

СИНТЕЗ НОВЫХ 1,4-ДИГИДРО-6Н-ПИРИМИДО[1,2-А][1,2,5]ТРИАЗИН-6-ОНОВ НА ОСНОВЕ БИГУАНИДОВ

Н. В. Столповская, Х. С. Шихалиев, А. С. Шестаков, Д. В. Крыльский, А. С. Перегудова

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 02.09.2015 г.

Аннотация. В результате реакции гетероциклизации замещенных бигуанидов и ацетоуксусного эфира получен ряд N-(1,6-дигидропиримидин-6-он)-2-ил-N'-гуанидинов, взаимодействие которых с арил(гетарил)альдегидами приводит к образованию конденсированной гетероциклической системы 2-R-8-метил-4-Ar(Het)-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-она.

Ключевые слова: бигуаниды, дигидропиримидины, арилальдегиды, гетарилальдегиды, гетероциклизация.

Abstract. In the heterocyclization reaction of substituted biguanides and acetoacetic ester series of N-(1,6-dihydropyrimidine-6-one)-2-yl-N'-guanidines have been obtained, interaction of which with aryl(hetaryl)aldehydes leads to the formation of condensed heterocyclic system 2-R-8-methyl-4-Ar(Het)-1,4-dihydro-6H-pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazine-6-one.

Keywords: biguanides, dihydropyrimidines, arylaldehydes, hetarylaldehydes, heterocyclization.

Как показано нами и другими авторами ранее, N-арилбигуаниды являются удобными исходными веществами для синтеза библиотек гетероциклических соединений, содержащих триазиновый или пиримидиновый циклы [1-3]. В последнем случае гетероциклизация осуществляется с помощью β-дикарбонильных соединений: дикетонов и кетоэфиров [3-5]. Среди продуктов реакции обнаружены вещества с антималярийной, противопаразитарной и другими видами биологической активности [5-8].

В предыдущих работах были подробно исследованы реакции гетероциклизации арилбигуанидов, содержащих различные заместители в ароматическом кольце, с β-кетоэфирами, в частности с ацетоуксусным эфиром, приводящие к N-(1,6-дигидропиримидин-6-он)-2-ил-N'-арилгуанидинам [3,9].

В настоящей работе представлены реакции гетероциклизации N-замещенных бигуанидов, а именно N-алкилбигуанидов, производных пиперидина, 1-R-пиперазинов с ацетоуксусным

эфиром. Полученные N-(1,6-дигидропиримидин-6-он)-2-ил-N'-гуанидины, при взаимодействии с арил(гетарил)альдегидами образуют новую конденсированную гетероциклическую систему 2-R-8-метил-4-Ar(Het)-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-она.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе установлено, что взаимодействие N-алкилбигуанидов **3** с ацетоуксусным эфиром протекает в метаноле при комнатной температуре и приводит к образованию соответствующих пиримидинонов **4**, для которых характерна таутомерная форма аналогичная **2** [9-10].

Для получения новых производных пиримидотриазинов были изучены реакции N-дигидропиримидинил-N'-R-гуанидинов **2** с различными арилальдегидами. Так, при длительном (20-25 ч) кипячении соединений **2** с соответствующим карбонильным соединением в ДМФА образуется конденсированная гетероциклическая система 2-анилино-8-метил-4-арил-1,4-дигидро-6Н-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-она **5**, содержащая сим-триазиновый цикл, аннелированный

к пиримидиновому. В литературе встречаются единичные примеры получения пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазинов, не имеющих в своей структуре двух оксо- или тиоксогрупп. Так показано, что в уксусной кислоте взаимодействие 1-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)гуанидинов с триэтилортоацетатом протекает региоселективно с образованием негидрированных пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-онов [10,11].

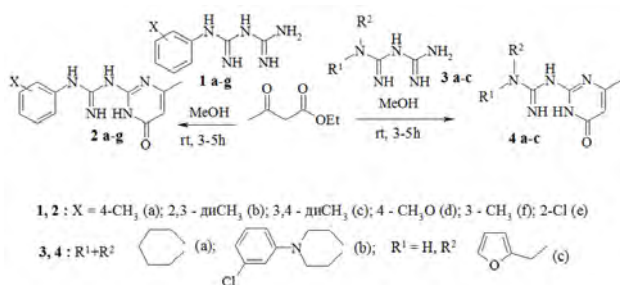


Схема 1

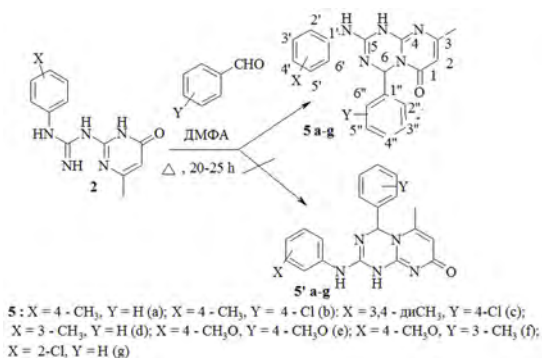


Схема 2

При взаимодействии гуанидинов **2** с карбонильными соединениями возможно образование двух региоизомерных структур **5** и **5'**. Данные ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C-спектроскопии, а также данные масс-спектрометрии не позволяют сделать однозначного выбора в пользу той или иной структуры. На основании анализа данных двумерной ЯМР-спектроскопии доказано, что из двух возможных альтернативных структур образуется гетероциклическая система **5**. Так, в спектре НМВС соединения **5b** наблюдается кросс-пик между протоном метинового углеродного атома 6 в триазиновом цикле и карбонильным углеродом 1 в пиримидиновом ядре. В структуре **5'** такой пик не может проявиться вследствие пространственной удаленности указанных групп. Подобное протекание реакции может служить дополнительным подтверждением существования соединений **2** в виде оксо-пиримидинов с *o*-хиноидной структурой.

Аналогично с арил(гетарил)альдегидами реагируют гуанидины **4** при этом образуются замещенные 2-амино-4-арил-8-метил-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-оны **6**.

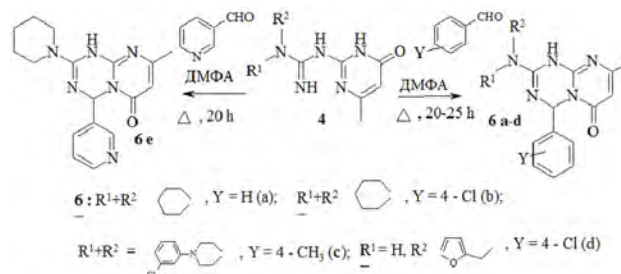


Схема 3

Найдено, что при использовании микроволновой активации время реакции замещенных гуанидинов **2** и **4** с альдегидами сокращается в 8 раз и составляет 3 часа.

Структура полученных соединений доказана данными элементного анализа (таблица 1), ЯМР ¹H спектроскопии (таблица 2), ЯМР ¹³C спектроскопии (таблица 3) и масс-спектрометрии (таблица 4).

Таблица 1
Физико-химические характеристики соединений 4-6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		Вычислено, %				
		C	H	N		
4a	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O	56.24	7.30	29.83	238-240	70
		56.15	7.28	29.76		
4b	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₆ O	55.53	5.57	24.20	260-262	55
		55.41	5.52	24.23		
4c	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂	53.50	5.27	28.28	293-295	47
		53.44	5.30	28.32		
5a	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O	69.47	5.58	20.23	282-284	53
		69.55	5.54	20.28		
5b	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O	63.19	4.81	18.39	279-281	51
		63.24	4.78	18.44		
5c	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₅ O	64.11	5.08	17.82	274-276	49
		64.04	5.12	17.78		
5d	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O	69.62	5.50	20.32	253-255	56
		69.55	5.54	20.28		
5e	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃	64.38	5.39	17.93	248-250	45
		64.44	5.41	17.89		
5f	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂	67.24	5.62	18.62	268-270	47
		67.18	5.64	18.65		
5g	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ O	62.43	4.39	19.18	258-260	71
		62.38	4.41	19.14		
6a	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O	66.78	6.58	21.70	302-304	83
		66.85	6.55	21.66		
6b	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₅ O	60.38	5.61	19.61	278-280	62
		60.42	5.63	19.57		
6c	C ₂₄ H ₂₅ ClN ₆ O	64.16	5.59	18.69	238-240	42
		64.21	5.61	18.72		
6d	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	58.54	4.34	18.89	208-210	59
		58.48	4.36	18.94		
6e	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O	63.02	6.19	25.87	310-312	83
		62.95	6.21	25.91		

Спектры ЯМР ¹H соединений 4-6

Соединение	Хим. сдвиги, δ
4a	1.47 (4H, м, 2CH ₂); 1.59 (2H, м, CH ₂); 2.05 (3H, с, CH ₃); 3.53 (4H, т, J = 5.3, 2NCH ₂); 5.42 (1H, с, CH); 6.79 (1H, уш. с, NH); 8.47 (1H, уш. с, NH); 10.55 (1H, уш. с, NH).
4b	2.05 (3H, с, CH ₃); 3.22 (4H, т, J = 5.1, 2NCH ₂); 3.70 (4H, т, J = 5.1, 2NCH ₂); 5.50 (1H, с, CH); 6.81 (1H, д, д, J = 7.8, J = 1.7, CH _{аром.}); 6.90 (1H, уш. с, NH); 6.95 (1H, д, д, J = 8.4, J = 2.3, CH _{аром.}); 7.01 (1H, т, J = 2.2, CH _{аром.}); 7.23 (1H, т, J = 8.2, CH _{аром.}); 8.60 (1H, уш. с, NH); 10.79 (1H, уш. с, NH).
4c	2.03 (3H, с, CH ₃); 4.43 (2H, д, J = 5.3, NCH ₂); 5.50 (1H, с, CH); 6.36 (1H, д, J = 2.9, CH _{фурил.}); 6.40 (1H, м, CH _{фурил.}); 6.87 (1H, уш. с, NH); 7.60 (1H, м, CH _{фурил.}); 8.10 (1H, уш. с, NH); 10.60 (1H, уш. с, NH); 10.73 (1H, уш. с, NH).
5a	2.11 (3H, с, CH _{3пирим.}); 2.23 (3H, с, CH ₃); 5.83 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.95 (1H, с, CH _{триазин.}); 7.13 (2H, д, J = 8.1, 2CH _{аром.}); 7.27 (2H, д, J = 7.4, 2CH _{аром.}); 7.30-7.42 (5H, м, 5CH _{аром.}); 8.32 (1H, уш.с, NH); 9.50 (1H, уш.с, NH).
5b	2.10 (3H, с, CH _{3пирим.}); 2.28 (3H, с, CH ₃); 5.81 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.93 (1H, с, CH _{триазин.}); 7.09-7.48 (8H, м, 8CH _{аром.}); 8.28 (1H, уш.с, NH); 9.50 (1H, уш.с, NH).
5c	2.10 (3H, с, CH _{3пирим.}); 2.14 (3H, с, CH ₃); 2.15 (3H, с, CH ₃); 5.82 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.91 (1H, с, CH _{триазин.}); 7.08 (1H, д, J = 8.1, 1CH _{аром.}); 7.14 (1H, с, 1CH _{аром.}); 7.20-7.30 (3H, м, 3CH _{аром.}); 7.47 (2H, д, J = 8.4, 2CH _{аром.}); 8.25 (1H, уш.с, NH); 9.45 (1H, уш.с, NH).
5d	2.12 (3H, с, CH _{3пирим.}); 2.28 (3H, с, CH ₃); 5.85 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.90 (1H, д, J = 7.9, 1CH _{аром.}); 6.95 (1H, с, CH _{триазин.}); 7.18-7.41 (8H, м, 8CH _{аром.}); 8.32 (1H, уш.с, NH); 9.50 (1H, уш.с, NH).
5e	2.09 (3H, с, CH _{3пирим.}); 3.71 (3H, с, OCH ₃); 3.72 (3H, с, OCH ₃); 5.79 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.85 (1H, с, CH _{триазин.}); 6.91-6.95 (4H, м, 4CH _{аром.}); 7.19 (2H, д, J = 8.7, 2CH _{аром.}); 7.39 (2H, м, 2CH _{аром.}); 8.19 (1H, уш.с, NH); 9.38 (1H, уш.с, NH).
5f	2.10 (3H, с, CH _{3пирим.}); 2.29 (3H, с, CH ₃); 3.72 (3H, с, OCH ₃); 5.81 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.86 (1H, с, CH _{триазин.}); 6.91 (2H, д, J = 8.8, 2CH _{аром.}); 7.01 (1H, д, J = 7.7, 1CH _{аром.}); 7.07 (1H, с, 1CH _{аром.}); 7.15 (1H, д, J = 7.5, 1CH _{аром.}); 7.26 (1H, т, J = 7.6, 1CH _{аром.}); 7.30-7.40 (2H, м, 2CH _{аром.}); 8.21 (1H, уш.с, NH); 9.35 (1H, уш.с, NH).
5g	2.09 (3H, с, CH _{3пирим.}); 5.82 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.95 (1H, с, CH _{триазин.}); 7.15-7.72 (9H, м, 9CH _{аром.}); 8.56 (1H, уш.с, NH); 9.23 (1H, уш.с, NH).
6a	1.42-1.62 (6H, м, 3CH _{2пиперид.}); 2.07 (3H, с, CH _{3пирим.}); 3.50-3.62 (4H, м, 2NCH _{2пиперид.}); 5.77 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.82 (1H, с, CH _{триазин.}); 7.16 (2H, д, J = 7.2, 2CH _{аром.}); 7.25-7.38 (3H, м, 3CH _{аром.}); 8.73 (1H, уш.с, NH)
6b	1.42-1.62 (6H, м, 3CH _{2пиперид.}); 2.08 (3H, с, CH _{3пирим.}); 3.49-3.63 (4H, м, 2NCH _{2пиперид.}); 5.76 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.81 (1H, с, CH _{триазин.}); 7.18 (2H, д, J = 8.5, 2CH _{аром.}); 7.45 (2H, д, J = 8.5, 2CH _{аром.}); 8.79 (1H, уш.с, NH)
6c	2.10 (3H, с, CH _{3пирим.}); 2.29 (3H, с, CH ₃); 3.16-3.30 (4H, м, 2CH _{2пипераз.}); 3.63-3.70 (4H, м, 2CH _{2пипераз.}); 5.82 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.83 (1H, д, д, J = 11.2, J = 1.7, 1CH _{аром.}); 6.88 (1H, с, CH _{триазин.}); 6.93 (1H, д, д, J = 8.5, J = 2.1, 1CH _{аром.}); 7.01 (1H, т, J = 2.1, 1CH _{аром.}); 7.13-7.27 (5H, м, 5CH _{аром.}); 8.95 (1H, уш.с, NH)
6d	2.08 (3H, с, CH _{3пирим.}); 4.32-4.55 (2H, м, CH ₂); 5.77 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.24 (1H, д, J = 2.9, 1CH _{фурил.}); 6.40 (1H, т, J = 2.1, 1CH _{фурил.}); 6.88 (1H, с, CH _{триазин.}); 7.23 (2H, д, J = 7.7, 2CH _{аром.}); 7.44 (2H, д, J = 8.2, 2CH _{аром.}); 7.60 (1H, д, J = 2.9, 1CH _{фурил.}); 7.63 (1H, уш.с, NH); 8.17 (1H, уш.с, NH)
6e	1.42-1.62 (6H, м, 3CH _{2пиперид.}); 2.08 (3H, с, CH _{3пирим.}); 3.52-3.62 (4H, м, 2NCH _{2пиперид.}); 5.78 (1H, с, CH _{пирим.}); 6.90 (1H, с, CH _{триазин.}); 7.41 (1H, д, д, J = 8.0, J = 4.8, 1CH _{пирид.}); 7.53 (1H, д, J = 8.0, 1CH _{пирид.}); 8.42 (1H, д, J = 2.2, 1CH _{пирид.}); 8.54 (1H, д, д, J = 4.8, J = 1.1, 1CH _{пирид.}); 8.82 (1H, уш.с, NH)

Таблица 3

Спектры ЯМР ¹³C соединений 5-6

Соединение	Хим. сдвиги, δ
5a	20.4 (C CH ₃); 23.9 (C CH ₃ ₃ пирим.); 60.0 (C-6 _{триазин.}); 103.6 (C-2 _{пиримид.}); 120.8 (C-4'' Ph); 121.2 (C-2',6' Ar); 125.4 (C-2'',6'' Ph); 128.7 (C-3'',5'' Ph); 129.2 (C-3',5' Ar); 132.8 (C-4' Ar); 135.6 (C-1' Ar); 139.7 (C-1'' Ph); 153.6 (C-5 C=N); 154.0 (C-4 C=N); 160.5 (C-1 C=O); 165.8 (C-3 C=N).
5b	20.3 (C CH ₃); 23.7 (C CH ₃ ₃ пирим.); 59.5 (C-6 _{триазин.}); 103.5 (C-2 _{пиримид.}); 121.3 (C-2',6' Ar); 127.3 (C-2'',6'' Ar); 128.7 (C-3'',5'' Ar); 129.2 (C-3',5' Ar); 132.8 (C-4' Ar); 133.2 (C-4'' Ar); 135.4 (C-1' Ar); 138.6 (C-1'' Ar); 153.3 (C-5 C=N); 153.8 (C-4 C=N); 160.3 (C-1 C=O); 165.7 (C-3 C=N).
5c	18.8 (C CH ₃); 19.6 (C CH ₃); 23.9 (C CH ₃ ₃ пирим.); 59.5 (C-6 _{триазин.}); 103.5 (C-2 _{пиримид.}); 119.2 (C-6' Ar); 122.9 (C-2' Ar); 127.4 (C-2'',6'' Ar); 128.8 (C-3'',5'' Ar); 129.7 (C-4' Ar); 132.0 (C-5' Ar); 133.4 (C-4'' Ar); 135.5 (C-3' Ar); 136.6 (C-1' Ar); 138.7 (C-1'' Ar); 153.6 (C-5 C=N); 154.1 (C-4 C=N); 160.4 (C-1 C=O); 165.9 (C-3 C=N).
5d	21.2 (C CH ₃); 23.9 (C CH ₃ ₃ пирим.); 60.0 (C-6 _{триазин.}); 103.7 (C-2 _{пиримид.}); 118.4 (C-6' Ar); 121.7 (C-2' Ar); 124.5 (C-4'' Ph); 125.4 (C-2'',6'' Ph); 126.3 (C-5' Ar); 128.8 (C-3'',5'' Ph); 129.0 (C-3' Ar); 138.1 (C-1' Ar); 139.7 (C-1'' Ph); 153.6 (C-5 C=N); 154.0 (C-4 C=N); 160.5 (C-1 C=O); 165.8 (C-3 C=N).
5e	23.9 (C CH ₃ ₃ пирим.); 55.2 (C OCH ₃); 55.3 (C OCH ₃); 59.7 (C-6 _{триазин.}); 103.4 (C-2 _{пиримид.}); 114.0 (C-3'',5'' Ar); 114.1 (C-3',5' Ar); 123.5 (C-2',6' Ar); 126.7 (C-2'',6'' Ar); 131.9 (C-1' Ar); 132.0 (C-1'' Ar); 153.7 (C-5 C=N); 154.3 (C-4 C=N); 156.0 (C-4' Ar); 159.4 (C-4'' Ar); 160.5 (C-1 C=O); 165.7 (C-3 C=N).
5f	21.2 (C CH ₃); 23.9 (C CH ₃ ₃ пирим.); 55.3 (C OCH ₃); 60.0 (C-6 _{триазин.}); 103.4 (C-2 _{пиримид.}); 114.1 (C-3',5' Ar); 122.4 (C-2',6' Ar); 123.4 (C-6'' Ar); 126.0 (C-4'' Ar); 128.7 (C-2'' Ar); 129.3 (C-5'' Ar); 130.8 (C-3'' Ar); 137.9 (C-1' Ar); 139.8 (C-1'' Ar); 153.8 (C-5 C=N); 154.2 (C-4 C=N); 156.0 (C-4' Ar); 160.4 (C-1 C=O); 165.7 (C-3 C=N).
5g	23.7 (C CH ₃ ₃ пирим.); 60.4 (C-6 _{триазин.}); 103.9 (C-2 _{пиримид.}); 125.5 (C-4'' Ph); 125.6 (C-6' Ar); 126.4 (C-4 Ar); 126.7 (C-2' Ar); 126.8 (C-5' Ar); 127.7 (C-2'',6'' Ph); 128.8 (C-3'',5'' Ph); 129.9 (C-3' Ar); 135.4 (C-1' Ar); 139.69 (C-1'' Ph); 153.0 (C-5 C=N); 154.0 (C-4 C=N); 160.3 (C-1 C=O); 165.7 (C-3 C=N).
6a	23.8 (C CH ₃ ₃ пирим.); 23.9 (C-3 CH ₂ ₂ пиперидин.); 25.5 (C-2,4 CH ₂ ₂ пиперидин.); 45.3 (C-1,5 CH ₂ ₂ пиперидин.); 59.7 (C-6 _{триазин.}); 102.3 (C-2 _{пиримид.}); 125.2 (C-2,6 Ph); 128.5 (C-4 Ph); 128.7 (C-3,5 Ph); 139.6 (C-1 Ph); 153.9 (C-5 C=N); 154.7 (C-4 C=N); 160.6 (C-1 C=O); 166.0 (C-3 C=N).
6b	23.8 (C CH ₃ ₃ пирим.); 23.9 (C-3 CH ₂ ₂ пиперидин.); 25.5 (C-2,4 CH ₂ ₂ пиперидин.); 45.4 (C-1,5 CH ₂ ₂ пиперидин.); 59.4 (C-6 _{триазин.}); 102.4 (C-2 _{пиримид.}); 127.2 (C-2,6 Ar); 128.8 (C-3,5 Ar); 133.2 (C-4 Ar); 138.6 (C-1 Ar); 153.8 (C-5 C=N); 154.6 (C-4 C=N); 160.5 (C-1 C=O); 166.1 (C-3 C=N).
6c	23.8 (C CH ₃ ₃ пирим.); 23.9 (C-3 CH ₂ ₂ пиперидин.); 25.5 (C-2,4 CH ₂ ₂ пиперидин.); 45.4 (C-1,5 CH ₂ ₂ пиперидин.); 59.4 (C-6 _{триазин.}); 102.4 (C-2 _{пиримид.}); 127.2 (C-2,6 Ar); 128.8 (C-3,5 Ar); 133.2 (C-4 Ar); 138.6 (C-1 Ar); 153.8 (C-5 C=N); 154.6 (C-4 C=N); 160.5 (C-1 C=O); 166.1 (C-3 C=N).
6d	23.8 (C CH ₃ ₃ пирим.); 37.2 (C CH ₂); 59.7 (C-6 _{триазин.}); 103.0 (C-2 _{пиримид.}); 107.1 (C-2 фурил.); 110.6 (C-3 фурил.); 127.4 (C-2,6 Ar); 128.7 (C-3,5 Ar); 133.2 (C-4 Ar); 139.0 (C-4 фурил.); 142.4 (C-1 Ar); 151.8 (C-1 фурил.); 153.6 (C-5 C=N); 155.9 (C-4 C=N); 160.5 (C-1 C=O); 165.9 (C-3 C=N).
6e	23.8 (C CH ₃ ₃ пирим.); 23.9 (C-3 CH ₂ ₂ пиперидин.); 25.5 (C-2,4 CH ₂ ₂ пиперидин.); 45.4 (C-1,5 CH ₂ ₂ пиперидин.); 58.5 (C-6 _{триазин.}); 102.4 (C-2 _{пиримид.}); 123.9 (C-4 Py); 133.1 (C-1 Py); 135.2 (C-2 Py); 146.8 (C-3 Py); 149.9 (C-2 Py); 153.7 (C-5 C=N); 154.6 (C-4 C=N); 160.5 (C-1 C=O); 166.3 (C-3 C=N).

Таблица 4

Масс-спектры соединений 4-6

Соединение	m/z (I _{rel.} , %)
4a	235 (100) [M ⁺]; 192 (5.11); 178 (8.51); 153 (16.32); 152 (83.88); 151 (46.55); 126 (89.41); 125 (9.81); 111 (5.51); 110 (54.85); 109 (12.11); 85 (6.41); 84 (87.79); 83 (5.51); 82 (8.11); 69 (8.71); 68 (19.42); 56 (11.61); 55 (13.41); 54 (9.01); 44 (5.81); 43 (11.51); 42 (16.62); 41 (15.62); 39 (8.01); 30 (5.11); 29 (6.11)

Масс-спектры соединений 4-6

Соединение	m/z (I_{rel} , %)
4b	346 (13.01) [M ⁺]; 234 (34.43); 193 (15.02); 192 (7.21); 181 (26.33); 180 (100); 179 (20.72); 151 (53.95); 140 (11.11); 139 (15.42); 138 (38.84); 126 (9.41); 125 (8.31); 111 (14.31); 110 (9.81); 109 (12.81); 85 (6.81); 84 (19.02); 77 (5.91); 75 (5.61); 69 (11.21); 68 (28.93); 67 (5.61); 56 (23.02); 55 (8.71); 54 (9.31); 44 (6.81); 43 (37.24); 42 (22.62); 41 (7.61); 40 (5.81); 39 (6.41); 30 (7.51); 29 (8.01)
4c	247 (100) [M ⁺]; 230 (8.01); 219 (4.60); 218 (36.24); 152 (9.61); 151 (35.04); 135 (7.61); 126 (73.17); 125 (5.21); 121 (7.91); 110 (41.74); 109 (19.52); 97 (6.71); 96 (19.82); 95 (7.01); 94 (5.01); 84 (30.23); 83 (6.11); 82 (10.31); 81 (67.97); 69 (19.82); 68 (30.33); 67 (10.91); 55 (7.01); 54 (13.01); 53 (48.65); 52 (8.61); 51 (6.41); 44 (6.31); 43 (28.23); 42 (24.12); 41 (13.51); 40 (9.41); 39 (21.02); 30 (5.11); 29 (8.31)
5a	345 (29.13) [M ⁺]; 344 (23.62); 268 (27.33); 242 (7.91); 241 (43.24); 240 (6.21); 236 (6.01); 222 (19.42); 221 (100); 214 (9.01); 133 (6.91); 132 (19.52); 131 (17.42); 125 (25.73); 109 (30.53); 107 (7.31); 106 (18.52); 104 (24.42); 91 (33.43); 84 (11.91); 79 (8.31); 78 (7.31); 77 (35.14); 69 (15.12); 68 (7.31); 67 (10.91); 65 (13.01); 54 (7.81); 51 (8.41); 44 (12.01); 43 (6.11); 42 (11.11); 39 (11.81); 29 (13.91)
5b	379 (100) [M ⁺]; 309 (25.09); 268 (47.33); 255 (8.91); 241 (33.58); 229 (6.25); 222 (20.53); 199 (24.53); 185 (9.01); 173 (6.91); 165 (6.91); 158 (19.52); 138 (17.42); 125 (25.73); 109 (30.53); 102 (7.31); 91 (33.43); 84 (11.91); 77 (35.14); 65 (13.01); 51 (8.41); 39 (11.81); 28 (13.91)
5c	393 (100) [M ⁺]; 392 (80.58); 378 (12.01); 283 (6.71); 282 (42.54); 271 (19.72); 270 (10.51); 269 (56.56); 256 (13.81); 255 (50.05); 254 (11.31); 248 (16.42); 213 (5.11); 172 (5.31); 147 (5.81); 146 (14.11); 145 (10.61); 140 (8.31); 138 (14.41); 131 (11.11); 125 (9.31); 111 (5.81); 109 (7.81); 105 (5.21); 68 (7.31); 32 (5.11)
5d	345 (100) [M ⁺]; 344 (86.59); 343 (0.60); 331 (1.70); 330 (7.61); 268 (23.52); 241 (11.91); 221 (27.73)
5e	391 (100) [M ⁺]; 390 (69.87); 377 (0.60); 376 (6.71); 375 (11.31); 374 (4.70); 361 (0.60); 284 (25.43); 273 (10.21); 268 (9.51); 267 (56.26); 258 (16.92); 257 (50.55); 256 (20.12); 244 (15.62); 241 (7.91); 240 (6.21); 231 (5.31); 226 (6.41); 174 (5.21); 161 (5.91); 149 (5.91); 148 (18.42); 136 (5.51); 135 (8.11); 134 (32.03); 125 (7.71); 123 (6.01); 109 (12.31); 108 (6.31); 105 (5.41); 77 (6.51)
5f	375 (100) [M ⁺]; 374 (44.74); 361 (0.90); 360 (4.50); 285 (6.21); 284 (34.93); 258 (12.11); 257 (46.15); 256 (15.92); 252 (6.41); 251 (33.83); 236 (5.31); 228 (17.72); 174 (5.21); 149 (7.01); 148 (23.42); 134 (5.41); 133 (32.23); 125 (10.41); 122 (5.51); 120 (9.91); 119 (5.21); 118 (24.52); 117 (6.61); 116 (5.01); 109 (21.82); 108 (7.51); 105 (10.71); 93 (5.71); 92 (6.31); 91 (19.82); 90 (6.61); 84 (5.31); 78 (5.41); 77 (6.51); 69 (6.61); 67 (6.71); 65 (7.61)
5g	365 (98.40) [M ⁺]; 364 (76.38); 331 (8.01); 330 (34.33); 329 (1.60); 328 (1.70); 290 (15.22); 289 (7.31); 288 (47.55); 263 (6.01); 262 (12.01); 261 (18.02); 244 (5.51); 243 (33.23); 242 (16.62); 241 (100); 227 (6.91); 214 (12.41); 178 (5.01); 152 (8.11); 125 (14.31); 109 (10.51); 104 (7.81); 77 (6.11)
6a	323 (22.92) [M ⁺]; 246 (53.55); 220 (41.34); 219 (12.11); 205 (14.91); 192 (16.02); 191 (32.13); 177 (17.72); 151 (7.41); 150 (8.71); 136 (10.01); 131 (16.32); 125 (8.51); 111 (19.52); 110 (21.12); 109 (68.27); 104 (31.33); 103 (11.01); 96 (7.21); 91 (6.71); 84 (100); 83 (9.41); 82 (7.91); 77 (37.94); 69 (37.84); 68 (17.22); 67 (22.72); 56 (15.72); 55 (50.35); 54 (14.01); 51 (13.41); 44 (29.13); 43 (14.71); 42 (38.84); 41 (70.87); 39 (22.62)
6b	357 (9.21) [M ⁺]; 354 (0.80); 246 (39.74); 220 (24.62); 219 (6.51); 205 (14.31); 192 (13.81); 191 (18.82); 138 (17.72); 111 (23.12); 110 (13.31); 109 (57.26); 96 (6.51); 84 (100); 83 (6.31); 82 (5.21); 69 (38.24); 68 (18.82); 67 (19.92); 56 (18.52); 55 (47.65); 54 (9.91); 44 (36.34); 43 (14.81); 42 (32.83); 41 (55.46); 40 (16.72); 39 (12.31); 30 (7.81); 29 (49.25)
6c	296 (8.91); 295 (52.85); 294 (8.01); 293 (16.92); 282 (100); 270 (6.91); 253 (9.41); 179 (15.22); 169 (12.31); 168 (18.22); 167 (42.44); 166 (52.15); 165 (69.67); 145 (21.82); 140 (12.32); 139 (19.92); 138 (45.85); 132 (47.55); 125 (6.71); 120 (17.42); 118 (29.33); 117 (9.61); 111 (16.92); 110 (15.92); 109 (55.06); 105 (18.52); 96 (6.81); 91 (16.02); 84 (6.61); 82 (5.41); 69 (16.62); 68 (7.81); 67 (8.81); 56 (24.82); 55 (7.21); 54 (5.21); 42 (12.31)

Масс-спектры соединений 4-6

Соединение	m/z (I_{rel} , %)
6d	369 (100) [M ⁺]; 368 (7.21); 367 (1.70); 354 (2.30); 353 (2.20); 352 (7.51); 351 (1.60); 343 (2.30); 342 (6.51); 341 (8.11); 340 (16.22); 324 (1.40); 274 (10.21); 258 (6.51); 247 (5.51); 244 (7.21); 230 (11.21); 216 (7.31); 209 (9.91); 165 (6.61); 163 (5.91); 151 (19.92); 140 (7.21); 138 (11.91); 137 (5.11); 125 (5.61); 109 (9.01); 81 (27.83); 53 (8.01)
6e	324 (22.92) [M ⁺]; 323 (9.31); 322 (2.50); 295 (2.80); 247 (12.81); 246 (87.99); 241 (12.51); 220 (30.33); 219 (12.71); 205 (12.01); 192 (9.71); 191 (12.81); 177 (5.61); 32 (7.51)

Таким образом, на основе N-дигидропиримидинил-N'-R-гуанидинов с арилальдегидами возможен синтез 1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-онов.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker AM-400 (400 и 125 МГц соответственно) в ДМСО-d₆ при 30 °С. В качестве стандарта использованы сигналы остаточных протонов растворителя в спектрах ЯМР ¹H (δH 2.50 м. д.). Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹³C осуществлялось на основе справочных и литературных данных [12]. Для записи двумерных спектров использованы стандартные методики фирмы Bruker. Эксперименты НМВС оптимизировали для КССВ JH,C = 8 Гц. Масс-спектры с ионизацией ЭУ записаны на спектрометре MX-1321 с прямым вводом образца при 100–150 °С и ускоряющем напряжении 70 эВ. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М. Контроль за протеканием реакции осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент СНCl₃-MeOH, 10:1.

Арилбигуаниды 1

Гидрохлориды соединений 1 получены взаимодействием ароматических аминов с дициандиамином кипячением в спирте в присутствии эквимольного количества соляной кислоты по методике [13]. Свободные основания получены добавлением эквимольного количества щелочи к горячим водным растворам гидрохлоридов.

Бигуаниды 3

Гидрохлориды соединений 3 получены взаимодействием гидрохлоридов соответствующих аминов с дициандиамином кипячением в бутаноле по методике [14]. Свободные основания получены кипячением с эквимольным количеством метилата натрия в метаноле.

N-(4-Метил-1,6-дигидропиримидин-6-он-2-ил)-N'-арил(алкил)гуанидины (2,4)

Получены взаимодействием эквимольных количеств бигуанидов 1 и 3 с ацетоуксусным эфиром в метаноле [3,9].

2-Анилино-8-метил-4-арил-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-оны 5 и 2-R-8-метил-4-арил(гетарил)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-оны 6

Общая методика: Смесь 10 ммоль гуанидина 2 или 4 и 11 ммоль альдегида кипятят в ДМФА в течение 20-25 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. (При использовании микроволновой активации время реакции составляет 3 часа)

По данной методике получены:

2-(4-метилфенил)амино-8-метил-4-фенил-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5] триазин-6-он **5 a**, 2-(3,4-диметилфенил)амино-8-метил-4-(4-хлорфенил)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он **5 b**, 2-(3-метилфенил)амино-8-метил-4-фенил-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он **5 c**, 2-(4-метоксифенил)амино-8-метил-4-(4-метоксифенил)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5] триазин-6-он **5 d**, 2-(4-метоксифенил)амино-8-метил-4-(3-метилфенил)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5] триазин-6-он **5 e**, 2-(2-хлорфенил)амино-8-метил-4-фенил-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он **5f**, 2-(4-метилфенил)амино-8-метил-4-(4-хлорфенил)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он **5 g**, 2-(пиперидин-1-ил)-8-метил-4-фенил-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5] триазин-6-он **6 a**, 2-(пиперидин-1-ил)-8-метил-4-(4-хлорфенил)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он **6 b**, 2-(4-(3-хлорфенил)пиперазин-1-ил)-8-метил-4-(4-метилфенил)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он **6 c**, 2-(2-фурфуриметил)амино-8-метил-4-(4-хлорфенил)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он **6 d**, 2-(пиперидин-1-ил)-8-метил-4-(пиридин-3-ил)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-a][1,3,5]триазин-6-он **6 e**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что в результате гетероциклизации замещенных бигуанидов и ацетоуксусного эфира образуются N-(1,6-дигидропиримидин-6-он)-2-ил-N'-гуанидины, взаимодействие которых с арил(гетарил)альдегидами приводит к образованию конденсированной гетероциклической системы 2-R-8-метил-4-Ar(Het)-1,4-дигидро-6H-пиримидо[1,2-а][1,3,5]триазин-6-она.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арилбигуаниды в синтезе линейных триазинсодержащих гетероциклических систем / Д. В. Крыльский [и др.] // Известия вузов. Химия и химическая технология. — 2003. — Т. 46, № 5. — С. 108-111.
2. Взаимодействие 2-амино-4-ариламино-6-хлорметил-сим-триазинов с S,O-нуклеофилами / Д. В. Крыльский [и др.] // Известия вузов. Химия и химическая технология. — 2003. — Т. 46, № 5. — С. 15-17.
3. Конденсация бензокса(тиа)золил-2-гуанидинов с дикарбонильными соединениями / Д. В. Крыльский [и др.] // Журнал общей химии. — 2005. — Т. 75, № 2. — С. 322-325.
4. E1-Shaieb K. M. Phenylbiguanide as electron donor in heterocyclic synthesis / K. M. E1-Shaieb, A. E. Mourad, A. A. Hassan // Heteroatom Chem. — 2004. — Vol. 15, № 1. — P. 63-66.
5. Synthesis and antifilarial activity of N-4-[[4-Alkoxy-3-((dialkylamino) methylphenyl) amino]-2-pyrimidinyl]-N'-phenylguanidines // M. Angelo [et al.] // J. Med. Chem. — 1983. — Vol. 26, № 9. — P. 1258-1267.

*Воронежский государственный университет
Столповская Н. В., к.х.н., доцент кафедры органической химии
E-mail: Gusnv@yandex.ru*

*Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии
E-mail: choc261@chem.vsu.ru
Тел.: (473) 2208433*

*Александр С. Ш., д.х.н., доцент кафедры химии высокомолекулярных соединений и коллоидов
E-mail: schas@yml.ru*

6. Curd A. Synthesis 1-methyl-2-aminopyrimidones / A. Curd, S. Rose // J. Chem. Soc. — 1946. — Vol. 362. — P. 341-345.

7. Gulland J. M. Synthetic antimalarials. Part XXXVIII. 2-(6'-Quinolylguanidino)-4-β-diethylaminoethylamino- and 4-(6'-quinolylguanidino)-2-β-diethylamino-ethylamino-6-methylpyrimidines / J. M. Gulland, P. E. Macey // J. Chem. Soc. — 1949. — P. 1257.

8. New pyrimidine compounds : pat. GB 581346; Great Britain / F. H. Curd, F. L. Rose; assignee FRANCIS HENRY SWINDEN CURD; FRANCIS LESLIE ROSE; ICI LTD. — № GB19440007973; filed 29.09.1943; date of patent 09.10.1946. — 6 p.

9. Гетероциклические системы на основе производных гуанидина и его структурных аналогов / Д.В. Крыльский [и др.] — Воронеж : Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2006. — 200 с.

10. Regioselective synthesis of pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6-ones via reaction of 1-(6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)guanidines with triethylorthoacetate: observation of an unexpected rearrangement / N. Sachdeva [et al.]. // J. Org. Biomol. Chem. — 2012. — Vol.10. — P. 4586-4596.

11. An efficient synthesis of 2,4,7-trisubstituted pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6-ones / N. Sachdeva [et al.]. // New J. Chem. — 2015. — Vol. 39. — P. 4796-4804.

12. Преч Э. Определение строения органических соединений / Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер. — Москва : Изд-во Мир, 2006. — 439 с.

13. King H. Antiplasmodial Action and Chemical Constitution. Part VIII. Guanidines and Diguanydes / H. King, I. M. Tonkin // J. Am. Chem. Soc. — 1946. — Vol. 68. — P. 1063-1069.

14. Ароян А. А. Синтез 4-алкоксибензамещенных бигуанидов и симм-триазинов / А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, И. Н. Николаева // Арм. Хим. Журнал. — 1972. - Vol. 25. - P. 500-504.

*Voronezh State University
Stolpovskaya N. V., PhD in Chem., senior lecturer,
organic chemistry department
E-mail: Gusnv@yandex.ru*

*Shikhaliev K. S., Dr. Sci. in Chem., professor,
Head of the department of organic chemistry
E-mail: choc261@chem.vsu.ru
Ph.: (473) 2208433*

*Shestakov A. S., Dr. Sci. in Chem., senior lecturer,
macromolecular compounds and colloids department
E-mail: schas@ymail.ru*

Столповская Н. В., Шихалиев Х. С., Шестаков А. С., Крыльский Д. В., Перегудова А. С.

*Крыльский Д. В., д.х.н., профессор
E-mail: krdvmail@mail.ru
Тел.: (473) 2208433*

*Krylsky D. V., Dr. Sci. in Chem., professor,
E-mail: krdvmail@mail.ru
Ph.: (473) 2208433*

*Перегудова А. С., аспирант кафедры органи-
ческой химии
E-mail: a.s.per@mail.ru
Тел.: (473) 2208521*

*Peregudova A. S., post graduate student, organic
chemistry department
E-mail: a.s.per@mail.ru
Ph.: (473) 2208521*