

УДК 547.856.1

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ХИНАЗОЛИЛ-2-ГУАНИДИНОВ

© 2000 г. Х.С. Шихалиев, А.В. Фалалеев, А.С. Соловьев

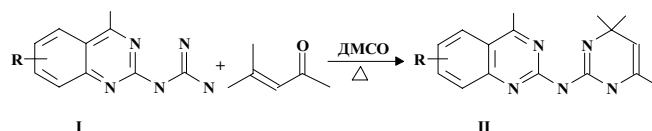
Воронежский государственный университет

Разработан и синтезирован ряд новых хиназолил-2-аминогетероциклических систем на основе реакции конденсации хиназолил-2-гуанидинов с различными бифункциональными соединениями.

Продолжающееся и в настоящее время бурное развитие синтетической органической химии обусловлено, в основном, необходимостью поиска все новых соединений с оригинальной структурой, обладающих комплексом прогнозируемых свойств. Особенно велика потребность в такого рода соединениях у фармацевтической промышленности. Анализ научной и патентной литературы за последние 20 лет показывает, что поиск новых синтетических лекарственных препаратов ведется, в основном, в трех направлениях: 1) модификация или наращивание уже существующих биологически активных матриц; 2) молекулярный дизайн структур, включающих фрагменты природных соединений; 3) молекулярный дизайн совершенно новых классов органических соединений, в основном гетероциклического ряда.

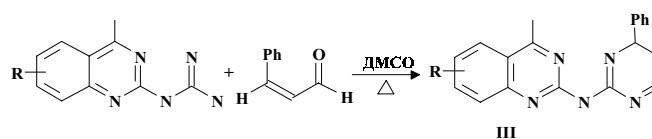
Среди гетероциклических соединений, фрагментарно встречающихся как в известных лекарственных препаратах, так и в природных веществах, немаловажную роль играют азотсодержащие гетероциклические системы: хинолины, пиридины, пиримидины, хиназолины, имидазолы и др. [1-3]. В связи с этим нами осуществлен молекулярный дизайн азагетероциклов на основе хиназолил-2-гуанидинов I, содержащих высокорекционноспособную 1,1-бинуклеофильную трехатомную амидиновую группировку. Исходя из принципов химической комбинаторики, из трехатомного фрагмента подбором соответствующих циклизующих агентов возможен синтез четырех-, пяти-, шести-, семи- и более атомных циклов. Нам удалось осуществить синтез на основе хиназолил-2-гуанидинов пяти-, шести- и семиатомных азагетероциклических систем.

Так, конденсацией I с α , β -непредельными карбонильными соединениями осуществлен синтез хиназолил-2-амино-дигидропиримидинов II-IV. При этом окись мезитила и коричный альдегид образуют устойчивые 1,4-дигидропиримидиновые структуры II и III, соответственно.

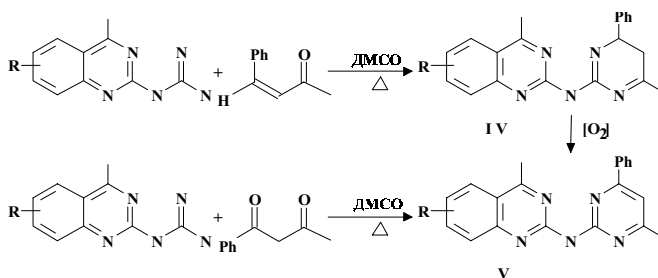


R = H, Me, MeO, EtO, диМе

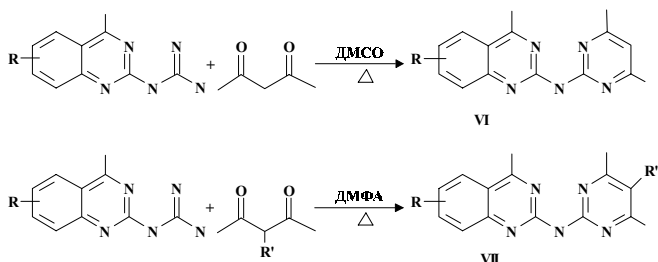
Во всех случаях конденсация протекает через стадию присоединения амидиновой группы к непредельной связи реагента по реакции Михаэля с последующей енолизацией образующегося промежуточного продукта, который далее замыкается в дигидропиримидиновый цикл с выбросом молекулы воды.



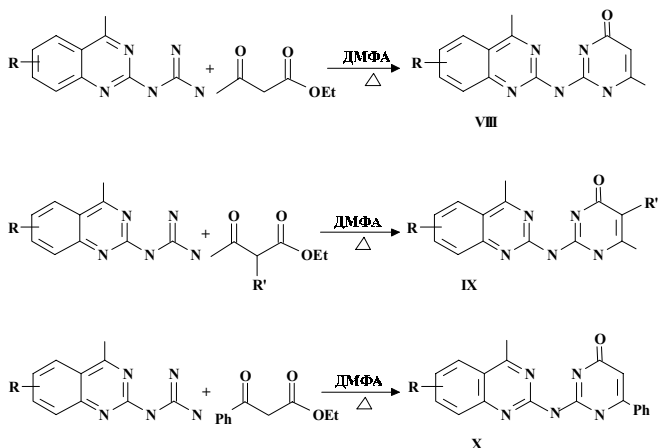
Аномально, с образованием неустойчивого 4-фенил-6-метил-1,4-дигидропиримидинового цикла IV протекает конденсация I с бензоилацетоном. Дигидропиримидины IV окисляются уже в реакционной среде диметилсульфоксидом и кислородом воздуха в полностью ароматические 4-фенил-6-метил-пиридины V. Последние получены нами встречным синтезом при конденсации I с другим циклизующим реагентом из класса β -дикетонов - бензоилацетоном. При этом реакция, очевидно, начинается с атаки енольной формы бензоилацетона по иминогруппе гуанидинового фрагмента I с последующей циклизацией с отщеплением молекулы воды.



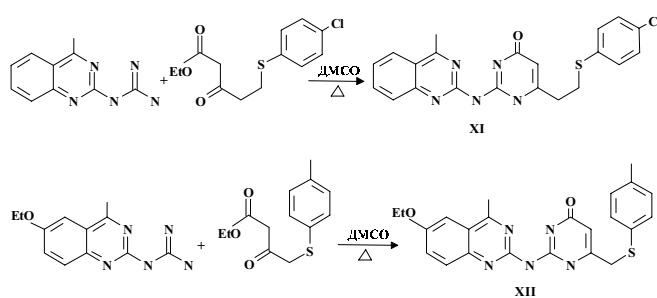
Аналогично, с образованием полностью ароматических пиридиновых структур VI и VII идет циклизация I с ацетилацетоном и его 2-алкилпроизводными.



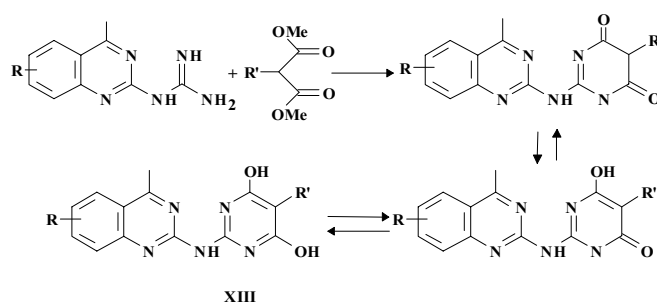
Еще одним циклизующим реагентом для I, приводящим к образованию шестиатомных циклов, является ацетоуксусный эфир и его производные. При этом образуются производные пиридина VII-X, существующие в нескольких таутомерных формах, преобладающей из которых является 4-пиридиноновая.



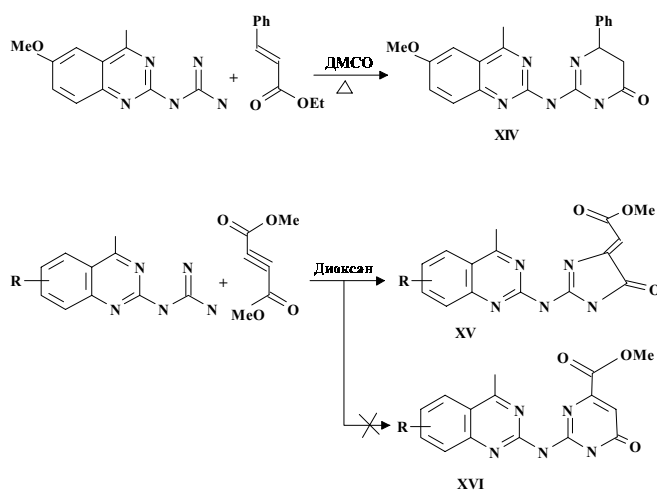
Оригинальные 4-пиридиноновые производные XI, XII, содержащие арилмеркаптометильные заместители, удается синтезировать при использовании в качестве циклизующих реагентов продуктов алкилирования тиофенолов хлорацетоуксусным эфиром.



При использовании в качестве циклизующего реагента малонового эфира и его 2-алкилзамещенных также образуются пиридиновые производные, существующие из возможных таутомерных форм, в основном, в виде 4,6-дигидропиримидинов XIII.

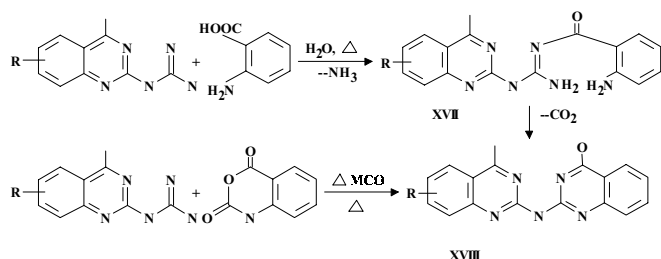


Неоднозначно протекает циклизация I с эфирами α , β -непредельных кислот. Так, с эфиром коричной кислоты хиназолил-2-гуанидины через стадию присоединения по Михаэлю и последующее внутримолекулярное ацилирование образуют шестичленные тетрагидропиридоны XIV.

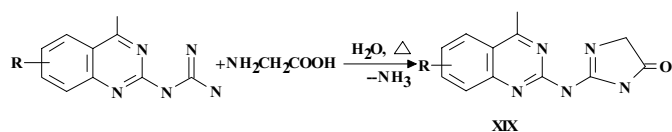


В то же время с метиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты хиназолил-2-гуанидины I, по нашим данным, образуют из двух возможных альтернативных продуктов циклизации исключительно пятичленный имидазолоновый цикл XV.

Конденсация хиназолил-2-гуанидинов с антралиновой кислотой протекает только в жестких условиях и включает в себя первоначальное ацилирование по иминогруппе гуанидинового фрагмента с последующей нуклеофильной атакой по аминогруппе и отщеплением молекулы аммиака. В результате такой двухстадийной циклизации образуются хиназолил-2-аминохиназолины, существующие вопреки литературным данным все-таки в виде 4-гидроксихиназолинов XVII. Последние нами получены также встречным синтезом путем легко и гладко протекающей конденсации хиназолил-2-гуанидинов I с изатовым ангидридом. В этом случае на первой стадии происходит ацилирование с раскрытием ангидридного цикла и отщеплением окиси углерода. Окончательная стадия циклизации, очевидно, повторяет превращение соединения XVII в XVIII.

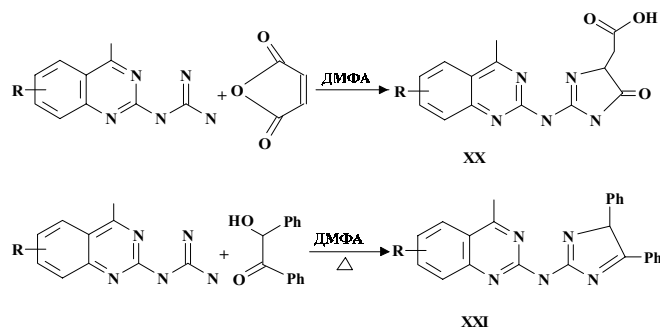


Похожим образом протекает циклизация хиназолил-2-гуанидинов с алифатическими аминокислотами. Однако, в результате атаки двухатомным циклизующим реагентом в этом случае образуются пятичленные имидазолон-4 с активной метиленовой группировкой XIX, существующие в таутомерном равновесии с соответствующими 4-гидрокси-имидазолами.

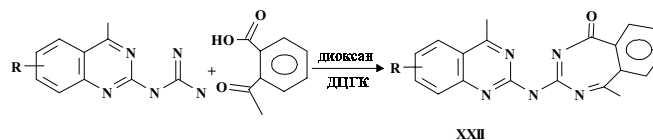


Также, с образованием пятичленного имидазольного цикла, идет циклизация хиназолил-2-гуанидинов с малеиновым ангидридом. Реакция, включающая последовательно протекающие стадии присоединения по Михаэлю, раскрытия ангидридного цикла и завершающее ацилирование, из двух возможных вариантов замыкания цикла протекает с образованием более предпочтительных имидазолонов XX, со-

держащих свободную карбоксиметиленовую группу. Негидрированные дифенилимидазолы XXI образуются при циклизации в жестких условиях кипячением в диметилформамиде хиназолил-2-гуанидинов с бензоином.



Семичленные бензидиализепиноны XXII удалось синтезировать из хиназолил-2-гуанидинов при использовании в качестве циклизующего реагента 2-ацетил-бензойной кислоты с использованием в качестве конденсирующего агента циклогексилкарбодимида (ДЦГК).



Таким образом, молекулярный дизайн на основе хиназолил-2-гуанидинов позволяет синтезировать целый ряд оригинальных пяти-, шести- и семичленных азагетероциклических систем с потенциальной биологической активностью. Большинство из синтезированных соединений прошли первичный биологический скрининг и среди них найдены вещества, обладающие фунгицидной, гербицидной, антимикробной, антималярийной, диуретической и др. активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков. Торсинг. 1998. 501 с.
2. Кузнецов С.Г. и др. Пролекарства. Химический аспект. М.: ВИНТИ. 1991. 175 с.
3. Лениджер Д. Биохимия. М.: Наука. 1992. 633 с.