

А. В. Аксенов^{1*}, С. В. Щербаков¹, Д. А. Лобач¹,
Н. Н. Летичевская², Е. А. Васильева²

СИНТЕЗ 1-ТИА-5,7-ДИАЗАЦИКЛОПЕНТА[*cd*]ФЕНАЛЕНОВ ИЗ 6(7)-ПРОИЗВОДНЫХ ПЕРИМИДИНА

Показано, что электрохимическое окисление 6(7)-бензоилперимидинов протекает в две одноэлектронные стадии. С использованием данных циклической вольтамперометрии и микроэлектролиза разработан метод синтеза *пери*-аннелирования тиофенового кольца к бензоильным производным перимидина. Предложен новый метод синтеза 1-тиа-5,7-диазациклопента[*cd*]феналенов сплавлением 6(7)-карбонильных производных перимидина с элементной серой.

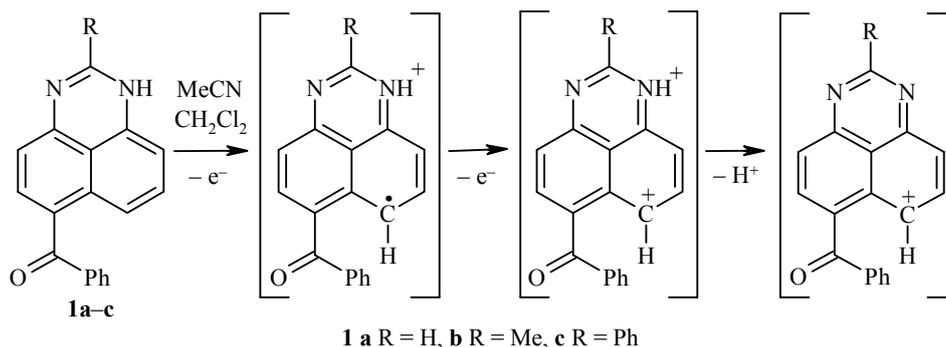
Ключевые слова: 1*H*-перимидины, 1-тиа-5,7-диазациклопента[*cd*]феналены, тиофены, *пери*-аннелирование, сплавление, электрохимическая активация.

Тиофены и их конденсированные гетероциклические производные входят в состав большого числа биологически активных соединений [1] и потенциальных фармакологических агентов [2]. Кроме того, производные тиофенов являются перспективными строительными блоками в химическом синтезе [3].

Ранее нами был разработан [4] метод *пери*-аннелирования тиофенового ядра к производным 1*H*-перимидинов, основанный на реакции бензоилирования перимидин-6(7)-тиолов бензойной кислотой в полифосфорной кислоте. Таким способом удалось синтезировать первые два представителя неизвестной ранее гетероциклической системы 1-тиа-5,7-диазациклопента[*cd*]феналена.

Многочисленные реакции с участием элементной серы протекают по свободно-радикальному механизму [5–8], поэтому в первой части работы мы изучили электрохимическое окисление и восстановление 6(7)-бензоилперимидинов. Исходя из высокой реакционной способности ион-радикальных интермедиатов в синтезе производных серы [9, 10], рассмотрена возможность циклизации карбонильных производных 1*H*-перимидинов с участием сероводорода в условиях ион-радикальной инициации процесса при комнатной температуре.

В данной работе в качестве исходных субстратов были выбраны бензоилперимидины **1a–c**. При циклической вольтамперометрии (ЦВА) этих соединений (таблица, рис. 1) наблюдаются две одноэлектронные стадии электрохимического окисления. Причём на первой квазиобратимой стадии при потенциале $E = 0.72–0.75$ В происходит образование нестабильного катион-радикала, который подвергается далее одноэлектронному окислению ($E = 1.52–1.62$ В) с последующим отрывом протона. Отсутствие пика протона на катодной ветви кривой ЦВА свидетельствует о том, что протон в свободном виде в растворе не присутствует, а связывается либо исходным соединением, либо щелочными примесями в растворителе.



На вторичной ветви циклической вольтамперограммы наблюдали пик восстановления катиона бензоилперимидина ($E = -0.48 \div -0.52$ В), образующегося при окислении перимидинового радикала. Восстановление исходных бензоилперимидинов **1a–c** согласно [11] протекает по карбоксильной карбонильной группе (таблица, рис. 2).

По таблице видно, что потенциалы окисления и восстановления, замещённых бензоилперимидинов имеют близкие значения, т. е. природа заместителей не оказывает значительного влияния на их реакционную способность. Значения токов пиков обоих превращений контролируются диффузией.

Электрохимические характеристики соединений 1a–c*

Соединение	$E_{\text{па1}}$, В; $E_{\text{па2}}$, В	n_1 ; n_2	$E_{\text{пк}}$, В	n
1a	0.73; 1.62	0.9; 1.0	-1.61	0.9
1b	0.72; 1.55	0.9; 1.0	-1.55	0.9
1c	0.76; 1.57	0.8; 1.0	-1.59	0.8

* $E_{\text{па1}}$, $E_{\text{па2}}$, $E_{\text{пк}}$ – потенциалы первой и второй стадии окисления и восстановления соединений **1a–c** соответственно, n_1 , n_2 , n – число переносимых на соответствующих стадиях электронов рассчитанное по стандарту – ферроцену; условия эксперимента: MeCN–CH₂Cl₂, 1:1, Pt анод, Ag/AgCl, 0.1 М Bu₄NBF₄, c 0.005 моль/л, ν 0.2 В/с).

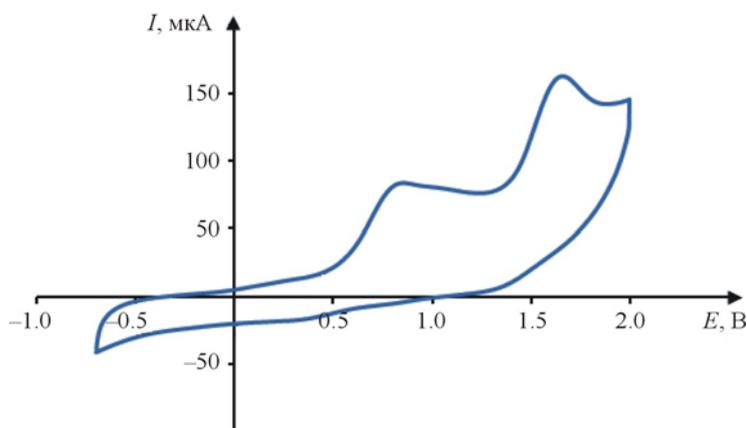


Рис. 1. Кривая циклической вольтамперометрии (ЦВА) окисления соединения **1a**

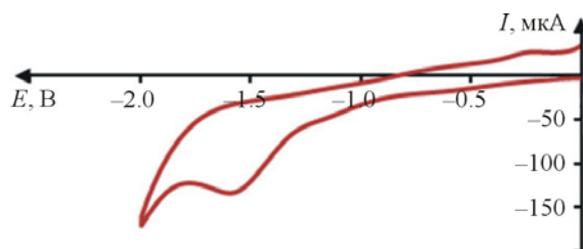


Рис. 2. Кривая ЦВА восстановления соединения **1a**

Методом УФ спектрофотометрии зафиксированы электронные спектры поглощения (ЭСП), вид которых аналогичен для всех исходных бензоилперимидинов **1a–c**. Для них характерна полоса поглощения в видимой области, обусловленная переносом заряда между π -донорной и π -акцепторной частями перимидиновой системы (417–422 нм). Это качественно объясняет влияние метильных и фенильных заместителей на окраску растворов бензоилперимидинов, что фиксируется по гипсо- или батохромным сдвигам на ЭСП.

Проведены исчерпывающие микроэлектролизы исходных бензоилперимидинов **1a–c** при потенциалах первой и второй стадий окисления. В ходе электролиза при потенциале окисления первой стадии бензоилперимидина наблюдается выделение газа с поверхности вспомогательного электрода, изменение цвета раствора и образование осадка. В свою очередь, электролиз при потенциале второй стадии приводит к деструкции молекулы и образованию большого числа неидентифицированных продуктов.

Показано, что исходные бензоилперимидины **1a–c** не реагируют с H_2S в отсутствие электрохимического инициирования.

В свою очередь при проведении исчерпывающего электролиза бензоилперимидинов **1a–c** в присутствии H_2S пики окисления исходного субстрата на кривых ЦВА значительно уменьшаются, при этом фиксируется образование нового пика в диапазоне $E_{\text{па}} = 1.25\text{--}1.33$ В (в зависимости от строения исходного субстрата) (рис. 3).

В ходе электролиза наблюдали выпадение серы, образование которой может происходить при полимеризации HS^{\cdot} до полисульфанов и их последующей деструкции: $\text{HS}_n\text{H} \rightarrow \text{H}_2\text{S} + \text{S}_n$.

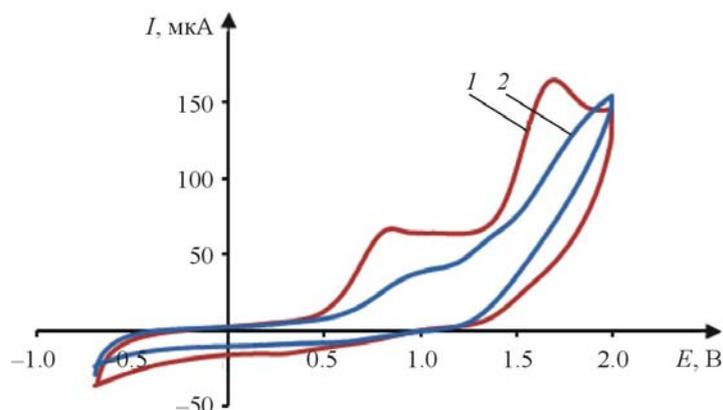
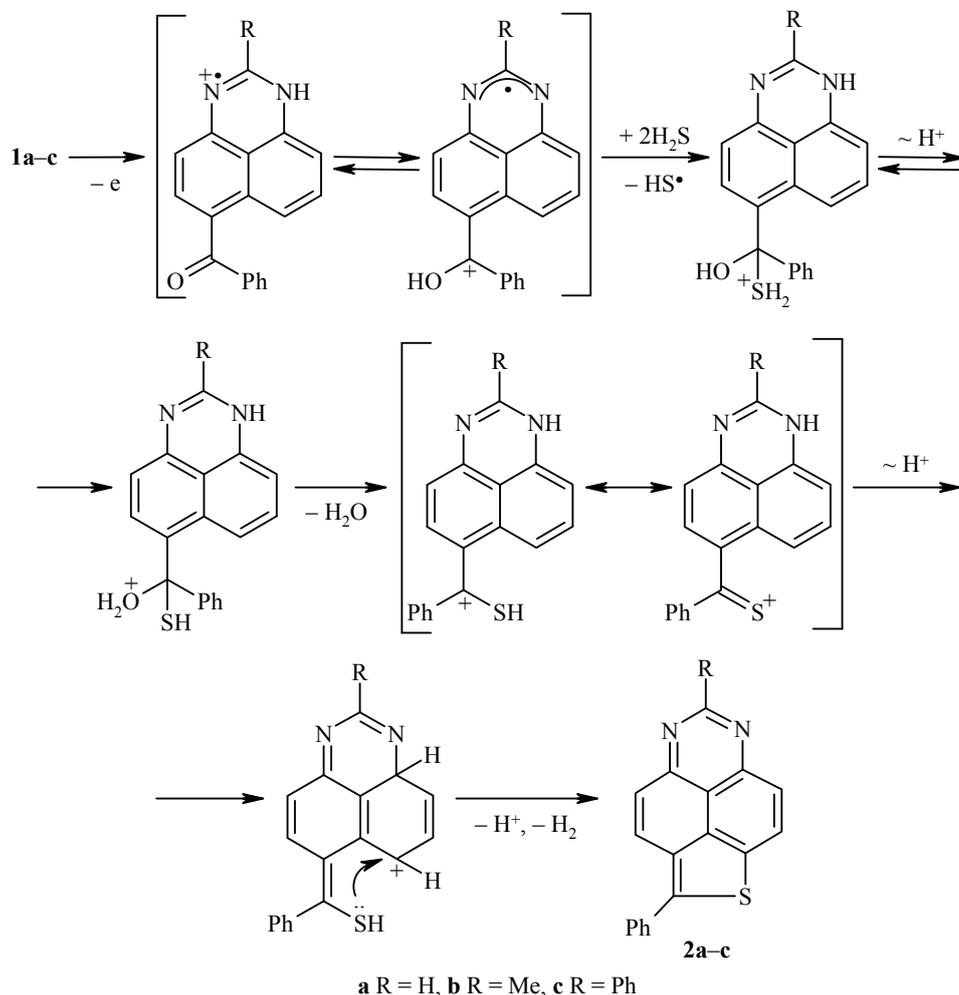


Рис. 3. Кривые ЦВА окисления: 1 – исходного бензоилперимидина **1a**, 2 – продукта электролиза соединения **1a** с H_2S

Реакция *peri*-аннелирования тиофенового цикла к карбонильным соединениям 1*H*-перимидинов **1**, по нашему мнению, протекает по следующему механизму:



Продукты электролиза идентифицированы (рис. 4, 5) добавками стандартов – продуктов **2a–c** *peri*-аннелирования тиофенового цикла, к производным 1*H*-перимидинов [4] и сравнением физико-химических характеристик продуктов электролиза и соответствующих стандартных веществ.

Из данных ИК спектроскопии следует, что в спектре продукта, выделённого после электролиза, нет полосы поглощения групп N–H (3188 см^{-1}) и C=O (1630 см^{-1}), но присутствуют полосы поглощения связей C–H в ароматических фрагментах (3057 см^{-1}) и появляются, по сравнению с исходным соединением, новые полосы поглощения связи C=N (1595 см^{-1}) и тиофенового фрагмента (690 см^{-1}). Эти данные свидетельствуют о том, что в результате электролиза получен продукт *peri*-аннелирования тиофенового кольца к перимидину.

Таким образом, нами была проведена реакция *peri*-аннелирования тиофенового цикла к бензоилперимидинам **1a–c** в электрохимическом синтезе с H_2S при комнатной температуре в отсутствие сильной кислоты (полифосфорной), что позволило синтезировать 2-фенил-1-тиа-5,7-диазациклопента[*cd*]феналены **2a–c**.

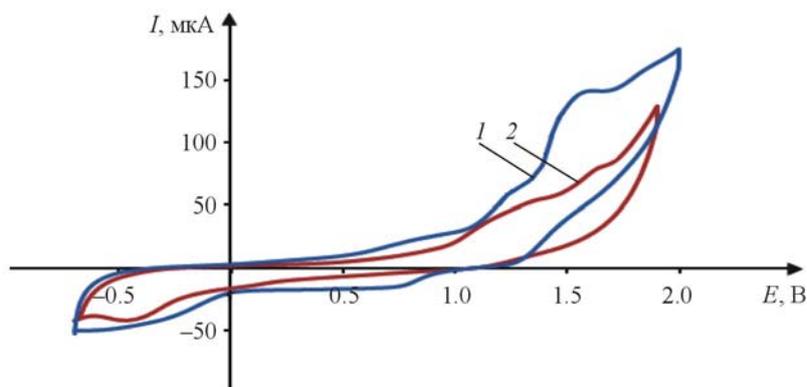


Рис. 4. Кривые ЦВА окисления: 1 – продукта *peri*-аннелирования тиофенового цикла к соединению **1a**, полученного в ходе электролиза субстрата с сероводородом, 2 – соединения **2a**, полученного методом [4]

Существенным недостатком разработанного нами ранее метода синтеза 1-тиа-5,7-диазациклопента[*cd*]феналенов была необходимость использования труднодоступных 6(7)-меркаптоперимидинов [4]. В связи с этим обстоятельством мы разработали альтернативный метод *peri*-аннелирования тиофенового кольца, основанный на использовании легкодоступных карбонильных соединений. В качестве таковых были выбраны альдегиды и кетоны перимидинового ряда, а также 6(7)-бензоилтриазафенален. Основываясь на разработанных ранее методах тиолирования производных 2,3'-бихинолила [12, 13], в которых использовалась либо элементная сера, либо она же в присутствии щёлочи, мы решили применить данную систему и для тиолирования карбонильных соединений. Оказалось, что кипячение карбонильных производных 1*H*-перимидинов и 1,2,3-триазафеналена с элементной серой в ДМСО в присутствии КОН приводит к синтезу как известных ранее, так и новых представителей 1-тиа-5,7-диазациклопента[*cd*]феналенов [14]. Этим же способом был получен первый представитель новой гетероциклической системы 2-фенил-1-тиа-5,6,7-триазациклопента[*cd*]фенален [14]. К сожалению, реакцию не удалось осуществить на примере ацетилпроизводных. Очевидно, что кетоны, содержащие алкильную группу, енолизуются в присутствии щёлочи, вследствие чего образуется сложная трудноразделимая и неидентифицируемая смесь веществ.

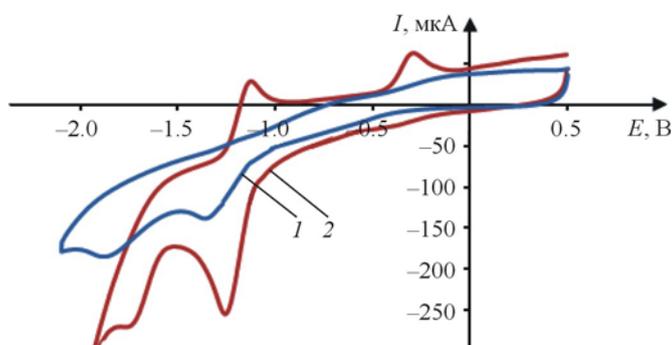
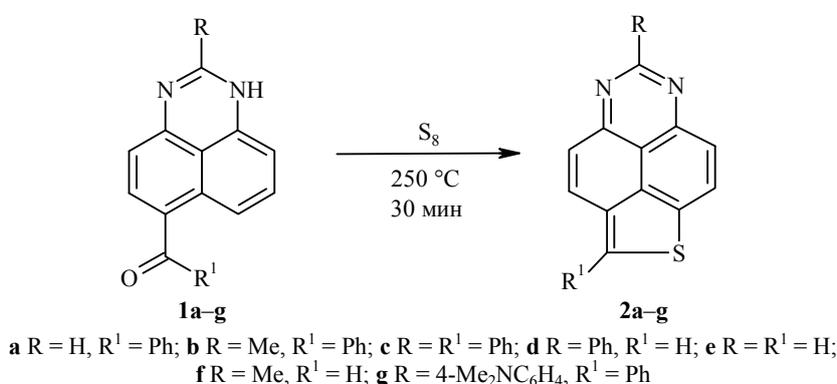


Рис. 5. Кривые ЦВА восстановления: 1 – продукта *peri*-аннелирования тиофенового цикла к бензоилперимидину **1a**, полученного в ходе электролиза субстрата с сероводородом; 2 – соединения **2a**, полученного методом [4]

В последнее время в связи с развитием так называемой зелёной химии всё большее значение приобретают многокомпонентные реакции и одnoreакторные процессы, а также реакции, проводимые без растворителя.

Известно, что свободно-радикальные агенты легко раскрывают циклическую молекулу серы, образуя более реакционноспособные полисульфиды [15]. Также в реакциях, протекающих при более чем 200 °С, сера существует в виде бирадикала и поэтому является инициатором радикальных превращений [16]. Предполагая, что реакция *перу*-аннелирования тиофенового цикла может протекать по свободно-радикальному механизму, мы решили осуществить синтез 1-тиа-5,7-диазациклопента[*cd*]феналенов **2** сплавлением бензоил- (соединения **1a–c,g**) и формилперимидинов (соединения **1d–f**) с элементарной серой. Оказалось, что нагревание исходных карбонильных соединений **1a–g** с элементарной серой при 250 °С в течение 30 мин приводит к получению как уже существующих представителей этой гетероциклической системы – соединений **2a–d**, так и неизвестных ранее соединений **2e–g**.



Очевидными достоинствами этого метода являются высокие выходы синтезированных продуктов **2a–g** (80–98%), простота методики, отсутствие необходимости использования растворителей и щёлочи.

Таким образом, нами разработаны методы синтеза представителей 1-тиа-5,7-диазациклопента[*cd*]феналенов реакцией сплавления карбонильных соединений перимидинового ряда с элементарной серой, а также в условиях электрохимической активации бензоилперимидинов в присутствии сероводорода при комнатной температуре.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 в тонком слое. Электронные спектры поглощения соединений **1a–c** зарегистрированы на приборе Shimadzu UV-1800 в смеси растворителей (MeCN–CH₂Cl₂, 1:1) при 25 °С в диапазоне 190–500 нм, концентрация 5×10⁻⁶ моль/л. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance-III (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker Maxis (ионизация электрораспылением, раствор в MeCN, калибрانت HCO₂Na/HCO₂H). Элементный анализ проведён на анализаторе CHN-1. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М фирмы Химлаборприбор. Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент EtOAc – петролейный эфир (в различных соотношениях).

Для изучения электрохимического поведения соединений **1a–c** использован метод циклической вольтамперометрии (потенциостат IPC-Pro). Определение редокс-потенциалов соединений **1a–c** осуществлено в бездиафрагменной трёхэлектродной ячейке. Растворитель MeCN–CH₂Cl₂, 1:1 (2 мл). Рабочий электрод – платиновый стационарный дисковый электрод (диаметр 2 мм), вспомогательный – платиновая пластина (70 мм²), электрод сравнения – Ag/AgCl в насыщенном KCl. Фоновый электролит NBu₄BF₄ (*c* 0.1 моль/л). Концентрация анализируемых соединений 0.005 моль/л. Скорость развертки потенциала *v* 0.2 В/с. Восстановление исследуемых соединений проведено в токе аргона.

Препаративный электролиз проведён в бездиафрагменной трёхэлектродной ячейке. Растворитель MeCN–CH₂Cl₂, 1:1 (10 мл). Рабочий электрод – платиновая пластина (130 × 2 мм²), вспомогательный – платиновая пластина (130 мм²), электрод сравнения – Ag/AgCl в насыщенном KCl. Фоновый электролит NBu₄BF₄ (*c* 0.1 моль/л). Концентрация субстрата 0.01 моль/л. Реагент (сероводород) подавали в ходе электролиза в избытке. Электролиз проведён в течение 4 ч при потенциале 1.35 В. Исходные соединения **1a–c, g** получены по методике [17], **1d–f** – по методике [18]. Физико-химические характеристики соединения **1a** идентичны приведённым в [17], соединения **1b, c** – приведённым в [14], соединений **1d–f** – приведённым в [18].

6(7)-Бензоилперимидин 1a. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 267 (2.66), 331 (2.11), 422 (2.02).

2-Метил-6(7)-бензоилперимидин 1b. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 266 (2.64), 330 (2.09), 419 (2.03).

2-Фенил-6(7)-бензоилперимидин 1c. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 266 (2.60), 345 (2.08), 417 (2.01).

6(7)-Бензоил-2-(4-*N,N*-диметиламино)фенил-1*H*-перимидин (1g). Т. пл. 208–209 °С (PhMe). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.02 (6H, с, N(CH₃)₂); 6.62 (1H, д, *J* = 9.0, H-9); 6.82 (2H, д, *J* = 7.7, H-3,5 Ar); 7.01 (1H, д, *J* = 7.8, H-4); 7.38–7.54 (6H, м, H Ph, H-8); 7.70 (1H, д, *J* = 7.8, H-5); 7.80 (1H, д, *J* = 8.7, H-7); 8.02 (2H, д, *J* = 7.7, H-2,6 Ar); 12.47 (1H, уш. с, NH). Найдено, *m/z*: 392.1764 [M+H]⁺. C₂₆H₂₂N₃O. Вычислено, *m/z*: 392.1757. Найдено, %: C 79.88; H 5.35; N 10.68. C₂₆H₂₁N₃O. Вычислено, %: C 79.77; H 5.41; N 10.73.

Получение 1-тиа-5,7-диазациклопента[cd]феналенов 2a–g (общая методика). Смесь 0.064 г (2 ммоль) серы и 1 ммоль соединения **1a–g** нагревают при 250 °С в течение 30 мин. По окончании реакции охлаждённую реакционную смесь переносят в 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают 100 мл холодной воды. Остаток представляет собой практически чистое вещество, которое перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир – PhH, 1:1, или PhMe (соединение **2g**).

2-Фенил-1-тиа-5,7-диазациклопента[cd]фенален (2a). Выход 0.27 г (96%). Т. пл. 283–285 °С (петролейный эфир – PhH, 1:1) (т. пл. 283–285 °С [4] (PhH)). Проба смешения с заведомо известным образцом не даёт депрессии температуры плавления. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3057 (C–H), 1595 (C=N), 690 (тиофен). Спектр ЯМР ¹H идентичен опубликованному [4].

6-Метил-2-фенил-1-тиа-5,7-диазациклопента[cd]фенален (2b). Выход 0.28 г (92%). Т. пл. 298–300 °С (петролейный эфир – PhH, 1:1) (т. пл. >300 °С [4] (PhH)). Проба смешения с заведомо известным образцом не даёт депрессии температуры плавления. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3057 (C–H), 1595 (C=N), 690 (тиофен). Спектр ЯМР ¹H идентичен опубликованному [4].

2,6-Дифенил-1-тиа-5,7-диазациклопента[cd]фенален (2c). Выход 0.35 г (98%). Т. пл. 118–120 °С (петролейный эфир – PhH, 1:1) (т. пл. 118–120 °С [14] (петролейный эфир – PhH, 1:1)). Проба смешения с заведомо известным образцом не даёт депрессии температуры плавления. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3057 (C–H), 1595 (C=N), 690 (тиофен). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C идентичны опубликованным [14].

6-Фенил-1-тиа-5,7-диазациклопента[cd]фенален (2d). Выход 0.25 г (86%). Т. пл. 195–197 °С (петролейный эфир – PhH, 1:1) (т. пл. 195–197 °С [14] (петролейный эфир – PhH, 1:1)). Проба смешения с заведомо известным образцом не даёт депрессии температуры плавления. Спектр ЯМР ¹H идентичен опубликованному [14].

1-Тиа-5,7-диазациклопента[cd]фенален (2e). Выход 0.18 г (87%). Т. пл. 213–215 °С (петролейный эфир – PhH, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 7.86 (1H, д, J = 8.8, H-3); 8.25 (1H, с, H-2); 8.42 (1H, д, J = 8.8, H-4); 8.57 (1H, д, J = 7.8, H-9); 8.72 (1H, д, J = 7.8, H-8); 9.75 (1H, с, H-6); Найдено, m/z: 211.0323 [M+H]⁺. C₁₂H₇N₂S. Вычислено, m/z: 211.0324. Найдено, %: C 68.73; H 2.82; N 13.20. C₁₂H₆N₂S. Вычислено, %: C 68.55; H 2.88; N 13.32.

6-Метил-1-тиа-5,7-диазациклопента[cd]фенален (2f). Выход 0.19 г (83%). Т. пл. 189–190 °С (петролейный эфир – PhH, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.13 (3H, с, CH₃); 7.95 (1H, д, J = 8.2, H-3); 8.36 (1H, с, H-2); 8.53 (1H, д, J = 9.4, H-9); 8.75 (1H, д, J = 8.2, H-4); 9.05 (1H, д, J = 9.4, H-8). Найдено, m/z: 225.0479 [M+H]⁺. C₁₃H₉N₂S. Вычислено, m/z: 225.0481. Найдено, %: C 69.74; H 3.52; N 12.45. C₁₃H₈N₂S. Вычислено, %: C 69.62; H 3.60; N 12.49.

6-(4-N,N-Диметиламино)фенил-2-фенил-1-тиа-5,7-диазациклопента[cd]фенален (2g). Выход 0.23 г (80%). Т. пл. 175–176 °С (петролейный эфир – PhMe, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.05 (6H, с, N(CH₃)₂); 7.45 (2H, д, J = 7.4, H-3,5 Ar); 7.52–7.67 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.80 (2H, д, J = 7.4, H-2,6 Ph); 8.51 (1H, д, J = 9.4, H-3); 8.68 (1H, д, J = 8.5 H-9); 8.74 (2H, д, J = 7.4, H-2,6 Ar); 8.88 (1H, д, J = 9.4, H-4); 8.98 (1H, д, J = 8.5, H-8); Найдено, m/z: 406.1378 [M+H]⁺. C₂₆H₂₀N₃S. Вычислено, m/z: 406.1372. Найдено, %: C 77.16; H 4.65; N 10.28. C₂₆H₁₉N₃S. Вычислено, %: C 77.01; H 4.72; N 10.36.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы (государственный контракт 16.740.11.0441) и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 09-03-00677а, 14-03-31327 мол_а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. M. Isloor, B. Kalluraya, K. S. Pai, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 825 (2010).
2. F. C. Meotti, D. O. Silva, A. R. S. dos Santos, G. Zeni, J. V. T. Rocha, C. W. Nogueira, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **15**, 37 (2003).
3. А. М. Моисеев, Е. С. Баленкова, В. Г. Ненайденко, *Успехи химии*, **75**, 1139 (2006).
4. А. С. Ляховненко, А. В. Аксенов, А. В. Андриенко, И. В. Аксенова, *XTC*, 1268 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1029 (2010).]
5. R. T. Armstrong, J. R. Little, K. W. Doak, *Ind. Eng. Chem.*, **36**, 628 (1944).
6. E. H. Farmer, F. W. Shipley, *J. Polym. Sci.*, **1**, 293 (1946).
7. E. H. Farmer, F. W. Shipley, *J. Chem. Soc.*, 1519 (1947).
8. L. Bateman, C. G. Moore, M. Porter, *J. Chem. Soc.*, 2866 (1958).
9. Н. Т. Берберова, Е. В. Шинкарь, Н. Н. Летичевская, А. И. Фоменко, Е. Р. Милаева, В. Н. Белевский, А. И. Прокофьев, *Электрохимия*, **36**, 2, 203 (2000). [*Russ. J. Electrochem.*, **36**, 183 (2000).]
10. Н. Т. Берберова, Е. В. Шинкарь, *Изв. АН, Сер. хим.*, **7**, 1182 (2000). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **49**, 1178 (2000).]
11. Ч. Манн, К. Барнес, *Электрохимические реакции в неводных системах*, Химия, Москва, 1974, с. 177.
12. Д. В. Моисеев, А. В. Аксенов, Ю. И. Смушкевич, *XTC*, 512 (2000). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **36**, 439 (2000).]
13. Д. В. Моисеев, А. В. Аксенов, *XTC*, 130 (2001). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **37**, 124 (2001).]

14. С. В. Щербаков, Д. А. Лобач, А. В. Аксенов, *XГС*, 327 (2014). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **50**, 300 (2014).]
15. A. J. Parker, N. Kharash, *Chem. Rev.*, **59**, 583 (1959).
16. A. W. Horton, *J. Org. Chem.*, **14**, 761 (1949).
17. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, *XГС*, 902 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 721 (2009).]
18. А. В. Аксенов, И. В. Боровлев, А. С. Ляховненко, И. В. Аксенова, *Журн. орган. химии*, **43**, 1581 (2007). [*Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 1579 (2007).]

¹ Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355009, Россия
e-mail: alexaks05@rambler.ru

Поступило 2.02.2014
После доработки 6.05.2014

² Астраханский государственный
технический университет,
ул. Татищева, 16, Астрахань 414056, Россия
e-mail: berberova@astu.org