

Синтез моно- и бис(арилгидразоноацетамидинов)

Е.С. Сухорукова, К.Д. Гавлик, Н.П. Бельская

ФГАОВ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина». Тел: 3433754888; E-mail: kseni.pt@mail.ru

Впервые исследовано взаимодействие гидразонидинтрила с 1,4-диаминоциклогексаном. Получены новые бис(арилгидразоноацетамидины), содержащие различные по электронным и пространственным эффектам заместители, изучены их спектральные характеристики.

Введение

Соединения, содержащие амидиновую группу проявляют широкий спектр биологической активности, включая противомаларийную¹, противоопухолевую² и противовирусную³. Благодаря наличию в структуре активных нуклеофильных центров, амидины являются удобными билдинг-блоками при конструировании различных гетероциклических производных². Известно, что включение в молекулу исходных соединений дополнительных нуклеофильных группировок, позволяет расширить круг реакций, в которых могут участвовать эти вещества и получить новые продукты с интересными химическими и физическими свойствами.

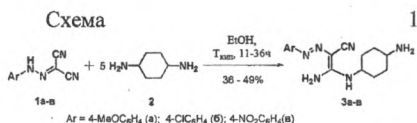
Одним из подходов увеличению числа активных центров в молекуле является получение бис-производных. Поэтому целью работы являлась разработка метода синтеза бис(гидразоноацетамидинов), изучение их структурных особенностей спектральными методами и сравнение их со свойствами монопроизводных.

Результаты и их обсуждение

Из литературных данных известно, что гидразонидинтрилы взаимодействуют с различными аминами с образованием амидиногидразонов⁴. Мы предположили, что использование диаминопроизводных, а именно 1,4-диаминоциклогексана, с гидразонидинтрилами приведет к получению моно- и бис-производных.

При длительном кипячении гидразонидинтрила **1a-в** с большим

избытком (5 экв) 1,4-диаминоциклогексана **2** были получены амидиногидразоны **3a-в** (схема 1).



Структура полученных соединений **3a-в** подтверждена данными спектров ЯМР ¹H, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. В масс-спектрах амидинов **3a-в** присутствуют пики молекулярных ионов, соответствующие молекулярной массе, с интенсивностью 25-100%.

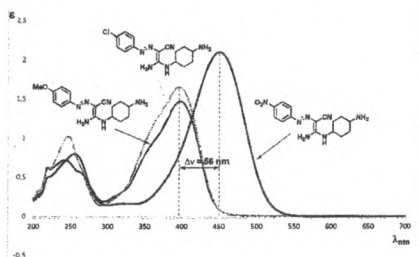


Рис. 1. УФ-спектры моно(гидразоноацетамидинов) **3a-в** в этиловом спирте

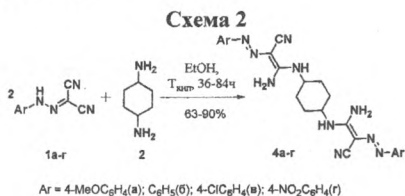
В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений **3a-в**, в отличие от спектров исходных гидразонов **1a-в**, имеются сигналы протонов CH и CH₂-групп циклогексиламинного фрагмента. Соотношение сигналов протонов ароматического цикла и сигналов протонов циклогексиламинного фрагмента в амидиногидразонах составляет 1:1. Следует отметить, что в спектрах ЯМР ¹H

соединений **3а-в** присутствует двойной набор сигналов протонов ароматического фрагмента в соотношении 1:5.

В УФ-спектрах соединений **3а-в** имеется два максимума поглощения: в области 250-260 нм ($\lg \epsilon = 4.3-4.5$) и 400-450 нм ($\lg \epsilon = 4.2-4.0$) (рис. 1).

При изменении электронных свойств заместителей в ароматическом кольце от электроноакцепторных **3в** до электронодонорных **3а** наблюдается значительный батохромный сдвиг (рис. 1).

Взаимодействие двукратного избытка гидразондинитрила **1а-г** с 1,4-диаминоциклогексана приводит к образованию бис(гидразоноамидинов) **4а-г** (схема 2).



В спектрах ЯМР ¹H полученных бис(гидразоноамидинов) **4а-г**, в отличие от моно(гидразоноамидинов) **3а-в**, соотношение сигналов протонов ароматического цикла и сигналов протонов циклогексиламинного фрагмента составляет 2:1. Интересной особенностью спектров ЯМР ¹H бис(гидразоноамидинов) **4а-г** является совпадение всех сигналов однопипных протонсодержащих групп, что уменьшает их общее количество в 2 раза. Сигналы протонов NH-групп регистрируются в виде дублета в области 7.2 м.д., а сигналы NH₂-групп проявляются в виде уширенного синглета при 7.6 м.д.

Для получения несимметричных биспроизводных с отличающимися заместителями в ароматическом кольце была проведена реакция моно(гидразоноамидина) **3б** с гидразондинитрилом **1а** (схема 3).

В спектрах ЯМР ¹H продукта **5а**, в отличие от спектров бис(амидинов) **4а-г**, регистрируются два набора сигналов протонов ароматических фрагментов в

виде AA'XX' системы в области 7.00 - 7.65 м.д.

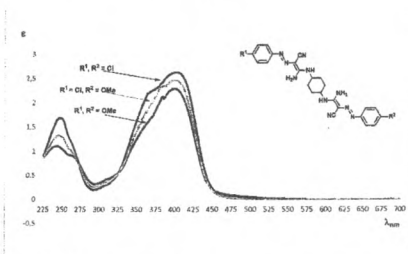
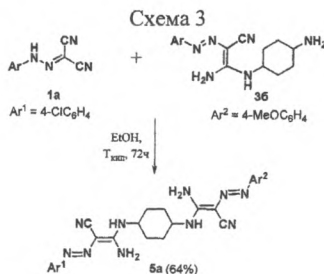


Рис. 2. УФ-спектры бис(арилгидразоноамидинов) **6а** и **7а** в этиловом спирте

УФ-спектры несимметричного бис(амидиногидразона) **5а** и симметричных бис(амидинов) **4а-г** являются однопипными, что подтверждает общность их хромофорных систем. Очевидно, что присутствие циклогексильного фрагмента в молекуле соединений **4а-г** прерывает систему сопряжения в их структуре.

В результате проведенного исследования был синтезирован ряд неописанных ранее бис(гидразоноамидинов). Проведен сравнительный анализ спектральных характеристик моно- и бис(гидразоноамидинов).

Экспериментальная часть

Общая методика получения моно(аминогидразонов). Раствор 1 ммоль гидразона **1а-в** и 0.17 г (1.5 ммоль) 1,4-диаминоциклогексана в 30 мл 96% этилового спирта кипятят 11-36 ч (ТСХ).

Реакционную массу охлаждают до температуры 0–5 °С, осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этилового спирта.

3-Амино-3-[(4-аминоциклогексил)-амино-2-(4-метоксифенилазо)акрило-нитрил (3а). Темно-коричневый порошок, 0.15 г. Выход: 49%. $R_f = 0.4$ (хлороформ : ацетон – 1:1). Т.пл. 130–132 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2173 (CN); 2927, 2993, 3064 (CH); 3329, 3517, 3581 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.42–1.72 (м, 4H, CH_2); 1.95–2.12 (м, 4H, CH_2); 2.94–3.04 (м, 1H, CH); 3.52–3.70 (м, 1H, CH); 3.77 (с, 1H, OMe); 6.78 (с, 1H, NH_2); 6.82 и 7.42 (AA'XX', 4H, $J = 8.8$, H_{Ar}); 7.30 (д, 1H, $J = 8.4$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 31.2 (CH_2), 34.4 (CH_2), 49.4 (CH), 50.4 (CH), 55.7 (OMe), 90.5, 114.4 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 116.9 (CN), 148.1, 155.8, 157.9. Масс-спектр, m/z (I, %): 314 (M^+ , 100). Найдено, %: C 60.8; H 6.9; N 26.4. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 61.1; H 7.1; N 26.7.

3-Амино-3-[(4-аминоциклогексил)-амино]-2-(4-хлорфенилазо)акрило-нитрил (3б). Ярко-желтый порошок, 0.12 г. Выход: 36%. $R_f = 0.4$ (хлороформ : ацетон – 1:1). Т.пл. 243–245 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2180 (CN); 2855, 2935 (CH); 3215, 3290, 3415 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.06–1.40 (м, 2H, CH_2); 1.12–1.24 (м, 2H, CH_2); 1.25–1.54 (м, 2H, CH_2); 1.82–2.08 (м, 2H, CH_2); 2.52–2.68 (м, 1H, CH); 3.52–3.70 (м, 1H, CH); 6.92–7.12 (м, 1H, NH); 7.23 и 7.31, 7.47 (AA'XX', 4H, $J = 8.8$, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 30.9 (CH_2), 34.5 (CH_2), 49.3 (CH), 50.4 (CH), 91.9, 116.1 (CN); 122.1 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 129.2, 152.7, 158.6. Масс-спектр, m/z (I, %): 318 (M^+ , 100). Вычислено, %: C 56.2; H 5.8; N 26.6. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_6$. Вычислено, %: C 56.5; H 6.0; N 26.4.

3-Амино-3-[(4-аминоциклогексил)-амино]-2-(4-нитрофенилазо)акрило-нитрил (3в). Темно-малиновый порошок, 0.12 г. Выход: 36%. $R_f = 0.7$ (хлороформ : ацетон – 1:1). Т.пл. 192–194 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2181 (CN); 2850, 2921, 2941 (CH); 3258, 3328, 3367, 3384, (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-

d_6 , δ , м.д., J , Гц): 0.95–1.30 (м, 2H, CH_2); 1.13–1.26 (м, 2H, CH_2); 1.46–1.72 (м, 2H, CH_2); 1.75–1.84 (м, 2H, CH_2); 2.51–2.58 (м, 1H, CH); 3.54–3.72 (м, 1H, CH); 7.64 (AA'XX', 4H, $J = 8.9$, H_{Ar}); 8.10–8.45 (м, 3H, H_{Ar} + NH_2). Масс-спектр, m/z (I, %): 329 (M^+ , 25). Найдено, %: C 54.4; H 5.9; N 29.6. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_2$. Вычислено, %: C 54.7; H 5.8; N 29.8.

Общая методика получения бис(амидиногидразонов). Раствор 1 ммоль гидразона 1а-г и 0.06 г (0.5 ммоль) 1,4-диаминоциклогексана в 30 мл 96% этилового спирта кипятят 36–84 ч (ТСХ). Реакционную массу охлаждают до температуры 0–5 °С, осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этилового спирта.

3-Амино-3-[4-((1-амино-2-(4-метоксифенилазо)-2-циановинил)амино)циклогексиламино]-2-(4-метоксифенилазо)проп-2-еннитрил (4а). Оранжевый порошок, 0.32 г. Выход: 63%. $R_f = 0.4$ (хлороформ : ацетон – 1:1). Т.пл. 130–132 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2180 (CN); 2835, 2934, 2998 (CH); 3218, 3314, 3443, 3604 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.12–1.52 (м, 4H, CH_2); 1.88–2.18 (м, 4H, CH_2); 3.62–3.74 (м, 2H, CH); 3.77 (с, 6H, OMe); 6.85 и 7.30, 7.47 (AA'XX', 8H, $J = 8.9$, H_{Ar}); 7.01 (д, 2H, $J = 8.6$, NH); 7.32 (уш. с, 4H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 31.2 (CH_2), 50.1 (CH), 53.0 (OMe), 90.8, 114.3 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 116.9 (CN), 148.2, 157.8, 159.2. Масс-спектр, m/z (I, %): 514 (M^+ , 2). Вычислено, %: C 60.4; H 5.8; N 27.5. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_{10}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 60.7; H 5.9; N 27.2.

3-Амино-3-[4-((1-амино-2-фенилазо-2-циановинил)амино)циклогексиламино]-2-фенилазопроп-2-еннитрил (4б). Красный порошок, 0.21 г. Выход: 46%. $R_f = 0.5$ (хлороформ : ацетон – 1:1). Т.пл. 230–232 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2180 (CN); 2854, 2943, 3019, 3060, 3140, (CH); 3220, 3294; 3416, 3439 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.48–1.64 (м, 4H, CH_2); 1.94–2.26 (м, 4H, CH_2); 3.48–3.76 (м, 2H, CH); 7.07 (т, 2H, $J = 7.2$, H_{Ar}); 7.13 (д, 2H, $J = 8.8$, NH); 7.23–7.42 (м, 4H, H_{Ar}); 7.44–7.56

(м, 7H, H_{Ar} + NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 31.1 (CH_2), 50.1 (CH), 91.8, 116.5 (CN), 120.8 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 154.1, 155.4, 159.2. Масс-спектр, m/z (I, %): 454 (M^+ , 2). Вычислено, %: C 63.6; H 5.9; N 30.6. $C_{24}H_{24}N_{12}O_4$. Вычислено, %: C 63.4; H 5.8; N 30.8.

3-Амино-3-[4-((1-амино-2-(4-хлорфенил)азо)-2-циановинил)амино]циклогексил-амино]-2-(4-хлорфенилазо)проп-2-енинитрил (4в). Красный порошок, 0.42 г. Выход: 80%. $R_f = 0.4$ (хлороформ : ацетон – 1:1). Т.пл. 252–253 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2197 (CN); 2858, 2933, 2953, 3078 (CH); 3235, 3319, 3464 (NH). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.40–1.62 (м, 4H, CH_2); 1.86–2.20 (м, 4H, CH_2); 3.62–3.76 (м, 2H, CH); 7.22 (д, 2H, $J = 8.8$, NH); 7.26, 7.35 и 7.30, 7.49 ($AA'XX'$, 8H, $J = 8.6$, H_{Ar}); 7.76 (с, 4H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 31.0 (CH_2), 50.2 (CH), 92.4, 116.2 (CN), 120.8 (CH_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.2, 153.0, 159.1. Масс-спектр, m/z (I, %): 522 (M^+ , 7). Вычислено, %: C 54.9; H 4.3; N 26.5. $C_{24}H_{24}Cl_2N_{10}$. Вычислено, %: C 55.1; H 4.6; N 26.8.

3-Амино-3-[4-((1-амино-2-(4-нитрофенилазо)-2-циановинил)амино]циклогексил-амино]-2-(4-нитрофенилазо)проп-2-енинитрил (4г). Красный порошок, 0.37 г. Выход: 69%. $R_f = 0.6$ (хлороформ : ацетон – 1:1). Т.пл. 220–222 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2195, 2206 (CN); 2871, 2943 (CH); 3225, 3333, 3412 (NH). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.32–1.76 (м, 4H, CH_2); 1.88–2.32 (м, 4H, CH_2); 3.62–3.76 (м, 2H, CH); 7.46, 7.63 и 8.12 ($AA'XX'$, 8H, $J = 9.0$, H_{Ar}); 7.75 (д, 2H, $J = 7.4$, NH); 7.88 (с, 4H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 30.5 (CH_2), 50.4 (CH), 96.2, 115.1 (CN), 110.67 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 143.4, 143.6, 159.4. Масс-спектр, m/z (I, %): 544 (M^+ –122, 20). Вычислено, %:

C 52.6; H 4.2; N 30.5. $C_{24}H_{24}N_{12}O_4$. Вычислено, %: C 52.9; H 4.4; N 30.9.

3-Амино-3-[4-((-1-амино-2-(4-хлорфенилазо)-2-циановинил)амино)циклогексил]амино]-2-(4-метоксифенилазо)акрилонитрил (5а). Раствор 0.34 г (1 ммоль) хлорфенилгидразоноамидина 3б и 0.20 г (1 ммоль) гидразона 1а в 30 мл 96% этилового спирта кипятят 72 ч (ТСХ). Реакционную массу охлаждают до температуры 0–5 °С, осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этилового спирта. Оранжевый порошок, 0.33 г. Выход: 64%. $R_f = 0.4$ (хлороформ : ацетон – 1:1). Т.пл. 251–253 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2184 (CN); 2931, 2850 (CH); 3220, 3288, 3409, 3440 (NH). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.46–1.70 (м, 4H, CH_2); 1.92–2.02 (м, 4H, CH_2); 3.68–3.76 (м, 2H, CH); 3.78 (с, 3H, OMe); 7.00 и 7.70 ($AA'XX'$, 4H, $J = 9.1$, H_{Ar}); 7.48 и 7.65 ($AA'XX'$, 4H, $J = 8.9$, H_{Ar}); 7.20 (д, 1H, $J = 8.7$, NH); 7.24–7.36 (м, 3H, $NH + NH_2$); 7.51 (уш. с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 31.0 (CH_2), 50.2 (CH), 55.6 (OMe), 90.8, 92.4, 114.4, 116.2 (CN), 116.9, 121.9, 122.3, 128.0, 129.2, 146.4, 153.0, 157.8, 153.0, 159.1. Масс-спектр, m/z (I, %): 518 (M^+ –200, 15). Найдено, %: C 57.7; H 5.0; N 27.3. $C_{25}H_{27}ClN_{10}O$. Вычислено, %: C 57.9; H 5.2; N 27.0.

Библиографический список

1. R. K. Arafat, R. Brun, T. S. Wenzler. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5480.
2. K. Bielawski, A. Bielawska, K. Sosnowska. *Biochem. Pharmacol.*, **2006**, 72, 320.
3. L. J. Crane, M. Anastassiadou, J.-L. Stigliani. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5325.
4. N. P. Bel'skaya, M. A. Demina, S. G. Sapoznikova. *ARKIVOC*, **2008**, part XVI, 9.