

1-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)(3-ДИМЕТИЛАМИНО)ПРОПЕНОНЫ, ЭТОКСИМЕТИЛЕНОВЫЕ И 2-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СИНТЕЗЕ N-(ПИРИМИДИН-2-ИЛ)ЦИАНАМИДОВ

А. Х. Мустафа¹, А. С. Шестаков¹, А. Ю. Потапов¹, П. С. Романов¹,
Н. В. Столповская¹, Х. С. Шихалиев¹, Д. А. Кругов²

¹ Воронежский государственный университет

² Института химической физики им. И. Н. Семенова РАН

Поступила в редакцию 03.09.2012 г.

Аннотация. Разработан метод синтеза N-(пиримидин-2-ил)цианамидов (N-(4-R-пиримидин-2-ил)-, N-(5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)-, N-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)-, N-(6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-2-ил)-, N-(5-ацетил-4-метилпиримидин-2-ил)-, N-(5-R'-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)- и N-(5-метоксикарбонил-4-метилпиримидин-2-ил)цианамиды) основанный на взаимодействии 1-R-(3-диметиламино)пропенонов, 2-этоксиметиленовых или 2-диметиламинометиленовых производных 1,3-дикарбонильных соединений с дешевым, коммерчески доступным цианогуанидином.

Ключевые слова: N-(пиримидин-2-ил)цианамиды, енамины, 1-арил(3-диметиламино)пропеноны, 1-гетарил(3-диметиламино)пропеноны, 3-(этоксиметилен)пентан-2,4-дион, метил 2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноат, диэтил 2-(этоксиметилен)малонат, этил 2-циано-3-этоксиакрилат, 3-((диметиламино)метилен)-пентан-2,4-дион, метил 2-((диметиламино)метилен)-3-оксобутаноат, цианогуанидин, цианамиды, гетероциклизация.

Abstract. The method of synthesis of N-(pyrimidin-2-yl)cyanamides (N-(4-R-pyrimidin-2-yl), N-(5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-yl)-, N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-yl)-, N-(6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-2-yl)-, N-(5-acetyl-4-methylpyrimidin-2-yl)-, N-(5-R'-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)- and N-(5-methoxycarbonyl-4-methylpyrimidin-2-yl)cyanamides) based on interaction of 1-R-(3-dimethylamino)propenones, 2-ethoxymethylene or 2-dimethylaminomethylene derivatives of 1,3-dicarbonyl compounds with inexpensive commercially available cyanoguanidine has been designed.

Keywords: N-(pyrimidin-2-yl)cyanamides, enamines, 1-aryl-(3-dimethylamino)propenones, 1-hetaryl-(3-dimethylamino)propenones, 3-(ethoxymethylene)pentane-2,4-dione, methyl 2-(ethoxymethylene)-3-oxobutanoate, diethyl 2-(ethoxymethylene)malonate, ethyl 2-cyano-3-ethoxyacrylate, 3-((dimethylamino)methylene)-pentan-2,4-dione, methyl 2-((dimethylamino)methylene)-3-oxobutanoate, cyanoguanidine, cyanamides, heterocyclization.

ВВЕДЕНИЕ

Многие природные соединения, участвующие в метаболизме (гуанин, фолиевая кислота, мери-дианины), и синтетические лекарственные препараты (метотрексат, курантил, зовиракс, тримето-прим, пирибедил, икотидин и др.) содержат в своей структуре фрагмент 2-аминопиримидина [1,2]. Изучение физиологической активности этих и подобных им веществ привело к созданию нового класса препаратов, блокирующих механизмы опухолевого роста [3,4]. Таким образом, синтез соединений на основе 2-аминопиримидина пред-

ставляется перспективным направлением в поиске новых физиологически активных веществ. Одним из удобных способов введения фрагмента 2-аминопиримидина в состав соединения при направленном органическом синтезе является использование N-(пиримидин-2-ил)цианамидов и его производных. Некоторые из этих цианамидов обладают собственной фунгицидной [5], противовоспалительной [6] и противораковой [7] активностью.

Для получения N-(пиримидин-2-ил)цианамидов наиболее широко используется метод, в основе которого лежит конденсация трехуглеродных диэлектрофилов с цианогуанидином. Известны способы получения производных N-(пиримидин-2-ил)цианамидов с использованием β-дикетонных [8,9], β-кетозэфиров и β-кетонитрилов [10—13]. Однако в

© Мустафа А. Х., Шестаков А. С., Потапов А. Ю., Романов П. С., Столповская Н. В., Шихалиев Х. С., Кругов Д. А., 2012

этом случае полученные соединения содержат алкильные или гидроксильные заместители в 4 и 6 положениях образующегося пиримидинового цикла. В то же время наиболее успешные лекарственные препараты на основе 2-аминопиримидина содержат заместители в 5 положении (триметоприм, дораприм, диаверидин) или гетарильный заместитель в 6 положении (гливек, нилотиниб) [1,2]. Для конструирования подобных структур в качестве трехуглеродного фрагмента могут быть использованы такие достаточно распространенные енаминоны как 1-*R*-(3-диметиламино)пропеноны или 2-этоксиметиленовые производные 1,3-дикарбонильных соединений. 1-*R*-(3-Диметиламино)пропеноны в последнее время широко используются в синтетической химии гетероциклических соединений [14—16], однако если примеры их конденсации с алкил-, арил- и гетарилгуанидинами достаточно многочисленны, то в результате их взаимодействия с цианогуанидином к настоящему времени получено только пять соединений [6, 17—19], причем в некоторых случаях енаминон [17] или цианогуанидин [19] образуются *in situ* или же используется латентная форма енаминона [18]. Примеров взаимодействия цианогуанидина с 2-этоксиметиленовыми производными 1,3-дикарбонильных соединений в литературе нам обнаружить не удалось. В данной статье предложен метод синтеза *N*-(пиримидин-2-ил)цианамидов с использованием доступных 1-арил (гетарил)-(3-диметиламино)пропенонов, 2-этоксиметиленовых производных ацетилацетона, ацетоуксусного эфира, диэтималоната и циануксусного эфира и дешевого, коммерчески доступного цианогуанидина.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck UV-254. В качестве элюента использовали смесь хлороформ-метанол, 20:1. Спектры ЯМР ¹H получены на приборе Bruker AC-300 (300 МГц), внутренний стандарт - ТМС.

Общая методика получения *N*-(4-арил (гетарил)-пиримидин-2-ил)цианамидов III (а-о), *N*-(5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)цианамидов IV (а,b), *N*-(5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)цианамидов VI (а,b) и *N*-(6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2-ил)цианамидов V. Смесь 0.84 г (0.01 моль) цианогуанидина и енаминона (0.01 моль) в абсолютном метаноле кипятили в течение 20 мин. после чего охлаждали до комнатной температуры. К полученному раствору добавляли раствор 0.23 г (0.01 моль) натрия в 10

мл абсолютного метанола и кипятили реакционную смесь в течение 16—25 часов. По окончании реакции удаляли растворитель на роторном испарителе, оставшуюся натриевую соль цианамида растворяли в небольшом объеме холодной дистиллированной воды и нейтрализовали до pH 5—6 добавлением 10 % раствора HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

Общая методика получения *N*-(5-ацетил-4-метилпиримидин-2-ил)цианамида VII (метод А), метил 2-цианамидо-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбоксилата X и *N*-(5-циано-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)цианамида XI. К охлаждаемому в ледяной бане раствору 0.23 г (0.01 моль) натрия в 10 мл абсолютного метанола добавляли при перемешивании 0.84 г (0.01 моль) цианогуанидина после чего вносили раствор 0.01 моль в 10 мл абсолютного метанола 2-этоксиметиленового производного соответствующего 1,3-дикарбонильного соединения или циануксусного эфира. Смесь перемешивали в течение часа в ледяной бане и еще в течение часа при комнатной температуре после чего кипятили в течение 5 часов. По окончании реакции удаляли растворитель на роторном испарителе, оставшуюся натриевую соль цианамида растворяли в небольшом объеме холодной дистиллированной воды и нейтрализовали до pH 5—6 добавлением 10 % раствора HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

Методика получения *N*-(5-ацетил-4-метилпиримидин-2-ил)цианамида VII (метод Б). Смесь 3 мл (2.92 ммоль) ацетилацетона и 4.3 мл (3.21 ммоль) диметилацетата диметилформамида (DMFDMA) кипятили в течение 4 часов и после охлаждения упаривали на роторном испарителе. К полученному остатку добавляли 2.45 г (2.92 ммоль) цианогуанидина, раствор 0.67 г (2.92 ммоль) натрия в 29.2 мл абсолютного метанола и кипятили полученную смесь в течение 5 часов. Растворитель удаляли на роторном испарителе, оставшуюся натриевую соль цианамида растворяли в небольшом объеме холодной дистиллированной воды и нейтрализовали до pH 5—6 добавлением 10 % раствора HCl. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и перекристаллизовывали из дистиллированной воды. Выход 2.47 г (48 % из ацетилацетона).

Методика получения *N*-(5-метоксикарбонил-4-метилпиримидин-2-ил)цианамида VIII и *N*-(5-ацетил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)циа-

намида IX (метод А). К охлаждаемому в ледяной бане раствору 0.23 г (0.01 моль) натрия в 10 мл абсолютного метанола добавляли при перемешивании 0.84 г (0.01 моль) цианоганидина после чего вносили раствор 1.72 г (0.01 моль) метил 2-(этоксиметилен)-3-оксобутаноата в 10 мл абсолютного метанола. Смесь перемешивали в течение часа в ледяной бане и еще в течение часа при комнатной температуре после чего кипятили в течение 2 часов. Осадок, образовавшийся в горячей реакционной смеси, не охлаждая, отфильтровывали, растворяли в небольшом объеме холодной дистиллированной воды и нейтрализовали до pH 5—6 добавлением 10 % раствора HCl. Выпавший осадок (0.34 г, 19 %) соединения IX отфильтровывали и промывали дистиллированной водой.

Отфильтрованную реакционную массу упаривали на роторном испарителе, остаток растворяли в небольшом объеме холодной дистиллированной воды и нейтрализовали до pH 5—6 добавлением 10 % раствора HCl. Выпавший осадок (0.38 г, 20 %) соединения VIII отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и перекристаллизовывали из дистиллированной воды.

Метод Б. Смесь 3 мл (2.78 ммоль) метил 3-оксобутаноата и 4.1 мл (3.06 ммоль) диметилацетала диметилформамида (DMFDMA) кипятили в течение 4 часов и после охлаждения упаривали на роторном испарителе. К полученному остатку добавляли 2.34 г (2.78 ммоль) цианоганидина, раствор 0.64 г (2.78 ммоль) натрия в 27.8 мл абсолютного метанола и кипятили полученную смесь в течение 5 часов. Осадок, образовавшийся в горячей реакционной смеси, не охлаждая, отфильтровывали, растворяли в небольшом объеме холодной дистиллированной воды и нейтрализовали до pH 5—6

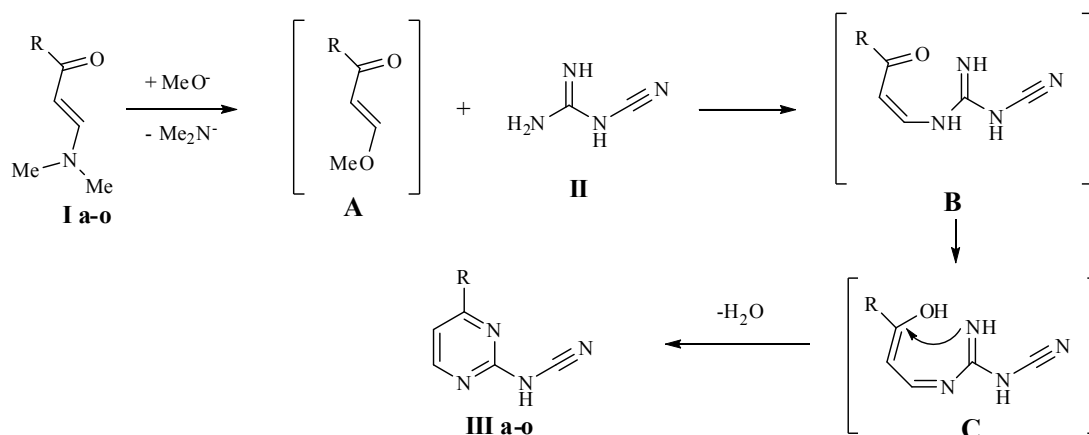
добавлением 10 % раствора HCl. Выпавший осадок (0.8 г, 17 %) соединения IX отфильтровывали и промывали дистиллированной водой.

Отфильтрованную реакционную массу упаривали на роторном испарителе, остаток растворяли в небольшом объеме холодной дистиллированной воды и нейтрализовали до pH 5—6 добавлением 10 % раствора HCl. Выпавший осадок (0.667 г, 13 %) соединения VIII отфильтровывали и промывали дистиллированной водой.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Взаимодействие 1-арил(гетарил)-(3-диметиламино)пропенонов I с гуанидинами протекает в условиях основного катализа [20]. Реакция с цианоганидином II также катализируется эквимольным количеством метилата натрия. Обычно первой стадией взаимодействия гуанидинов и амидинов с енаминонами является атака атома углерода в положении 3 с вытеснением диметиламина. В случае цианоганидина нуклеофильность гуанидинового фрагмента понижена электроноакцепторным характером соседней нитрильной группы и он, скорее всего, не может конкурировать с сильным нуклеофилом, которым является метоксид-анион. Таким образом на первой стадии, по-видимому, образуется интермедиат А, который и вступает во взаимодействие с цианоганидином. Образующийся интермедиат В в основной среде подвергается енолизации (С) и претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующего N-(пиридин-2-ил)цианамида III (схема 1).

Реакция протекает гладко как с арильными, так и с гетарильными енаминонами. Результаты синтеза соединений III и данные их ЯМР ¹H спектров представлены в таблице 1.



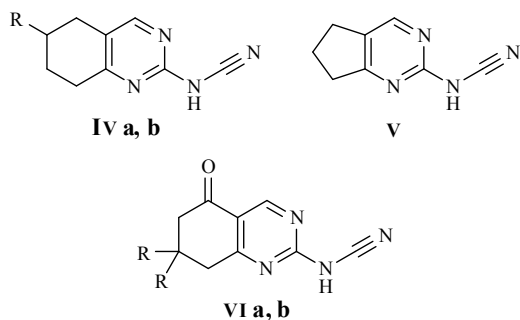
I, III: R = Ph (a), 4-ClPh (b), 4-FPh (c), 4-NO₂Ph (d), 2-MeOPh (e), 3-MeOPh (f), 4-BnOPh (g), 4-PhPh (h), 2-нафтил (i), 2-пиридил (j), 3-пиридил (k), 4-пиридил (l), 2-фурил (m), 2-тиенил (n), 3-тиенил (o)

Схема 1

Характеристики синтезированных цианамидов III

Соединение	Выход, (%)	Т.пл., °С	Найдено/Вычислено (%)			Брутто-формула	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д. (J/Гц)
			C	H	N		
1	2	3	4	5	6	7	8
IIIa	67	201—203	<u>67.23</u> 67.34	<u>4.23</u> 4.11	<u>28.43</u> 28.55	C ₁₁ H ₈ N ₄	7.46 (д, 1H, H-5 пирим., J = 5.5), 7.50—7.52 (м, 3H, H аром.), 8.13—8.16 (м, 2H, H аром.), 8.48 (д, 1H, H-6 пирим., J = 5.5), 11.50 (уш.с., 1H, NH)
IIIb	77	215—217	<u>57.35</u> 57.28	<u>2.93</u> 3.06	<u>24.18</u> 24.29	C ₁₁ H ₇ ClN ₄	7.52—7.55 (м, 3H, 2H аром., H-5 пирим.), 8.18 (д, 2H, H аром., J = 8.4), 8.50 (д, 1H, H-6 пирим., J = 5.5), 11.73 (уш.с., 1H, NH)
IIIc	52	218—220	<u>61.49</u> 61.68	<u>3.21</u> 3.29	<u>26.22</u> 26.16	C ₁₁ H ₇ FN ₄	7.24 (т, 2H, H аром., J = 8.5), 7.48 (д, 1H, H-5 пирим., J = 5.4), 8.23 (дд, 2H, H аром., J = 8.5, 5.5), 8.46 (д, 1H, H-6 пирим., J = 5.4), 11.54 (уш.с., 1H, NH)
IIIд	87	252	<u>54.71</u> 54.77	<u>2.88</u> 2.93	<u>28.92</u> 29.03	C ₁₁ H ₇ N ₅ O ₂	7.73 (д, 1H, H-5 пирим., J = 5.3), 8.37 (д, 2H, H аром., J = 8.8), 8.43 (д, 2H, H аром., J = 8.8), 8.65 (д, 1H, H-6 пирим., J = 5.3), 11.66 (уш.с., 1H, NH)
IIIe	56	174—176	<u>63.68</u> 63.71	<u>4.51</u> 4.46	<u>24.73</u> 24.76	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O	3.92 (с, 3H, OCH ₃), 7.06—7.14 (м, 2H, H аром.), 7.47 (т, 1H, H аром., J = 7.4), 7.55 (д, 1H, H-5 пирим., J = 5.2), 7.98 (д, 1H, H аром., J = 7.3), 8.39 (д, 1H, H-6 пирим., J = 5.2), 11.53 (уш.с., 1H, NH)
IIIf	27	175	<u>63.73</u> 63.71	<u>4.49</u> 4.46	<u>24.71</u> 24.76	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O	3.88 (с, 3H, OCH ₃), 7.08 (д, 1H, H аром., J = 7.6), 7.38—7.53 (м, 2H, H аром., H-5 пирим.), 7.68—7.75 (м, 2H, H аром.), 8.49 (д, 1H, H-6 пирим., J = 5.4), 11.37 (уш.с., 1H, NH)
IIIg	55	223—225	<u>71.55</u> 71.51	<u>4.73</u> 4.67	<u>18.59</u> 18.53	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O	5.17 (с, 2H, CH ₂ O), 7.10 (д, 2H, H аром., J = 8.7), 7.25—7.50 (м, 6H, 5H аром., H-5 пирим.), 8.13 (д, 2H, H аром., J = 8.7), 8.32 (д, 1H, H-6 пирим., J = 5.1), 11.59 (уш.с., 1H, NH)
IIIh	49	233—235	<u>75.88</u> 74.98	<u>4.49</u> 4.44	<u>20.70</u> 20.57	C ₁₇ H ₁₂ N ₄	7.32—7.50 (м, 4H, 3H аром., H-5 пирим.), 7.65 (д, 2H, H аром., J = 7.5), 7.78 (д, 2H, H аром., J = 8.2), 8.25 (д, 2H, H аром., J = 8.2), 8.48 (д, 1H, H-6 пирим., J = 5.2), 11.50 (уш.с., 1H, NH)
IIIi	48	219—221	<u>73.24</u> 73.16	<u>4.00</u> 4.09	<u>22.79</u> 22.75	C ₁₅ H ₁₀ N ₄	7.52—7.59 (м, 2H, H аром.), 7.65 (д, 1H, H-5 пирим., J = 5.3), 7.89—8.04 (м, 3H, H аром.), 8.26 (д, 1H, H аром., J = 8.6), 8.51 (д, 1H, H-6 пирим., J = 5.3), 8.71 (с, 1H, H аром.), 11.52 (уш.с., 1H, NH)
IIIj	66	204—205	<u>60.97</u> 60.91	<u>3.59</u> 3.58	<u>35.47</u> 35.51	C ₁₀ H ₇ N ₅	7.51 (дд, 1H, H пирид., J = 7.0, 5.2), 7.90—8.03 (м, 2H, H пирид., H-5 пирим.), 8.46 (д, 1H, H пирид., J = 7.7), 8.57 (д, 1H, H-6 пирим., J = 4.6), 8.70 (д, 1H, H пирид., J = 4.3), 11.50 (уш.с., 1H, NH)

1	2	3	4	5	6	7	8
IIIк	40	246— 247 (232— 234 [19])	$\frac{60.93}{60.91}$	$\frac{3.63}{3.58}$	$\frac{35.46}{35.51}$	$C_{10}H_7N_5$	7.5 (дд, 1H, H пирид., $J = 8.0, 4.8$), 7.61 (д, 1H, H-5 пирим., $J = 5.3$), 8.50 (д, 1H, H пирид., $J = 8.0$), 8.56 (д, 1H, H-6 пирим., $J = 5.3$), 8.69 (д, 1H, H пирид., $J = 3.7$), 9.29 (с, 1H, H пирид.), 11.43 (уш.с., 1H, NH)
III	70	223— 225 (211— 213 [6])	$\frac{60.86}{60.91}$	$\frac{3.53}{3.58}$	$\frac{35.50}{35.51}$	$C_{10}H_7N_5$	7.70 (д, 1H, H-5 пирим., $J = 5.2$), 8.05 (д, 2H, H пирид., $J = 5.2$), 8.66 (д, 1H, H-6 пирим., $J = 5.2$), 8.74 (д, 2H, H пирид., $J = 5.2$), 11.66 (уш.с., 1H, NH)
IIIм	56	189	$\frac{58.14}{58.06}$	$\frac{3.21}{3.25}$	$\frac{29.97}{30.09}$	$C_9H_6N_4O$	6.65 (дд, 1H, H фур., $J = 3.3, 1.7$), 7.21 (д, 1H, H-5 пирим., $J = 5.4$), 7.38 (д, 1H, H фур., $J = 3.3$), 7.82 (д, 1H, H фур., $J = 1.7$), 8.41 (д, 1H, H-6 пирим., $J = 5.4$), 11.65 (уш.с., 1H, NH)
IIIн	58	195— 196	$\frac{53.49}{53.45}$	$\frac{3.09}{2.99}$	$\frac{27.79}{27.70}$	$C_9H_6N_4S$	7.19 (т, 1H, H тиоф., $J = 4.3$), 7.33 (д, 1H, H-5 пирим., $J = 5.6$), 7.72 (д, 1H, H тиоф., $J = 4.8$), 7.97 (д, 1H, H тиоф., $J = 3.4$), 8.33 (д, 1H, H-6 пирим., $J = 5.6$), 11.60 (уш.с., 1H, NH)
IIIо	52	199	$\frac{53.39}{53.45}$	$\frac{3.07}{2.99}$	$\frac{27.66}{27.70}$	$C_9H_6N_4S$	7.34 (д, 1H, H-5 пирим., $J = 5.6$), 7.50 (д, 1H, H тиоф., $J = 4.9$), 7.77 (д, 1H, H тиоф., $J = 4.9$), 8.32—8.39 (м, 2H, H тиоф., H-6 пирим.), 11.40 (уш.с., 1H, NH)



IV, VI: R = H (a), Me (b)

С хорошими выходами получены цианамиды IV—VI на основе алициклических енаминонов: 2-((диметиламино)метил)енциклогексанона, 2-((диметиламино)метил)енциклопентанона, 2-((диметиламино)метил)енциклогексан-1,3-дионов соответственно. Таким образом, возможности этого препаративного метода ограничены возможностями получения соответствующего енаминона.

Предположение об участии интермедиата А в образовании цианамидов III может быть подтверждено прямым использованием 3-этоксиметиленовых производных β-дикарбонильных соединений [21—23]. Действительно, с этоксиметиленпроиз-

водными ацетилацетона, метилацетоацетата, диэтималоната и этилцианоацетата образуются соответствующие замещенные в положении 5 производные N-(4-метилпиримидин-2-ил)цианамиды VII, VIII и N-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)цианамиды IX—XI (схема 2). Взаимодействие с симметричным (X = Y, схема 2) производным ацетилацетона приводит к соединению VII. В реакции с несимметричным производным ацетоуксусного эфира образуются соединения VIII и IX, которые удается разделить благодаря существенной разнице в растворимости: из горячей реакционной массы выделяется высокоплавкий продукт IX, а из фильтрата — VIII. При использовании диэтилмалоната в метанольном растворе в присутствии MeONa происходит переэтерификация и в итоговом соединении X присутствует сложноэфирная группа с метильным радикалом. Результаты синтеза соединений IV—XI и данные их ЯМР ¹H спектров представлены в таблице 2.

Доказательством того, что взаимодействие как с енаминонами, так и с этоксиметиленовыми производными протекает по одному и тому же механизму, является встречный синтез соединений

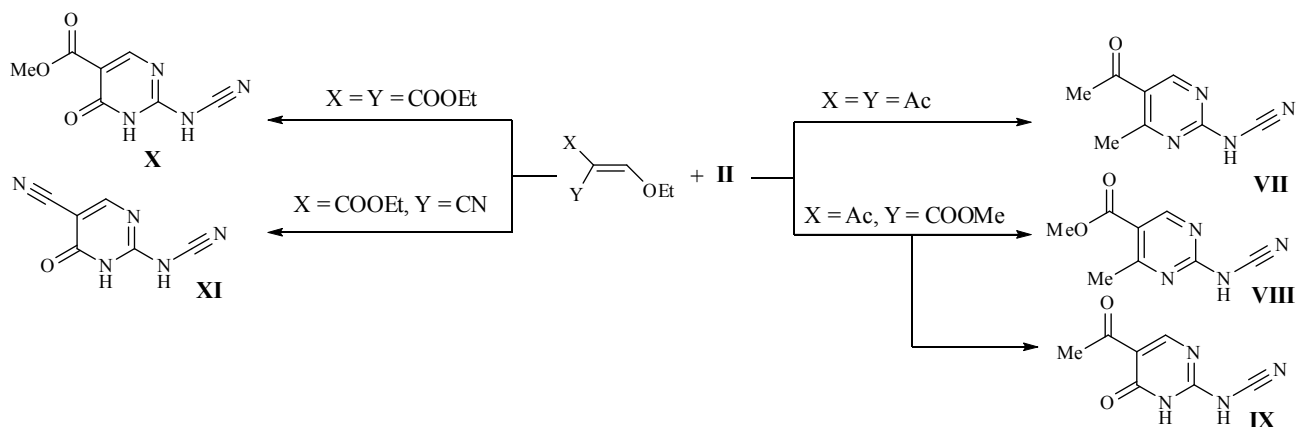


Схема 2

Таблица 2

Характеристики синтезированных цианамидов IV–XI

Соединение	Выход (%)	Т.пл., °C	Найдено/Вычислено (%)			Брутто-формула	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (J/Tц)
			C	H	N		
IVa	45	206—210	<u>62.11</u> 62.05	<u>5.83</u> 5.79	<u>32.13</u> 32.16	$C_9H_{10}N_4$	1.71—1.82 (м, 4H, $2CH_2$), 2.64 (т, 2H, CH_2 , $J = 6.0$), 2.73 (т, 2H, CH_2 , $J = 6.0$), 8.17 (с, 1H, H пирим.), 11.45 (уш.с., 1H, NH)
IVb	62	211—212	<u>63.69</u> 63.81	<u>6.49</u> 6.43	<u>29.81</u> 29.76	$C_{10}H_{12}N_4$	1.10 (д, 3H, CH_3 , $J = 6.4$), 1.41—1.52 (м, 1H, H алиф.), 1.78—1.97 (м, 2H, H алиф.), 2.19—2.28 (дд, 1H, H алиф., $J = 15.9, 10.5$), 2.71—2.91 (м, 3H, H алиф.), 8.14 (с, 1H, H пирим.), 11.24 (уш.с., 1H, NH)
V	42	235 разл.	<u>60.02</u> 59.99	<u>5.08</u> 5.03	<u>34.87</u> 34.98	$C_8H_8N_4$	2.13 (п, 2H, H алиф., $J = 7.8$), 2.82—2.92 (м, 4H, H алиф.), 8.12 (с, 1H, H пирим.), 11.50 (уш.с., 1H, NH)
VIa	20	220	<u>57.41</u> 57.44	<u>4.32</u> 4.28	<u>29.70</u> 29.77	$C_9H_8N_4O$	2.12 (п, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J = 5.9$), 2.58 (т, 2H, CH_2 , $J = 6.0$), 2.96 (т, 2H, CH_2 , $J = 6.0$), 8.78 (с, 1H, H пирим.), 12.75 (уш.с., 1H, NH)
VIb	42	195—198	<u>61.17</u> 61.10	<u>5.50</u> 5.59	<u>26.04</u> 25.91	$C_{11}H_{12}N_4O$	1.09 (с, 6H, $2CH_3$), 2.46 (с, 2H, CH_2), 2.87 (с, 2H, CH_2), 8.75 (с, 1H, H пирим.)
VII	54 ^a 48 ^b	205	<u>54.63</u> 54.54	<u>4.51</u> 4.58	<u>31.73</u> 31.80	$C_8H_8N_4O$	2.53 (с, 3H, CH_3CO), 2.67 (с, 3H, CH_3), 8.94 (с, 1H, H пирим.), 11.95 (уш.с., 1H, NH)
VIII	20 ^a 13 ^b	150—152	<u>49.92</u> 50.00	<u>4.29</u> 4.20	<u>29.04</u> 29.15	$C_8H_8N_4O_2$	2.65 (с, 3H, CH_3), 3.80 (с, 3H, CH_3O), 8.82 (с, 1H, H пирим.), 13.1 (уш.с., 1H, NH)
IX	19 ^a 17 ^b	> 310	<u>47.23</u> 47.19	<u>3.32</u> 3.39	<u>31.47</u> 31.45	$C_7H_6N_4O_2$	2.46 (с, 3H, CH_3CO), 7.92 (с, 1H, H пирим.), 12.25 (уш.с., 2H, 2NH)
X	76	> 310	<u>43.26</u> 43.31	<u>3.19</u> 3.12	<u>28.91</u> 28.86	$C_7H_6N_4O_3$	3.67 (с, 3H, CH_3O), 8.30 (с, 1H, H пирим.), 10.51 (уш.с., 2H, 2NH)
XI	62	> 310	<u>44.79</u> 44.73	<u>1.23</u> 1.18	<u>43.43</u> 43.47	$C_6H_3N_5O$	7.92 (с, 1H, H пирим.), 10.85 (уш.с., 2H, 2NH)

а, б: методики получения соединений.

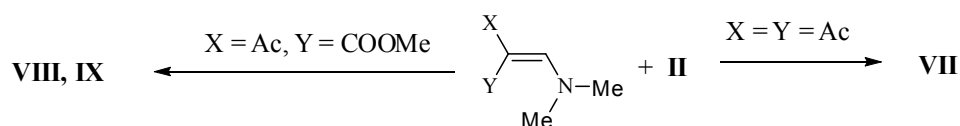


Схема 3

VII-IX взаимодействием с соответствующими 2-диметиламинометилен-1,3-диоами (схема 3). Так взаимодействие 2-диметиламинометиленовых производных ацетилацетона [24] или его перфторированного аналога [25] с амидинами и гуанидинами приводит к 4-метил-5-ацетил пиримидинам. В нашем случае взаимодействие с цианогуанидином приводит с хорошим выходом к образованию пиримидина **VII**. С производными ацетоуксусного эфира образуются 5-карбэтокси-4-метил пиримидины [26, 27]. В нашем случае также зафиксировано образование соответствующего соединения **VIII**, однако в основных условиях происходит рециклизация [23] с образованием соединения **IX**, которое, как и ранее, удается выделить благодаря более высокой растворимости в метаноле.

Для соединений **IX-XI** возможны как гидроксид-, так и оксо-таутомерные формы. В газовой фазе, по данным квантово-химических расчетов, стабильнее квази-*o*-хиноидная форма (схема 2) [28—30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен препаративный одностадийный метод получения *N*-(пиримидин-2-ил)цианамидов, содержащих заместители в 4 и 5 положениях пиримидинового фрагмента, с использованием таких удобных билдинг-блоков как 1-*R*-(3-диметиламино)пропеноны и 2-этоксиметиленовые производные 1,3-дикарбонильных соединений. Получен ряд новых, ранее не описанных, гетарилцианамидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы Минобрнауки РФ «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 годы (госконтракт № 14.740.11.0368) и аналитической ведомственной целевой программы Минобрнауки РФ «Развитие научного потенциала высшей школы (2009—2011 годы)» (проект № 2.1.1/11994).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Королева Е. В. Синтез и применение производных 2-аминопиримидина в качестве ключевых интермедиатов химического синтеза биомолекул / Е. В. Королева, К. Н. Гусак, Ж. В. Игнатович // Успехи химии. — 2010. — Т. 79, № 8. — С. 720—746.
2. Biological and medicinal significance of pyrimidines / K. S. Jain [et al] // Curr. Sci. — 2006. — Vol. 90, No. 6. — P. 793—803.

3. Preparation of substituted *N*-phenyl-4-aryl-2-pyrimidinamines as mediator release inhibitors / R. Paul [et al] // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36, No. 19. — P. 2716—2725.

4. Frantz S. Drug discovery: Playing dirty / S. Frantz // Nature (London). — 2005. — Vol. 437, No. 7061. — P. 942—943.

5. Kreutzberger A. Trichomonazide wirkstoffe, 2. Mitt. Verzweigt-kettig 4,6-disubstituierte 2-cyanaminopyrimidine / A. Kreutzberger, M. Sellheim // Arch. Pharm. — 1985. — Vol. 318, No. 9. — P. 801—806.

6. Synthesis and antiinflammatory activity of trisubstituted pyrimidines and triazines / G. B. Bennett [et al] // J. Med. Chem. — 1978. — Vol. 21, — No. 7. — P. 623—628.

7. 2-Cyanoaminopyrimidines as a class of antitumor agents that promote tubulin polymerization / N Zhang [et al] // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2007. — Vol. 17, — No. 11. — P. 3003—3005.

8. Birtwell S. 2-Cyanamino-4,6-dimethylpyrimidine and complexes formed by pyrimidines with urea and related compounds / S. Birtwell // J. Chem. Soc. — 1953. — P. 1725—1730.

9. Kreutzberger A. Antimykotische wirkstoffe. XIX [1,2]. 4,6-disubstituierte 2-cyanaminopyrimidine / A. Kreutzberger, M. Sellheim // J. Heterocycl. Chem. — 1985. — Vol. 22, — No. 3. — P. 721—723.

10. Synthetic antimalarials. Part XXIII. 2-arylguanidino-4-aminoalkylaminopyrimidines. Further variations / W. H. Cliffe [et al] // J. Chem. Soc. — 1948. — P. 574—581.

11. US Patent 4721785, C07D 239/47 — Intermediate 2-cyanoamino-pyrimidine and triazine derivatives / K. Moriya [et al.] — 26.01.1988.

12. *N*²-1*H*-Benzimidazol-2-yl-*N*⁴-phenyl-2,4-pyrimidinediamines and *N*²-1*H*-benzimidazol-2-yl-5,6,7,8-tetrahydro-*N*⁴-phenyl-2,4-quinazolinediamines as potential antifilarial agents / M. M. Angelo [et al] // J. Med. Chem. — 1983. — Vol. 26, — No. 9. — P. 1311—1316.

13. Synthesis and structure activity relationship of guanidines as NPY Y5 antagonists / Ch. J. Aquino [et al] // Bioorg. Med. Chem. — 2004. — Vol. 12, — No. 10. — P. 2691—2708.

14. Elassar A.-Z.A. Recent developments in the chemistry of enaminones / A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair // Tetrahedron — 2003. — Vol. 59, No. 43. — P. 8463—8480.

15. Stanovnik B. Synthesis of heterocycles from alkyl 3-(dimethylamino)propenoates and related enaminones / B. Stanovnik, J. Svete // Chem. Rev. — 2004. — Vol. 104, — No. 5. — P. 2433—2480.

16. Enamines as precursors to polyfunctional heteroaromatic compounds; a decade of development / S. M. Riyadh [et al] // Heterocycles — 2008. — Vol. 75, — No. 8. — P. 1849—1905.

17. US Patent 3037977, Cl. 260-239/75- Production of compounds of the pyrimidine series / H. Maisack [et al.] — 05.06.1962.
18. Марченко Н. Б. О-этилвалеролактоний борфторид и диэтилацеталь валеролактона в синтезе конденсированных пиранов / Н. Б. Марченко, В. Г. Граник // Химия гетероциклических соединений — 1983. — № 10. — С.1321—1324.
19. Образование пиримидин-2-ил цианамида и 2-аминопиримидина в реакции производных анилина с цианамидом и диметиламино-1-пиридил-2-пропеноном / Е. В. Королева [и др.] // Журнал органической химии — 2011. — Т. 47, № 8. — С. 1204—1208.
20. The reaction of enamionones with carboxamides: a convenient route for the synthesis of polyaza heterocycles / E. Bejan [et al] // Synthesis — 1996. — No. 8. — P. 1012—1018.
21. Schwan T. J. β -(5-Pyrimidinyl)etanolamines / T. J. Schwan, N. J. Miles, J. L. Butterfield // J. Heterocycl. Chem. — 1976. — Vol. 13, — No. 5. — P. 973—976.
22. Perez M. A. Synthesis of 6-alkoxy-2-amino-5-цианопиримидины through sodium alkoxide-induced regioselective cyclization of 1,3-dicarbonitriles / M. A. Perez, J. L. Soto // Synthesis — 1981. — No. 12. — P. 955—958.
23. Вартамян Р. С. Рециклизация 5-карбэтоксид-4-метил-2-меркапто-(амино, оксипиримидинов в 5-ацетил-2-меркапто-(амино, оксид)-4-оксипиримидины / Р. С. Вартамян, Ж. В. Казарян, С. А. Вартамян // Химия гетероциклических соединений — 1982. — № 11. — С.1558—1559.
24. Mosti L. Reaction of 2-dimethylaminomethylene-1,3-diones with dinucleophiles. III. Synthesis of 5-acylpyrimidines and 7,8-dihydroquinazoline 5(6H)ones / L. Mosti, G. Menozzi, P. Schenone // J. Heterocycl. Chem. — 1983. — Vol. 20, — No. 3. — P. 649—654.
25. Soufyane M. Synthesis of some fluorinated nitrogen heterocycles from (diethylaminomethylene)hexafluoroacetylacetone (DAMFA) / M. Soufyane, C. Mirand, J. Levy // Tetrahedron Lett. — 1993. — Vol. 34, — No. 48. — P. 7737—7740.
26. Kress Th. J. Synthesis and proton NMR spectra of the monomethyl- and dimethylpyrimidine-5-carboxylic acids. Regioselective covalent hydration at the 2- and 4- ring positions / Th. J. Kress // Heterocycles — 1994. — Vol. 38. — No. 6. — P. 1375—1382.
27. Schenone P. Reaction of 2-dimethylaminomethylene-1,3-diones with dinucleophiles. VIII. Synthesis of ethyl and methyl 2,4-disubstituted 5-pyrimidinecarboxylates / P. Schenone, L. Sansebastiano, L. Mosti // J. Heterocycl. Chem. — 1990. — Vol. 27, — No. 1. — P. 295—305.
28. Les A. Theoretical *ab initio* study of the protomeric tautomerism of 2-hydroxypyrimidine, 4-hydroxypyrimidine and their derivatives / A. Les, L. Adamowicz // J. Phys. Chem. — 1990. — Vol. 94, — No. 18. — P. 7021—7032.
29. Quantum chemical study of structure and stability of all 14 isomers of isocytosine / Т.-К. На [et al] // J. Mol. Struct. — 1996. — Vol. 376, — No. 1—3. — P. 375—397.
30. Electron impact ionization mass spectrometry and intramolecular cyclization in 2-substituted pyrimidin-4(3H)-ones / P. Oksman [et al] // J. Am. Soc. Mass. Spectrom. — 1994. — Vol. 5, — No. 2. — P. 113—119.

Мустофа Амр Хассан — аспирант, Воронежский государственный университет; тел. (951)5539114; e-mail: amr_hassanegypt@yandex.ru

Шестаков Александр Станиславович — доцент, Воронежский государственный университет; тел. (920)4162093; e-mail: schas@vmail.ru

Потанов Андрей Юрьевич — старший научный сотрудник, Воронежский государственный университет; тел. (910)3464169; e-mail: pistonov@mail.ru

Романов Павел Сергеевич — научный сотрудник, Воронежский государственный университет; тел. (920)2106027; e-mail: pavel_on_line.84@mail.ru

Столповская Надежда Владимировна — доцент, Воронежский государственный университет; тел. (910)7386791; e-mail: GusNV@yandex.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович — профессор, заведующий кафедрой органической химии, Воронежский государственный университет; тел. (4732)208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Moustafa Amr H. — PhD student, Voronezh State University; tel.: (951)5539114; e-mail: amr_hassanegypt@yandex.ru

Shestakov Alexander S. — associate professor, Voronezh State University; tel.: (920)4162093; e-mail: schas@vmail.ru

Potapov Andrey Yu. — senior researcher, Voronezh State University; tel.: (910)3464169; e-mail: pistonov@mail.ru

Romanov Pavel S. — researcher, Voronezh State University; tel.: (920)2106027; e-mail: pavel_on_line.84@mail.ru

Stolpovskaya Nadezhda V. — associate professor, Voronezh State University; tel.: (910)7386791; e-mail: GusNV@yandex.ru

Shikhaliev Khidmet S. — professor, head of the department of organic chemistry, Voronezh State University; tel.: (4732)208433; e-mail: chocd261@chem.vsu.ru