

А. В. Аксенов*, И. В. Боровлев, И. В. Аксенова, Д. А. Лобач,
А. С. Ляховненко

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 1,3-ДИАЗАПИРЕНОВ

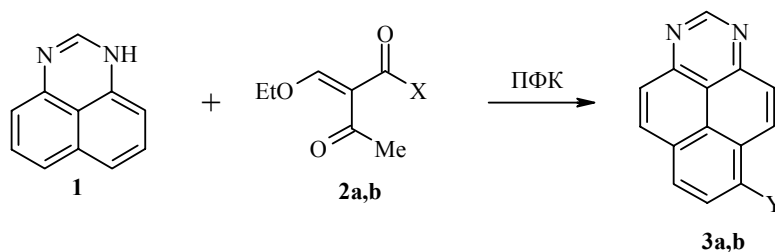
Разработаны методы синтеза 1,3-диазапиренов, основанные на реакциях перимидинов с этоксиметилен-1,3-дикарбонильными соединениями, а также 6(7)-бензоил(ацетил)перимидинов с карбонильными соединениями в ПФК.

Ключевые слова: 6(7)-ацетилперимидин, 6(7)-бензоил(ацетил)перимидины, 1,3-диазапирены, карбонильные соединения, перимидин-6(7)-карбальдегид, перимидины, ПФК, циклизация.

Ранее был разработан ряд методов синтеза 1,3-диазапиренов **3**, основанных на *peri*-аннелировании карбоциклического ядра к перимидинам α,β -непредельными карбонильными соединениями в ПФК [1–4]. Общим недостатком этих методов является то, что они ограничиваются только акролеином, получаемым *in situ* из глицерина, и непредельными кетонами, содержащими в β -положении арильный заместитель. Использование 1,3-дикарбонильных соединений, например ацетилаcetона, также не привело к желаемому результату [4], поэтому представляло интерес разработать более универсальный метод синтеза этих соединений.

Мы предположили, что такие ограничения метода связаны с недостатком высокой алкилирующей активностью как непредельных альдегидов и кетонов, так и 1,3-дикарбонильных соединений. Следовательно, использование более активных алкилирующих реагентов, например этоксиметиленацетоуксусного эфира (**2a**) и этоксиметиленацетилаcetона (**2b**), позволит расширить границы метода.

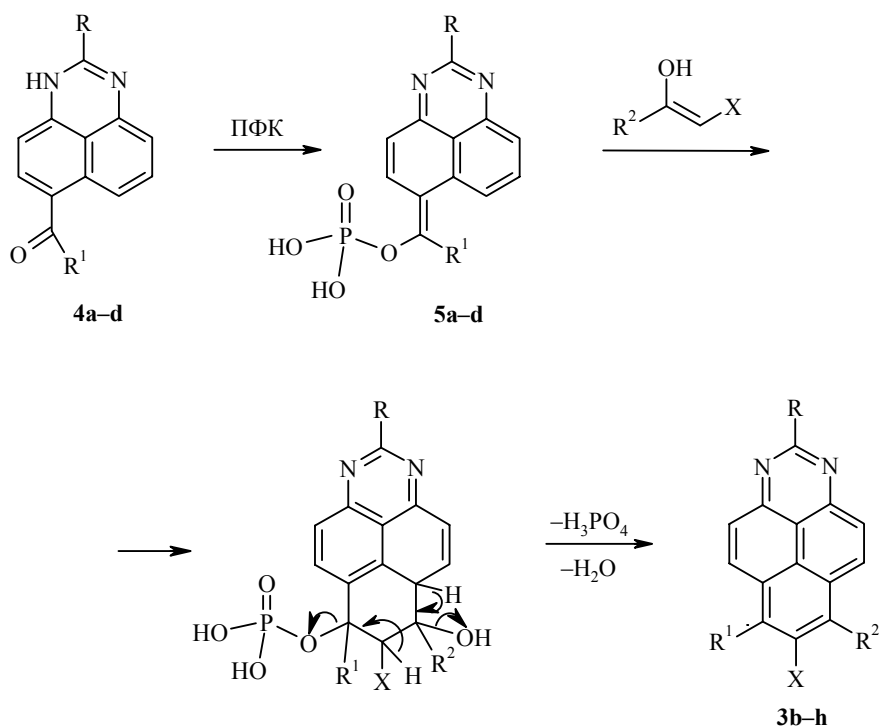
Действительно, соединения **2a,b** реагируют с перимидином **1** в ПФК* при 75–80 °С, неожиданно образуя 6-гидрокси-1,3-диазапирен (**3a**, 28%) и 6-метил-1,3-диазапирен (**3b**, 34%) соответственно. Наряду с *peri*-циклизацией наблюдается дезацилирование.



2 a X = OEt, b X = Me; 3 a Y = OH, b Y = Me

* Использовалась ПФК с 86% содержанием P_2O_5 , полученная по методике [5].

Ранее [6] мы показали, что карбонильные соединения перимидинового ряда **4a–d** реагируют с 1,3,5-триаминами с образованием 1,3,7-триазапиренов. Легкость электрофильного замещения этих соединений по положению 7 объяснялась возможностью их фосфорилирования с образованием соединений **5**, в которых свободное *peri*-положение активировано для атаки электрофилом. Мы предположили, что енольные формы карбонильных соединений будут реагировать с соединениями **5**, образуя в результате циклоприсоединения или последовательной электрофильной атаки диазапирены **3**.



3 b–g R = H, **b** R¹ = X = H, R² = Me; **c** R¹ = X = H, R² = Ph; **d** R¹ = H, R² = Me, X = COOEt;
e R¹ = R² = Me, X = H, **f** R¹ = Me, X = H, R² = Ph; **g** R¹ = R² = Ph, X = H;
h R = R¹ = R² = Ph, X = H; **4, 5 a** R = R¹ = H, **b** R = H, R¹ = Me, **c** R = H, R¹ = Ph; **d** R = R¹ = Ph

Действительно, реакция соединений **4a–d** с карбонильными соединениями в ПФК приводит к диазапиренам **3b–h** с выходом 21–67%. Следует отметить, что в этом случае реакция с ацетоуксусным эфиром, в отличие от ацетилацетона, не сопровождается дезацилированием и приводит к продукту **3d**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на приборе Bruker AS-200 (200 и 50 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записывали на приборе MAT-311A. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли на пластинках Silufol UV-254, раство-ритель этилацетат. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100, элюент этилацетат.

Синтез 1,3-дизапиренов 3a,b с использованием этоксиметилацетоуксусного эфира (2a) и этоксиметилацетилацетона (2b) (общая методика А). Смесь 0.168 г (1 ммоль) перимидина, 1.5 ммоль соединения **2** и 4 г ПФК интенсивно перемешивают 5 ч при 80–90 °С. Реакционную смесь выливают в 30 мл воды, подщелачивают раствором аммиака до pH ~7–8. Маточный раствор кипятят до полного испарения аммиака, выпавшие после охлаждения кристаллы экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл). Растворитель упаривают, остаток хроматографируют.

6-Гидрокси-1,3-дизапирен (3a, $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$). Выход 0.062 г (28%). Т. пл. 303–305 °С (из этанола), т. пл. 303–305 °С [7]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ^1H идентичен [7].

Синтез 1,3-дизапиренов 3b–h из карбонильных соединений перимидинового ряда 4a–d (общая методика Б). Смесь 1 ммоль соответствующего соединения **4a–d**, 3 ммоль (в случае ацетона 10 ммоль) соответствующего карбонильного соединения и 4 г ПФК интенсивно перемешивают 5 ч при 70–80 °С. Реакционную смесь выливают в 30 мл воды, подщелачивают раствором аммиака до pH ~7–8, выпавшие после охлаждения кристаллы или масло экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл). Растворитель упаривают, остаток хроматографируют.

6-Метил-1,3-дизапирен (3b). А. Получают из этоксиметилацетилацетона с выходом 0.074 г (34%). Б. Получают из перимидин-6(7)-карбальдегида и ацетона с выходом 0.052 г (24%). В. Получают из перимидин-6(7)-карбальдегида и ацетилацетона с выходом 0.107 г (49%). Т. пл. 178–179 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.11 (3H, с, CH_3); 8.04 (1H, д, $J_{7,8} = 7.7$, H-7); 8.20 (1H, д, $J_{9,10} = 9.5$, H-9); 8.30 (1H, д, $J_{4,5} = 9.5$, H-5); 8.37 (1H, д, $J_{7,8} = 7.7$, H-8); 8.55 (1H, д, $J_{9,10} = 9.5$, H-10); 8.82 (1H, д, $J_{4,5} = 9.5$, H-4); 9.80 (1H, с, H-2); Спектр ЯМР ^{13}C : δ , м. д.: 19.23 (1C), 125.97 (1C), 126.54 (1C), 127.61 (1C), 128.90 (1C), 129.16 (1C), 129.49 (1C), 131.00 (1C), 132.60 (1C), 134.41 (1C), 136.35 (1C), 138.62 (1C), 152.76 (1C), 153.28 (1C), 155.91 (1C). Найдено, %: С 82.67; Н 4.56; N 12.77. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 82.55; Н 4.62; N 12.83.

6-Фенил-1,3-дизапирен (3c). Б. Получают из перимидин-6(7)-карбальдегида и ацетофенона с выходом 0.118 г (42%). Т. пл. 193–195 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.59–7.64 (5H, м, C_6H_5); 8.15 (1H, д, $J_{7,8} = 7.7$, H-7); 8.32 (1H, д, $J_{4,5} = 9.4$, H-5); 8.41 (1H, д, $J_{7,8} = 7.7$, H-8); 8.48 (1H, д, $J_{9,10} = 9.4$, H-9); 8.76 (1H, д, $J_{4,5} = 9.4$, H-4); 8.98 (1H, д, $J_{9,10} = 9.4$, H-10); 9.76 (1H, с, H-2). Найдено, %: С 85.82; Н 4.25; N 8.93. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 85.69; Н 4.32; N 9.99.

Этиловый эфир 6-метил-1,3-дизапирен-7-карбоновой кислоты (3d). Б. Получают из перимидин-6(7)-карбальдегида и ацетоуксусного эфира с выходом 0.16 г (55%). Т. пл. 153–154 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.52 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3CH_2); 3.26 (3H, с, CH_3); 4.55 (2H, к, $J = 6.9$, CH_3CH_2); 8.22 (1H, д, $J_{9,10} = 9.5$, H-9); 8.31 (1H, д, $J_{4,5} = 9.5$, H-5); 8.55 (1H, д, $J_{9,10} = 9.5$, H-10); 8.85 (1H, с, H-8); 8.93 (1H, д, $J_{4,5} = 9.5$, H-4); 9.80 (1H, с, H-2). Найдено, %: С 74.58; Н 4.81; N 9.58. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.47; Н 4.86; N 9.65.

6,8-Диметил-1,3-дизапирен (3e). Б. Получают из 6(7)-ацетилперимидина и

ацетона с выходом 0.049 г (21%). Б. Получают из 6(7)-ацетилперимидина и ацетилацетона с выходом 0.155 г (67%). Т. пл. 207–209 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д. (J, Гц): 3.04 (6H, с, CH₃); 7.88 (1H, с, Н-7); 8.19 (2H, д, J = 9.5, Н-5,9); 8.74 (2H, д, J = 9.5, Н-4,10), 9.73 (1H, с, Н-2). Найдено, %: С 82.89; Н 5.15; N 11.96. С₁₆Н₁₂N₂. Вычислено, %: С 82.73; Н 5.21; N 12.06.

6-Метил-8-фенил-1,3-дизапирен (3f, C₂₁H₁₄N₂). Б. Получают из 6(7)-бензоилперимидина и ацетона с выходом 0.082 г (28%). Б. Получают из 6(7)-ацетилперимидина и ацетофенона с выходом 0.165 г (56%). Б. Получают из 6(7)-бензоилперимидина и ацетилацетона с выходом 0.153 г (52%). Т. пл. 198–199 °С (из бензола), т. пл. 198–199 °С [4]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹Н идентичен [4].

6,8-Дифенил-1,3-дизапирен (3g, C₂₆H₁₆N₂). Б. Получают из 6(7)-бензоилперимидина и ацетофенона с выходом 0.171 г (48%). Т. пл. 175–176 °С (из этилацетата), т. пл. 175–176 °С [4]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹Н идентичен [4].

2,6,8-Трифенил-1,3-дизапирен (3h, C₃₂H₂₀N₂). Б. Получают из 2-фенил-6(7)-бензоилперимидина и ацетофенона с выходом 0.229 г (53%). Т. пл. 267–268 °С (из смеси бензол–гексан), т. пл. 267–268 °С [4]. Проба смешения с заведомо известным образцом не дает депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹Н идентичен [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, *ХГС*, 1612 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1417 (2003)].
2. A. Edel, P. A. Marnon, J. P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 727 (1985).
3. И. В. Боровлев, А. В. Аксенов, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 1579 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1367 (1997)].
4. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 1109 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 968 (2002)].
5. F. Uhlig, *Angew. Chem.*, **66**, 435 (1954).
6. А. В. Аксенов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко, И. В. Аксенова, *ХГС*, 1080 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 868 (2008)].
7. О. П. Демидов, И. В. Боровлев, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 1136 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1046 (2001)].

Ставропольский государственный
университет,
Ставрополь 355009, Россия
e-mail: biochem-org@stavsru

Поступило 04.10.2007