

N,N-БИНУКЛЕОФИЛЫ В РЕАКЦИЯХ С 3-БРОМ-N-АРИЛМАЛЕИМИДАМИ

А. Л. Сабынин, Х. С. Шихалиев, Ю. А. Ковыгин

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 02.04.2008 г.

Аннотация. Синтезирован ряд новых гетероциклических соединений на основе реакций 1,1-N,N-бинуклеофилов (арилгуанидинов, аминотриазола, аминобензимидазола) с 3-бром-N-арилмалеимидами.

Ключевые слова: арилгуанидины, аминотриазол, аминобензимидазол, 3-бром-N-арилмалеимиды

Abstract. A number of new heterocyclic compounds has been synthesized in reactions of 1,1-N,N-bi-nucleophiles (arylguanidines, aminotriazole, aminobenzimidazole) with 3-bromo-N-arylmaleimides.

Key words: arylguanidines, aminotriazole, aminobenzimidazole, 3-bromo-N-arylmaleimides

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время гетероциклические соединения широко применяются во многих отраслях. Прежде всего, это касается фармацевтической промышленности и медицины. В связи с этим требуется получение большого числа новых гетероциклических систем со сложной структурой и их дальнейшее исследование с целью нахождения практически полезных свойств.

Одним из распространенных способов синтеза азотсодержащих соединений является взаимодействие различных N,N-бинуклеофильных субстратов с электрофильными реагентами. Задача данной работы состояла в изучении реакций гетероциклизации 1,1-N,N-бинуклеофилов (N-арилгуанидинов) и их циклических аналогов (аминотриазола, аминобензимидазола), с 3-бром-N-арилмалеимидами. Выбор данных исходных соединений проводился с учетом их потенциальной реакционной способности, а также возможности получения нетривиальных структур, с целью исследования их биологической активности и проведения дальнейшей модификации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе [1, 2] имеются сведения о циклизации производных гуанидина с различными электрофилами. В нашей работе в качестве электрофильного реагента был использован 3-бром-N-арилмалеимид.

При взаимодействии 3-бром-N-арилмалеимидов с N-арилгуанидинами, согласно данным ЯМР-¹H-спектроскопии были получены 2-(5-оксо-2-ариламино-3,5-дигидроимидазол-4-илиден)-N-ацетанилиды (I).

При проведении одной из данных реакций нам удалось выделить и охарактеризовать в качестве промежуточного соединения N-фенилмалеимид-3-ил-N⁷-4-метоксифенилгуанидин (II). Это позволяет предположить, что вначале, происходит присоединение аминогруппы арилгуанидина по двойной связи 3-бром-N-арилмалеимида по типу реакции Михаэля, а затем — рециклизация арилмалеимида, приводящая к образованию дигидроимидазолоновой системы. Такая последовательность стадий согласуется с предложенной авторами [3] для реакций амидинов с арилмалеимидами.

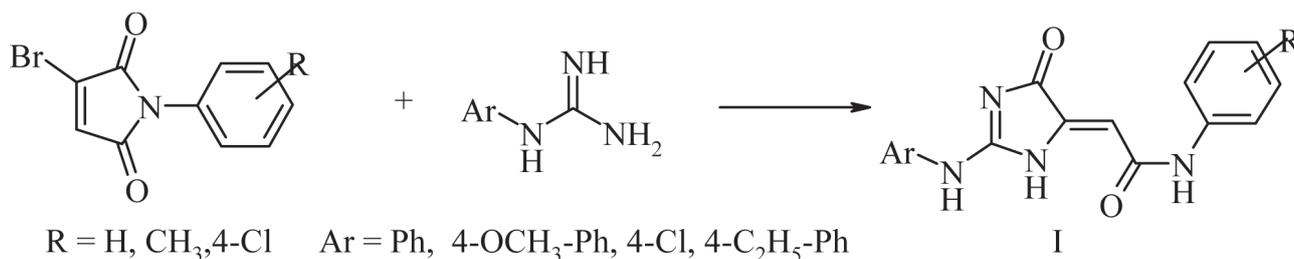


Рис. 1.

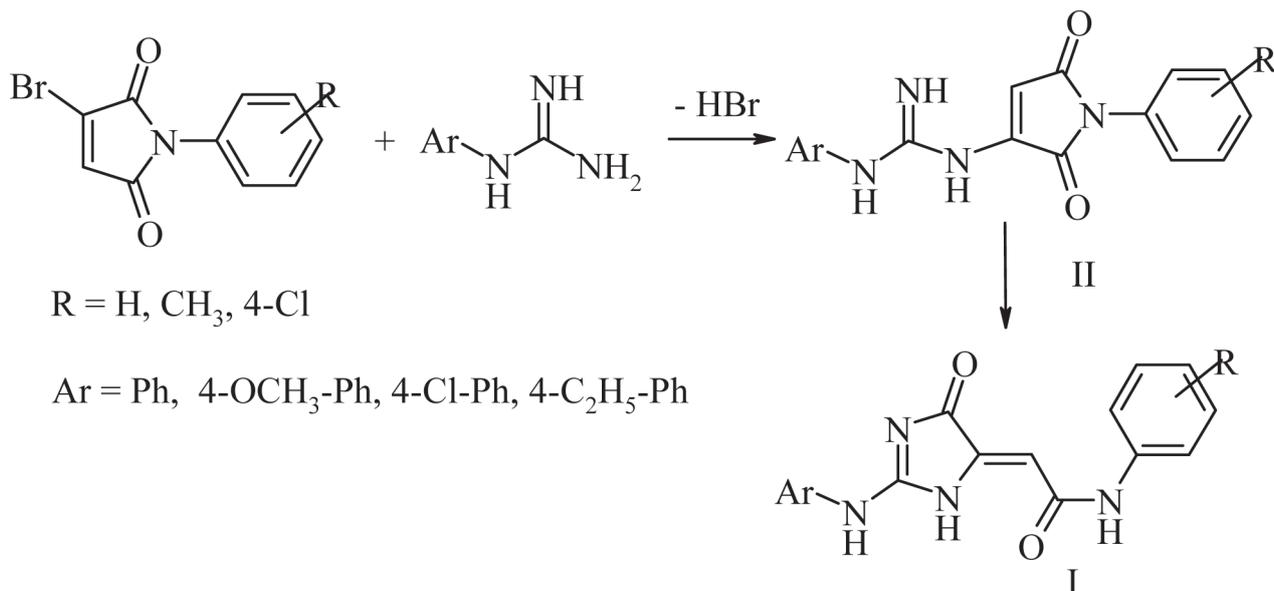


Рис. 2.

Реакции проводили при кипячении в диоксане, выход продуктов составлял 20—25%.

При осуществлении синтеза с участием аминазолов и 3-бром-N-арилмалеимидов, мы предполагали, что их взаимодействие будет проходить аналогично реакциям с участием N-арилгуанидинов и ожидали получения в качестве продуктов реакции соединений (III) и (IV). Однако расшифровка данных ЯМР-¹H-спектроскопии показала, что исследованным веществам соответствует структура 3-(5-

амино-[1,2,4]триазолил)-N-арилмалеимидов (V) и 3-(2-аминобензимидазолил)-N-арилмалеимидов (VI). В ЯМР-¹H-спектрах этих соединений сигналу двух протонов аминогруппы соответствует уширенный синглет 7,45 м.д., протону С-Н пирольного цикла синглет 6,79 м.д.

Реакции проводились при кипячении в изопропиловом спирте. Продукты (IVa-c) и (VIa,b) получены с выходами 14—34%. Данные ЯМР-¹H-спектроскопии соединений (Ia-d), (II), (Va,b), приведены в табл 1.

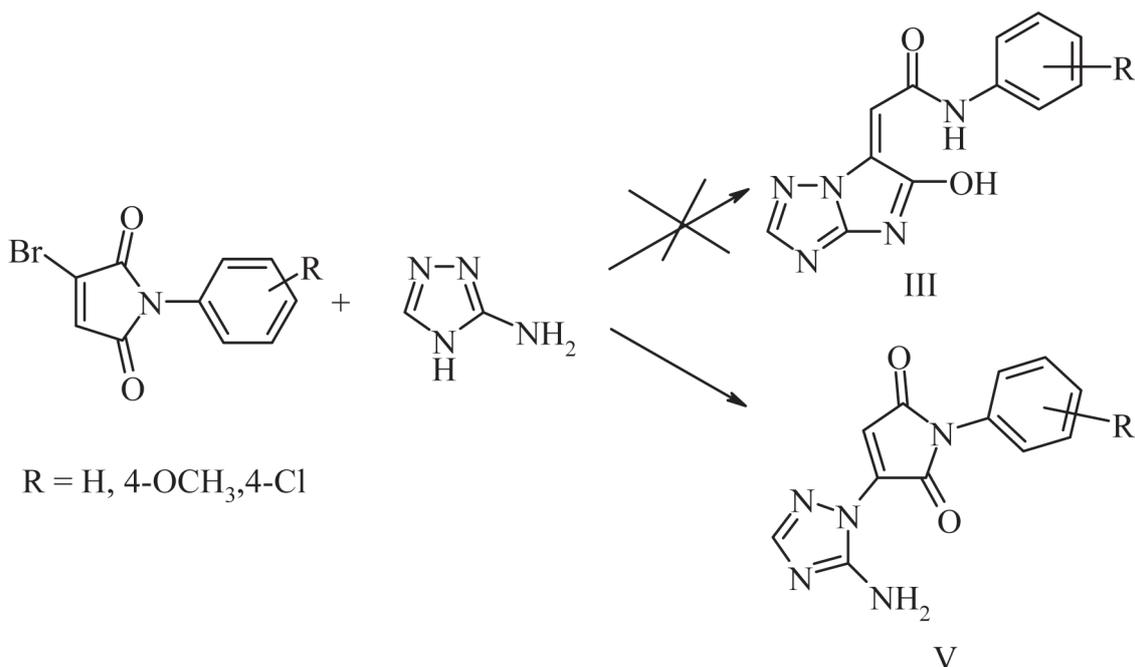


Рис. 3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, а также за ходом протекания реакций осуществлялся методом тонкослойной

хроматографии на пластинах Silufol UV-254. Элюенты — индивидуальные растворители (четырёххлористый углерод, диоксан) и их смеси в различных соотношениях. ЯМР-¹H-спектры сняты на

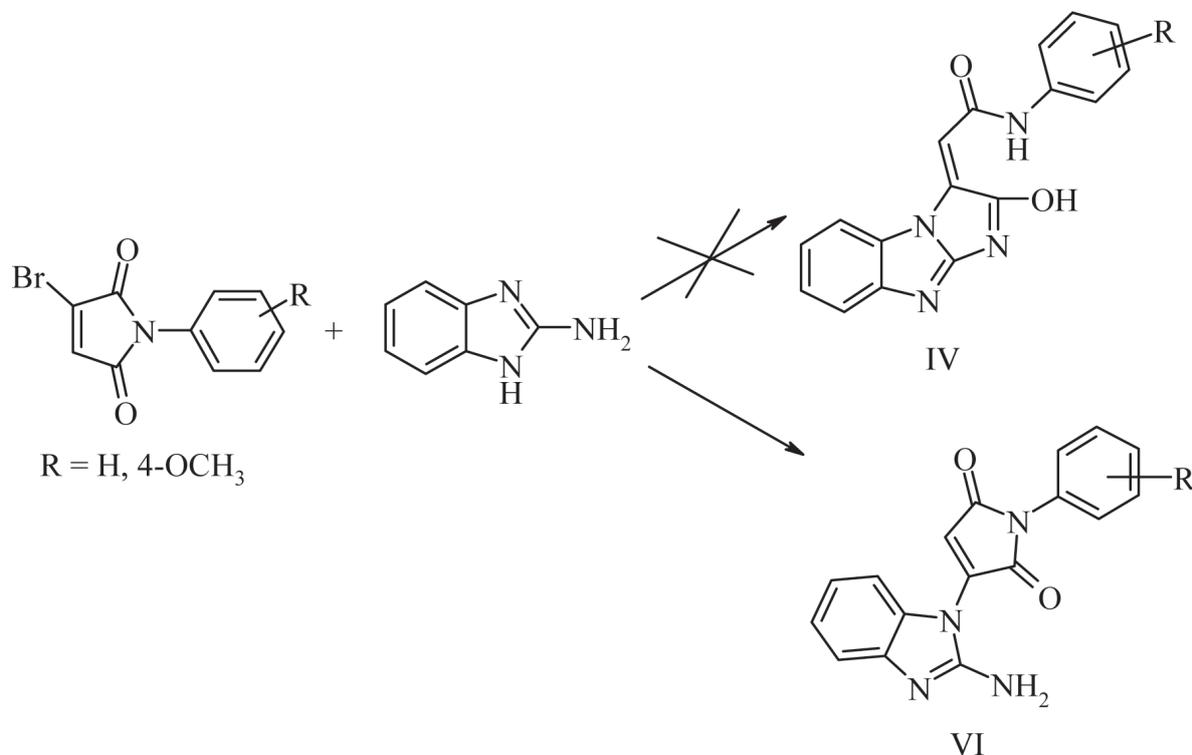


Рис. 4.

Таблица 1

Данные спектрального анализа 2-(5-оксо-2-ариламино-3,5-дигидроимидазол-4-илиден)-*N*-ацетанилидов (Ia-d), *N*-фенилмалеимид-3-ил-*N'*-4-метоксифенилгуанидина (II), 3-(5-амино-[1,2,4]триазолил)-*N*-арилмалеимидов (Va,b).

Соединение	R, Ar	Химический сдвиг, δ, м.д.
I a	R = 4-Cl, Ar = 4-C ₂ H ₅ -Ph	1,26 (3H, τ) — CH ₃ ; 2,74 (2H, 2д) — CH ₂ ; 4,95 (1H, c) — CH; 7,3 — 7,68 (8H, м) — CH-Ar; 7,94 (1H, уш. c) — NH; 9,08 (1H, уш. c) — NH; 13,19 (1H, c) — NH;
I b	R = H, Ar = 4-C ₂ H ₅ -Ph	1,24 (3H, τ) — CH ₃ ; 2,75 (2H, 2д) — CH ₂ ; 4,95 (1H, c) — CH; 7,25 — 7,64 (9H, м) — CH-Ar; 7,90 (1H, уш. c) — NH; 9,09(1H, уш. c) — NH; 13,20 (1H, c) — NH;
I c	R = H, Ar = 4-OCH ₃ -Ph	3,34 (3H, c) — OCH ₃ ; 4,95 (1H, c) — CH; 7,28 — 7,71 (9H, м) — CH-Ar; 7,86 (1H, уш. c) — NH; 9,1(1H, уш. c) — NH; 13,22 (1H, c) — NH;
I d	R = H, Ar = 4-CH ₃ -Ph	1,23 (3H, c) — CH ₃ ; 4,94 (1H, c) — CH; 7,26 — 7,67 (9H, м) — CH-Ar; 7,89 (1H, уш. c) — NH; 9,1(1H, уш. c) — NH; 13,21 (1H, c) — NH;
II	R = H, Ar = 4-OCH ₃ -Ph	(3H, c) — O-CH ₃ ; 4,65 (1H, c) — CH; 6,35-8,00 (11H, м) — 9CH Ar + 2NH; 14,19 (1H, уш. c) — NH
V a	R = 4-CH ₃	2,37 (3H, c) — CH ₃ ; 6,79 (1H, c) — CH (пиррол); 7,21-7,36 (4H, м) — CH-Ar; 7,45 (2H, уш. c) — NH ₂ ; 7,72 (1H, c) — CH (триазол)
V b	R = 4-Cl	6,82 (1H, c) — CH; 7,37-7,62 (4H, м) — CH-Ar; 7,45 (2H, уш. c) — NH ₂ ; 7,72 (1H, c) — CH (триазол)

приборе Bruker AC-300 (300 МГц) в растворителе ДМСО- D_6 , внутренний стандарт — тетраметилсилан.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА 2-(5-ОКСО-2-АРИЛАМИНО-3,5-ДИГИДРОИМИДАЗОЛ-4-ИЛИДЕН)-N-АЦЕТАНИЛИДОВ (I)

Эквимольные количества 3-бром-N-арилмалеимида и N-арилгуанидина кипятили в диоксане. Время реакции — 4 часа. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и перекристаллизовывали из диметилформамида.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА 3-(5-АМИНО-[1,2,4]ТРИАЗОЛИЛ)-N-АРИЛМАЛЕИМИДОВ (V)

Эквимольные количества 3-бром-N-арилмалеимида и 2-аминобензимидазола кипятили в изопропиловом спирте. Время реакции — от 4 до 5 часов. Осадки отфильтровывали, промывали ацетоном и при необходимости, перекристаллизовывали из диметилформамида.

ОБЩАЯ МЕТОДИКА СИНТЕЗА 3-(2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛИЛ)-N-АРИЛМАЛЕИМИДОВ (VI)

Эквимольные количества 3-бром-N-арилмалеимида и 3-амино-1,2,4-триазола, кипятили в изопропиловом спирте. Время реакции — от 4 до 5 часов. Осадки отфильтровывали, промывали ацетоном и при необходимости, перекристаллизовывали из диметилформамида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim Y.H. Cyclization of guanidines with α,β -unsaturated ketones: improved synthesis of 2-aminodihydropyrimidine derivatives containing guanidine moiety / Y.H. Kim, C.M. Yoon, N.J. Lee // *Heterocycles*. — 1981. — V. 16, N. 1. — P. 49—52.
2. Kim Y.H. Facile Synthesis of 2-Amino-dihydro-4(H)-pyrimidinone Derivatives: Cyclization of N-Substituted Guanidines with α,β -Unsaturated Esters / Y.H. Kim, N.J. Lee // *Heterocycles*. — 1983. — V. 20, N. 9. — P. 1769—1772.
3. Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., Ковыгин Ю.А., Потапов А.Ю. Гетероциклические системы на основе производных гуанидина и его структурных аналогов. Воронеж. ИПЦ ВГУ. 2006. 200 с.

Сабынин Артем Леонидович — магистрант химического факультета Воронежского государственного университета; тел.: (4732) 208-433

Шихалиев Хидмет Сафарович — профессор кафедры органической химии Воронежского государственного университета; тел.: (4732) 208-433

Ковыгин Юрий Александрович — доцент кафедры органической химии Воронежского государственного университета; тел.: (4732) 208-433

Sabyin Artem L. — Master-student, organical chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208-433

Shikhaliev Khidmet S. — professor, organical chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208-433

Kovygin Yuri A. — associate professor, organical chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208-433