминокетонев и 2-аминоэфиров является реакция Гевальда, основанная на взаимодействии кетонев, α -метиленактивных нитрилов и серы в присутствии избытка триэтиламина. По данной методологии были синтезированы замещенные 2-амино-3-карбэтокси(3-бензоил)тиофены, которые были введены в реакции с пиримидин-2-илцианамидами, в результате была получена серия новых тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онов **20 а-г** и 5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]пиримидинов **21 а-б**, линейно связанных с пиримидиновым циклом. Превращения протекают в

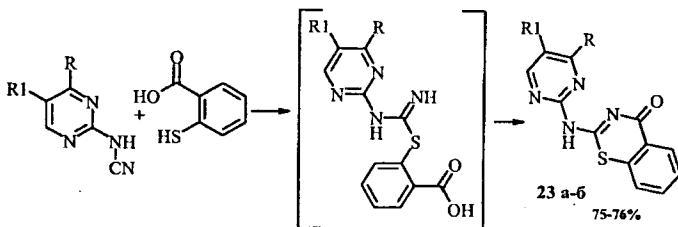
условиях общего кислотного катализа, первой стадией, как и в предыдущих примерах, является образование соответствующего дизамещенного гуанидина **19**.

Использование коммерчески доступного 3-амино-2-карбметокситиофена позволяет получить изомерный тиено[3,2-d]пиримидин **22**:



2.2.2 Реакции с тиосалициловой кислотой

Взаимодействие тиосалициловой кислоты с цианамидами приводит к образованию промежуточных тиокарбамидных производных, которые претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием бензотиазинонов **23 а-б**. Такой порядок присоединения ранее был предложен для взаимодействия с *N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)цианамидом. Тиольная группа в составе 2-меркаптобензойной кислоты присоединяется к атому углерода цианамидной группы без катализатора.

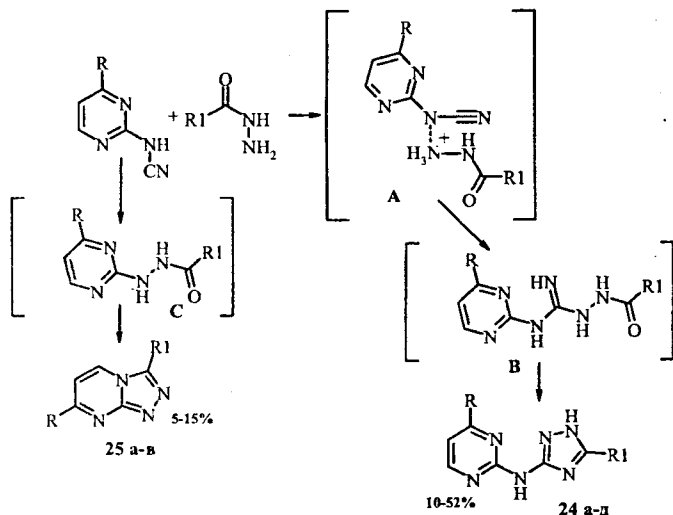


23: R = Ph, R₁ = H (а); R = CH₃, R₁ = COCH₃ (б)

2.2.3 Реакции с арил(гетарил)гидразидами

Использование гидразидов кислот в реакциях с гетарилцианамидами позволяет получать 2-аминопиримидины, линейно связанные с триазольным циклом. Особенностью пиримидинилцианамидов является наличие подвижного протона при атоме азота аминогруппы, что обуславливает их кислотные свойства. Ранее был предложен механизм подобных реакций: на первой стадии цианамид и гидразид взаимодействуют по кислотно-основному механизму с образованием соответствующей соли **A**, которая при нагревании претерпевает перегруппировку Ве-

лера с образованием гуанидина **B**. Внутримолекулярная дегидратация интермедиатов **B** приводит к соответствующим замещенным аминотриазолам **24 а-д**.



24-25: R = Ph, R₁ = 4-ClC₆H₄ (а); R = Ph, R₁ = 3-Py (б); R = 4-ClC₆H₄, R₁ = 3-Py (в); R = Ph, R₁ = 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (г); R = 4-ClC₆H₄, R₁ = 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (д)

Найдено, что при введении в реакцию гидразидов с электроноакцепторными заместителями (4-хлорфенил-, 3-пиридил) из реакционной массы были выделены альтернативные продукты – триазолопиримидины **25 а-в**. Конкурирующий процесс протекает, по-видимому, через стадию образования интермедиата **C** в результате реакции нуклеофильного замещения цианамидной группы на остаток гидразида, в последующей гетероциклизации участвует эндоциклический атом азота пиримидинового цикла.

3. 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://vwww.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%. Виды активности предсказанные с вероятностью более 88% подвергнутых виртуальному скринингу соединений приведены в таблице.

Наиболее вероятные виды активности испытуемых соединений.

Соед.	Наиболее вероятная активность	Вероятность
3 e	Dopamine D4 agonist	0,882
	Fibrinogen receptor antagonist	0,897
8 a	Psychosexual dysfunction treatment	0,895
8 б	Psychosexual dysfunction treatment	0,895
8 в	Psychosexual dysfunction treatment	0,917
15 б	Membrane integrity agonist	0,883
25 б	GABA A receptor antagonist	0,897
25 в	GABA A receptor antagonist	0,887

ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное исследование по разработке методов направленного синтеза новых 2-цианоимино- и 2-цианоаминопиримидинов, а также линейно связанных и конденсированных полигетероциклических систем на их основе.
2. Установлено, что 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидины легко получают в результате трехкомпонентного взаимодействия арилальдегидов, дикарбонильных соединений и цианамидов.
3. Доказано, что *N*-(4-арил(гетарил)пиримидин-2-ил)-цианамиды образуются при взаимодействии соответствующих енаминов с цианогуанидином.
4. Найдено, что 2-*N,N*-диметиламинометил- и этоксиметиламинопроизводные 1,3-дикарбонильных соединений, реагируя с цианогуанидином, приводят к одним и тем же 4,5-дизамещенным пиримидин-2-илцианамидам. Предложены вероятные механизмы реакций.
5. Показано, что реакции алкилирования 4-арил-2-цианоимино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов протекают одновременно с участием двух эндоциклических атомов азота; реакции окисления, в зависимости от условий проведения, приводят к соответствующим 4-арил-2-карбомоилпиримидинам и 2-амино-4-арилпиримидинам.
6. Установлено, что на селективность реакций 4-арилпиримидин-2-илцианамидов с арил(гетарил)гидразидами влияет природа заместителей. В реакциях с электронодефицитными 4-хлорфенил- и 3-пиридилкарбгидразидами помимо замещенных амино-1,2,4-триазолов образуются [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиримидины.
7. Выполнено расчетное изучение спектров биологической активности всех синтезированных гетероциклических соединений. Выявлены перспективные вещества,

которые с высокой степенью вероятности могут проявлять различные виды активности.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Мустафа Амр Х. Однореакторный синтез 4-арил-2-цианомино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов и их реакции / Амр Х. Мустафа, А.С. Шестаков, Х.С. Шихалиев // Химия гетероциклических соединений. – 2012. – № 4. – С. 658-664.
2. *N*-(Пиримидин-2-ил)цианамиды в дизайне гетероциклов / А.С. Шестаков, Амр Х. Мустафа, И.С. Бушмаринов, О.Е. Сидоренко, Х.С. Шихалиев // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т. 31, № 7. – С. 1-6.
3. 1-Арил(гетарил)(3-диметиламино)пропеноны, 2-этоксиметиленовые и 2-диметиламинометиленовые производные 1,3-дикарбонильных соединений в синтезе *N*-(пиримидин-2-ил)цианамидов / Амр Х. Мустафа, А.С. Шестаков, А.Ю. Потапов, П.С. Романов, Н.В. Столповская, Х.С. Шихалиев // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2012. – № 2. – С. 55-62.
4. Синтез и превращения 4-арил-2-цианоино-3,4-дигидро-1*H*-пиримидинов / А.С. Шестаков, Амр Х. Мустафа, Х.С. Шихалиев, Н.В. Столповская // Новые направления в химии гетероциклических соединений : 2-ая Междунар. науч. конф. : сб. тез. – Железноводск, 2011. – С. 268.
5. Enaminones and ethoxymethylens in the synthesis of cyanamides / Amr H. Moustafa [et al] // IX International congress of young chemists «YoungChem 2011», 12-16th Oct., 2011, Cracow, Poland : book of abstracts. – Cracow (Poland), 2011. – P. 83.
6. *N*-(Пиримидин-2-ил)цианамиды: синтез на основе (3-диметиламино)пропенонов, 2-этоксиметиленпропионатов и участие в гетероциклизации / Амр Х. Мустафа, А.С. Шестаков, П.С. Романов, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Успехи синтеза и комплексообразования : Всерос. науч. конф. (с междунар. участием): тез. докл. – Москва, 2012. – Ч. 1. – С. 142.
7. Цианамиды в дизайне гетероциклов / А.С. Шестаков, Амр Х. Мустафа, И.С. Бушмаринов, О.Е. Сидоренко, Х.С. Шихалиев // Органический синтез : химия и технология : сб. тез. Всерос. конф. – Екатеринбург, 2012. – У 50.
8. Moustafa Amr H. Syntheses and reactions of *N*-(pyrimidin-2-yl)cyanamides / Amr H. Moustafa, A. S. Shestakov, Kh. S. Shikhaliev // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2012 : VI International Conference, 12-16th Nov., 2012, Kharkov, Ukraine : book of abstracts. – Kharkov (Ukraine), 2012. – P-11.
9. Moustafa Amr H. Biginelli compounds under modification by using cyanamide and their *N*-alkylation / Amr H. Moustafa, A. S. Shestakov, Kh. S. Shikhaliev // Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2012 : VI International Conference, 12-16th Nov., 2012, Kharkov, Ukraine : book of abstracts. – Kharkov (Ukraine), 2012. – P-12.

Работы под №№ 1, 2, 3 соответствуют списку ВАК.

Подписано в печать 14.05.13. Формат 60×84 ¹/₁₆. Усл. печ. л. 1.
Тираж 100 экз. Заказ 445.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии Издательско-полиграфического центра
Воронежского государственного университета.
394000, Воронеж, ул. Пушкинская, 3