

СИНТЕЗ 6-АРИЛІМІНО[1,3,5]ТРИАЗИНО[2,1-*a*]ІЗОІНДОЛ-2,4(3*H*,6*H*)-ДІОНІВ

О.В.Гордієнко, Н.Г.Мозгова, П.С.Лебедь*, М.В.Вовк*

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: ov_hordiyenko@univ.kiev.ua

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: (1*Z*)-1-ариліміно-3-аміно-1*H*-ізоіндоли; 1-хлорокарбонілізоціанат; (6*E*)-6-ариліміно[1,3,5]триазино[2,1-*a*]ізоіндол-2,4-(3*H*,6*H*)-діони; синтез

Конденсацією (1*Z*)-1-ариліміно-3-аміно-1*H*-ізоіндолів із 1-хлорокарбонілізоціанатом синтезовано (6*E*)-6-ариліміно[1,3,5]триазино[2,1-*a*]ізоіндол-2,4-(3*H*,6*H*)-діони.

SYNTHESIS OF 6-ARYLIMINO[1,3,5]TRIAZINO[2,1-*A*]ISOINDOL-2,4(3*H*,6*H*)-DIONES

O.V.Gordiyenko, N.G.Mozgova, P.S.Lebed, M.V.Vovk

(6*E*)-6-Arylimino[1,3,5]triazino[2,1-*a*]isoindol-2,4-(3*H*,6*H*)-diones have been synthesized by condensation of (1*Z*)-1-(phenylimino)-1*H*-isoindol-3-amines with 1-chlorocarbonylisocyanates.

СИНТЕЗ 6-АРИЛИМИНО[1,3,5]ТРИАЗИНО[2,1-*a*]ІЗОІНДОЛ-2,4(3*H*,6*H*)-ДИОНІВ

О.В.Гордиенко, Н.Г.Мозговая, П.С.Лебедь, М.В.Вовк

Конденсацией (1*Z*)-1-арилимино-1*H*-изоиндол-3-аминов с 1-хлорокарбонилизоцианатом синтезированы (6*E*)-6-арилимино[1,3,5]-триазино[2,1-*a*]изоиндол-2,4-(3*H*,6*H*)-дионы.

Похідні 1,3,5-триазино[2,1-*a*]ізоіндолів є представниками трициклічної конденсованої системи, в якій *сим.*-триазиновий цикл анельований до ізоіндольного ядра. Обидва фрагменти є біоформними, що підтверджується широким спектром активності як серед похідних 1*H*-ізоіндолу [1], так і 1,3,5-триазино. В ряду останніх знайдені гербіциди [2], інсектициди та фунгіциди [3, 4], а також сполуки з антиконвульсійною [5], проти-запальною та аналгетичною [6] дією. 3-Амінозаміщені [1,3,5]триазино[2,1-*a*]ізоіндоли запатентовані як напівпродукти для отримання барвників для поліамідних, поліестерних та ацетилцелюлозних волокон [7, 8].

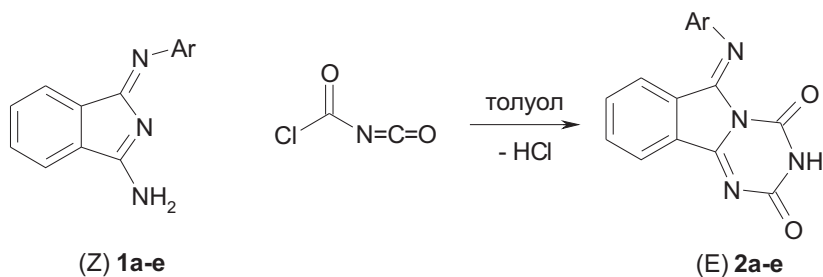
Раніше [9, 10] внутрішньомолекулярною циклоконденсацією 1-ариліміно-1*H*-ізоіндол-3-амінів з 1-хлороалкілізоціанатами нами були синтезовані 4-заміщені 3,4-дигідро[1,3,5]триазино[2,1-*a*]ізоіндол-2-они. Предметом даного дослідження є синтез нових 1,3,5-триазино[2,1-*a*]ізоіндол-2,4-діонів, які в силу схильності триазиндіонового циклу до розкриття під дією нуклеофільних реагентів [11] можуть бути використані для отримання похідних *N*²-уреїдоізоіндолу.

Аналіз літературних джерел засвідчив, що ефективним реагентом для формування *сим.*-триазиндіонового циклу на базі низки 2-аміноазинових сполук [11-13] є високоелектрофільний біфункціональний реагент – *N*-хлорокарбонілізоціанат [14]. Тому видавалось обґрунтованим випробувати його з подібною метою в реакції з екзофунк-

ціоналізованими азольними системами – 1-ариліміно-1*H*-ізоіндол-3-амінами **1a-e**.

Встановлено, що нагрівання сполук **1a-e** з 1-хлорокарбонілізоціанатом в киплячому толуолі впродовж 8 год приводить до 6-ариліміно[1,3,5]триазино[2,1-*a*]ізоіндол-2,4-(3*H*,6*H*)-діонів **2a-e** з виходами 89-96%. Такий експериментальний результат є свідченням регіоспецифічності процесу циклоконденсації, який реалізується тільки за участю атомів азоту в положеннях 2 та 3 ізоіндольного циклу. Аналіз неочищених продуктів конденсації методами ЯМР ¹H спектроскопії та хроматомас-спектрометрії вказує на відсутність у них сполук, які б могли утворитись за участю екзоциклічної *N*-ариліміногрупи (схема).

Індивідуальність та склад синтезованих триазиноізоіндолів встановлено даними хроматомас-спектрометрії, а структура – ІЧ-, ЯМР ¹H та ¹³C-спектрами. ІЧ-спектри характеризуються смугами поглинання груп C=O (1727-1730 см⁻¹ і 1754-1765 см⁻¹), C=N (1665-1675 см⁻¹) та N-H (3245-3258 см⁻¹). У спектрах ЯМР ¹H сполук **2a-e** спостерігається однопротонний дублет при 6.7-7.0 м.ч., який відповідає протону при C⁷ триазиноізоіндольного фрагменту. Зміщення сигналу протону H⁷ приблизно на 1.2 м.ч. у сильне поле порівняно з вихідними сполуками **1a-e**, для яких характерне *Z*-розташування арильного замісника відносно екзоциклічного зв'язку C=N, можна пояснити екрануючим впливом кільцевих струмів залишку Ag, що можливе лише у випадку його



1, 2, Ar = Ph (а), 2-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-BrC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д), 4-MeOC₆H₄ (е)

Схема

E-орієнтації. Поряд із сигналами ароматичних протонів присутні слабкопольні сигнали кислих N–H протонів при 11.62–11.69 м.ч. У спектрі ЯМР ¹⁹F похідної **2б** спостерігається один сигнал при – 127 м.ч., що також засвідчує наявність одного ізомера. У спектрах ЯМР ¹³C сигнали атомів вуглецю карбонільних груп фіксуються відповідно C² при 155 м.ч., а C⁴ – при 145 м.ч.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках КВг записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H, ¹⁹F та ¹³C в ДМСO-*d*₆ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 470.59 та 125.75 МГц відповідно), внутрішні стандарти – ТМС (¹H, ¹³C), CCl₃F (¹⁹F). Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

(6E)-6-Ариліміно[1,3,5]триазино[2,1-а]ізоіндол-2,4(3H,6H)-діони 2a-e. До розчину 1,86 ммоль 3-аміно-1-ариліміноізоіндолу **1a-e** у 15 мл сухого толуолу додавали при перемішуванні 0,2 г (1,86 ммоль) хлоркарбонілізоціанату і кип'ятили впродовж 8 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, промивали бензолем і кристалізували з етанолу.

(6E)-6-Феніліміно[1,3,5]триазино[2,1-а]ізоіндол-2,4(3H,6H)-діон 2a. Вихід – 90%. Т. пл. – 253–255°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1730 (C=O), 1765 (C=O), 1670 (C=N), 3250 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 6.64 д (1H_{аром.}, J 6.6 Гц), 6.98 д (2H_{аром.}, J 7.7 Гц), 7.23 т (1H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.46 т (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.47–7.58 (2H_{аром.}), 7.76 т (1H_{аром.}, J 7.2 Гц), 8.10 д (1H_{аром.}, J 7.7 Гц), 11.67 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 118.73, 124.85, 125.11, 126.28, 129.05, 129.06, 130.27, 132.09, 133.86, 135.27, 145.83 (C⁴), 147.65 (C^{10b}), 148.13, 155.95 (C²), 161.83 (C⁶). Знайдено, %: С 66.43; Н 3.35; N 19.45. [M+1]⁺ 291. C₁₆H₁₀N₄O₂. Розраховано, %: С 66.20; Н 3.47; N 19.30; М 290.28.

(6E)-6-(2-Фторофеніліміно)[1,3,5]триазино[2,1-а]ізоіндол-2,4(3H,6H)-діон 2б. Вихід – 96%. Т. пл. – 246–247°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1729, 1764 (C=O), 1665 (C=N), 3245 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 6.83 д (1H_{аром.}), 7.09 розш. с (1H_{аром.}), 7.29 розш. с (3H_{аром.}), 7.64 розш. с (1H_{аром.}), 7.81 т (1H_{аром.}, J 6.6 Гц), 8.1 д (1H_{аром.}, J 7.8 Гц), 11.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 116.48 д (J 1.27), 121.3, 124.41, 125.11,

125.46, 126.15, 128.68, 131.47, 133.80, 134.81, 135.21, 145.20(C⁴), 148.65(C^{10b}), 151.04 д (J 14.7 Гц), 155.32(C²), 161.08 (C⁶). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч.: – 127. Знайдено, %: С 59.47; Н 2.869; N 14.41; [M+1]⁺ 309. C₁₆H₉ClN₄O₂. Розраховано, %: С 59.18; Н 2.79; N 14.02; М 308.27.

(6E)-6-(4-Хлорофеніліміно)[1,3,5]триазино[2,1-а]ізоіндол-2,4(3H,6H)-діон 2в. Вихід – 93%. Т. пл. – 246–247°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1729 (C=O), 1757 (C=O), 1672 (C=N), 3258 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 6.75 д (1H_{аром.}, J 6.3 Гц), 7.02 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 7.47 д (2H_{аром.}, J 8.1 Гц), 7.61 т (1H_{аром.}, J 7.1 Гц), 7.78 т (1H_{аром.}, J 7.2 Гц), 8.09 д (1H_{аром.}, J 7.5 Гц), 11.67 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 120.24, 124.37, 125.81, 127.94, 128.46, 128.65, 129.69, 131.55, 134.96, 145.21 (C⁴), 146.32, 147.42 (C^{10b}), 155.34 (C²), 161.24 (C⁶). Знайдено, %: С 59.47; Н 2.869; N 14.41; [M+1]⁺ 325. C₁₆H₉ClN₄O₂. Розраховано, %: С 59.18; Н 2.79; N 14.02; М 324.72.

(6E)-6-(4-Бромофеніліміно)[1,3,5]триазино[2,1-а]ізоіндол-2,4(3H,6H)-діон 2г. Вихід – 90%. Т. пл. – 254–255°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1729 (C=O), 1754 (C=O), 1667 (C=N), 3250 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 6.79 д (1H_{аром.}, J 8.2 Гц), 6.97 д (2H_{аром.}, J 8 Гц), 7.63 м (3H_{аром.}), 7.81 т (1H_{аром.}, J 7.1 Гц), 8.12 д (1H_{аром.}, J 7.5 Гц), 11.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 117.24, 121.17, 124.93, 126.35, 128.95, 132.08, 133.14, 134.02, 135.51, 145.75 (C⁴), 147.25, 147.85 (C^{10b}), 155.88 (C²), 161.76 (C⁶). Знайдено, %: С 53.24; Н 2.582; N 13.02; [M+1]⁺ 370. C₁₆H₉BrN₄O₂. Розраховано, %: С 52.98; Н 2.79; N 13.52; М 369.17.

(6E)-6-(4-Метилфеніліміно)[1,3,5]триазино[2,1-а]ізоіндол-2,4(3H,6H)-діон 2д. Вихід – 92%. Т. пл. – 265–266°C. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1727, 1754 (C=O), 1666 (C=N), 3255 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 2.41 с (3H, CH₃), 6.70 д (1H_{аром.}, J 7.2 Гц), 6.86 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.25 д (2H_{аром.}, J 7.5 Гц), 7.56 т (1H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.76 т (1H_{аром.}, J 7.8 Гц), 8.08 д (1H_{аром.}, J 7.5 Гц), 11.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 118.70, 124.80, 126.27, 129.02, 130.69, 132.04, 133.78, 134.13, 135.29, 145.58 (C⁴), 145.84, 147.69 (C^{10b}), 155.96 (C²), 161.85 (C⁶). Знайдено, %: С 66.96; Н 4.24; N 15.02; [M+1]⁺ 305. C₁₇H₁₂N₄O₂. Розраховано, %: С 67.14; Н 4.04; N 14.90; М 304.3.

(6E)-6-(4-Метоксифеніліміно)[1,3,5]триазино[2,1-а]ізоіндол-2,4(3H,6H)-діон 2е. Вихід –

89%. Т. пл. – 244-245°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1729 (C=O), 1764 (C=O), 1669 (C=N), 3254 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.: 3.84 с (3H, OCH₃), 6.81 д (1H_{аром.}, J 7.1 Гц), 6.93 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 7.03 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 7.62 т (1H_{аром.}, 8.1 Гц), 7.76 т (1H_{аром.}, J 8 Гц), 8.08 д (1H_{аром.}, J 8.5 Гц), 11.65 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. ч.: 55.25 (OCH₃), 114.89, 119.61, 124.20, 125.65, 128.65, 128.44, 131.48, 133.15, 134.80, 140.64, 145.30 (C⁴), 147.54 (C^{10b}), 155.41 (C²), 156.50, 161.36 (C⁶). Знайдено, %:

C 63.17; H 4.098; N 14.37; [M+1]⁺ 321. C₁₇H₁₂N₄O₃. Розраховано, %: C 63.75; H 3.78; N 14.82; M 320.3.

Висновки

Розроблено метод синтезу (6E)-6-ариліміно [1,3,5]триазино[2,1-a]ізоіндол-2,4-(3H,6H)-діонів, який базується на циклоконденсації (1Z)-1-ариліміно-3-аміно-1H-ізоіндолів з 1-хлорокарбонілізоціанатом.

Література

1. Spreitzer H., Mustafa S. // *Pharmazie*. – 1991. – Vol. 20, №2. – P. 83-87.
2. Grossmann K., Tresch S., Plath P. // *J. Biosci.* – 2001. – Vol. 56, №7-8. – P. 559-569.
3. Pat. WO 9720825. – Publ. 12.06.97 // *Chem. Abstr.* – 1997. – Vol. 127. – 95296d.
4. Pat. WO 9719936. – Publ. 05.07. 97 // *Chem. Abstr.* – 1997. – Vol. 127. – 81467y.
5. Pat. Jpn. 7783582. – Publ. 12.07. 77 // *Chem. Abstr.* – 1978. – Vol. 88. – 89718c.
6. Pat. Jpn. 7783581. – Publ. 05.03.78 // *Chem. Abstr.* – 1978. – Vol. 88. – 22985u.
7. Pat. DE 1221385. – Publ. 25.07.66 // *Chem. Abstr.* – 1967. – Vol. 66. – 19833h.
8. А.с. СССР 214537. – Опубл. 01.09.69 // *РЖХим.* – 1970. – №11. – H392P.
9. Бийцева А.В., Гордиенко О.В., Корнилов М.Ю. и др. // *Журн. орг. хим.* – 2007. – Vol. 43, №2. – С. 271-277.
10. Bityseva A.B., Hordiyenko O.V., Sukach V.A. et al. // *Monatsch. Chem.* – 2008. – Vol. 139. – P. 939-943.
11. Kumar S., Leonard N.J. // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53, №17. – P. 3959-3967.
12. Kamal A., Satur P.B. // *Synthesis*. – 1985. – №9. – P. 892-983.
13. Furukawa Y., Toda T., Sawada M., Hanafusa T. // *Heterocycles*. – 1986. – Vol. 24. – P. 235-241.
14. Gorbatenko V.I. // *Tetrahedron*. – 1993. – Vol. 49, №16. – P. 3327-3357.

Надійшла до редакції 26.10.2010 р.