

А. В. Аксенов*, А. С. Ляховненко, А. В. Андриенко

СИНТЕЗ 1Н-1,5,7-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[с,д]ФЕНАЛЕНОВ
НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ
ПЕРИМИДИНОВ АЗИДОМ НАТРИЯ В ПФК

Разработан метод синтеза 1Н-1,5,7-триазацклопента[с,д]феналенов, основанный на электрофильном аминировании перимидинов новой системой реагентов азид натрия/ПФК и последующей *one-pot* реакции с 1,3,5-триазидами. Показано, что в случае 2,4,6-триметил- и 2,4,6-трифенил-1,3,5-триазинов возможно реализовать мультикомпонентный вариант реакции.

Ключевые слова: азид натрия, перимидины, ПФК, 1Н-1,5,7-триазацклопента[с,д]феналены, 1,3,5-триазины, аминирование.

Трудно переоценить значение производных индола среди биологически активных веществ. Особое место среди них занимают бензо[с,д]индолы, например, среди них найдены эффективные ингибиторы тимидилат синтазы [1].

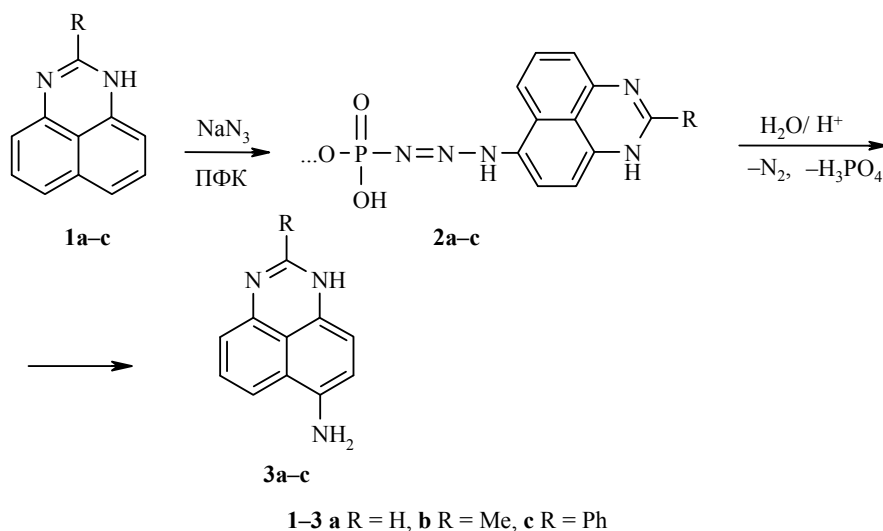
Стандартными методами синтеза подобных соединений является аннелирование бензольного [2] или пиррольного ядра [3] исходя из 1-нафтиламинов, содержащих в соседнем *пери*-положении карбонильную [3] или цианогруппу [1, 3]. При наличии в положении 5 донорной группы карбонильную можно ввести в ходе реакции [3, 4].

До начала наших работ бензо[с,д]индольные производные перимидина известны не были. Это, в первую очередь, связано с малой доступностью перимидинов, содержащих в *пери*-положении аминогруппу, вследствие низкого выхода соответствующих нитропроизводных [5]. Недавно нами был предложен метод получения таких соединений, основанный на реакции Шмидта и термической циклизации промежуточного амида [6]. Однако этот метод не позволяет получить 1Н-1,5,7-триазацклопента[с,д]феналены **3**, не содержащие заместителей в пиррольном кольце.

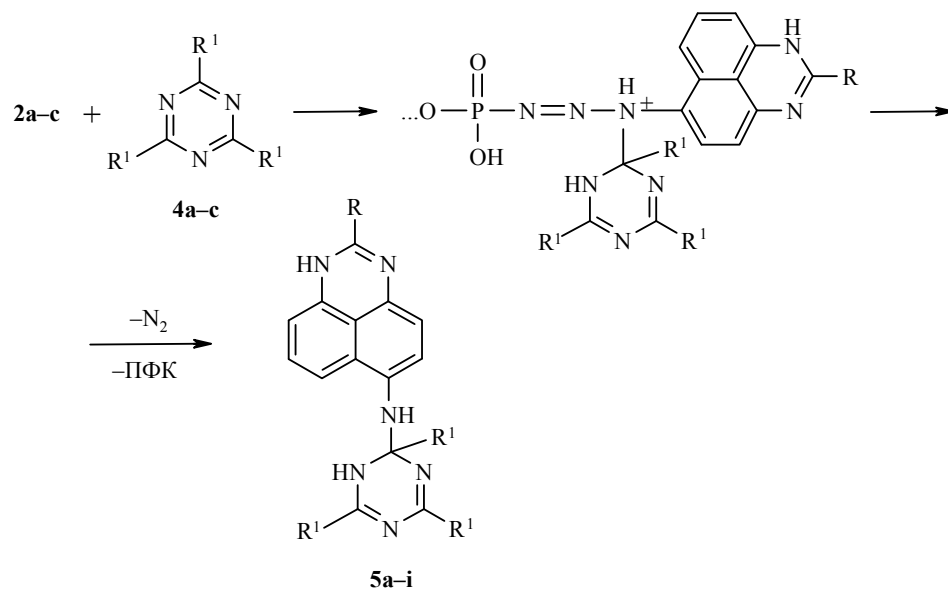
В настоящей работе предлагается метод синтеза таких соединений, в основе которого лежат электрофильное аминирование [7, 8] недавно найденной нами системой реагентов азид натрия/ПФК* и последующая реакция с 1,3,5-триазидами.

* Использована ПФК с содержанием Р₂О₅ 87%, полученная методом [9].

Как отмечалось ранее [7, 8], реакция перимидинов **1a–c** с трёхкратным избытком азид натрия в ПФК при 80–90 °С приводит к соответствующим 6(7)-аминоперимидинам **3a–c** с высоким выходом. Предложенный нами в работах [7, 8] механизм включает промежуточное образование соединений **2** и их последующий гидролиз.



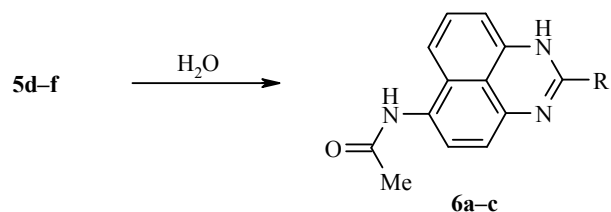
Мы предположили, что соединения **2a–c** могут не только протонироваться, но и реагировать с другими электрофильными реагентами, например 1,3,5-триазидами. В этом случае реакция должна протекать, как представлено на схеме.



4 a R¹ = H, **b** R¹ = Me, **c** R¹ = Ph; **5 a** R = R¹ = H, **b** R = Me, R¹ = H, **c** R = Ph, R¹ = H, **d** R = H, R¹ = Me, **e** R = R¹ = Me, **f** R = Ph, R¹ = Me, **g** R = H, R¹ = Ph, **h** R = Me, R¹ = Ph, **i** R = R¹ = Ph

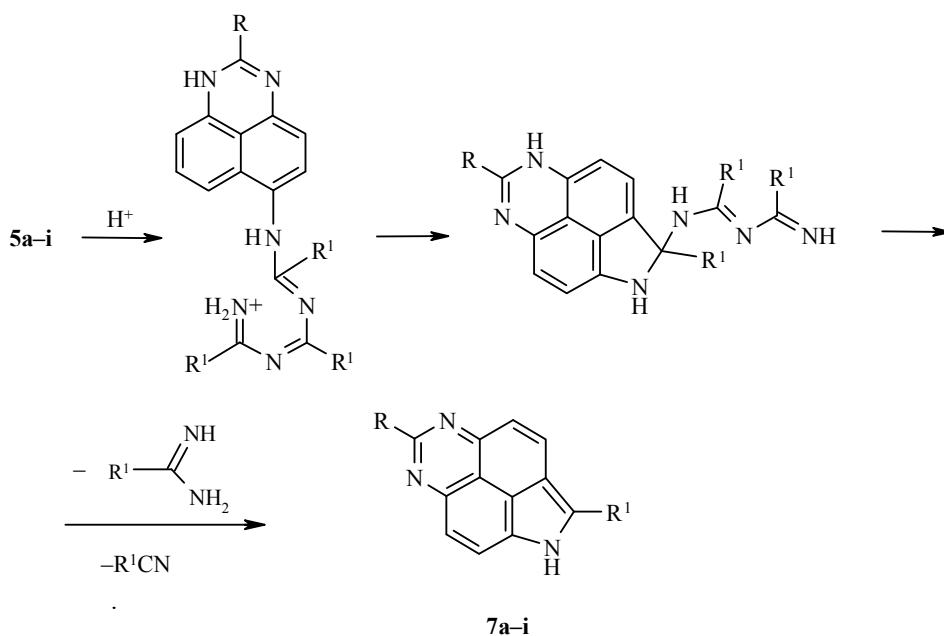
Дальнейшая судьба соединений **5a–i** зависит от условий реакции. Если

после прибавления триазинов **4** реакционную смесь выдержать 2 ч при температуре 70–80 °С и обработать водой, то продуктами реакции будут соответствующие амиды **6a–c**.



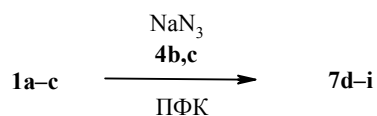
6 a R = H, **b** R = Me, **c** R = Ph

При увеличении температуры до 100–110 °С и времени реакции до 5 ч замыкается пятичленный цикл. При этом с удовлетворительным выходом образуются 1H-1,5,7-триазициклопента[с,д]феналены **7a–i**.



7 a R = R¹ = H, **b** R = Me, R¹ = H, **c** R = Ph, R¹ = H, **d** R = H, R¹ = Me, **e** R = R¹ = Me, **f** R = Ph, R¹ = Me, **g** R = H, R¹ = Ph, **h** R = Me, R¹ = Ph, **i** R = R¹ = Ph

В случае триазинов **4b** и **4c** реакцию можно осуществить как мультикомпонентную. При этом выход уменьшается незначительно.



Таким образом, в данной работе на основе электрофильного

аминирования азидом натрия в ПФК продемонстрирована возможность *пери*-аннелирования пиррольного кольца к перимидинам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

1,3,5-Триазин (**4a**) и 2,4,6-трифенил-1,3,5-триазин (**4c**) – коммерческие препараты ("Aldrich"), 2,4,6-триметил-1,3,5-триазин (**4b**) получали по методике [10].

Синтез амидов 6a–c (общая методика). Смесь 1 ммоль соответствующего перимидина **1a–c** и 0.195 г (3 ммоль) азиды натрия в 2–3 г ПФК нагревают 5 ч при 80–90 °С и перемешивании. Далее, температуру снижают до 70–80 °С и добавляют 0.135 г (1.1 ммоль) 2,4,6-триметил-1,3,5-триазина (**4b**) и перемешивают при этой температуре 2 ч. Затем реакционную смесь обрабатывают 50 мл воды, нейтрализуют раствором аммиака, образующийся осадок отфильтровывают. Очищают перекристаллизацией из этилацетата.

6(7)-Ацетаминоперимидин (6a). Выход 0.162 г (72%). Т. пл. 225–226 °С (из этилацетата) (т. пл. 225–226 °С [8]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [8].

6(7)-Ацетамино-2-метилперимидин (6b). Выход 0.184 г (77%). Т. пл. 247–248 °С (из этилацетата) (т. пл. 247–248 °С [8]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [8].

6(7)-Ацетамино-2-фенилперимидин (6c). Выход 0.238 г (79%). Т. пл. 302–303 °С (из этилацетата) (т. пл. 302–303 °С [8]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [8].

Синтез 1H-1,5,7-триазаацетопента[с,d]феналенов 7a–i (общая методика). А. Смесь 1 ммоль соответствующего перимидина **1a–c**, 0.195 г (3 ммоль) азиды натрия в 2–3 г ПФК нагревают, перемешивая 5 ч при 80–90 °С. Далее добавляют 1.1 ммоль соответствующего 1,3,5-триазина **4a–c**, температуру поднимают до 100–110 °С и перемешивают при этой температуре 5 ч. Затем реакционную смесь выливают в 30 мл воды, нейтрализуют раствором аммиака, выпавший осадок отфильтровывают. Раствор экстрагируют толуолом (6 × 30 мл). Осадок экстрагируют 100 мл толуола в аппарате Сокслета в течение 5 ч. Толуольные растворы объединяют, растворитель упаривают. Остаток очищают перекристаллизацией.

Б. Аналогично методу А с той лишь разницей, что одновременно смешивают все компоненты: 1 ммоль соответствующего перимидина **1a–c**, 0.195 г (3 ммоль) азиды натрия и 1.1 ммоль соответствующего 1,3,5-триазина **4b,c** в 2–3 г ПФК. Реакционную смесь обрабатывают аналогично предыдущему.

1H-1,5,7-Триазаацетопента[с,d]фенален (7a). Выход 0.073 г (38%). А. Т. пл. 207–209 °С (из бензола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.70 (1H, д, $J = 9.0$, H-3); 7.91 (1H, д, $J = 8.7$, H-9); 8.45 (1H, д, $J = 8.7$, H-8); 8.46 (1H, с, H-2); 8.51 (1H, д, $J = 9.0$, H-4); 9.48 (1H, с, H-6); 13.20 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 111.87, 112.86, 116.34, 120.09, 120.42, 120.56, 124.88, 131.06, 136.44, 147.82, 154.91, 163.04. Найдено, %: С 74.71; Н 3.58; N 21.64. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3$. Вычислено, %: С 74.60; Н 3.65; N 21.75.

6-Метил-1H-1,5,7-триазаацетопента[с,d]фенален (7b). Выход 0.085 г (41%).

А. Т. пл. 237–238 °С (из бензола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.93 (3H, с, CH_3); 7.65 (1H, д, $J = 9.0$, H-3); 7.82 (1H, д, $J = 8.7$, H-9); 8.42 (1H, д, $J = 8.7$, H-8);

8.46 (1H, с, H-2); 8.50 (1H, д, $J = 9.0$, H-4); 13.10 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 75.51; Н 4.33; N 20.16. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3$. Вычислено, %: С 75.35; Н 4.38; N 20.28.

6-Фенил-1H-1,5,7-триазабициклопента[с,д]фенален (7с). Выход 0.085 г (47%).

А. Т. пл. 201–203 °С (из бензола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.57–7.63 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.78 (1H, д, $J = 8.4$, H-3); 7.96 (1H, д, $J = 8.5$, H-9); 8.39 (1H, с, H-2); 8.43 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 8.51 (1H, д, $J = 8.4$, H-4); 8.73 (2H, д, $J = 7.3$, H-2,6 Ph); 13.10 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 80.43; Н 4.03; N 15.54. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 80.28; Н 4.12; N 15.60.

2-Метил-1H-1,5,7-триазабициклопента[с,д]фенален (7d). Выход 0.091 г (44%) (метод А), 0.089 г (43%) (метод Б). Т. пл. 259–260 °С (из бензола) (т. пл. 259–260 °С [6]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [6].

2,6-Диметил-1H-1,5,7-триазабициклопента[с,д]фенален (7е). Выход 0.104 г (47%) (метод А), 0.097 г (44%) (метод Б). Т. пл. 271–272 °С (из бензола) (т. пл. 271–272 °С [6]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [6].

2-Метил-6-фенил-1H-1,5,7-триазабициклопента[с,д]фенален (7f). Выход 0.127 г (45%) (метод А), 0.116 г (41%) (метод Б). Т. пл. 245–246 °С (из бензола с гексаном). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.93 (3H, с, 6- CH_3); 7.48–7.58 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.62 (1H, д, $J = 9.0$, H-3); 7.82 (1H, д, $J = 8.7$, H-9); 8.29 (1H, д, $J = 8.7$, H-8); 8.43 (1H, д, $J = 9.0$, H-4); 8.71 (2H, д, $J = 8.4$, H-2,6 Ph); 13.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.38, 112.66, 112.94, 117.12, 120.54, 120.61, 120.65, 124.85, 128.05 (2C), 128.22 (2C), 129.36, 130.88, 136.20, 140.09, 147.88, 155.12, 159.64. Найдено, %: С 80.66; Н 4.56; N 14.78. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 80.55; Н 4.62; N 14.83.

2-Фенил-1H-1,5,7-триазабициклопента[с,д]фенален (7g). Выход 0.11 г (41%) (метод А), 0.102 г (38%) (метод Б). Т. пл. 263–265 °С (из бензола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.54 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.66 (1H, д, $J = 9.0$, H-3); 7.79 (1H, д, $J = 8.7$, H-9); 8.18 (2H, д, $J = 7.7$, H-2,6 Ph); 8.33 (1H, д, $J = 8.7$, H-8); 8.69 (1H, д, $J = 9.0$, H-4); 9.33 (1H, с, H-6); 13.3 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 80.39; Н 4.04; N 15.57. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 80.28; Н 4.12; N 15.60.

6-Метил-2-фенил-1H-1,5,7-триазабициклопента[с,д]фенален (7h). Выход 0.119 г (42%) (метод А), 0.11 г (39%) (метод Б). Т. пл. 291–292 °С (из бензола) (т. пл. 291–292 °С [6]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [6].

2,6-Дифенил-1H-1,5,7-триазабициклопента[с,д]фенален (7i). Выход 0.128 г (37%) (метод А), 0.117 г (34%) (метод Б). Т. пл. 169–171 °С (из бензола с гексаном). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.57–7.63 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.78 (1H, д, $J = 8.4$, H-3); 7.96 (1H, д, $J = 8.5$, H-9); 8.39 (1H, с, H-2); 8.43 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 8.51 (1H, д, $J = 8.4$, H-4); 8.73 (2H, д, $J = 7.3$, H-2,6 Ph); 13.1 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 83.62; Н 4.29; N 12.09. $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 83.46; Н 4.38; N 12.17.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 10-03-00193а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. D. Varney, C. L. Palmer, J. G. Deal, S. Webber, K. M. Welsh, C. A. Bartlett, C. A. Morse, W. W. Smith, C. A. Janson, *J. Med. Chem.*, **38**, 1892 (1995).
2. L. I. Kruse, M. D. Meyer, *J. Org. Chem.*, **49**, 4761 (1984).
3. V. V. Mezheritskii, V. V. Tkachenko, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **51**, 1 (1990).
4. R. Neidlein, F. Moller, *Liebigs Ann. Chem.*, 971 (1980).

5. А. Ф. Пожарский, В. Н. Королева, И. В. Комиссаров, И. Т. Филиппов, *Хим.-фарм. журн.*, **10**, №12, 34 (1976).
6. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, *ХГС*, 146 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 127 (2010)].
7. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, *ХГС*, 1091 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 871 (2009)].
8. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, И. И. Левина, *ХГС*, 591 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 468 (2010)].
9. F. Uhlig, *Angew. Chem.*, **66**, 435 (1954).
10. F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.*, **26**, 2778 (1961).

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

Поступило 02.02.2010