

БЕЛЯКОВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

РЕАКЦИИ 1-ЦИАНАЗОЛОВ И 1-ЦИАНОПРОИЗВОДНЫХ  
ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ СО СПИРТАМИ И АМИНАМИ  
АЛИФАТИЧЕСКОГО И АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДОВ

02. 00. 03. – Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Работа выполнена на кафедре органической химии  
Самарского государственного университета

- Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
Пурыгин П.П.
- Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Моисеев И.К.  
доктор химических наук, профессор  
Озеров А.А.
- Ведущая организация: Саратовский государственный университет  
им. Н.Г. Чернышевского

Защита диссертации состоится "26" апреля 2000 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета К 063.94.03 в Самарском государственном университете по адресу: 443011, г. Самара, ул. Академика Павлова, 1, химический факультет, ауд. 203

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного университета

Автореферат разослан

"24" марта 2000 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук

Блатов В.А.

Актуальность работы. Химия гетероциклических соединений в настоящее время является одной из наиболее интенсивно развивающихся областей органической химии. В наибольшей степени это касается химии азолов и пиримидинов, что обусловлено той значительной ролью, которую они играют в процессах жизнедеятельности, внося решающий вклад в механизмы наследственности, функционирования центральной нервной и ряда ферментных систем. Сегодня многие производные азолов и пиримидинов – это разнообразные высокоэффективные лекарственные средства, пестициды, а также основа для создания ценных красителей и термостойких волокон.

В связи с этим изучение химических свойств реакционноспособных субстратов на основе азотсодержащих гетероциклических соединений является одной из актуальных областей современной синтетической органической химии. К числу таких реакционноспособных субстратов следует отнести N-цианопроизводные азотсодержащих гетероциклов.

В настоящее время взаимодействие нитрилов алифатических и ароматических карбоновых кислот, алкил- и арилцианатов с нуклеофильными агентами изучено достаточно основательно, в то время как аналогичные реакции N-цианопроизводных азотсодержащих гетероциклов изучены лишь частично. Достаточно подробно исследованы методы синтеза и кинетика гидролиза 1-цианазолов. Некоторые представители этого ряда были с успехом использованы в синтезе олигонуклеотидов, а также в качестве конденсирующих агентов в водной и органических средах при создании амидной и пирофосфатной связей. В целом же химические свойства N-цианазолов, как и N-цианопроизводных азотсодержащих гетероциклических соединений, практически не изучены.

Работа выполнялась при финансовой поддержке Федеральной целевой программы “Интеграция” (проект K1124) и программы Минобразования “Фундаментальные исследования в области химических технологий” (грант по теме: “Химтехнология”).

**Цель работы** заключалась в разработке метода синтеза 1-циано-производных пиримидиновых оснований, систематическом изучении взаимодействия 1-цианазолов и 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований с O- и N-нуклеофилами, исследовании физико-химических и спектральных свойств впервые синтезированных соединений, а также оценке биологической активности некоторых из них.

**Научная новизна.** Разработан метод синтеза 1-цианопроизводных пиримидинов, основанный на взаимодействии триметилсилилпиримидиновых оснований с бромцианом. Для обсуждения возможных направлений реакции осуществлен квантово-химический расчет молекул силилированных пиримидиновых оснований.

Впервые систематически изучены реакции 1-цианазолов и 1-цианопроизводных пиримидинов с алифатическими и ароматическими спиртами. Установлена зависимость между кислотностью ароматического спирта и направлением реакции. Дано теоретическое объяснение направлению протекания реакции с использованием данных квантово-химических расчетов молекул 1-цианазолов. Найдена корреляция между структурой алифатического спирта и временем реакции.

Изучено поведение 1-цианазолов и 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований в реакциях с N-нуклеофилами на примере их взаимодействия с алифатическими, ароматическими аминами и натриевыми солями азолов. Показано влияние структуры N-нуклеофила на направление реакции.

Разработан метод синтеза амидов алифатических и ароматических карбоновых кислот с использованием 1,1'-карбимидоилдiazолов. Проведено сравнение реакционной способности 1,1'-карбимидоилдiazолов в "активации" карбоксильной группы с аналогичными по структуре конденсирующими агентами – N,N'-карбонилдiazолами.

Определена степень токсичности 1-(O-4'-нитрофенилкарбимидо)-азолов, а также изучены лейкоцитарные реакции, развивающиеся под влиянием 1-цианобензимидазола. Для впервые полученных 1-(O-алкил-

(арил)карбимидазолов и 1-(N-алкил(арил)карбимидаоил)азолов рассчитана вероятность проявления различных видов биологической активности. Отмечена возможная высокая противогрибковая активность 1-(O-алкил(арил)карбимидазолов.

**Практическая ценность работы.** Разработаны препаративные методы синтеза ранее неизвестных 1-цианопроизводных пиримидинов, 1-(O-алкил(арил)карбимидазолов, 1,1'-карбимидаоилдiazолов и 1-(N-алкил(арил)-аминокарбимидаоил)азолов. Установлены физико-химические и спектроскопические характеристики более пятидесяти впервые синтезированных соединений, содержащих азольные и пиримидиновый гетероциклы.

Полученные данные по реакциям 1-цианазолов с алифатическими и ароматическими спиртами и аминами будут полезны для интерпретации результатов использования 1-цианазолов в качестве конденсирующих агентов при активации карбоксильной группы соединений, содержащих свободные гидроксид- и аминогруппы.

Изучен широкий спектр лейкоцитарных реакций у крыс, развивающихся под влиянием 1-цианобензимидазола. Данные о токсичности 1-(O-4'-нитрофенилкарбимидазолов, полученные в отношении спермы быка, делают перспективным дальнейшее изучение их биологической активности с целью поиска новых лекарственных препаратов.

**На защиту выносятся:**

- метод получения 1-цианопроизводных пиримидинов и их взаимодействие со спиртами и аминами;
- результаты изучения взаимодействия 1-цианазолов со спиртами и аминами алифатического и ароматического рядов, закономерности протекания реакций в зависимости от структуры и свойств реагирующих веществ;
- метод ацилирования ароматических аминов карбоновыми кислотами с использованием 1,1'-карбимидаоилдiazолов;
- физико-химические характеристики более пятидесяти впервые синтезированных соединений;

– данные по биологической активности 1-(О-4'-нитрофенилкарбими-  
до)азолов и 1-цианобензимидазола.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 статьи и 8 тезисов докладов.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы докладывались на Всероссийской конференции молодых ученых “Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Саратов, 1997 г.), “Молодежной научной школе по органической химии” (Екатеринбург, 1998 г., 1999 г.), Международной научной конференции “Молодежь и химия” (Красноярск, 1999 г.), а также на ежегодных научных конференциях Самарского государственного университета.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Текст диссертации изложен на 143 страницах машинописного текста, содержит 18 таблиц, 8 рисунков, 172 литературные ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов. В первой главе проанализированы литературные данные по методам синтеза и химическим свойствам алкил- и арилцианатов. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов и данным биологических исследований. Третья глава содержит экспериментальные материалы автора.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Объекты и методы исследования

Исходными N-цианопроизводными азотсодержащих гетероциклов выбраны 1-цианазолы (1-цианимидазол, 1-цианобензимидазол, 2-метил-1-цианимидазол) и 1-цианопроизводные пиримидиновых оснований (1-цианурацил, 1-цианотимин, 1-цианоцитозин). Бромциан, 1-цианимидазол, 1-цианобензимидазол и 2-метил-1-цианимидазол получали по известным в литературе методикам. В качестве O-нуклеофилов взяты: алифатические спирты с различной структурой алкильного радикала – одно- и двухатом-

ные первичные, вторичные и третичные спирты; ароматические спирты с различной кислотностью – фенол, 1- и 2-нафтолы, 8-гидроксихинолин, 4-гидроксibenзальдегид, 4-нитрофенол и 2,4,6-тринитрофенол. В качестве N-нуклеофилов выбраны доступные алифатические и ароматические амины с различными нуклеофильными свойствами: диэтиламин, пиперидин, 2-аминоэтанол, 1-аминоадамантан, анилин, 2-метиланилин, 2-аминопиридин, 6-аминохинолин, 2- и 3-нитроанилины.

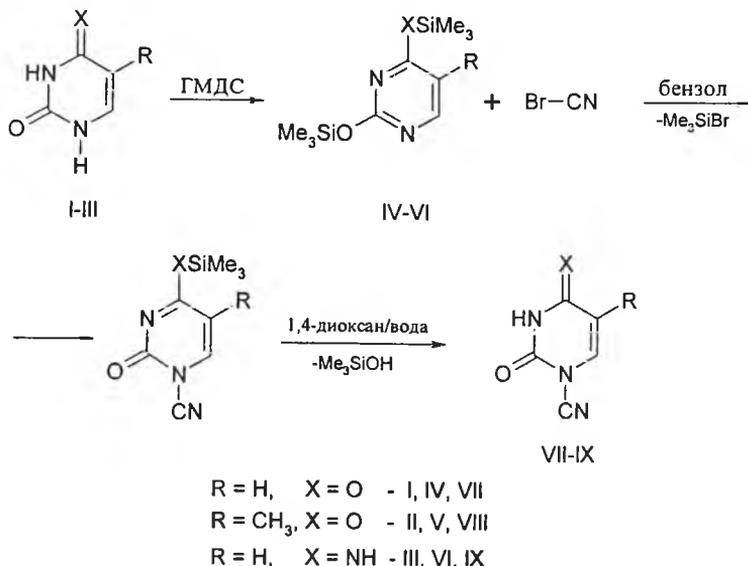
В работе использованы методы препаративной органической химии и физико-химические методы исследования органических соединений: элементный анализ, тонкослойная хроматография, рефрактометрия, ИК спектроскопия, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопия.

Контроль за ходом реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254. Окончание реакции устанавливали по исчезновению пятна 1-цианопроизводного азотсодержащего гетероцикла (элюент-ацетон): 1-цианимидазол -  $R_f$  0.90, 2-метил-1-цианимидазол -  $R_f$  0.74, 1-цианобензимидазол -  $R_f$  0.95, 1-цианурацил -  $R_f$  0.82, 1-цианотимин -  $R_f$  0.83, 1-цианоцитозин -  $R_f$  0.60.

## 2. Синтез 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований

1-Цианопиримидины, благодаря наличию реакционноспособной цианогруппы, могут быть использованы в синтезе ациклических аналогов нуклеозидов, обладающих потенциальной противовирусной активностью. С этой целью нами был впервые разработан метод синтеза 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований.

1-Цианопиримидины (VII–IX) получены при ацилировании кремнийорганических производных пиримидиновых оснований. В качестве ацилирующего агента был использован бромциан. Взаимодействие силилированных пиримидиновых оснований с бромцианом осуществлялось по следующей схеме:



При сравнении условий ацилирования триметилсилилпроизводных пиримидиновых оснований бромцианом было отмечено, что в случае силилированного цитозина процесс с успехом идет при комнатной температуре, в то время как ацилирование 2,4-бис(триметилсилилокси)урацила и 2,4-бис(триметилсилилокси)тимина проходит только при нагревании до 60° С. Вероятно, повышенная реакционная способность триметилсилилцитозина связана с действием более электронодонорного заместителя в четвертом положении гетероцикла, способного увеличивать нуклеофильность атома азота пиримидинового кольца в реакции с бромцианом и, следовательно, увеличивать скорость реакции в целом. Для снятия триметилсилильной группы 1-цианопроизводные триметилсилилзамещенных гетероциклов обрабатывали эквивалентным количеством воды в среде абсолютного 1,4-диоксана и выделяли 1-цианозамещенные пиримидиновые основания с выходами 74 - 87%.

Таким образом, нами разработан простой и удобный метод синтеза 1-цианозамещенных пиримидиновых оснований с высокими выходами.

## Данные ИК и ПМР спектроскопии соединений (VII-IX)

№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$		ЯМР $^1\text{H}$ спектр, (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.
	$\text{C}\equiv\text{N}$	$\text{C}=\text{O}$	
VII	2280	1740, 1710	5.92 д, 7.92 д (7.9 Гц, 2H, $\text{C}^{5,6}\text{-H}$ ), 12.08 уш. с (1H, $\text{N}^3\text{-H}$ )
VIII	2285	1740, 1690	1.80 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 7.80 с (1H, $\text{C}^6\text{-H}$ ), 12.10 уш.с (1H, $\text{N}^3\text{-H}$ )
IX	2260	1680	5.98 д, 7.77 д (7.5 Гц, 2H, $\text{C}^{5,6}\text{-H}$ ), 8.12 уш. с (2H, $\text{NH}_2$ )

### 3. Реакции 1-цианазолов и 1-цианопримидинов с кислород- и азотсодержащими нуклеофилами

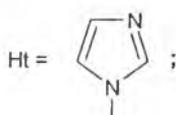
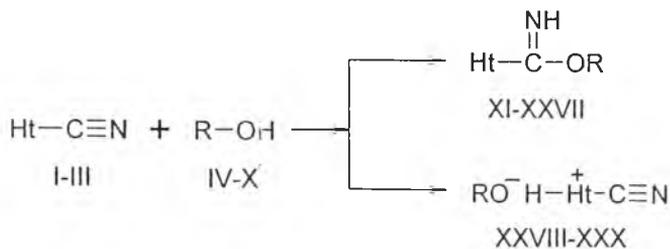
Известно, что алкоголиз и аминолиз нитрилов алифатических и ароматических карбоновых кислот, алкил- и арилцианатов в присутствии кислотно-основных катализаторов ведет к образованию продуктов нуклеофильного присоединения по тройной связи или, что значительно реже, к продуктам нуклеофильного замещения. Аналогичное взаимодействие 1-цианазолов со спиртами и аминами, как выяснилось, не проводилось вообще. Так как акцепторные заместители при цианогруппе увеличивают ее реакционную способность в реакциях нуклеофильного присоединения, то 1-цианазолы и 1-цианопроизводные пиримидиновых оснований, в которых цианогруппа связана с электроноакцепторным азотсодержащим гетероциклом, должны быть реакционноспособны в отношении спиртов, аминов и другим нуклеофильных агентов. В связи с этим нами изучены реакции 1-цианазолов и 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований со спиртами и аминами алифатического и ароматического рядов.

#### 3.1. Взаимодействие 1-цианазолов и 1-цианопримидинов со спиртами

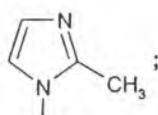
##### 3.1.1. Реакции 1-цианазолов с ароматическими спиртами

С целью исследования взаимодействия 1-цианопроизводных имидазола, 2-метилимидазола и бензимидазола с ароматическими спиртами и изучения влияния кислотности спирта на направление реакции нами были выбраны спирты (IV-X), кислотность которых варьировалась в области  $\text{pK}_a$  0.7–10. Реакции проводили при  $80^\circ\text{C}$  в среде абсолютного бензола в

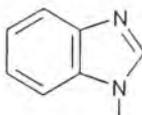
течение 0.2-5 ч. В ходе проведенных исследований установлено, что взаимодействие 1-цианазолов (I-III) с ароматическими спиртами (IV-X) протекает по двум возможным направлениям согласно следующей схеме:



I, XI, XIV, XVI, XIX, XXII, XXV, XXVIII



II, XII, XV, XVII, XX, XXIII, XXVI, XXIX



III, XIII, XVIII, XXI, XXIV, XXVII, XXX

R = фенил (IV, XI-XIII); 1-нафтил (V, XIV-XV); 8-гидроксихинолинил (VI, XVI-XVIII); 2-нафтил (VII, XIX-XXI); 4-формилфенил (VIII, XXII-XXIV); 4-нитрофенил (IX, XXV-XXVII); 2,4,6-тринитрофенил (X, XXVIII-XXX)

Реакции 1-цианимидазола, 2-метил-1-цианимидазола и 1-цианобензимидазола с фенолом, 8-гидроксихинолином, 4-гидроксibenзальдегидом, 4-нитрофенолом, а также 1- и 2-нафтолами, приводят к образованию 1-(О-арил(гетерил)карбимидазолам (XI-XXVII). В ходе аналогичного взаимодействия 1-цианазолов с 2,4,6-тринитрофенолом образуются четвертичные соли 1-цианазола и ароматического спирта (XXVIII-XXX).

В ИК спектрах 1-(О-арил(гетерил)карбимидазолам (XI-XXVII) присутствуют полосы поглощения средней интенсивности в области 3330-3240 см<sup>-1</sup> и сильной интенсивности при 1710-1690 см<sup>-1</sup>, что соответствует валентным колебаниям связей =N-H и >C=N- в образованной иминогруппе. В спектрах пикратов 1-цианимидазола (XXVIII), 2-метил-1-цианимидазола (XXIX) и 1-цианобензимидазола (XXX) наблюдаются полосы поглощения цианогруппы при 2295-2265 см<sup>-1</sup> и отсутствуют полосы, характерные для иминогруппы. На основании данных ИК спектров по структуре пикратов

1-цианазолов (XXVIII- XXX) и квантово-химических расчетов молекул 1-цианазолов методом MNDO показано, что при образовании пикратов протонированию подвергается не атом азота цианогруппы, а эндоциклический атом азота гетероцикла.

Таблица 2

Выход, температура плавления и данные ПМР спектров  
некоторых синтезированных соединений

№	Выход %	Т.пл., °С	Спектр ПМР, $\delta$ , м.д.
XI	54	69.5- 70.5	4.0 уш.с (1Н, NH), 7.15-7.29 м (5Н, С <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.37 с, 7.68 с (2Н, С <sup>4,5</sup> -Н <sub>им</sub> ), 8.27 с (1Н, С <sup>2</sup> -Н <sub>им</sub> )
XIII	42	80.5-82	3.17 уш.с (1Н, NH), 7.30-7.45 м (5Н, С <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.53-7.63 м (2Н, С <sup>5,6</sup> -Н <sub>бенз</sub> ), 7.77 д, 8.26 д (8.8 Гц, 2Н, С <sup>4,7</sup> -Н <sub>бенз</sub> ), 8.69 с (1Н, С <sup>2</sup> -Н <sub>бенз</sub> )
XXV	80	112.0- 112.5	3.30 уш.с (1Н, NH), 6.72 д (9.2 Гц, 2Н, С <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 6.97 с, 7.72 с (2Н, С <sup>4,5</sup> -Н <sub>им</sub> ), 7.90 д (9.2 Гц 2Н, С <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.32 с (1Н, С <sup>2</sup> -Н <sub>им</sub> )
XXVI	65	100-101	2.52 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 3.03 уш.с (1Н, NH), 6.94 д (9.2 Гц, 2Н, С <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.52 с, 8.33 с (2Н, С <sup>4,5</sup> -Н <sub>им</sub> ), 8.12 д (9.2 Гц, 2Н, С <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )
XXVII	47	113-114	3.33 уш. с (1Н, NH), 6.72 д (9.2 Гц, 2Н, С <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.24-7.32 м (2Н, С <sup>5,6</sup> -Н <sub>бенз</sub> ), 7.58-7.66 м (2Н, С <sup>4,7</sup> -Н <sub>бенз</sub> ), 7.91 д (9.2 Гц, 2Н, С <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.69 с (1Н, С <sup>2</sup> -Н <sub>бенз</sub> )
XXVIII	91	115-116	7.20 с, 8.00 с (2Н, С <sup>4,5</sup> -Н <sub>им</sub> ), 8.50 с (1Н, С <sup>2</sup> -Н <sub>им</sub> ), 8.59 с (2Н, С <sub>6</sub> H <sub>2</sub> ), 9.04 уш.с (1Н, NH)
XXIX	94	109.5- 110.5	2.55 с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 7.15 д, 7.90 д (1.7 Гц, 2Н, С <sup>4,5</sup> -Н <sub>им</sub> ), 8.59 с (2Н, С <sub>6</sub> H <sub>2</sub> ), 9.38 уш.с (1Н, NH)
XXX	54	>110 раз.	7.54-7.61 м (2Н, С <sup>5,6</sup> -Н <sub>бенз</sub> ), 7.82-7.89 м (2Н, С <sup>4,7</sup> -Н <sub>бенз</sub> ), 8.58 с (2Н, С <sub>6</sub> H <sub>2</sub> ), 8.88 с (1Н, С <sup>2</sup> -Н <sub>бенз</sub> ), 9.54 с (1Н, NH)

Для объяснения направления реакций 1-цианазолов со спиртами (IV-X) нами было проведено сопоставление найденных экспериментальных данных с показателями кислотности ароматических спиртов. Установлено, что 1-цианазолы не реагируют со слабокислыми спиртами ( $pK_a \geq 10$ ) без катализатора. Поэтому реакция соединений (I-III) с фенолом идут только в присутствии гидроксида натрия. Увеличение кислотности спирта до  $pK_a$  7.15 приводит к облегчению процесса нуклеофильного присоединения по цианогруппе с образованием 1-(О-арил(гетерил)карбимидо)азолов. Однако дальнейшее уменьшение  $pK_a$  до 0.71 приводит к резкому падению нуклео-

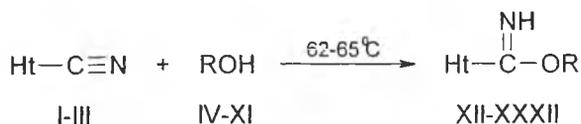
фильности образующегося аниона и реакция нуклеофильного присоединения по цианогруппе не протекает.

### 3.1.2. Реакции 1-цианазолов с алифатическими спиртами

С целью изучения влияния структуры алифатического спирта на реакцию присоединения по цианогруппе молекул 1-цианазолов нами исследованы реакции 1-цианимидазола (I), 1-цианобензимидазола (II) и 2-метил-1-цианимидазола (III) и с рядом алифатических спиртов. В качестве объектов исследования были выбраны спирты с различной структурой алкильного радикала – это первичные (нормального и изостроения), вторичные и третичные спирты.

Поиск оптимальных условий проведения реакций показал, что 1-цианазолы (I-III) не реагируют с алифатическими спиртами в соотношении 1:1 при 80° С в среде абсолютного бензола даже в присутствии основного катализатора, поэтому, реакции вели в большом избытке спирта.

Полученные экспериментальные данные показали, что взаимодействие 1-цианазолов (I-III) с алифатическими спиртами (IV-XI) при 62-65° С в среде абсолютного спирта приводит к образованию 1-(О-алкилкарбимидо)азолов (XII-XXXII):



Ht = имидазол-1-ил (I, XII-XIX); бензимидазол-1-ил (II, XX-XXVII);  
2-метилимидазол-1-ил (III, XXVIII-XXXII)

R = метил (IV, XII, XX, XXVIII); этил (V, XIII, XXI, XXIX); пропил (VI, XIV, XXII, XXX); изопропил (VII, XV, XVII, XXXI); бутил (VIII, XVI, XXIV, XXXII); изобутил (IX, XVII, XXV); *трет*-бутил (X, XVIII, XXVI); изопентил (XI, XIX, XXVII)

Показано, что 1-цианазолы легко взаимодействуют с первичными спиртами (IV-VI, VIII, IX, XI). В этом случае реакции проходят уже в течение 2-3 часов с выходом 1-(О-алкилкарбимидо)азолов более 80%. Отмечено, что разветвления в молекуле первичного спирта (IX, XI) существенно

не влияют ни на скорость реакции, ни на выход конечного продукта. Со вторичными и третичными спиртами (VII, X) 1-цианазолы реагируют в 5-10 раз медленнее и выходы конечных продуктов не превышают 20%. Значительное увеличение времени реакции и уменьшение выхода 1-(О-алкилкарбимида)азолов при переходе от первичных ко вторичным и третичным спиртам, вероятно, связано со стерическими препятствиями, возникающими на стадии присоединения нуклеофильной частицы к атому углерода цианогруппы.

В ИК спектрах полученных соединений (XII-XXXII) группа  $>C=N-N$  проявляется при 3300-3240 и 1700-1670  $cm^{-1}$ . Их ПМР спектры содержат характерные сигналы протонов алкильных групп и азотсодержащих гетероциклических колец. Протон образованной иминогруппы проявляется в виде уширенного синглета в области 6.19-6.31 м.д.

### **3.1.3. Реакции 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований с алифатическими и ароматическими спиртами**

Нами была исследована возможность использования 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований в синтезе ациклических аналогов природных нуклеозидов. В связи с этим изучены реакции 1-цианопиримидинов (I-III) с рядом алифатических и ароматических одноатомных и двухатомных спиртов.

Реакции 1-цианотимина, 1-цианурацила и 1-цианоцитозина с метанолом, этанолом, этиленгликолем, диэтиленгликолем, триэтиленгликолем и бутиндиолом вели в среде абсолютного спирта, с фенолом – в абсолютном 1,4-диоксане или диметилсульфоксиде при эквимолярном соотношении реагентов.

Исследование полученных продуктов показало, что реакции 1-цианопиримидинов (I-III) с алифатическими и ароматическими спиртами приводят к снятию цианогруппы с пиримидинового основания:



Ht = тимин-1-ил (I, XI); урацил-1-ил (II, XII); цитозин-1-ил (III, XIII)

R = CH<sub>3</sub> (IV); C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (V); HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (VI); HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (VII);  
HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (VIII); HO-CH<sub>2</sub>-C ≡ CH<sub>2</sub> (IX); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (X)

Установлено, что в реакции 1-цианопиримидинов (I-III) с одноатомными спиртами (IV, V, X) в отсутствие катализатора при 72 часовом кипячении образуются пиримидиновые основания (XI-XIII) с выходом 3-10 %. Взаимодействие 1-цианопиримидинов (I-III) с этиленгликолем при нагревании до 140-150° С в течение 6-10 часов приводит к природным основаниям (XI-XIII) с выходом 60-79 %. Присутствие основного катализатора ((C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, RO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>) способствует количественному снятию цианогруппы с пиримидинового основания.

Таким образом, взаимодействие 1-цианопиримидинов (I-III) со спиртами приводит к продуктам замещения, а не присоединения по цианогруппе как в случае 1-цианазолов.

### 3.2. Взаимодействие 1-цианазолов и 1-цианопиримидинов с аминами

С целью изучения реакций 1-цианазолов и 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований с N-нуклеофилами нами было исследовано их взаимодействие с различными алифатическими, ароматическими аминами и натриевыми солями азолов.

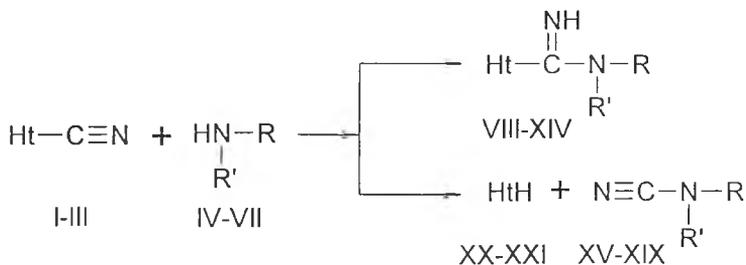
#### 3.2.1. Реакции 1-цианазолов и 1-цианопиримидинов с алифатическими аминами

С целью изучения взаимодействия 1-цианазолов и 1-цианопроизводных пиримидиновых оснований с азотсодержащими нуклеофилами нами были исследованы реакции 1-цианмидазола (I), 1-цианобензимидазола (II) и 1-цианурацила (III) с первичными и вторичными алифатическими

аминами. В качестве аминокомпоненты использовали диэтиламин, пиперидин, 2-аминоэтанол и 1-аминоадамантан.

Установлено, что в ходе реакций 1-цианопроизводных азотсодержащих гетероциклов (I-III) с аминами (IV-VII) образуются как продукты нуклеофильного присоединения по тройной связи углерод-азот, так и продукты замещения.

Взаимодействие 1-цианимидазола с аминами (IV-VII) и 1-цианобензимидазола с аминами (IV-VI) при нагревании в течение нескольких часов в среде абсолютного бензола или 1,4-диоксана приводит к 1-(N-алкиламинокарбимидоил)азолам (VIII-XIV) с выходом 50-79%.



Ht=имидазол-1-ил (I, VIII-XI); бензимидазол-1-ил (II, XII-XIV, XX); урацил-1-ил (III, XXI)

R=R'=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (IV, VIII, XII, XVI); R=R'=CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> (V, IX, XIII, XVII); R=H, R'=HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (VI, X, XIV, XVIII); R=H, R'=адамантил-1 (VII, XI, XV, XIX)

В ИК спектрах 1-(N-алкиламинокарбимидоил)азолов отсутствует полоса поглощения цианогруппы в области 2295–2265 см<sup>-1</sup>, что свидетельствует в пользу ее участия в реакции присоединения. Вместо нее в спектрах наблюдаются полосы поглощения образовавшейся иминогруппы: валентные колебания сильной интенсивности в области 1660-1625 см<sup>-1</sup> для >C=N-связи и средней интенсивности при 3275-3240 см<sup>-1</sup>, характерные для N–H связи. В спектрах ПМР сигнал протона иминогруппы проявляется в виде уширенного синглета в области 4.88-5.67 м.д.

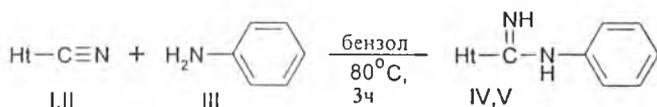
Аналогичные реакции 1-цианурацила (III) с аминами (IV-VII) и 1-цианобензимидазола (II) с 1-аминоадамантаном (VII) в течение 1-2 часов приводят к образованию N-цианамидов (XV-XIX) и высвобождению азот-

содержащего гетероцикла (XX, XXI). Вероятно, вследствие сильного отталкивания объемных заместителей реагирующих молекул, стабильность продуктов присоединения в этом случае понижается и их образование становится энергетически невыгодным.

### 3.2.2. Реакции 1-цианазолов с ароматическими аминами

С целью изучения взаимодействия 1-цианазолов с ароматическими аминами нами исследованы реакции 1-цианимидазола и 1-цианобензимидазола с различными по нуклеофильным свойствам ароматическими аминами: анилином, аминобензолами, содержащими в ароматическом кольце акцепторные и донорные заместители (2- и 3-нитроанилины, 2-метиланилин), а также гетероциклическими ароматическими аминами (2-аминопиридин и 6-аминохиолин).

Реакции проводили при 60–101°C в среде абс. бензола или 1,4-диоксана. Установлено, что при кипячении в течение 3 часов в среде абсолютного бензола анилин вступает в реакцию с 1-цианазолами (I, II) с образованием 1-(N-фениламинокарбимидоил)азолов (IV – 63%, V – 86%). Реакции 1-цианазолов с 2-метиланилином, 2-аминопиридином, 6-аминохиолином, 2- и 3-нитроанилинами не наблюдались даже при многочасовом кипячении (20-24 часа).



Ht = имидазол-1-ил (I, IV); бензимидазол-1-ил (II, V)

Полученные экспериментальные данные можно объяснить предположив, что реакции 1-цианазолов с ароматическими аминами протекают как нуклеофильное присоединение по C≡N-связи. Известно, что скорость реакции нуклеофильного присоединения по цианогруппе алкил- и арилцианатов зависит от основности нуклеофила и стерических факторов. Акцепторные заместители в молекулах 2- и 3-нитроанилинов, а также эндо-

циклические атомы азота в 2-аминопиридине и 6-аминохинолине понижают нуклеофильность экзоциклического атома азота и тем самым, вероятно, затрудняют процесс присоединения. В случае 2-метиланилина электронодонорное действие метильной группы должно ускорять реакцию нуклеофильного присоединения, однако, стерические препятствия, создаваемые заместителем в *орто*-положении, вероятно, мешают ее протеканию.

Таблица 3

Данные ИК и ПМР спектров соединений (IV, V)

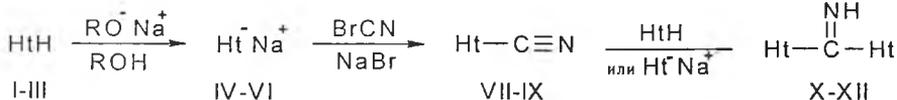
№	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$		ПМР спектр, $\delta$ , м.д.
	$\text{N}_{\text{sp}^2}\text{-H}$	$>\text{C}=\text{N}$	ДМСО- $d_6$
IV	3260	1690	6.54 уш.с (2H, 2NH), 6.82-6.86 м, 7.08-7.16 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.73 с, 7.53 с, (2H, $\text{C}^{4,5}\text{-H}_{\text{им}}$ ), 8.11 с (1H, $\text{C}^2\text{-H}_{\text{им}}$ )
V	3285	1660	5.50 уш.с (2H, 2NH), 7.00-7.15 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.33-7.43 м (2H, $\text{C}^{5,6}\text{-H}_{\text{бенз}}$ ), 7.73 д, 8.18 д (8.9 Гц, 2H, $\text{C}^{4,7}\text{-H}_{\text{бенз}}$ ), 8.44 с (1H, $\text{C}^2\text{-H}_{\text{бенз}}$ )

### 3.2.3. Синтез 1,1'-карбиминоилдiazолов

Ранее было показано, что взаимодействие бромциана с Н-формой молекулы азола (1:2) в среде абсолютного апротонного растворителя приводит к образованию 1-цианопроизводного азотсодержащего гетероцикла. В тоже время реакции 1,2,4-триазола и натриевых солей 4-хлор(бром)-пиразолов с бромцианом в аналогичных условиях не останавливаются на стадии 1-цианазолов, а идут дальше с образованием 1,1'-карбиминоилдiazолов. Продолжая исследования в этом направлении нами разработан метод синтеза различных 1,1'-карбиминоилдiazолов.

Взаимодействие натриевой соли соответствующего азола с бромцианом осуществляли в среде абсолютного апротонного растворителя при комнатной температуре, а в случае с бензимидазолом при нагревании.

Исследования показали, что при обработке натриевых солей бензимидазола (I), бензотриазола (II) и 1,2,4-триазола (III) бромцианом наряду с 1-цианопроизводными азолов (VII-64%, VIII-60%, IX-21%) образуются 1,1'-карбиминоилдiazолы (X-31%, XI-35%, XII-75%).



Ht = бензимидазол-1-ил (I, IV, VII, X), бензотриазол-1-ил (II, V, VIII, XI),  
1,2,4-триазол-1-ил (III, VI, IX, XII)

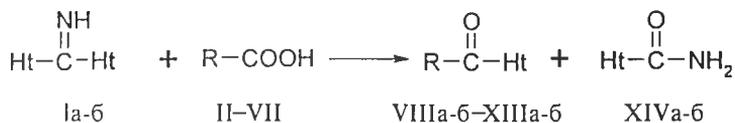
А

Образование 1,1'-карбимидоилдиазолов (X-XII) обусловлено тем, что на стадии получения натриевых солей азолов возникает смесь, содержащая натриевые соли (IV-VI) и 1-Н-формы гетероциклов (I-III). Соотношение продуктов реакции определяется кислотностью азола и нуклеофильностью его аниона или Н-формы.

В ИК спектрах соединений (X-XII) группа >C=N-H проявляется в области 3240-3220 и 1695-1680 см<sup>-1</sup>, а в спектре ЯМР <sup>13</sup>C при 145.88 м.д.

#### 4. Синтез анилидов карбоновых кислот с использованием 1,1'-карбимидоилдиазолов

Реакции 1,1'-карбимидоилдиазолов (I а-б) с алифатическими и ароматическими карбоновыми кислотами (II-VII) проходили при кипячении в течение 2 часов в среде абсолютного бензола по следующей схеме:



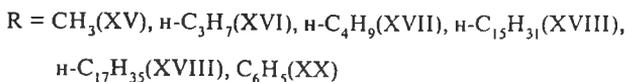
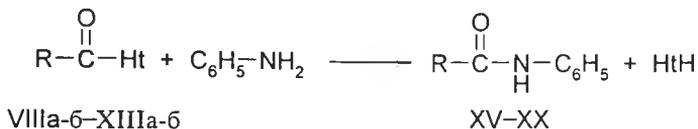
Ht = имидазол-1-ил (а), 1,2,4-триазол-1-ил (б)

R = CH<sub>3</sub> (II, VIIIa-б), n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (III, IXa-б), n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (IV, Xa-б),

n-C<sub>15</sub>H<sub>31</sub> (V, XIa-б), n-C<sub>17</sub>H<sub>35</sub> (VI, XIIa-б), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (VII, XIIIa-б)

1-Ацилазолы (VIII а-б XIII а-б) являются высоко реакционноспособными соединениями, поэтому из раствора их не выделяли, а сразу же переводили в анилиды соответствующих карбоновых кислот (XV-XX) и в

этой форме анализировали. Выходы анилидов карбоновых кислот достаточно высокие и составляют 62-85%.



Для доказательства образования 1-ацилазолов (VIII а-б – XIII а-б) нами были выделены азолиды этановой кислоты в реакции 1,1'-карбими-доилдиазолов с этановой кислотой.

Таким образом, нами показано, что 1,1'-карбими-доилдиазолы могут быть использованы в качестве активирующих агентов карбоксильной группы алифатических и ароматических карбоновых кислот.

## 5. Исследование биологической активности полученных веществ

Изучение влияния 1-цианобензимидазола на картину белой крови показало, что данное соединение вызывает изменения в количестве и морфологии абсолютно всех групп лейкоцитов. Это позволяет характеризовать его как соединение с высокой физиологической активностью. Отсутствие таких изменений в морфологии клеток как гиперсегментация ядер нейтрофилов, образование в их цитоплазме обильной и крупной зернистости, вакуолизация цитоплазмы лейкоцитов говорит о нетоксичности 1-цианобензимидазола. Наиболее выраженной особенностью эффектов действия исследуемого вещества является активация механизмов, определяющих уровень резистентности организма. Зарегистрированная в условиях многократного применения вещества преимущественная мобилизация механизмов неспецифической адаптации непосредственно связана с проблемой повышения общей сопротивляемости организма и может служить основанием для дальнейшего направленного синтеза производных бензимидазола с подобными свойствами.

Методом оценки общей острой токсичности *in vitro* с использованием спермы быка в качестве клеточного тест-объекта определена степень токсичности для 1-(О-4'-нитрофенилкарбимидо)азолов. Результаты исследований показали, что токсичность возрастает в следующем ряду: 1-(О-4'-нитрофенилкарбимидо)имидазол < 2-метил-1-(О-4'-нитрофенилкарбимидо)имидазол < 1-(О-4'-нитрофенилкарбимидо)бензимидазол. Выявлены концентрации, при которых 1-(О-4'-нитрофенилкарбимидо)азолы нетоксичны, следовательно, их можно рекомендовать для дальнейших биологических исследований.

В связи с этим для синтезированных нами 1-(О-алкил(арил)карбимидо)азолов и 1-(N-алкил(арил)аминокарбимидоил)азолов была рассчитана вероятность проявления различных видов биологической активности с использованием программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), предоставленной Институтом биомедицинской химии РАМН (г. Москва). Результаты расчетов показали, что 1-(О-алкил(арил)карбимидо)азолы могут проявить противогрибковую активность:

$P_a$  изменяется от 0.42 до 0.78, а  $P_i$  – от 0.004 до 0.05

где,  $P_a$  – это вероятность проявления биологической активности;  $P_i$  – вероятность непроявления биологической активности;  $P_a$  и  $P_i$  – изменяются в пределах от 0 до 1. Если  $0.5 < P_a < 0.7$ , то вероятность проявления биологической активности высока; если  $P_a > 0.7$ , то данное вещество может являться аналогом известного фармацевтического препарата.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан препаративный метод синтеза 1-цианопроизводных урацила, тимина и цитозина, основанный на взаимодействии бромциана с триметилсилилпроизводными пиримидиновых оснований. Осуществлено взаимодействие впервые полученных 1-цианопиримидинов с О- и N-нуклеософилами, такими как одно- и двухатомные спирты – алифатического и ароматического рядов, и алифатические амины. Показано, что реакции с

данными нуклеофилами протекают по пути нуклеофильного замещения с выделением пиримидинового основания.

2. Впервые систематически изучено взаимодействие 1-цианазолов с алифатическими и ароматическими спиртами. Установлено, что в ходе этих реакций идет нуклеофильное присоединение по цианогруппе с образованием 1-(О-алкил(арил)карбимидо)азолов. Обнаружены некоторые закономерности протекания реакций в зависимости от структуры и кислотности используемого спирта, а также условий их проведения. Показано, что 1-цианазолы не реагируют со слабокислыми ароматическими спиртами ( $pK_a \geq 10$ ) без катализатора, а с сильнокислыми ( $pK_a \leq 0.71$ ) – образуют четвертичные соли соответствующего 1-цианазола и ароматического спирта.

3. Найдено, что в реакциях натриевых солей 1,2,4-триазола, бензотриазола и бензимидазола с бромцианом наряду с 1-цианопроизводными соответствующих азолов образуются 1,1'-карбимидоилдiazолы. Соотношение продуктов реакции определяется кислотностью азола и нуклеофильностью его аниона или Н-формы. Показана принципиальная возможность использования 1,1'-карбимидоилдiazолов в качестве активирующих агентов при ацилировании ароматических аминов карбоновыми кислотами.

4. Впервые исследовано взаимодействие 1-цианазолов с алифатическими и ароматическими аминами. Показано, что основными продуктами реакции являются 1-(N-алкил(арил)аминокарбимидоил)азолы. Отмечено влияние структуры N-нуклеофила на направление и возможность протекания реакций.

5. В результате экспериментальных исследований получено и охарактеризовано 55 неописанных ранее соединений, содержащих азольные и пиримидиновый гетероциклы, строение и состав которых подтверждены данными ИК, ЯМР спектроскопии и элементного анализа.

6. На основании результатов биологических исследований определена степень токсичности ряда синтезированных 1-(О-4'-нитрофенилкарб-

имидазолов. При изучении влияния 1-цианобензимидазола на картину белой крови показана его высокая физиологическая активность.

**Основное содержание работы представлено в следующих публикациях:**

1. Белякова Н.А., Паньков С.В., Вишняков В.В., Пурыгин П.П. Изучение реакций N-цианазолов с O-нуклеофилами. // Вестник СамГУ. 1999. №4(12). С. 99-107.

2. Пурыгин П.П., Паньков С.В., Белякова Н.А. Взаимодействие натриевых солей 1,2,4-триазола и 1,2,3-бензотриазола с бромцианом: // ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып. 3. С. 496.

3. Паньков С.В., Белякова Н.А., Пурыгин П.П., Вишняков В.В. Взаимодействие 1-цианобензимидазола с аминами. // ЖОрХ. 2000. (в печати).

4. Пурыгин П.П., Кузьмина В.Е., Сергеева Л.И., Паньков С.В., Белякова Н.А., Зарубин Ю.П. Синтез 1-цианобензимидазола и оценка его биологической активности по реакциям белой крови. // Химико-фармацевтический журнал. 2000. Т. 34. № 2. С. 11-13.

5. Белякова Н.А., Паньков С.В., Пурыгин П.П. Синтез 1,1'-карбиминобисазолов. // Тез докл. Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии". Саратов. 1997. С. 161.

6. Белякова Н.А., Паньков С.В., Пурыгин П.П. Взаимодействие 1-циано-2-метилимидазола с ароматическими спиртами. // Сб. науч. трудов. Саратов. Издательство Сарат. ун-та. 1998. С. 23-24.

7. Белякова Н.А., Паньков С.В. Использование 1,1'-карбиминобисимидазола в синтезе анилидов карбоновых кислот. // Тез. докл. "Молодежной научной школы по органической химии". Екатеринбург. 1998. С.101.

8. Паньков С.В., Белякова Н.А., Вишняков В.В. Синтез N-цианопроизводных пиримидиновых и пуринных оснований. // Тез. докл.

“Молодежной научной школы по органической химии”. Екатеринбург. 1999. С.28.

9. Белякова Н.А., Паньков С.В., Лабазова О.Н., Вишняков В.В. Реакции 1-цианимидазола и 1-цианобензимидазола с алифатическими спиртами. // Тез. докл. II Всероссийской конференции молодых ученых “Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии”. Саратов. 1999. С. 57.

10. Белякова Н.А., Паньков С.В., Вишняков В.В. Изучение взаимодействия 2-метил-1-цианимидазола с алифатическими спиртами. // Тез. докл. Международной конференции “Молодежь и химия”. Красноярск. 1999. С. 45-46.

11. Вишняков В.В., Белякова Н.А., Паньков С.В. Взаимодействие 1-цианоцитозина со спиртами. // Тез. докл. Международной конференции “Молодежь и химия”. Красноярск. 1999. С. 46.

12. Белякова Н.А., Паньков С.В., Вишняков В.В. Взаимодействие 1-цианимидазола с аминами. // Тез. докл. “Молодежной научной школы по органической химии”. Екатеринбург. 1999. С.24.