

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН

На правах рукописи

ВОРОНКОВА

Вера Александровна

**Незамещенные по атомам азота диаминометиленовые производные
 β -дикетонов, β -кетозэфиров и β -кетосульфонов в синтезе азотсодержащих
гетероциклов**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2010

Работа выполнена в лаборатории органических лигандов (№ 48) Учреждения Российской Академии наук Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

Научный руководитель:

Дорохов Владимир Алексеевич

доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Граник Владимир Григорьевич

доктор химических наук, профессор (Московский научно-практический центр наркологии, отдел экспериментальной биохимии и иммунологии)

Красная Жанна Александровна

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва)

Ведущая организация:

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет.

Защита диссертации состоится «14» декабря 2010 г. в 10ч. 00м. на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан «12» ноября 2010 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
Д 002.222.01 при ИОХ РАН
доктор химических наук



Родиновская Л.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Синтез азотсодержащих гетероциклов и, в частности, пиримидинов рассматривается как одна из важных стратегических задач органической химии. Только за последние 2-3 десятилетия появился целый ряд новых фармацевтических препаратов – производных пиримидина, обладающих противоопухолевым, противовирусным, противовоспалительным, антибактериальным и другими видами биологического действия. Это во многом стимулировало развитие оригинальных методологий и поиск эффективных реагентов для получения новых функционализированных пиримидинов.

В 1990-2000 гг. в ИОХ РАН разработан удобный подход к синтезу *N*-замещенных аминалей α,α -диоксокетенов, которые были использованы для построения ряда гетероциклических систем, включая пиримидины и пиридины, а также для получения хелатных комплексов. В настоящей работе, являющейся продолжением этих актуальных исследований, изучены синтез и превращения новых высокоэффективных реагентов из ряда ендиаминов – незамещенных по атомам азота диаминометиленовых производных β -дикетонов, β -кетозэфиров, β -кетосульфонов и т.п., от которых по электронным и стерическим причинам следовало ожидать большей эффективности в процессах гетероциклизации.

Цель работы. Синтез новых незамещенных по атомам азота диаминометиленовых производных 1,3-дикетонов, эфиров 3-оксокарбоновых кислот, сульфонилкетонов, барбитуровых кислот и применение их в схемах гетероциклизации. Разработка методов получения новых функционально замещенных пиримидинов, пиридинов, имидазолидинов. Развитие синтетического подхода, основанного на применении солей и комплексов никеля в качестве катализаторов присоединения метиленактивных соединений к цианамидам. Создание новых схем построения бициклических и трициклических систем, содержащих пиримидиновое кольцо.

Научная новизна.

Исследованы синтез и применение в гетероциклической химии новых реагентов, содержащих ендиаминовый и енаминоновый фрагменты.

Открыта реакция присоединения метиленактивных β -кетосульфонов к бензоилцианамиду, катализируемая ацетилацетонатом никеля. Впервые синтезированы незамещенные по атомам азота диаминометиленовые производные β -кетосульфонов и циклических β -дикетонов.

Разработаны способы получения ранее неизвестных 2-трихлорметил- и 6-трихлорметилпиримидинов, содержащих в положениях 4 и 5 амино- и ацильный или алкоксикарбонильный заместители. Найдено, что группа CCl_3 в положении 6 пиримидинов способна к замещению на алкоксильную группу.

В настоящее время проявляется определенный интерес к соединениям ряда цитозинов, содержащих заместители в положении 5 пиримидинового кольца. В данной работе предложены методы синтеза ранее недоступных производных эфиров 1-арилцитозин-5-карбоновых кислот и 5-арилсульфонил-1-фенилцитозинов.

С применением незамещенных по атомам азота диаминометиленовых производных β -дикетонов и β -кетоефиров разработаны оригинальные схемы построения представителей конденсированных пиримидинов – пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*,3*H*,6*H*)-трионов, пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, 7,8-дигидрохиназолин-2,5(1*H*,6*H*)-дионов. Синтезированы представители новой трициклической системы – 7,8-дигидропиримидо[4,5,6-*de*]хиназолина.

Установлено, что в процессах гетероциклизации диаминометиленовых производных β -дикетонов и β -кетоефиров наряду с енаминовым фрагментом способен принимать участие ендиаминовый фрагмент. В частности, указанные реагенты ведут себя как *N,N*-динуклеофилы в конденсациях с бензилом, диметиллоксалатом и β -кетоефирами, что позволило получить новые илиденные производные имидазолидинона, имидазолидиндиона и пиримидинона. Найдено, что при взаимодействии 2-(диаминометилен)-1,3-циклогександионов с малоновым эфиром в присутствии основания образуются производные 6-гидрокси-1,2-дигидропиримидин-4(3*H*)-она, а в отсутствие основания получают продукты их самоконденсации.

Синтезирована серия интересных в биологическом отношении новых илиденных производных барбитуровой кислоты.

Практическая значимость данной работы заключается в разработке системы простых и эффективных методов синтеза функционально замещенных производных пиримидина, пиридина, имидазолидина и создании новых схем построения конденсированных би- и трициклических систем, включающих пиримидиновое кольцо, с использованием новых реагентов и методологий.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008 г.), 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармообразование 2010» (Воронеж, 2010 г.), III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня

рождения А.Н. Коста (Москва, 2010 г.) и на IV Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2010 г.).

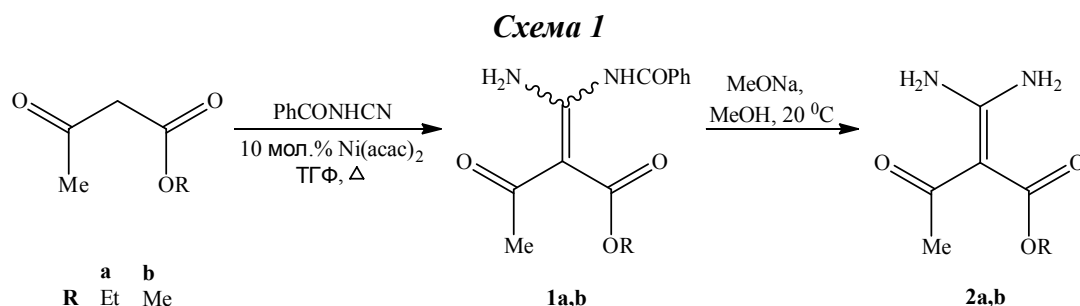
Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи и 4 тезиса в сборниках докладов научных конференций.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 167 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Библиография насчитывает 158 наименований.

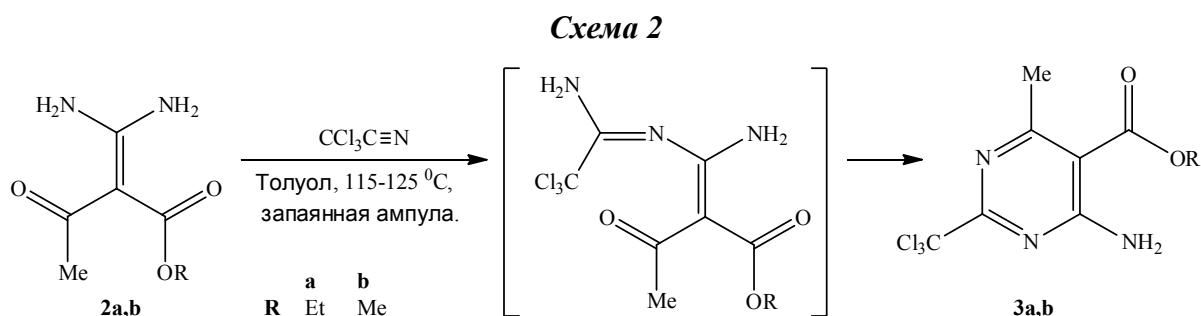
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Конденсация диаминометиленовых производных β -кетозэфиров с трихлорацетонитрилом.

Диаминометиленовые производные β -кетозэфиров могут быть получены непосредственно действием цианамиды на соответствующие эфиры β -кетокислот в присутствии каталитических количеств $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (В.А. Дорохов, З.К. Демьянец, 1993 г.). Вместо цианамиды целесообразно применять более устойчивый при хранении и нагревании бензоилцианамид, и, хотя в этом случае первоначально образуются *N*-бензоильные производные аминалей **1a,b**, их дебензоилирование гладко протекает при обработке MeONa в MeOH (схема 1).



Хотя соединения **2a,b** не реагируют с неактивированными нитрилами (MeCN , PhCN и др.), циклоконденсация кетенаминалей **2a,b** с трихлорацетонитрилом при нагревании в толуоле в запаянной ампуле при 115-125 °С дает эфиры 4-амино-6-метил-2-трихлорметилпиримидин-5-карбоновой кислоты **3a,b** с выходами соответственно 76 и 91% (схема 2).

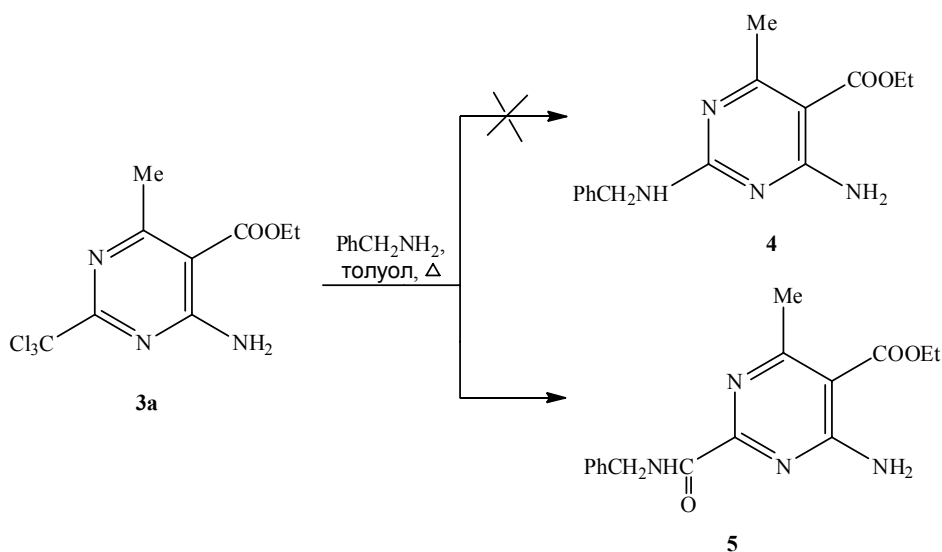


Очевидно, соединения **2a,b** реагируют как *N*-нуклеофилы, присоединяясь по связи $C\equiv N$ нитрила, а получающиеся аддукты в условиях реакции дают в результате внутримолекулярной конденсации пириимидины **3a,b**. Как и следовало ожидать, при этом происходит отщепление воды, а не спирта, т.е. в процессе циклизации участвует более реакционноспособная ацетильная группа, а не алкоксикарбонильная. Таким образом, диаминометиленкетозэфиры ведут себя в этой реакции как енаминоны. При этом соединения **2a,b** проявляют себя, очевидно, как более сильные *N*-нуклеофилы, чем их *N*-бензоильные производные **1a,b**, которые не реагируют с трихлорацетонитрилом.

Имеются патентные данные о возможности применения ряда производных 2-трихлорметилпириимидина в качестве фунгицидов.

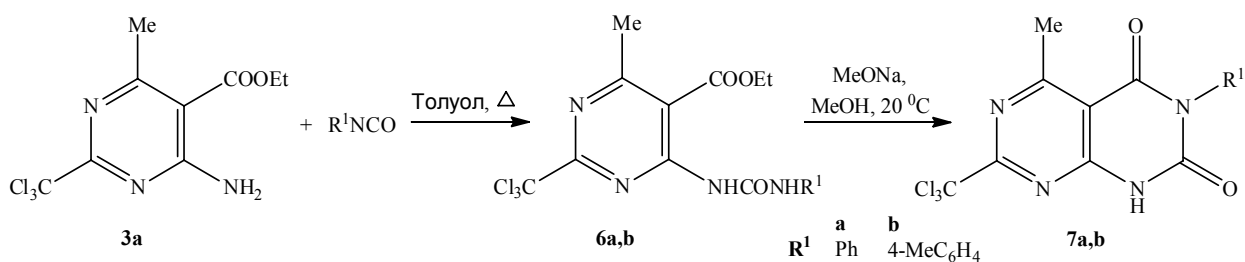
Трихлорметилпириимидины **3a,b** можно рассматривать как потенциальные исходные соединения для синтеза новых производных пириимидина. Так, известны примеры замещения группы CCl_3 у 4-трихлорметилхиназолина под действием первичных аминов. Аналогичные превращения соединений **3a,b** могли бы привести к биологически важным производным диаминопириимидина. Однако, при кипячении пириимидина **3a** с бензиламином в толуоле при соотношении реагентов 1:1 реакция сопровождалась осмолением, и образование соответствующего 2-бензиламинопириимидина **4** не было зафиксировано. Из реакционной смеси при обработке водным $EtOH$ с небольшим выходом было выделено соединение, которому по данным масс-спектрометрии, ЯМР 1H - и ИК-спектроскопии следует приписать структуру пириимидинкарбоксамид **5** (схема 3). Трансформация трихлорметилпириимидина **3a** в амид **5**, по-видимому, происходит в результате атаки амином группы CCl_3 и последующего гидролиза продукта замещения.

Схема 3



Наличие у соединений **3a,b** вицинальных групп NH₂ и COOR благоприятно для аннелирования второго азотсодержащего кольца. Действительно, из трихлорметилпиримидина **3a** и арилизоцианатов при кипячении в толуоле были синтезированы мочевины **6a,b** с выходами 63-85% (схема 4). Структура соединений **6a,b** подтверждена спектральными данными. В свою очередь, мочевины **6a,b** под действием MeONa в MeOH при 20 °C легко циклизируются в пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4-дионы **7a,b**, выделенные с выходами 79-90%.

Схема 4

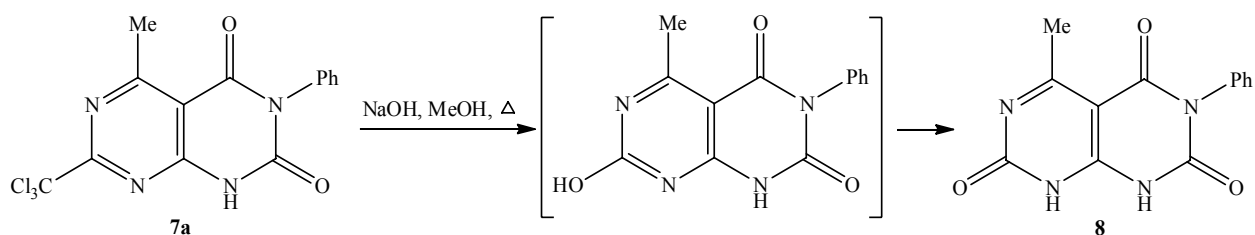


Строение соединений **7a,b** также подтверждено спектральными данными. Так, в их масс-спектрах наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов, в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C отсутствуют сигналы этоксикарбонильной группы и имеется сигнал только одной группы NH при 8.80-8.90 м.д. (ЯМР ¹H, CDCl₃).

Таким образом, с применением эфиров **2** удается получать не только трихлорметилпиримидины, но и конденсированные пиримидины, содержащие трихлорметильную группу.

Кроме того, в отличие от пиримидинов **3a,b**, в синтезированных бициклических системах трихлорметильная группа способна подвергаться замещению на гидроксильную группу под действием спиртового раствора щелочи. Так, из соединения **7a** был получен 5-метил-3-фенилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*,3*H*,8*H*)-трион **8** с выходом 85% (схема 5).

Схема 5



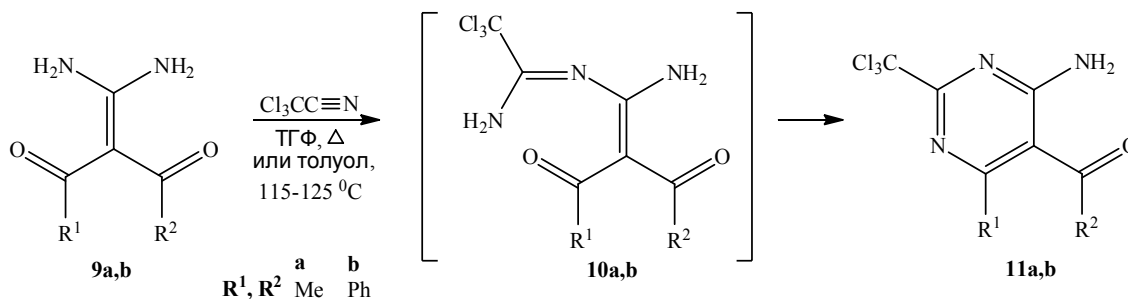
Пиримидо[4,5-*d*]пиримидины также представляют собой класс гетероциклических соединений, представляющих интерес для медицинской химии. В частности, известно, что производные пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4-диона проявляют антиаллергическое и антигипертензивное действие.

2. Конденсация диаминометиленовых производных β -дикетонов с трихлорацетонитрилом.

Далее было исследовано действие трихлорацетонитрила на 2-диаминометиленовые производные 1,3-дикетонов **9a,b**, которые получали аналогично соединениям **2a,b** из дикетонов и бензоилцианамида.

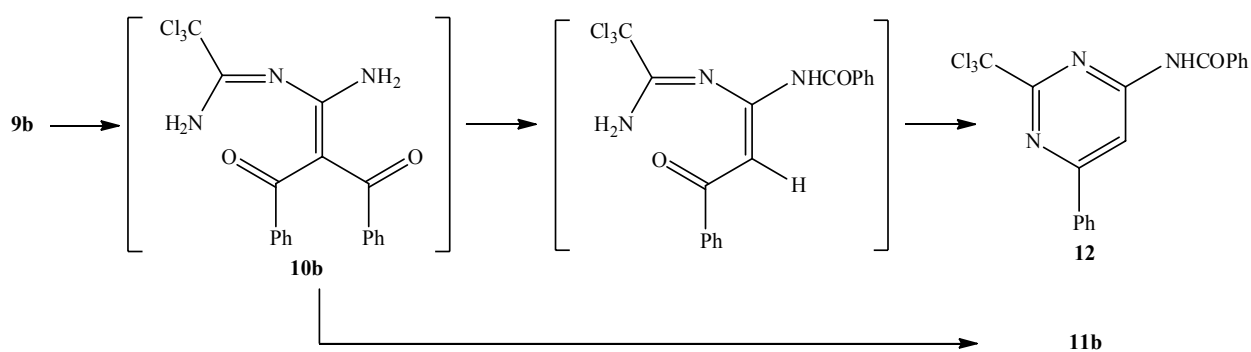
Оказалось, что кетенаминаль **9a**, синтезированный из ацетилацетона, уже при комнатной температуре реагирует с трихлорацетонитрилом в ТГФ с образованием пиримидина **11a**. Конденсация проходит медленно, однако существенно ускоряется при кипячении реагентов в ТГФ и пиримидин **11a** удается получить в этих условиях с выходом 82% (схема 6).

Схема 6



Реакция кетенаминаля **9b**, синтезированного из дибензоилметана, протекает в существенно более жестких условиях (нагревание в толуоле при 115-125 °C в запаянной ампуле). При этом кроме ожидаемого пиримидина **11b** (34%) в качестве побочного продукта выделен 4-бензоиламино-2-трихлорметил-6-фенилпиримидин **12** с выходом 23%, образование которого можно объяснить, вероятно, тем, что при повышенной температуре у интермедиата **10b** имеет место 1,3 C→N миграция бензоильной группы (схема 7).

Схема 7

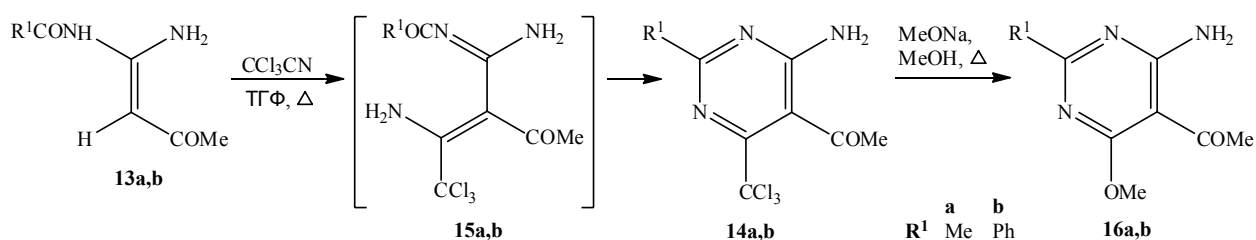


Строение пиримидинов **11a,b** и **12** подтверждено спектральными методами. Масс-спектры этих соединений содержат пики молекулярных ионов, в спектрах ЯМР ^1H (CDCl_3) наряду с сигналами протонов Me и Ph групп аминопиримидинов **11** имеются уширенные синглеты интенсивностью в два протона от группы NH_2 , тогда как в спектре ЯМР ^1H бензоиламинопириимидина **12** наблюдается синглет от пириимидинового протона Н(5) при 8.88 м.д. и уширенный синглет при 8.80 м.д. (NH).

Одно из направлений использования диаминометиленовых производных β -дикетонатов может быть основано на известных способах трансформации этих соединений в *N*-ацильные производные аминалей моноацилкетенов. Последние обычно ведут себя в реакциях с электрофилами как *S*-нуклеофилы. Таким образом, из кетенаминалей **13a,b** и трихлорацетонитрила синтезированы 4-амино-5-ацетилпириимидины **14a,b**, отличающиеся от 2-трихлорметилпириимидинов **11a,b** наличием трихлорметильной группы в положении 6. Очевидно, присоединение реагентов **13a,b** по связи $\text{C}\equiv\text{N}$ нитрила приводит к образованию интермедиатов **15a,b** и последующей циклизации с участием ациламидного фрагмента (схема 8). Данный процесс сопровождается осмолением и выход пириимидинов **14a,b** не превышает 35%.

В отличие от пириимидинов **11a,b** у соединений **14a,b** группа CCl_3 замещается на метоксильную при кипячении с MeONa в MeOH и в результате образуются соответствующие 4-амино-5-ацетил-6-метоксипириимидины **16a,b** с выходами 50-66% (схема 8).

Схема 8

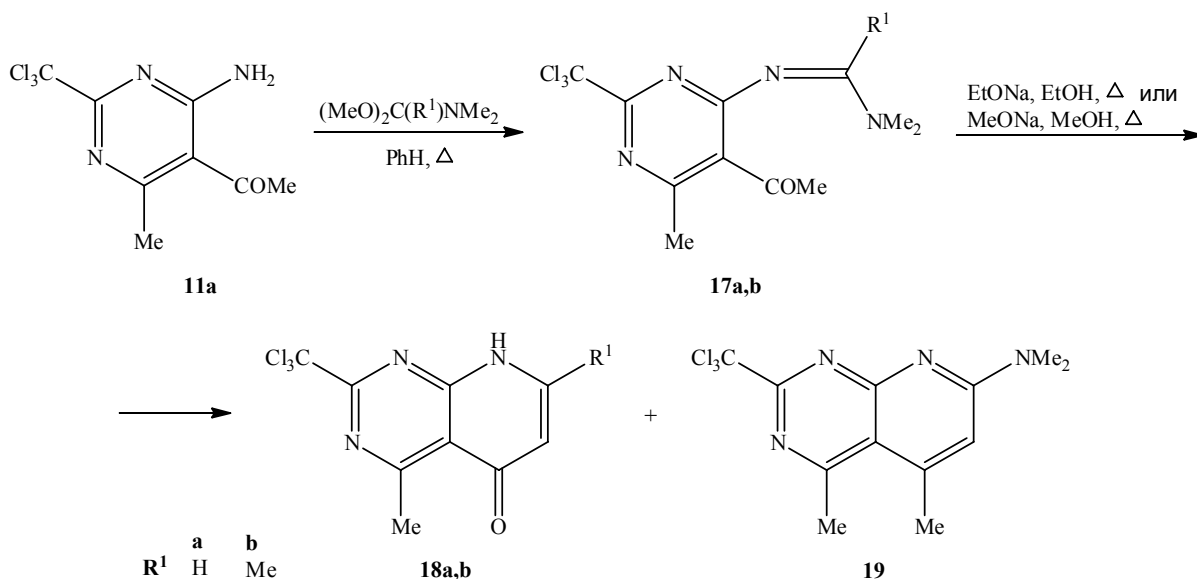


Структура соединений **14a,b** и **16a,b** подтверждена спектральными методами (ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопия и масс-спектрометрия).

Синтезированные пириmidины **11a,b** и **14a,b** имеют вицинально расположенные группы NH_2 и COMe и поэтому являются удобными исходными соединениями для получения конденсированных гетероциклических систем.

Найдено, что пириmidин **11a** легко реагирует с диметилацетальми диметилформамида (ДМА ДМФА) и диметилацетамида (ДМА ДМАА) в кипящем бензоле с образованием амидинов **17a,b** (выходы составляют 89 и 50% соответственно), которые при кипячении с EtONa в EtOH циклизуются в пиридо[2,3-*d*]пириmidиноны **18a,b** (схема 9). При кипячении в течение 6 ч амидина **17a** с большим избытком MeONa (20 эквивалентов) в MeOH также было получено с выходом 85% бициклическое соединение **18a**, (т.е. в этих условиях замещение группы CCl_3 не происходит).

Схема 9

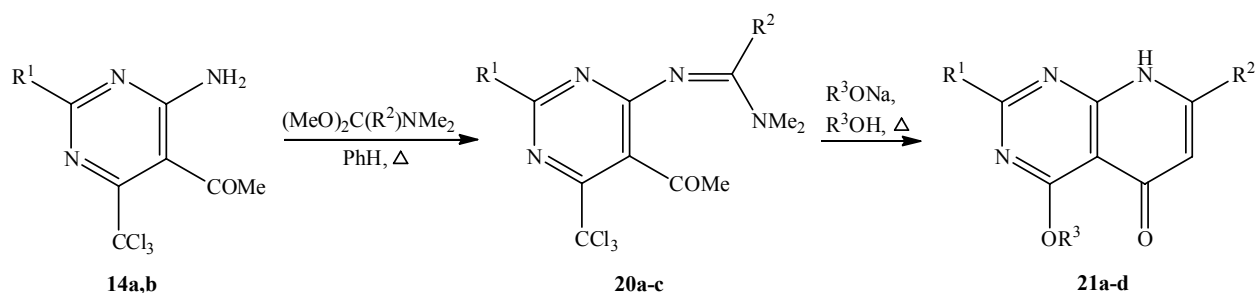


При синтезе пиридопириmidинона **18b** (выход 66%) в качестве примеси получается пиридопириmidин **19** (8% по данным спектра ЯМР ^1H), который образуется в результате

конденсации с участием метильной группы амидинового фрагмента и карбонильной группы пиримидиниламидина **17b**.

6-Трихлорметилпиримидины **14a,b** при кипячении с ацетальями амидов в бензоле также образуют соответствующие амидины **20a-c** с выходами 52-76%. Как оказалось, при кипячении последних с избытком алкоголята натрия в соответствующем спирте наряду с замыканием пиридинового кольца имеет место замещение группы CCl_3 на алкоксильную. Таким образом, эта реакция приводит к получению 4-алкоксипиридо[2,3-*d*]пиримидин-5-онов **21a-d**, выделенных с выходами 58-85% (схема 10).

Схема 10



	14a	14b	20a	20b	20c	21a	21b	21c	21d
R^1	Me	Ph	Me	Ph	Ph	Me	Me	Ph	Ph
R^2	-	-	Me	H	Me	Me	Me	H	Me
R^3	-	-	-	-	-	Me	Et	Me	Me

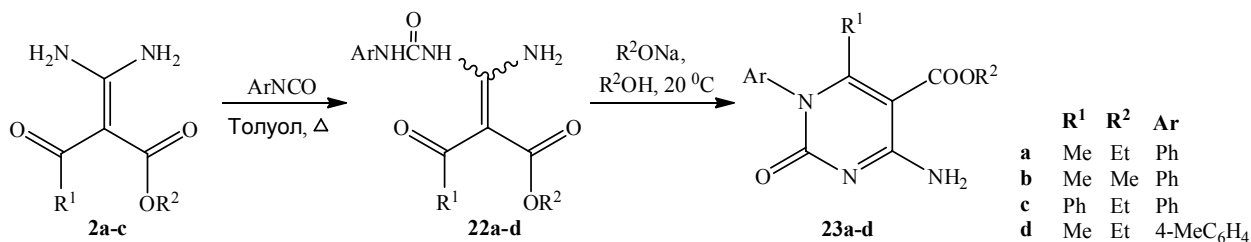
Строение амидинов **17a,b**, **20a-c** и продуктов их конденсации **18a,b** и **21a-d** подтверждено спектральными данными (масс-спектрометрия, ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопия).

3. Взаимодействие диаминометиленовых производных β -кетозэфиров с арилизоцианатами.

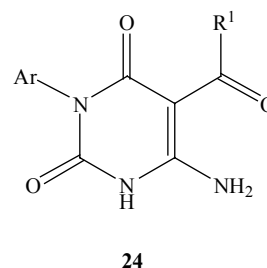
В развитие работ по синтезу функционально замещенных пиримидинов мы исследовали действие арилизоцианатов на диаминометиленовые производные β -кетозэфиров и нашли, что при кипячении аминалей **2a-c** с арилизоцианатами в толуоле образуются соответствующие мочевины **22a-d** с выходами 69-90% (схема 11). Следовательно, и в этом случае соединения **2** способны проявлять себя как *N*-нуклеофилы, тогда как их *N*-бензоильные производные **1** с изоцианатами не реагируют. Внутримолекулярная циклизация в этих условиях не происходит. Однако, при обработке алкоголятами натрия соединения **22a-d** с отщеплением воды превращаются в эфиры 1-арилцитозин-5-карбоновых кислот **23a-d** с выходами 58-70%. При этом для синтеза метиловых эфиров необходимо использовать раствор MeONa в MeOH , а для получения этиловых эфиров – раствор EtONa в EtOH . Если же, например, мочевины **22a** обработать

раствором MeONa в MeOH, то в результате переэтерификации вместо этилового эфира **23a** гладко образуется метиловый эфир **23b**.

Схема 11

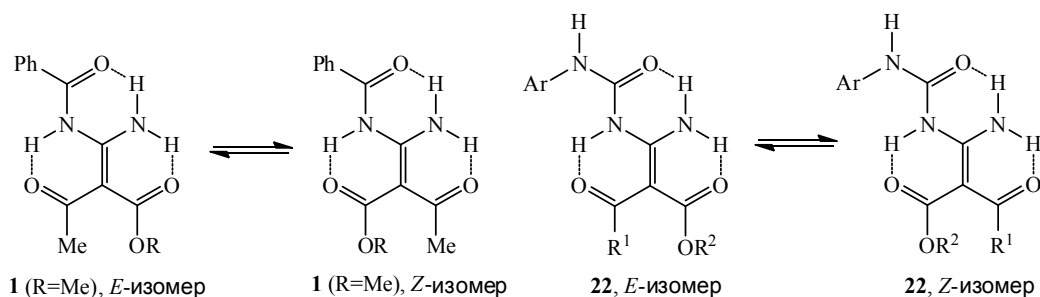


Таким образом, в гетероциклизации участвует ацильная группа соединений **22a-d**, хотя к замыканию пиримидинового кольца могло, в принципе, привести и отщепление спирта из алкоксикарбонильного фрагмента. Однако, образование соответствующих альтернативных продуктов – урацилов типа **24** – нами не наблюдалось.



Соединения типа **22** близки по строению *N*-бензоиламиналям **1**. Барьер вращения вокруг связи C=C у подобных пушпульных систем очень мал и в спектрах ЯМР ¹H в ДМСO-d₆ соединений **22**, как и в случае аминалей **1**, наблюдается один набор сигналов. Однако, как установлено ранее, кетенаминали **1** в нейтральных растворителях образуют внутримолекулярные водородные связи (ВВС) N–H···O, способствующие заторможенности вращения. Действительно, в их спектрах в CDCl₃ имеется двойной набор сигналов, что свидетельствует о существовании *E*- и *Z*-изомеров, находящихся в динамическом равновесии (схема 12).

Схема 12



Аналогичная картина наблюдается в спектрах соединений **22a-d** в CDCl₃ (соотношение изомеров ~ 3,5 : 1). Наиболее слабopольный из сигналов NH принадлежит преобладающему изомеру. По-видимому, его следует отнести к протону, вовлеченному в образование ВВС с участием наиболее кислотного (карбамидного) и наиболее основного

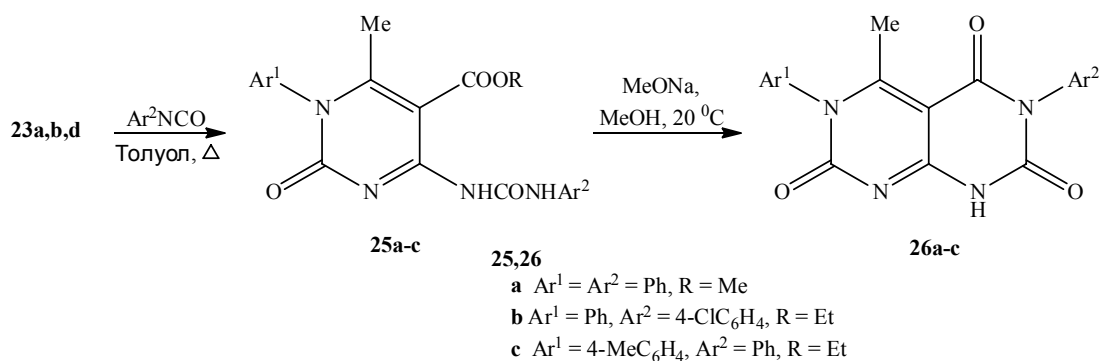
(ацильного) фрагментов, что подтверждается анализом данных спектров ЯМР ^1H различных аминалей диацил- и ацил(алкоксикарбонил)кетенов.

В масс-спектрах пиримидинов **23a-d** наблюдаются пики молекулярных ионов, а для ИК-спектров (KBr) характерно наличие полосы поглощения группы C=O в области 1670-1675 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H (CDCl_3) присутствуют сигналы от групп COOR^2 , а протоны NH_2 проявляются в виде двух синглетов, один из которых находится в заметно более слабом поле, что, вероятно, объясняется образованием ВВС $\text{N-H}\cdots\text{O}$.

Следует отметить, что известные в литературе подходы к цитозинам, по-видимому, не могут быть использованы для синтеза эфиров цитозин-5-карбоновых кислот с арильной группой в положении 1.

Наличие у пиримидинового цикла в положениях 4 и 5 соединений **23a-d** vicинальных амино- и алкоксикарбонильной групп, как и в случае трихлорметилпиримидинов **3a,b** и **11a,b**, благоприятно для аннелирования второго пиримидинового кольца. Кипячением эфиров **23a,b,d** с арилизотианатами в толуоле были получены с хорошими выходами соответствующие пиримидинилмочевины **25a-c**, которые действием MeONa в MeOH были превращены в 3,6-диарил-5-метилпиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*,3*H*,6*H*)-трионы **26a-c** с выходами 51-72% (схема 13).

Схема 13



Строение пиримидинилмочевин **25a-c** и бициклических соединений **26a-c** подтверждено спектральными методами (ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопия, масс-спектрометрия). В частности, для масс-спектров (ЭУ) производных пиримидопиримидина **26** характерно наличие интенсивных пиков молекулярных ионов. В спектрах ЯМР ^1H (DMSO-d_6) этих соединений, в отличие от мочевины **25a-c**, отсутствуют сигналы протонов групп COOR и наблюдается один уширенный синглет от NH при 12.10 – 12.13 м.д.

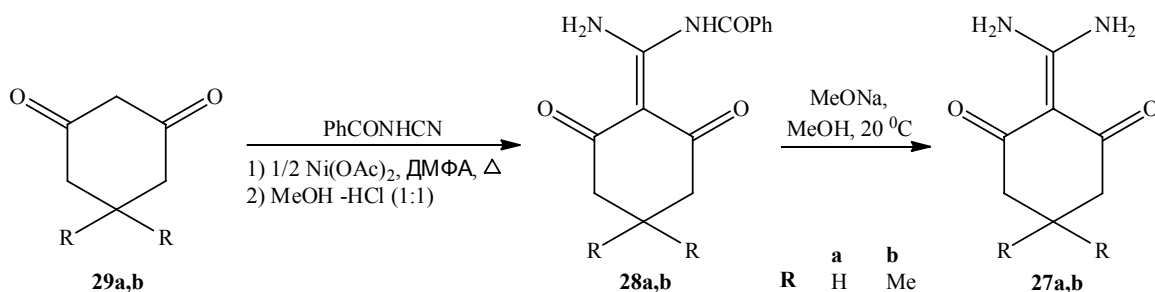
Пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*,3*H*,6*H*)-трионы мало изучены. Отдельные представители этого типа соединений синтезировали ранее из производных урацила.

4. Взаимодействие диаминометиленовых производных циклических β -дикетонов с арилизоцианатами.

Попытки получить пиримидины из 2-диаминометиленпентан-2,4-диона **9a** и изоцианатов не дали удовлетворительных результатов, так как реакции сопровождались частичным дезацетилированием и другими побочными процессами.

Поэтому в настоящей работе были впервые синтезированы незамещенные по атомам азота 2-(диаминометилен)циклогексан-1,3-дионы **27a,b** дебензоилированием *N*-бензоилкетенаминалей **28a,b**, для которых ранее предложен удобный способ получения из циклогександионов **29a,b** и бензоилцианамида (схема 14). Выходы на стадии дебензоилирования составляют 90-95%.

Схема 14



Спектры ЯМР ¹H (DMCO-d₆) соединений **27a,b** указывают на симметричное строение диоксоциклогексанового фрагмента и характеризуются наличием двух уширенных синглетов от NH интенсивностью в два протона в области ~ 7.1-7.6 и ~ 10.0 м.д.

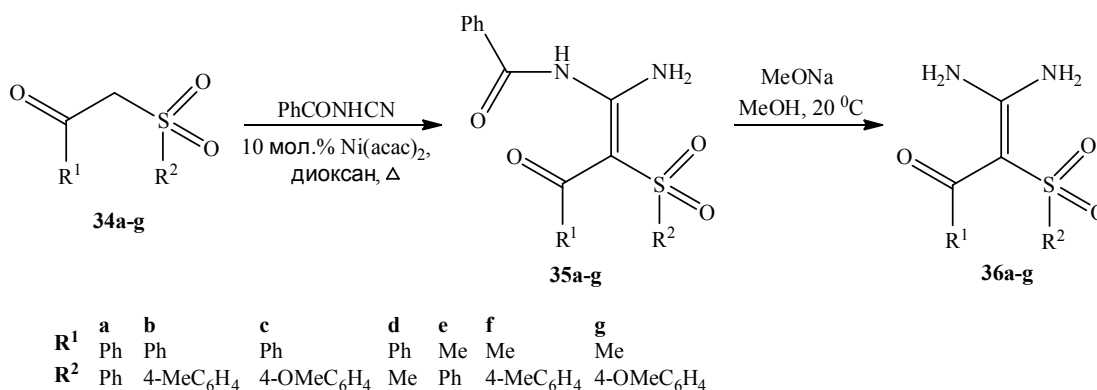
В качестве исходного соединения для исследования превращений с изоцианатами был выбран 2-диаминометилендимедон **27b**. Оказалось, что последний реагирует с фенилизоцианатом и 4-хлорфенилизоцианатом в кипящем толуоле подобно соответствующим производным β -кетоефиров **2a-c** (см. раздел 3) с образованием мочевины **30a,b**, которые, в свою очередь, под действием MeONa в MeOH превращаются в производные 4-амино-7,8-дигидрохиназолин-2,5(1*H*,6*H*)-диона **31a,b** с выходами 80 и 62% соответственно (схема 15). Таким образом, и в этом случае в гетероциклизации участвует енаминовый фрагмент.

Бициклические соединения **31a,b** также способны реагировать с арилизоцианатами в кипящем толуоле с образованием мочевины **32a,b** с выходами 87-89%. Циклизация последних в присутствии MeONa в MeOH приводит к 1,6-диарил-8,8-диметил-7,8-

5. Диаминотилиденовые производные β -кетосульфонов и их применение в гетероциклическом синтезе.

С целью синтеза новых диаминотилиденовых реагентов, содержащих наряду с ацильной группой сульфонильную, мы изучили взаимодействие β -кетосульфонов **34a-g** с бензоилцианамидом. Оказалось, что при кипячении этих соединений в диоксане в присутствии $\text{Ni}(\text{acac})_2$ с умеренными выходами (20-42%) образуются *N*-бензоилкетенаминали **35a-g**, обработка которых MeONa в MeOH легко приводит к незамещенным по атомам азота диаминотилиденовым производным кетосульфонов **36a-g** (выходы 72-96%) (схема 16).

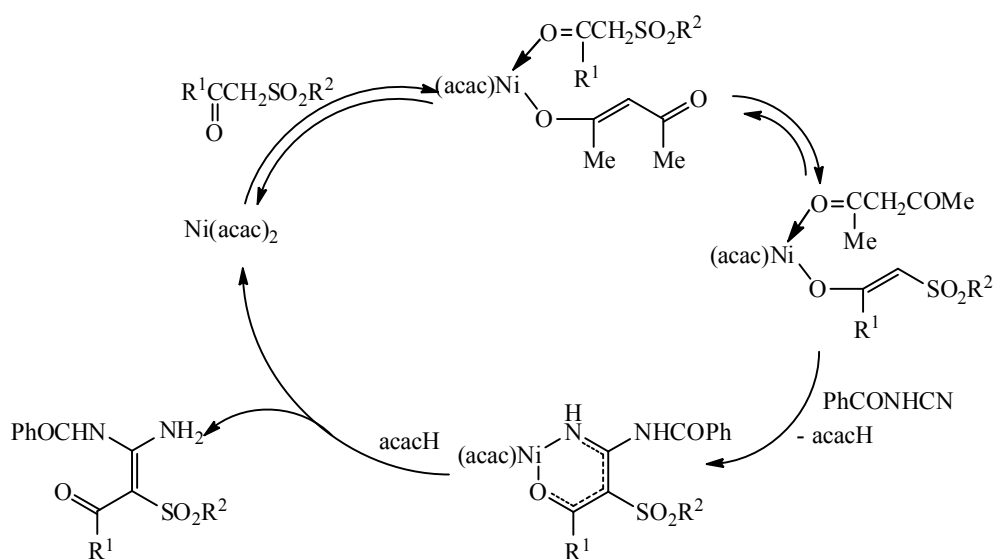
Схема 16



Известно, что каталитический цикл в реакции присоединения цианамидов к нециклическим β -дикетонам и β -кетоксидам включает образование никелевых хелатов β -дикарбонильных соединений, но в случае реакции β -кетосульфонов с бензоилцианамидом мы не смогли зафиксировать какие-либо хелатные интермедиаты.

Однако, как показано ранее, циклические β -дикетоны, не способные выступать в качестве хелатирующих лигандов, могут также эффективно присоединяться по связи $\text{C}\equiv\text{N}$ цианамидов, в присутствии эквимольных количеств $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (вероятно, в реакции участвуют никелевые производные енольной формы дикетона). Казалось, аналогичным образом способны повести себя и β -кетосульфоны, но наши попытки использовать $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ в качестве промотора реакции соединений **34a-g** с бензоилцианамидом не дали положительных результатов. По-видимому, при применении $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ образование енолятов никеля затруднено в условиях выделения свободной уксусной кислоты. Однако можно предположить, что соединения **34** способны давать с $\text{Ni}(\text{acac})_2$ енольные интермедиаты, присоединяющиеся к бензоилцианамиду, как показано на схеме 17.

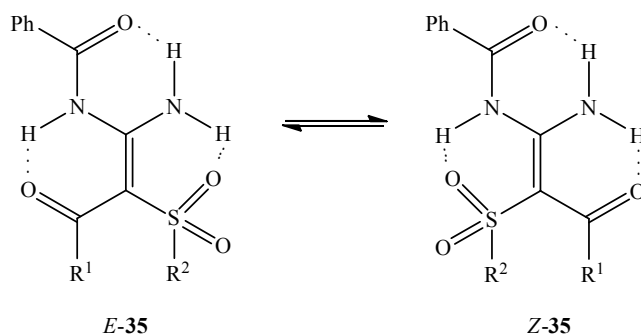
Схема 17



В масс-спектрах соединений **35** и **36** наблюдаются лишь очень слабые пики молекулярных ионов, однако выделяются интенсивные пики $[\text{M} - \text{SO}_2]^+$. Данные ИК-спектров (KBr) и спектров ЯМР ^1H (CDCl_3 , DMCO-d_6) полностью соответствуют структурам **35** и **36**.

Соединения **35**, как и описанные в предыдущих разделах *N*-бензоильные и *N*-арилуреидопроизводные аминалей ацил(алкоксикарбонил)кетенов **1** и **22**, также относятся к пушпультным системам с очень малым барьером вращения вокруг связи $\text{C}=\text{C}$. В их спектрах ЯМР ^1H в DMCO-d_6 наблюдается один набор сигналов. Однако в нейтральных растворителях, как например CDCl_3 , образование ВВС $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ способствует заторможенности вращения, и в результате зафиксировано наличие *E*- и *Z*-изомеров, находящихся в динамическом равновесии (схема 18).

Схема 18

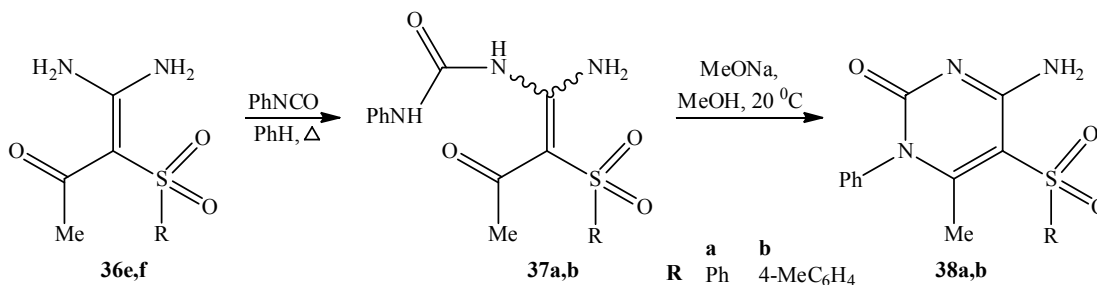


Аналогичная картина наблюдается также в спектрах аминалей сульфонилкетенов. Как и в случае соединений **1** и **22**, наиболее слабopольный из сигналов NH, находящийся в области $\sim 15.3 - 15.7$ м.д., следует приписать *E*-изомеру (у *Z*-изомера наиболее слабopольный сигнал NH наблюдается в области 12.4 – 12.7 м.д.). Таким образом можно определить соотношение *E*- и *Z*-изомеров как $\sim 3.5 : 1$.

Соединения **35a-g** и **36a-g** устойчивы на воздухе и не изменяются при хранении. Несмотря на невысокие выходы бензоиламиналей **35**, простота процедуры их получения и гладко протекающее дебензоилирование с образованием незамещенных по атомам азота кетенаминалей **36**, позволяют рассматривать соединения типа **35** и **36** как перспективные реагенты гетероциклического синтеза и хелатообразующие лиганды, отличающиеся наличием в их молекулах сульфонильной группы.

Так, подобно эфирам 2-(диаминометилиден)-3-оксоалкановых кислот **2a,b** диаминометилиденсульфонилкетены **36e,f** реагируют с фенилизотиоцианатом с образованием соответствующих мочевины **37a,b** (выходы 79-84%), которые под действием алкоголята натрия циклизуются в производные 5-арилсульфонилцитозины **38a,b** с выходами 75 и 59% соответственно (схема 19).

Схема 19

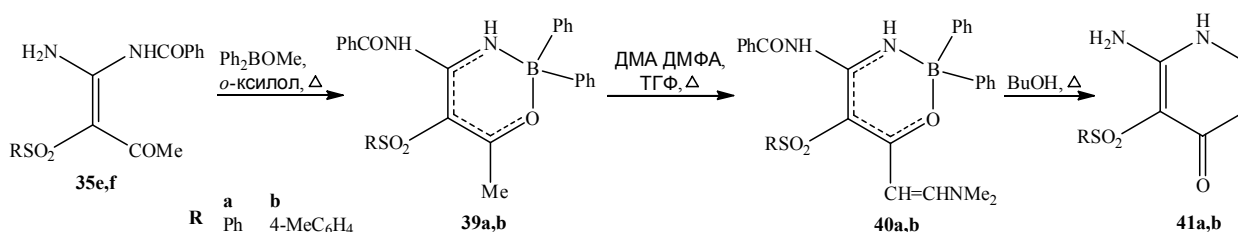


В спектрах ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) мочевины **37a,b**, как и у аналогичных пушпульных соединений **22**, каждый из четырех протонов NH проявляется в виде уширенного синглета (ХС в области $\sim 9.5, 9.8, 10.4$ и 13.2 м.д.). Нерастворимость соединений **37a,b** в CDCl_3 не позволяет установить, имеет ли место *E,Z*-изомерия в нейтральных растворителях.

В спектрах ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 цитозины **38a,b** помимо сигналов от протонов двух арильных групп и сигнала в области ~ 2.15 м.д. (Me) проявляются протоны NH в виде двух уширенных синглетов в области ~ 7.60 и ~ 8.00 м.д. В двумерном спектре ЯМР $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ НМВС (ДМСО- d_6) двум протонам NH со сдвигами 7.58 и 8.02 м.д. соответствует одинаковое значение ХС атома N (-278 м.д.), что подтверждает наличие у цитозина **38a** группы NH_2 и исключает его существование в таутомерной иминоформе.

Функционально замещенные аминovinилкетоны **35** и **36** способны к образованию хелатных комплексов бора. Кристаллические дифенилборные хелаты **39a,b** получены борилированием аминалей **35e,f** метоксидифенилбораном (схема 20).

Схема 20



В спектре ЯМР ^{11}B хелата **39a** в ксилоле наблюдается сигнал в области четырехкоординированного бора (~ 2.0 м.д.), а спектры ЯМР ^1H в CDCl_3 характеризуются наличием двух уширенных синглетов протонов NH, а также смещением синглета протонов метильной группы в более слабopольную область (2.49 м.д.) по сравнению с исходными кетенаминалями (2.20 м.д.), что указывает на участие ацетильной группы соединений **35e,f** в координационном взаимодействии с атомом бора. В масс-спектрах этих хелатов присутствуют характерные интенсивные пики ионов $[\text{M} - \text{Ph}]^+$.

Используя ранее разработанный в ИОХ «бор-хелатный» подход, мы предложили новый способ синтеза сульфонилпиридонов. Конденсацией дифенилборных хелатов **39a,b** с ДМА ДМФА при кипячении в ТГФ были получены хелатные комплексы **40a,b** с енаминовым фрагментом в боковой цепи, разрушение которых кипящим бутанолом сопровождается дебензоилированием и циклизацией свободного лиганда с образованием 2-амино-3-арилсульфонилпиридин-4(1H)-онов **41a,b**, выходы которых составляют соответственно 61 и 59%.

По данным спектров ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6) динамическое равновесие типа пиридон \rightleftharpoons гидроксипиридин у этих соединений существенно сдвинуто в сторону пиридоновой формы.

6. Диаминотилиденовые производные β -дикетонoв и β -кетозэфиров как *N,N*-динуклеофильные реагенты в синтезе гетероциклических соединений.

В предыдущих разделах рассмотрены гетероциклизации, в которых диаминотилиденовые производные β -дикетонoв и β -кетозэфиров реагируют как соответствующие енаминоны. Однако, можно было полагать, что соединения этого типа могут участвовать в процессах гетероциклизации и как реагенты ендиаминового типа. В частности, ранее сообщалось об образовании производных пиридин-4-она при действии

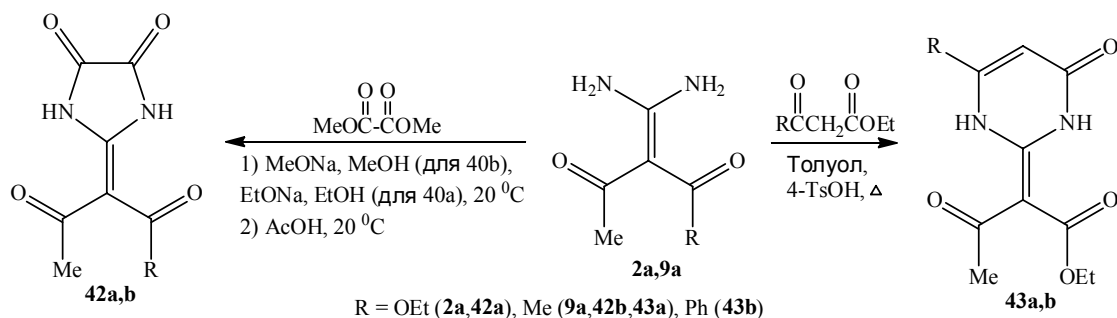
диаминометилидендибензоилметана и 2-диаминометилиденацетоуксусного эфира на генерируемые термически ароилкетены (В.Л. Гейн, В.А. Дорохов, 1994 г).

В данном разделе представлены синтезы гетероциклических соединений, в которых незамещенные по атомам азота диаминометилиденовые производные β -дикетонов и β -кетозэфиров ведут себя как *N,N*-динуклеофилы. Основное внимание было уделено взаимодействию производных циклических кетонов **27a,b** с диэлектрофилами. Однако первоначально в качестве модельных превращений были рассмотрены реакции диаминометилиденацетилацетона **9a** и 2-диаминометилиденацетоуксусного эфира **2a** с диметилноксалатом, а также соединения **2a** – с ацетоуксусным и бензоилуксусным эфирами. Найдено, что конденсация кетенаминалей **2a** и **9a** с диметилноксалатом приводит к образованию производных имидазолидиндиона **42a,b** с выходами 59-64% (схема 21).

Для масс-спектров соединений **42a,b** характерно наличие интенсивных пиков молекулярных ионов. В спектре ЯМР ^1H (CDCl_3) соединения **42a** имеется один набор сигналов, и наблюдаются два уширенных синглета интенсивностью по одному протону от групп NH, по-видимому, участвующих в образовании ВВС. Эти данные указывают на отсутствие изомера со связью $\text{C}=\text{N}$.

При взаимодействии кетенаминаля **2a** с ацето- и бензоилуксусным эфирами в кипящем толуоле в присутствии 4-толуолсульфокислоты (4-TsOH) получают соответствующие производные пиримидина **43a,b** с выходами 41-46% (схема 21).

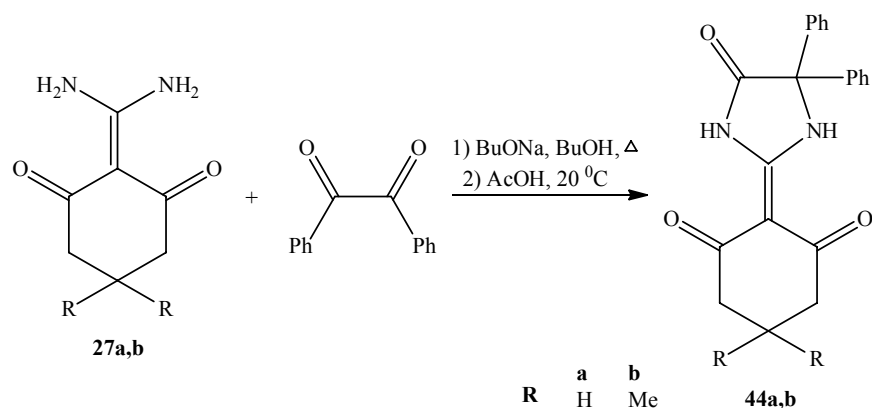
Схема 21



В спектрах ЯМР ^1H (DMSCO-d_6) соединений **43a,b** наблюдается один набор сигналов, а протоны NH групп проявляются в виде двух уширенных синглетов интенсивностью по одному протону.

Далее было исследовано действие диэлектрофильных реагентов на 2-диаминометилиденовые производные циклических 1,3-дикетонов. Конденсация кетенаминалей **27a,b** с бензилом в присутствии BuONa сопровождается бензиловой перегруппировкой и в результате образуются соответствующие производные имидазолидинона **44a,b** с выходами соответственно 54 и 86% (схема 22).

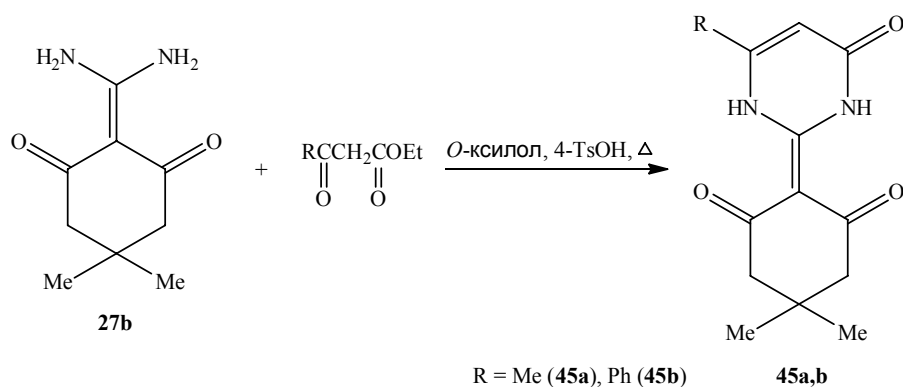
Схема 22



Для спектров ЯМР ^1H (CDCl_3) этих соединений характерно наличие синглета от десяти протонов двух фенильных групп (7.38 м.д.), находящихся у одного атома углерода, а также наличие двух уширенных синглетов в области ~ 11.1 - 11.2 м.д. и ~ 11.5 - 11.6 м.д. от протонов групп NH, участвующих в образовании ВВС.

При кипячении в ксилоле диаминометиленового производного димедона **27b** и β -кетоефиров в присутствии каталитического количества 4-TsOH образуются соответствующие пиримидиноны **45a,b** с выходами 46-48% (схема 23).

Схема 23

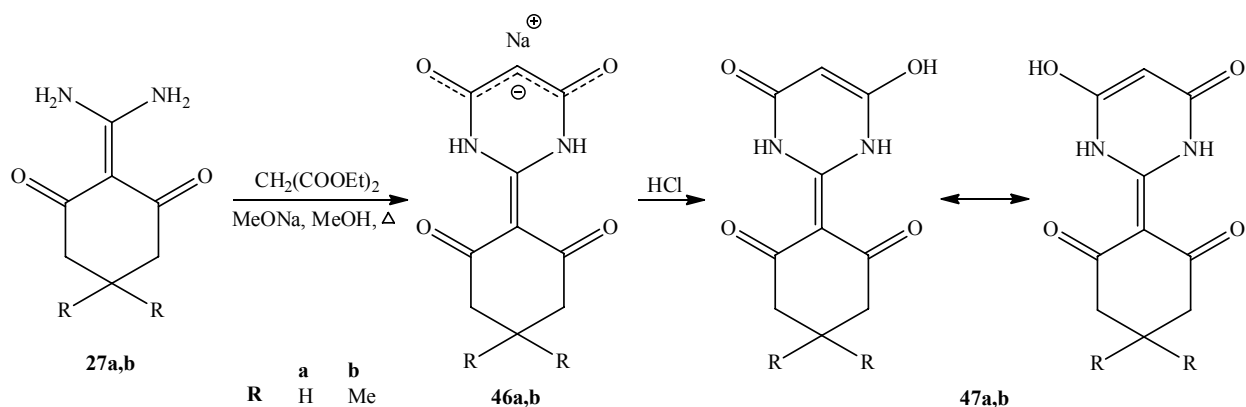


Спектры ЯМР ^1H этих соединений, зарегистрированные как в CDCl_3 , так и в DMCO-d_6 , подтверждают их структуру и характеризуются одним набором сигналов, что свидетельствует о симметричности димедонового фрагмента и, следовательно, об отсутствии изомерии енамин \rightleftharpoons имин.

Установлено также, что амины **27a,b** способны реагировать как *N,N*-динуклеофилы с малоновым эфиром. При кипячении этих соединений в MeOH в присутствии MeONa получают продукты конденсации в виде натриевых солей **46a,b**, которые при

подкислении разбавленной HCl превращаются в 6-гидрокси-2-(1,3-диоксоциклогекс-2-илиден)-1,2-дигидропиримидин-4(3H)-оны **47a,b** с выходами 95 и 62 % соответственно (схема 24). При действии уксусной кислоты на соли **46a,b** последние остаются неизменными, что указывает на достаточно сильные кислотные свойства пиримидинов **47a,b**.

Схема 24

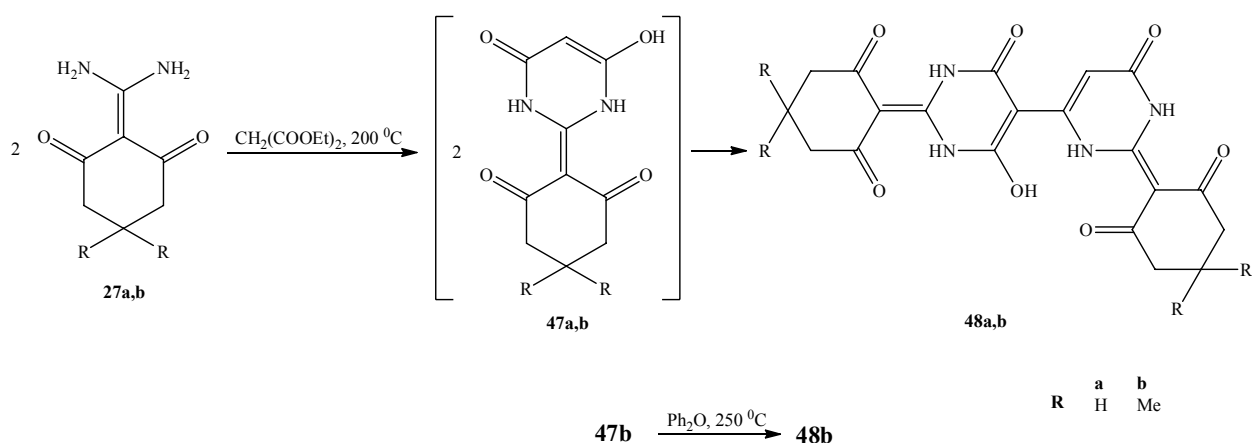


Структура соединений **46** и **47** подтверждена спектральными методами. Так, масс-спектры (ЭУ) пиримидинов **47a,b** содержат интенсивные пики молекулярных ионов. В их спектрах ЯМР ^1H (DMSO-d_6), как и у солей **46**, наблюдается синглет от протона Н(5) пиримидинового фрагмента. Сигналы двух групп CH_2CO циклогексанового кольца эквивалентны по данным ЯМР ^1H и ^{13}C . Кроме того, сигналы двух групп NH (ЯМР ^1H) и атомов С(4) и С(6) (ЯМР ^{13}C) пиримидинового кольца также совпадают, что подтверждает выравнивание электронной плотности в солях **46** и быстрый процесс переноса гидроксильного протона в соединениях **47**, как показано на схеме 24.

Далее мы сделали попытку провести реакции кетенаминалей **27a,b** с малоновым эфиром в отсутствие основания. Оказалось, что в этом случае реакция протекает лишь при $200\text{ }^\circ\text{C}$, т.е. в значительно более жестких условиях, и приводит к образованию продуктов, для которых предложено строение бипиримидинов **48a,b** (схема 25), что подтверждается данными масс-спектров высокого разрешения (ESI), спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерных спектров ЯМР $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HSQC и HMBC, а также ЯМР $^1\text{H}/^{15}\text{N}$ HMBC. Выходы соединений **48a,b** составляют соответственно 64 и 54%.

По-видимому, первоначально получающиеся пиримидины **47a,b** в этих условиях способны к самоконденсации с элиминированием воды. В пользу этого предположения свидетельствует превращение соединения **47b** в кипящем дифенилоксиде или малоновом эфире в бипиримидин **48b** с выходами соответственно 69 и 42%.

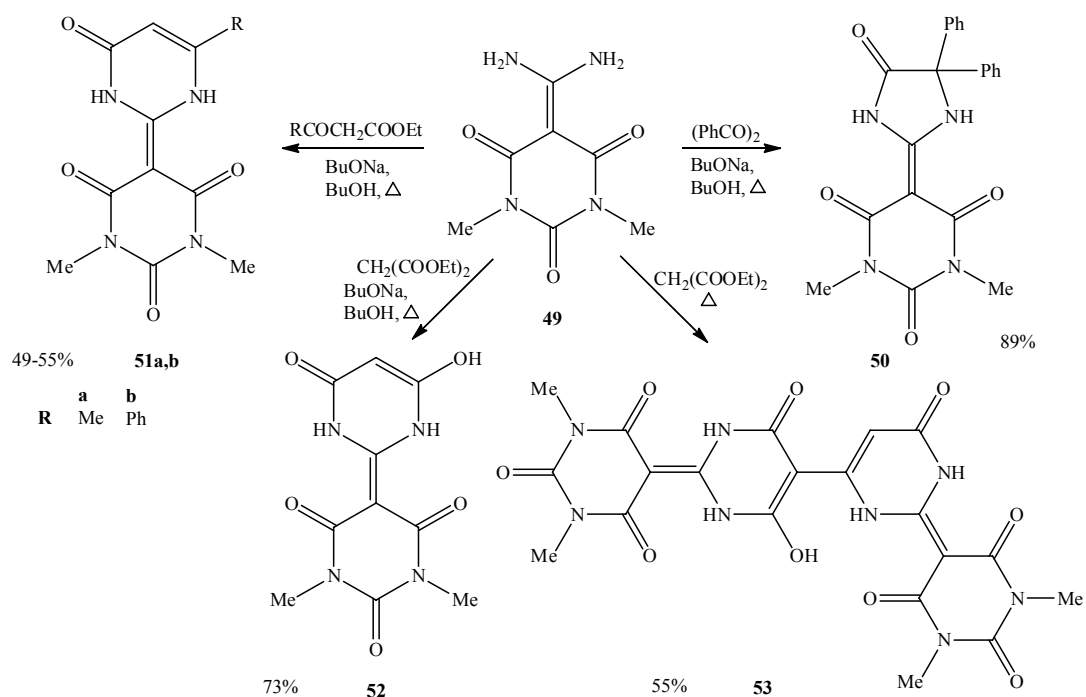
Схема 25



7. 5-Диаминотилиден-1,3-диметилпиримидин-2,4,6-трион в синтезе гетероциклических соединений.

Серия соединений, в которых два гетероциклических ядра связаны между собой связью C=C, синтезированы нами с применением нового реагента – незамещенного по атомам азота диаминотилиденового производного 1,3-диметилпиримидин-2,4,6-триона **49**, который был получен из *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты по той же схеме, что и 2-диаминотилиден-1,3-циклогександионы **27a,b** (ср. со схемой 14). В конденсациях с бензилом, эфирами β -кетокислот и малоновым эфиром соединение **49** ведет себя как *N,N*-динуклеофил подобно кетенаминалям **27a,b**. В результате получены новые илиденовые производные барбитуровой кислоты **50**, **51a,b**, **52** и **53** (схема 26).

Схема 26



Спектральные характеристики гетероциклов **50**, **51a,b**, **52** и **53** близки спектральным данным соответствующих соединений **44**, **45**, **47** и **48**, полученных аналогичным путем из циклических 1,3-дикетонов (см. раздел 6).

* * *

Таким образом, незамещенные по атомам азота производные β -дикетонов, β -кетозэфиров, β -кетосульфонов и барбитуровых кислот несомненно обладают существенными преимуществами в качестве реагентов гетероциклического синтеза по сравнению с их *N*-замещенными аналогами. Диапазон их применения для построения гетероциклических систем, очевидно, может быть существенно расширен.

Следует также отметить, что многие из впервые описанных в диссертации гетероциклов имеют функциональные группы и могут быть подвергнуты целенаправленной химической модификации.

Для всех синтезированных в настоящей работе соединений приведены удовлетворительные результаты элементного анализа.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены основные направления синтетического использования незамещенных по атомам азота диаминометиленовых производных β -дикетонов, β -кетозэфиров, β -кетосульфонов и барбитуровых кислот – гетероциклизации с участием енаминового или ендиаминового фрагментов.

2. Открыта реакция присоединения метиленактивных β -кетосульфонов к бензоилцианамиду, катализируемая ацетилацетонатом никеля. Получены ранее неизвестные диаминометиленовые производные β -кетосульфонов.

3. Впервые синтезированы незамещенные по атомам азота 2-(диаминометилен)циклогексан-1,3-дион и 2-(диаминометилен)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион.

4. На основе диаминометиленовых производных β -дикетонов и β -кетозэфиров разработаны способы синтеза ранее неизвестных 2- и 6-трихлорметилпиримидинов, содержащих в положениях 4 и 5 аминогруппу и ацильный (алкоксикарбонильный) заместитель.

5. Разработаны способы синтеза эфиров 1-арилцитозин-5-карбоновых кислот и 5-арилсульфонил-1-фенилцитозинов из диаминометиленовых производных β -кетозэфиров и β -кетосульфонов.

6. Созданы оригинальные схемы построения конденсированных пиримидинов – производных пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*,3*H*,6*H*)-триона, пиримидо[4,5-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона, 7,8-дигидрохиназолин-2,5(1*H*,6*H*)-диона. Получены производные 7,8-дигидропиримидо[4,5,6-*de*]хиназолина – представители новой трициклической системы.

7. Установлено, что незамещенные по атомам азота диаминометиленовые производные β -дикетонов и β -кетозэфиров реагируют как *N,N*-динуклеофилы с бензилом, диметилноксалатом, β -кетозэфирами и малоновым эфиром с образованием новых илиденных производных имидазолидина и пиримидина.

8. Показано, что 4-амино-3-арилсульфонил-4-бензоиламино-3-бутен-2-оны (*N,N*-ацетали ацетил(*R*-арилсульфонил)кетенов) способны к образованию дифенилборных хелатов, которые были успешно использованы в синтезе 2-амино-3-арилсульфонилпиримидин-4(1*H*)-онов.

9. Из впервые полученной 5-диаминометилен-1,3-диметилбарбитуровой кислоты синтезированы новые илиденные производные барбитуровой кислоты, содержащие в молекуле два гетероциклических фрагмента.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях

1. В.А. Воронкова, А.В. Комков, В.А. Дорохов, Синтез трихлорметилпиримидинов и трихлорметилпиримидо[4,5-*d*]пиримидинов из эфиров 2-(диаминометилен)-3-оксобутановой кислоты и трихлорацетонитрила // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2009**. – № 2. – с. 347-351.

2. В.А. Дорохов, В.А. Воронкова, А.В. Комков, С.В. Баранин, Л.С. Васильев, Синтез эфиров 1-арилцитозин-5-карбоновых кислот // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2010**. – № 5. – с. 1012-1016.

3. В.А. Воронкова, С.В. Баранин, М.А. Презент, Л.С. Васильев, В.А. Дорохов, Диаминометиленовые производные β -кетосульфонов – потенциальные реагенты гетероциклического синтеза и хелатирующие лиганды // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2010**. – № 10. – с. 1887-1895.

4. В.А. Воронкова, А.В. Комков, Л.С. Васильев, В.А. Дорохов, Синтез 2-трихлорметилпиримидинов, содержащих vicinally расположенные амино- и

алкоксикарбонильную группы // XI Всероссийская конференция «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», 22-26 сентября 2008 г., Саратов. Сб. тез. докл. с. 67 (*стендовый доклад*).

5. В.А. Воронкова, С.В. Баранин, В.А. Дорохов, Синтез эфиров 1-арилцитозин-5-карбонновых кислот и производных пиримидо[4,5-*d*]пиримидинтриона // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ: материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармообразование 2010», 20-22 апреля 2010 г., Воронеж. Сб. тез. докл. Ч. II. Научные основы создания новых лекарственных средств. с. 113 (*стендовый доклад*).

6. В.А. Воронкова, А.В. Комков, В.А. Дорохов, Незамещенные по атомам азота диаминометиленовые производные β -дикетоннов и β -кетозэфиров в синтезе пиримидинов и конденсированных систем, содержащих пиримидиновое кольцо // III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения А.Н. Коста, 18-21 октября 2010 г., Москва. Сб. тез. докл. У-15 (*устный доклад*).

7. В.А. Воронкова, С.В. Баранин, М.А. Презент, В.А. Дорохов, Диаминометиленовые производные β -кетосульфононов – новые синтетические реагенты и лиганды // IV Молодежная конференция ИОХ РАН, 11-12 ноября 2010 г., Москва. Сб. тез. докл. с. 98 (*стендовый доклад*).