

А. Ю. Потапов, Х. С. Шихалиев, Д. В. Крыльский, М. Ю. Крысин

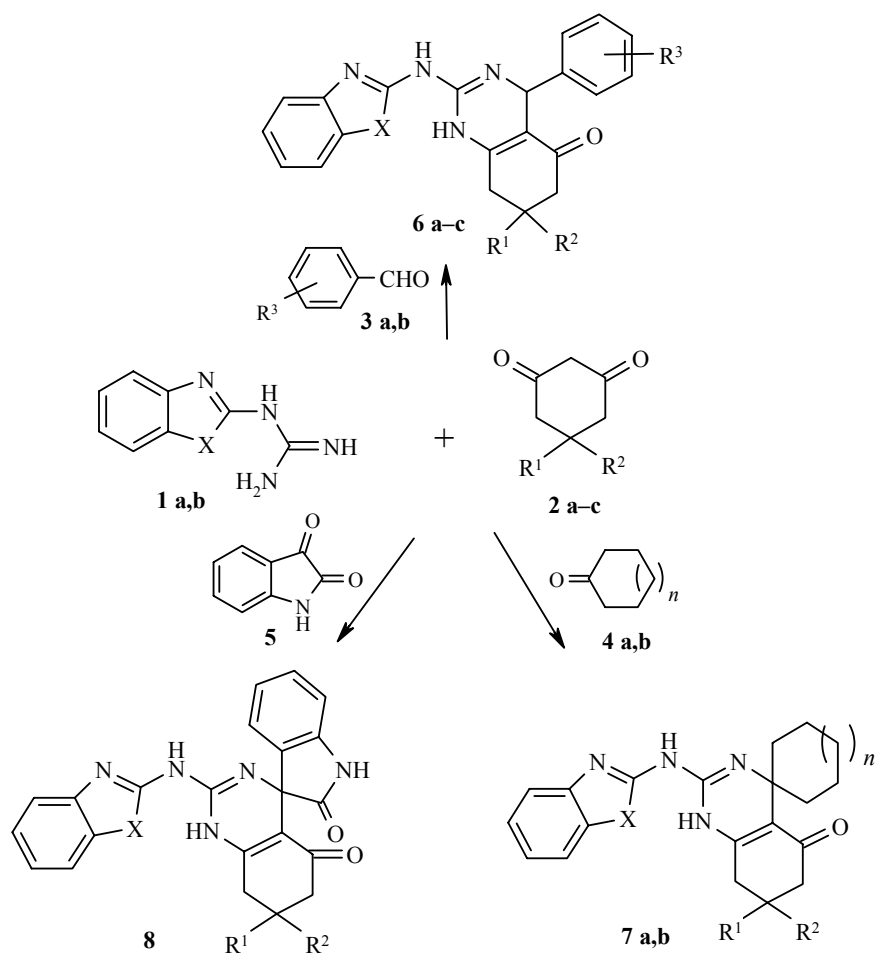
**ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ КОНДЕНСАЦИИ  
ГЕТАРИЛГУАНИДИНОВ С АЛЬДЕГИДАМИ (КЕТОНАМИ)  
И ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

Изучены реакции трехкомпонентной конденсации бензокса(тия)золилгуанидинов, альдегидов (кетонов) и  $\beta$ -дикарбонильных соединений: ацетил- и бензоилацетона, ацетоуксусного эфира, ацетоацетанилидов, циклогександиона-1,3 и его производных.

**Ключевые слова:** альдегиды, ацетилацетон, ацетоацетанилиды, ацетоуксусный эфир, бензоилацетон, бензоксазолилгуанидин, бензтиазолилгуанидин,  $\beta$ -дикарбонильные соединения, кетоны, циклогександион-1,3, трехкомпонентная конденсация.

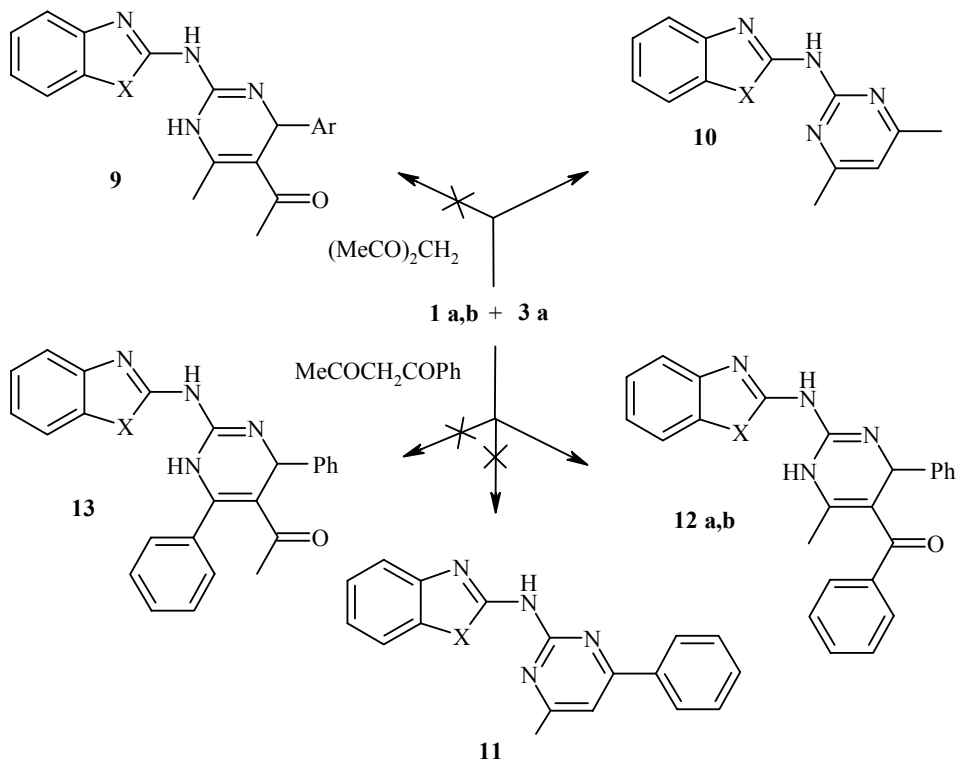
Реакции с участием азотистых бинуклеофилов открывают доступ к построению разнообразных линейных и конденсированных гетероциклических систем, обладающих широким спектром биологической активности, и потому интенсивно изучаются [1–10]. В трехкомпонентных конденсациях с участием альдегидов и  $\beta$ -дикарбонильных соединений (ацетоуксусного эфира, димедона) используются (тио)мочевины или их алкильные производные [1–3], 3-амино-1,2,4-триазол [4, 5], аминопиразол и аминотетразол [6], 2-аминобензимидазол [7, 8]. В то же время гуанидин и его производные, обладающие значительным синтетическим потенциалом [9], сравнительно мало изучены в подобных реакциях. Трехкомпонентные конденсации бензокса(тия)золилгуанидинов (**1a,b**), триэтилортоформиата и  $\beta$ -дикарбонильных соединений изучались нами ранее [10]. Цель настоящей работы – изучение реакционной способности гуанидинов **1a,b** в реакциях трехкомпонентной конденсации с участием альдегидов (кетонов) и дикарбонильных соединений: ацетил- и бензоилацетона, ацетоуксусного эфира, ацетоацетанилидов, циклогександиона-1,3 и его производных.

Найдено, что кипячение в диоксане эквимольной смеси гуанидина **1a,b**, циклогександиона (димедона) **2** и ароматического альдегида **3** с выходом 40–70% приводит к 2-[1,3-бензокса(тия)зол-2-иламино]-4-арил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-5-хиназолинонам **6a–c**. Использование вместо альдегида циклопента(гекса)нона **4a,b** или изатина **5** при кипячении в 2-пропанолe приводит к соответствующим спироконденсированным системам **7** и **8**. В последнем случае в конденсации участвует, очевидно, более реакционноспособная  $\beta$ -карбонильная группа изатина.



**1 a** X = O, **b** X = S; **2 a** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, **c** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**3 a** R<sup>3</sup> = H, **b** R<sup>3</sup> = 2-Cl; **4 a** n = 0, **b** n = 1; **6 a** X = O, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; **b** X = O,  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = 2-Cl; **c** X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **7 a** X = O, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, n = 0,  
**b** X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, n = 1; **8** X = S, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me

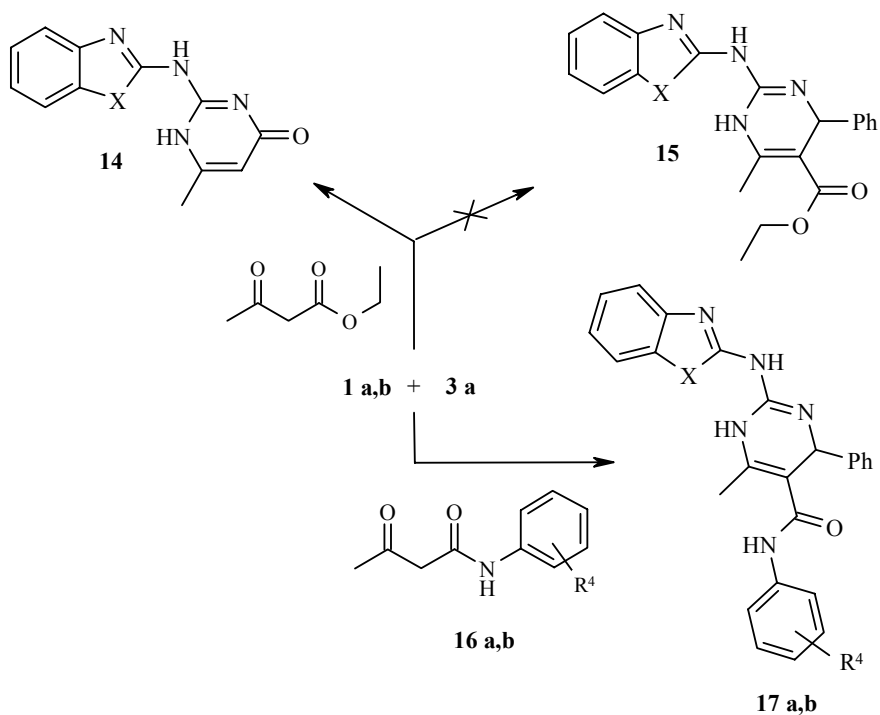
Взаимодействие в системе гуанидин **1** – альдегид **3** – ацетилацетон не приводит к желаемым ацилдигидропиримидинам **9**. Продуктами реакции в данном случае являются 4,6-диметил-2-бензокса(тия)золил-аминопиримидины **10**, синтез которых из **1** и ацетилацетона описан нами ранее [11]. Однако в случае бензоилацетона, с большим трудом вступающим в двухкомпонентную конденсацию с гуанидинами **1**, с хорошим выходом был выделен продукт трехкомпонентной конденсации. Поскольку ацетильная группа в данном случае значительно превосходит по реакционной способности бензоильную, последнему была приписана структура **12**.



**12 a X = S, b X = O**

Кипячение эквимольной смеси гуанидина **1a,b**, ацетоуксусного эфира и бензальдегида также не привело к продукту трехкомпонентной конденсации **15**, был выделен продукт циклизации гуанидина ацетоуксусным эфиром **14**, описанный ранее [11]. Однако при переходе к ацетоацетанилидам **16** реакция прошла в желаемом направлении с образованием дигидропиримидинкарбоксамидов **17**.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений **6–8**, **12**, **17** наблюдаются сигналы ароматических протонов в области  $\delta$  7.0–7.9 м. д., двух протонов групп NH в области 9.9–10.3 и 10.0–11.3 м. д. соответственно. В спектре соединения **8**, кроме того, наблюдается синглет протона группы NH изатинового фрагмента с  $\delta$  9.52 м. д., а у соединений **17a,b** – синглеты протонов карбоксамидных групп NH с  $\delta$  9.64 и 9.57 м. д. соответственно. Протоны атомов  $\text{C}_{(4)}$  дигидропиримидина в соединениях **6**, **12**, **17** дают характерный сигнал в области  $\delta$  5.7–5.9 м. д. В соединениях **6b** и **8** две группы  $\text{CH}_2$  гексагидрохиназолинового фрагмента образуют две отдельные АВ системы, сигналы которых имеют характерный вид двойных дублетов в области 2.1–2.3 и 2.4–2.6 м. д. В соединении **7a** на эту область накладываются сигналы протонов цикlopentanового фрагмента.



**16 a** R<sup>4</sup> = H, **b** R<sup>4</sup> = 4-PhO; **17 a** X = S, R<sup>4</sup> = H, **b** X = O, R<sup>4</sup> = 4-PhO

Т а б л и ц а 1

**Характеристики синтезированных соединений**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			M* M <sup>1</sup>	Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N			
<b>6a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.53</u>	<u>5.01</u>	<u>15.35</u>	<u>358</u>	287–289	68
		70.38	5.06	15.63	358.41		
<b>6b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>65.41</u>	<u>5.03</u>	<u>13.32</u>	<u>420</u>	>300	65
		65.63	5.11	13.31	420.96		
<b>6c</b>	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> OS	<u>69.54</u>	<u>4.52</u>	<u>12.01</u>	<u>468</u>	274–276	59
		69.21	4.45	11.96	468.56		
<b>7a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.41</u>	<u>6.64</u>	<u>15.65</u>	<u>364</u>	265–267	61
		69.21	6.56	15.37	364.47		
<b>7b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>65.14</u>	<u>6.05</u>	<u>15.23</u>	<u>366</u>	>300	32
		65.55	6.11	15.29	366.50		
<b>8</b>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	<u>65.12</u>	<u>4.77</u>	<u>15.85</u>	<u>443</u>	240–242	30
		64.99	4.88	15.79	443.53		
<b>12a</b>	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>70.47</u>	<u>4.75</u>	<u>13.25</u>	<u>424</u>	270–272	67
		70.73	4.58	13.20	424.48		
<b>12b</b>	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>73.56</u>	<u>4.94</u>	<u>13.65</u>	<u>408</u>	264–266	64
		73.51	4.95	13.72	408.46		
<b>17a</b>	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> OS	<u>68.42</u>	<u>4.82</u>	<u>15.78</u>	<u>439</u>	262–263	39
		68.32	4.58	15.93	439.54		
<b>17b</b>	C <sub>31</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	<u>72.44</u>	<u>4.89</u>	<u>13.56</u>	<u>515</u>	259–261	34
		72.22	4.78	13.58	515.58		

\* M – найдено, M<sup>1</sup> – вычислено.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
<b>6a</b>	2.02–2.35 (6H, м, алиф.); 5.69 (1H, с, $\text{C}_{(4)}$ -пиримид.); 7.10–7.45 (9H, м, аром.); 9.92 (1H, с, NH); 10.56 (1H, с, NH)
<b>6b</b>	1.10 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 2.19 (1H, д, $J = 18.0$ , $\text{CH}_2$ ); 2.26 (1H, д, $J = 18.0$ , $\text{CH}_2$ ); 2.52 (1H, д, $J = 14.0$ , $\text{CH}_2$ ); 2.60 (1H, д, $J = 14.0$ , $\text{CH}_2$ ); 5.92 (1H, с, $\text{C}_{(4)}$ -пиримид.); 7.09–7.51 (8H, м, аром.); 10.22 (1H, с, NH); 10.63 (1H, с, NH)
<b>6c</b>	2.60–2.95 (5H, м, алиф.); 5.72 (1H, с, $\text{C}_{(4)}$ -пиримид.); 7.08–7.55 (13H, м, аром.); 9.98 (1H, с, NH); 10.65 (1H, с, NH)
<b>7a</b>	1.03 (6H, с, 2 $\text{CH}_3$ ); 1.60–1.95 (6H, м, алиф.); 2.20–2.55 (6H, м, алиф.); 7.10–7.22 (2H, м, аром.); 7.42 (2H, т, $J = 7.2$ , аром.); 10.01 (1H, с, NH); 10.35 (1H, с, NH)
<b>7b</b>	1.26–2.44 (16H, м, алиф.); 7.24 (1H, т, $J = 7.2$ , аром.); 7.41 (1H, т, $J = 7.2$ , аром.); 7.64 (1H, д, $J = 7.2$ , аром.); 7.86 (1H, д, $J = 7.2$ , аром.); 10.11 (1H, с, NH); 10.39 (1H, с, NH)
<b>8</b>	1.06 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 1.12 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 2.15 (1H, д, $J = 18.0$ , $\text{CH}_2$ ); 2.22 (1H, д, $J = 18.0$ , $\text{CH}_2$ ); 2.50 (1H, д, $J = 14.0$ , $\text{CH}_2$ ); 2.63 (1H, д, $J = 14.0$ , $\text{CH}_2$ ); 7.06–7.39 (6H, м, аром.); 7.61 (1H, д, $J = 7.2$ , аром.); 7.81 (1H, д, $J = 7.2$ , аром.); 9.52 (1H, с, NH); 10.21 (1H, с, NH); 11.35 (1H, с, NH)
<b>12a</b>	1.86 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 5.79 (1H, с, $\text{C}_{(4)}$ -пиримид.); 7.05–7.70 (14H, м, аром.); 10.20 (1H, с, NH); 10.32 (1H, с, NH)
<b>12b</b>	1.80 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 5.74 (1H, с, $\text{C}_{(4)}$ -пиримид.); 7.10–7.75 (14H, м, аром.); 9.98 (1H, с, NH); 10.13 (1H, с, NH)
<b>17a</b>	2.16 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 5.78 (1H, с, $\text{C}_{(4)}$ -пиримид.); 6.98–7.15 (5H, м, аром.); 7.32–7.47 (9H, м, аром.); 9.64 (1H, с, NH); 10.02 (1H, с, NH); 10.18 (1H, с, NH)
<b>17b</b>	2.21 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 5.83 (1H, с, $\text{C}_{(4)}$ -пиримид.); 6.86–7.17 (7H, м, аром.); 7.27–7.44 (9H, м, аром.); 7.62 (2H, д, $J = 7.2$ , аром.); 9.57 (1H, с, NH); 9.92 (1H, с, NH); 10.03 (1H, с, NH)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck UV-254. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  снимали на приборе Bruker AC-300 (300 МГц) (ИОХ, Москва) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС, масс-спектры соединений – на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

**2-(1,3-Бензокса(тиа)зол-2-иламино)-4-арил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-5-хиназолиноны 6a–c.** Смесь 5 ммоль гуанидина **1**, 5 ммоль циклогександиона **2** и 5.5 ммоль арилальдегида **3** в 15 мл диоксана кипятят 3 ч, выпавший осадок фильтруют, промывают диоксаном и кристаллизуют из ДМФА.

**2-(1,3-Бензоксазол-2-иламино)-4,4'-спироциклопентано-7,7-диметил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-5-хиназолинон (7a)**, **2-(1,3-бензтиазол-2-иламино)-4,4'-спироциклогексано-1,4,5,6,7,8-гексагидро-5-хиназолинон (7b)**, **2-(1,3-бензтиазол-2-иламино)-4,4'-спиро[3-(2-индолинон)]-7,7-диметил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-5-хиназолинон (8)** синтезируют по предыдущей методике с использованием соответствующего кетона, 2-пропанола в качестве растворителя, кристаллизуют из диоксана.

**2-(1,3-Бензокса(тиа)зол-2-иламино)-6-метил-4-фенил-1,4-дигидро-5-бензоилпиримидин 12a,b.** Смесь 5 ммоль гуанидина **1**, 5 ммоль бензоилацетона и 5.5 ммоль арилальдегида **3** в 5 мл диоксана кипятят 5 ч, выпавший осадок фильтруют, кристаллизуют из смеси диоксан–ДМФА.

**N-5-Арил-2-(1,3-бензокса(тиа)зол-2-иламино)-6-метил-4-арил-1,4-дигидро-5-пирими-динкарбоксамиды 17a,b** получают аналогично соединениям **7, 8**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. S. Atwal, B. C. O'Reilly, J. Z. Gougoutas, M. F. Malley, *Heterocycles*, **26**, 1189 (1987).
2. А. Д. Шуталев, В. А. Кукса, *XTC*, **97** (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 86 (1995)].
3. R. V. A. Ortu, M. Greef, *Synthesis*, 1471 (2003).
4. В. В. Липсон, С. М. Десенко, М. Г. Широбокова, В. В. Бородина, *XTC*, 1383 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1213 (2003)].
5. E. A. Muravyova, V. A. Chebanov, S. M. Desenko, L. M. Afanasiadi, V. I. Musatov, in *Abstr. Intern. Conf. "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" (Kharkiv, Ukraine, 30.09–03.10.2003)*, Kharkiv, 2003, p. 108.
6. О. В. Федорова, М. С. Жидовинова, Г. Л. Русинов, И. Г. Овчинникова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1677 (2003).
7. X. C. Шихалиев, Д. В. Крыльский, А. Ю. Потапов, М. Ю. Крысин, И. Н. Трефилова, *Изв. вузов. Химия и хим. технол.*, **47**, 149 (2004).
8. В. В. Липсон, С. М. Десенко, С. В. Шишкина, М. Г. Широбокова, О. В. Шишкин, В. Д. Орлов, *XTC*, 1194 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1213 (2003)].
9. X. C. Шихалиев, А. В. Фалалеев, Д. В. Крыльский, *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. В. Г. Карцева, Москва, IBS Press, 2003, т.1, с. 450.
10. X. C. Шихалиев, А. Ю. Потапов, Д. В. Крыльский, А. С. Соловьев, в кн. *Четвертый Всерос. симпоз. по органической химии "Органическая химия – упадок или возрождение?" (Теплоход Москва – Углич, 5–7 июля 2003 г.)*, Тез. докл., Москва, 2003, с. 198.
11. Д. В. Крыльский, X. C. Шихалиев, А. С. Соловьев, в кн. *Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений*, под ред. А. П. Кривенько, Саратов, 2000, с. 136.

Воронежский государственный университет,  
Воронеж 394006, Россия  
e-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Поступило 15.07.2004  
После доработки 26.02.2006