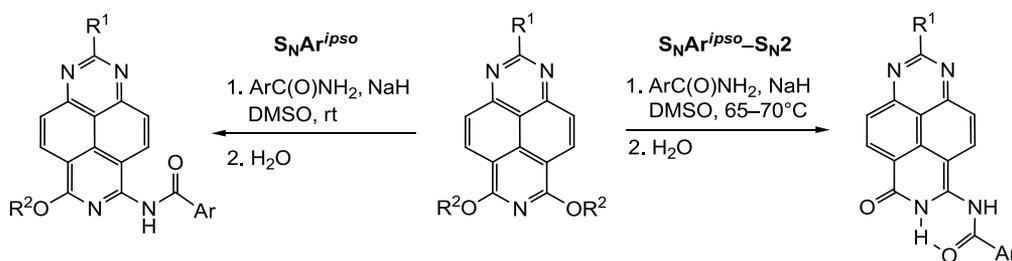


## Синтез амидов 1,3,7-триазапиренового ряда нуклеофильным замещением алкоксигрупп

Иван В. Боровлев<sup>1\*</sup>, Олег П. Демидов<sup>1</sup>, Надежда А. Курносова<sup>1</sup>,  
Гульминат А. Амангазиева<sup>1</sup>, Елена К. Авакян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Кавказский федеральный университет,  
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355009, Россия;  
e-mail: k-biochem-gcs@stavsu.ru

Поступило 25.02.2015  
Принято 11.03.2015



При действии на 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапирены ациламидами натрия в ДМСО при комнатной температуре происходит *inco*-замещение одной алкоксигруппы на амидную группу с образованием 6-алкокси-8-ациламино-1,3,7-триазапиренов. При 65–70 °С реакция протекает как тандемное  $S_NAr^{ipso}$ – $S_N2$  превращение, приводя к образованию 6-оксо-8-ациламино-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов.

**Ключевые слова:** 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапирены, *inco*-замещение алкоксигрупп, нуклеофильное амидирование, тандемные  $S_NAr^{ipso}$ – $S_N2$  превращения.

Поскольку амиды проявляют разнообразную биологическую активность, используются в медицинской химии и агрохимии, а также в химической технологии и биотехнологии,<sup>1</sup> их получение на основе гетероциклических соединений является важным направлением органического синтеза. Помимо традиционных методов получения амидов из карбоновых кислот и их функциональных производных, известны современные методы синтеза *N*-гетариламидов введением *N*-амидной группы в гетероцикл. Наиболее общий метод их получения – нуклеофильное замещение галогенов или других нуклеофугных групп как в отсутствие катализатора,<sup>2</sup> так и в условиях катализа.<sup>3</sup> В последние годы активно развиваются методы прямого введения аминных и амидных групп в молекулы электронодонорных гетероциклов активацией связей С–Н комплексными соединениями переходных металлов.<sup>4</sup> Известно также промотируемое солями Cu(II) амидирование бензазолов<sup>5</sup>, которое, по мнению авторов, предполагает промежуточное образование медьорганических соединений.

Метод окислительного  $S_NH$  амидирования, впервые продемонстрированный на примере нитро- и 1,3-динитробензолов,<sup>6</sup> был недавно использован в нашей

лаборатории для синтеза амидов 1,3,7-триазапиренового ряда.<sup>7</sup> Однако максимальный выход амидов в этом случае не превышал 62%.

Цель настоящей работы – изучить возможность синтеза амидов нуклеофильным *inco*-замещением алкоксигрупп в 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапиренах **1**. Эти соединения весьма доступны и образуются с высокими выходами при окислительном  $S_NH$  алкоксилировании 1,3,7-триазапирена в условиях как кислотного,<sup>8a</sup> так и щелочного катализа.<sup>8b</sup>

Алкоксигруппы не относятся к числу классических нуклеофугов. Тем не менее отдельные примеры замещения метоксигруппы на amino- и диалкиламиногруппы известны в ряду гетероароматических соединений, например, для 1,2,4-триазин-1-оксида<sup>9a</sup> и пиридазин-3(2*H*)-она.<sup>9b</sup> Любопытные примеры относительной нуклеофугности описаны для 7-бром-6-метокси-5,8-хинолиндиона<sup>9c</sup> и 8-метокси-5-нитро-4-хлорхинолина,<sup>9d</sup> поскольку в этих соединениях замещению на аминогруппы подвергалась именно метоксигруппа, а не атомы галогенов. Примеры *inco*-замещения алкоксигруппы на амидную группу нам не известны.

Для поиска оптимальных условий сначала нами была изучена реакция бензамидирования 6,8-диметокси-

1,3,7-триазапирена (**1a**). Поскольку амиды являются слишком слабыми нуклеофилами, в реакцию вводили их *N*-анионы, образованные действием гидрида натрия в соответствующем безводном растворителе непосредственно перед проведением реакции. Однако, в отличие от ариламинирования,<sup>10</sup> реакция в толуоле не протекает ни при комнатной температуре, ни при кипячении. Более успешным оказалось использование ДМСО. Известно, что этот апротонный растворитель обеспечивает максимальную нуклеофильность анионом из-за отсутствия у них сольватной оболочки. Как выяснилось, реакция 6,8-диметокси-1,3,7-триазапирена (**1a**) с натриевой солью бензамида в ДМСО протекает при комнатной температуре с образованием продукта замещения одной метоксигруппы – 6-метокси-8-бензоиламино-1,3,7-триазапирена (**2a**) – с выходом 75% (схема 1, табл. 1, опыт 1). Оптимальным оказалось использование 6-молярного избытка нуклеофила, поскольку при меньшем избытке реакция не завершается в течение 72 ч. Время окончания реакции определяли по исчезновению в реакционной среде исходного соединения.

В реакцию с бензамидом в тех же условиях вступают также 6,8-диметокси-2-метил-1,3,7-триазапирен (**1b**) и 6,8-диэтокси-1,3,7-триазапирен (**1c**), образуя 8-бензоиламино-6-метокси-2-метил-1,3,7-триазапирен (**2b**) и 8-бензоиламино-6-этокси-1,3,7-триазапирен (**2c**) соответственно (табл. 1, опыты 2 и 3). Использование замещенных в цикле бензамидов позволило нам получить ряд других 8-ациламино-6-метокси-1,3,7-триазапиренов **2d–f** (табл. 1, опыты 4–6).

Иной результат был получен в реакции 6,8-диметокси-1,3,7-триазапирена (**1a**) с 4-нитробензамидом (табл. 1, опыт 7). Основным ее продуктом при комнатной температуре с выходом 82% оказался 6-оксо-8-(4-нитробензоиламино)-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (**3e**), наряду с ожидаемым 6-метокси-8-(4-нитробензоиламино)-

1,3,7-триазапиреном (**2g**) (выход 15%). Это означает, что образующийся на первом этапе амидоэфир **2g** подвергается далее нуклеофильной атаке анионом 4-нитробензамида по атому углерода метоксигруппы, причем этот S<sub>N</sub>2 процесс протекает быстрее, чем первая стадия реакции. При повышении температуры до 65–70 °С соединение **3e** становится единственным продуктом этой реакции с выходом 76% (схема 2, табл. 2, опыт 6).

Аналогичный результат получен при бензамидировании производного **1a** при температуре 65–70 °С. В этом случае продуктом реакции был 8-бензоиламино-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (**3a**) (схема 2, табл. 2, опыт 1). Анализ реакционной смеси после выливания на лед и последующего подкисления с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР) показал наличие в ней молекулярного иона *N*-метилбензамида (экспериментальная часть). Следовательно, S<sub>N</sub>2 деметилирование интермедиата **2a** происходит при действии того же нуклеофила – *N*-аниона бензамида. Действительно, в ходе контрольного эксперимента действием натриевой соли бензамида (3 экв.) на 8-бензоиламино-6-метокси-1,3,7-триазапирен (**2a**) в аналогичных условиях также образуется соединение **3a** (выход 57%).

Используя описанную выше методику бензамидирования соединений **1a–c** при температуре 65–70 °С, мы синтезировали ряд других 8-ациламино-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов **3b–d** с выходами 60–82% (табл. 2, опыты 2–5). Отметим, что соединение **3a** получено не только из 6,8-диметоксипроизводного **1a**, но также из 6,8-диэтоксипроизводного **1c**, причем с большим выходом (табл. 2, опыт 3). Изменение направления нуклеофильной атаки на втором этапе реакции мы объясняем тем, что, обладая повышенной NH-кислотностью, соединения **2** существуют в реакционной смеси в виде *N*-анионов. По-видимому, это препятствует повторному *intra*-замещению, но не блокирует S<sub>N</sub>2 реакцию. В целом представленный на схеме 2 процесс можно квалифицировать как тандемное S<sub>N</sub>Ar<sup>*ipso*</sup>–S<sub>N</sub>2 превращение.

Исключением из этого ряда стал 2-нитробензамид, который в реакции с 6,8-диметокси-1,3,7-триазапиреном (**1a**) при повышенной температуре образует сложную смесь веществ. Тот же результат мы получили при попытке синтеза аналога **3f** из его предшественника **2f**. Возможно, это следствие пространственных помех со стороны *o*-нитрогруппы, которые,

#### Схема 1

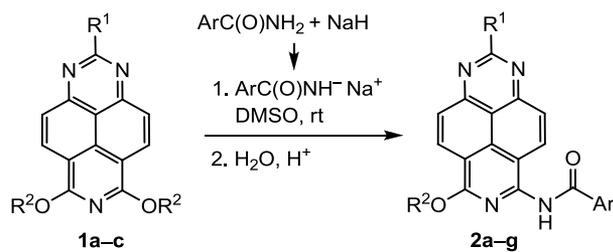


Таблица 1. Синтез 6-алкокси-8-ациламино-1,3,7-триазапиренов **2a–g**

Опыт	Исходное соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	Время, ч	Продукт	Выход, %
1	<b>1a</b>	H	Me	Ph	4	<b>2a</b>	75
2	<b>1b</b>	Me	Me	Ph	5	<b>2b</b>	51
3	<b>1c</b>	H	Et	Ph	5	<b>2c</b>	64
4	<b>1a</b>	H	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	<b>2d</b>	72
5	<b>1a</b>	H	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	<b>2e</b>	38
6	<b>1a</b>	H	Me	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	<b>2f</b>	67
7	<b>1a</b>	H	Me	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	<b>2g (3e)*</b>	15 (82)

\* Основным продуктом является 8-(4-нитробензоиламино)-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (**3e**) (схема 2).

Схема 2

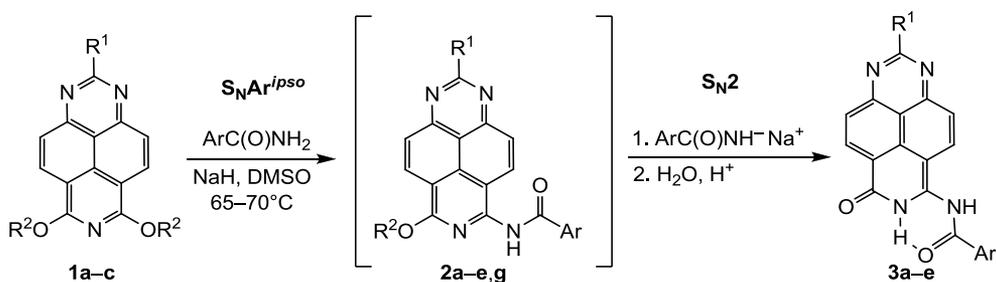


Таблица 2. Синтез 8-ациламино-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов 3а-е

Опыт	Исходное соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	Время, ч	Продукт	Выход, %
1	<b>1a</b>	H	Me	Ph	6	<b>3a</b>	73
2	<b>1b</b>	Me	Me	Ph	3	<b>3b</b>	74
3	<b>1c</b>	H	Et	Ph	7	<b>3a</b>	82
4	<b>1a</b>	H	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	<b>3c</b>	60
5	<b>1a</b>	H	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	16	<b>3d</b>	60
6	<b>1a</b>	H	Me	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	<b>3e</b>	76

однако, не препятствуют *ipso*-замещению в ходе синтеза соединения **2f**.

8-(2-Нитробензоиламино)-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (**3f**) был получен кислотным расщеплением простой эфирной связи амидоэфира **2f** по методике, которую мы ранее применяли в случае 6-алкокси-8-диметиламино-1,3,7-триазапиренов.<sup>11</sup> Реакция легко протекает в концентрированной соляной кислоте при комнатной температуре, образуя соединение **3f** с выходом 75% (схема 3). Аналогично реагируют амидоэфиры **2c,d**, образуя соединения **3a,c** с выходами 87 и 70% соответственно. Известно, что простые эфиры азинов (в отличие от алкилариловых эфиров) легко подвергаются гидролитическому расщеплению в условиях кислотного катализа.<sup>12</sup> В ходе данной реакции можно было ожидать также гидролиза амидной группы. Однако при комнатной температуре этого не происходит.

При использовании ацетамида в реакции с диэфиром **1a** при комнатной температуре получена смесь веществ, основным компонентом которой, по данным ТСХ и МСВР, является продукт S<sub>N</sub>2 деметилирования исходного соединения – уже известный 6-оксо-8-метокси-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен.<sup>13</sup>

Схема 3

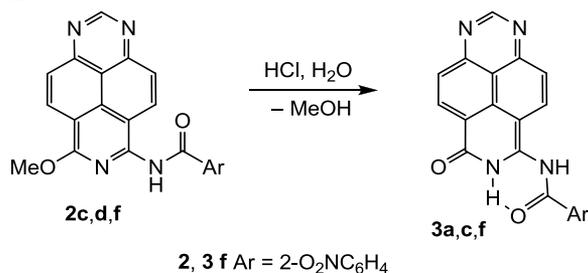
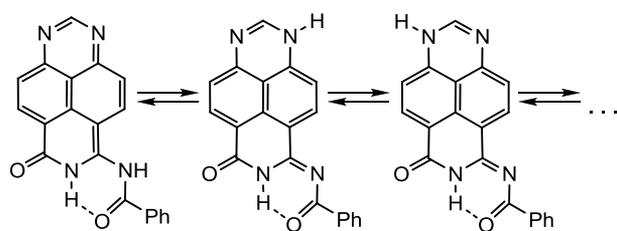


Схема 4



В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a-f** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> имеется ряд особенностей. Во-первых, сигнал протона в положении 2 проявляется как явно уширенный синглет (за исключением, естественно, соединения **3b**). При нагревании до 80 °С он сужается вследствие увеличения скорости миграции протона NH; при последующем охлаждении спектр восстанавливается. Во-вторых, в спектре проявляется сигнал лишь одного из двух протонов NH в виде уширенного синглета в слабом поле (13.57–13.80 м. д.). По-видимому, это результат его участия в образовании внутримолекулярной водородной связи. Всё это свидетельствует о том, что в растворе соединений **3a-f** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> имеет место невырожденная прототропная таутомерия<sup>14</sup> (на схеме 4 представлены лишь некоторые из большого числа таутомеров на примере соединения **3a**).

В результате быстрой в шкале времени ЯМР миграции протона между атомом азота амидной группы, а также атомами N-1,3 цикла его сигнал сливается с базовой линией. В целом наличие таутомерии приводит к усреднению сигналов не только протонов, но и близких по химическому сдвигу сигналов углерода в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C (экспериментальная часть).

Таким образом, реакция 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапиренов в системе реагентов  $\text{AgC(O)NH}_2/\text{NaH}/\text{DMCO}$  при комнатной температуре завершается преимущественно  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}^{\text{ipso}}$  замещением одной алкоксигруппы на амидную группу с образованием 6-алкокси-8-ациламино-1,3,7-триазапиренов, тогда как при 65–70 °С реакция протекает как тандемное  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}^{\text{ipso}}-\text{S}_\text{N}2$  превращение, приводя к образованию 8-ациламино-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов. Предложен альтернативный метод синтеза последних.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance HD 400 (400 и 100 МГц соответственно); в качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы растворителя<sup>15</sup>: 2.50 (DMCO- $d_6$ ) и 7.26 м. д. ( $\text{CDCl}_3$ ) для ядер  $^1\text{H}$ , 39.5 м. д. (DMCO- $d_6$ ) для ядер  $^{13}\text{C}$ . Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker UHR-TOF Maxis™ Impact. Температуры плавления определены на приборе ПТП-1. Контроль за чистотой продуктов и ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Идентичность соединений, полученных разными методами, установлена по отсутствию депрессии температуры плавления смешанных проб образцов.

6,8-Диалкокси-1,3,7-триазапирены **1a–c** синтезированы по указанной методике.<sup>8b</sup> В реакциях использованы гидрид натрия (60% суспензия в парафиновом масле) (Merck) и бензамиды (ABCR GmbH & Co. KG).

**Синтез N-(8-алкокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамидов 2a–g** (общая методика). Реакцию проводят в реакторе, защищенном от влаги воздуха. К раствору 3 ммоль соответствующего ароматического амида в 4 мл безводного DMCO при перемешивании добавляют 120 мг (3 ммоль) 60% гидроксида натрия. По окончании выделения водорода в реакционную смесь добавляют 0.5 ммоль соответствующего 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапирена **1a–c** и интенсивно перемешивают ее при комнатной температуре в течение времени, указанного в табл. 1. Далее смесь выливают в 50 г измельченного льда и по достижении комнатной температуры подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH ~ 7. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Соединения **2a–f** очищают от примесей с помощью метода флеш-хроматографии<sup>16</sup> на силикагеле, элюируя смесью  $\text{PhH}-\text{EtOAc}$ , 1:1. Первую (бесцветную) фракцию, содержащую исходные бензамиды, отбрасывают; из второй фракции желтого цвета после упаривания растворителя получают соответствующие продукты **2a–f**. В реакции с 4-нитробензамидом соединение **2g** выделяют так же, затем смесью  $\text{EtOH}-\text{EtOAc}$ , 2:1 вымывают третью фракцию красного цвета, содержащую соединение **3e**.

**N-(8-Метокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (2a)**. Выход 133 мг (75%). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 259–260 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.18 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.59 (2H, д,  $J = 7.2$ ,  $J = 7.5$ , H-3,5 Ph); 7.67 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-4 Ph); 7.87 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-4); 8.04 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-10); 8.11 (2H, д,  $J = 7.5$ , H-2,6 Ph); 8.56 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-5); 8.68 (1H, д,

$J = 9.2$ , H-9); 9.64 (1H, с, H-2); 11.37 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 54.7; 106.6; 112.5; 115.3; 123.7; 125.3; 128.4; 128.5; 129.9; 130.4; 132.3; 133.7; 133.9; 147.6; 154.0; 155.2; 158.0; 158.7; 167.3. Найдено,  $m/z$ : 355.1191  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 355.1190.

**N-(2-Метил-8-метокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (2b)**. Выход 94 мг (51%). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 270–271 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.08 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.17 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.57 (2H, уш. т,  $J = 7.4$ , H-3,5 Ph); 7.65 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-4 Ph); 7.74 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-4); 7.89 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-10); 8.11 (2H, д,  $J = 7.4$ , H-2,6 Ph); 8.37 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-5); 8.51 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-9); 8.88 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 27.3; 54.9; 110.8; 111.8; 113.9; 124.2; 125.4; 128.0; 129.1; 130.5; 131.0; 133.0; 133.66; 133.73; 145.5; 155.0; 156.3; 159.2; 166.8; 167.7. Найдено,  $m/z$ : 369.1360  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 369.1346.

**N-(8-Этокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (2c)**. Выход 118 мг (64%). Желтые кристаллы. Т. пл. 245–246 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.57 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.68 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.59 (2H, уш. т,  $J = 7.5$ , H-3,5 Ph); 7.67 (1H, уш. т,  $J = 7.5$ , H-4 Ph); 7.91 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-4); 8.08 (1H, д,  $J = 9.1$ , H-10); 8.12 (2H, уш. д,  $J = 7.6$ , H-2,6 Ph); 8.53 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-5); 8.73 (1H, д,  $J = 9.1$ , H-9); 8.85 (1H, уш. с, NH); 9.63 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.50 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.64 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.59 (2H, уш. т,  $J = 7.6$ , H-3,5 Ph); 7.68 (1H, уш. т,  $J = 7.3$ , H-4 Ph); 7.88 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-4); 8.06 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-10); 8.10 (2H, уш. д,  $J = 7.5$ , H-2,6 Ph); 8.58 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-5); 8.71 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-9); 9.65 (1H, с, H-2); 11.39 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.4; 63.3; 109.6; 112.3; 115.4; 123.6; 125.3; 128.3; 128.5; 129.9; 130.5; 132.3; 133.7; 133.9; 147.6; 154.1; 155.3; 157.9; 158.4; 167.2. Найдено,  $m/z$ : 369.1343  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 369.1346.

**4-Метил-N-(8-метокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (2d)**. Выход 133 мг (72%). Бледно-желтые кристаллы. Т. пл. 216–217 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.49 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.25 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.38 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-3,5 Ar); 7.92 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-4); 8.01 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-2,6 Ar); 8.09 (1H, д,  $J = 9.1$ , H-10); 8.55 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-5); 8.70 (1H, д,  $J = 9.1$ , H-9); 8.90 (1H, уш. с, NH); 9.62 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.43 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.21 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.40 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-3,5 Ar); 7.88 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-4); 8.02 (2H, д,  $J = 8.0$ , H-2,6 Ar); 8.06 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-10); 8.54 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-5); 8.71 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-9); 9.65 (1H, с, H-2); 11.32 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 54.8; 109.6; 112.6; 115.4; 123.7; 125.4; 128.4; 129.0; 129.9; 130.4; 131.0; 133.8; 142.4; 147.7; 154.0; 155.3; 157.9; 158.7; 167.0. Найдено,  $m/z$ : 369.1352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 369.1346.

**4-Метокси-N-(8-метокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (2e)**. Выход 73 мг (38%). Бледно-оранжевые кристаллы. Т. пл. 239–240 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.88 (3H, с,  $\text{ArOCH}_3$ ); 4.23

(3H, с, 6-OCH<sub>3</sub>); 7.13 (2H, д,  $J = 8.6$ , H-2,6 Ar); 7.91 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-4); 8.08–8.14 (3H, м, H-10, H-3,5 Ar); 8.55 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-5); 8.77 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-9); 9.67 (1H, с, H-2); 11.27 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 54.8; 55.6; 109.6; 112.7; 113.8; 115.5; 123.7; 125.4; 125.8; 130.0; 130.5; 130.6; 134.1; 148.0; 154.1; 155.4; 158.0; 158.8; 162.5; 166.5. Найдено,  $m/z$ : 385.1303 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 385.1295.

***N*-(8-Метокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)-2-нитробензамид (2f)**. Выход 134 мг (67%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. 263–264 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.74–7.90 (3H, м, H-4,5,6 Ar); 7.95 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-4); 8.02 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-10); 8.23 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-3 Ar); 8.63 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-9); 8.87 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-5); 9.66 (1H, с, H-2); 11.93 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 54.3; 109.1; 123.7; 124.5; 125.1; 129.0; 130.0; 130.4 (2C); 130.9; 132.8; 132.9; 134.4; 146.3 (2C); 154.2; 155.3; 158.0; 158.5; 166.4. Найдено,  $m/z$ : 400.1044 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 400.1040.

***N*-(8-Метокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)-4-нитробензамид (2g)**. Выход 30 мг (15%). Желтые кристаллы. Т. пл. 238–239 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 4.15 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.94 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-4); 8.13 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-10); 8.29 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-2,6 Ar); 8.41 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-3,5 Ar); 8.67 (1H, д,  $J = 9.4$ , H-5); 8.77 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-9); 9.69 (1H, с, H-2); 11.81 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 54.8; 109.9; 112.4; 115.4; 123.6; 124.0; 125.7; 129.8; 130.0; 130.5; 133.6; 139.8; 146.9; 149.4; 154.1; 155.3; 158.0; 158.7; 166.0. Найдено,  $m/z$ : 400.1040 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 400.1040.

**4-Нитро-*N*-(8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (3e)**. Выход 158 мг (82%). Красно-коричневые кристаллы. Т. пл. 269–270 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 7.15 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-4); 7.28 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-10); 8.32 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-2,6 Ar); 8.34 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-9); 8.55 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-3,5 Ar); 8.81 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-5); 8.88 (1H, уш. с, H-2); 14.14 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 106.4; 110.6; 116.2; 117.2; 119.2; 123.2; 130.1; 132.2; 133.1; 145.1; 148.9; 155.4; 156.1; 157.5; 157.9; 159.9; 172.9; 182.8. Найдено,  $m/z$ : 386.0887 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 386.0884.

**Синтез *N*-(8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамидов 3a–e из 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапиренов 1a–c** (общая методика). Реакцию проводят в реакторе, защищенном от влаги воздуха. К раствору 3 ммоль соответствующего ароматического амида в 4 мл безводного ДМСО при 65–70 °С при перемешивании добавляют 120 мг (3 ммоль) 60% гидрида натрия. По окончании выделения водорода в реакционную смесь добавляют 0.5 ммоль соответствующего соединения 1a–c и интенсивно перемешивают ее в течение времени, указанного в табл. 2. Далее смесь выливают в 50 г измельченного льда и по достижении комнатной температуры подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH ~7. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Сырой продукт флеш-хроматографируют на

силикагеле, элюируя смесью PhH–EtOAc, 1:1, первую бесцветную фракцию, затем смесью EtOH–EtOAc, 2:1, вторую – красного цвета. Первую фракцию отбрасывают (исходные бензамиды), а из второй выделяют соединения 3a–e.

***N*-(8-Оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (3a)**. Выход из 6,8-диметокси-1,3,7-триазапирена (1a) 124 мг (73%), из 6,8-диэтокси-1,3,7-триазапирена (1c) 140 мг (82%), из 6-метокси-8-бензоиламино-1,3,7-триазапирена (2a) 97 мг (57%); в этой реакции используют 3 экв. бензамида и 3 экв. NaH. Красно-коричневые кристаллы. Т. пл. 255–256 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 7.17 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4); 7.19 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-10); 7.52 (2H, т,  $J = 7.3$ , H-3,5 Ph); 7.60 (1H, т,  $J = 7.3$ , H-4 Ph); 8.36 (2H, д,  $J = 7.3$ , H-2,6 Ph); 8.38 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5); 8.49 (1H, с, H-2); 8.91 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-9); 13.65 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 109.8; 111.9; 113.2; 113.6; 119.2; 128.1; 129.2; 131.8; 132.0; 133.6; 134.1; 138.1; 150.9; 152.1; 157.6; 160.5 (2C); 176.6. Найдено,  $m/z$ : 341.1015 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 341.1033.

***N*-(2-Метил-8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (3b)**. Выход 131 мг (74%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. 281–282 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.53 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 7.08 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-4); 7.13 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-10); 7.50 (2H, т,  $J = 7.3$ , H-3,5 Ph); 7.56 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-4 Ph); 8.31 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-9); 8.35 (2H, д,  $J = 7.1$ , H-2,6 Ph); 8.82 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-5); 13.88 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 23.7; 109.4; 111.5; 117.1 (2C); 128.2 (2C); 129.2 (2C); 131.7; 131.9; 133.5; 134.1; 138.2 (2C); 157.7; 160.5 (2C); 176.6. Найдено,  $m/z$ : 355.1185 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 355.1190.

**4-Метил-*N*-(8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (3c)**. Выход 106 мг (60%). Красные кристаллы, т. пл. 255–256 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.39 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 7.10 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-4); 7.12 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-10); 7.29 (2H, д,  $J = 7.8$ , H-3,5 Ar); 8.19 (2H, д,  $J = 7.8$ , H-2,6 Ar); 8.31 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-5); 8.41 (1H, уш. с, H-2); 8.81 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-9); 13.57 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 21.2; 107.6; 110.5; 114.6; 115.3; 128.6; 129.1; 132.6; 132.9; 133.3; 136.1 (2C); 141.1 (2C); 155.9; 156.9; 160.2 (2C); 175.9. Найдено,  $m/z$ : 355.1184 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 355.1190.

**4-Метокси-*N*-(8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (3d)**. Выход 111 мг (60%). Красно-коричневые кристаллы. Т. пл. 245–246 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.02 (2H, д,  $J = 8.5$ , H-4,10); 7.13 (2H, д,  $J = 8.2$ , H-3,5 Ar); 8.18 (2H, д,  $J = 8.2$ , H-2,6 Ar); 8.33 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-5); 8.41 (1H, уш. с, H-2); 8.85 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-9); 13.58 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 55.4; 111.7; 113.0; 113.5; 113.9; 117.0; 130.1; 130.4; 131.4; 131.5; 134.2; 134.5; 147.8; 149.1; 154.3; 160.8; 162.6; 166.3; 177.0. Найдено,  $m/z$ : 393.0969 [M+Na]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 393.0969.

**4-Нитро-*N*-(8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (3e)**. Выход 146 мг (76%).

**Кислотное дезалкилирование *N*-(8-алкокси-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамидов 2с,d,f** (общая методика). Раствор 0.5 ммоль соединения 2с,d,f в 3 мл конц. HCl оставляют на ночь при комнатной температуре. Далее смесь разбавляют 30 мл воды, подщелачивают аммиаком до нейтральной среды (pH ~7). Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход *N*-(8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамида (3а) 148 мг (87%), 4-метил-*N*-(8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамида (3с) 124 мг (70%).

**2-Нитро-*N*-(8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирен-6-ил)бензамид (3f)**. Выход 145 мг (75%). Красно-коричневые кристаллы. Т. пл. 282–283 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.09 (1H, д, *J* = 9.0, H-4); 7.29 (1H, д, *J* = 8.9, H-10); 7.66 (1H, уш. т, *J* = 7.2, H-4 Ar); 7.73 (1H, уш. т, *J* = 7.4, H-5 Ar); 7.79 (1H, уш. д, *J* = 7.4, H-6 Ar); 8.13 (1H, уш. д, *J* = 7.2, H-3 Ar); 8.33 (1H, д, *J* = 8.9, H-9); 8.49 (1H, д, *J* = 9.0, H-5); 8.89 (1H, уш. с, H-2); 13.80 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 105.9; 110.5; 116.3; 117.3; 119.1; 122.9; 130.5; 130.9; 131.6; 132.1; 133.0; 133.1; 133.7; 149.9; 155.5; 155.7; 157.5; 158.0; 159.7; 172.8. Найдено, *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 386.0885. C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 386.0884.

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

### Список литературы

- (a) Corey, E. J.; Czakó, B.; Kürti, L. *Molecules and Medicine*; Wiley: Hoboken, 2007. (b) Travis, A. S. In *The Chemistry of Anilines, Patai Series, The Chemistry of Functional Groups*; Rappoport, Z., Ed.; Wiley: Chichester, 2007, pt. 2, chap. 13, p. 715. (c) *Amino Group Chemistry, From Synthesis to the Life Sciences*; Ricci A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (d) Gangopadhyay, P.; Radhakrishnan, T. P. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 3362. (e) Bag, B.; Bharadwaj, P. K. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 4377. (f) Kubicek, S.; O'Sullivan, R. J.; August, E. M.; Hickey, E. R.; Zhang, Q.; Teodoro, M. L.; Rea, S.; Mechtler, K.; Kowalski, J. A.; Homon, C. A.; Kelly, T. A.; Jenuwein, T. *Mol. Cell* **2007**, *25*, 473.
- Горелик, М. В.; Эфрос, Л. С. *Основы химии и технологии ароматических соединений*; Химия: Москва, 1992.
- (a) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727. (b) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158. (c) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338. (d) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6438. (e) Roiban, G.-D.; Mehler, G.; Reetz, M. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2070.
- (a) Kim, J.; Kim, J.; Chang, S. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 7328. (b) Ryu, J.; Shin, K.; Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10042. (c) Ryu, J.; Shin, K.; Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9904. (d) Shi, J.; Zhou, B.; Yang, Y.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8953.
- Wang, Q. S.; Schreiber L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178.
- (a) Stern, M. K.; Cheng, B. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6883. (b) Stern, M. K.; Bashkin, K. J. US Patent 5117063. (c) Gulevskaya, A. V.; Tyaglyayeva, I. N.; Verbeeck, S.; Maes, B. U. W.; Tkachuk, A. V. *ARKIVOC* **2011**, (ix), 238.
- Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Kurnosova, N. A.; Amangasieva, G. A.; Avakyan, E. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 170. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 170.]
- (a) Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Saigakova, N. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 1784. [Иzv. AN, Ser. хим. **2011**, 1755.] (b) 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.]
- (a) Paudler, W. W.; Chen, T.-K. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 787. (b) Ryabtsova, O.; Verhelst, T.; Baeten, M.; Vande Velde, C. M. L.; Maes, B. U. W. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9440. (c) Liao, T. K.; Nyberg, W. H.; Cheng, C. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 82. (d) 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.
- (a) Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Saigakova, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 685. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 746.] (b) Borovlev, I.; Demidov, O.; Saigakova, N.; Amangasieva, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7675.
- Saigakova, N. A.; Demidov, O. P.; Borovlev, I. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1199. [Журн. орган. химии **2013**, *49*, 1215.]
- (a) Sauer, S.; Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 294. (b) Daniels, R.; Grady, L. T.; Bauer, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1531.
- Demidov, O. P.; Borovlev, I. V.; Saigakova, N. A.; Nemykina, O. A.; Pisarenko, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *48*, 1527. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1639.]
- Minkin, V. I.; Garnovskii, A. D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O. V. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, **2000**, vol. 76, p. 157.
- Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- Шарп, Д. Т.; Госни, И.; Роули А. *Практикум по органической химии*; Москва, В. В., Ред.; Мир: Москва, 1993, с. 188.