

На правах рукописи



ПОТАПОВ АНДРЕЙ ЮРЬЕВИЧ

**АМИДИНЫ И ИХ СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ В
НОВЫХ КАСКАДНЫХ РЕАКЦИЯХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Воронеж - 2014

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВПО «ВГУ»)

Научный консультант: доктор химических наук, профессор **Шихалиев Хидмет Сафарович**

Алексеев Валерий Владимирович, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Военная медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, заведующий кафедрой химии

Москаленко Анна Иосифовна, доктор химических наук, профессор ФГБОУ ВПО «Липецкий государственный педагогический университет», профессор кафедры биологии, химии и экологии

Ракитин Олег Алексеевич, доктор химических наук, профессор, «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», заведующий лабораторией полисераазотистых гетероциклов № 31

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»

Защита состоится 18 июня 2014г. в 14.00 часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.038.19 при Воронежском государственном университете по адресу: г Воронеж, Университетская пл., 1, ауд. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Воронежского государственного университета.

Автореферат разослан «__» мая 2014г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



Столповская Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Каскадные процессы являются одной из эффективнейших методологий органического синтеза, позволяющей усложнять структуру целевой молекулы посредством комбинации серии последовательных органических реакций в одной синтетической операции. Вследствие огромной теоретической и практической значимости гетероциклических соединений (большинство природных, полусинтетических и синтетических соединений, проявляющих биологическую активность; компоненты наноматериалов различного целевого назначения; ингибиторы коррозии металлов и пр.) каскадные, в том числе мультикомпонентные методы их синтеза рассматриваются как наиболее перспективные.

С точки зрения химического строения практически все исследуемые и внедренные в клиническую практику лекарственные средства, являющиеся ингибиторами протеинкиназ представляют собой азотсодержащие гетероциклические соединения, причем, в основном – конденсированные полиазагетероциклы (азоло- и пиридопиримидины) различной степени гидрированности. Анализ научной и патентной литературы показывает, что основные синтетические подходы к данным структурам включают многостадийные процессы, причем трудности возникают и в выборе и синтезе исходных реагентов для гетероциклизации. В этом плане перспективны амидины и их циклические аналоги, выступающие в роли N,N'-бинуклеофилов, и характеризующиеся высокой реакционной способностью. К ним относятся: алкил-, арил- и гетарилгуанидины, 3-амино-1,2,4-триазолы, 3-аминопиразолы, 2-аминобензимидазолы.

В последние годы большое распространение получила технология высокопроизводительного скрининга, позволяющая *in vitro* одновременно протестировать тысячи соединений на различные виды биоактивности. Важнейшей проблемой, которую необходимо решить для ее реализации, является разработка высокоселективных, безотходных, простых методов синтеза комбинаторных библиотек органических соединений. Основные направления решения данных задач включают не только модернизацию синтетических процедур посредством внедрения методологий мультикомпонентных и тандемных процессов, но так же разработку методов дальнейшей функционализации полученных веществ.

Настоящая работа является частью плановых научных исследований, проводимых на кафедре органической химии Воронежского государственного университета в рамках реализации ФЦП Минобрнауки РФ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012годы» (госконтракт № 16.512.11.2205), «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, (госконтракты №№ 14.740.11.0368, 14.В37.21.2038); государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2014-2016 годы, проект № 1546.

Цель работы. Поиск новых каскадных методов синтеза азагетероциклов на основе амидинов и их структурных аналогов: монозамещенных гуанидинов, аминоазолов, бензимидазотриазинаминов, а также исследование строения, возможностей дальнейшей функционализации и аспектов практического применения новых синтезированных соединений.

Для достижения поставленной цели требовалось решение следующих задач:

- разработка перспективных трехкомпонентных методов гетероциклизации на основе соединений содержащих в своей структуре амидиновый фрагмент;
- исследование строения и реакционной способности полученных веществ;
- разработка стратегий модификации синтезированных соединений;
- изучение перспектив практического применения полученных веществ.

Научная новизна. Изучены и систематизированы новые каскадные реакции для амидинов и их структурных аналогов.

Впервые установлено, что трехкомпонентная гетероциклизация амидинов, ортоэфиров и метиленактивных соединений (линейных β -дикетонов, кетоэфиров, ацетоацетамидов) возможна при соблюдении определенной последовательности ввода реагентов. Показано, что данный синтетический приём применим для ряда монозамещенных гуанидинов и аминоказолов.

Найдено, что каскадная реакция гетарилгуанидинов, ортоэфиров и циклогександионов позволяет в одну стадию синтезировать новые гетариламино-7,8-дигидрохиназолы.

Применительно к гетарилгуанидинам, детально изучена трехкомпонентная конденсация с участием различных метиленактивных соединений (1,3-циклогександионов, ацетоацетанилидов, 2,4-дигидроксихинолина и бензоилацетона), приводящая к образованию новых замещенных 1,4-дигидропиримидинов и 1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолинонов. При применении циклических кетонов, в качестве монокарбонильных соединений, синтезированы спироконденсированные 1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолиноновые системы.

Установлена возможность построения гексагидротриазинового цикла каскадной реакцией монозамещенных гуанидинов с формалином и первичными аминами. На основе этой реакции, впервые проведено аннелирование триазинового цикла к 1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазинового.

Циклизацией триазол-3-иламинов и пиразол-3-иламинов с диметилацеталем диметилформамида и 1,3-циклогександионами получены ранее неизвестные 8,9-дигидро[1,2,4]азоло[1,5-а]хиназолин-6(7H)-оны.

Найдено, что трехкомпонентное взаимодействие аминоказолов, ортоэфиров и метиленактивных соединений как каскадный процесс требует определенной последовательности ввода реагентов.

На примере аминоказолов изучена каскадная реакция гетероциклизации с ортомуравьиным эфиром и метиленактивными нитрилами (этилцианоацетатом, малондинитрилом и бензимидазолилацетонитрилом), приводящая к 7-аминопиразоло[1,5-а]пиримидинам, представляющим собой перспективные субстраты для построения новых гетероциклических систем.

Показано, что трехкомпонентная конденсация гетарилгуанидинов, арилальдегидов и метиленактивных соединений применима для бензимидазол-2-иламина и триазол-3-иламинов и создает возможность синтеза новых конденсированных дигидропиримидинов.

Показана и реализована возможность функционализации продуктов каскадных процессов, на базе которых разработаны:

- аннелирование пиридинового цикла к 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинами и построение новой гетероциклической тетрагидроиндоло[2,3-а]пиримидо[5,4-g]хинолизиновой системы;
- синтез пиримидинил-5-илпиримидинонов и пиримидин-5-илпиразолонов на основе 2-R-4-метил-5-ацетилпиримидинов;

- аннелирование пиридинового цикла к 2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксопириимидинам;
- аннелирование пиридинового и diaзепинового цикла к 6-карбоэтокси-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пириимидинами и 5-метил-6-карбоэтокси-7-арил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пириимидинам;
- построение пириимидинового и пиразольного циклов на основе новой ANRORC-перегруппировки, в ряду 6-(E-2-диметиламиновинил)-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пириимидинов.

При щелочном гидролизе 2-R-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-a]пириимидинов и 3-карбоэтокси-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-a]пириимидинов обнаружена нуклеофильная перегруппировка, протекающая по типу ANRORC, приводящая к 7-гидрокси-6-ацетил-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пириимидинам и 3-ацетил-4-гидроксибенз[4,5]имидазо[1,2-a]пириимидину.

Практическая значимость работы. Разработан ряд новых трехкомпонентных способов получения 5-ацетил- и 5-карбоалкоксопириимидинов, 5-ацетил- и 5-карбоалкоксоаминопириимидинов, амино-4,6,7,8-тетрагидро-1H-хиназолинонов, амино-7,8-дигидро-6H-хиназолинонов, 1,3,5-гексагидротриазинон, 6-арил-2,3,4,6-тетрагидро-1H-[1,3,5]триазино[1',2':3,4][1,3,5]триазино[1,2-a]бензимидазолов, 4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пириимидинов, 8,9-дигидроазоло[1,5-a]хиназолинов, 1,2,3,4-тетрагидробенз[4,5]имидазо[2,1-b]хиназолинов, [1,2,4]азоло[1,5-a]пириимидинов, пириидо[1,2-a]бензимидазолов, 1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пириимидинов, пиридо[4,3-a]пириимидин-5(6H)-онон, 1,2,3,4-тетрагидро[1,3,5]триазино[1,2-a]бензимидазолов, дигидропиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пириимидин-6-онон.

В ходе дальнейшей функционализации полученных веществ разработан подход к синтезу новых би-, три- и тетрациклических гетероциклических систем: 5,6-дигидропиридо[4,3-d]пириимидин-5-онон, 8,13,13b,14-тетрагидроиндоло[2,3-a]пириимидо[5,4-g]хинолизин-5(7H)-онон, 6-(4-метилпириимидин-5-ил)-3H-пириимидин-4-онон, 3-(4-метилпириимидин-5-ил)-1-1H-пиразол-5-онон, 8H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пириимидо[5,4-d][1.2]дiazепинон, пиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пириимидинон, пиразол-2H(1H)-3(5)-ил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пириимидинон, пиразоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пириимидинон, 6-(пириимидин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пириимидинон, пиридо[3',4':5,6]пириимидо[1,2-a]бензимидазол-4(3H)-онон.

На основе первичного биологического скрининга выявлены вещества, обладающие высокой ингибирующей активностью в отношении серин-треониновых и тирозиновых киназ. Впервые обнаружено ингибирующее действие одних и тех же соединений в отношении нескольких протеинкиназ.

Найдены эффективные стимуляторы роста растений не подавляющие всхожесть семян.

Предложены экстрагенты для выделения ионов церия (IV) из сернокислых растворов.

Положения, выносимые на защиту:

- закономерности протекания каскадных (трехкомпонентных) реакций гетероциклизации амидинов и родственных им соединений с альдегидами (ортоэфирами) и линейными или циклическими метиленактивными соединениями;
- метод построения тетрагидротриазинового цикла на основе трехкомпонентной реакции гуанидинов с формалином и первичными аминами;

-способы трансформации полученных продуктов трехкомпонентных циклизаций в новые разнообразно построенные азагетероциклические системы;
 -перспективы практического применения полученных новых гетероциклических веществ.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы докладывались на 2-й Всероссийской научно-методической конференции «Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Фармообразование-2005» (Воронеж, 2005); Материалах Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006); Всероссийской конференции по проблемам математики, информатики, физики и химии (Москва, 2010); Материалах Всероссийской научной конференции (с международным участием). Успехи синтеза и комплексообразования (Москва, 2011), Материалах 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармообразование - 2010». Пути и формы совершенствования фармацевтического образования, (Воронеж, 2010); 3 Международной телеконференции. Фундаментальные науки и практика – (Томск, 2010); Всероссийской научной конференции (с международным участием). Успехи синтеза и комплексообразования, - (Москва 2011) Научно-практической конференции Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения (Украина 2011), Международной молодежной конференции Катализ в органическом синтезе (Новочеркасск, 2012); Всерос. науч. конф. (с междунар. участием). Успехи синтеза и комплексообразования,- (Москва 2012); Шестьдесят шестой Всероссийской научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием – (Ярославль, 2013); Конференции Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения: материалы конференции – (Киев, 2013).

По теме диссертации опубликовано 59 работ: 31 статья (из них 29 входит в перечень ВАК), 1 монография, 3 патента, 24 тезисов докладов.

Личный вклад автора. Вклад автора состоит в определении цели исследования, теоретическом обосновании задач, планировании и личном участии в экспериментах, формулировке выводов и подготовке материалов к защите.

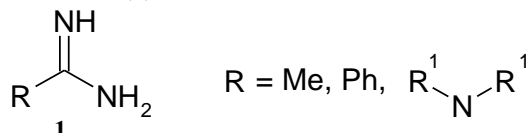
Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящей работе изучены каскадные, в том числе трехкомпонентные реакции с участием амидинов, гуанидинов и родственных им соединений содержащих амидиновый фрагмент в своем составе. Для синтеза большинства из этих веществ использовались описанные в литературе методики, остальные являются коммерчески доступными препаратами.

1. Каскадные реакции на основе амидинов. Модификация полученных продуктов

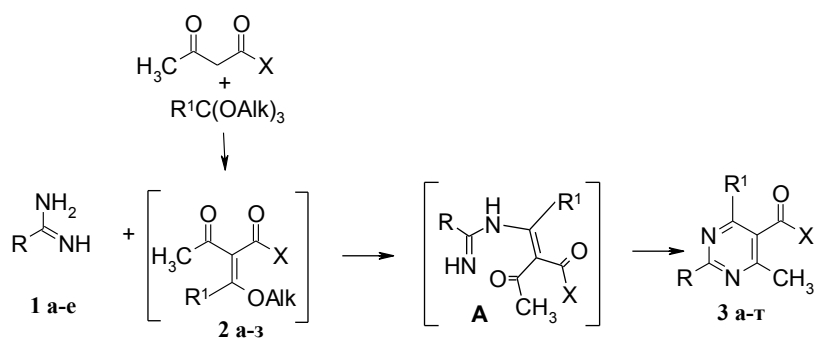
К настоящему времени в литературе накоплено значительное количество экспериментальных данных о реакциях двухкомпонентной конденсации амидинов и их производных, приводящих к разнообразным гетероциклическим структурам. Однако, работы по изучению каскадных многокомпонентных реакций на их основе весьма малочисленны и в основном относятся к их оксо- и тиоаналогам (производные мочевины и тиомочевины). Очевидно, что амидины будут многовариантно вести себя в трехкомпонентных реакциях. Несомненно, так же, что синтезированные на их основе гетероциклы будут представлять интерес в практическом плане, как потенциально биологически-активные вещества. В данном разделе исследованы ацетамидин, бензамидин и различные N,N-циклодизамещенные N-карбоксамидины.



1.1 Трехкомпонентная реакция амидинов, ортоэфиров и β-дикарбонильных соединений

Попытка осуществить конденсацию ортоэфиров, β-дикарбонильных соединений линейного строения (ацетилацетон, ацетоуксусные эфиры) и амидинов в трехкомпонентном варианте оказалась неуспешной. Найдено, что вместо желаемых продуктов трехкомпонентной конденсации, образуются пиримидины и дигидропиримидоны, являющиеся продуктами двухкомпонентной циклизации амидинов с ацетилацетоном или ацетоуксусным эфиром. Однако, при соблюдении определенной последовательности введения реагентов, удалось получить желаемые продукты конденсации с удовлетворительными выходами. На первом этапе кипятили смесь ортоэфира и дикарбонильного соединения с одновременной отгонкой спирта, образующегося в результате реакции, и лишь затем к образовавшемуся алкоксиалкилиденпроизводному **2 а-з** добавляли амидин **1 а-е**.

Предполагается, что образующееся на первом этапе каскадной реакции алкоксиалкилиденпроизводное **2** реагирует с амидином с отщеплением молекулы спирта и превращается в енаминон **A**, который внутримолекулярно циклизуется в конечный продукт. Применение данной методологии позволило синтезировать ряд 5-ацетил- и 5-карбоалкокси-2-R-пиримидинов **3 а-р**, при этом необходимость выделения и очистки алкоксиалкилиденовых производных β-дикарбонильных соединений отпадает.



1 а R=Me; **б** R=Ph; **в** R=пиперидин-1-ил; **г** R=пирролидин-1-ил; **д** R=морфолин-4-ил; **е** R=1-метилпиперазин-4-ил.

2 а $R^1=H$, $X=Me$, $Alk=Et$; **б** $R^1=Me$, $X=Me$, $Alk=Et$; **в** $R^1=H$, $X=OMe$, $Alk=Me$; **г** $R^1=H$, $X=OEt$, $Alk=Et$; **д** $R^1=Me$, $X=OMe$, $Alk=Me$; **е** $R^1=Me$, $X=OEt$, $Alk=Et$, **ж** $R^1=H$, $X=PhNH$, $Alk=Et$, **з** $R^1=Me$, $X=4-MeOC_6H_4NH$, $Alk=Et$

3 а $R=Me$, $R^1=H$, $X=Me$; **б** $R=Ph$, $R^1=H$, $X=Me$; **в** $R=$ пиперидин-1-ил, $R^1=H$, $X=Me$; **г** $R=$ пирролидин-1-ил, $R^1=H$, $X=Me$; **д** $R=$ морфолин-4-ил, $R^1=H$, $X=Me$; **е** $R=$ 1-метилпиперазин-4-ил, $R^1=H$, $X=Me$; **ж** $R=Me$, $R^1=H$, $X=OMe$; **з** $R=Ph$, $R^1=H$, $X=OMe$; **и** $R=$ пиперидин-1-ил, $R^1=H$, $X=OEt$; **к** $R=$ морфолин-4-ил, $R^1=H$, $X=OEt$; **л** $R=$ пирролидин-1-ил, $R^1=Me$, $X=Me$; **м** $R=$ морфолин-4-ил, $R^1=Me$, $X=Me$; **н** $R=$ морфолин-4-ил, $R^1=Me$, $X=OMe$; **о** $R=$ 1-метилпиперазин-4-ил, $R^1=H$, $X=OEt$; **п** $R=$ 1-метилпиперазин-4-ил, $R^1=Me$, $X=OEt$, **р** $R=$ пирролидин-1-ил, $R^1=H$, $X=OEt$, **с** Ph , $R^1=H$, $X=PhNH$, **т** $R=$ морфолин-4-ил, $R^1=Me$, $X=4-MeOC_6H_4NH$

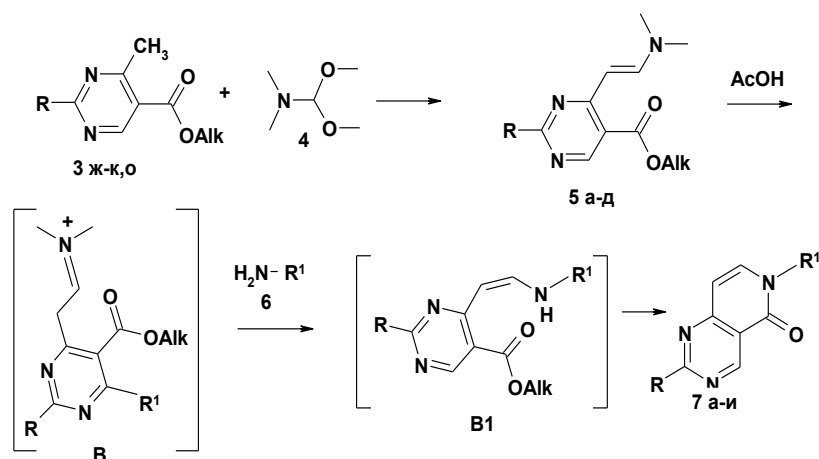
В эту реакцию удалось ввести ацетоацетанилиды, в результате были получены 4-метил-N-арил-2-R-пиримидин-5-карбоксамидины **3 с,т**. Следует отметить, что наибольшие выходы наблюдались при использовании в качестве дикарбонильных соединений - ацетоацетанилидов. Этот факт можно объяснить низкой реакционной способностью амидного карбонила и малой вероятностью протекания бинарной реакции циклизации с амидинами.

В спектрах ЯМР 1H 2-R-5-ацетилпиримидинов **3 а-е,м**, 2-R-5-карбоалкоксопиримидинов **3 ж-л,н-р**, 2-R-пиримидин-5-илкарбоксамидов **3 с,т** присутствуют характерные синглетные сигналы пиримидиновых протонов при ~8,7 м.д., а так же синглеты метильных протонов при 2.52-2.58 м.д., что позволяет предположить достаточно высокую C-H активность метильных групп в реакциях с электрофильными агентами. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **3 о** характеризуется наличием сигнала карбоксильного атома углерода при 164.74 м.д. и сигнала C(2) углеродного атома пиримидинового цикла при 169.35 м.д.

1.1.1 Аннелирование пиридинового цикла к 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинам

В целях дальнейшей функционализации полученных 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинов **3**, была изучена реакционная способность метильной группы в четвертом положении пиримидинового цикла. Как оказалось, длительное кипячение эквимольной смеси пиримидинов **3 ж-к,о** с диметилацеталем диметилформамида **4** в среде диметилформамида, приводит к образованию 4-[E-2-диметиламино-1-винил]-5-карбоэтоксопиримидинов **5 а-д**, которые были выделены с выходами 21-40%. Из литературных источников известно, что наличие сложноэфирной группы в *орто*-положении к 2-диметиламинovinильной группировке создает возможность аннелирования пиридинового цикла реакцией с первичными аминами. Нами была исследована возможность введения в эту реакцию соединений **5 а-д**.

В ЯМР 1H спектрах соединений **5 а-д** присутствуют сигналы двух винильных протонов в виде двух дублетов ($\delta \sim 5,1$ и $\delta \sim 8,0$ м.д.), константа спи-спинового взаимодействия которых равна 10 Гц, что свидетельствует в пользу транс-изомерной конфигурации.



5 a R=Me, Alk=Me; **б** R= Ph, Alk=Me; **в** R=пиперидин-1-ил, Alk=Et; **г** R=морфолин-4-ил, Alk=Et; **д** R=1-метилпиперазин-4-ил, Alk=Me

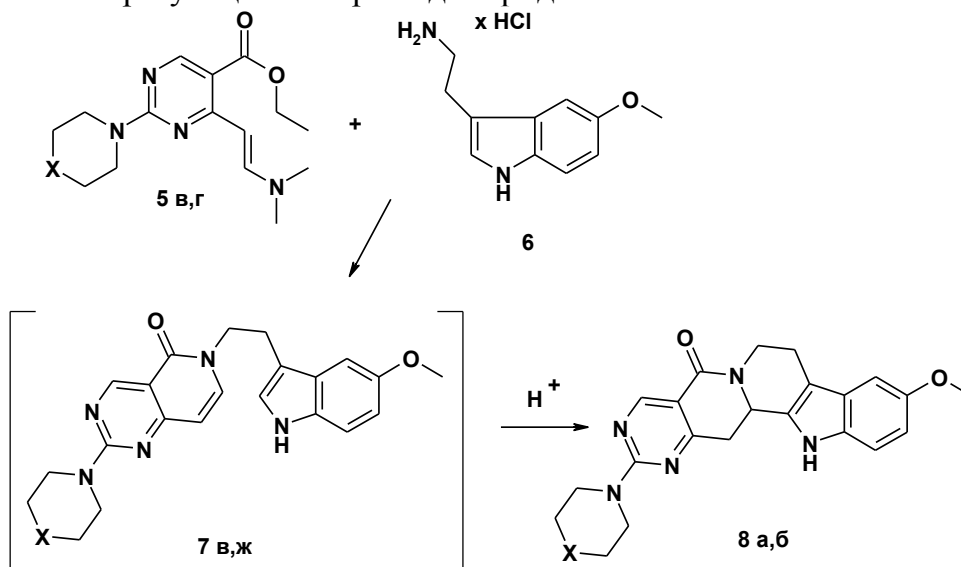
7 a R=Me, R¹=PhCH₂CH₂; **б** R= Ph, R¹=PhCH₂; **в** R= пиперидин-1-ил, R¹=5-МеО-индол-3-ил-CH₂CH₂; **г** R=морфолин-4-ил, R¹=Ph; **д** R=морфолин-4-ил, R¹=PhCONH; **е** R=пиперидин-1-ил, R¹=2-CH₃O-C₆H₄CH₂; **ж** R=морфолин-4-ил, R¹=5-МеО-индол-3-ил-CH₂CH₂; **з** R=1-метилпиперазин-4-ил, R¹= *п*-C₅H₉; **и** R= пиперидин-1-ил, R¹=Ph

Поскольку выделение индивидуальных 4-[2-диметиламино-1-винил]-5-карбоэтоксипиримидинов **5 а-д**, в виду их высокой растворимости, весьма затруднительно, реализована возможность введения их в реакцию с аминами **6** без выделения. При этом суммарный выход конечных 2-R-6-R¹-5,6-дигидропиридо[4,3-d]пиридин-5-онов **7** составил 21-68%. Как оказалось, в данную реакцию вступают как ароматические, так и алифатические амины, гидразиды кислот, а добавление уксусной кислоты значительно сокращает время реакции. Наиболее вероятно предположить, что в ходе этой каскадной реакции енамин **5** протонируется по β-положению винильной группы с образованием иммониевой соли **B**, которая реагирует с аминами, отщепляя диметиламин и превращается в промежуточный енамин **B1**, внутримолекулярная циклизация которого приводит к образованию пиридинового цикла. Аномально низкий выход соединения **7 а** (21%) может быть объяснен наличием метильной группы во втором положении пиридинового цикла, обладающей значительной СН-кислотностью.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **7 а-и** присутствуют сигналы двух пиридиновых протонов в виде двух дублетов (δ ~6.2 и δ ~7.6 м.д.). Спектр ЯМР ¹³C, снятый для пиридопиридинона **7 г** характеризуется наличием сигнала амидного карбонильного атома углерода при 160.32 м.д, а наиболее слабopольный химический сдвиг (161.52 м.д.) принадлежит атому углерода во втором положении пиридинового цикла.

Продолжая исследования реакционной способности 4-[2-диметиламино-1-винил]-5-карбоэтоксипиримидинов **5 в,г**, нами неожиданно обнаружено, что при взаимодействии последних с гидрохлоридом 5-метокситриптамина при кипячении в диметилформамиде, вместо ожидаемых пиридопиридинонов **7 в,ж** в результате каскадной реакции образуются производные новой гетероциклической системы - конденсированные пентациклические 10-метокси-2-R-8,13,13b,14-тетрагидроиндоло[2,3-а]пиридо[5,4-г]хинолизин-5(7H)-оны **8 а,б**. Поскольку, при введении в эту реакцию триптамина в виде оснований образуются только пиридопиридиноны **7 в, ж**, совершенно очевидно, что дальнейшая циклизация проходит через катализируемое хлороводородом внутримолекулярное

присоединение индольного фрагмента по двойной связи пиридинового цикла в первоначально образующихся пиримидопиридинонах **7в-ж**.



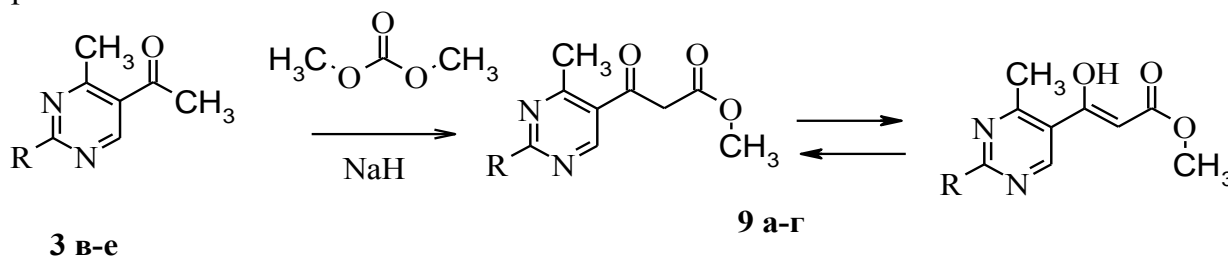
5 в, 8 а X = CH₂; **5 г, 8 б** X = O.

В ЯМР ¹H спектрах соединений **8 а,б** отсутствуют характерные дублетные сигналы двух пиридиновых протонов, а содержатся мультиплеты СН- и СН₂-групп (δ 2,7-2,9, 3,5 и 4,9-5,1 м.д.) тетрагидрохинолизинового цикла. В спектрах ¹H-¹H NOESY имеются интенсивные корреляционные пики протонов СН- и СН₂-групп хинолизинового цикла.

1.1.2 Функционализация 4-метил-5-ацетилпиримидинов по ацетильной группе

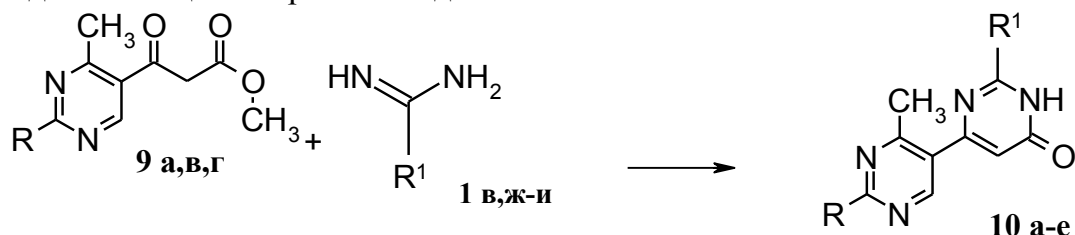
Широко распространенная и изученная конденсация Кляйзена, в которой принимают участие карбонильная и активированная метильная группы, не теряет своей актуальности в современном органическом синтезе. Нами впервые показано, что подобная конденсация может быть распространена и на гетероциклические кетоны, такие как 4-метил-5-ацетилпиримидины **3 а-е**. Найдено, что последние вступают в конденсацию с диметилкарбонатом, образуя метиловые эфиры 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксoproпионовых кислот **9 а-г**. Оптимальными условиями проведения реакции является энергичное перемешивание смеси компонентов и двукратного количества гидроксида натрия в сухом толуоле при температуре 40-60°C.

ЯМР ¹H спектры соединений **9 а-г**, снятые в ДМСО-d₆, содержат сигналы СН₂ групп кетонной формы при 3,9 м.д. Доля сигналов протонов СН-группы при 5,3 м.д. и ОН-группы при 12,5 м.д., относящихся к енольной таутомерной форме, не превышает 3%.



9 а R=пиперидин-1-ил; **б** R=пирролидин-1-ил; **в** R=морфолин-4-ил; **г** R=1-метилпиперазин-4-ил

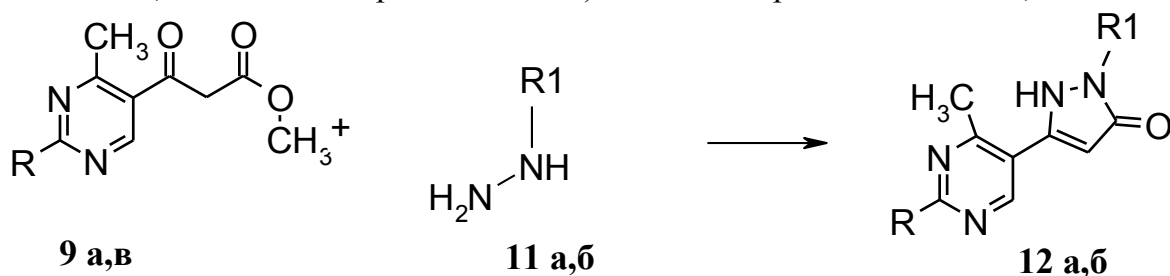
Наличие у пиримидинов **9 а-г** 1,3-кетозэфирной группировки, делает возможным рассматривать их как перспективные реагенты для конструирования второй линейно связанной пиримидиновой системы. Установлено, что при взаимодействии эфиров **9 а,в,г** с амидином **1 в** и гуанидинами **1 ж-и** в кипящем диметилформаиде, образуются 2-R¹-6-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-3Н-пиримидин-4-оны **10 а-е**. В ЯМР ¹Н спектрах веществ **10 а-е** отсутствуют сигналы протонов метиленовых и метокси групп кетозэфирного фрагмента, а наблюдаются уширенные сигналы NH-протонов при ~ 11 м.д. и синглеты СН-протонов пиримидинового цикла при ~5.8 м.д.



1 ж R¹=PhNH, **з** R¹=4-F-C₆H₄NH, **и** R¹=PhCH₂CH₂NH

10 а R=пиперидин-1-ил, R¹=4-F-C₆H₄NH; **10 б** R=морфолин-4-ил, R¹=пиперидин-1-ил; **10 в** R=морфолин-4-ил, R¹=PhNH; **10 г** R=пиперидин-1-ил, R¹=PhCH₂CH₂NH; **10 д** R=1-метилпиперазин-4-ил, R¹=пиперидин-1-ил; **10 е** R=морфолин-4-ил, R¹=4-F-C₆H₄NH

Известно, что одним из классических подходов к синтезу пиразолов является взаимодействие β-дикарбонильных соединений с производными гидразина. Нами найдено, что кетозэфиры **9 а,в** также легко и гладко при взаимодействии с гидразином **11 а** и фенилгидразином **11 б** образуют неизвестные ранее линейно связанные 3-(2-R-4-метилпиримидин-5-ил)-1-R¹-1Н-пиразол-5-оны **12 а,б**.

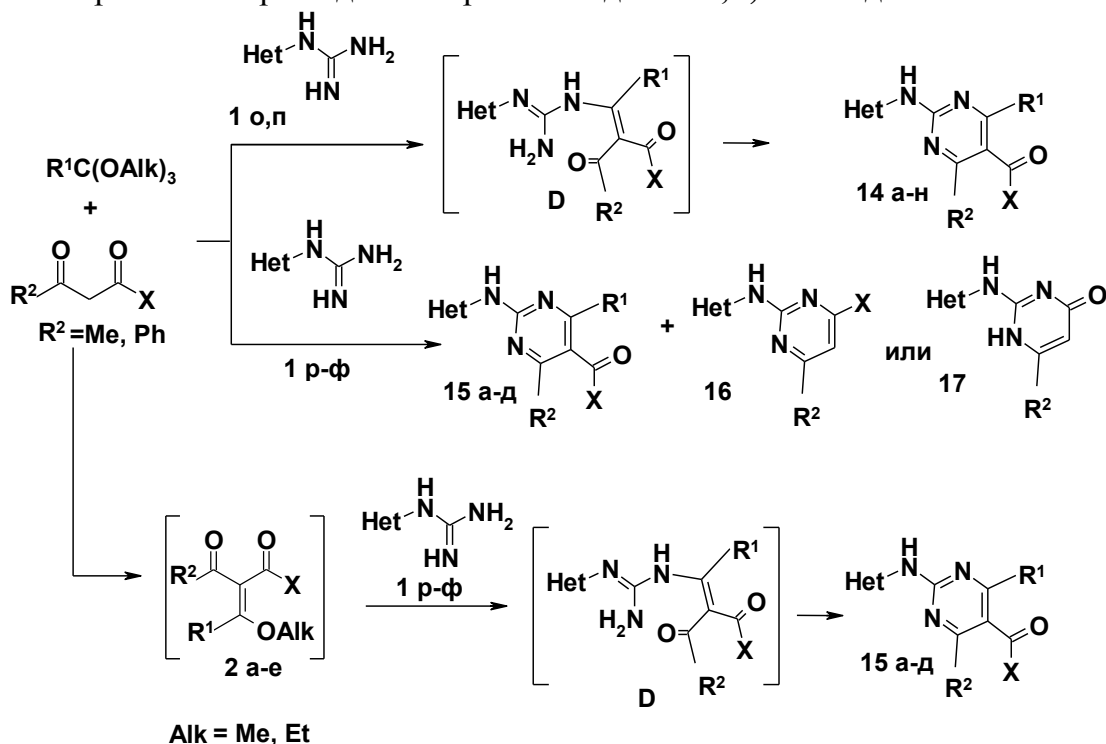


11 а, 12 а R¹=H, R=пиперидин-1-ил, **11 б, 12 б** R¹=Ph, R=морфолин-4-ил

В спектрах ЯМР ¹Н пириимидин-5-илпиразолов **12 а,б** вместо набора сигналов протонов кетозэфирной группы наблюдаются сигналы СН-протонов (при 5.45 м.д. **12 а** и 5.73 м.д. **12 б**) и широкие сигналы NH-групп пиразолонового цикла (при ~10.7 м.д. и 11.3 м.д.), для **12 а** и **12 б** соответственно. В спектрах ЯМР ¹³С соединений **12 а, б** наиболее слабopольный химический сдвиг (164 м.д.) принадлежит С-2 углеродному атому пиримидинового цикла, а карбонильному атому углерода пиразол-3-онового цикла соответствует сигнал при 160.00 м.д., что свидетельствует в пользу пиразолоновой, а не пиразолольной таутомерной формы.

2 Каскадные реакции на основе монозамещенных гуанидинов. Модификация полученных продуктов

Распространяя данную реакцию на гетарилгуанидины нами установлено, что бензоксазол- и бензтиазол-гуанидины **1 о,п** вступают в трехкомпонентное взаимодействие с ортоэфирами и β -дикарбонильными соединениями линейного строения (ацетилацетон, ацетоацетанилиды, ацетоуксусные и бензоилуксусные эфиры), что позволяет в одну стадию получить 5-ацетил- и 5-карбоэтоксизамещенные 4- R^1 -6- R^2 -2-гетариламинпиримидины **14 а-л**, а также 4- R^1 -6- R^2 -2-гетариламинпиримидин-5-карбоксамиды **14 м,н**, с выходом 45-65%.



1 о, 14 а,в,д,ж,и,л,м Het=бензоксазол-2-ил; **1 п, 14 б,г,е,з,к,н** Het=бензтиазол-2-ил; **1 р, 15 а** Het=4-метилхиназол-2-ил; **1 с, 15 б** Het=4-фенилхиназол-2-ил; **1 т, 15 в** 4-фенил-6-хлорхиназол-2-ил; **1 у, 15 г** Het=4,6-диметилхиназол-2-ил; **1 ф, 15 д** Het=4-метил-6-метоксихиназол-2-ил

14 а $R^1=H$, $X=Me$, $R^2=Me$; **14 б** $R^1=H$, $X=Me$, $R^2=Me$; **14 в** $R^1=Me$, $X=Me$, $R^2=Me$; **14 г** $R^1=Me$, $X=Me$, $R^2=Me$; **14 д** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Me$; **14 е** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Me$; **14 ж** $R^1=Me$, $X=OMe$, $R^2=Me$; **14 з** $R^1=Me$, $X=OMe$, $R^2=Me$; **14 и** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Ph$; **14 к** $R^1=Me$, $X=OEt$, $R^2=Ph$; **14 л** $R^1=Me$, $X=OEt$, $R^2=Ph$; **14 м** $R^1=Me$, $X=4-MeC_6H_4NH$, $R^2=H$; **14 н** $R^1=Me$, $X=2-MeC_6H_4NH$, $R^2=Me$

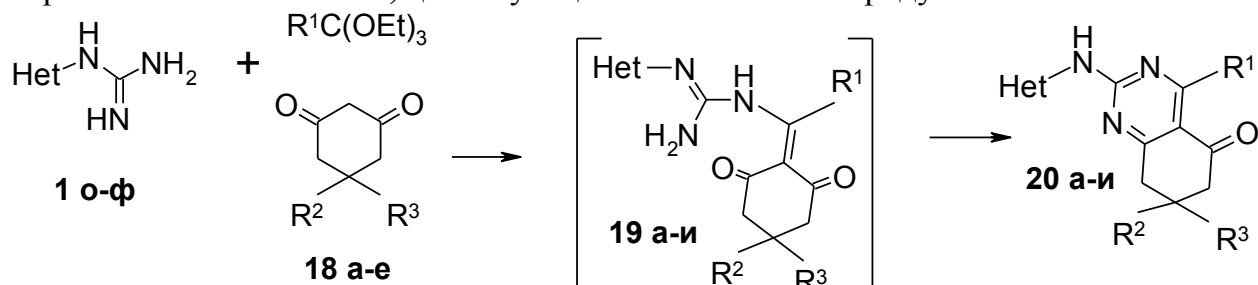
15 а $R^1=H$, $X=Me$, $R^2=Me$; **15 б** $R^1=Me$, $X=Me$, $R^2=Me$; **15 в** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Me$; **15 г** $R^1=Me$, $X=OMe$, $R^2=Me$; **15 д** $R^1=H$, $X=OEt$, $R^2=Ph$

Предполагаемая схема данной каскадной реакции также включает в себя образование этоксиметиленового производного **2**, дающего с гуанидином энгуанидин **Д**, циклизующийся в конечный продукт с отщеплением молекулы воды.

Хиназол-2-илгуанидины **1 р-ф**, в этих условиях, наряду с продуктами трехкомпонентной конденсации **15 а-д**, образуют значительное количество ранее известных 2-(хиназол-2-иламино)диметилпиримидинов **16** или 2-(хиназол-2-иламино)метилпиримидинов **17**. Тем не менее, применив последовательный трехкомпонентный подход (аналогично синтезу соединений **3, 13**), удалось с хорошими выходами получить 5-ацетил и 5-карбоалкоксизамещенные производные 4- R^1 -6- R^2 -2-(хиназол-2-ил)аминпиримидинов **15 а-д** в индивидуальном виде.

При переходе к циклогександионам (димедон **18 а**, 1,3-циклогександион **18 б** и его 5-метил(арил)замещенные производные **18 в-д**), для которых стерически

затруднено образование бинарных продуктов с гуанидинами, установлено, что бензокса(тия)зол-2-илгуанидины **1 о,п** и хиназолил-2-илгуанидины **1 р-ф** вступают в трехкомпонентное взаимодействие, которое приводит к единственным продуктам реакции – 4- R^1 -7- R^2 -7- R^3 -2-гетариламино-7,8-тетрагидро-5(6H)хиназолинонам **20 а-и**. Вероятная схема процесса предполагает образование на первой стадии каскадной реакции этоксиалкилиденциклогександиона, реагирующего далее с гуанидином, с образованием енамина **19**, циклизующегося в конечный продукт.

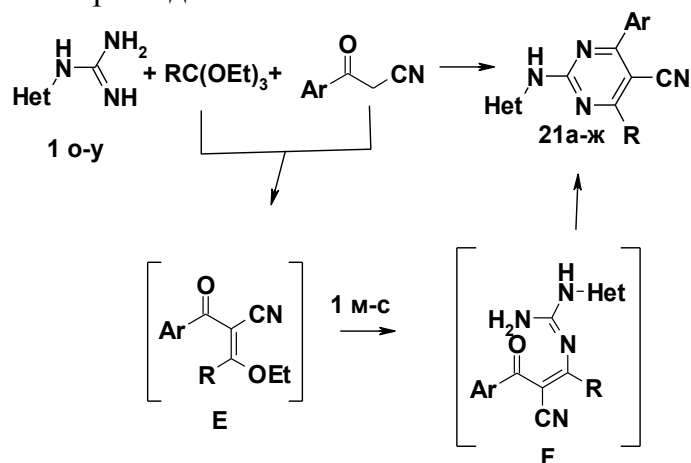


18 а $R^2=R^3=CH_3$, **б** $R^2=R^3=H$, **в** $R^2=H$, $R^3=Me$, **г** $R^2=H$, $R^3=Ph$, **д** $R^2=H$, $R^3=4-FC_6H_4$, **е** $R^2=H$, $R^3=4-MeC_6H_4$

19 а, **20 а**, $R^1=H$, $R^2=R^3=CH_3$, Het=бензоксазол-2-ил, **19 б**, **20 б**, $R^1=Me$, $R^2=R^3=CH_3$, Het=бензоксазол-2-ил, **20 в** $R^1=H$, $R^2=R^3=H$, Het=бентиазол-2-ил, **20 г** $R^1=H$, $R^2=Ph$, $R^3=H$, Het=бензоксазол-2-ил, **20 д** $R^1=H$, $R^2=R^3=Me$ Het=4-метилхиназолин-2-ил, **20 е** $R^1=H$, $R^2=R^3=Me$ Het=4-фенилхиназолин-2-ил, **20 ж** $R^1=H$, $R^2=R^3=Me$ Het=4-фенил-6-хлорхиназолин-2-ил, **20 з** $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=4-FC_6H_4$, Het=4,6-диметилхиназолин-2-ил, **20 и** $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=4-MeC_6H_4$, Het=4-метил-6-метоксихиназолин-2-ил

На примере бензоксазолилгуанидина удалось выделить промежуточные енамины **19 а,б**. Их циклизация в бензоксазол-2-иламинотетрагидрохиназолонны **20 а,б** осуществлялась при кипячения в диметилформамиде. В ЯМР 1H спектрах соединений **20 а-и** присутствуют характерные сигналы метиленовых циклогексановых фрагментов при $\sim 2,5$ и $\sim 3,0$ м.д., уширенные сигналы протонов аминогруппы при ~ 12 м.д. и сигналы протонов соответствующих гетероциклических остатков. На ЯМР 1H спектрах веществ **19 а,б**, помимо сигналов протонов бензоксазольного ядра и двух метиленовых и метильных групп димедонового фрагмента, имеются уширенные сигналы протонов аминогруппы, принадлежащие гуанидиновой группировке при ~ 9.30 м.д.

Применительно к бензоилацетонитрилам, взаимодействие с триэтилортоэфирами и гетарилгуанидинами происходит в желаемом направлении и приводит в результате еще одного варианта каскадной реакции к 4-арил-2-гетариламино-5-цианопиримидинам **21 а-ж**.

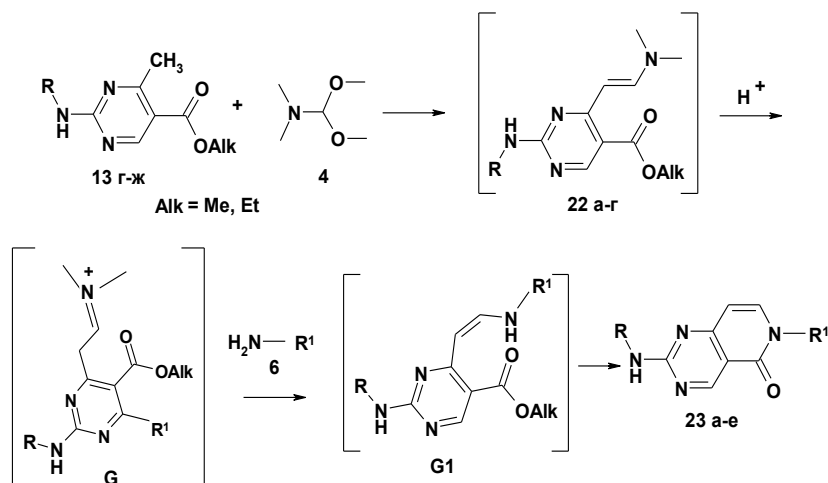


21 а Het=бензоксазол-2-ил, R=H, Ar=Ph; **б** Het=бензтиазол-2-ил, R=H, Ar=Ph; **в** Het=бензтиазол-2-ил, R=H, Ar=4-МеОС₆Н₄; **г** Het=4-метилхиназол-2-ил, R=H, Ar=4-МеОС₆Н₄; **д** Het=4-фенил-6-хлорхиназол-2-ил, R=Me, Ar=Ph; **е** Het=4,6-диметилхиназол-2-ил, R=H, Ar=4-FC₆Н₄; **ж** Het =4-фенилхиназол-2-ил, R=H, Ar=Ph

Наиболее вероятное направление реакции включает образование этоксиалкилиденпроизводного **Е**, которое при взаимодействии с гетарилгуанидинами дает энгуанидин **Г**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация интермедиата **Г** формирует пиримидиновый цикл конечных продуктов.

2.1.1 Аннелирование пиримидинового цикла к 2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидинам

2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидины **13**, в отличие от 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинов **3**, содержат в своей структуре 2-аминогруппу, являющуюся дополнительным нуклеофильным центром, что позволяет предположить усложнение их реакций с электрофильными агентами.



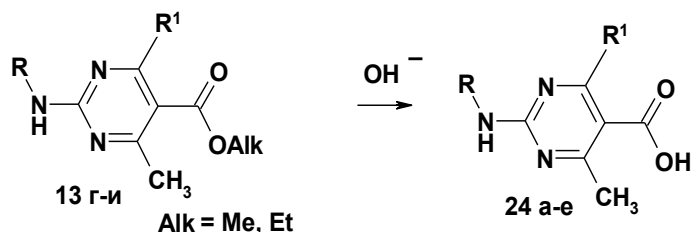
23 а R= PhCH₂CH₂, R¹=Ph; **б** R=Ph, R¹=PhCH₂CH₂; **в** R=4-PhOC₆Н₄, R¹=PhCH₂; **г** R= PhCH₂, R¹=R¹=морфолин-4-ил-CH₂CH₂; **д** R=Ph, R¹= α-Pyr; **е** R=Ph, R¹= β-Pyr

Однако, нами установлено, что 2-R-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидины **13 г-ж**, вступают в конденсацию с диметилацеталем диметилформама с преимущественным образованием 4-[2-диметиламино-1-винил]-5-карбоэтоксопиримидинов **22 а-г**. Наилучшими условиями проведения реакции оказалось длительное кипячение эквимольной смеси пиримидинов **13 г-ж** с небольшим избытком диметилацетала диметилформама. Из-за неоднородного состава реакционной смеси, что можно объяснить вовлечением аминогруппы в ход процесса, выделение в индивидуальном виде полученных енаминов оказалась затруднено. Дальнейшая их трансформация в пиримидиновый цикл, конденсацией с первичными аминами **6**, осуществлялась без их выделения. Труднорастворимые 6-R¹-2-R-аминопиридо[4,3-а]пиримидин-5(6Н)-оны **23 а-е** выделялись из реакционной массы при охлаждении. Добавление на последней стадии эквимольного количества уксусной кислоты сокращает время реакции до нескольких минут и позволяет вводить в реакцию слабо нуклеофильные гетероциклические амины, что предположительно можно объяснить протонированием диметиламинovinильной группы по β-положению, с образованием реакционноспособного иммониевого иона **Г**, который под действием амина превращается в енамин **Г1**, претерпевающий внутреннюю циклизацию в конечный продукт.

ЯМР ^1H спектры пиридо[4,3-а]пиримидин-5(6Н)-онов **23 а-е** содержат характерные сигналы протонов пиридинового цикла в виде двух дублетов с $J \sim 7$ Гц и уширенные сигналы протонов аминогрупп проявляющиеся в более слабом поле (~ 9.9 м.д.) по сравнению с N-H протонами исходных аминопиримидинов **13 г-ж**.

2.1.3 Синтез 2-аминопиримидинкарбоновых кислот

Известно, что карбоновые кислоты гетероциклического ряда способны стимулировать рост растений. В связи с этим была изучена реакция гидролиза 5-карбоалкокси-2-*R*-аминопиримидинов **13 г-и**. Попытки осуществить гидролиз в присутствии сильных минеральных кислот приводили к равновесию, даже при длительном нагревании эфиров, как в воде, так и в водной уксусной кислоте. Однако, кипячением в воде соединений **13 г-и** с двукратным избытком гидроксида натрия, были получены 4-метил-2-*R*-пиримидин-5-карбоновые кислоты **24 а-е**, которые выделялись с почти количественными выходами при подкислении реакционной массы.



24 а R=PhCH₂CH₂, R¹=H; **б** R=Ph, R¹=H; **в** R=PhCH₂, R¹=H; **г** R=4-Ph-O-C₆H₄, R¹=H; **д** R=Ph, R¹=Me; **е** R=PhCH₂, R¹=Me

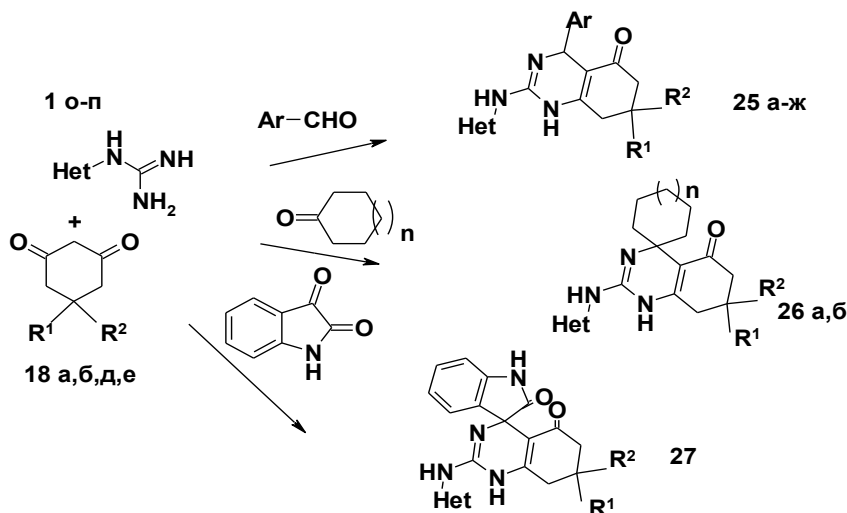
В спектрах ЯМР ^1H , пиримидин-4-илкарбоновых кислот **24 а-е**, присутствуют сильно уширенные сигналы протонов карбоксильных групп при $\sim 12,5$ м.д. и сильно уширенные сигналы при ~ 9.1 м.д., соответствующие протонам аминогрупп. Спектр ЯМР ^{13}C , соединения **24 а**, характеризуется сигналом атома углерода карбоксильной группы при 169,54 м.д.

2.2 Трехкомпонентные реакции монозамещенных гуанидинов с монокарбонильными и метиленактивными карбонильными соединениями

Применительно к монозамещенным гуанидинам осуществлено подробное исследование их в реакциях трехкомпонентной конденсации с участием альдегидов, циклических кетонов и дикарбонильных соединений: ацетил- и бензоилацетона, ацетоуксусного эфира, ацетоацетанилидов, циклогександиона-1,3 и его производных. Для алкил(арил)гуанидинов, обладающих высокой реакционной способностью по отношению к электрофильным агентам, найдено, что данное трехкомпонентное взаимодействие не приводит к желаемым результатам. Были выделены либо продукты бинарной циклизации, описанные ранее, либо получалась трудноразделяемая сложная смесь.

Для менее реакционноспособных гетарилгуанидинов **1 о,п** установлено, что реакция циклических дикетонов **18 а,б,д,е** и арилальдегидов в спирте или диоксане с выходом 40-70 % приводит к арилзамещенным 2-гетариламино-1,4,5,6,7,8-гексагидрохиназолин-5-онам **25а-ж**. Замена арилальдегидов на кетоны циклического ряда позволяет синтезировать спироконденсированные 2-гетариламиногексагидрохиназолин-5-оны **28 а,б** и **29**. В последнем случае в конденсации участвует, очевидно, более реакционноспособная β -карбонильная

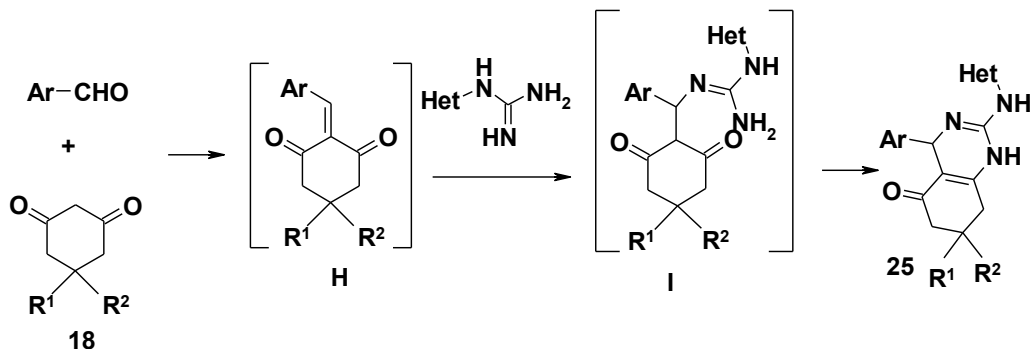
группа изатина. В спектрах ЯМР ^1H , синтезированных соединений **25 а-ж**, **26 а,б** и **27**, наблюдаются сигналы ароматических протонов в области δ 7.0 – 7.9 м.д., двух протонов NH-групп в области 9.89 - 10.02 и 10.21 - 11.35 м.д., соответственно. В спектре соединения **27**, кроме того, наблюдается синглет протона NH-группы изатинового фрагмента с δ 9.52 м.д.



25 а Het=бензоксазол-2-ил, R¹=R²=H Ar=Ph; **б** Het=бензоксазол-2-ил, R¹=R²=CH₃, Ar=4-MePh; **в** Het=бензтиазол-2-ил, R¹=H, R²=4-FC₆H₄, Ar=Ph; **г** Het=бензоксазол-2-ил, R¹=R²=CH₃, Ar=2-ClC₆H₄; **д** Het=бензтиазол-2-ил, R¹=R²=H, Ar=2-MeOC₆H₄; **е** Het=бензтиазол-2-ил, R¹=R²=CH₃, Ar=Ph; **ж** Het=бензтиазол-2-ил, R¹=H, R²=4-MeC₆H₄, Ar=Ph; **26 а** Het=бензоксазол-2-ил, R¹=R²=CH₃, n = 0, **б** Het=бензтиазол-2-ил, R¹=R²=H, n=1; **27** Het=бензтиазол-2-ил, R¹=R²=CH₃

Спектр ЯМР ^{13}C , снятый для гексагидрохиназолин-5-она **25 а**, содержит характерный сигнал карбонильного атома углерода при 193,20 м.д., атом углерода во втором положении бензоксазольного цикла резонирует при 172,09 м.д.

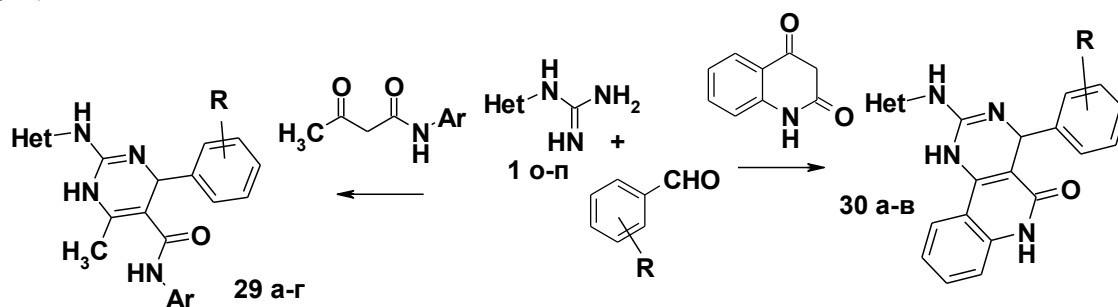
Наиболее вероятная схема этого каскадного процесса представляется следующей: взаимодействие на первой стадии циклогександиона с альдегидом дает арилиденпроизводное **H**, к которому происходит присоединение гуанидина по двойной связи с образованием интермедиата **I**. Внутримолекулярная конденсация дизамещенного гуанидина **I**, сопровождающаяся отщеплением молекулы воды, приводит к конечному продукту **25**. По аналогичному пути протекает, по-видимому, взаимодействие с изатином и другими циклическими кетонами.



Найдено, что в реакции гетарилгуанидинов, ариальдегидов и β -дикетонных линейного строения образуются только продукты взаимодействия гуанидинов с дикетонами, описанные ранее. Для бензоилацетона, имеющего менее реакционноспособную бензоильную группу, были выделены продукты

трехкомпонентной конденсации - 2-гетариламино-6-метил-4-фенил-5-бензоил-1,4-дигидропиримидины **28 а-г**. ЯМР ^1H спектры этих соединений характеризуются наличием сигналов протонов двух NH-групп при 9.98-10.2 и 10.12-10.32 м.д. соответственно, а также сигналами протонов СН-групп (δ 5,76 м.д.) в четвертом положении дигидропиримидинового цикла.

Установлено, что реакция гуанидинов **1 о,п**, β -кетозэфиров и альдегидов, как и в случае с -дикетонами линейного строения, приводит лишь к продуктам циклизации гуанидинов с ацетоуксусным эфиром. При замене β -кетозэфиров на ацетоацетамиды, были получены только продукты трехкомпонентного взаимодействия. Учитывая факт низкой реакционной способности амидного карбонила, полученным веществам приписана структура 5-арил-2-гетариламино-6-метил-4-арил-1,4-дигидропиримидин-5-карбоксамидов **29 а-г**. При переходе к 2,4-диоксохинолину, был получен еще один класс новых трициклических конденсированных азаетероциклов - 2-гетарил-4-арил-1,4-дигидропиримидо[5,6-*c*]хинолин-5(1*H*)-онов **30 а-в**.



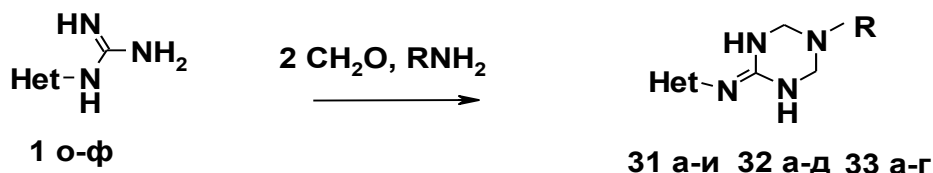
29 а, в, 30 а, в Het=бензоксазол-2-ил, **29 б, г, 30 б** Het=бензтиазол-2-ил; **29 а** R=4-MeO, Ar=4-MeC₆H₄, **б**, R = H, Ar=Ph, **в** R= 4-F, Ar=2-ClC₆H₄, **г** R=4-PhO, Ar=Ph; **30 а, б** R=H; **в** R =4-MeO

В спектрах ЯМР ^1H , синтезированных соединений **29 а-г**, наблюдаются синглетные сигналы NH-протонов карбоксамидных групп в области 9.64 и 9.57 м.д, а также двух протонов NH-групп в области 9.9 - 10.1 и 10.0 - 11.1 м.д. соответственно. Протоны атомов С(4) пиримидинового цикла в соединениях **29 а-г, 30 а-в** дают характерный сигнал в области δ 5.7 – 5.9 м.д.

Попытка распространить настоящую трехкомпонентную конденсацию 4-иетилхиназолилгуанидины **1 о-т** оказалась неуспешной. Очевидно, что метильная группа в четвертом положении хиназолинового цикла, обладающая значительной метиленовой активностью, участвует в реакции с альдегидами и приводит к образованию трудноразделимой смеси веществ.

2.3 Синтез гексагидротриазинового цикла взаимодействием монозамещенных гуанидинов с формалином и первичными аминами.

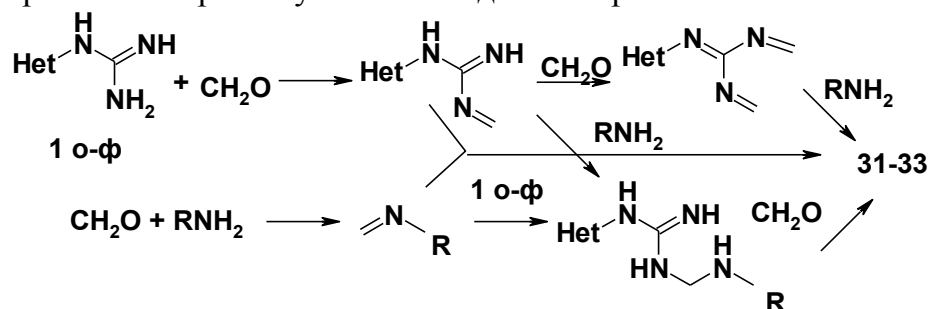
На примере гетарилгуанидинов **1 о-ф** нами впервые подробно изучена реакция аминометилирования, описанная ранее только для алкил(арил)сульфогуанидинов и нитрогуанидинов. Как оказалось, оптимальными условиями для проведения реакции является кипячение в диоксане эквимольных количеств гуанидина, амина и 2 моль формальдегида (в виде 40%-го водного раствора) в течение 0.5-4 ч. Целевые 5-R-гетарилиминогексагидро-1,3,5-триазины **31 а-и, 32 а-д, 33 а-г** образуются с выходами 40-90 %. Попытка распространить данное взаимодействие на анилины привела к образованию сложной смеси и выделить целевые продукты не удалось.



31 а-д Het=бензоксазол-2-ил, **е-и** Het=бензтиазол-2-ил; **31 а,е** R=PhCH₂CH₂; **б,ж** R=PhCH₂; **в,з** R=CH₃OCH₂CH₂; **г,и** R=CH₃O(CH₂)₃; **д** R=HOCH₂CH₂; **32 а** Het=4-метилхиназол-2-ил, R=CH₃OCH₂CH₂; **б** Het=4,6-диметилхиназол-2-ил, R=PhCH₂CH₂; **в** Het=4,7-диметилхиназол-2-ил, R=PhCH₂; **г** Het=6-этокси-4-метилхиназол-2-ил, R=CH₃OCH₂CH₂; **д** Het=6-эметокси-4-метилхиназол-2-ил, R=CH₃CH₂CH₂; **33 а** Het=4-фенилхиназол-2-ил, R=PhCH₂CH₂; **б** Het=4-фенилхиназол-2-ил, R=PhCH₂; **в** Het=6-хлор-4-фенилхиназол-2-ил, R=CH₃OCH₂CH₂; **г** Het=6-хлор-4-фенилхиназол-2-ил, R=PhCH₂CH₂

Наличие в ЯМР ¹H спектрах, полученных гексагидротриазинов, следующих характерных сигналов: синглета четырех протонов, соответствующих двум метиленовым группам с δ 4.20-4.40 м.д. и синглета двух протонов, соответствующих двум группам NH с δ 8.50-8.95 (соединения **31 а-и**) и 9.30-9.85 (соединения **32 а-д**, **33 а-г**) м.д. позволяет приписать указанным веществам структуры, в которых 1,3,5-триазиновое кольцо имеет плоскость симметрии. В спектре ЯМР ¹³C вещества **31 б** максимальный химический сдвиг принадлежит второму углеродному атому бензоксазольного цикла (165,1 м.д.), атомы углерода метиленовых групп гексагидротриазинового фрагмента резонируют вместе при 59.87 м.д.

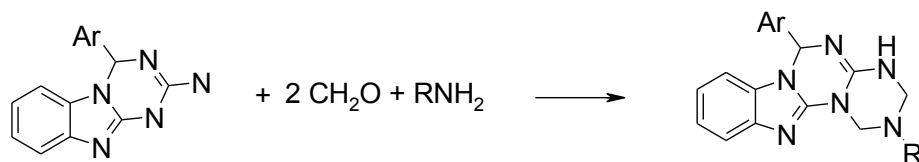
Предполагаемый механизм этой многостадийной каскадной реакции может включать образование промежуточных соединений различного типа.



Применение данной реакции к более нуклеофильным алкил(арил)гуанидинам приводило к поликонденсации с образованием полимерных смол.

Трехкомпонентная реакция с формалином и первичными аминами распространена нами также на 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламины **34 а-г**, которые содержат гуанидиновый фрагмент в триазиновом цикле. Установлено, что взаимодействие этих триазин-2-иламинов с формалином и первичными аминами приводит к аннелированию триазинового цикла к триазиновому. Наиболее гладко эта реакция протекает при кипячении эквимольной смеси реагентов в системе диоксан-диметилформамид 10:1. В результате этой каскадной реакции с выходами 54-85% получены производные новой тетрациклической системы 2-алкил-6-арил-2,3,4,6-тетрагидро-1H-[1,3,5]триазино[1',2':3,4][1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолы **35 а-г**.

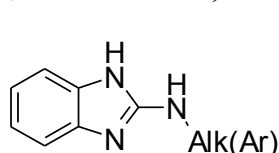
В ЯМР ¹H спектрах триазинотриазинов **35**, в отличие от исходных 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламинов **34**, отсутствуют сигналы протонов экзо- и эндоциклической аминогрупп и присутствуют два синглета метиленовых групп, а также сигналы фрагментов соответствующих алифатических аминов и группы NH новообразованного триазинового кольца.

**34 а-г****35 а-г**

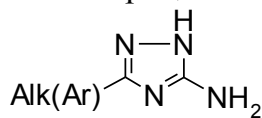
34, 35 а Ar=Ph, R=PhCH₂; **б** Ar=4-CH₃OC₆H₄, R=пиридин-3-ил-CH₂; **в** Ar=2-CH₃OC₆H₄, R=морфолин-4-ил-CH₂CH₂; **г** Ar=4-FC₆H₄, R=PhCH₂CH₂

3. Каскадные реакции на основе аминоказолов. Модификация полученных продуктов

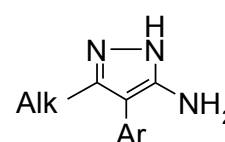
Особый интерес к синтетической химии аминоказолов можно объяснить высоким синтетическим потенциалом эндоциклических и экзоциклических аминоказолов, содержащихся в их структуре. Благодаря наличию этих несимметричных нуклеофильных центров, аминоказолы обладают способностью вступать в реакции с разнообразными электрофильными реагентами, с образованием широкого спектра азогетероциклических систем. Изученные нами трехкомпонентные реакции гетероциклизации гетарилгуанидинов распространены на ряд аминоказолов, являющихся гетероциклическими аналогами гуанидинов:



2-алкил(арил)амино бензимидазолы

36

5-алкил(арил)-3-амино триазолы

37

4-арил-5-алкил-3-амино пиразолы

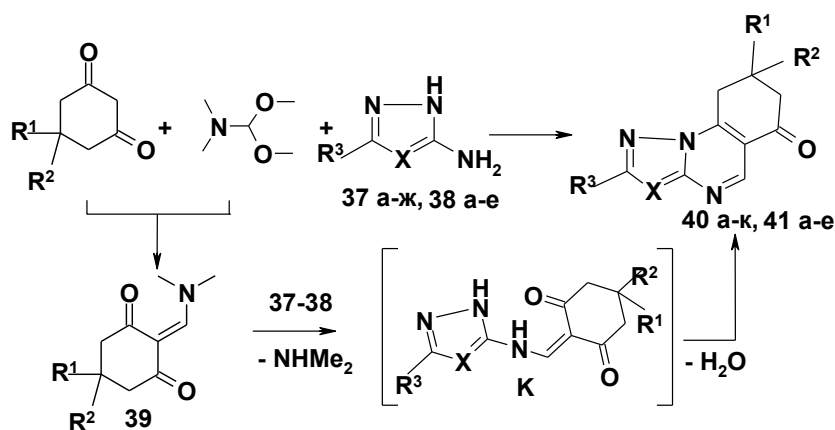
38

Несимметричность реакционных центров в аминоказолах требует решения задач, связанных с регионарностью их реакций с агентами электрофильной природы. С этой целью, проведены квантово-химические расчеты молекул аминоказолов. Из результатов вычислений следует, что отрицательные заряды на циклических атомах азота в молекулах аминоказолов меньше чем заряды на экзо-аминогруппах. Электронная плотность ВЗМО на аминогруппах, тоже превосходит таковую для циклических аминоказолов. Это позволяет предположить большую реакционную способность экзо-атомов азота.

3.1 Трехкомпонентные реакции аминоказолов с ортоэфирами и метиленактивными соединениям

Трехкомпонентная реакция 2-аминобензимидазола с ортоэфирами и циклогександионами описана в литературе¹. Попытка осуществить трехкомпонентное взаимодействие 3-амино-1,2,4-триазолов **37** и 3-аминопиразолов **38** с 1,3-циклогександионами и ортоформиатом, из-за протекания параллельных реакций, не привела к желаемому результату.

¹ А. Shaabani, А. Rahmati, Е. Farhang, А.Н. Rezayan // Monatshefte fur Chemie, 2007, 138, 615-618.



37 X=N, **а** R³=H, **б** R³=Me, **в** R³=CF₃, **г** R³=MeS, **д** R³=Ph, **е** R³=β-Pyr, **ж** R³=γ-Pyr, **з** R³=EtS
40 X=N, **а** R¹=R²=Me, R³=H; **б** R¹=R²=Me, R³=Me; **в** R¹=R²=H, R³=Me, **г** R¹=H, R²=Me, R³=CF₃, **д** R¹=R²=Me, R³=MeS, **е** R¹=H, R²=Ph, R³=H, **ж** R¹=R²=Me, R³=Ph; **з** R¹=R²=Me, R³=β-Pyr, **и** R¹=R²=H, R³=γ-Pyr **к** R¹=R²=H, R³=EtS

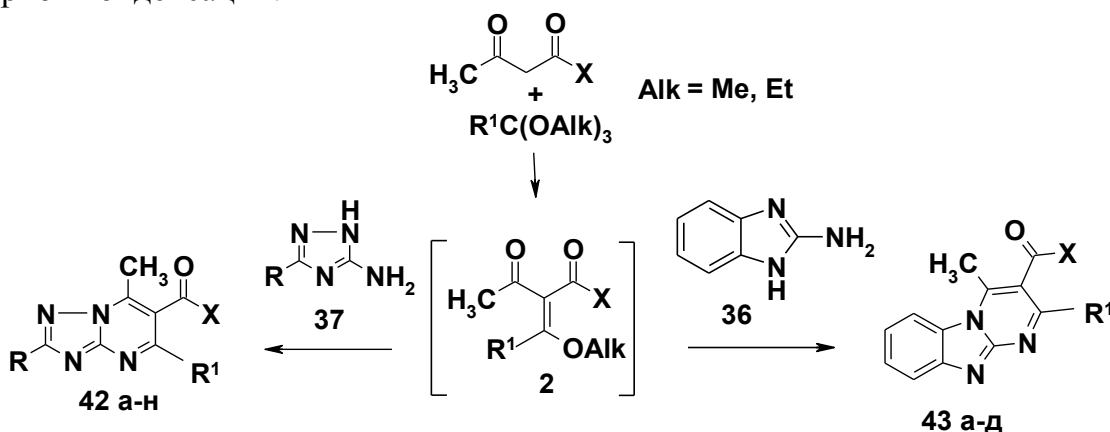
38 а R³=H, X=PhCH, **б** R³=H, X=2-MeOC₆H₄CH **в** R³=Me, X=PhCH, **г** R³=Et, X=3-ClC₆H₄CH, **д** R³=MeOCH₂, X=PhCH, **е** R³=Me, X=4-FC₆H₄CH

41 а R¹=R²=Me, R³=H, X=PhCH, **б** R¹=R²=H, R³=H, X=2-MeOC₆H₄CH, **в** R¹=R²=H, R³=Me, X=4-MeOC₆H₄CH, **г** R¹=H, R²=Me, R³=Et, X=3-ClC₆H₄CH, **д** R¹=R²=H, R³=MeOCH₂, X=PhCH, **е** R¹=H, R²=PhCH, R³=Me, X=4-FC₆H₄CH

Однако, при замене ортоэфира на его синтетический эквивалент - диметилацеталь диметилформамида, удалось провести синтез в трехкомпонентном варианте.

Предполагается, что данная каскадная реакция начинается с образования диметиламинометиленового производного циклогександиона **39**. Замещение диметиламиногруппы аминоказолом в интермедиате **39** приводит к образованию енаминона **К**, циклизующегося в 8,8-R,R-8,9-дигидро[1,2,4]азоло[1,5-а]хиназолин-6(7H)-оны **40 а-к** и **41 а-е**, являющиеся представителями новых гетероциклических систем. Анализ ЯМР ¹H спектров соединений **40а** и **40б**, различающихся метильным заместителем в триазольном цикле, позволил соотнести принадлежность сигналов протонов пиримидинового (~9.1 м.д.) и триазольного(пиразольного) (8,45-8,72 м.д.) фрагментов.

Установлено, что трехкомпонентная реакция для аминоказолов ортоэфиров и линейных дикарбонильных соединений (ацетоуксусный эфир, ацетилацетон) не приводит к желаемым 7-метил-6-карбоалкокси(ацетил)азоло[1,5-а]пиримидинам. Как и для арил(алкил)гуанидинов, были выделены ранее известные продукты бинарной конденсации.



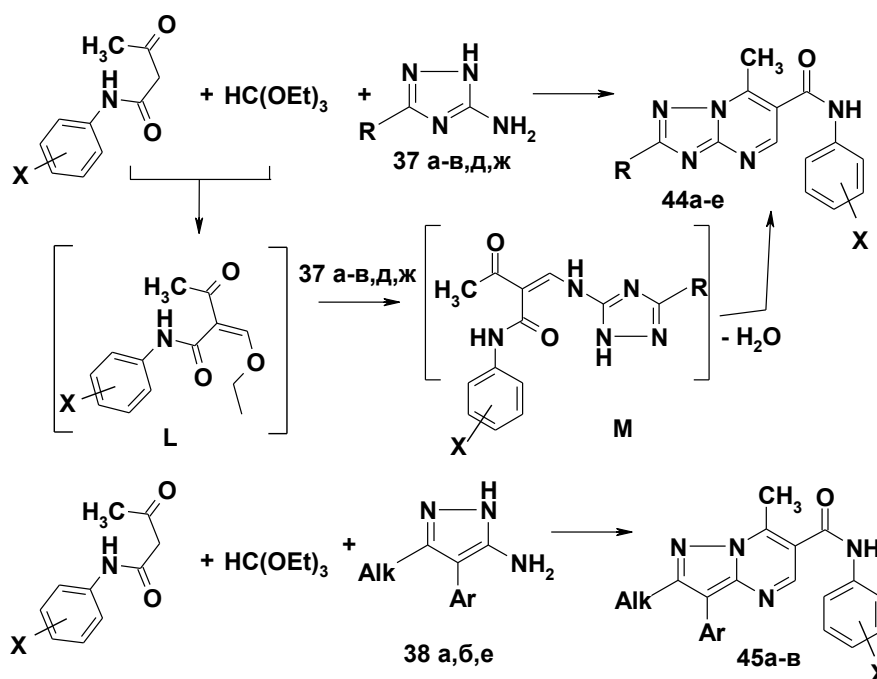
42 а R=H, X=Me, R¹=H, **б** R=Me, X=Me, R¹=H, **в** R=Ph, X=Me, R¹=H, **г** R=H, X=OMe, R¹=H, **д** R=H, X=OEt, R¹=H, **е** R=Me, X=OEt, R¹=H, **ж** R=EtS, X=OEt, R¹=H, **з** R=β-Pyr, X=OEt,

$R^1=H$, **и** $R=CF_3$, $X=OEt$, $R^1=H$, **к** $R=Ph$, $X=OEt$, $R^1=H$, **л** $R=H$, $X=Me$, $R^1=Me$, **м** $R=H$, $X=OMe$, $R^1=Me$, **н** $R=Me$, $X=OMe$, $R^1=Me$

43 а $X=Me$, $R^1=H$, **б**, $X=OMe$, $R^1=H$, **в** $X=OEt$, $R^1=H$, **г** $X=Me$, $R^1=Me$, **д** $X=OEt$, $R^1=Me$

Однако, при последовательном проведении процесса, как в случае синтеза пиримидинов **3**, **13**, удалось синтезировать желаемые продукты новых каскадных реакций: 6-ацетил-2- R -7-метил[1,2,4]триазоло[1,5- a]пиримидины **42 а-в,и,л** 6-карбоалкокси-2- R -7-метил[1,2,4]триазоло[1,5- a]пиримидины **42 г-к,м,н**, 3-ацетил-4-метилпиримидо[1,2- a]бензимидазолы **43 а,г** и 3-карбоалкокси-4-метилпиримидо[1,2- a] бензимидазолы **43 б,в,д**. В ЯМР 1H спектрах триазоло[1,5- a]пиримидинов **42 а-к** и пиримидо[1,2- a]бензимидазолов **43 а-г** присутствуют характерные сигналы протонов пиримидинового цикла при 9.1-9.2 м.д., а также сигналы протонов ацетильных и сложноэфирных групп. Структура соединения **42 ж** подтверждена также методом РСА.

В трехкомпонентную реакцию с аминотриазолами (аминопиразолами) и ортоэфиром нами вводились также ацетоацетанилиды. В отличие от β -дикетонных и β -кетозэфиров, ацетоацетанилиды, вследствие неактивности амидного карбонила, не образуют с аминами продуктов бинарной циклизации. Как оказалось, оптимальными условиями для трехкомпонентной конденсации является кипячение эквимольной смеси реагентов в уксусной кислоте.



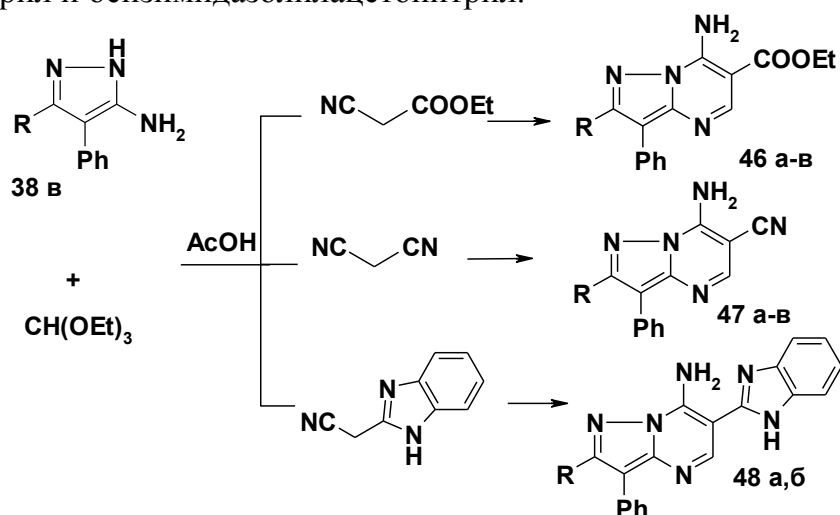
44 а $R = H$, $X = H$; **б** $R = H$, $X = 4-F$; **в** $R = Me$, $X = H$; **г** $R = Ph$, $X = 4-Cl$; **д** $R = \gamma\text{-Pyr}$, $X = 4-MeO$; **е** $R = CF_3$, $X = 4-Me$

45 а $Alk=Me$, $Ar=Ph$, $X=H$, **б** $Alk=Me$, $Ar=4-FC_6H_4$, $X=4-Me$, **в** $Alk=H$, $Ar=2-MeOC_6H_4$, $X=H$

На основании данных ЯМР 1H спектроскопии в результате данного каскадного процесса образуются 7-метил[1,2,4]триазоло[1,5- a]пиримидинкарбоксанилиды **44 а-е** и 7-метилпиразола[1,5- a]пиримидинкарбоксанилиды **45 а-в** (пик протона NH -группы соответствует амидному типу (δ от 10.07 до 10.48 м.д.)). Реакция идет, по-видимому, через образование этоксиметиленового производного **L**, взаимодействие которого с аминотриазолом приводит к образованию интермедиата **M**, который после внутримолекулярной циклизации превращается в конечный продукт **44**.

На примере 3-аминопиразолов нами впервые исследована трёхкомпонентная гетероциклизация с триэтилортоформиатом и метиленактивными нитрилами. В

качестве последних использовались этиловый эфир цианоуксусной кислоты, малондинитрил и бензимидазолилацетонитрил.



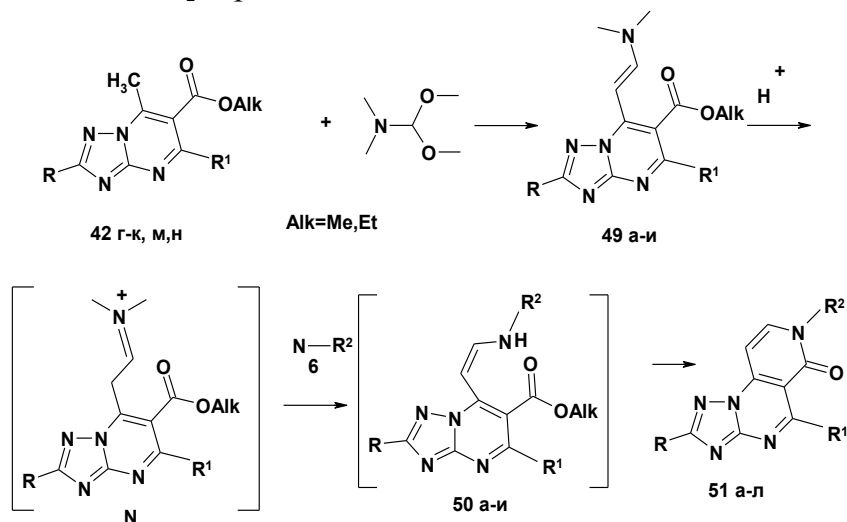
46, 47 а R=H, б R=Me, в R=MeOCH₂

48 а R=Me, б R=MeOCH₂

В ЯМР ¹H спектрах этих соединений наблюдаются характерные сигналы C(5) пириимидиновых протонов в области 8.3-8.9 м.д., и уширенные синглеты двух протонов аминогруппы при δ=8.37-8.94 м.д. Полученные соединения могут быть использованы в качестве субстратов для построения новых гетероциклических систем.

3.1.1 Аннелирование пиридинового цикла к 6-карбоэтоксид-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пириимидинам и 3-карбоэтоксид-4-метилпириимидо[1,2-а] бензимидазолам

При исследовании свойств триазолопириимидинов **42 г-к, м, н** нами найдено, что C-H активность метильной группы в седьмом положении этого бицикла настолько высока, что реакция с диметилацеталем диметилформаида протекает весьма бурно и сопровождается значительным тепловым эффектом. Наилучшими условиями проведения процесса оказалось добавление диметилацетала диметилформаида к раствору 6-карбоалкокси-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пириимидина **42** в диметилформаиде, образующийся при этом 6-карбоалкокси-7-(2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пириимидины **49** немедленно выпадают в осадок.

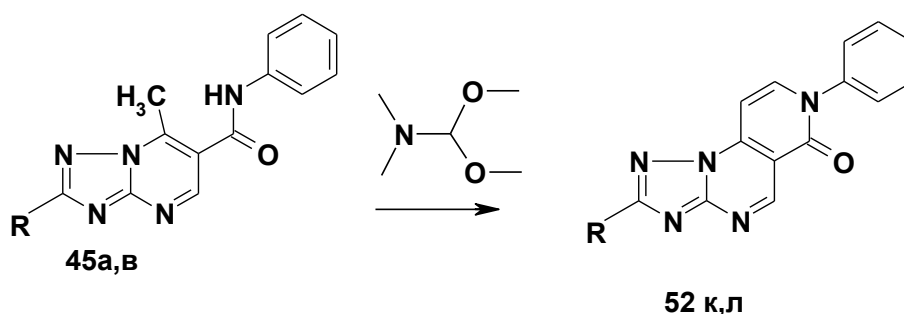


49 а $R=R^1=H$, $Alk=Me$, **51 а** $R=R^1=R^2=H$, **49 б** $R=R^1=Me$, $Alk=Me$, **51 б** $R=R^1=R^2=Me$, **49 в** $R=CF_3$, $R^1=H$, $Alk=Et$, **51 в** $R=CF_3$, $R^1=H$, $R^2=Me$, **49 г** $R=R^1=H$, $Alk=Et$, **51 г** $R=R^1=H$, $R^2=PhCH_2$, **д** $R=R^1=H$, $R^2=4-ClC_6H_4NH$, **е** $R=R^1=H$, $R^2=1,2,4$ -триазол-3-иламин, **49 д** $R=\beta$ -Pyr, $R^1=H$, $Alk=Et$, **51 ж** $R=\beta$ -Pyr, $R^1=H$, $R^2=\alpha$ -Pyr, **49 е** $R=EtS$, $R^1=H$, $Alk=Et$, **51 з** $R=EtS$, $R^1=H$, $R^2=\alpha$ -C₅H₉, **49 ж** $R=Ph$, $R^1=H$, $Alk=Et$, **51 и** $R=Ph$, $R^1=H$, $R^2=PhCH_2CH_2$, **49 з** $R=Me$, $R^1=H$, $Alk=Et$, **49 и** $R=H$, $R^1=Me$, $Alk=Me$, **50** $R=R^1=H$, $R^2=Ph$, $Alk=Et$, **а 51 к** $R=R^1=H$, $R^2=Ph$, **50 б** $R=Me$, $R^1=H$, $R^2=Ph$, $Alk=Et$, **51 л** $R=Me$, $R^1=H$, $R^2=Ph$

Анализ ЯМР ¹H спектров 6-карбоалкокси-7-(2-диметиламино-1-винил)-[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидинов **49 а-и** показал, что они существуют в виде трансизомеров (константы спин-спинового взаимодействия виниловых протонов равны 12 Гц). Наличие дополнительной 5-метильной группы, обладающей меньшей СН-кислотностью, в триазолопиримидинах **42 м,н** не влияет на селективность образования енаминов **49 б,и**.

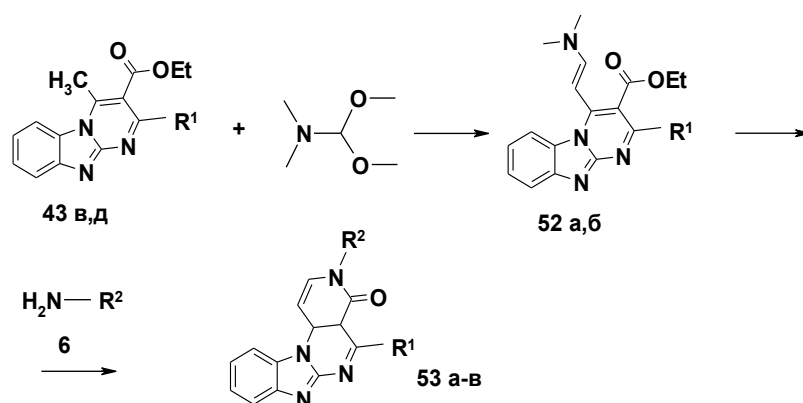
Установлено, что циклизация енаминов **49 а-и** с аминами легче всего проходит при кипячении смеси реагентов в уксусной кислоте. В результате использования этого каскадного процесса разработан подход и синтезирован ряд производных новой трициклической гетероциклической системы - 2-R-5-R¹-7-R²-6,7-дигидропиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-оны **51 а-л**. Как и в предыдущих случаях, можно предположить, что енамин **49** протонируется по β-положению винильной группы с образованием иммониевой соли **Н**, которая реагирует с аминами, отщепляя диметиламин, и превращается в промежуточный енамин **50**. В случае менее реакционноспособных ароматических аминов промежуточные енамины **50 а,б** были выделены и охарактеризованы. В ЯМР ¹H спектрах последних присутствуют сигналы виниловых протонов в виде дублета при δ=5,3 м.д. (J=25 Гц) и мультиплета при δ=8,0 м.д. (J=25 Гц).

Пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-оны **52 к, л** были получены встречным синтезом. Найдено, что непродолжительное нагревание 7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинкарбоксанилидов **45 а, в** с диметилацеталем диметилформаида приводит к искомым пиримидинам **52 к, л**.



44 а, 51 к $R=H$, **44 в, 51 л** $R=Me$

Нами предположено и экспериментально установлено, что 2-R-3-карбоэтокси-4-метилпиримидо[1,2-а]бензимидазолы **43 в,д** ведут себя в этой реакции совершенно аналогично. Аннелирование пиридинового цикла в ходе данного варианта каскадной реакции приводит к неизвестным ранее 2-R¹-3-R²пиридо[3',4':5,6]пиримидо[1,2-а]бензимидазол-4(3Н)-онам **53 а-в**.

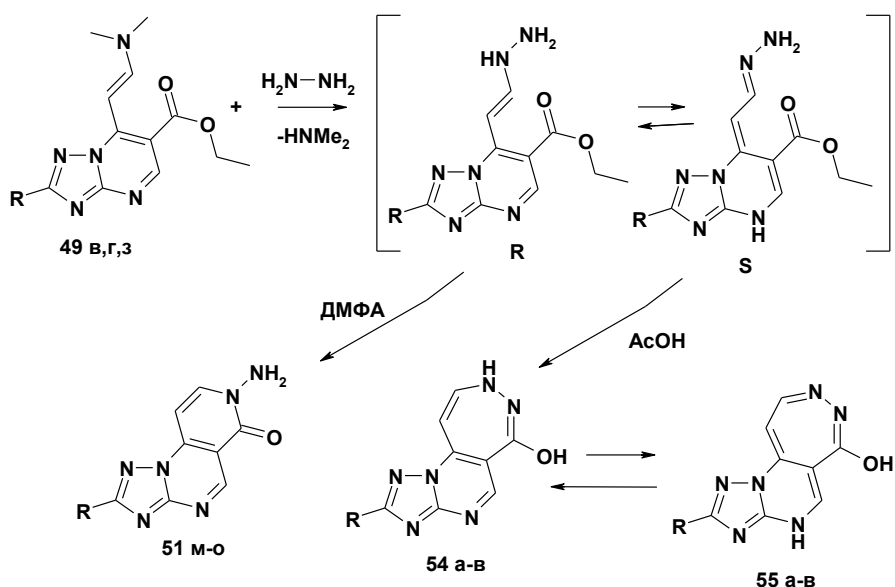


52а 53 а $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{MeOCH}_2\text{CH}_2$, **52 б 53 б** $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, **53 в** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{Ph}$

ЯМР ^{13}C спектр соединения **52 а** содержит сигнал углерода карбоксильной группы при 166.34 м.д. В спектрах ЯМР ^1H веществ **51 а-л** и **53 а-в** в отличие от исходных енаминов отсутствуют сигналы протонов этокси- и диметиламиногрупп, а присутствуют сигналы двух пиридиновых протонов в виде двух дублетов (δ 7,05-7,40 и δ 8,00-8,35 м.д.).

3.1.2 Аннелирование diazepинового цикла к 6-карбоэтоксид-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинам

При исследовании реакции енаминов **49** с гидразином установлено, что кипячение реагентов в уксусной кислоте приводит к образованию неизвестных ранее 2-R-8H-[1,2,4]триазоло[5',1':2,3]пиримидо[5,4-d][1,2]дiazепинов **54 а-в**, которые могут существовать и в соответствующих 4H-таутомерных формах. Анализ реакционной смеси показал, что в ней в минорных количествах присутствуют 2-R-6,7-дигидро-7-аминопиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-оны **51 о-р**. В спектрах ЯМР ^1H diaзепинов **54 а-в** имеются дублеты протонов СН семичленного цикла в области 6.9 и 7.75 м.д., а также уширенные сигналы протонов при 13.30-13.40 и 14.15-14.20 м.д., принадлежащих группам OH и NH. В двумерных спектрах NOESY наблюдаются корреляционные пики гидроксильного протона, NH-протона и СН-протона пиримидинового цикла. Это позволило установить, что diaзепины существуют в таутомерной форме **55 а-в**.



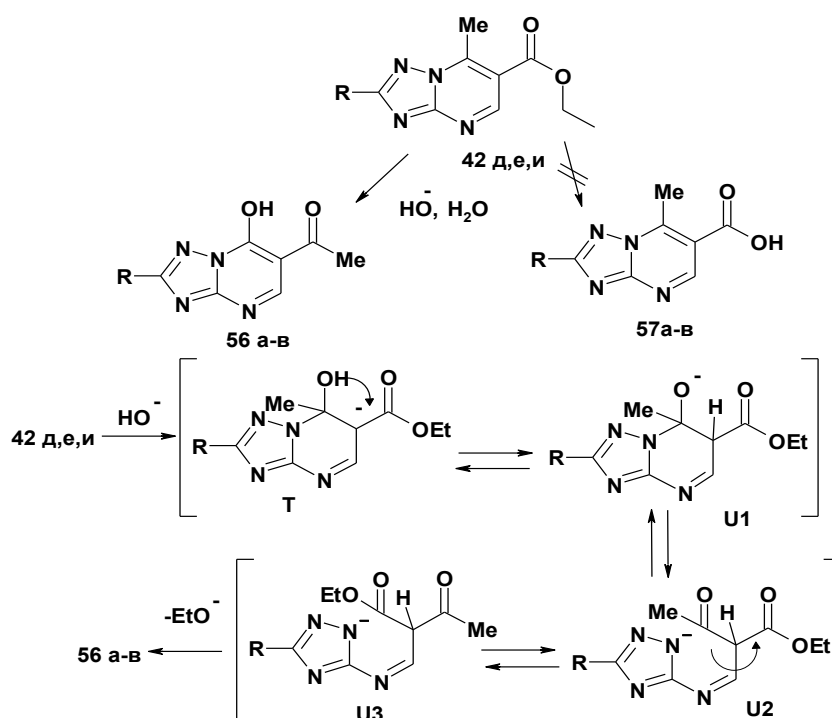
51 м, 54(55) а R=H; **51 н, 54(55) б** R=Me; **51 о, 54(55) в** R=CF₃

Использование в качестве растворителя диметилформамида приводит исключительно к производным 2-R-6,7-дигидро-7-аминопиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-она **51 о-р**. На их ЯМР ¹H спектрах наблюдаются дублеты двух пиридиновых протонов (δ 7,1 и 8,2 м.д.) и синглет протонов NH₂-группы при 6,4 м.д.

Таким образом, можно заключить, что направление реакции гетероциклизации енаминов **49** с гидразином зависит от природы растворителя. В апротонной среде реакция протекает региоспецифично по вторичной аминогруппе интермедиата **R** с аннелированием пиридинового кольца. В уксусной кислоте происходит региоселективная циклоконденсация с участием интермедиата **S** и образование семичленного цикла.

3.1.3 ANRORC-перегруппировка 2-R-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидинов и 3-ацетил-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидина

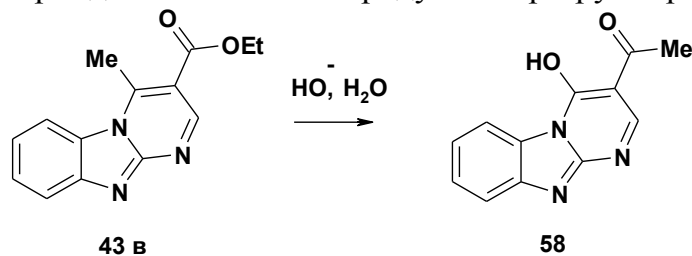
Литературные примеры нуклеофильных перегруппировок с участием азолопиримидинов весьма малочисленны. Изучая реакцию щелочного гидролиза сложноэфирной группы для 2-R-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидинов **42 д,е,и** неожиданно установлен факт такой перегруппировки в пиримидиновом цикле. В результате этого взаимодействия были получены 2-R-7-гидрокси-6-ацетил-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидины **56 а-в**, а не ожидаемые 2-R-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-илкарбоновые кислоты **57 а-в**.



56 а R=H, **в** R=CH₃, **в** R=CF₃

В ЯМР ¹H спектрах соединений **56 а-в** содержатся сильно уширенные сигналы протонов гидроксильной группы. На спектрах ¹H-¹H NOESY имеются корреляционные пики протонов CH₃- и CH-групп пиримидинового цикла, что невозможно для структур **57 а-в**. Спектры ЯМР ¹³C содержат сигналы углеродов карбонильной группы при δ=194 м.д. и C-OH группы при δ=155 м.д.

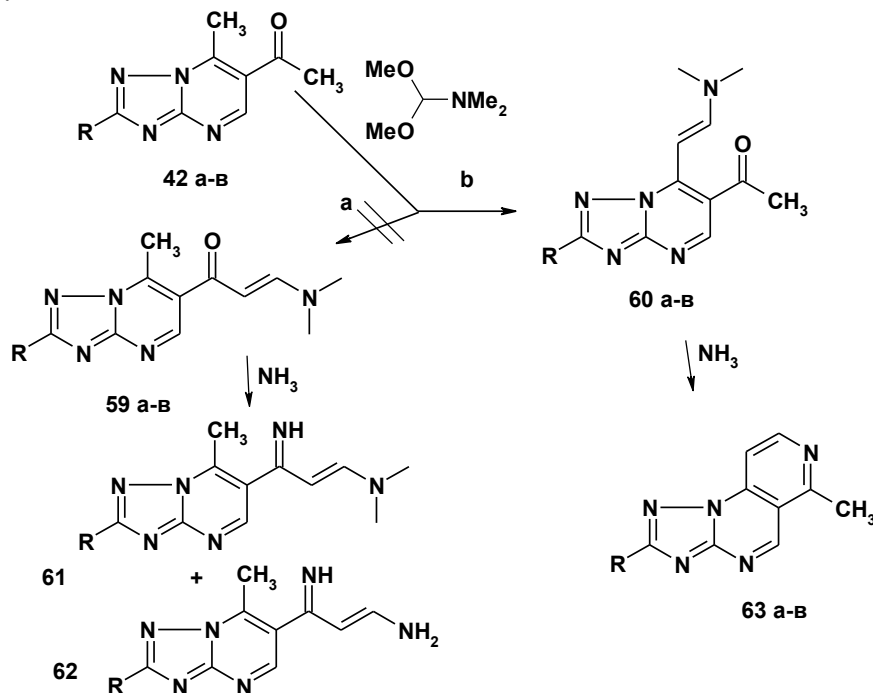
Предполагается, что реакция протекает согласно механизму каскадной ANRORC-перегруппировки. Образующийся, в результате присоединения гидроксид-иона, карбанион **T** превращается в алколят-ион **U1**, который рециклизуется через промежуточные интермедиаты **U2** и **U3** в продукты перегруппировки **56 а-в**.



Аналогично при взаимодействии 3-карбоэтокси-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидина **43 в** с водной щелочью, с выходом 85%, получен 3-ацетил-4-гидроксибенз[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин **58**. В его спектре ^1H - ^1H NOESY, также имеются крос-пики метильных и пиримидинового протонов, а спектр ЯМР ^{13}C характеризуется сигналом карбонильного атома углерода при 194.43 м.д.

3.1.4 Реакции с участием 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов

Поскольку 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **42 а-в** содержат в своей структуре две активированные метильные группы (ацетильный метил и метильная группа в седьмом положении пиримидинового кольца), возникает вопрос о регионаправленности реакций с электрофильными агентами. Как известно, реакция с диметилацеталем диметилформамида включает с себя отрыв протона от метильной группы под действием метоксид-аниона, образующегося из диметилацетала диметилформамида и приводит к образованию карбанионов.



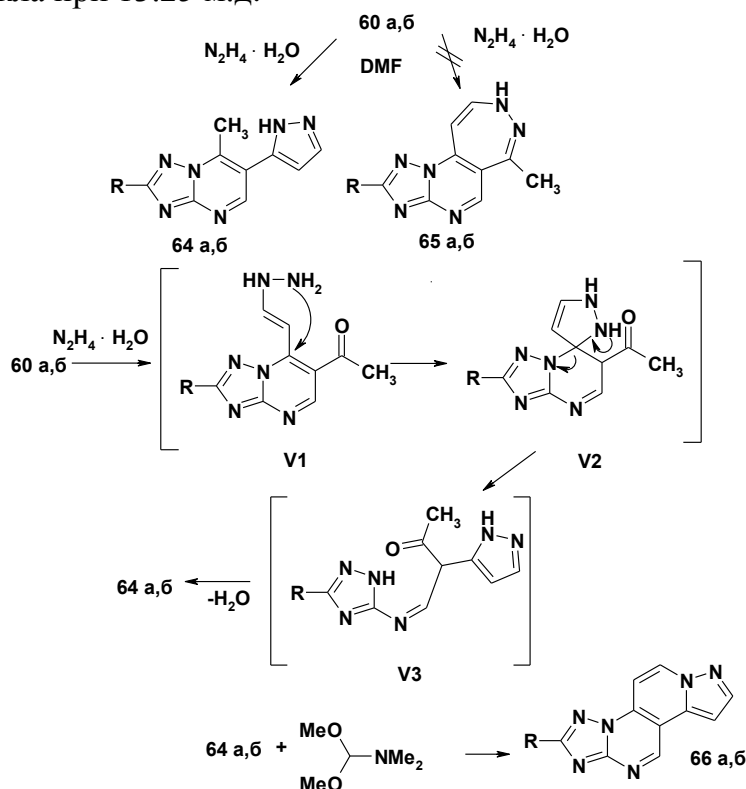
60, 63 а R=H, **60, 63 б** R=Me, **60, 63 в** R=Ph

Для оценки реакционной способности метильных групп, нами выполнены квантово-химические расчеты в рамках теории функционала плотности с помощью

пакета программ GAUSSIAN. По данным расчетов, энтальпия образования аниона по 7-метильной группе незначительно (на 67 Дж/моль) ниже, чем энтальпия образования аниона по ацетильной метильной группе. Как оказалось, нагревание эквимольной смеси 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **42 а-в** и диметилацеталя диметилформаида в диметилформаиде приводит исключительно к одному продукту реакции. Можно предположить, что если реализуется маршрут **а**, приводящий к енаминам **59 а-в**, то в последующем взаимодействии его с избытком аммиака следует ожидать образования енаминов **61, 62** или их смеси.

Установлено, что реакция с аммиаком приводит только к образованию 2-R-пиридо[4,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов **63 а-в**. На ЯМР ^1H спектрах этих соединений имеются сигналы двух пиридиновых протонов при 8,1 и 8,9 м.д. в виде дублетов. На основании этих данных, продуктам реакции 6-ацетил-2-R-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов **42 а-в** и диметилацеталя диметилформаида приписана структура 2-R-6-ацетил-7-[2-диметиламино-1-винил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов **60 а-в**.

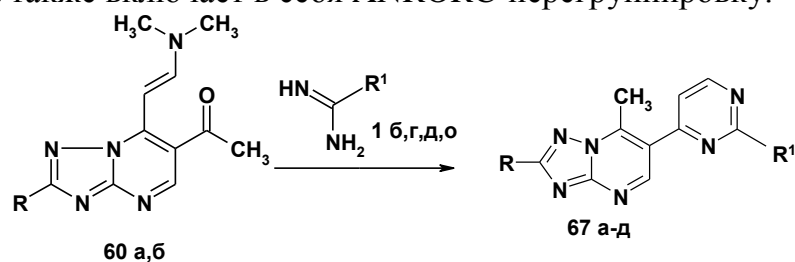
В результате гидразинолиза продуктов аминотетилирования **60 а,б** в кипящем диметилформаиде неожиданно были получены 2-R-6-(пиразол-2Н(1Н)-3(5)-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **64 а,б**, а не трициклические диазепины **65 а,б**. Несмотря на то, что не удалось зафиксировать интермедиаты этой реакции, совершенно очевидно, что она проходит согласно механизму ANRORC. Первоначально образующийся в процессе переаминирования енгидразин **V1** замыкается в спиро-пиразолин **V2** в результате нуклеофильной атаки по электронодефицитному положению триазолопиримидина. Последующая рециклизация шестичленного цикла через интермедиат **V3** приводит к продукту перегруппировки. Спектры ЯМР ^1H пиразол-3-илтриазолопиримидинов **64 а,б** характеризуются наличием сигналов пиразольных СН-протонов в виде двух синглетов при 6.82 и 7.95 м.д., а также уширенным сигналом NH-протона пиразольного цикла при 13.25 м.д.



64, 66 а R=H, **64, 66 б** R=Me

Применительно к 2-R-6-(пиразол-2Н(1Н)-3(5)-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинам **64 а,б** реализована возможность аннелирования пиридинового цикла под действием диметилацетата диметилформамида с образованием конденсированной гетероциклической системы – 2-R-пиразоло[1',5':1,2]пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина **66 а,б**. В спектрах ЯМР ^1H веществ **66 а,б**, в отличие от исходных пиразол-3-илтриазолопиримидинов **64 а,б**, отсутствуют сигналы протонов метильной группы и эндоциклической аминогруппы, а имеются сигналы двух пиридиновых протонов в виде двух дублетов при ~ 7.7 и ~ 9.1 м.д.

Аналогично гидразинолизу, при введении в реакцию с енаминами **60 а,б** амидинов или гуанидинов **1 б,г,д,о**, получались линейно связанные 2-R-7-метил-6-(2-R1-пиримидин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидины **67 а-д**. Предполагаемая схема процесса также включает в себя ANRORC-перегруппировку.

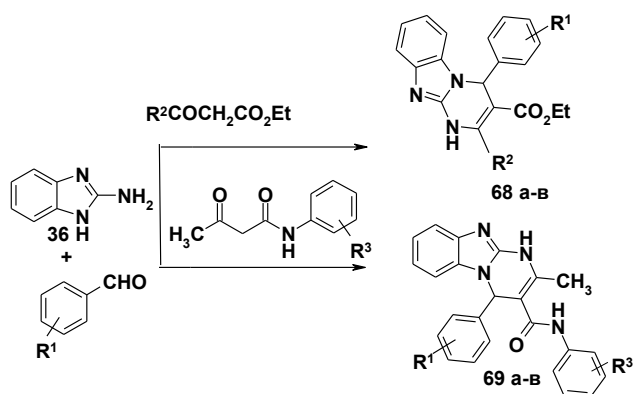


67 а R=H, R¹=пирролидин-1-ил, **б** R=H, R¹=морфолин-4-ил, **в** R=H, R¹=4-метилхиназолин-2-иламин, **г** R=Me, R¹=Ph, **д** R=Me, R¹= пирролидин-1-ил

ЯМР ^1H спектры 6-пиримидинилтриазолопиримидинов **67** содержат сигналы СН-протонов новообразованного пиримидинового цикла в виде двух дублетов при ~ 7.0 и ~ 8.4 м.д. На спектре ЯМР ^{13}C , снятого для вещества **67 б**, присутствует характерный набор сигналов атомов углерода двух пиримидиновых циклов.

3.2 Трехкомпонентные реакции аминоказолов с альдегидами и метиленактивными соединениями

Изученная на гуанидинах реакция трехкомпонентной конденсации арилальдегидов и дикарбонильных соединений, перенесена нами на 2-аминобензимидазол. Установлено, что кипячение в уксусной кислоте эквимольной смеси аминобензимидазола, арилальдегида и ацетоуксусного эфира приводит к 3-карбоэтокси-4-арил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинам **68 а-в**. При использовании вместо эфиров ацетоацетанилидов получены 4-арил-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксанилиды **69 а-в**. В данном случае наилучшие условия проведения синтеза – кипячение в этаноле с каталитическим количеством HCl.



68 а R²=Me, R¹=3-Cl; **б** R²=Ph, R¹=4-MeO; **в** R²=*n*-C₃H₇, R¹=H

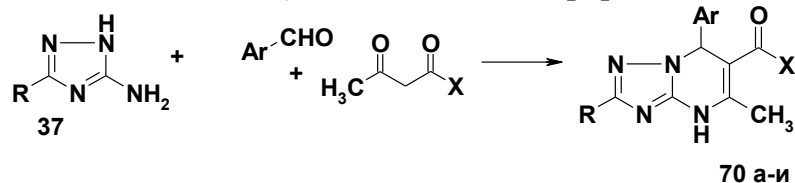
69 а R¹=4-Me, R³=4-F; **б** R¹=2,4-ди-MeO, R³=H; **в** R¹=H, R³=2-Me

Наиболее вероятным представляется механизм вышеперечисленных каскадных реакций, включающий на первой стадии образование продукта конденсации альдегида с дикарбонильным соединением, который далее взаимодействует с аминобензимидазолом.

При трехкомпонентном взаимодействии аминобензимидазола альдегидов и ацетоуксусного эфира возможна параллельная двухкомпонентная циклизация эфира и аминобензимидазола. При взаимодействии ацетоацетамидов, данная реакция маловероятна, в виду низкой реакционной способности амидного карбонила, что объясняет большие выходы соединений **69 а-в**, по сравнению с продуктами **68 а-в**.

В ЯМР ¹H спектрах соединений **68 а-в** и **69 а-в** присутствуют характерные сигналы СН-протонов дигидропиримидинового кольца в виде синглетов при ~6.5 м.д., а также сигналы амидных протонов при 9.0-9.6 м.д. и сигналы эндоциклических аминогрупп в более слабом поле (9.9-10.2 м.д.). В ЯМР ¹³C спектре 1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилата **68 а** имеется характерный сигнал атома углерода карбоксильной группы (165.06 м.д.), а атом углерода С(4) дигидропиримидинового цикла проявляется при 55.39 м.д. Трехкомпонентные взаимодействия аминоазолов с альдегидами и 1,3-циклогександионами описаны в литературе¹.

В данной работе изучалось взаимодействие с нециклическими β-дикарбонильными соединениями (дикетонами, кетоэфирами, ацетоацетанилидами).



70 а-в X=Me, **г-е** X=OEt, **ж** X=PhNH, **з** X=4-MeOC₆H₄NH, **и** X=Ph

70 а,г,ж,и Ar=Ph, **70 б,д,з** Ar=4-MeOC₆H₄, **70 в,е** Ar=4-ClC₆H₄, **70 а,б,г,д,и** R=H, **70 в,е,ж,з** R=Me

В спектрах ЯМР ¹H веществ **70 а-и**, также как и в спектрах соединений **68 а-в** и **69 а-в**, присутствует синглетный сигнал СН-протона дигидропиримидинового цикла (δ ~6.4 м.д.), что позволяет приписать им структуру 6-*R*-5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов. Предполагаемая схема данной каскадной реакции, подобно взаимодействию на основе 2-аминобензимидазола, включает в себя стадию образования промежуточных арилиденпроизводных **W**.

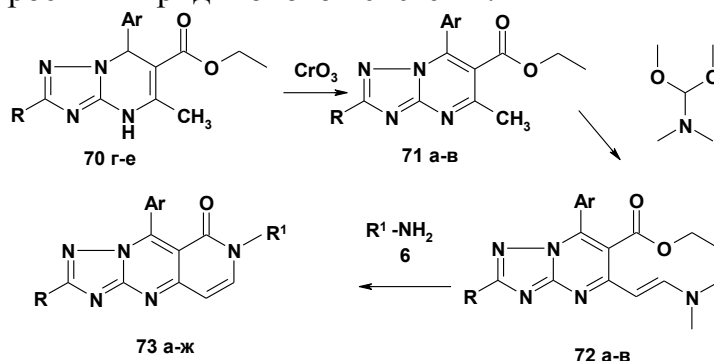
3.2.1 Аннелирование пиримидинового цикла к 2-*R*-5-метил-6-карбоэтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинам

В рамках разработки методов синтеза новых гетероциклических систем нами установлено, что окисление дигидропиримидинов **70 г-е** трехокисью хрома в уксусной кислоте с высокими выходами приводит к ароматизированным 2-*R*-5-метил-6-карбоэтокси-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинам **71 а-в**.

¹ V.V Lipson, S.M. Desenko, S.V. Shishkina, M.G. Shirobokova, O.V. Shishkin, V.D. Orlov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2003, 39, 1041-1047; В.В. Липсон, С.М. Десенко, В.В. Бородина, М.Г. Широбокова, В.И. Мусатов // *Журнал органической химии*, 2005, 41, № 1, 115-120; В.В. Липсон, М.Г. Широбокова, О.В. Шишкин, С.В. Шишкина // *Журнал органической химии*, 2006, 42, № 7, 1034-1039.

ЯМР ^1H -спектры веществ **71 а-в** характеризуются отсутствием NH- и CH-протонов дигидропиримидинового цикла.

Наличие в пиримидиновом цикле расположенных рядом метильной и сложноэфирных групп, позволяет рассматривать эти соединения как перспективные реагенты для построения пиридиновой системы.

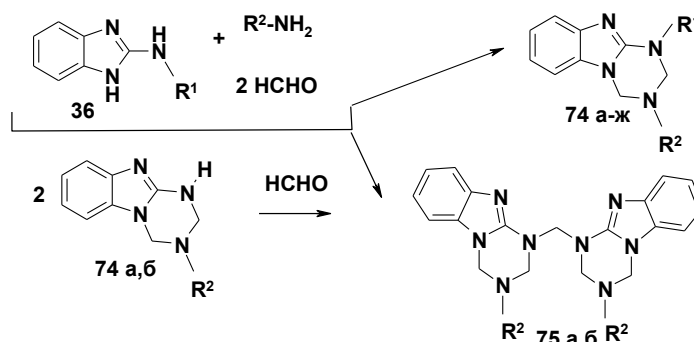


71, 72 а R=H, Ar=Ph, **71, 72 б** R=H, Ar=4-MeOC₆H₄, **71, 72 в** R=Me, Ar=4-ClC₆H₄, **74 а** R=H, Ar=Ph, R¹=H, **б** R=Me, Ar=4-ClC₆H₄, R¹=H, **в** R=H, Ar=4-MeOC₆H₄, R¹=Me, **г** R=H, Ar=4-MeOC₆H₄, R¹=Ph, **д** R=Me, Ar=4-ClC₆H₄, R¹=HOCH₂CH₂, **е** R=H, Ar=Ph, R¹=β-Pyr, **ж** R=H, Ar=4-MeOC₆H₄, R¹=морфолин-4-илCH₂CH₂

Найдено, что взаимодействие 4-метил-5-карбоэтокситриазолопиримидинов **71 а-в** с диметилацеталем диметилформаида, хотя и несколько медленнее, чем для 7-метильных аналогов **42 г-з**, описанных выше, приводит к 2-R-5-[(E)-2-диметиламино-винил]-6-карбоэтоксид-7-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинам **72 а-в**. Обработка **72 а-в** аммиаком или первичными аминами **6** в кипящей уксусной кислоте позволяет синтезировать новый класс трициклических 2-R-9-арил-7-R¹-пиридо[4,3-d][1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-8(7H)-онов **73 а-ж**. В спектрах ЯМР ^1H этих трициклических соединений наблюдаются два сигнала протонов пиридинового цикла в виде дублетов при ~6,5 и ~7,8 м.д. и сигналы протонов фрагментов первичных аминов.

3.3 Аннелирование триазинового цикла к аминоазолам

Трехкомпонентный подход к синтезу триазиновых систем, на основе конденсации с первичными аминами и формальдегидом, распространен нами на 2-аминобензимидазол.



74 а R¹= H, R²=PhCH₂, **б** R¹=H, R²=CH₂CH₂OCH₃; **в** R¹=Ph, R²=PhCH₂; **г** R¹=PhCH₂, R²=PhCH₂; **д** R¹=PhCH₂CH₂, R²=PhCH₂, **е** R¹=β-PyrCH₂, R²=PhCH₂, **ж** R¹=β-PyrCH₂, R²=морфолин-4-илCH₂CH₂
75 а R²=PhCH₂, **б** R²=CH₂CH₂OCH₃

Установлено, что оптимальным условием для данной каскадной реакции является кипячение реагентов в диоксане в соотношении 1 : 2 : 1. В результате с

выходом 50-70% образуются производные новой трициклической системы – 1-R¹-3-R²-1,2,3,4-тетрагидро[1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолы **74 а-ж**.

В случае незамещенного аминобензимидазола наблюдалось образование побочных 1-[(3,4-дигидро-3-метил[1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазол-1(2H)-ил)метил]-1,2,3,4-тетрагидро-3-метил[1,3,5]триазино[1,2-а]бензимидазолов **75 а,б**, которые образуются за счет сшивки по атому азота N1 тетрагидротриазинового цикла 2-х молекул **74 а,б** формальдегидом. В спектрах ЯМР ¹H соединений **75 а,б**, по сравнению с соединениями **74 а,б**, вместо синглетного сигнала протона эндоциклической аминогруппы ($\delta=5,35$, м.д.) имеется синглет метиленового звена ($\delta=5.05-5.06$ м.д.). На спектре ЯМР ¹³C бис-продукта **75 б** атом углерода метиленового звена дает сигнал при 58.82 м.д., характерный для данного бис-построения. Применение избытка формалина (мольное соотношение реагентов 1 : 3 : 1), как и следовало ожидать, приводило к смещению равновесия в сторону образования продуктов **75 а,б**, которые были выделены с выходом 80%. Вещества **75 а,б** были также получены с количественным выходами из соединений **74 а,б**, при непродолжительном кипячении их с эквимольным количеством формалина в диоксане. Попытка распространить эту реакцию на 3-аминотриазолы и 3-аминопиразолы привела к образованию трудноразделяемой сложной смеси веществ.

4. Направления практического использования полученных соединений

4.1 Результаты биологического скрининга

Нарушение процессов фосфорилирования, катализируемых киназами, является причиной различных сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний. Полученная на основе изученных трехкомпонентных взаимодействиях комбинаторная библиотека веществ была подвергнута биологическому скринингу, в целях поиска соединений способных ингибировать протеинкиназы.

Выявлены соединения, обладающие высокой ингибирующей активностью (65% и более) по отношению к тирозиновым и серин-треониновым киназам. Некоторые вещества, например **14 г**, проявляют ингибирующую активность для целого ряда протеинкиназ: PDGFR-alpha, TRKA, c-KIT, CSK, VEGFR-2, ERNA2.

4.2 Результаты исследования воздействия 2-R-4-метилпиримидин-5-карбоновых кислот на ростовую активность растений

В качестве объекта исследований были выбраны бархатцы отклоненные (*Tagetes patula* L.) сорта «Кармен». Стимулятором, для сравнения результатов эксперимента, был использован коммерческий препарат «Эпин-экстра». Установлено, что наиболее сильными стимуляторами роста являются 2-бензиламино-4-метилпиримидин-5-карбоновая кислота, в концентрации 0,05%, и 4-метил-2-(2-фенилэтиламино)пиримидин-5-карбоновая кислота, в концентрациях 0,01 – 0,05%. Эти соединения превзошли коммерческий препарат как по стимулирующей рост активности, так и по воздействию на всхожесть семян.

4.3 Влияние азолохиназолинонов на экстракцию церия (IV)

Основная сложность при получении церия заключается в трудности его отделения от других редкоземельных металлов, присутствующих в руде. В качестве

экстрагентов для выделения церия используются различные органические вещества. В настоящей работе проведено сравнительное исследование соединений типа **40** на экстрактивную способность по отношению к ионам церия(IV).

Найдено, что все рассмотренные вещества эффективно способствуют жидкостной экстракции церия метилхлоридом из сернокислых растворов. Максимальная степень извлечения ионов Ce(IV) достигается при концентрации серной кислоты 1,0 моль/дм³ и составляет для экстрагента **40** в 73,4%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований сделаны следующие выводы:

- 1.** Осуществлено систематическое исследование по разработке методов построения новых азагетероциклических систем на основе каскадных реакций амидинов, гуанидинов и аминоксолов.
- 2.** Разработаны новые трехкомпонентные реакции: амидинов и гуанидинов, ортоэфиров и метиленактивных моно- и дикарбонильных соединений; амидинов и гуанидинов, монокарбонильных и метиленактивных соединений (β -дикетон, ацетоацетанилидов, кетоэфиров).
- 3.** Показано, что изученные трехкомпонентные реакции амидинов и гуанидинов применимы к их циклическим аналогам – аминоксолом. При этом установлено, что при трехкомпонентном взаимодействии триазол-3-иламинов, арилальдегидов и линейных β -дикарбонильных соединений образуются 5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидины. Взаимодействие 2-аминобензимидазола, альдегидов и метиленактивных карбонилсодержащих соединений (линейных кетоэфиров, ацетоацетанилидов) приводит к 3-карбоэтокси-1,4-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидинам. 3-аминотриазолы и 3-аминопиразолы в реакции с диметилацеталем диметилформамида и циклическими β -дикетонами дают 8,8-*R,R*-8,9-дигидро[1,2,4]триазоло(пиразоло)[1,5-*a*]хиназолин-6(7*H*)-оны. При трехкомпонентном взаимодействии 3-амино-5-*R*-1,2,4-триазолов, альдегидов и линейных β -дикарбонильных образуются 5-метил-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*a*]пиримидины.
- 4.** Разработан подход к синтезу ранее неизвестных гетарилиминогексагидро-1,3,5-триазинов, показана возможность аннелирования триазинового цикла к аминобензимидазолам и триазино[1,2-*a*]бензимидазолам.
- 5.** Установлено, что синтезированные 2-*R*-6-карбоэтокси-7-метил[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидины и 3-ацетил-4-метилбенз[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин в водной щелочи претерпевают каскадную ANRORC-перегруппировку.
- 6.** Предложен способ функционализации 4-метил-5-карбоалкоксопиримидинов, 2-*R*-амино-4-метил-5-карбоалкоксопиримидинов, 2-*R*-5-метил-6-карбоэтокси-7-арил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и 6-карбоэтокси-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов по активированной метильной группе, позволяющий аннелировать к ним пиридиновый и диазепиновый циклы.
- 7.** На основе полученных 2-*R*-4-метил-5-ацетилпиримидинов и 6-ацетил-2-*R*-7-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов разработан синтез гетарилпиримидинов и гетарилпиразолонов, причем установлено, что для триазолопиримидинов этот синтез включает в себя нуклеофильную перегруппировку.
- 8.** Проведен биологический скрининг полученных веществ и выявлены эффективные ингибиторы некоторых протеинкиназ. Найдены новые

высокоэффективные регуляторы роста растений. Предложены экстрагенты для извлечения ионов церия из гидрометаллургических растворов.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:

1. Крыльский Д.В. Трехкомпонентные конденсации с участием гетарилгуанидинов / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2005. - Т. 48, вып. 1. - С.61-63.
2. Д.В. Крыльский. Аза-бинуклеофилы в реакциях трехкомпонентной конденсации / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2005.- Т. 48, вып. 6. - С. 72-74.
3. Аминоазолы в реакции гетероциклизации / Ю.А. Ковыгин, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Д.В. Крыльский // Изв. вузов. Химия и хим. технология. - 2005. - Т. 48, Вып. 1. - С. 59-60.
4. Трехкомпонентная реакция 2-аминобензотиазола с метиленактивными карбонильными соединениями и альдегидами / А.А. Павленко, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Д.В. Крыльский // Химия гетероциклических соединений. - 2005. - № 5. - С. 796-797.
5. Синтез 8,8-R,R-8,9-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]хиназолин-6(7H)-онов /Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов, М.Ю.Крысин // Известия Академии наук. Серия химическая. -2005. - № 12. - С. 2805-2806.
6. Х.С. Шихалиев. Трехкомпонентный синтез 4-арил-2-гетариламино-5-цианопиримидинов / Х.С. Шихалиев, В.И. Крыльская, А.Ю. Потапов // Известия Академии наук. Серия химическая. -2006. - № 6. - С. 1049-1050.
7. Бензоксазол- и бензотиазол-гуанидины в реакциях трехкомпонентной конденсации / Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов, М.Ю. Крысин, И.Н. Трефилова, Х.С. Шихалиев // Химия гетероциклических соединений. - 2006. - № 7. - С. 1080-1088.
8. Трехкомпонентные конденсации гетарилгуанидинов с альдегидами (кетонами) и дикарбонильными соединениями / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, М.Ю. Крысин // Химия гетероциклических соединений. - 2006. - № 10. - С. 1549-1554.
9. Гетероциклические системы на основе производных гуанидина и его структурных аналогов / Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев, Ю.А. Ковыгин, А.Ю. Потапов // Воронеж: Воронежский государственный университет. - 2006. - 200 С.
10. Х.С. Шихалиев. Гетарилгуанидины в трехкомпонентном синтезе 2-гетариламино-5-циано-4-арилпиримидинов / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2006. - № 1. - С. 74-76.
11. Х.С. Шихалиев. 2-Аминобензимидазол в трехкомпонентной реакции циклизации с формальдегидом и первичными аминами / Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Д.В. Крыльский // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2007. - № 2. - С. 355-356.
12. Синтез и строение 2-R-7-метил [1,2,4]триазоло[2,3-a]пиримидинов / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.Ю. Потапов, С.Е. Нефедов, О.Е. Сидоренко // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2008. - № 6. - С. 1244-1248.

13. 5-Амино-4-фенилпиразол в реакции аннелирования пиридинового цикла / А.Ю. Потапов, А.С. Чувашлев, Д.В. Крыльский, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2008. - № 2. - С. 147-149.
14. Аннелирование пиридинового цикла к вицинальным метилэтоксикарбонилпиримидинам / Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, А.И. Сливкин // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2009. - № 9. - С. 1934-1937.
15. Построение пиридинового цикла на вицинальных метилкарбонилпиримидинах циклизацией с полифункциональными аминами / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, Н.И. Коптева, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2010. - № 1. - С. 23-25.
16. Региоселективные и региоспецифичные реакции (Е)-7-(2-диметиламино-1-винил)-6-этоксикарбонил[1,2,4,]триазоло[1,5-а]пиримидинов с гидразингидратом / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, Х.С. Шихалиев, А.С. Шестаков, Н.И. Коптева // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2010. - № 1. - С. 26-28.
17. Синтез и свойства енаминов на основе 2-*R*-7-метил-6-ацетил[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, А.Л. Сабынин, А.С. Шестаков, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2010. - № 2. - С. 31-35.
18. Региоселективные и региоспецифичные реакции этил *орто*-(диметиламиновинил)азолоазинилкарбоксилатов с гидразином / В.В. диденко, А.Ю. Потапов, И.В. Леденева, Х.С. Шихалиев, О.В. Конюшко // Журнал общей химии. - 2010. - Т. 80. - Вып. 4. - С. 653-656.
19. Синтез новой гетероциклической системы 8,13,13b,14-тетрагидроиндоло[2,3-а]пиримидо[5,4-*g*]-хинолизин-5(7Н)-она / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, С.И. Фирганг, А.С. Шестаков, Х.С. Шихалиев // Химия гетероциклических соединений. - 2011. - № 10. - С. 1573-1575.
20. Новый вариант *ангос*-перегруппировки в ряду [1,2,4]триазоло[1,5а]пиримидинов и пиримидо[1,2а]бензимидазола / А.Ю. Потапов, П.С. Романов, Х.С. Шихалиев, Е.В. Полухин, С.И. Фирганг // Химия гетероциклических соединений. - 2011. - № 10. - С. 1578-1580.
21. Синтез аминопиримидинов – ингибиторов серин-треониновых киназ / А.Ю. Потапов, М.Ю. Крысин, Х.С. Шихалиев, Н.В. Столповская, П.С. Романов // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2011. - № 2. - С. 37-40.
22. Построение пиридинового цикла на 5-метил-6-карбоэтокситриазолопиримидинах / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, Х.С. Шихалиев, В.Н. Вережников // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2011. - № 2. - С. 41-45.
23. Трехкомпонентная конденсация 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а]-[1,3,5]триазин-2-иламинов с формалином и первичными аминами / А.Ю. Потапов, А.С. Шестаков, В.Н. Вережников, Х.С. Шихалиев // Журнал органической химии. - 2011. - Т. 47. - Вып. 7. - С. 1057-1059.
24. Структура продукта взаимодействия метилантранилата с *N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ИЛ)цианамидом / А.С. Шестаков, И.С. Бушмаринов, О.С. Сидоренко, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, М.Ю. Антипин // Химия гетероциклических соединений. – Рига, 2011. - № 3 (525). – С. 387-392.

25. Синтезы на основе N-(пиримидин-2-ИЛ)цианамидов / А.С. Шестаков, И.В. Квасова, А.Ю. Потапов, В.В. Диденко, И.В. Леденева, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2011. - № 1. - С. 69-74.
26. Синтез 1,2,8,9-тетрагидропиридо[4,3-В][1,6]нафтиридин-1,9-дионов на основе вицинальных метилэтоксикарбонилнафтиридинов / А.Ю. Потапов, Е.Л. Полухин, Г.В. Шаталов, М.А. Презент, Н.В. Столповская // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2012. - № 1. - С. 53-57.
27. 1-Арил(гетарил)(3-диметиламино)пропеноны, 2-этоксиметиленовые и 2-диметиламинометиленовые производные 1,3-дикарбонильных соединений в синтезе N-(пиримидин-2-ил)цианамидов / Мустафа Амр Хасан, А.С. Шестаков, А.Ю. Потапов, П.С. Романов, Н.В. Столповская, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – Воронеж, 2012. - № 2. - С. 55-62.
28. Влияние соединений хинолинового ряда на всхожесть и ростовые процессы рододендрона Ледебурра (*Rhododendron Ledebourii* Rojark.) / Е.В. Моисеева, Т.В. Баранова, В.Н. Калаев, Б.И. Кузнецов, Г.С. Щербаков, А.А. Воронин, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Фундаментальные исследования: науч. журн. № 5, -Ч. 1. - М., 2012. - С. 172-176.
29. Влияние новых синтезированных химических соединений ряда пиримидин-карбоновых кислот на ростовую активность *Tagetes patula* L/ Т.В. Вострикова, В.Н. Калаев, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - Воронеж 2012. - № 2. - С. 132-135.
30. Экстракция церия (IV) триазолохиназолоном из сульфатных растворов / О.Ф. Стоянова, И.В. Шкутина, В.Ф. Селеменев, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – Воронеж 2013. - № 1. - С. 60-63
31. . Пат.2485083 Российская Федерация, МПК C07B37/10, C07C51/09, C07D239/42, C07D401/14, C07D403/12, C07D403/14, C07D413/12, C07D413/14, C07D417/12, C07D417/14, A01N43/54, C07D401/04, C07D403/04, C07D413/04 Способ получения замещенных пиримидин-5-илкарбоновых кислот / Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Н.В. Столповская, В.Н. Калаев, Т.В. Баранова; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВПО "ВГУ") (RU) - № 2012112004/04 заявл. 29.03.2012, опубл. 20.06.2013, Бюл. № 17 - 15 с.
32. Пат.2486180 Российская Федерация, МПК A01N43/48, A01P21/00. Способ использования соединений ряда пиримидин-карбоновых кислот в качестве стимуляторов роста для однолетника бархатца отклоненного / В.Н. Калаев, Т.В. Баранова, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВПО "ВГУ") (RU) - № 2012112008/13 заявл. 29.03.2012, опубл. 27.08.2013, Бюл. № 24- 5 с.
33. Пат.2486180 Российская Федерация, МПК C07D401/04, C07D403/04, C07D405/04, C07D409/04. Способ получения 2-ариламино-4-гетарилпиримидинов / Х.С. Шихалиев, М.Ю. Крысин, А.Ю. Потапов, А.В. Зорина, Н.В. Столповская, П.С. Романов, А.В. Колячкина А.В.; заявитель и

- патентообладатель ООО «ТехноХим» - №2011144175/04 ; заявл. 02.11.2011 ; опубл. 27.06.2013, Бюл. № 13. – 9 с.
34. А.Ю. Потапов. Монозамещенные гуанидины в трехкомпонентном синтезе 1,5-дизамещенных тетрагидротриазинов / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии : тез. докл. IV Всерос. конф. молодых ученых. – Саратов, 2003. – С. 101.
 35. Quinazolyl-2-guanidines in the synthesis of polyazaheterocycles / Kh.S. Shikhaliev, D.V. Krylski, A.U. Potapov, A.V. Falaleev // Chemistry of nitrogen containing heterocycles : abstr. of International conf. - Kharkiv, Ukraine, 2003. - P. 125.
 36. Бензокси(тиа)золил-2-гуанидины в трехкомпонентных реакциях гетероциклизации / Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Д.В. Крыльский, А.С. Соловьев // Органическая химия – упадок или возрождение : тез. докл. Четвертого Всерос. симп. по орган. химии, Теплоход Москва-Углич, 5-7 июля 2003.-С. 198.
 37. Синтез и превращения 2-амино-4Н-1,3-бензотиазин-4-она / А.С. Шестаков, Х.С. Шихалиев, А.Ю. Потапов, Д.В. Крыльский // Кислород- и серусодержащие гетероциклы ; под ред. В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS, 2003. - Т. 2. -С.227.
 38. Карбонильные соединения и гуанидины: богатство комбинаций в синтезе азагетероциклов / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.В. Фалалеев, Ю.А. Ковыгин, А.Ю. Потапов // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов : сб. науч. тр. - Саратов, 2004. - С. 308-311.
 39. Гетарилгуанидины в трехкомпонентной конденсации с аминами и формальдегидом / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, М.Д. Пешков // Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений : тез. докл. Международной научно-технич. конф.- Самара, 2004. - С. 211.
 40. Трехкомпонентная конденсация 2-аминобензимидазола с альдегидами и циклогександионами / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, И.Н. Трефилова, М.Ю. Крысин // VII научная школа-конференция по органической химии : тез. докл. - Екатеринбург, 2004. - С.132.
 41. А.Ю. Потапов. Аминобензимидазол в реакции конденсации с первичными аминами и формальдегидом / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский // Тезисы докладов VIII Научной школы-конференции по органической химии, Казань, 22-26 июня 2005 г. - Казань, 2005. - С. 237.
 42. А.Ю. Потапов. Бензимидазолил- и бензотиазолил-2-гуанидины в реакциях с карбонильными соединениями / А.Ю. Потапов, А.А. Павленко, Д.В. Крыльский // Актуальные проблемы современной науки. Ч.9. Органическая химия. Труды 1-го Международного форума, 12-15 сентября 2005 г. - Самара, 2005. - С. 70-73.
 43. Пути построения гетероциклических систем на основе гуанидинов и карбонильных соединений / Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский, А.В. Фалалеев, Ю.А. Ковыгин, А.Ю. Потапов //Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений Азотсодержащие гетероциклы под редакцией докт.хим.наук В.Г. Карцева, - Том 1 ICSPF. - Москва, 2006.

44. А.Ю. Потапов. Аминоазолы и ацетоацетамиды в трехкомпонентной конденсации / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, В.И. Крыльская // *Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых. Материалы Международной научной конференции, 10-12 сентября 2006 г. - Астрахань, 2006. - С. 71.*
45. А.Ю.Потапов. Синтез и свойства эфиров 3-(4-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропионовых кислот / А.Ю.Потапов, А.В. Фалалеев, Х.С. Шихалиев // *Всероссийская конференция по проблемам математики, информатики, физики и химии, 19-23 апреля 2010 г. тез. докл. - Москва. Российский университет дружбы народов, 2010. - С. 123-124.*
46. Новые линейно связанные системы на основе N-арилмалеимидов /А.В. Зорина, Л.Е. Маурина, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // *Материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармообразование - 2010». Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ, 20-22 апреля 2010 г. - Воронеж, 2010. - Ч. - 2: Научные основы создания новых лекарственных средств - С. 162-163.*
47. А.Ю. Потапов. Трехкомпонентная конденсация 4-арил-1,4-дигидробенз[4,5]имидазо[1,2-а][1,3,5]триазин-2-иламинов с формальдегидом и первичными аминами / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // *Материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармообразование - 2010». Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ, 20-22 апреля 2010 г. - Воронеж, 2010. - Ч. - 2: Научные основы создания новых лекарственных средств - С. 318-319.*
48. А.Ю. Потапов. Ангулярное аннелирование пиридинового цикла к вицинальным 5-метил-6-карбоэтокситриазолопиримидинам / А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев, Е.Л. Полухин // *Материалы 4-й Всероссийской с международным участием научно-методической конференции «Фармообразование - 2010». Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Поиск новых физиологически активных веществ, 20-22 апреля 2010 г. - Ч. - 2: Научные основы создания новых лекарственных средств - Воронеж, 2010. - С. 320-321.*
49. Ростовая активность декоративных растений под действием химических стимуляторов / Т.В. Вострикова, Т.А. Девятова, В.Н. Калаев, А.А. Воронин, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // *Фундаментальные науки и практика: сб. науч. тр. с материалами тр. Участников 3 Международной телеконференции - Томск, 2010. -Т.1, № 4. - С. 25-26.*
50. Е.Л. Полухин. Построение пиридинового цикла на 6-этоксикарбонил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5а]пиримидинах / Е.Л. Полухин, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // *Материалы Всероссийской научной конференции (с международным участием). Успехи синтеза и комплексообразования, 18-22 апреля 2011 г. - Москва. Российский университет дружбы народов, 2011. - С. 199.*
51. Е.Л. Полухин. Построение пиридинового цикла на 7-метил-6-этоксикарбонил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинах циклизацией с полифункциональными аминами / Е.Л. Полухин, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // *Научно-практическая конференция Биологически активные*

- вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения - Новый Свет, Крым, Украина 23-28 мая 2011 г. тез. докл.- С. 149-150.
52. Enaminones and Ethoxymethylenes in the Synthesis of Cyanamides / Amp X. Мустафа, А.С. Шестаков, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев// YoungChem 2011 IX Intern. Congress of Yong Chemists, Cracow, Poland, 12 th – 16 th Oct. 2011. - Cracow (Poland), 2011. – P. 83.
 53. N-(пиримидин-2-ил)цианамиды: синтез на основе (3-диметиламино)пропеонов, 2-этоксиметиленпропионатов и участие в гетероциклизации / А.Х. Мустафа, А.С. Шестаков, П.С. Романов, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Успехи синтеза и комплексообразования: Всерос. науч. конф. (с междунар. участием), 23-27 апреля 2012 г. : тез. докл. – М., 2012. - Ч. 1.- С. 142.
 54. Е.Л. Полухин. Региоселективное и региоспецифичное взаимодействие карбэтоксинаминов с гидразин-гидратом / Е.Л. Полухин, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Сборник тезисов и статей международной молодежной конференции Катализ в органическом синтезе, 4-6 июля 2012 г. - Новочеркасск, 2012. - С. 142-143.
 55. Д.Ю. Вандышев. Трехкомпонентное взаимодействие 2-аминоимидазолов с диметилацеталем диметилформамида и 1,3-циклогександтонами / Д.Ю. Вандышев, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Шестидесят шестая Всероссийская научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием: тезисы докладов. - Ярославль, 2013. -Ч. 1. - С. 47.
 56. Е.Л. Полухин. Аннелирование пиридинового цикла к вицинальным метилалкоксикарбонилнафтиридинам / Е.Л. Полухин, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения: материалы конференции, 27 мая – 1 июня 2013 г., Новый Свет, Крым, Украина. - Киев, 2013. - Т. 1. - С. 105.
 57. Е.Л. Полухин. Merging Pyridine Ring to Adjacent Methyl and Alkoхycarbonyl Groups in Naphthyridine / Е.Л. Полухин, А.Ю. Потапов, Х.С. Шихалиев // Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения: материалы конференции, 27 мая - 1 июня 2013 г., Новый Свет, Крым, Украина. - Киев, 2013. – Vol. 1. - P. 106.

Работы №№ 1-8, 11-30 опубликованы в изданиях, входящих в перечень ВАК.