

А. В. Аксенов*, А. С. Ляховненко, М. М. Кугутов

**НОВЫЙ МЕТОД ПРЯМОГО ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ
АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И АННЕЛИРОВАНИЕ
ПИРИМИДИНОВОГО КОЛЬЦА НА ЕГО ОСНОВЕ**

Разработан метод синтеза ароматических аминов, основанный на аминировании соответствующих ароматических соединений азидом натрия в ПФК. На основе этой реакции и последующего взаимодействия промежуточных соединений с 1,3,5-триазидами разработан метод синтеза хиназолинов и бензо[*h*]хиназолинов.

Ключевые слова: азид натрия, арены, ароматические амины, бензо[*h*]хиназолины, перимидины, ПФК, 1,3,5-триазины, хиназолины, аминирование.

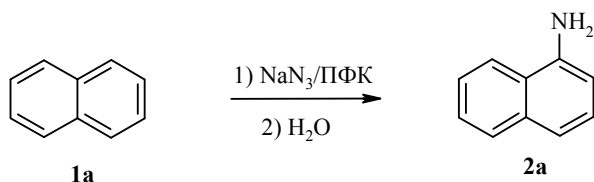
Ранее нами была найдена новая система реагентов для электрофильного аминирования ароматических соединений и показана её эффективность по отношению к перимидинам [1, 2].

В настоящей работе мы распространили этот метод на синтез других ароматических аминов и показали его эффективность в комбинации с 1,3,5-триазидами для аннелирования пириимидинового ядра к ароматическим соединениям.

Как отмечалось ранее [1, 2], реакция перимидинов с трёхкратным избытком азидата натрия в ПФК* при 80–90 °С приводит к соответствующим 6(7)-аминоперимидинам с высоким выходом.

Можно было предположить, что эта система реагентов будет эффективна для аминирования других ароматических соединений.

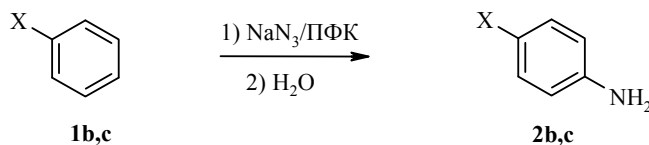
Мы показали, что аналогично протекает реакция с нафталином. С выходом 31% образуется 1-нафтиламин (**2a**). Низкий выход связан, в основном, с возгонкой из реакционной смеси нафталина.



* Использована ПФК с 86% содержанием P₂O₅, полученная по методике [3].

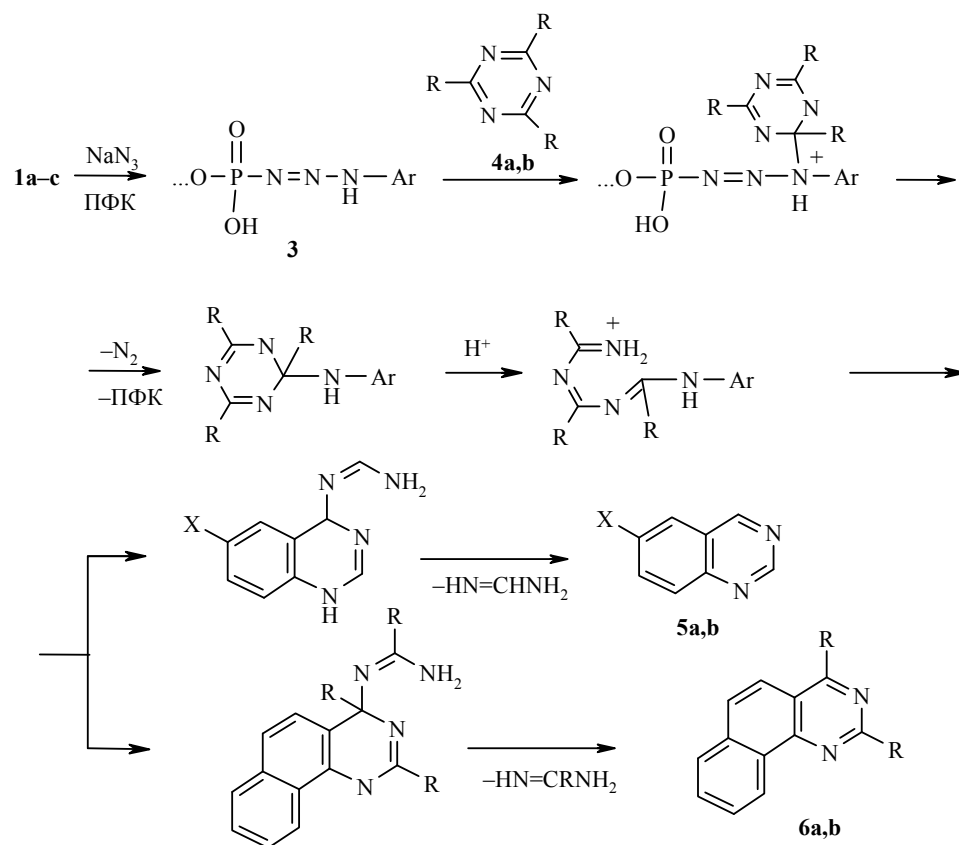
С анизолом **1b** и фенолом **1c** реакция протекает значительно легче.

Достаточно 1.1-кратного избытка азидата натрия в случае ПФК с 86% содержанием P_2O_5 или 1.5-кратного с 80% содержанием P_2O_5 . Требуется более низкая температура (55–60 °С). Выход *n*-аниидина (**2b**) и *n*-аминофенола **2c** составляет 86 и 74% соответственно.



1, 2 b X = OMe, **c** X = OH

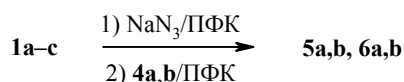
С аренами, содержащими более слабые донорные заместители, например, с толуолом или ацетанилидом, реакция не протекает вообще. Механизм, вероятно, аналогичен приведенному в работах [1, 2]. Он включает образование интермедиатов **3**, которые, как мы предположили, могут не только протонироваться, но и реагировать с другими электрофильными реагентами, например с 1,3,5-триазином. В этом случае реакция должна протекать, как представлено на схеме.



4, 6 a R = H, **b** R = Me; **5 a** X = OMe, **b** X = OH; Ar = 1-C₁₀H₇, 4-MeOC₆H₄, 4-HOC₆H₄

К реакционной смеси, полученной из анизола **1b** или фенола **1c**, прибавляют 1,3,5-триазин (**4a**) и нагревают 4 ч при 90–100 °С, в результате 1560

образуются хиназолины **5a,b*** с выходом 54 и 49% соответственно.



Аналогично протекает реакция, если в качестве исходного использовать нафталин **1a**.

Таким образом, разработан удобный метод аминирования ароматических соединений. Достоинством метода является возможность его совмещения с последующими реакциями аннелирования циклов. В данной работе продемонстрирована возможность аннелирования пиримидинового ядра к производным бензола и нафталину.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker WP-200 (200 МГц), 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**) – коммерческий препарат ("Aldrich"); 2,4,6-триметил-1,3,5-триазин (**4b**) получен по методике [5].

Аминирование ароматических соединений (общая методика). Смесь 1 ммоль соответствующего ароматического соединения **1a–c**, 0.195 г (3 ммоль) (в случае нафталина **1a**) или 0.071 г (1.1 ммоль) (в случае аренов **1b,c**) азида натрия в 2–3 г ПФК нагревают при 75–80 °С (в случае нафталина **1a**) или 55–60 °С (в случае других аренов) при интенсивном перемешивании 5 ч. Реакционную смесь обрабатывают 50 мл воды, отфильтровывают, экстрагируют 3 × 50 мл этилацетата. Водный слой подщелачивают раствором аммиака до pH 9–10. Выпавший осадок или масло экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл). Растворитель упаривают. Остаток растворяют в 5 мл спирта, полученный раствор насыщают сухим газообразным HCl. Выпавший осадок гидрохлорида очищают перекристаллизацией из спирта.

1-Нафтиламин (2a). Выход 0.049 г (34%). Т. пл. 48–50 °С (т. пл. 48–49 °С [6]). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 4.09 (2H, уш. с, NH_2); 6.80 (1H, д. д, $J = 6.6$, $J = 1.8$, H-4); 7.32–7.41 (2H, м, H Ar); 7.46–7.54 (2H, м, H Ar); 7.80–7.89 (2H, м, H Ar). Найдено, %: C 84.02; H 6.27; N 9.71. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$. Вычислено, %: C 83.88; H 6.34; N 9.78.

4-Анизидин (2b). Выход 0.106 г (86%). Т. пл. 57–59 °С (т. пл. 56–59 °С [7]). Спектр ЯМР ^1H совпадает с приведённым в работе [7].

4-Аминофенол (2c). Выход 0.081 г (74%). Т. пл. 188–191 °С (из водного спирта) (т. пл. 187–190 °С [8]). Гидрохлорид. Т. пл. 240–242 °С (из спирта). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 6.87 (2H, д, $J = 7.6$, H-3,5); 7.21 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6); 9.88 (1H, уш. с, OH); 10.19 (3H, уш. с, NH_3).

Синтез хиназолинов 5a,b и бензо[*h*]хиназолинов 6a,b (общая методика). Смесь 1 ммоль соответствующего ароматического соединения **1a–c**, 0.195 г (3 ммоль) (в случае нафталина **1a**) или 0.071 г (1.1 ммоль) (в случае аренов **1b,c**)

* Предварительное сообщение см. [4].

азида натрия в 2–3 г ПФК нагревают при 75–80 °С (в случае нафталина **1a**) или 55–60 °С (в случае других аренов) при интенсивном перемешивании 5 ч.

Далее, температуру повышают до 90–100 °С, добавляют 1.1 ммоль соответствующего 1,3,5-триазина **4a,b** и перемешивание продолжают при этой температуре 5 ч. Реакционную смесь обрабатывают 50 мл воды, фильтруют, экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл). Водный слой подщелачивают раствором аммиака до pH 9–10. Выпавший осадок или масло экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл). Растворитель упаривают. Остаток очищают перекристаллизацией или возгонкой.

6-Гидроксихиназолин (5a). Выход 0.072 г (49%). Т. пл. 237–239 °С (из воды) (т. пл. 239 °С [9]). Спектр ЯМР ¹H приведён в работе [4].

6-Метоксихиназолин (5b). Выход 0.086 г (54%). Т. пл. 71–72 °С (из петролейного эфира) (т. пл. 71 °С [9]). Спектр ЯМР ¹H приведён в работе [4].

Бензо[h]хиназолин (6a). Выход 0.047 г (26%). Т. пл. 101–103 °С (из хлороформа со спиртом) (т. пл. 102–103 °С [10]). Спектр ЯМР ¹H совпадает с приведённым в работе [10].

2,4-Диметилбензо[h]хиназолин (6b). Выход 0.046 г (22%). Т. пл. 119–121 °С (из спирта) (т. пл. 119–121 °С [11]). Спектр ЯМР ¹H совпадает с приведённым в работе [11].

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, *XTC*, 1091 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 871 (2009)].
2. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, И. И. Левина, *XTC*, 591 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 468 (2010)].
3. F. Uhlig, *Angew. Chem.*, **66**, 435 (1954).
4. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, М. М. Кугутов, *XTC*, 143 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 125 (2010)].
5. F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.*, **26**, 2778 (1961).
6. S. Kenso, Y. Shuji, O. Atsuhiko, *Synthesis*, 48 (1987).
7. A. Casarini, P. Dembech, D. Lazzari, E. Marini, G. Reginato, A. Ricci, G. Seconi, *J. Org. Chem.*, **58**, 5620 (1993).
8. R. Davis, J. M. Muchowski, *Synthesis*, 987 (1982).
9. A. Chilin, G. Marzaro, S. Zanatta, V. Barbieri, G. Pastorini, P. Manzini, A. Guiotto, *Tetrahedron*, **62**, 12351 (2006).
10. T. Koyama, T. Hirota, F. Yagi, Sh. Ohmori, M. Yamato, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3151 (1975).
11. R. C. Petterson, J. T. Bennett, D. C. Lankin, G. W. Lin, J. P. Mykytka, T. G. Troendle, *J. Org. Chem.*, **39**, 1841 (1974).

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

Поступило 02.02.2010