

УДК 547.495.9:547.783:547.854.2

ПОСТРОЕНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ N-(4,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИН-2-ИЛ)-N'-АРИЛГУАНИДИНОВ

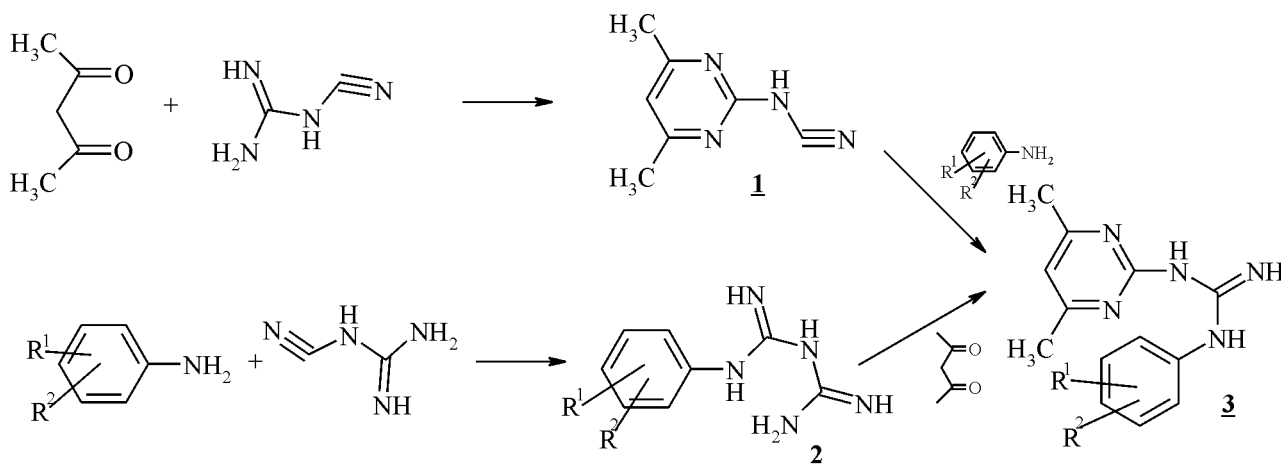
© 2004 г. А.С. Шестаков, Д.В. Крыльский, Н.В. Гусакова, Ю.В. Ковыгин

Воронежский государственный университет

Исследованы реакции образования гетероциклических соединений с использованием дизамещенных арил(гетарил) гуанидинов. Показано, что с этиловым эфиром бромуксусной кислоты и диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты происходит образование пятичленных имидазолонов, в то время как с малеиновым ангидридом образуются шестичленные гетероциклы.

Гуанидины являются удобными «строительными блоками» для формирования гетероциклических ядер с двумя атомами азота. Гетероциклизация протекает с использованием N-C-N фрагмента гуанидина. Конденсация такого фрагмента с бис-электрофильным трёхуглеродным фрагментом приводит к образованию пиримидиновой гетероциклической системы [1], а с бис-электрофильным двухуглеродным фрагментом – к образованию имидазольной системы [2].

Мы использовали доступные дизамещённые гуанидины, которые легко могут быть получены следующими способами:



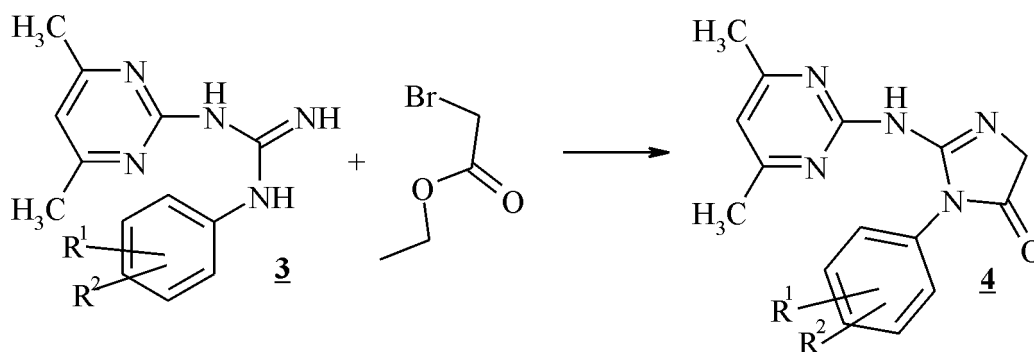
В качестве соединения, содержащего двухуглеродный фрагмент, нами был использован этиловый эфир бромуксусной кислоты. Его нагревание с двукратным избытком дизамещённого гуанидина в диоксане приводит к образованию имидазолон. Избыток гуанидина выступает в качестве акцептора выделяющейся бромоводородной кислоты.

Циклообразование, по-видимому, начинается с алкилирования бромуксусным эфиром наибо-

лее нуклеофильного незамещённого атома азота. Ранее было показано, что при взаимодействии бромацетофенонов с дизамещёнными гуанидинами алкилируется именно наиболее нуклеофильный атом азота с алкильным заместителем [3]. На второй стадии происходит отщепление этанола и образование имидазолон. Полученные соединения представляют слабоокрашенные вещества, растворимые в диоксане, 2-пропанол, ДМФА. Они могут существовать в форме енолов или кетонов. Анализ данных ЯМР ¹H показывает, что равновесие практически полностью сдвинуто в сторону кетона. Выходы и характеристики ими-

дазолинонов и данные спектроскопии ЯМР ¹H приведены в табл. 1 и 2.

В качестве другого циклизующего агента был использован диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД). При взаимодействии ДМАД с бинуклеофилами можно ожидать образования как пиримидин-4-онов, так и имидазолин-4-онов. В соответствии с данными РСА при взаимодействии эфиров ацетилендикарбоновой кислоты с трифенилгуанидином образуются пятичлен-

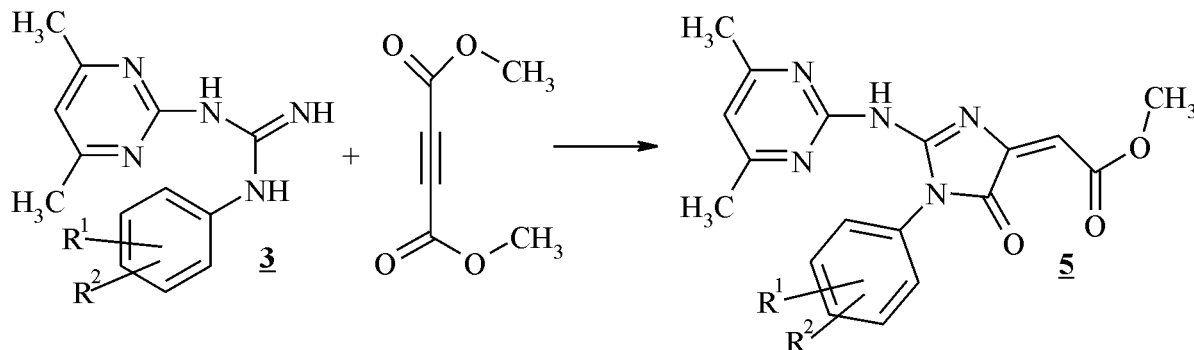


4 а R¹=R²=H; б R¹=H, R²=2-Me; в R¹=3-MeO, R²=4-MeO; г R¹=H, R²=3-Me;
 д R¹=H, R²=4-EtO; е R¹=H, R²=4-Et; ж R¹=H, R²=3-F; з R¹=H, R²=4-F;
 и R¹=H, R²=4-Ph; к R¹=H, R²=4-н-Бу; л R¹=3-Cl, R²=4-Cl; м R¹=H, R²=2-MeO

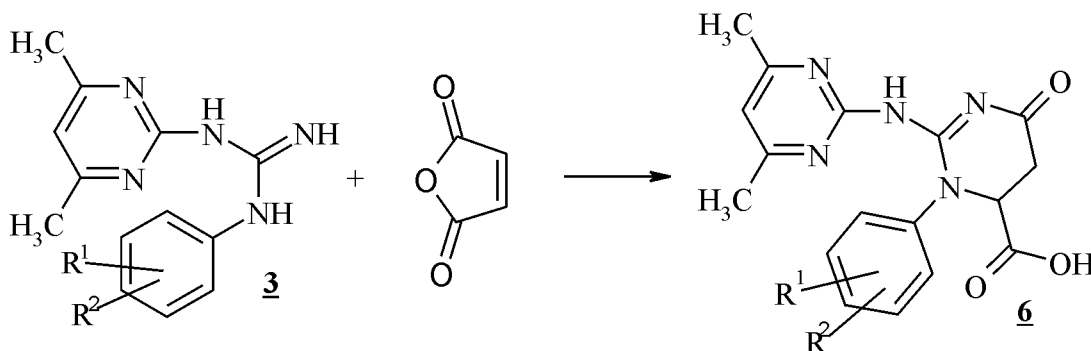
ная циклическая структура [4]. Аналогично, продукт присоединения ДМАД к незамещённому гуанидину был идентифицирован по данным ЯМР ¹H как соответствующий имидазолидин-4-он [5]. Это позволяет предположить, что с дизамещёнными гуанидинами, так же как с тризамещёнными и незамещёнными, под действием ДМАД образуется пятичленный гетероцикл. Полученные соединения являются окрашенными от жёлтого до коричневого цветов веществами, растворимыми в большинстве органических растворителей.

Выходы и характеристики образующихся соединений и данные спектроскопии ЯМР ¹H приведены в табл. 3 и 4.

Взаимодействие гуанидинов с малеиновым ангидридом протекает, по-видимому, через стадии ацилирования ангидридом наиболее нуклеофильного атома азота и циклизации образующегося интермедиата. В этом случае наиболее вероятной представляется шестичленная гетероциклическая структура. Полученные соединения представляют белые кристаллические вещества ра-



5 а R¹=R²=H; б R¹=H, R²=4-Me; в R¹=H, R²=3-CF₃; г R¹=H, R²=4-Cl; д R¹=3-Cl, R²=4-Cl; е R¹=H, R²=3-Me; ж R¹=H, R²=2-EtO



6 а R¹=H, R²=4-MeO; б R¹=H, R²=3-Cl; в R¹=H, R²=3-Me; г R¹=H, R²=2-Br; д R¹=H, R²=3-CF₃;
 е R¹=2-MeO, R²=5-MeO; ж R¹=2-Cl, R²=4-Cl

Характеристики соединений 4

Соединение	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
4а	H	48	176	64.17	5.41	24.79	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O	64.06	5.34	24.91
4б	2-Me	41	151	65.16	5.68	23.86	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O	65.08	5.76	23.73
4в	3,4-диMeO	62	198	59.64	5.50	20.41	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃	59.82	5.57	20.53
4г	3-Me	34	153	64.96	5.68	23.89	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O	65.08	5.76	23.73
4д	4-EtO	46	156	62.70	5.85	21.61	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₂	62.77	5.85	21.54
4е	4-Et	52	166	66.08	6.19	22.51	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O	66.02	6.15	22.65
4ж	3-F	64	201	60.12	4.75	23.59	C ₁₅ H ₁₄ N ₅ OF	60.20	4.68	23.41
4з	4-F	61	221	59.91	4.56	23.36	C ₁₅ H ₁₄ N ₅ OF	60.20	4.68	23.41
4и	4-Ph	58	212	70.83	5.30	19.70	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O	70.59	5.32	19.61
4к	4-Bu	52	113	67.81	6.74	20.56	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O	67.66	6.82	20.77
4л	3,5-диCl	50	242	51.29	3.68	19.87	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ OCl ₂	51.43	3.71	20.00
4м	2-MeO	58	175	65.18	5.64	23.73	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O	65.08	5.76	23.73

Таблица 2.

Спектры ЯМР ¹H соединений 4

Соединение	Химический сдвиг δ, м.д.					
	CH ₃ , пиримид. (с, 6H)	-CH ₂ - (с, 2H)	H, пиримид (с, 1H)	H, аром.	NH (уш.с. 1H)	R
4а	2.39	4.50	6.72	7.40 т(3H) 7.90 д(2H)	9.80	-
4б	2.35	4.45	6.70	7.12 д(1H) 7.28 д(1H) 7.46 т(1H) 7.73 д(1H)	9.21	2.21 с(3H)
4в	2.34	4.18	6.65	6.78 д(1H) 7.12 д(1H) 7.62 с(1H)	11.2	3.75 с(3H) 3.81 с(3H)
4г	2.32	4.42	6.67	7.16 с(1H) 7.25 д(1H) 7.40 м(2H)	9.5	2.28 с(3H)
4д	2.36	4.31	6.63	7.08 д(2H) 7.54 д(2H)	10.8	1.35 т(3H) 4.45 к(2H)
4е	2.32	4.42	6.75	7.12 д(2H) 7.62 д(2H)	11.1	1.12 т(3H) 2.64 к(2H)
4ж	2.32	4.35	6.84	7.05 с(1H) 7.12 д(1H) 7.26 т(1H) 7.41 д(1H)	10.4	-
4з	2.31	4.32	6.88	7.25 д(2H) 7.41 д(2H)	10.4	-
4и	2.30	4.36	6.82	7.20-7.60 н.с. 7.19 д(2H)	10.6	7.20-7.60 н.с. 0.95 т(3H)
4к	2.38	4.48	6.71	7.74 д(2H)	11.6	1.39 с(2H) 1.60 п(2H) 2.61 т(2H)
4л	2.31	4.35	6.68	7.4 с(1H) 7.53 с(2H) 7.0 т(1H)	9.85	- 3.89 с(3H)
4м	2.35	4.27	6.61	7.1 д(1H) 7.32 т(1H) 7.44 д(1H)	11.6	-

Характеристики соединений 5

Соединение	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
5а	H	29	198	61.73	4.76	20.15	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₃	61.54	4.84	19.94
5б	4-Me	38	193	62.28	5.16	19.25	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	62.47	5.21	19.18
5в	3-CF ₃	41	195	54.54	3.80	16.70	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ O ₃ F ₃	54.42	3.82	16.71
5г	4-Cl	42	202	56.10	4.12	18.08	C ₁₈ H ₁₆ N ₅ O ₃ Cl	56.02	4.15	18.15
5д	3,4-диCl	43	177	51.48	3.62	16.61	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₃ Cl ₂	51.43	3.57	16.67
5е	3-Me	65	159	62.36	5.32	19.06	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	62.47	5.21	19.18
5ж	2-EtO	44	160	60.84	5.46	17.61	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₄	60.76	5.32	17.72

Таблица 4.

Спектры ЯМР ¹H соединений 5

Соединение	Химический сдвиг δ, м.д.						
	CH ₃ , пиримид. (с, 6H)	-OCH ₃ (с, 3H)	-CH= (с, 1H)	H, пиримид. (с, 1H)	H, аром.	NH (уш.с., 1H)	R
5а	2.35	3.15	5.71	6.80	7.3-7.6, н.с.	11.8	-
5б	2.33	3.22	5.62	6.74	7.21 д(1H) 7.53 д(2H)	11.6	2.12 с(3H)
5в	2.32	3.12	5.54	6.70	7.4-7.6 н.с.(3H)	11.5	-
5г	2.34	3.20	5.61	6.76	8.05 с(1H) 7.3 д(2H)	11.5	-
5д	2.32	3.18	5.58	6.72	7.6 д(2H) 7.4-7.7	11.5	-
5е	2.36	3.17	5.70	6.82	н.с.(2H)	11.7	2.52 с(3H)
5ж	2.34	3.16	5.70	6.83	8.1 с(1H) 7.1-7.5 н.с.(4H) 7.1 д(2H) 7.5 д(2H)	11.5	1.33 т(3H) 3.90 к(2H)

створимые в ДМФА, ДМСО, диметилацетамиде.

Выходы и характеристики образующихся соединений и данные спектроскопии ЯМР ¹H приведены в табл. 5 и 6.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck UV-254, элюент – хлороформ-метанол (20:1). Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆ или ДМСО-*d*₆+CCl₄ относительно ТМС.

N2-анилино(имино)метил-4,6-диметил-2-пиримидинамин (3)

А. Смесь 1.77 г (10 ммоль) фенилбигуанида (2) и 0.98 мл (10 ммоль) ацетилацетона в 20 мл метанола кипятили 2 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Получено 1.16 г (48%) , белые кристаллы с т.пл. 205-207 °С.

Б. 0.93 мл концентрированной HCl добавляли к смеси 1.48 г (10 ммоль) 2-цианамино-4,6-диметилпиримидина (1) и 0.93 г (10 ммоль) анилина в 15 мл 2-пропанола. Смесь кипятили 1 ч и обраба-

Характеристики соединений б

Соединение	R	Выход, %	T _{пл.} , °C	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				C	H	N		C	H	N
ба	4-МеО	44	224	58.46	5.23	19.06	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₄	58.54	5.15	18.97
бб	3-Cl	36	305	54.44	4.29	18.63	C ₁₇ H ₁₆ N ₅ O ₃ Cl	54.60	4.28	18.74
бв	3-Ме	29	302	61.25	5.30	19.80	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃	61.19	5.38	19.83
бг	2-Br	29	281	48.95	3.76	16.89	C ₁₇ H ₁₆ N ₅ O ₃ Br	48.80	3.83	16.75
бд	3-CF ₃	32	273	52.96	3.88	17.10	C ₁₈ H ₁₆ N ₅ O ₃ F ₃	53.07	3.93	17.20
бе	2,5-диМеО	42	241	57.16	5.35	17.50	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₅	57.14	5.26	17.54
бж	2,4-диCl	25	257	50.36	3.61	17.08	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃ Cl ₂	50.00	3.68	17.16

Таблица 6.

Спектры ЯМР ¹H соединений б

Соединение	Химический сдвиг δ, м.д.							
	CH ₃ , пиримид. (с, 6H)	-CH ₂ - (д, 2H)	-CH- (т, 1H) 	H, пиримид. (с, 1H)	H, аром.	NH (уш.с., 1H)	-COOH (с, 1H)	R
ба	2.39	3.17	4.76	6.94	7.25 д(2H) 7.84 д(2H)	12.20	12.65	3.65 с(3H)
бб	2.46	3.21	4.85	7.05	7.3-7.9 н.с.(4H)	12.25	12.70	-
бв	2.35	3.24	4.86	6.96	7.3-7.9 н.с.(4H)	12.15	12.61	2.65 с(3H)
бг	2.42	3.20	4.84	7.0	7.4-8.0 н.с.(4H)	12.20	12.65	-
бд	2.39	3.15	4.81	6.98	7.5-7.9 н.с.(4H)	12.10	12.58	-
бе	2.40	3.18	4.80	6.95	7.25 д(1H) 7.50 с(1H) 7.73 д(1H)	12.10	12.55	3.70 с(3H) 3.92 с(3H)
бж	2.48	3.21	4.87	7.10	7.5 д(1H) 7.75 с(1H) 8.60 д(1H)	12.20	12.62	-

тывали раствором 0.5 г NaOH в 100 мл дистиллированной воды. Выпавшее масло кристаллизовалось при стоянии. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Получено 1.33 г (55%), белые кристаллы с т.пл. 207 °C.

Взаимодействие с этилбромацетатом. К раствору 20 ммоль **3** в 40 мл диоксана прикапывали 1,2 мл (11 ммоль) этилбромацетата и нагревали при 90°C в течение 5 часов. Выпавший при охлаждении осадок гидробромида гуанидина отфильтровывали, а фильтрат упаривали. Остаток дважды перекристаллизовывали из 2-пропанола.

Взаимодействие с диметиловым эфиром ацетилкарбонической кислоты (ДМАД). К раствору 10 ммоль **3** в 20 мл хлороформа прикапывали 1,35 мл (11 ммоль) ДМАД. Реакционная масса при этом разогревается и быстро приобретает тёмно-красную окраску. Через 1 час раствор упаривали до минимального объёма и пропускали через колонку, наполненную оксидом алюминия. Элюат упаривали, остаток перекристаллизовывали из 2-пропанола.

Взаимодействие с малеиновым ангидридом. Раствор 10 ммоль **3** и 10 ммоль ангидрида в 15 мл сухого диоксана выдерживали 3 часа при 70°C. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Из фильтрата реакционной массы при выливании в воду перекристаллизации выпавшего осадка из диоксана можно выделить ещё 20-30% несколько менее чистого продукта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Джилкрист Т.* Химия гетероциклических соединений. М. «Мир». 1996. 464 с.
2. *Grimmet M.R.* in Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Elsevier Science Ltd. 1997. V.5. P.478
3. *Grimmet M.R.* // Adv.Heterocycl.Chem. 1970. V.12. P.103
4. *Morrin R.A., Wallis J.D.*// J.Chem.Soc. 1981. №2. P.415
5. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. IBS Press. 2002. Ed.by V.G.Kartsev. V.1. P.381.