

УДК 547.495.9+547.872/.874

БЕНЗОКСА(ТИА)ЗОЛИЛ-2-ГУАНИДИНЫ В СИНТЕЗЕ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

© 2004 г. Д.В.Крыльский, Х.С.Шихалиев, Ю.А.Ковыгин, А.С.Соловьев

Воронежский государственный университет

Гетероциклизация бензокса(тия)золил-2-гуанидинов с β -дикетонами приводит к 2-[бензокса(тия)золил-2-амино]-пиримидинам, а с β -кетозфирами – к 2-[бензокса(тия)золил-2-амино]-4-оксопиримидинам, существующим предпочтительно в квази-*o*-хиноидной структуре.

Высокая реакционная способность гуанидина и его производных позволяет вводить их в многочисленные реакции гетероциклизации, приводящие к азагетероциклам различной степени сложности [1]. Значительное число работ посвящено взаимодействию амидинов и гуанидинов с α,β -непредельными карбонильными и β -дикарбонильными соединениями, приводящего к образованию соответствующих пиримидинов и аминопиримидинов [2-4]. Соединения этих классов проявляют противомикробную и противовирусную активность, в частности, являются анти-ВИЧ-препаратами [5-7].

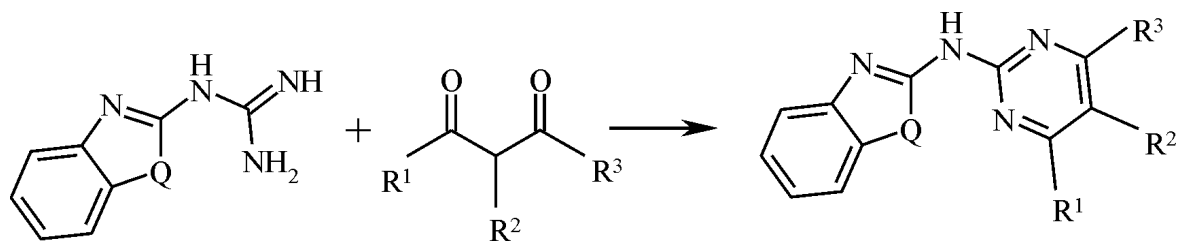
Целью настоящей работы являлось изучение реакционной способности бензокса(тия)золил-2-гуанидинов (Iа,б) в реакциях гетероциклизации с β -дикарбонильными соединениями: дикетонами (IIа-е) и кетозфирами (IVа-з).

Конденсация соединений (I) с дикетонами требует достаточно жестких условий: кипячение в течение 3-10 ч, (в зависимости от реакционной способности дикетонов), в ксилоле с азеотропной от-

гонкой воды. Продукты реакции – 2-[бензокса(тия)золил-2-амино]пиримидины (IIIа-и), как правило, менее растворимы, и выпадают уже из горячей реакционной смеси или при ее охлаждении. Бензоилацетон при длительном кипячении в указанных условиях дает только следы продукта реакции, с увеличением продолжительности нагревания возрастает осмоление реакционной смеси. Дибензоилметан в данную реакцию ввести не удалось. Уменьшение реакционной способности β -дикетонов в ряду $\text{CF}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3 \cong \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3 > \text{PhCOCH}_2\text{COCH}_3 > \text{PhCOCH}_2\text{COPh}$ в реакции циклизации с гуанидинами (I) может быть связано с увеличением содержания енольной формы, дополнительно стабилизируемой сопряжением с бензольными кольцами [8].

Выходы и характеристики 2-[бензокса(тия)золил-2-амино]пиримидинов (IIIа-и) приведены в табл. 1.

Гетероциклизация гуанидинов (I) с кетозфирами (IV) также протекает при кипячении в ксилоле, при этом азеотропной отгонки, как правило, не требует-



I а,б

II а-е

III а-и

I, Q = O (а); Q = S (б); II, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = CH₃ (а); R¹ = CH₃, R² = CH₃, R³ = CH₃ (б); R¹+R² = (CH₂)₃, R³ = CH₃ (в); R¹+R² = (CH₂)₄, R³ = C₂H₅ (г); R¹ = CF₃, R² = H, R³ = CH₃ (д); R¹ = CF₃, R² = H, R³ = тиенил (е); III, Q = O, R¹ = R³ = CH₃, R² = H (а); Q = S, R¹ = R³ = CH₃, R² = H (б); Q = O, R¹ = R² = R³ = CH₃ (в); Q = O, R¹+R² = (CH₂)₃, R³ = CH₃ (г); Q = S, R¹+R² = (CH₂)₃, R³ = CH₃ (д); Q = O, R¹+R² = (CH₂)₄, R³ = C₂H₅ (е); Q = S, R¹+R² = (CH₂)₄, R³ = C₂H₅ (ж); Q = O, R¹ = CF₃, R² = H, R³ = CH₃ (з); Q = S, R¹ = CF₃, R² = H, R³ = тиенил (и).

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа 2-[бензокса(тиа)золил-2-амино]-пиримидинов (Ша-и)

№	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
Ша	58	202-203	65.05	5.14	23.21	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	64.99	5.03	23.32
Шб	46	245-247	61.07	4.45	21.90	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ S	60.92	4.72	21.86
Шв	42	240-241	66.01	5.67	21.88	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	66.13	5.55	22.03
Шг	64	233-235	67.44	5.45	20.85	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	67.65	5.30	21.04
Шд	48	273-275	63.57	5.12	20.03	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ S	63.81	5.00	19.84
Ше	53	203-205	69.71	6.28	18.85	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	69.37	6.16	19.03
Шж	60	230-231	65.44	5.57	18.14	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ S	65.78	5.84	18.05
Шз	62	205-207	53.24	2.95	19.22	C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₄ O	53.07	3.08	19.04
Ши	54	291-292	50.89	2.26	14.64	C ₁₆ H ₉ F ₃ N ₄ S ₂	50.79	2.40	14.81

ся. Продуктам реакции следует приписать структуру 2-[бензокса(тиа)золил-2-амино]-4-оксопиримидинов (VB). Структура гетероциклического фрагмента в форме 4-гидрокси-пиримидина (VI) может быть исключена благодаря наличию в спектре ЯМР ¹H синглета олефинового протона (R⁵=H) у атома C⁵ пиримидинового кольца в области 5.5-6.2 м.д. Этот сигнал отсутствует в спектрах соединений (III), имеющих ароматизированное кольцо, и производных (V), в которых водород при C⁵ замещен другой группой, например, CH₃ (VB). Выбор между квази-*n*-хиноидной (VA) и квази-*o*-хиноидной (VB) структурами на основе спектров ЯМР ¹H затруднителен, однако, как показано в подробном исследовании амид-амидной (N³H=N¹H) таутомерии 4-пиримидинов [9], предпочтительной является структура (VB).

Выходы и характеристики 2-[бензокса(тиа)золил-2-амино]-4-оксопиримидинов (Va-к) приведены в табл. 2.

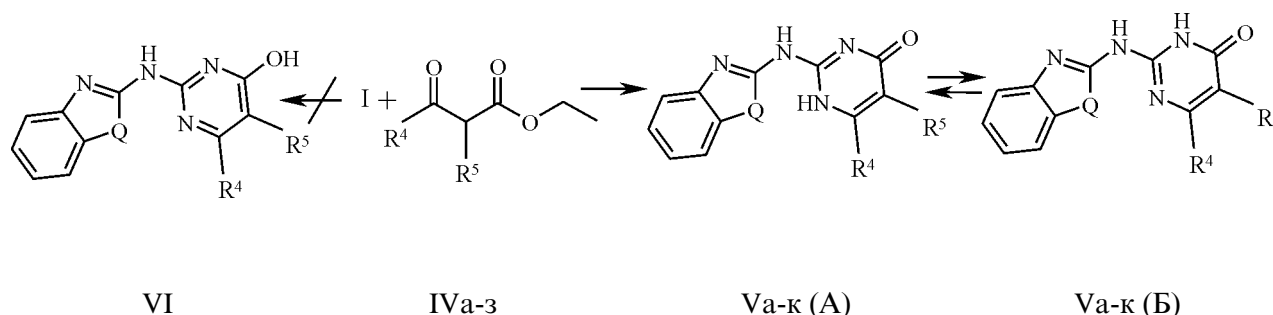
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль протекания реакций и индивидуальности полученных веществ проводили методом ТСХ на пластинках Merck UV-254, элюент – этилацетат. Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆ относительно ТМС, масс-спектры – на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

Взаимодействие бензокса(тиа)золил-2-гуанидинов с β-дикетонами.

Смесь 0,015 моль бензокса(тиа)золилуанидина и 0,017 моль дикетона кипятили в ксилоле, отгоняя воду, в течение 3-10 ч. Выпавший осадок очищали перекристаллизацией из диоксана или диметилформамида.

Взаимодействие бензокса(тиа)золил-2-гуанидинов с β-кетозфирами. Смесь 0,015 моль бензокса(тиа)золилуанидина и 0,017 моль кетозфира ки-



IV, R⁴ = CH₃, R⁵ = H (а); R⁴ = R⁵ = CH₃ (б); R⁴ = Ph, R⁵ = H (в); R⁴ = CH₃OCH₂, R⁵ = H (г); R⁴ = CH₃OCOCH₂, R⁵ = H (д); R⁴ = CH₃, R⁵ = PhCH₂ (е); R⁴+R⁵ = (CH₂)₃ (ж); R⁴+R⁵ = (CH₂)₄ (з); V, Q = O, R⁴ = CH₃, R⁵ = H (а); Q = O, R⁴ = R⁵ = CH₃ (б); Q = O, R⁴ = Ph, R⁵ = H (в); Q = S, R⁴ = CH₃OCH₂, R⁵ = H (г); Q = O, R⁴ = CH₃OCH₂, R⁵ = H (д); Q = O, R⁴ = CH₃OCOCH₂, R⁵ = H (е); Q = S, R⁴ = CH₃OCOCH₂, R⁵ = H (ж); Q = S, R⁴ = CH₃, R⁵ = PhCH₂ (з); Q = O, R⁴+R⁵ = (CH₂)₃ (и); Q = S, R⁴+R⁵ = (CH₂)₄ (к)

Выходы, температуры плавления и данные элементного анализа 2-[бензокса(тия)золил-2-амино]-4-оксопиримидинов (Va-к)

№	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
			С	Н	N		С	Н	
Va	42	>320	59.36	4.21	23.01	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂	59.50	4.16	2
Vб	61	305-307	61.12	4.58	21.77	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	60.93	4.72	2
Vв	39	254-255	67.33	4.06	18.28	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	67.10	3.97	1
Vг	52	314-316	54.01	4.44	19.25	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	54.15	4.20	1
Vд	54	201-203	57.15	4.60	20.65	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃	57.35	4.44	2
Ve	47	210-211	56.21	3.88	18.85	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₄	56.00	4.03	1
Vж	68	>320	53.02	3.95	17.54	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	53.16	3.82	1
Vз	65	>320	65.55	4.51	16.21	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ OS	65.50	4.63	1
Vi	38	302-304	62.54	4.67	20.92	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂	62.68	4.51	2
Vк	41	>320	60.25	4.78	18.65	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ OS	60.38	4.73	1

пятили в ксилоле в течение 3-10 ч. Выпавший осадок очищали перекристаллизацией из диоксана или диметилформамида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шихалиев Х.С., Фалалеев А.В., Крыльский Д.В. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под ред. В.Г.Карцева. Москва: IBS PRESS, 2003. Т. 1. С. 450.
2. Atwal K.S., O'Reilly B.C., Gougoutas J.Z, Malley M.F. // Heterocycles. 1987. Vol 26. № 5. P.1189.
3. Tice C.M., Bryman L.M. // Tetrahedron. 2001. Vol 57. № 8. P. 2689.
4. Мамаев В.П., Вайс А.Л.//ХГС. 1975. № 11. С. 1555.
5. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных препаратов. М.: Мир, 1964. С.485.
6. Падейская Е.Н., Полухина Л.М. Новые сульфаниламидные препараты длительного действия. М.: Медицина, 1974. 172 с.
7. Badawey A.M., Kappe T.// Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1997. Vol 330. № 3. P. 59.
8. Темникова Т.И. Курс теоретических основ органической химии. Л.: Химия, 1968. С. 600.
9. Хейфец Г.М., Кольцов А.И., Хачатуров А.С., Гиндин В.А. // ЖОрХ. 2000. Т. 36. Вып. 9. С.1411.