

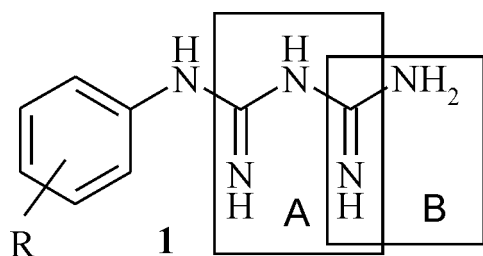
НЕОЖИДАННЫЕ ЦИКЛИЗАЦИИ В РЯДУ АРИЛБИГУАНИДОВ

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

Воронежский государственный университет

Циклизация арилбигуанидов **1** с 5,5-диметил-2-(4-толуидинометил)-1,3-циклогександионом и этоксиметиленицианоацетатом вместо ожидаемых тетрагидрохиназолинона и аминокарбэтоксипиримидина приводит к 2-амино-4-ариламино-1,3,5-триаминам. Последние получают также взаимодействием **1** с ортоформиатом. Обсуждается предполагаемый механизм реакции.

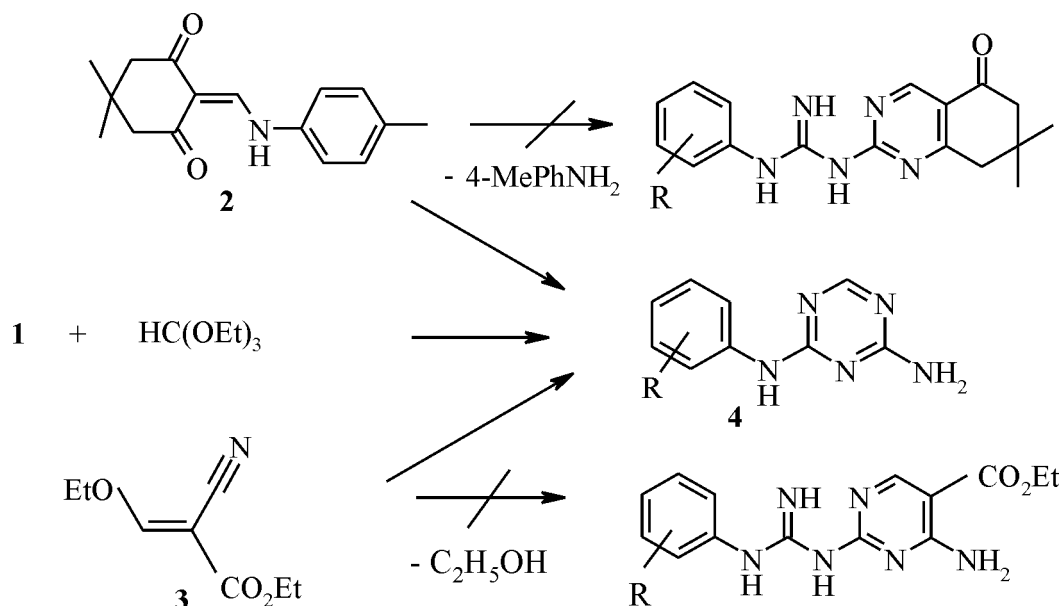
Как показано ранее [1], арилбигуаниды **1** способны вступать в реакции гетероциклизации двух типов: с участием одноатомных циклизующих агентов (сложные эфиры кислот ароматического ряда, эфир монохлоруксусной кислоты) – по бигуанидному фрагменту «А» с образованием триазинов, с участием трехатомных агентов (ацетоуксусный эфир, β-дикетоны) – по гуанидиновому фрагменту «В» с образованием производных пиримидина.



В настоящей работе изучено взаимодействие **1** с 5,5-диметил-2-(4-толуидинометил)-1,3-циклогександионом (**2**) и этоксиметиленицианоацетатом (**3**).

Как известно из литературы, взаимодействие незамещенного гуанидина с **2** сопровождается отрывом молекулы толуидина и приводит к образованию 2-амино-5-оксотетрагидрохиназолина [2]. Циклизация гуанидина с **3**, протекающая с отщеплением этанола, завершается образованием 2,4-диамино-5-карбэтоксипиримидина [3]. Однако, реакция арилбигуанидов с соединениями **2** и **3** идет по другому пути. В обоих указанных случаях вместо ожидаемых продуктов циклизации получен 2-амино-4-ариламино-1,3,5-триазин (**4**).

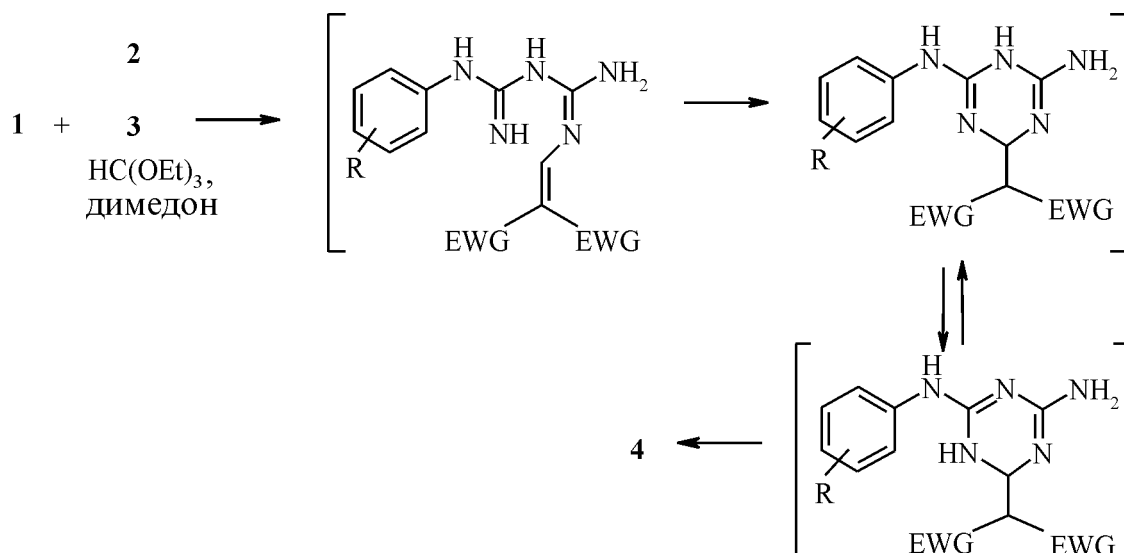
Этот же продукт образуется в результате циклизации бигуанида ортомуравьиным эфиром, однако в случае использования **2** или **3** реакция протекает значительно быстрее (20-40 мин кипячения в этаноле) и со значительно большим выходом (70-80%), чем при использовании непосредственно ортоэфира (8-10 часов, 20-30%). Таким образом, в данном случае толуидинометиленициклогександион (**2**) и этоксиметиленицианоацетат (**3**) являются эффективными синтонами ортоэфира.



Интересно, что при добавлении в реакционную смесь арилбигуанида и ортоэфира небольших количеств димедона заметно увеличивается скорость протекания реакции и выход продукта **4**.

По-видимому, образование аминотриазина **4** в рассмотренных случаях может протекать по следующему механизму.

Образующийся на первой стадии интермедиат, представляющий собой продукт шивки бигуанида через метиновое звено с метиленактивным соединением (EWG- электроноакцепторные группы: -CO-, -CO₂Et, -CN), претерпевает внутримолекулярное присоединение по Михаэлю иминогруппы к активированной двойной связи. В результате последующего сигматропного переноса протона происходит отщепление метиленактивного компонента и образование триазина **4**, стабилизированного за счет ароматизации.



30 мин. Выпавший осадок кристаллизуют из диоксана. Получено 1.48 г (74%), белые кристаллы, т.пл. 226-227 °С. C₁₀H₁₁N₅. Вычислено: С 59.69 %, Н 5.51 %, N 34.80 %, М=201.23. Найдено: С 59.43 %, Н 5.64 %, N 34.66 %, М=201 (масс-спектрометрически). ЯМР ¹Н-спектр, δ, м.д.: 2.27 (3Н, с, CH₃); 6.91 (2Н, с, NH₂); 7.06 (2Н, д, аром); 7.61 (2Н, д, аром); 8.11 (1Н, с, С-Н триазин); 9.28 (1Н, с, NH).

2-амино-4-(3,4-диметилфенил)амино-1,3,5-триазин (4б). 2.05 г (10 ммоль) 3,4-диметилфенилбигуанида растворяют в 20 мл этанола, добавляют 2.57 г (10 ммоль) 5,5-диметил-2-(4-толуидинометил)-1,3-циклогександиона (**2**), кипятят 20 мин. Выпавший осадок кристаллизуют из диоксана. Получено 1.66 г (79%), белые кристаллы, т.пл. 232-233 °С. C₁₁H₁₃N₅. Вычислено: С 61.38 %, Н 6.09 %, N 32.53 %, М=215.26. Найдено: С 61.43 %, Н 5.89 %, N 32.86 %, М=215 (масс-спектрометрически). ЯМР ¹Н-спектр, δ, м.д.:

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck UV-254, элюент – этилацетат. Спектры ЯМР ¹Н сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-*D*₆ относительно ТМС, масс-спектры – на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

Взаимодействие арилбигуанидов с ортомуравьиным эфиром. 10 ммоль **1** в 15 мл ортоэфира нагревают 8-10 часов. После охлаждения осадок кристаллизуют из диоксана. 20-30%.

2-амино-4-(4-метилфенил)амино-1,3,5-триазин (4а). 1.91 г (10 ммоль) 4-метилфенилбигуанида растворяют в 20 мл этанола, добавляют 1.69 г (10 ммоль) этоксиметиленцианоацетата (**3**), кипятят

2.18 (3Н, с, CH₃); 2.22 (3Н, с, CH₃); 6.92 (2Н, с, NH₂); 7.01 (1Н, д, аром); 7.58 (2Н, д, аром); 8.11 (1Н, с, С-Н триазин); 9.21 (1Н, с, NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. В. Крыльский, Х. С. Шихалиев, А. С. Шестаков, М. М. Либерман, Арилбигуаниды в реакциях гетероциклизации // ЖОХ, 2004, в печати.
2. А. Я. Страков, Т. Ф. Козловская, М. В. Петрова, Р. Г. Ткаченко // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим., 1989, № 5, С. 579.
3. S. Nishigaki // Chem. Pharm. Bull, 1970, **18**, P. 1003.