

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТИАЗОЛ-2-ИЛГУАНИДИНОВ С 3,3-ДИМЕТИЛАМИНО-1-АРИЛПРОПЕНОНАМИ

А. А. Кружилин, Н. В. Столповская, В. Э. Беспятов, Х. С. Шихалиев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 02.03.2018 г.

Аннотация. В ходе настоящего исследования изучены реакции ряда веществ класса тиазол - 2 - илгуанидина с 3,3 - диметиламино - 1 - фенилпропенонами. Перспективность исследований в данной области обусловлена тем, что многие из гетероциклов являются фрагментами природных соединений, а также физиологически активными веществами с широким спектром действия. Биологическая активность соединений, содержащих пиримидиновый и тиазольный гетероциклические фрагменты, описана в литературе. Установлено, что при кипячении реагентов в ДМФА с уксусной кислотой данное взаимодействие протекает в две стадии, где, предположительно, первой стадией является присоединение атома азота аминогруппы гуанидинового фрагмента субстрата к активной метиленовой группе молекулы енаминона, сопровождающееся элиминированием молекулы диметиламина. На второй стадии, согласно данным ЯМР ¹Н - спектроскопии и результатам ВЭЖХ / МС- исследования, образуются линейно связанные гетероциклические системы, содержащие в своей структуре тиазольный и пиримидиновый циклы. Однако, выделения и подробного анализа структуры промежуточных соединений реакций не проводилось, а потому данный механизм стоит считать гипотетическим, но не противоречащим общепринятым представлениям о реакционной способности соединений класса ариленаминонов. Контроль за индивидуальностью реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом тонкослойной хроматографии. Температуры плавления определены с применением прибора Stuart SMP 30. Спектры ЯМР ¹Н записаны с помощью прибора Bruker DRX - 500. Хроматографический анализ полученных соединений осуществлен с применением хроматографа Agilent 1260 Infinity с УФ и масс - детектированием. В результате описан метод поучения [4-(4-бромфенил) - пиримидин - 2 - ил] - (4-фенилтиазол-2-ил) - амина, (4-фенилтиазол - 2 - ил) - (4-метилфенилпиримидин-2-ил)- амина, этилового эфира 2-(4-дифенил-4-илпиримидин - 2 - иламино)-4- метилтиазол-5- карбоновой кислоты, этилового эфира 2-[4-(4-хлорфенил)-пиримидин-2-иламино]- 4-метилтиазол - 5 - карбоновой кислоты.

Ключевые слова: тиазол-2-илгуанидины, ариленаминоны, гетероциклизация, пиримидины.

Химия гетероциклических соединений в настоящее время является одной из наиболее интенсивно развивающихся областей органической химии в связи с тем, что многие из гетероциклов являются фрагментами природных соединений, а также физиологически активными веществами с широким спектром действия. Кроме этого, до настоящего времени актуальными остаются проблемы, связанные с разработкой новых методов и реакций, позволяющих осуществлять направленный синтез новых гетероциклических систем, в том числе структурно близких к природным. При

этом одной из ключевых проблем конструирования новых и труднодоступных гетероциклических систем является выбор доступных субстратов, обладающих большими препаративными возможностями. К таким субстратам относятся различные тиазол-2-илгуанидины [1, 2], получаемые взаимодействием амидинотиомочевины с соединениями класса галокетонов [3-6].

Установлено [7-15], что для построения гетероциклических систем на основе гуанидинов и гидразидов целесообразно использовать енаминоны. Последние представляют собой весьма перспективные реагенты в органическом синтезе, прежде всего, благодаря наличию в их структуре

как электрофильного, так и нуклеофильного центров [16, 17]. В связи с этим было целесообразно подробнее изучить реакции циклизации ряда тиазол-2-илгуанидинов 3,3-диметиламино-1-фенилпропенонами.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль индивидуальности реагентов и полученных соединений, качественный анализ реакционных масс осуществлялся методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254, элюенты – индивидуальные растворители (петролейный эфир, хлороформ, этилацетат, 2-пропанол) и их смеси. Проявление хроматограмм – в УФ-свете или парах йода. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker DRX-500 на частоте 500.13 МГц при 20 °C в ДМСО- d_6 с внутренним стандартом Me_4Si . Хроматографический анализ полученных соединений осуществлен на хроматографе Agilent 1260 Infinity с УФ и масс-детектированием. В качестве детектора масс применен времязпролетный детектор Agilent 6230 TOF LC/MS, ионизация электрораспылением. Условия хроматографирования: колонка Gemini C18 (4.6 × 50 мм); диаметр частиц сорбента 5 мкм; линейное градиентное элюирование; подвижная фаза: элюент А – $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 2.5:97.5, 0.1% CF_3COOH , элюент В – CH_3CN , 0.1% CF_3COOH , скорость потока подвижной фазы 3.75 мл/мин; температура колонки 40 °C; объем инжекции 1.5 мкл.

Общая методика синтеза N,N-пиримидин-2-ил-тиазол-2-иламинов.

Смесь 0.01 моль соответствующего N,N-тиазолилгуанидина и 0.01 моль 3,3-диметиламино-1-фенилпропенона кипятили в ДМФА с добавлением небольшого количества уксусной кислоты в течение 2-4 часов, осадок отфильтровали, промывали холодным ДМФА, затем изопропиловым спиртом и высушили.

[4-(4-бромфенил)-пиримидин-2-ил]- $(4-$ -фенилтиазол-2-ил)-амин IIa. Выход 67 %, т. пл. 286-287°C, белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д., (J, Гц): 7.33 (1Н, т., J=7.4 1CH_{ph}); 7.44 (2Н, т., J= 7.7 2CH_{ph}; 7.59 (1Н, с., CH_{тиаз}); 7.65 (1Н, д., J= 5.2 CH_{пиримид}); 7.82 (2Н, д., J= 8.5 2CH_{Ar}); 7.95 (2Н, д., J= 7.2 2CH_{ph}); 8.22 (2CH, д., J= 8.5 2CH_{Ar}); 8.73 (1Н, д., J= 5.2 CH_{пиримид}); 11.92 (1Н, уш. с., NH). Найдено: m/z 410.0067 [M+H]⁺. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{S}$. Вычислено: M+H 410.0071.

Этиловый эфир 2-(4-дифенил-4-илпиримидин-2-иламино)-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты

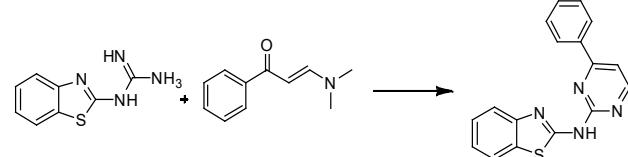
IIb. Выход 50%, т. пл. >300°C, белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.33 (3Н, т., J=7.1 OCH₂CH₃); 2.57 (3Н, с., CH₃); 4.27 (2Н, м, OCH₂CH₃); 7.4 (1Н, т., J= 7.4 1CH_{ph}); 7.52 (2Н, т., J= 7.6 2CH_{ph}); 7.75 (1Н, д., J= 5.3 CH_{пиримид}); 7.79 (2Н, д., J= 7.5 2CH_{ph}); 7.89 (2Н, д., J= 8.4 2CH_{Ar}); 8.39 (2Н, д., J= 8.4 2CH_{Ar}); 8.78 (1Н, д., J= 5.3 CH_{пиримид}); 12.22 (1Н, уш.с., NH). Найдено: m/z 416.1323 [M+H]⁺. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено: M+H 416.1318.

Этиловый эфир 2-[4-(4-хлорфенил)-пиримидин-2-иламино]-4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты IIc. Выход 55%, т. пл. >300°, белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д., (J, Гц): 1.32 (3Н, т., J= 7.1 OCH₂CH₃); 2.58 (3Н, с., CH₃); 4.28 (2Н, м, OCH₂CH₃); 7.66 (1Н, д., J= 5.2 CH_{пиримид}); 7.88 (2Н, д., J= 8.7 2CH_{аром}); 8.30 (2Н, д., J= 8.6 2CH_{аром}); 8.79 (1Н, д., J= 5.2 CH_{пиримид}); 12.25 (1Н, уш.с., NH). Найдено: m/z 374.0625 [M+H]⁺. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$. Вычислено: M+H 374.0635.

(4 - ф е н и л ти а з о л - 2 - и л) - (4 - метилфенилпиримидин-2-ил)-амин IIId. Выход 57 %, т. пл. 258-260°C, белый порошок. Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д., (J, Гц): 2.41 (3Н, с., CH₃); 7.25- 7.59 (6Н, м., 5CH_{ph} + 1CH_{тиаз}); 7.66 (1Н, д., J= 5.2 CH_{пиримид}); 8.07 (2Н, д., J= 8.1 2CH_{Ar}); 8.23 (2Н, д., J= 8.1 2CH_{Ar}); 8.67 (1Н, д., J= 5.2 CH_{пиримид}); 12.23 (1Н, уш.с., NH). Найдено: m/z 344.1153 [M+H]⁺. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено: M+H 344.1167.

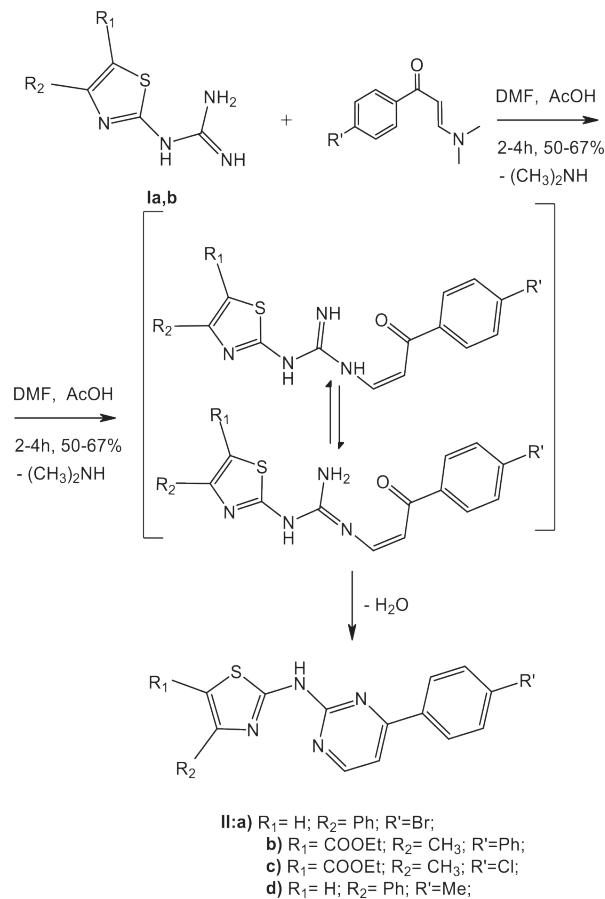
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее [19] были изучены реакцииベンゼンтиазол-2-илгуанидинов с ариленаминонами, приводящие, по мнению авторов к 2-[бензтиазол-2-иламино]-4-арилпиримидинам.



В продолжение исследования реакций гуанидинов с енаминонами нами исследованы реакции 4-фенилтиазол-2-илгуанидина Ia и 4-карбэтокси-5-метилтиазол-2-илгуанидина Ib с производными 3,3-диметиламино-1-фенилпропенона. Исходные соединения кипятили в течение 1-3 часов в ДМФА с добавлением уксусной кислоты. Вероятно, реакция начинается с отщепления диметиламина, в результате присоединения аминогруппы тиазолилгуанидина к активированной двойной связи

ариленаминона, и образованием промежуточного соединения, которое претерпевает внутримолекулярную конденсацию с отщеплением молекулы воды и образованием продуктов **IIa-d**.



Данное предположение дополнительно подтверждается результатами хромато-масс-спектрометрического анализа маршрута реакции между 1,2-диаминоимидазолом и 1-арил-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-оном [17], а также 2-аминотиазолом, 2-аминопиридином, 3-аминопиридином, 2-аминопиримидином и 3-диметиламино-1-фенилпропеноном [18]. Однако, так как интермедиаты реакции выделены не были, судить о бесспорности протекания реакции именно по такому механизму не представляется возможным.

В результате с выходами 50-67% получены соединения **IIa-d**, которые представляют собой кристаллические вещества белого или светло-жёлтого цвета, практически не растворимые в диметилформамиде, хлороформе, ацетоне и спиртах.

Структура соединений **IIa-d** подтверждена методом ЯМР ¹Н-спектроскопии. В спектрах присутствуют дублеты двух СН- протонов пиримидинового цикла в области 7.65-7.75 м.д. и 8.67-8.79 м.д., сигналы ароматических протонов

в соответствующих областях, сигналы протонов в ароматическом ядре и тиазольном цикле, а также уширенный синглет протонов вторичной аминогруппы в области 11.92-12.25 м.д. Результаты масс-спектрометрического анализа дополнитель но подтверждают структуру полученных соединений. Значения [M+H] сопоставимы с расчетными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследовано ранее неописанное взаимодействие 4-фенилтиазол-2-илгуанидина, 5-метил-4-карбэтоксиазол-2-илгуанидина с некоторыми 3,3-диметиламино-1-фенилпропенонами.

Установлено, что в ходе реакции образуются линейно связанные гетероциклические ансамбли, содержащие тиазольный и пиримидиновые циклы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Metzger. J. V. Thiazole and its derivatives: part one. New York, John Wiley & Sons, 1979, 612 p.
2. Ried W., Broft G. W., Bats J. W. // ChemInform. 1983. Vol. 14, No. 30.
3. Beyer H., Hantschel H. // European Journal of Inorganic Chemistry. 1962. Vol. 95, No. 4, pp. 893-901.
4. Jochua C.P., Rajan V.P. // J. Austral. Chem. 1975. No 5, pp. 427-432.
5. Reiter L.A. пат. США, US4560690, 1985.
6. La Mattina J. L., Lipinski C. A. пат. США, US4374843, 1983.
7. Abdel-Aziz H.A., Hamdy N. A., Farag A. M., Fakhr I. M. I., J. Heterocycl. Chem., 2008, Vol. 45, No. 4, pp. 1033-1037.
8. Al-Shiekh M.A., El-Din A. M. S., Hafez E. A., Elnagdi M. H., J. Chem. Res., Synopses., 2004, Vol. 28, No. 3, pp. 174-179.
9. Shaaban M.R., Saleh T.S., Farag A.M. // Heterocycles. 2009. Vol. 78, No. 3. pp. 699-706.
10. Abdelhamid A.O., Fahmi A. A., Halim K. N. M. // Synthetic Communications. 2013. Vol. 43, pp. 1101-1126.
11. Abdelhamid A.O., Fahmi A. A., Alsheflo A. A. M. // European Journal of Chemistry. 2012. Vol. 3, No 2. pp. 129-137.
12. Дьяконова О.В., Котов В.В., Селеменев В.Ф., Войщев В.С. // Журнал физической химии. 1998. Т. 72, № 7. С. 1275-1279.
13. Медведева С.М., Шихалиев Х.С., Крыльский Д.В., Синяева Л.А. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2014. Т. 14, Вып. 6. С. 970-976.

14. Грачева А. А., Леденева И. В., Шаталов Г. В., Перельгина И. Э. // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2015. № 2
15. Sridevi B., Tangella Y., Babu K. S., Nanubolu J. B., Rani R. S., Kumar C. G., Meshram H. M., Kamal A., New J. Chem., 2017, Vol. 41, pp. 3745-3749.
16. Граник В.Г. Ацетали амидов и лактамов. Москва, Вузовская книга, 2008, 584 с.
17. Cook A. G. Enamines: Synthesis: Structure, and Reactions, Second Edition. New York and London, Marcel Dekker, 1969, 515 p.
18. Вандышев Д.Ю., Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю., Крысин М.Ю., Коконова А.В. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2017. Т. 17, № 3, С. 490-495.
19. Junek H., Sterk H., Wrtilek I. // Monatshefte für Chemie. 1969. Vol. 100, No 6, pp. 1993-1997.
20. Крыльский Д.В., Шихалиев Х.С., Ковыгин Ю.А., Потапов А.Ю. Гетероциклические системы на основе производных гуанидина и его структурных аналогов. Воронеж, ВГУ, 2006, 200 с.

*Воронежский Государственный Университет
Кружилин А. А., аспирант кафедры органической химии
Тел.: +7 930 401-96-54
E-mail: kruzhilin.alexey@gmail.com*

*Столповская Н. В., к.х.н., доцент кафедры органической химии
Тел.: +7 951 558-82-25
E-mail: gusnv@yandex.ru*

*Шихалиев Х. С., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии
Тел.: +7(4732)208433
E-mail: chocd261@chem.vsu.ru*

*Беспятов В. Э., студент кафедры органической химии
Тел.: +7(903)8503627
E-mail: bespiatov@yandex.ru*

*Voronezh State University
Kruzhilin A. A., post graduate student of the Organic Chemistry Department
Ph.: +7 930 401-96-54
E-mail: kruzhilin.alexey@gmail.com*

*Stolpovskaya N. W, assistant professor of the Organic Chemistry Department
Ph.: +7 951 558-82-25
E-mail: gusnv@yandex.ru*

*Shikhaliев K. S., Dr. Sci., professor, head of the Organic Chemistry Department
Ph.: +7(4732)208433*

*Bespyatov V. E., Student of the Organic Chemistry Department
Ph.: +7(903)8503627
E-mail: bespiatov@yandex.ru*

INTERACTION OF THIAZOL-2-YLGUANIDINES WITH 3,3-DIMETHYLAMINO-1-ARYLPROPENONES

A. A. Kruzhilin, N. W. Stolpovskaya, V. E. Bespyatov, Kh. S. Shikhaliiev

Voronezh State University

Abstract. In the course of this study, the reactions of some thiazol-2-yl-guanidines with 3,3-dimethylamino-1-phenylpropenones have been studied. The prospectivity of research in this field is due to the fact that many of the heterocycles are fragments of natural compounds, as well as physiologically active substances with a wide spectrum of action. Biological activity of compounds containing pyrimidine and thiazole heterocyclic fragments is described in the literature. It was found that when the reagents are boiled in DMF with acetic acid, this reaction proceeds in two stages, where, presumably, the first stage is the addition of the nitrogen atom of the amino group of the guanidine moiety of the substrate to the active methylene group of the enaminone molecule, accompanied by the elimination of the dimethylamine molecule. In the second stage, according to NMR¹H spectroscopy and the results of the HPLC / MS study,

linearly bound heterocyclic systems containing thiazole and pyrimidine rings in their structure are formed. However, the isolation and detailed analysis of the structure of the intermediate compounds of reactions was not carried out, and therefore this mechanism is considered hypothetical, but not contradicting the generally accepted ideas about the reactivity of compounds of the class of aryleneamino ketones. Control of the individuality of the reagents and the compounds obtained, a qualitative analysis of the reaction masses was carried out by thin-layer chromatography. The melting points were determined using a Stuart SMP30. NMR¹H spectra are recorded on a Bruker DRX-500 instrument. Chromatographic analysis of the obtained compounds was carried out on an Agilent 1260 Infinity chromatograph with UV and mass detection. As a result, a method for the teaching of [4-(4-bromophenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-phenylthiazol-2-yl)-amine, (4-phenylthiazol-2-yl)-(4-methylphenylpyrimidin-2-yl)-amine, ethyl 2-(4-diphenyl-4-yl-pyrimidin-2-ylamino)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid ethyl ester, 2-[4-(4-chlorophenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid ethyl ester.

Keywords: thiazol-2-ylguanidines, arylaminones, heterocyclization, pyrimidines.

REFERENCES

1. Metzger. J. V. Thiazole and its derivatives: part one. New York, John Wiley & Sons, 1979, 612 p.
2. Ried W., Broft G. W., Bats J. W., ChemInform., 1983, Vol. 14, No. 30.
3. Beyer H., Hantschel H., European Journal of Inorganic Chemistry, 1962, Vol. 95, No. 4, pp. 893-901.
4. Jochua C.P., Rajan V.P., J. Austral. Chem., 1975, No 5, pp. 427-432.
5. Reiter L.A. pat. USA, US4560690, 1985.
6. La Mattina J. L., Lipinski C. A. pat. USA, US4374843, 1983.
7. Abdel-Aziz H.A., Hamdy N. A., Farag A. M., Fakhr I. M. I., J. Heterocycl. Chem., 2008, Vol. 45, No. 4, pp. 1033-1037.
8. Al-Shiekh M.A., El-Din A. M. S., Hafez E. A., Elnagdi M. H., J. Chem. Res., Synopses., 2004, Vol. 28, No. 3, pp. 174-179.
9. Shaaban M.R., Saleh T.S., Farag A.M., Heterocycles, 2009, Vol. 78, No. 3, pp. 699-706.
10. Abdelhamid A.O., Fahmi A. A., Halim K. N. M., Synthetic Communications. 2013, Vol. 43, pp. 1101-1126.
11. Abdelhamid A.O., Fahmi A. A., Alsheflo A. A. M., European Journal of Chemistry, 2012. Vol. 3, No 2, pp. 129-137.
12. D'yakonova O.V., Kotov V.V., Selemenev V.F., Voishchev V.S., Russian Journal of Physical Chemistry, 1998, Vol. 72, No 7, pp. 1275-1279.
13. Medvedeva S. M., Shikhaliev Kh. S., Krylsky D.V., Sinyaeva L. A., Sorption and Chromatographic Processes, 2014, Vol. 14, No. 6, pp. 970-976.
14. Gracheva A. A., Ledeneva I. V., Shatalov G. V., Perelygina I. E., Proceeding of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy, 2015, No 2
15. Sridevi B., Tangella Y., Babu K. S., Nanubolu J. B., Rani R. S., Kumar C. G., Meshram H. M., Kamal A., New J. Chem., 2017, Vol. 41, pp. 3745-3749
16. Granik V.G. Atsetali amidov i laktamov. Moskva, Vuzovskaya kniga, 2008, p. 584
17. Cook A. G. Enamines: Synthesis: Structure, and Reactions, Second Edition. New York and London, Marcel Dekker, 1969, 515 p.
18. Vandyshhev D.Yu., Shikhaliev Kh.S., Potapov A.Yu., Krysin M.Yu., Kokonova A.V., Sorption and Chromatographic Processes, 2017, Vol. 17, No 3, pp. 490-495.
19. Junek H., Sterk H., Wrtilek I., Monatshefte für Chemie, 1969, Vol. 100, No 6, pp. 1993-1997.
20. Kryl'skii D.V., Shikhaliev Kh.S., Kovygina Yu.A., Potapov A.Yu. Geterotsiklicheskie sistemy na osnove proizvodnykh guanidina i ego strukturnykh analogov. Voronezh, VSU, 2006, 200 p.