

УДК 547.856.1

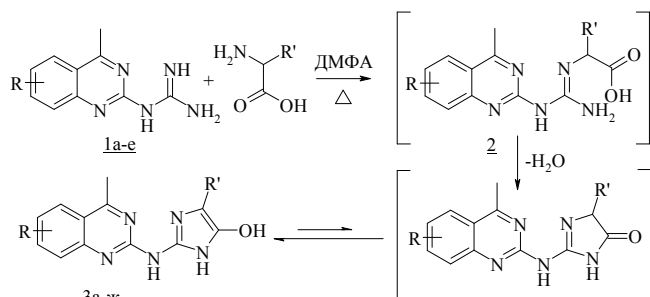
НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ 5-(6',7'-R-4'-МЕТИЛХИНАЗОЛИЛ-2')-АМИНО-5-ГИДРОКСИ-4-R'-ИМИДАЗОЛОВ

© 2003 г. Х.С. Шихалиев, А.В. Фалалеев, Д.В. Крыльский, А.С. Потапов

Воронежский государственный университет

Разработан новый подход к синтезу 5-(6',7'-R-4'-метилхиназолил-2')-амино-5-гидрокси-4-R'-имидазолов и масс-спектрометрически изучена относительная устойчивость в них хиназолинового и имидазольного циклов.

Ранее нами установлено [1], что 6(7)-R-4-метилхиназолил-2-гуанидины **1a-e** легко конденсируются с α -аминокислотами при их нагревании в ДМФА.



1-3 R=H(а,ж), 6-Ме(б), 6-МеО(в), 6-ЕтО(г), 7-Ме(д), 7-МеО(е);
R'=H(а-е), PhCH₂(ж)

Реакция идет по гуанидиновому фрагменту с выделением аммиака через промежуточное образование иминокислот **2**. Последние циклизуются с отщеплением воды в соответствующие 5-(6',7'-R-4'-метилхиназолил-2')-амино-5-гидрокси-4-R'-имидазолы **3a-ж** с низкими выходами (20-30%).

Последующие исследования показали, что аутентичные соединения могут быть с более высокими выходами (40-60%) получены при взаимодействии 6(7)-R-4-метилхиназолил-2-гуанидинов **1a-e** с метиловым эфиром α -бромуксусной кислоты и с использованием хлорангидрида монохлоруксусной кислоты. Реакцию проводили в случае метилбромacetата в диметилформамиде, и диметил ацетамиде – в случае хлорацетилхлорида. В первом случае, очевидно, реакция идет через стадию алкилирования амидинового фрагмента, во втором – через стадию ацилирования последнего.

Масс-спектрометрическое изучение (табл. 1) 6(7)-R-4-метилхиназолил-2-гуанидинов показало **1a-e**, что все они под действием электронного удара образуют устойчивые молекулярные ионы. На схеме 1

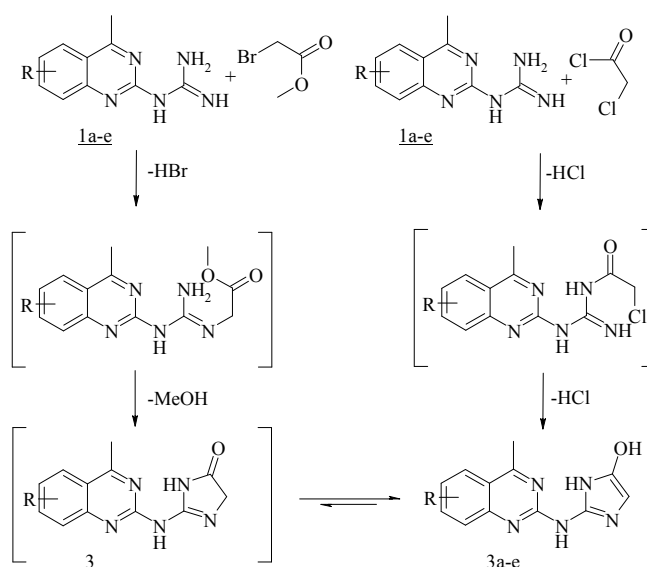
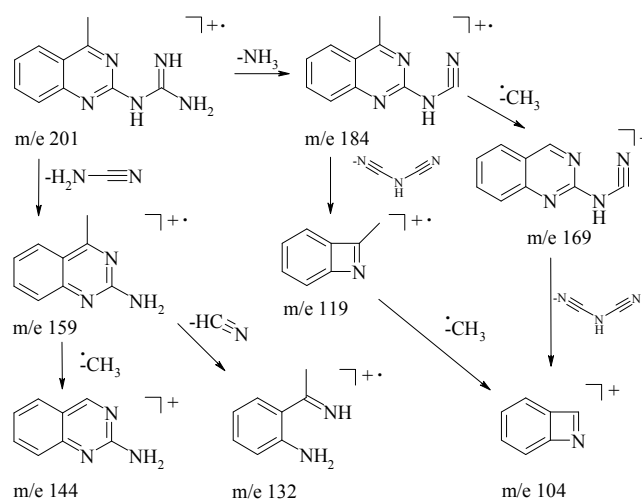


Схема 1



Масс-спектры 6-R-4-метилхиназолил-2-гуанидинов **1а-в**

Соединение	m/e (I _{отн} , %)
161а	201 (50); 184 (20); 169 (10); 159 (100); 144 (20); 132 (25); 119 (20); 104 (10); 90 (20); 76 (10); 63 (10); 51 (5); 43 (30)
161б	215 (40); 198 (20); 183 (5); 173 (100); 158 (15); 146 (20); 133 (25); 116 (10); 104 (10); 89 (15); 77 (15); 63 (5); 43 (20); 36 (15)
161в	231 (45); 214 (20); 199 (10); 189 (100); 173 (20); 159 (10); 149 (20); 130 (10); 119 (30); 104 (15); 90 (10); 78 (35); 63 (40); 43 (20)

Таблица 2

Масс-спектры 5-(6'-R-4'-метилхиназолил-2')-амино-5-гидрокси-4-R'-имидазолов **3а-в**

Соединение	m/e (I _{отн} , %)
175а	241 (45); 213 (5); 197 (20); 185 (20); 159 (100); 142 (25); 132 (25); 119 (20); 102 (10); 90 (30); 76 (10); 63 (15); 50 (15); 43 (55)
175б	255 (40); 227 (6); 213 (85); 199 (15); 173 (100); 159 (20); 146 (25); 133 (10); 117 (10); 77 (30); 63 (25); 53 (10); 42 (20)
175в	271 (54); 243 (5); 229 (10); 215 (70); 189 (55); 174 (100); 159 (20); 146 (25); 133 (10); 117 (10); 77 (30); 63 (20); 53 (20); 42 (25)

представлен наиболее вероятный путь распада молекулярного иона 4-метилхиназолил-2-гуанидина **1а**.

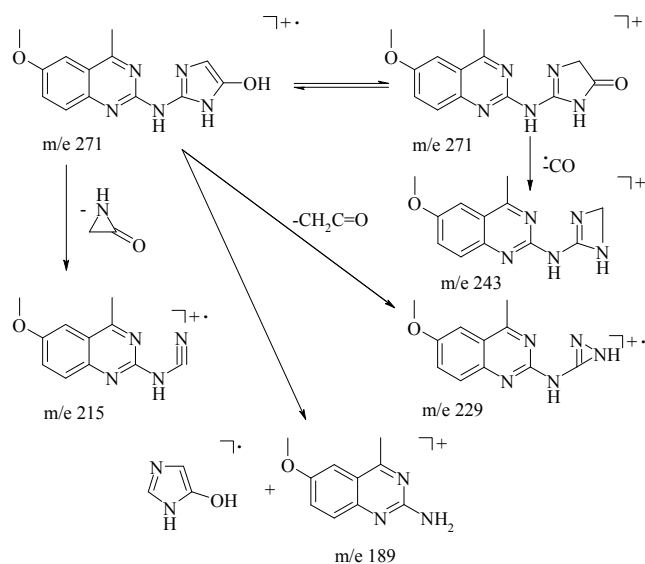
Фрагментация молекулярного иона идёт в основном по двум направлениям. По первому направлению, первоначально, отщепляется молекула аммиака с образованием катион-радикала хиназолил-цианамиды с m/e 184, который в свою очередь, распадается путём последовательного и параллельного отщепления метильного радикала и дицианамиды, образуя осколочные ионы с m/e 169, 119 и 104.

По второму, более предпочтительному, направлению распад молекулярного иона идёт с отщеплением молекулы цианамиды и образованием наиболее устойчивого (J_{отн} = 100%) катион-радикала 2-аминохиназолина с m/e 159. Распад последнего идёт посредством отщепления метильного радикала и молекулы синильной кислоты с образованием осколочных ионов с m/e 144 и 132.

Масс-спектрометрическое [2,3] изучение 5-(6',7'-R-4'-метилхиназолил-2')-амино-5-гидрокси-4-R'-имидазолов **3а-ж** показало, что все они под действием электронного удара образуют очень устойчивые молекулярные ионы (табл. 2).

На схеме 2 приведены наиболее вероятные направления фрагментации соединения **2в**. Из приведенной схемы вытекает, что из двух линейно связанных гетероциклов хиназолинового и имидазольного более устойчивым является первый, так как фрагментация молекулярного иона идет в первую очередь с разрушением имидазольного цикла. Кроме того, направления фрагментации молекулярного

Схема 2



иона соединения **3в** позволяют сделать предположения о преимущественной таутомерной форме в имидазольном цикле.

Образование частицы с m/e 243 возможно при отщеплении радикала -C=O, а это характерно лишь для оксоформы **3**. Интенсивность пика отвечающего такому молекулярному иону настолько низка, что можно с уверенностью сказать о малой вероятности этого направления распада, что в свою очередь подтверждает сделанный вывод о преимущественном существовании 5-гидроксиформы для всех соединений **3а-е**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck UV-254. Масс-спектры сняты на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

6(7)-R-4-метилхиназолил-2-гуанидины 1а-е получались по ранее описанной методике [4].

5-(6',7'-R-4'-метилхиназолинил-2')-амино-2-гидрокси-4-R'-имидазолы 3а-ж. а) Смесь 0,01 моль хиназолинил-2-гуанидина **1** и 0,012 моль α -бромуксусной кислоты нагревали в 30 мл ДМФА при температуре 100–120°C 5–6 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ДМФА, горячей водой, сушили. б) К суспензии 0,02 моль хиназолинил-2-гуанидина **1** в 30 мл ДМФА прибавляли по каплям 0,01 моль хлорангидрида монохлоруксусной кислоты и перемешивали при комнатной температуре 3–4 часа. Выпавший осадок отфильтровывали,

для отделения от гидрохлорида хиназолил-2-гуанидина промывали горячей водой, сушили. Циклизацию N-ацилгуанидина проводили при нагревании в ДМФА при 100°C в течение 5–6 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ДМФА, горячей водой, сушили. Синтезированные таким образом имидазолы **3** идентичны продуктам, полученным путём взаимодействия соответствующего хиназолил-2-гуанидина с глицином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Ермолова Г.И., Соловьев А.С. // Химия гетероцикл. соедин. 1999 .- № 7.- С. 934-936.
2. Тахистов В.В. Органическая масс-спектрометрия. Л.: Наука.- 1990.- С. 222.
3. Kreuzberger A., Burger A. // Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)– 1993.– V. 326.–№ 8.– P. 473-476.
4. Brown J.P. // J. Chem. Soc. 1964.- № 9.- P. 3012-3016. Аннотации