

ЦИКЛИЗАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ 1,3-N,N-БИНУКЛЕОФИЛОВ С 3-(ДИМЕТИЛАМИНО)-N,2-ДИФОРМИЛАКРИЛАМИДОМ**И.С. Зотова, К.О. Карелина, Ю.А. Ковыгин, Х.С. Шихалиев**

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 28.02.2025 г.

Аннотация. Согласно общим представлениям, 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламид представляет собой синтетический аналог 2-карбоксамидомалонового диальдегида. При циклизации с бинуклеофилами он выступает как источник трёхуглеродного синтона и позволяет в одну стадию получать различные гетарилкарбоксамиды.

Ранее было показано, что 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламид является удобным субстратом для построения различных гетероциклических систем. На его основе синтезированы некоторые пиразоло[1,5-*a*]пиримидинкарбоксамиды, 2-(пиримидин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамиды, 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамиды, пиразол-4-карбоксамиды и N-замещённые пиримидинкарбоксамиды, производные которых известны своими противораковыми, противовоспалительными свойствами. Также исследованы возможности использования данных соединений для облегчения болезни Альцгеймера, в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Гуанидины являются полинуклеофильными агентами, в связи с чем маршрут протекания реакции неоднозначен. В связи с этим представляет интерес исследование протекания реакции между гуанидинами и 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламидом.

Целью настоящего исследования является проверка синтетических возможностей 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида в реакциях с разнообразными нуклеофилами, в частности, с различными гуанидинами и их структурными аналогами: аминобензимидазолом и некоторыми аминотриазолами.

Нами было показано, что в реакциях с 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламидом гуанидины и их структурные аналоги карбоксамидоамины, гуанидины и бигуаниды ведут себя как 1,3-N,N-бинуклеофилы, в результате чего образуются гетероциклические амиды рядов пиримидина, триазолопиримидина, содержащие различные заместители. Строение полученных соединений подтверждено методом ¹H ЯМР спектроскопии.

При выборе растворителя, теплового режима реакции мы ориентировались на данные, полученные другими авторами. 3-(Диметиламино)-N,2-диформилакриламид вводится во взаимодействие с бинуклеофилом при кипячении в изопропиловом спирте, с добавлением каталитического количества уксусной кислоты.

Установлено, что взаимодействие исследуемого субстрата с амидинтиомочевинной не требует обязательного кислотного катализа. Однако, при кипячении реагентов в изопропиловом спирте, приводит к образованию N-формил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоксамиды, поскольку в отсутствии кислоты не происходит гидролиз формиламидной группы. Строение полученного соединения открывает возможность для его дальнейшей функционализации.

Взаимодействие 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида с бензимидазолом приводит к получению бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамиды. Из литературы известно, что производные бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксамиды проявляют противогрибковую, антибактериальную, противовоспалительную активность.

Циклизация 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида с аминотриазолами приводит к триазолопиримидинам, также содержащим амидную группу в пиримидиновом фрагменте.

Ключевые слова: 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламид, 1,3-N,N-бинуклеофилы, амидопиримидины

Были исследованы реакции данного субстрата с 5-аминопиразолами, 2-карбоксамидинопиримидином и 5(3)-амино[1,2,4]триазолами, с получением таких гетероциклических систем, как пиразоло[1,5-*a*]пиримидинкарбоксамиды, 2-(пиримидин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбоксамиды соответственно. Впоследствии авторами работы [2] было проведено исследование реакции 3-(диметиламино)-*N*,2-диформилакриламида с различными производными гидразина с получением пиразол-4-карбоксамидов. Также 3-(диметиламино)-*N*,2-диформилакриламид был введен во взаимодействие с *N*-замещёнными мочевиными с получением 2-формил-3-уреидоакриламидов, циклизующихся под действием *трет*-бутила калия в различные *N*-замещённые пиримидины, с их последующей модификацией по эндоциклическому NH [3].

Таким образом, введение 3-(диметиламино)-*N*,2-диформилакриламида в реакции с различными бинуклеофилами открывают возможность простого и эффективного построения различных гетероциклических систем, обладающих противораковыми [4], противовоспалительными [5], антибактериальными [6] свойствами. Производные данных соединений используются для облегчения болезни Альцгеймера, в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы [7].

Согласно общим представлениям, 3-(диметиламино)-*N*,2-диформилакриламид представляет собой синтетический аналог 2-карбоксамидомалонового диальдегида. При циклизации с бинуклеофилами он выступает как источник трёхуглеродного синтона и позволяет в одну стадию получать различные гетарилкарбоксамиды.

Классический подход к полизамещённым матрицам - многостадийный процесс, включающий трансформацию заместителей при уже существующей гетеросистеме. Так, было показано, что синтез пиримидин-5-карбоксамидов может быть осуществлён путём функционализации этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата различными аминами [8,9], взаимодействием карбоксамидоамидов с 1,3-непредельными соединениями с последующей обработкой аминами [6,10,11], с помощью четырёхкомпонентной реакции, катализируемой комплексами палладия [12]. Интересен пятиступенчатый способ синтеза, в котором исходными реагентами выступают этилбензоилацетат и оксалилхлорид [13]. Бензоимидазоаминопиримидины могут быть синтезированы путём взаимодействия бензимидазолов с *S,S*-ацетальми

кетенов [14], последовательной функционализацией 2,5-дибромпиримидин-3-аминов в присутствии 1,10-фенантролина и карбоната цезия [15], с помощью конденсации аминобензимидазолов с 3-оксо-2-фенилазопропионитрилом с последующей окислительной циклизацией промежуточного соединения под действием ацетата меди(II) [16], путём взаимодействия аминобензимидазолов с β -кетэфирами [17], с малонитрилами [18]. В работе [6] 4-Амино-*N*-(бензотиазол-2-ил)-пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоксамид был получен при взаимодействии енаминонитрила с бензимидазолом. Получение пиридопиримидинов может осуществляться при взаимодействии замещённых 6-аминоурацилов и их синтетических аналогов с различными реагентами, включающими в себя метиленактивную и карбонильную компоненту [5,19,20].

В связи с многообразием многоступенчатых, трудоёмких способов синтеза, а также с широким спектром биологической активности полученных соединений, представляет интерес исследование двухступенчатого подхода к синтезу пиримидин-5-карбоксамидов, пиримидобензимидазокарбоксамидов. Целью настоящей работы является проверка синтетических возможностей 3-(диметиламино)-*N*,2-диформилакриламида в реакциях с другими нуклеофилами, различными гуанидинами, а также аминобензимидазолом и некоторыми аминотриазолами.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Контроль протекания реакций и индивидуальности полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках TLC Silica gel 60 F₂₅₄, в качестве элюента использовали индивидуальные растворители – хлороформ, этилацетат или их смеси в соотношениях 10:1, 5:1. Проявители – UV-излучение, пары йода. Спектры ¹H ЯМР сняты на приборах Bruker AM-500 (DMSO-*d*₆, в качестве внутреннего стандарта использован тетраметилсилан, в качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использованы остаточные сигналы протонов растворителя (2.50 м.д.) для ядер ¹H). Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP 30.

Для проведения синтеза использованы реагенты коммерчески доступные в компании Alinda и растворители компании Вектон.

Синтез 3-(диметиламино)-*N*,2-диформилакриламида (1)

К смеси 41,05 г. ацетонитрила (1 моль) и 219,3 г. ДМФА (3 моль) при температуре 0 – 5 °С медленно по каплям добавляют хлорокись фосфора

(459,9 г, 3 моль). Полученную реакционную массу перемешивают при 50 – 55 °С в течение 72 часов, после чего выливают на лед и нейтрализуют гидрокарбонатом натрия. Из полученной смеси хлороформом экстрагируют 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламид. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия. Экстракт упаривают при пониженном давлении и получают продукт в виде осадка светло-желтого цвета.

Светло-жёлтый порошок, 25% (лит. 25%). $T_{\text{пл}} = 146-147^{\circ}\text{C}$ (лит. $145-147^{\circ}\text{C}$). ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 3.26 (3H, с, CH_3); 3.45 (3H, с, CH_3); 8.04 (1H, с, CH); 9.10 (1H, N-CHO); 9.34 (1H, с, C-CHO); 11.39 (1H, CO-NH). (Соответствует данным, представленным в литературе).

Синтез 2-(3-([1.1-дифенил]-2-ил)гуанидино)пиримидин-5-карбоксамид (3а)

5,52 г. (0,03 моль) 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида и 7,59 г. (0,03) моль N-1.1-дифенилбигуанидина кипятят 2,5-3 часа в изопропиловом спирте с добавлением каталитического количества уксусной кислоты (2-3 капли), контроль полноты протекания реакции отслеживается методом ТСХ, элюент - этилацетат. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают ИПС, после чего перекристаллизовывают в этилацетате, отфильтровывают и сушат.

Белые кристаллы (45%). $T_{\text{пл}} > 370^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 6.82 (1H, с, NH); 7.25-7.45 (9H, м, 8CH-Ar + NH); 7.56-7.58 (1H, м, Ar); 7.95 (2H, с, 2CH-Prm); 8.40 (1H, с, NH); 9.77 (2H, уш. с, NH_2).

Синтез 2-((4,6-диметилхинозолин-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамид (3б)

5,52 г. (0,03 моль) 3-(Диметиламино)-N,2-диформилакриламида и 6,45 г. (0,03 моль) 1-(4,6-диметилхинозолин-2-ил)гуанидина кипятят 2,5-3 часа в изопропиловом спирте с добавлением каталитического количества уксусной кислоты (2-3 капли), контроль полноты протекания реакции отслеживается методом ТСХ, элюент - этилацетат. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают ИПС, после чего перекристаллизовывают в этилацетате, отфильтровывают и сушат.

Белые кристаллы (50%). $T_{\text{пл}} = 274-276^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 2.85 (3H, с, CH_3); 3.30 (3H, с, CH_3); 7.65-8.10 (4H, м, 3CH-Ar + NH); 8.98 (2H, с, 2CH-Prm).

Синтез 2-(4-метил-пиперидин-1-ил)-пиримидин-5-карбоксамид (3с); 2(4-этилпиперазин-1-ил)-пиримидин-5-

карбоксамид (3д)

3,68 г. (0,02 моль) 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида и 0,02 моль карбоксимидоамида кипятят 2-2,5 часа в изопропиловом спирте с добавлением каталитического количества уксусной кислоты (2-3 капли), контроль полноты протекания реакции отслеживается методом ТСХ, элюент - этилацетат. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и сушат.

2-(4-Метил-пиперидин-1-ил)-пиримидин-5-карбоксамид (3с). Белые кристаллы (76%). $T_{\text{пл}} = 236-238^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 1.65 (3H, с, CH_3); 3.23-3.29 (4H, м, 2 CH_2); 4.40-4.50 (5H, м, CH+2 CH_2); 7.90 (2H, с, 2CH-Prm); 9.77 (2H, уш. с, NH_2).

2(4-Этилпиперазин-1-ил)-пиримидин-5-карбоксамид (3д). Белые кристаллы (26%). $T_{\text{пл}} = 236-238^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 1.85 (3H, с, CH_3); 3.53-3.59 (4H, м, 2 CH_2); 4.40-4.50 (6H, м, CH_3 - CH_2 + 2 CH_2); 7.90 (2H, с, 2CH-Prm); 9.77 (2H, уш. с, NH_2).

Синтез N-формил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоксамид (5)

3,68 г. (0,02 моль) 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида и 2,36 г. (0,02 моль) амидинтиомочевины кипятят 2,5-3 часа в изопропиловом спирте, контроль полноты протекания реакции отслеживается методом ТСХ, элюент - этилацетат. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и сушат.

Белые кристаллы (50%). $T_{\text{пл}} = 169-171^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 6.82 (2H, с, NH_2); 7.38 (1H, с, NH); 7.95 (2H, с, 2CH-Prm); 8.40 (1H, с, NH); 9.04 (1H, N-CHO).

Синтез бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамид (7)

3,68 г. (0,02 моль) 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида и 2,66 г. (0,02 моль) аминокбензиимидазола кипятят в изопропиловом спирте с добавлением каталитического количества уксусной кислоты (2-3 капли) 2-2,5 часа, контроль полноты протекания реакции отслеживается методом ТСХ, элюент - этилацетат. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и сушат.

Белые кристаллы (41%). $T_{\text{пл}} = 193-195^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 7.50-8.20 (6H, м, 4CH-Ar + NH_2); 9.22 (1H, с, CH-Prm); 9.88 (1H, с, CH-Prm).

Синтез [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид(9а); 2-пропил[1,2,4]триазоло-[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид(9б); метил 2-((6-карбамоил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)ацетата (9с)

3,68 г. (0,02 моль) 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида и 0,02 моль соответствующего аминотриазола кипятят в изопропиловом спирте с добавлением каталитического количества уксусной кислоты (2-3 капли), контроль полноты протекания реакции отслеживается методом ТСХ, элюент - этилацетат. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и сушат.

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (9а) Белые кристаллы (73%). $T_{\text{пл}} = 303-305^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 7.70-7.80 (2H, уш. с, NH_2); 8.70 (1H, с, $\text{CH}_{\text{триазол}}$); 9.18 (1H, с, CH-Prm); 9.76 (1H, с, CH-Prm).

2-Пропил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксамид (9б). Белые кристаллы (16%). $T_{\text{пл}} = 177-179^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 0.98-1.02 (3H, м, CH_3); 1.83-1.86 (2H, м, CH_2); 2.83-2.86 (2H, м, CH_2); 8.12-8.17 (2H, м, NH_2); 9.18 (1H, с, CH-Prm); 9.76 (1H, с, CH-Prm).

Метил 2-((6-карбамоил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)тио)ацетат (9с). Белые кристаллы (25%). $T_{\text{пл}} = 193-195^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ : 3,22 (3H, с, CH_3); 4,12 (2H, с, CH_2); 7,55-8,12 (2H, уш. с, NH_2); 9,20 (1H, с, CH-Prm); 9,65 (1H, с, CH-Prm).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследованный нами вариант синтеза гетарил-карбоксамидов предполагает двухступенчатый подход, первым этапом которого является получение 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида по реакции Вильсмайера-Хаака из ацетонитрила и ДМФА в присутствии хлорокиси фосфора [1]. На втором этапе полученный 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламид вводится во взаимодействие с нуклеофилом при кипячении в изопропиловом спирте, с добавлением каталитического количества уксусной кислоты.

При реакции 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида **1** с карбоксимидами, гуанидинами и бигуанидами **2a-d** происходит образование амидопиримидинов **3a-d** (Схема 1). При протекании данного процесса соединения **2a, 2b** выступают как 1,3-N,N-бинуклеофилы, хотя особенности их строения предполагают возможность атаки и другими нуклеофильными центрами.

Строение соединений **3a-d** подтверждают данные ^1H -ЯМР спектроскопии. Сигналы протонов метилпиперидинового, этилпиперазинового фрагментов находятся в области 1.60 - 4.50 м.д. Протоны пиримидинового цикла представлены двупротонным синглетным сигналом при 7.90

м.д. Амидные протоны представлены уширенным синглетом в области 9.77 м.д.

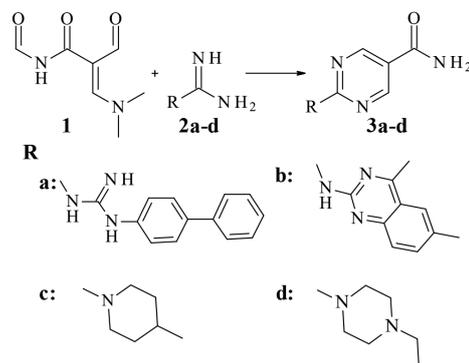


Схема 1

При взаимодействии 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламида с амидинтиомочевинной **4** во избежание гидролиза было исследовано протекание реакции в отсутствие кислотного катализа. Кипячение реагентов в изопропиловом спирте приводит к образованию N-формил-2-тиоуреидопиримидин-5-карбоксамид **5** с сохранением формиламидной группы (Схема 2).

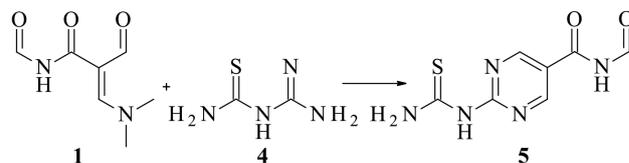


Схема 2

В ^1H ЯМР – спектре полученного соединения **5** присутствует, помимо сигнала эквивалентных пиримидиновых протонов (7.95 м.д.), сигналов двух протонов NH (7.38 м.д., 8.40 м.д.) и уширенного синглета NH_2 (6.82 м.д.), синглет 9.04 м.д., соответствующий протону формильной группы.

2-Аминобензимидазол **6** и аминотриазолы **8a-c** можно рассматривать как гетероциклические аналоги гуанидина. При взаимодействии **6** с 3-(диметиламино)-N,2-диформилакриламидом в изопропиловом спирте, с добавлением каталитического количества уксусной кислоты с **1** образуется бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксамид **7** (Схема 3).

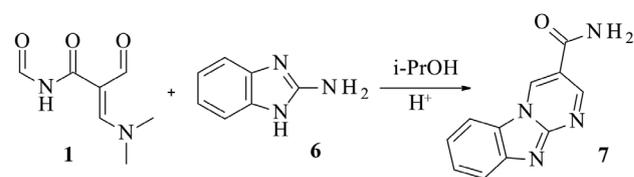


Схема 3

Полученная трициклическая конденсированная система **7** обладает крайне низкой растворимостью, что существенно затрудняет спектральный анализ. Протоны бензольного кольца и амидной группы скрыты под единым мультиплетным сигналом в области 7.5-8.2 м.д., сигналы пиримидиновых протонов представлены синглетами при 9.22, 9.88 м.д.

Циклизация 3-(диметиламино)-*N*,2-диформилакриламида **1** с аминотриазолами **8a-c** в изопропиловом спирте, с добавлением каталитического количества уксусной кислоты приводит к триазолопиримидинам **9a-c**, также содержащим амидную группу в пиримидиновом фрагменте (Схема 4).

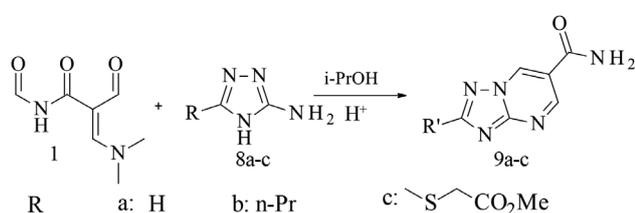


Схема 4

Строение полученных соединений подтверждается данными ^1H -ЯМР спектроскопии. Характеристическими являются сигналы амидных протонов в области 7.7 м.д. – 8.2 м.д. и однопротонные синглетные сигналы, отвечающие пиримидиновым протонам при 9.1-9.2 м.д. и 9.6 – 9.8 м.д. Таким образом, в реакциях с 3-(диметиламино)-*N*,2-диформилакриламидом гуанидины и их гетероциклические аналоги, а также амидинтиомочевина и бигуаниды выступают как 1,3-*N,N*-бинуклеофилы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования установлено, что взаимодействие 3-(диметиламино)-*N*,2-диформилакриламида с карбоксимидоамидами, гуанидинами и бигуанидами приводит к производным 2-амино-5-амидопиримидина. Реакции 3-диметиламино-2-формилакрилоилформамина с 3-аминотриазолами и 2-аминобензимидазолом ведут к образованию конденсированных пиримидиновых систем – триазолопиримидинов и бензимидазопиримидинов, соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ghagare M. Vilsmeier-haack formylation of acetonitrile revisited: Synthesis of novel pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and Triazolo[1,5-*a*]pyrimidine / M. Ghagare, D. Birari, D. Shelar, R.

Toche, M. Madhukar // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2009. – Vol. 46. – № 2. – P. 327-331.

2. Jachak M. A novel synthetic approach towards pyrazole-4-carboxamides using *N*-(3-(dimethylamino)-2-formylacryloyl)formamide / M. Jachak, M. Ghagare, D. Birari, R. Rote, M. Kazi, S. Jachak, R. Toche // Monatshefte fur Chemie. – 2010. – Vol. 141. – № 5. – P. 569-576.

3. Ghagare M.G. Novel and efficient synthesis of pyrimidine derivatives / M. Ghagare, D. Birari, D. Shelar, R. Toche, M. Jachak / Synthetic Communications. – 2010. – Vol. 40. – № 11. P. – 1580-1587.

4. Philoppes, J. N. New pyrazolopyrimidine derivatives with anticancer activity: Design, synthesis, PIM-1 inhibition, molecular docking study and molecular dynamics / J. N. Philoppes, M. A. Khedr, M. H. A. Hassan, G. Kamel, P. F. Lamie // Bioorganic Chemistry. – 2020. – Vol. 100. – P. 1-12.

5. Huang H. Design and synthesis of a pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-5-one class of anti-inflammatory FMS inhibitors / H. Huang, D. Dutta, H. Hu, R. DesJarlais, C. Schubert, I. Petrounia, M. Chaikin, C. Manthey, M. Player / Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2008. – Vol. 18. – № 7. – P. 2355-2361.

6. Bondock S. Enaminonitrile in heterocyclic synthesis: Synthesis and antimicrobial evaluation of some new pyrazole, isoxazole and pyrimidine derivatives incorporating a benzothiazole moiety / S. Bondock, W. Fadaly, M.A. Metwally // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 44. – № 12. – P. 4813-4818.

7. Zheng N. Design, synthesis and biological evaluation of novel 3-substituted pyrazolopyrimidine derivatives as potent Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors / N. Zheng, J. Pan, Q. Hao, Yi. Li, W. Zhou // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 26. – № 8. – P. 2165-2172.

8. Wei B. Design, synthesis and assay of 2-(4-phenylpiperazin-1-yl)pyrimidine-5-carboxamide derivatives as acetylcholinesterase inhibitors / B. Wei, C. Han, P. Shang, X. Guo, L. Bai, Z. Ma // Medicinal Chemistry Research. – 2022. – Vol. 31. – № 11. – P. 1901-1915.

9. Cai X. Discovery of pyrimidine-5-carboxamide derivatives as novel salt-inducible kinases (SIKs) inhibitors for inflammatory bowel disease (IBD) treatment / X. Cai, L. Wang, Y. Yi, D. Deng, M. Shi, M. Tang, N. Li, H. Wei, R. Zhang, K. Su, H. Ye, L. Chen // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2023. – Vol. 256. – P. 1-17.

10. El-Sayed R. Synthesis of Pyrimidine and Pyran Derivatives with the Related Systems and the

Study of Their Behavior in the Liquid Solutions / R. El-Sayed, H.A. Katouah // *J. Heterocycl. Chem.* – 2019. – Vol. 56. – № 8. – P. 2134-2143.

11. Fahim A.M. Regioselective synthesis and DFT study of novel fused heterocyclic utilizing Thermal heating and Microwave Irradiation / A.M. Fahim, A.M. Farag, M.R. Shaaban, E.A. Ragab // *Afinidad. Journal of Chemical Engineering Theoretical and Applied Chemistry.* – 2018. – Vol. 582. – P. 148-159.

12. Guo W. A Four-Component Reaction Strategy for Pyrimidine Carboxamide Synthesis / W. Guo, J. Liao, D. Liu, J. Li, F. Ji, W. Wu, H. Jiang // *Angewandte Chemie.* – 2017. – Vol. 56. – № 5. – P. 1289-1293.

13. Gümüs M. Synthesis, Experimental and Theoretical Characterization of Novel Pyrimidine-5-Carboxamides / M. Gümüs, Y. Sert, A. Yalkin, H. Gökce, I. Koca // *Chemistry Select.* – 2019. – Vol. 4. – № 16. – P. 4695-4708.

14. Metwally M.A. Ketene S,S-Acetals in the Synthesis of Some New Fused Pyrimidine Derivatives / M.A. Metwally, E. Desoky, R. Fawzy, H. Etman // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2007. – Vol. 43. – № 3. – P. 382-387.

15. Watanabe H. Characterization and Optimization of Benzimidazopyrimidine and Pyridoimidazopyridine Derivatives as Tau-SPECT Probes / H. Watanabe, T. Kishimoto, S. Kaide, Y. Tarumizu, H. Tatsumi, S. Likuni, O. Masahiro // *ACS Medicinal Chemistry Letters.* – 2021. – Vol. 12. – № 5. – P. 805-811.

16. Федотов В. Бензимидазоазапурины: разработка, синтез и фотофизические исследования / В. Федотов, Е. Уломский, Н. Бельская, А. Елтышев, К. Саватеев, Е. Войников, Д. Ляпустин, В. Русиной //

Журнал Органической Химии. – 2021. – Т. 86. – № 12. – С. 8319-8332. // Fedotov V. Benzimidazoazapurines: Design, Synthesis, and Photophysical Study / V. Fedotov, E. Ulomsky, N. Belskaya, A. Eltyshev, K. Savateev, E. Voinkov, D. Lyapustin, V. Rusinov // *Journal of Organic Chemistry.* – 2021. – Vol. 86. – № 12. – P. 8319-8332.

17. Puttaraju K. Microwave assisted synthesis of dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ones; Synthesis, in vitro antimicrobial and anticancer activities of novel coumarin substituted dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidin-4-ones / K. Puttaraju, K. Shivashankar, Chandra, M. Mahendra, V. Rasal, P. Venkata Vivek, K. Rai, M. Chanu // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2013. – Vol. 69. – P. 316-322.

18. Iqbal A. One-pot multicomponent synthesis and antimicrobial evaluation of steroidal benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidines with hemolytic assay and molecular docking studies / A. Iqbal, A. Khan, S. Ahmedi, K. Mirza, A. Ali, N. Manzoor, T. Siddiqui // *Journal of Molecular Structure.* – 2024. – Vol. 1311.

19. Javahershenas R. A Green Synthesis of 7-amino-5-(4-aryl)-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,8-hexahydropyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carbonitrile Derivatives by a One-pot Three-component Reaction / R. Javahershenas, J. Khalafy // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2017. – Vol. 54. – № 6. – P. 3163-3168.

20. Fares M. Synthesis and antitumor activity of pyrido [2,3-d]pyrimidine and pyrido[2,3-d] [1,2,4] triazolo[4,3-a]pyrimidine derivatives that induce apoptosis through G1 cell-cycle arrest / M. Fares, S. Abou-Seri, H. Abdel-Aziz, S. Abbas, M. Youssef, R. Eladwy // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. – Vol. 83. – P. 155-166.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

*Зотова Ирина Сергеевна, магистрант кафедры органической химии

E-mail: zotova@chem.vsu.ru

Карелина Кристина Олеговна, магистрант кафедры органической химии

E-mail: kristina@ne-karenina.ru

Ковыгин Юрий Александрович, к.х.н., доцент кафедры органической химии

E-mail: kovygin@chem.vsu.ru

Шихалиев Хидмет Сафарович, д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии

E-mail: shikh1961@yandex.ru

Voronezh State University

*Zotova Irina S., master's student, Department of the Organic Chemistry

E-mail: zotova@chem.vsu.ru

Karelina Kristina O., master's student, Department of the Organic Chemistry

E-mail: kristina@ne-karenina.ru

Kovygin Yuriy A., PhD, Associate Professor, Department of Organic Chemistry

E-mail: kovygin@chem.vsu.ru

Shikhaliyev Khidmet S., PhD, DSci., Full Professor, Head of the Department of Organic Chemistry

E-mail: shikh1961@yandex.ru

CYCLIZATION OF VARIOUS 1,3-*N,N*-BINUCLEOPHILS WITH 3-(DIMETHYLAMINO)-*N*,2-DIFORMYLACRYLAMIDE

I. S. Zotova, K. O. Karelina, Yu. A. Kovygin, Kh. S. Shikhaliev

Voronezh State University

Abstract. It has been previously shown that 3-(dimethylamino)-*N*,2-diformylacrylamide is a convenient substrate for constructing various heterocyclic systems. Some pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinecarboxamides, 2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidine-5-carboxamides, 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carboxamides, pyrazole-4-carboxamides and *N*-substituted pyrimidinecarboxamides, derivatives of which are known for their anticancer and anti-inflammatory properties, have been synthesized on its basis. The possibilities of using these compounds to alleviate Alzheimer's disease and as acetylcholinesterase inhibitors have also been investigated. The aim of this study is to test the synthetic capabilities of 3-(dimethylamino)-*N*,2-diformylacrylamide in reactions with other nucleophiles, in particular, with various guanidines and their structural analogs, aminobenzimidazole and some aminotriazoles. Guanidines are polynucleophilic agents, and therefore the reaction route is ambiguous.

We have shown that in reactions with 3-(dimethylamino)-*N*,2-diformylacrylamide, guanidines and their structural analogs behave as 1,3-*N,N*-binucleophiles, resulting in the formation of heterocyclic amides of the pyrimidine and triazolopyrimidine series containing various substituents. The structure of the obtained compounds is confirmed by ¹H NMR spectroscopy.

When choosing a solvent and the thermal mode of the reaction, we were guided by the data obtained by other authors. 3-(Dimethylamino)-*N*,2-diformylacrylamide is introduced into the reaction with a binucleophile by boiling in isopropyl alcohol, with the addition of a catalytic amount of acetic acid. The reaction product crystallizes from the reaction mass upon cooling and does not require further purification. We have shown that the reaction of 3-(dimethylamino)-*N*,2-diformylacrylamide with carboximidoamides, guanidines and biguanides results in the formation of various amidopyrimidines. However, when the studied substrate interacts with amidinethiourea, it was decided to abandon acid catalysis. The reaction occurring upon boiling in isopropyl alcohol leads to the formation of *N*-formyl-2-thioureidopyrimidine-5-carboxamide; due to the absence of acid in the reaction mixture, hydrolysis of the formylamide group does not occur. The structure of the obtained compound opens up the possibility of its further functionalization.

The interaction of 3-(dimethylamino)-*N*,2-diformylacrylamide with benzimidazole results in the production of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxamide. It is known from the literature that derivatives of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxamide exhibit antifungal, antibacterial, and anti-inflammatory activity.

The cyclization of 3-(dimethylamino)-*N*,2-diformylacrylamide with aminotriazoles results in triazolopyrimidines, which also contain an amide group in the pyrimidine fragment.

Keywords: 3-(dimethylamino)-*N*,2-diformylacrylamide, 1,3-*N,N*-binucleophiles, amidopyrimidines