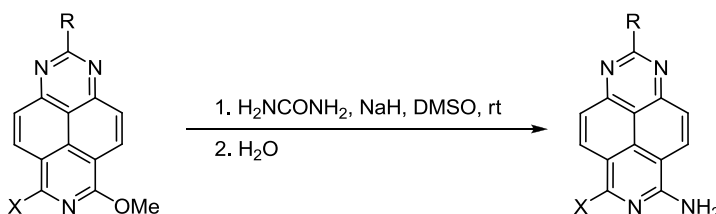


Мочевина в реакции аминодеметоксилирования 6-метокси-1,3,7-триазапиренов

Гульминат А. Амангазиева¹, Иван В. Боровлев^{1*}, Олег П. Демидов¹,
Надежда А. Курносова¹, Елена К. Авакян¹

¹ Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355009, Россия
e-mail: k-biochem-gcs@stavsru

Поступило 13.05.2015
Принято 22.06.2015



При действии *N*-аниона мочевины на 6-метокси-1,3,7-триазапирены в ДМСО при комнатной температуре с высоким выходом образуются продукты нуклеофильного *inco*-замещения метоксигруппы на аминогруппу.

Ключевые слова: 6-метокси-1,3,7-триазапирены, мочевина, нуклеофильное *inco*-замещение метоксигруппы.

Разработка эффективных и селективных методов образования связей С–N является важным направлением современного органического синтеза, поскольку соединения, содержащие в молекулах аминогруппы или их производные, проявляют разнообразную биологическую активность, используются в медицинской химии и агрохимии, а также в химической технологии и биотехнологии.¹ Наиболее общий метод их получения – разнообразные модификации реакций нуклеофильного ароматического замещения, бурный прогресс в изучении которых в настоящее время наблюдается в ряду нитроаренов, азинов, азолов и их конденсированных аналогов.^{2,3}

Цель настоящей работы – изучение нуклеофильных свойств мочевины в реакции замещения S_NAr метоксигрупп в соединениях 1,3,7-триазапиренового ряда.

В качестве уходящей группы метоксигруппа в реакциях нуклеофильного замещения уступает таким традиционным нуклеофугам, как NO_2 , F, OSO_2Ph , Cl, Br, I, SO₂R.² Тем не менее отдельные примеры ее замещения на *N*-нуклеофилы известны в таких гетероциклах, как 1,2,4-триазин-1-оксид⁴ и пиридазин-3(2*H*)-он.⁵ Необычные примеры относительной нуклеофугности описаны для 7-бром-6-метокси-5,8-хинолиндиона⁶ и 8-метокси-5-нитро-4-хлорхинолина,⁷ поскольку в этих соединениях замещению на аминогруппы подвергалась именно метоксигруппа, а не атомы галогенов. Ранее мы также показали возможность

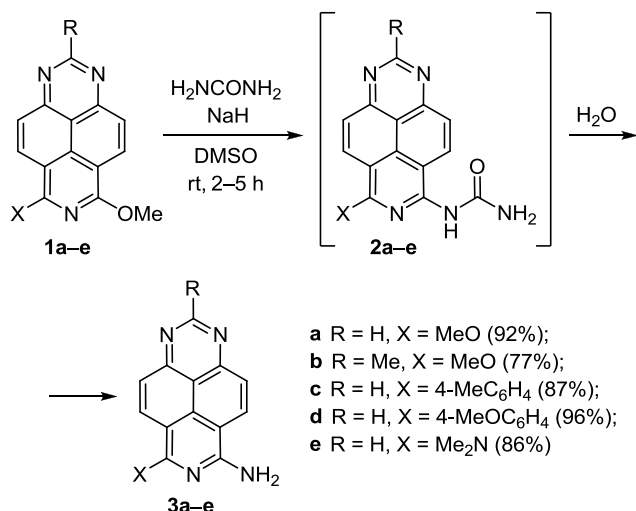
замещения алкоксигрупп в 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапиренах на арил(гетарил)амино-⁸ и ациламиногруппы.⁹

Как выяснилось, реакция мочевины с 6,8-диметокси-1,3,7-триазапиреном (**1a**) не протекает в широком диапазоне температур как в полярных (ДМСО, этанол, ацетонитрил), так и в неполярных растворителях (толуол, ксилол). Очевидной причиной этого является низкая нуклеофильность этого реагента. В последующих экспериментах для повышения нуклеофильности мы генерировали *N*-анион мочевины действием гидрида натрия в безводном ДМСО. Оказалось, что в этих условиях реакция соединения **1a** легко протекает уже при комнатной температуре (схема 1). Однако ее результатом оказался не предполагаемый продукт *inco*-замещения – (8-метокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)мочевина (**2a**), а ранее неизвестный 6-амино-8-метокси-1,3,7-триазапирен (**3a**) (выход 92%).

По-видимому, процесс протекает в соответствии с приведенной схемой, но промежуточный продукт **2a** в ходе выделения легко подвергается щелочному гидролизу. Действительно, в пробе из реакционной смеси методом масс-спектрометрии высокого разрешения был обнаружен ион, соответствующий соединению **2a**.*

* Найдено, m/z : 316.0812 $[M+Na]^+$. $C_{15}H_{11}N_5NaO_2$. Вычислено, m/z : 316.0827.

Схема 1



В данную реакцию S_NAr с мочевиной вступают также 2-метил-6,8-диметокси-1,3,7-триазапирен (**1b**), 8-(4-метилфенил)-6-метокси-1,3,7-триазапирен (**1c**), 6-метокси-8-(4-метоксифенил)-1,3,7-триазапирен (**1d**) и 8-(диметиламино)-6-метокси-1,3,7-триазапирен (**1e**), образуя амины **3b-d** и диамин **3e** соответственно. Замещение второй метоксигруппы в случае исходных соединений **1a,b** не происходит, поскольку промежуточные продукты **2a,b** в основной среде существуют в форме *N*-аниона, устойчивого к нуклеофильной атаке.

Таким образом, для производных 6-метокси-1,3,7-триазапирена предложен удобный препаративный метод нуклеофильного замещения метоксигруппы на аминогруппу, который может найти применение в случае других π -дефицитных гетаренов и нитроаренов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance HD 400 (400 и 100 МГц соответственно) в $CDCl_3$ (соединения **1c,d**) и в $DMSO-d_6$ (соединения **3a-e**). В качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы растворителя:¹¹ $DMSO-d_6$ – 2.50 м. д. (для ядер 1H) и 39.5 м. д. (для ядер ^{13}C), $CDCl_3$ – 7.26 м. д. (для ядер 1H) и 77.2 м. д. (для ядер ^{13}C). Масс-спектры записаны на приборе Bruker UHR-TOF Maxis™ Impact (ионизация электро-распылением). Температуры плавления определены на приборе ПТП-1.

Соединения **1a,b**,¹² **1e**¹³ получены по литературным методикам. Для реакций использован гидрид натрия фирмы Merck (60% суспензия в парафиновом масле).

8-(4-Метилфенил)-6-метокси-1,3,7-триазапирен (1c). Смесь 0.147 г (0.5 ммоль) 6-(4-метилфенил)-1,3,7-триазапирена,¹⁴ 0.5 г (9.0 ммоль) KOH, 1.0 г (3.0 ммоль) $K_3Fe(CN)_6$, 5 мл H_2O и 5 мл MeOH интенсивно перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. В середине процесса добавляют еще 1.0 г (3.0 ммоль) $K_3Fe(CN)_6$. По окончании реакции смесь выливают в холодную воду (50 мл), осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0.154 г (95%), желтые

кристаллы, т. пл. 184–185 °C (PhMe). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.52 (3H, с, ArCH₃); 4.37 (3H, с, 6-OCH₃); 7.44 (2H, д, *J* = 7.8, H-3,5 Ar); 7.81 (2H, д, *J* = 7.8, H-2,6 Ar); 7.91 (1H, д, *J* = 9.5, H-4); 8.17 (1H, д, *J* = 9.2, H-10); 8.65 (1H, д, *J* = 9.5, H-5); 8.84 (1H, д, *J* = 9.2, H-9); 9.71 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.6; 54.7; 111.3; 116.7; 117.1; 124.8; 126.4; 129.5; 130.1; 131.0; 131.2; 135.4; 135.9; 139.8; 154.7; 155.9; 156.7; 158.1; 159.4. Найдено, *m/z*: 326.1295 [M+H]⁺. C₂₁H₁₆N₃O. Вычислено, *m/z*: 326.1288.

6-Метокси-8-(4-метоксифенил)-1,3,7-триазапирен (1d) получают по методике синтеза соединения **1c** из 155 мг (0.5 ммоль) 6-(4-метоксифенил)-1,3,7-триазапирена.¹⁵ Время реакции 2 ч. Выход 107 мг (63%), желтые кристаллы, т. возг. 196 °C (PhMe). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.95 (3H, с, ArOCH₃); 4.37 (3H, с, 6-OCH₃); 7.16 (2H, д, *J* = 8.6, H-3,5 Ar); 7.89 (2H, д, *J* = 8.6, H-2,6 Ar); 7.91 (1H, д, *J* = 9.5, H-4); 8.15 (1H, д, *J* = 9.2, H-10); 8.65 (1H, д, *J* = 9.5, H-5); 8.82 (1H, д, *J* = 9.2, H-9); 9.70 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 54.7; 55.7; 111.1; 114.3; 116.8; 116.9; 124.7; 126.2; 130.2; 131.0; 131.2; 132.7; 135.3; 154.8; 155.9; 156.3; 158.1; 159.3; 161.0. Найдено, *m/z*: 342.1240 [M+H]⁺. C₂₁H₁₆N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 342.1237.

Синтез соединений 3a-e (общая методика). К раствору 180 мг (3.0 ммоль) мочевины в 4 мл абс. ДМСО при перемешивании добавляют 120 мг (3.0 ммоль) 60% NaH. По окончании выделения водорода к реакционной смеси добавляют 0.5 ммоль 6-метокси-1,3,7-триазапирена **1a-e** и интенсивно перемешивают при комнатной температуре в течение времени, указанного ниже. Затем смесь выливают в 50 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выливание смеси на лед при выделении соединения **3a** не изменило выхода продукта.

8-Метокси-1,3,7-триазапирен-6-амин (3a). Время реакции 2 ч. Выход 115 мг (92%), оранжевые кристаллы, т. пл. 209–210 °C (EtOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 4.16 (3H, с, OCH₃); 7.46 (1H, д, *J* = 9.0, H-4); 7.55 (1H, д, *J* = 9.2, H-10); 8.11 (2H, уш. с, NH₂); 8.41 (1H, д, *J* = 9.0, H-5); 8.70 (1H, д, *J* = 9.2, H-9); 9.21 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 54.1; 103.2; 103.6; 117.4; 118.7; 119.5; 130.9; 131.1; 131.6; 155.3; 155.5; 157.6; 157.7; 161.0. Найдено, *m/z*: 251.0930 [M+H]⁺. C₁₄H₁₁N₄O. Вычислено, *m/z*: 251.0933.

2-Метил-8-метокси-1,3,7-триазапирен-6-амин (3b). Время реакции 4 ч. Выход 102 мг (77%), светлорозовые кристаллы, т. пл. 179–180 °C (EtOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.75 (3H, с, 2-CH₃); 4.14 (3H, с, OCH₃); 7.38 (1H, д, *J* = 9.0, H-4); 7.47 (1H, д, *J* = 9.2, H-10); 8.03 (2H, уш. с, NH₂); 8.35 (1H, д, *J* = 9.0, H-5); 8.65 (1H, д, *J* = 9.2, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.6; 54.0; 102.9; 103.3; 115.3; 118.5; 119.4; 130.7; 131.1; 131.4; 155.7; 155.9; 157.5; 160.9; 166.4. Найдено, *m/z*: 265.1100 [M+H]⁺. C₁₅H₁₃N₄O. Вычислено, *m/z*: 265.1089.

8-(4-Метилфенил)-1,3,7-триазапирен-6-амин (3c). Время реакции 5 ч. Выход 135 мг (87%), желтые кристаллы, т. пл. 265–266 °C (EtOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.45 (3H, с, CH₃); 7.43 (2H, д, *J* = 7.9,

H-3,5 Ar); 7.61 (1H, д, $J=9.3$, H-4); 7.68 (2H, д, $J=7.9$, H-2,6 Ar); 7.95 (1H, д, $J=9.2$, H-10); 8.03 (2H, уш. с, NH₂); 8.33 (1H, д, $J=9.3$, H-5); 8.90 (1H, д, $J=9.2$, H-9); 9.43 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.0; 106.9; 113.3; 116.7; 120.8; 123.5; 128.9; 129.1; 130.4; 131.4; 135.1; 135.6; 138.6; 154.1; 155.4; 156.9; 157.5; 159.2. Найдено, m/z : 311.1297 [M+H]⁺. C₂₀H₁₅N₄. Вычислено, m/z : 311.1291.

8-(4-Метоксифенил)-1,3,7-триазапирен-6-амин (3d).

Время реакции 3 ч. Выход 156 мг (96%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 280–281 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.88 (3H, с, OCH₃); 7.17 (2H, д, $J=8.6$, H-3,5 Ar); 7.59 (1H, д, $J=9.3$, H-4); 7.75 (2H, д, $J=8.6$, H-2,6 Ar); 7.91 (1H, д, $J=9.2$, H-10); 8.00 (2H, уш. с, NH₂); 8.35 (1H, д, $J=9.3$, H-5); 8.88 (1H, д, $J=9.2$, H-9); 9.40 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 55.3; 106.7; 113.2; 113.8; 116.8; 120.7; 123.3; 129.1; 130.8; 131.4; 132.0; 135.2; 154.2; 155.3; 156.8; 157.5; 158.8; 160.1. Найдено, m/z : 327.1242 [M+H]⁺. C₂₀H₁₅N₄O. Вычислено, m/z : 327.1240.

^N,^N-Диметил-1,3,7-триазапирен-6,8-диамин (3e).

Время реакции 4 ч. Выход 113 мг (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 239–240 °С (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.36 (6H, с, N(CH₃)₂); 7.27 (1H, д, $J=9.2$, H-4); 7.35 (1H, д, $J=9.0$, H-10); 7.64 (2H, уш. с, NH₂); 8.44 (1H, д, $J=9.2$, H-5); 8.55 (1H, д, $J=9.0$, H-9); 8.99 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 42.5; 103.2; 103.7; 115.9; 117.5; 118.6; 131.1; 132.0; 133.8; 154.8; 155.2; 156.5; 157.4; 159.7. Найдено, m/z : 264.1244 [M+H]⁺. C₁₅H₁₄N₅. Вычислено, m/z : 264.1244.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ, проект № 4.141.2014/К.

Список литературы

- (a) Corey, E. J.; Szako, B.; Kurti, L. *Molecules and Medicine*, Wiley: Hoboken, 2007, 272 p. (b) Travis, A. S. In *The Chemistry of Anilines, Patai Series, The Chemistry of Functional Groups*, Rappoport, Z., Ed.; Wiley: Chichester, 2007, part 2, chap. 13, p. 715. (c) *Amino Group Chemistry, From Synthesis to the Life Sciences*, Ricci A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007, p. 207–256. (d) Gangopadhyay, P.; Radhakrishnan, T. P. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 3362. (e) Bag, B.; Bharadwaj, P. K. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 4377.
- Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013, 472 p.
- (a) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, *37*, 1. (b) Makosza, M.; Wojciechowski, K. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, *37*, 51. (c) Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, *37*, 179.
- Paudler, W. W.; Chen, T.-K. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 787.
- Ryabtsova, O.; Verhelst, T.; Baeten, M.; Vande Velde, C. M. L.; Maes, B. U. W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9440.
- Liao, T. K.; Nyberg, W. H.; Cheng, C. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 82.
- Denny, W. A.; Atwell, G. J.; Roberts, P. B.; Anderson, R. F.; Boyd, M.; Lock, C. J. L.; Wilson, W. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4832.
- Borovlev, I.; Demidov, O.; Saigakova, N.; Amangasieva, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7675.
- Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Kurnosova, N. A.; Amangasieva, G. A.; Avakyan E. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 334. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 334.]
- Artamkina, G. A.; Sergeev, A. G.; Shtern, M. M.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1683. [Журн. орган. химии **2006**, *42*, 1695.]
- Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- Demidov, O. P.; Borovlev, I. V.; Pisarenko, S. V.; Nemykina, O. A.; Saigakova, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 636. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 791.]
- Saigakova, N. A.; Demidov, O. P.; Borovlev, I. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1199. [Журн. орган. химии **2013**, *49*, 1215.]
- Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Borovlev, I. I.; Saigakova, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 952. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1018.]
- Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Saigakova, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 618. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 662.]