

А. В. Аксенов*, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, И. И. Левина^а

СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 6(7)-АМИНОПЕРИМИДИНОВ

Разработан метод синтеза 6(7)-аминоперимидинов, основанный на реакции электрофильного аминирования перимидинов азидом натрия в ПФК. Ацилированием последних были синтезированы соответствующие амиды, также полученные по реакции Шмидта из 6(7)-ацетил(бензоил)перимидинов. Особенностью строения 2-замещённых аминов и амидов является наличие медленной во времени ЯМР аннулярной таутомерии.

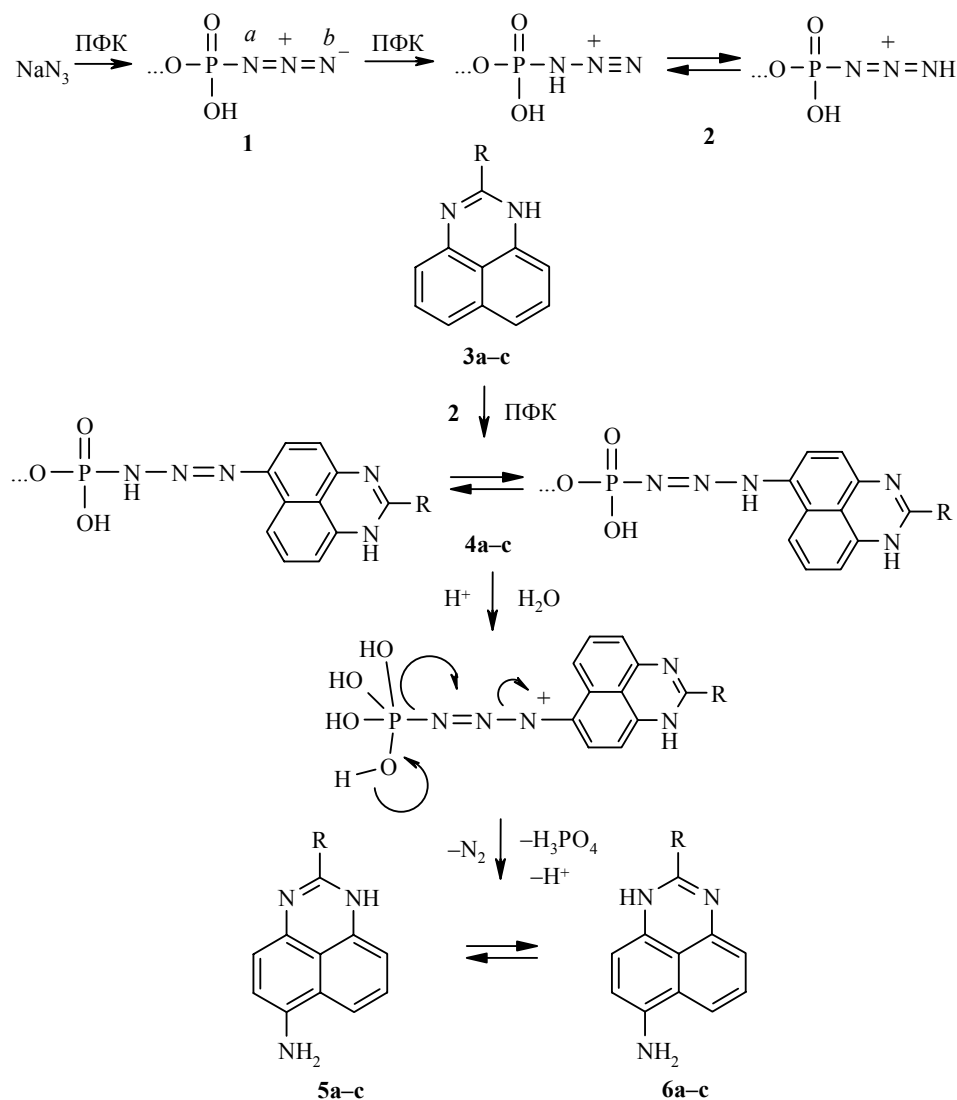
Ключевые слова: азид натрия, 6(7)-аминоперимидины, перимидин, ПФК, аминирование, реакция Шмидта.

Ароматические амины служат важными синтетическими строительными блоками. Стандартным методом их синтеза является последовательность реакций нитрования и восстановления образующихся на первой стадии нитросоединений [1]. Прямое одностадийное аминирование известно, однако оно протекает лишь с низким выходом [1, 2], так как во многих случаях в качестве растворителя используется исходное ароматическое соединение. В качестве аминирующих реагентов используют гидроксилламин [3, 4], алкилгидроксилламины [5], гидроксилламин-О-сульфокислоту [6], азидоводородную кислоту [7] в присутствии кислот Льюиса. Позднее, Ола использовал для этих целей азидоводородную кислоту [8] и триметилсилилазид [9] в присутствии суперкислот. Последняя система наиболее эффективна, выход в расчёте на азид составлял ~90%, но вследствие использования большого избытка ароматического соединения степень превращения последнего не превышал 10%.

В настоящей работе мы предлагаем метод аминирования перимидинов, основанный на использовании новой системы реагентов – азид натрия–ПФК*.

Мы предположили, что в результате реакции азиды натрия с ПФК будут образовываться азид ПФК **1**, который может протонироваться как по атому азота *a*, так и *b*, с образованием двух таутомерных катионов **2**. В результате азасочетания последних с перимидинами **3a–c** будут образовываться интермедиаты **4a–c**, гидролиз которых приведёт к смеси таутомеров аминов **5a–c** и **6a–c**.

* Предварительное сообщение см. [10].



3-6 a R = H, b R = Me, c R = Ph

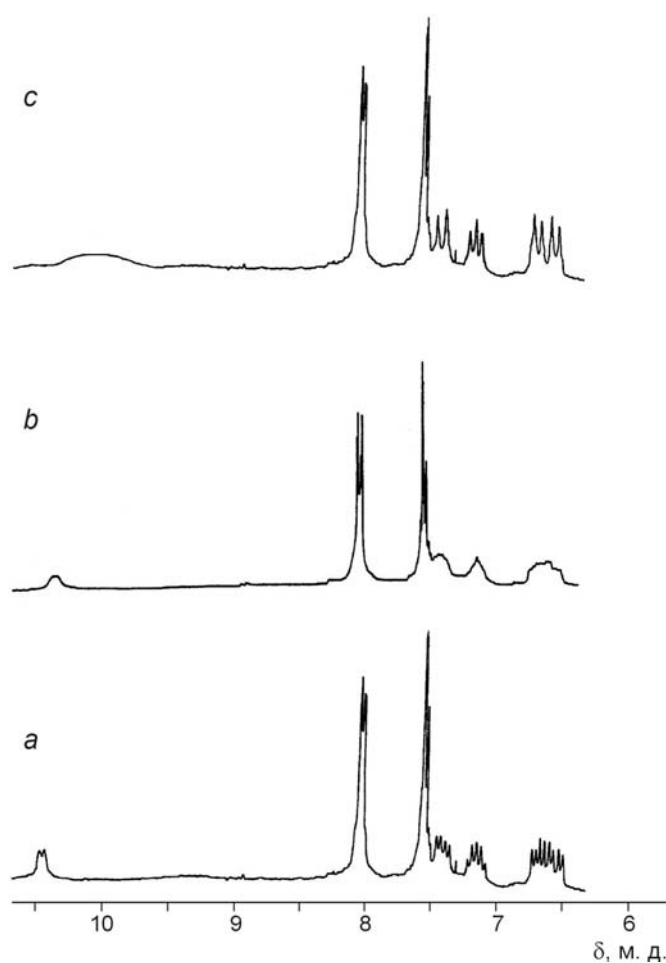
Действительно реакция перимидинов **3a-c** с трёхкратным избытком азид натрия в ПФК* приводит к смеси таутомеров аминов **5a-c** и **6a-c** с выходом 62–76%.

Особенностью строения 2-замещённых аминов является наличие медленной во времени ЯМР аннулярной таутомерии. В спектре ЯМР ^1H смеси таутомеров **5b** и **6b** 2-метил-6(7)-аминоперимидина сигналы протонов в положениях 4 и 6 имеют один уширенный сигнал, который при нагревании до 100 °C преобразуется в два дублета. При наличии более объёмного фенильного заместителя в спектре ЯМР ^1H при 50 °C наблюдаются сигналы обоих таутомеров **5c** и **6c** (рисунок). При нагревании до 70 °C

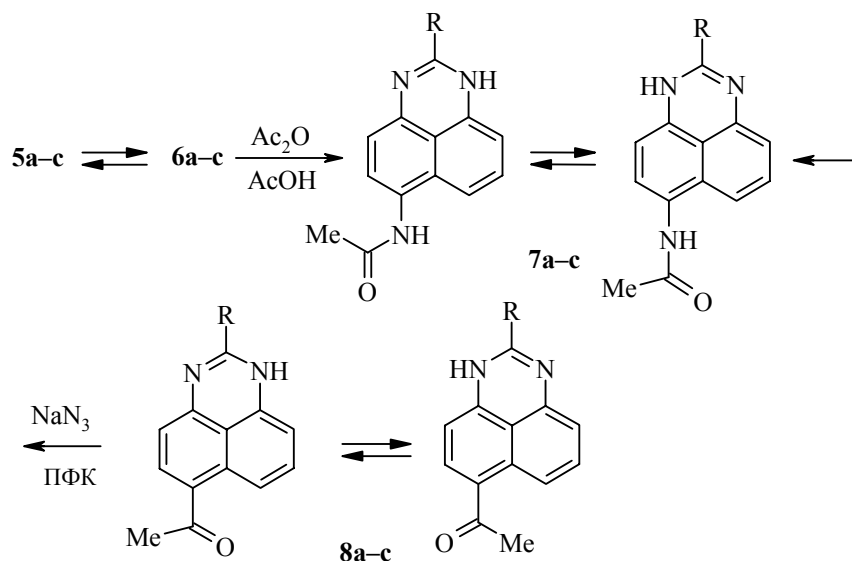
* Использована ПФК с 86% содержанием P_2O_5 ; получена по методике [11].

сигналы уширяются, а при 100 °С наблюдаются чёткие усреднённые сигналы. Подобное явление ранее наблюдали для 2-трифторметилпери-мидин-6(7)-карбальдегидов [12] и связывали с наличием электроно-акцепторных заместителей. На наш взгляд, наиболее важным является наличие объёмного заместителя в положении 2, который препятствует отщеплению протона растворителем. Донорный или акцепторный замести-тель в положении 6(7) может или снижать основность (увеличивать кислотность) или увеличивать основность (снижать кислотность) и таким образом затруднять перенос протона.

Далее мы синтезировали ацетильные производные **7** реакцией аминов **5** (**6**) с уксусным ангидридом в уксусной кислоте, а также из 6(7)-ацетил-перимидинов **8a–c** по реакции Шмидта.



Фрагменты спектров ЯМР ^1H смеси таутомеров 6-амино- (**5c**) и 7-амино-2-фенил-перимидина (**6c**), полученных при 50 (*a*), 70 (*b*) и 100 °С (*c*)



a R = H, b R = Me, c R = Ph

В спектрах ЯМР ^1H соединений **7b,c** при комнатной температуре наблюдается уширение сигналов протонов в положениях 4 и 9. В спектре ЯМР ^{13}C амида **7b** сигналы атомов С-4 и С-9 отсутствуют. При нагревании до $100\text{ }^\circ\text{C}$ уширенный сигнал преобразуется в два дублета и появляются сигналы соответствующих атомов углерода.

Таким образом при наличии ацетамидной группы, менее донорной, чем аминогруппа, таутомерия замедляется в меньшей степени.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записаны на приборах Bruker WP-200 (200 МГц) соединения **5(6)a-c** и JNM-ECX 400 (^1H и ^{13}C – 400 и 100 МГц соответственно) (соединения **7a-c**) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся на пластинках Silufol UV-254 в системе этилацетат–спирт, 3 : 1.

Аминирование перимидинов (общая методика). Смесь 1 ммоль перимидина **3a-c**, 0.13 г (2 ммоль) азиды натрия в 2–3 г ПФК нагревают 2 ч при $70\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$ и интенсивном перемешивании. Если весь исходный перимидин не прореагировал (контроль ТСХ), то добавляют еще 0.65 г (1 ммоль) азиды натрия и нагревают ещё 2 ч. Далее выливают в 50 мл воды, нейтрализуют раствором аммиака, выпавший осадок отфильтровывают, сушат, очищают перекристаллизацией из этилацетата.

6(7)-Аминоперимидин (5(6)a). Выход 0.114 г (62%). Т. пл. $261\text{--}262\text{ }^\circ\text{C}$ (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.30 (2H, уш. с, NH_2); 6.35 (1H, д, $J = 7.9$, H-4(9)); 6.40 (1H, д, $J = 7.3$, H-9(4)); 7.07 (1H, д. д, $J = 8.6$, $J = 7.3$, H-8(5)); 7.27 (1H, с, H-2); 7.32 (1H, д, $J = 7.9$, H-5(8)); 7.96 (1H, д, $J = 8.6$, H-7(6)); 10.44 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 72.68; Н 4.37; N 22.95. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3$. Вычислено, %: С 72.51; Н 4.43; N 23.06.

6(7)-Амино-2-метилперимидин (5(6)b). Выход 0.136 г (69%). Т. пл. $274\text{--}275\text{ }^\circ\text{C}$ (из этилацетата). Дигидрохлорид: т. пл. $> 310\text{ }^\circ\text{C}$ (т. пл. $> 310\text{ }^\circ\text{C}$ [13]). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.01 (3H, с, CH_3); 3.40 (2H, уш. с, NH_2); 6.35 (2H, уш. м, Н-4(9); 9(4)); 7.05 (1H, д. д, $J = 8.8, J = 7.3$, Н-8(5)); 7.31 (1H, д, $J = 7.6$, Н-5(8)); 7.91 (1H, д, $J = 8.8$, Н-7(6)); 10.43 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 73.22; Н 5.58; N 21.20. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 73.07; Н 5.62; N 21.31.

6(7)-Амино-2-фенилперимидин (5(6)с). Выход 0.197 г (76%). Т. пл. 288–289 °С (из этилацетата). Найдено, %: С 78.92; Н 4.98; N 16.10. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 78.74; Н 5.05; N 16.21.

6-Амино-2-фенилперимидин (6с). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.40 (2H, уш. с, NH_2); 6.57 (1H, д, $J = 7.7$, Н-9); 6.64 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4); 7.12 (1H, д. д, $J = 8.8, J = 7.7$, Н-8); 7.42 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5); 7.54 (3H, м, 3,4,5- C_6H_5); 8.03 (3H, м, 2,6- C_6H_5 , Н-7); 10.47 (1H, уш. с, NH).

7-Амино-2-фенилперимидин (6с). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.40 (2H, уш. с, NH_2); 6.50 (1H, д, $J = 7.7$, Н-4); 6.71 (1H, д, $J = 7.8$, Н-9); 7.18 (1H, д. д, $J = 8.8, J = 7.7$, Н-5); 7.35 (1H, д, $J = 7.8$, Н-8); 7.54 (3H, м, 3,4,5- C_6H_5); 8.03 (3H, м, 2,6- C_6H_5 , Н-7); 10.43 (1H, уш. с, NH).

Синтез амидов 7а–с (общая методика). А. К раствору 1 ммоль амина **5(6)** в 5 мл уксусной кислоты прибавляют 0.153 г (1.5 ммоль) уксусного ангидрида в 3 мл уксусной кислоты. Смесь оставляют на 1 ч при комнатной температуре, после чего выливают в 50 мл воды, нейтрализуют раствором аммиака, экстрагируют бутиловым спиртом (3 x 30 мл). Растворитель упаривают, остаток очищают перекристаллизацией.

Б. Смесь 1 ммоль ацетилперимидина **8а–с**, 0.13 г (2 ммоль) азида натрия в 2–3 г ПФК нагревают при 50–60 °С при интенсивном перемешивании 1 ч, выливают в 50 мл воды, нейтрализуют раствором аммиака, экстрагируют бутиловым спиртом (3 x 30 мл). Растворитель упаривают, остаток очищают перекристаллизацией.

6(7)-Ацетаминперимидин (7а). Выход 94% (А); 86% (Б). Т. пл. 225–226 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.08 (3H, с, COCH_3); 6.43 (2H, м, Н-4(9), 9(4)); 7.03 (1H, д, $J = 8.5$, Н-7(6)); 7.15 (1H, д. д, $J = 8.5, J = 7.3$, Н-8(5)); 7.24 (1H, д, $J = 8.1$, Н-7(6)); 7.32 (1H, с, Н-2); 9.21 (1H, уш. с, NHCO); 10.61 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 69.45; Н 4.86; N 18.61. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 69.32; Н 4.92; N 18.65.

6(7)-Ацетамино-2-метилперимидин (7б). Выход 95% (А); 88% (Б). Т. пл. 247–248 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, с, CH_3); 2.07 (3H, с, COCH_3); 6.43 (2H, уш. м, Н-4(9); 9(4)); 7.02 (1H, д, $J = 8.2$, Н-7(6)); 7.15 (1H, д. д, $J = 8.2, J = 7.3$, Н-8(5)); 7.24 (1H, д, $J = 8.3$, Н-7(6)); 9.14 (1H, уш. с, NHCO); 10.5 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.34, 23.41, 107.59, 107.63, 114.41, 114.64, 121.92, 125.14, 126.29, 128.75, 141.55, 154.58, 162.79, 169.22. Найдено, %: С 70.43; Н 4.42; N 17.52. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 70.28; Н 5.48; N 17.56.

6(7)-Ацетамино-2-фенилперимидин (7с). Выход 93% (А); 84% (Б). Т. пл. 302–303 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.09 (3H, с, COCH_3); 6.67 (2H, уш. м, Н-4(9); 9(4)); 7.11 (1H, д, $J = 8.4$, Н-7(6)); 7.21 (1H, д. д, $J = 8.4, J = 7.3$, Н-8(5)); 7.34 (1H, д, $J = 8.0$, Н-7(6)); 7.54 (3H, м, 3,4,5- C_6H_5); 8.03 (2H, д, $J = 7.7$, 2,6- C_6H_5); 9.19 (1H, уш. с, NHCO); 10.5 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 75.91; Н 4.98; N 13.89. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 75.73; Н 5.02; N 13.94.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Schroter, E. Müller, E. Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, Vol. XI/I, p. 341.
2. P. Kovacic, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Intersci. Publ., New York, 1964, Vol. 111/2, p. 1493.
3. C. Graebe, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **34**, 1778 (1901).

4. P. Kovacic, R. P. Bennet, J. L. Foote, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 759 (1962).
5. P. Kovacic, J. L. Foote, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 743 (1961).
6. P. Kovacic, R. P. Bennet, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 221 (1961).
7. P. Kovacic, R. L. Russell, R. B. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1588 (1964).
8. A. Mertens, K. Lammertama, M. Arvanaghi, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5657 (1983).
9. G. A. Olah, T. D. Ernst, *J. Org. Chem.*, **54**, 1203 (1989).
10. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, *ХТС*, 1091 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 871 (2009)].
11. F. Uhlig, *Angew. Chem.*, **66**, 435 (1954).
12. E. A. Filatova, I. V. Borovlev, A. F. Pozharskii, Z. A. Starikova, N. V. Vistorobskii, *Mendeleev Commun.*, 178 (2000).
13. А. Ф. Пожарский, В. Н. Королева, И. В. Комиссаров, И. Т. Филиппов, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, № 12, 34 (1976).

Ставропольский государственный университет,
Ставрополь 355009, Россия
e-mail: biochem-org@stavsu.ru

Поступило 11.06.2009

^aИнститут биохимической физики
им. Н. М. Эмануэля РАН,
Москва 119991, Россия
e-mail: iilevina@rambler.ru