

В. И. Келарев, В. Н. Кошелев, Г. В. Морозова,
Р. А. Караханов, А. С. Ремизов

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ *сим*-ТРИАЗИНА

15*. СИНТЕЗ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ *сим*-ТРИАЗИНА, СОДЕРЖАЩИХ ИНДОЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Циклоконденсацией иминоэфиров кислот индольного ряда с *N*-ацилгуанидинами получены 2-амино-4,6-дизамещенные *сим*-триазины, содержащие индольные фрагменты. Реакция *N*-(индолил-3-имидоил)гуанидина с эфирами карбоновых кислот приводит к 2-амино-4-(индолил-3)-6-замещенным *сим*-триазином. Взаимодействием иминоэфиров кислот индольного ряда с бигуанидами синтезированы индолилсодержащие *N*-замещенные 2,4-диамино-*сим*-триазины; подобные продукты образуются также при взаимодействии 2-амино-4-трихлорметил-*сим*-триазинов, включающих индольные заместители, с диметиламином, морфолином и фурфуриламином.

В продолжение наших исследований по синтезу гетерилзамещенных *сим*-триазинов реакциями циклоконденсации с участием функциональных производных карбоновых кислот [2—5] в настоящей работе сообщается о получении 2-амино- и *N*-замещенных 2,4-диамино-*сим*-триазинов, содержащих индольные фрагменты.

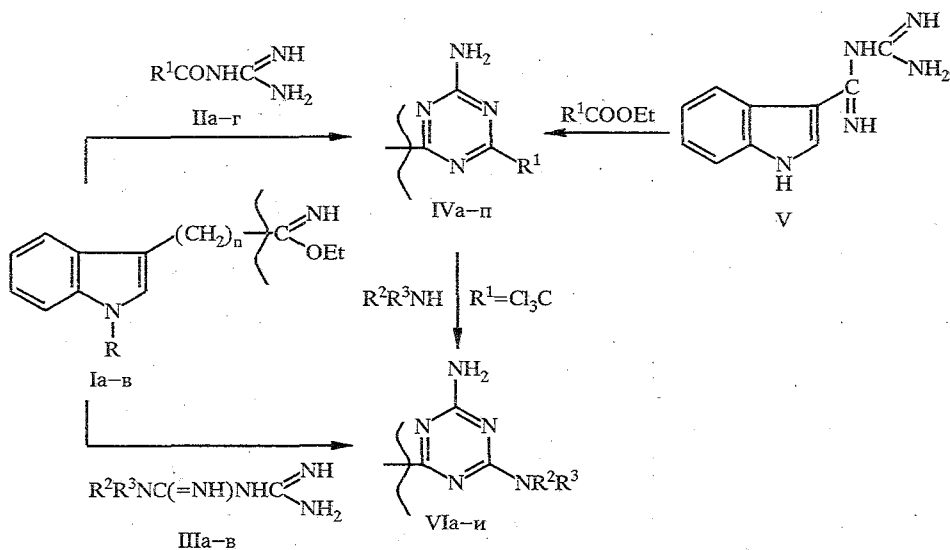
Сведения о получении и свойствах аминопроизводных *сим*-триазина такого типа весьма ограничены [6—8], несмотря на то что эти соединения представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества и полупродукты для их получения.

Для синтеза указанных гетероциклов мы использовали конденсацию этиловых иминоэфиров — производных индол-3-карбоновой (Ia), 1-метил-индол-3-карбоновой (Iб) и индолил-3-уксусной (Iв) кислот с *N*-ацилгуанидинами (IIa—г) [2, 3, 9] и *N,N*-дизамещенными бигуанидами (IIIa—в). Установлено, что при кипячении эквимольных количеств иминоэфиров Ia—в и *N*-ацилгуанидинов IIa—г в абсолютном этаноле (2...3 ч) с выходами 83...91% образуются 2-амино-4,6-дизамещенные *сим*-триазины (IVa—м), содержащие индольные фрагменты (табл. 1, метод А). Отметим, что в качестве побочных продуктов в реакционных смесях при помощи ТСХ обнаружены нитрилы и амиды соответствующих кислот индольного ряда.

Известно [2, 3, 9, 10], что 2-амино-*сим*-триазины могут быть получены конденсацией *N*-имидоилгуанидинов с эфирами карбоновых кислот. В данной работе мы решили использовать этот метод для синтеза индолилсодержащих 2-амино-*сим*-триазинов. Так, при взаимодействии эквимольных количеств *N*-(индолил-3-имидоил)гуанидина (V) и этиловых эфиров различных кислот в абсолютном этаноле (кипячение, 1,5...2 ч) с высокими выходами образуются 2-амино-4-(индолил-3)-6-замещенные *сим*-триазины (IVa—г, н—п) (табл. 1, метод Б).

Наиболее распространенным методом получения *N*-замещенных 2,4-диамино-6-алкил(арил, гетерил)-*сим*-триазинов (гуанаминов) является циклоконденсация *N*-замещенных бигуанидов со сложными эфирами карбоновых кислот [2, 3, 8, 11, 12], однако при использовании в реакциях с *N*-замещенными бигуанидами IIIa—в эфиров индол-3-карбоновой, 1-метил-индол-3-карбоновой и индолил-3-уксусной кислот соответствующие индо-

* Сообщение 14 см. [1]



Ia, IVa—г,н—п, VIa—в R = H, n = 0; Ib, IVд—з, VIг—е R = Me, n = 0; Iv, IVи—м, VIж—и
 R = H, n = 1; IIa, IVa,д,и R¹ = Cl₃C; IIб, IVб,е,к R¹ = Ph; IIв, IVв,ж,л R¹ = фурил-2;
 IIг, IVг,з,м R¹ = пиридил-3; IVн R¹ = C₅H₁₁; IVо R¹ = 5-нитрофурил-2;
 IVп R¹ = (E)-β-(фурил-2)-винил; IIIa, VIa,г,ж R² = R³ = Me;
 IIIб, VIб,д,з R² + R³ = (CH₂)₂O(CH₂)₂; IIIв, VIв,е,и R² = фурфурил, R³ = H

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} °C*	R _f (система растворителей)	Выход, % (метод получения)
IVa	C ₁₂ H ₈ Cl ₃ N ₅	194...195 (разл.)	0,70 (а)	84(A), 88(Б)
IVб	C ₁₇ H ₁₃ N ₅	251...253 (разл.)	0,41 (а)	89(A), 76(Б)
IVв	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O	287...288	0,56 (б)	86 (A), 83 (Б)
IVг	C ₁₆ H ₁₂ N ₆	239...240	0,24 (б)	89 (A), 81 (Б)
IVд	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₃ N ₅	148...149,5 (разл.)	0,83 (в)	83 (A)
IVе	C ₁₈ H ₁₅ N ₅	210...212	0,54 (в)	88 (A)
IVж	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O	237...239 (разл.)	0,75 (б)	87 (A)
IVз	C ₁₇ H ₁₄ N ₆	202...203	0,53 (а)	91 (A)
IVи	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₃ N ₅	157...158 (разл.)	0,62 (в)	86 (A)
IVк	C ₁₈ H ₁₅ N ₅	173...174	0,40 (в)	83 (A)
IVл	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O	202...204	0,51 (в)	85 (A)
IVм	C ₁₇ H ₁₄ N ₆	188...189,5	0,35 (в)	88 (A)
IVн	C ₁₆ H ₁₉ N ₅	141...143	0,52 (а)	79 (Б)
IVо	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₃	235...236 (разл.)	0,45 (б)	87 (Б)
IVп	C ₁₇ H ₁₃ N ₅ O	228...229	0,50 (а)	81 (Б)
VIa	C ₁₃ H ₁₄ N ₆	142...143,5	0,39 (б)	85 (B), 70 (Г)
VIб	C ₁₅ H ₁₆ N ₆ O	135...136	0,53 (а)	80 (B), 65 (Г)
VIв	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O	158...160	0,47 (в)	74 (B), 67 (Г)
VIг	C ₁₄ H ₁₆ N ₆	Масло	0,50 (б)	75 (B), 74 (Г)
VIд	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O	66...67,5	0,53 (в)	82 (B), 80 (Г)
VIе	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O	100...102	0,63 (б)	67 (B), 72 (Г)
VIж	C ₁₄ H ₁₆ N ₆	57...58	0,70 (б)	81 (B), 72 (Г)
VIз	C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O	Масло	0,34 (в)	69 (B), 64 (Г)
VIи	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O	118...120	0,59 (а)	77 (B), 68 (Г)

* Соединения перекристаллизованы: из водного диоксана (IVa,д, VIо); из водного ДМФА (IVб—г,о,д, VIв); из водного этанола (IVе,з—л, VIa,б,и); из смеси циклогексан—метанол, 5 : 1 (IVж, VIд,ж) и из бутанола (IVм,в).

Данные спектров ПМР аминокпроизводных *сим*-триазина IV и VI

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.*							KCCB (J), Гц
	Протоны индольного фрагмента					NH ₂ (2H, уш. с)	Другие протоны	
	2-Н (1H)	4-Н (1H, д)	5-Н, 6-Н (2H, м)	7-Н (1H, д)	N—R			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
IVа	7,58 д	7,64	7,07...7,18	7,40	8,12 (1H, с)	5,92	—	$J_{12} = 2,5, J_{45} = J_{67} = 7,3$
IVб	7,74 д	7,60	* ²	7,32	8,24 (1H, ш. с)	5,83	6,89...7,23 (7H, м, Н _{Р_h})* ²	$J_{12} = 2,7, J_{45} = J_{67} = 7,5$
IVв	7,68 д	7,60	7,12...7,23	7,35	8,30 (1H, ш. с)	6,08	6,24 (1H, д. д, 3-Н _{фур}), 6,79 (1H, д. д, 4-Н _{фур}), 7,45 (1H, д. д, 5-Н _{фур})	$J_{12} = 3,0, J_{45} = J_{67} = 7,2, J_{35фур} = 0,7, J_{34фур} = 3,6, J_{45фур} = 1,8$
IVг	7,72 д	7,63	7,10...7,25	7,45	8,18 (1H, ш. с)	6,15	7,82...8,03 (4H, м, Н _{пирид})	$J_{12} = 3,3, J_{45} = J_{67} = 7,1$
IVд	7,55 с	7,70	7,15...7,27	7,36	3,38 (3H, с)	5,76	—	$J_{45} = J_{67} = 7,6$
IVе	7,64 с	7,72	* ²	7,44	3,30 (3H, с)	6,05	6,95...7,30 (7H, м, Н _{Р_h})	$J_{45} = J_{67} = 7,3$
IVж	7,76 с	7,63	7,08...7,23	7,48	3,27 (3H, с)	5,85	6,33 (1H, д. д, 3-Н), 6,80 (1H, д. д, 4-Н), 7,32 (1H, д. д, 5-Н)	$J_{45} = J_{67} = 8,0, J_{35фур} = 0,8, J_{34фур} = 3,5, J_{45фур} = 1,7$
IVз	7,50 с	7,65	7,02...7,16	7,37	3,35 (3H, с)	6,36	7,76...7,94 (4H, м, Н _{пирид})	$J_{45} = J_{67} = 7,2$
IVи	7,56 д	7,70	6,92...7,12	7,30	8,27 (1H, ш. с)	6,17	3,92 (2H, с, CH ₂)	$J_{12} = 3,4, J_{45} = J_{67} = 8,2$
IVк	7,60 д	7,94	* ²	7,43	8,10 (1H, ш. с)	5,94	4,14 (2H, с, CH ₂), 6,90...7,27 (7H, м, Н _{Р_h})	$J_{12} = 2,7, J_{45} = J_{67} = 7,6$
IVл	7,53 д	7,68	6,95...7,08	7,38	8,32 (1H, ш. с)	5,84	3,96 (2H, с, CH ₂), 6,27 (1H, д. д, 3-Н _{фур}), 6,76 (1H, д. д, 4-Н _{фур}), 7,20 (1H, д. д, 5-Н _{фур})	$J_{12} = 2,3, J_{45} = J_{67} = 7,8, J_{35фур} = 0,9, J_{34фур} = 3,5, J_{45фур} = 1,9$
IVм	7,57 д	7,71	7,13...7,26	7,38	8,34 (1H, ш. с)	6,08	4,07 (2H, с, CH ₂), 7,75...8,05 (4H, м, Н _{пирид})	$J_{12} = 2,8, J_{45} = J_{67} = 7,4$
IVн	7,72 д	7,62	7,10...7,27	7,45	8,15 (1H, ш. с)	6,22	1,14 (3H, т, Me), 1,30...1,56 (6H, м, CH ₂), 3,05 (2H, т, CH ₂)	$J_{12} = 2,9, J_{45} = J_{67} = 8,1$

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IVo	7,65 д	7,77	6,93...7,16	7,31	8,26 (1H, ш. с)	5,90	6,68 (1H, д, 3-H _{фур}), 7,47 (1H, д, 4-H _{фур})	$J_{12} = 3,2, J_{45} = J_{67} = 7,5, J_{34\text{фур}} = 3,9$
IVп	7,82 д	7,66	6,90...7,18	7,46	8,17 (1H, ш. с)	6,10	6,34 (1H, д. д, 3-H _{фур}), 6,62 (1H, д. д, 4-H _{фур}), 6,84 (1H, д, α -CH=), 7,32 (1H, д. д, 5-H _{фур}), 7,55 (1H, д, β -CH=)	$J_{12} = 2,6, J_{45} = J_{67} = 8,2, J_{35\text{фур}} = 0,7, J_{34\text{фур}} = 3,4, J_{45\text{фур}} = 1,8, J_{\alpha\beta} = 14,5$
VIa	7,68 д	7,58	7,03...7,25	7,37	8,20 (1H, ш. с)	6,28	3,26 (6H, уш. с, Me ₂ N)	$J_{12} = 2,8, J_{45} = J_{67} = 7,3$
VIб	7,53 д	7,65	7,12...7,31	7,41	8,24 (1H, ш. с)	6,08	2,50...2,66 (4H, м, NCH ₂), 3,46...3,57 (4H, м, OCH ₂)	$J_{12} = 2,5, J_{45} = J_{67} = 7,3$
VIв	7,75 д	7,62	7,05...7,24	7,48	8,13 (1H, ш. с)	6,17	3,28 (2H, д, CH ₂), 5,68 (1H, ш. с, NH), 6,30 (1H, д. д, 3-H _{фур}), 6,65 (1H, д. д, 4-H _{фур}), 7,33 (1H, д. д, 5-H _{фур})	$J_{12} = 3,0, J_{45} = J_{67} = 7,4, J_{35\text{фур}} = 0,9, J_{34\text{фур}} = 3,5, J_{45\text{фур}} = 1,8$
VIг	7,62 с	7,73	6,93...7,15	7,36	3,24 (3H, с)	6,23	3,48 (6H, уш. с, Me ₂ N)	$J_{45} = J_{67} = 8,1$
VIд	7,55 с	7,67	7,08...7,27	7,43	3,37 (3H, с)	5,91	2,41...2,54 (4H, м, NCH ₂), 3,56...3,68 (4H, м, OCH ₂)	$J_{45} = J_{67} = 7,8$
VIе	7,60 с	7,71	6,94...7,08	7,40	3,30 (3H, с)	6,07	3,12 (2H, д, CH ₂), 5,52 (1H, ш. с, NH), 6,25 (1H, д. д, 3-H _{фур}), 6,78 (1H, д. д, 4-H _{фур}), 7,22 (1H, д. д, 5-H _{фур})	$J_{45} = J_{67} = 7,3, J_{35\text{фур}} = 0,8, J_{34\text{фур}} = 3,6, J_{45\text{фур}} = 1,7$
VIж	7,56 д	7,68	7,09...7,27	7,35	8,05 (1H, ш. с)	5,85	3,37 (6H, уш. с, Me ₂ N), 4,22 (2H, с, CH ₂)	$J_{12} = 2,7, J_{45} = J_{67} = 7,4$
VIз	7,50 д	7,62	6,96...7,12	7,43	8,16 (1H, ш. с)	6,17	2,45...2,63 (4H, м, NCH ₂), 3,40...3,62 (4H, м, OCH ₂), 4,20 (2H, с, CH ₂)	$J_{12} = 3,1, J_{45} = J_{67} = 7,5$
VIи	7,77 д	7,65	7,02...7,14	7,45	8,27 (1H, ш. с)	6,27	3,26 (2H, д, CH ₂), 4,12 (2H, с, CH ₂), 5,67 (1H, ш. с, NH), 6,24 (1H, д. д, 3-H _{фур}), 6,71 (1H, д. д, 4-H _{фур}), 7,32 (1H, д. д, 5-H _{фур})	$J_{12} = 2,9, J_{45} = J_{67} = 8,2, J_{35\text{фур}} = 0,9, J_{34} = 3,4, J_{45\text{фур}} = 1,9$

* Спектры соединений IVa,д—и VIб,г—з записаны в CD₃OD, остальных соединений — в DMSO-D₆.

*2 Сигналы протонов 5-Н, 6-Н и фенильной группы перекрываются, образуя мультиплет интенсивностью 7H.

лилсодержащие N-замещенные 2,4-диамино-сим-триазины (VIa—и) образуются с невысокими выходами (23...35%) наряду с неидентифицированными высокоплавкими ($T_{пл} > 350\text{ }^{\circ}\text{C}$) побочными продуктами, плохо растворимыми в большинстве органических растворителей. Нами с целью синтеза указанных производных сим-триазина изучена циклоконденсация иминоэфиров Ia—в с N-замещенными бигуанидами IIIa—в. Установлено, что целевые продукты VIa—и образуются с выходами 67...85% при кипячении (4...5 ч) эквимольных количеств реагентов в абсолютном этаноле (табл. 1, метод В). Отметим, что замена этанола на более высококипящие растворители (диоксан, бутанол-1, ДМФА) не привела к заметному повышению выхода этих соединений.

Ранее [13, 14] было показано, что взаимодействие 2-амино-4-трихлорметил-6-замещенных сим-триазинов с алифатическими аминами приводит к N-замещенным 2,4-диамино-сим-триазинам в результате нуклеофильного замещения группы Cl_3C . Мы использовали этот метод также для получения сим-триазинов VIa—и. Лучший выход 2-амино-4-диметиламино-сим-триазинов VIa,г,ж (70...74%) достигается при пропускании газообразного диметиламина в раствор 2-амино-4-трихлорметил-сим-триазинов IVa,д,и в ДМФА при 150...155 $^{\circ}\text{C}$, а 2-амино-4-морфолино-VIб,д,з и 2-амино-4-фурфуриламино-сим-триазинов VIв,е,и (60...72%) — при нагревании (120...130 $^{\circ}\text{C}$) соединений IVa,д,и с избытком морфолина или фурфуриламина в диоксане под давлением (метод Г).

В ИК спектрах аминопроизводных сим-триазина IVa—п и VIa—и наблюдаются максимумы поглощения, характерные для валентных (1570...1555, 1530...1520, 1425...1415), «дышащих» (1120...1105, 1010...995), внеплоскостных (820...805) и плоскостных ($715...695\text{ см}^{-1}$) деформационных колебаний кольца сим-триазина [2—5, 9, 14—16]. В спектрах соединений IVa,д,и, содержащих трихлорметильные группы, эти полосы смещены в низкочастотную область по сравнению с полосами других амино- и диамино-сим-триазинов. Наряду с указанными колебаниями наблюдается также поглощение, характерное для 3-замещенных индолов [16, 17] в интервалах 1625...1615, 1595...1580, 1510...1495 (ν кольца), 950...930 и $805...785\text{ см}^{-1}$ (ν СН).

Валентные колебания NH в спектрах соединений IVa—г,и—п и VIa—в,ж—и проявляются в виде двух широких полос поглощения в области 3470...3375 и 3190...3120 (ν_{as} и ν_s NH в группах NH_2 [2, 9, 15]), а также интенсивной полосы в области 3280...3200 см^{-1} (ν NH индольного фрагмента [16, 17]). В спектрах сим-триазинов IVд—з и VIг—е, содержащих в качестве заместителя 1-метил-3-индолил, поглощение в интервале 3300...3200 см^{-1} отсутствует. В спектрах 2-амино-4-фурфуриламино-сим-триазинов VIв,е,и валентные колебания групп NH и NH_2 перекрываются и проявляются в виде широкой полосы поглощения в области 3415...3170 см^{-1} с очень слабо выраженным разделением максимумов. В спектрах всех синтезированных соединений наблюдаются интенсивные максимумы поглощения при 1685...1645 см^{-1} , относящиеся к ножничным колебаниям N—H в первичных аминогруппах и характерные для ассоциированных аминопроизводных сим-триазина [9, 18].

В спектрах ПМР сим-триазинов IVa—п и VIa—и (табл. 2) сигналы протонов первичных аминогрупп представлены в виде уширенных синглетов интенсивностью в две протонные единицы в интервале 5,76...6,36 м. д. Наблюдаются также сигналы, характерные для 3-замещенных индолов [16, 17, 19]: в более слабое поле (7,58...7,74 м. д.) сдвинут дублет протона 4-Н, а в более сильное (6,90...7,31 м. д.) — мультиплет протонов 5-Н и 6-Н. Сигнал протона 2-Н индольного цикла проявляется в виде дублета с КССВ $J_{12} = 2,3...3,4$ Гц (соединения IVa—г, и—п; VIa—в, ж—и) или синглета (соединения IVд—з, VIг—е) в области 7,50...7,82 м. д., т. е. по сравнению с незамещенным индолом и 3-фенилиндолом (6,68 и 7,03 м. д. соответственно

Масс-спектры аминопроизводных *сим*-триазина*

Соединение	m/z (Иотн. %)
IVа	327* ² (12, M ⁺), 292* ² (36), 257* ² (100), 222 (18), 143 (25), 142 (52), 117* ² (15), 116 (31), 108* ² (38), 88 (16), 63 (24)
IVб	287 (100, M ⁺), 286 (44), 143 (34), 142 (56), 116 (17), 115 (10), 104 (13), 103 (26), 89 (31), 77 (20), 63 (14)
IVв	277 (33, M ⁺), 276 (15), 248 (13), 142 (51), 116 (18), 94 (41), 93 (100), 89 (17), 64 (44), 37 (22)
IVг	288 (100, M ⁺), 287 (54), 143 (13), 142 (24), 116 (21), 105 (17), 104 (62), 89 (14), 78 (24), 51 (12), 37 (46)
IVд	341* ² (7,5, M ⁺), 306* ² (25), 271* ² (100), 157 (18), 156 (60), 130 (52), 117* ² (11), 108* ² (43), 103 (17), 77 (33)
IVе	301 (100, M ⁺), 300 (40), 157 (12), 156 (35), 130 (72), 115 (15), 104 (21), 103 (52), 89 (16), 77 (38), 57 (28)
IVж	291 (16, M ⁺), 262 (32), 252 (14), 157 (16), 156 (54), 130 (19), 94 (35), 93 (100), 103 (24), 64 (22), 37 (12)
IVз	302 (100, M ⁺), 301 (37), 157 (13), 156 (50), 130 (27), 115 (17), 105 (18), 104 (63), 103 (24), 51 (21), 38 (16)
IVи	341* ² (12, M ⁺), 306* ² (25), 271* ² (100), 157 (15), 156 (35), 130 (57), 129 (15), 117* ² (20), 108* ² (47), 103 (18), 77 (45)
IVк	301 (27, M ⁺), 300 (13), 157 (21), 156 (57), 130 (100), 104 (21), 103 (72), 102 (19), 77 (52), 57 (10), 37 (24)
IVл	291 (11, M ⁺), 262 (38), 252 (17), 157 (14), 156 (32), 130 (100), 103 (51), 94 (22), 93 (64), 77 (20), 64 (35)
IVм	302 (48, M ⁺), 301 (21), 156 (25), 130 (100), 105 (34), 104 (15), 103 (21), 102 (13), 78 (17), 77 (62), 51 (14)
IVн	281 (16, M ⁺), 238 (34), 255 (100, M-C ₄ H ₈), 143 (12), 142 (17), 116 (31), 115 (18), 90 (12), 89 (16), 88 (43), 63 (34)
IVо	322 (8, M ⁺), 292 (19, M-NO), 276 (15), 248 (37), 143 (23), 142 (100), 138 (27), 116 (39), 88 (42), 84 (17), 64 (21)
IVп	303 (13, M ⁺), 274 (17), 264 (43), 143 (17), 142 (45), 120 (23), 119 (100), 116 (37), 115 (18), 93 (35), 88 (26)
VIа	254 (100, M ⁺), 253 (51), 239 (15), 225 (11), 143 (21), 142 (58), 116 (19), 89 (31), 88 (14), 70 (17), 63 (39)
VIб	306 (47, M ⁺), 305 (20), 239 (16), 212 (100), 143 (21), 142 (64), 116 (22), 95 (13), 89 (27), 88 (12), 63 (47)
VIг	268 (100, M ⁺), 267 (43), 253 (15), 239 (26), 157 (22), 156 (67), 130 (15), 129 (13), 115 (37), 89 (17), 77 (39)
VIе	320 (24, M ⁺), 319 (16), 253 (15), 226 (100), 157 (19), 156 (43), 130 (21), 129 (11), 115 (25), 103 (19), 77 (47)
VIж	268 (36, M ⁺), 267 (14), 253 (16), 239 (20), 224 (13), 157 (12), 156 (24), 130 (100), 103 (16), 102 (21), 77 (31)
VIи	320 (15, M ⁺), 253 (16), 226 (74), 157 (13), 156 (42), 122 (12), 103 (27), 102 (14), 95 (16), 77 (24), 67 (17)

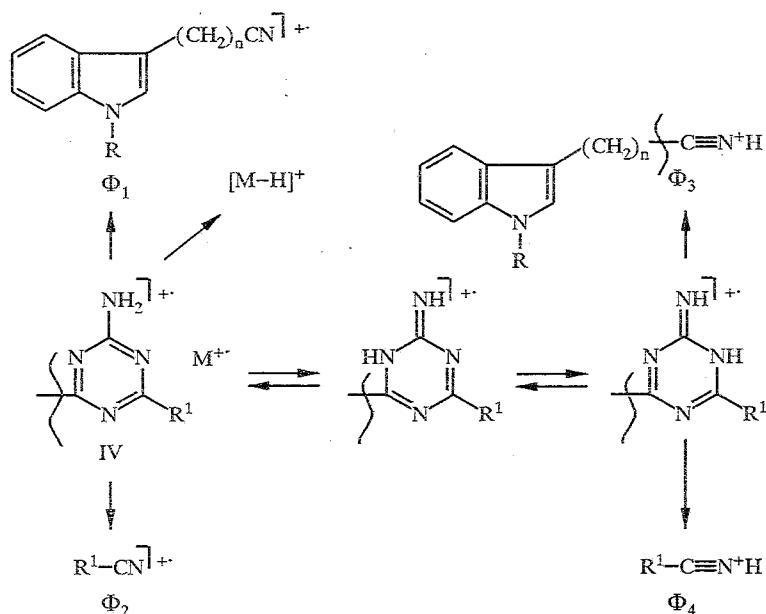
*2 Приведены молекулярный ион и 10 наиболее интенсивных пиков.
Ионы, содержащие наиболее легкий изотоп хлора.

[19]) он смещен в слабое поле. Протоны фуранового цикла в спектрах *сим*-триазинов IVв,ж,л,п и VIв,е,и дают три группы сигналов (дублет дублетов) при 6,24...6,33 м. д., что характерно для 2-замещенных фуранов [20].

Масс-спектры синтезированных аминопроизводных *сим*-триазина IV и VI также подтверждают предложенное строение. Найденные молекулярные массы веществ соответствуют расчетным, а характер дальнейших фрагментаций согласуется с приведенными структурами. В масс-спектрах всех изученных *сим*-триазинов (табл. 3) присутствуют пики молекулярных

ионов M^+ (7,5...100%), стабильность которых зависит от склонности заместителей к фрагментации под электронным ударом. В спектрах всех исследованных соединений наблюдаются пики ионов $[M-H]^+$, интенсивность которых почти в 2 раза меньше интенсивности соответствующего M^+ , что характерно для аминопроизводных *сим*-триазина [9, 21].

Основные направления фрагментации молекулярных ионов 2-амино-*сим*-триазинов IVб—г, е—з, к—п и 2,4-диамино-*сим*-триазинов связаны с деструкцией триазинового цикла, приводящей к нечетно-электронным фрагментам Φ_1 и Φ_2 и четно-электронным фрагментам Φ_3 и Φ_4 , типичным для арил- и гетерилзамещенных *сим*-триазинов [21, 22]. Образование ионов протонированных нитрилов Φ_3 и Φ_4 , интенсивность пиков которых в 2...3 раза ниже интенсивности соответствующих пиков Φ_1 и Φ_2 , по-видимому, происходит в результате предварительной перегруппировки M^+ — переноса атома водорода от аминогруппы к эндоциклическому атому азота [21].



В масс-спектрах 2-амино-*сим*-триазинов IVв,ж интенсивность пиков ион-радикалов Φ_2 с m/z 93 является максимальной. Дальнейшая фрагментация этого иона в спектрах соединений IVв,ж,л протекает по схеме, типичной для 2-фуруритрила [22], с образованием осколочных ионов с m/z 64 (22...44%), 39 и 37 (10...22%). В спектрах указанных соединений и *сим*-триазина IVп наблюдаются также процессы, связанные с конкурентным распадом фуранового цикла и приводящие к образованию фрагментных ионов $[M-HCO]^+$ и $[M-C_3H_3]^+$ [22].

В масс-спектрах *сим*-триазинов IVи—м и VIж—и, содержащих (индолил-3)метильную группу, первичная фрагментация молекулярного иона M^+ , кроме указанных выше направлений, связана также с разрывом связи между упомянутой группой и триазиновым циклом («бензильный» разрыв). В результате образуется осколочный ион с m/z 130, имеющий структуру иона хинолиния [23], интенсивность пика которого является максимальной в спектрах соединений IVк—м и VIж—и. Дальнейший его распад приводит к появлению трех характеристических ионов с m/z 103, 102 и 77.

Особенностью масс-спектров *сим*-триазинов IVа,д,и в условиях электронного удара является конкурирующий с распадом кольца *сим*-триазина выброс из M^+ последовательно трех атомов хлора, причем

пики ион-радикалов $[M-Cl_2]^+$ имеют максимальную интенсивность, а $[M-Cl]^+$ — интенсивность 24...36% от максимальной. При деструкции триазинового кольца образуются фрагменты Φ_1 (52...60%) и Φ_3 (18...25%), а также ион с m/z 108 $[Cl_2CC\equiv N]^+$ (результат расщепления этого кольца в ионе $[M-Cl]^+$). В спектрах указанных соединений присутствуют заметные пики ионов с m/z 117 $[Cl_3C]^+$.

Масс-спектры 2-амино-сим-триазинов IVб,г,е,з и 2-амино-4-диметил-амино-сим-триазинов VIа,г характеризуются наличием максимальных по интенсивности пиков молекулярных ионов M^+ и общим направлением фрагментации, связанным с распадом триазинового цикла и образованием интенсивных пиков фрагментных ионов Φ_1 — Φ_4 . Отметим, что дальнейшая фрагментация иона Φ_1 с m/z 142 (из соединений IVа—г, и—п и VIа—в, где $R = H$, $n = O$) протекает по схеме, типичной для 3-цианоиндола [22, 23], с образованием осколочных ионов с m/z 116 $[\Phi_1-CN]^+$, 115 $[\Phi_1-HCN]^+$, 90, 89, 88 и 63. Аналогичные процессы наблюдаются и при фрагментации иона Φ_1 с m/z 156 (из соединений IVд—з и VIг—е, где $R = Me$, $n = O$), что приводит к появлению нескольких характеристических ионов с m/z 130 $[\Phi_1-CN]^+$, 129 $[\Phi_1-HCN]^+$, 115 $[\Phi_1-CN-CH_3]^+$, 102, 89 и 77.

В спектрах пиридилзамещенных сим-триазинов IVг,з,м имеются довольно интенсивные пики осколочных ионов, возникающих в результате деструкции иона Φ_4 с m/z 105 по схеме, типичной для цианопиридинов [22]: с m/z 78 $[\Phi_4-HCN]^+$, 51 $[\Phi_4-HCN-HCN]^+$, 38 и 37.

В масс-спектрах 2-амино-4-диметиламино-сим-триазинов VIа,г,ж присутствуют пики осколочных ионов $[M-Me]^+$ и $[M-Me_2N]^+$, интенсивность которых составляет 6...18% от максимальной. Определенный интерес представляет наличие в спектрах этих соединений пиков ионов $[M-29]^+$, связанных с отщеплением частицы CH_2NH , характерным для диметиламинопроизводных других гетероароматических систем [24].

В спектрах фурфурилзамещенных сим-триазинов VIв,е,и наблюдается заметное элиминирование из молекулярного иона M^+ фурильного радикала, приводящее к осколочному иону $[M-C_4H_3O]^+$. Дальнейшая фрагментация последнего протекает с выбросом молекулы HCN и образованием интенсивных ионов $[M-C_4H_3O-HCN]^+$. Отметим, что в отличие от спектров сим-триазинов IVв,ж,л,п, в спектрах указанных соединений не наблюдается конкурентного распада фуранового кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Bruker IFS-48 в таблетках с KBr или суспензии в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборах Bruker WP-100 SY (100 МГц) и Bruker WM-250 (250 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на спектрометре Varian MAT-311 с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионного источника 200 °С, температура испарения образцов 120...140 °С). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений вели с помощью ТСХ на Al_2O_3 (III степени активности по Брокману) в системах растворителей CCl_4 —метанол, 15 : 1 (а); CCl_4 —метанол, 10 : 1 (б) и бензол—метанол, 20 : 1 (в); проявление парами йода.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Исходные этиловые иминоэфир индол-3-карбоновой (Iа) [25], 1-метилиндол-3-карбоновой (Iб) [26] и индолил-3-уксусной кислоты (Iв) [25], N-трихлорацетил- (IIа) [27], N-бензоил- (IIб) [27], N-(фуроил-2)- (IIв) [28] и N-(пиридил-3-карбонил)гуанидин (IIIг) [2], гидроклориды N,N-диметил- (IIIа) [29], N,N-(3-оксапентаметилен)- (IIIб) [30] и N-фурфурил-бигуанида (IIIв) [30], а также N-(индолил-3-имидоил)гуанидин (V) [2] получены по методикам работ, ссылки на которые приведены выше.

2-Амино-4,6-дизамещенные сим-триазины (IVа—м). А. Смесь 15 ммоль этилового иминоэфира Iа—в и 15 ммоль N-ацилгуанидина IIа—г в 50 мл абсолютного этанола кипятят при пере-

мешивании 2...3 ч. Реакционную массу охлаждают до 20 °С и выливают в 200 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя (см. табл. 1).

2-Амино-4-(индолил-3)-6-замещенные *сим*-триазины (IVa—г, н—п). Б. Смесь 2,86 г (15 ммоль) N-имидоилгуанидина V и 15 ммоль эфира соответствующей кислоты в 50 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании 1,5...2 ч. Реакционную смесь охлаждают до 20 °С и выливают в 150 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из подходящего растворителя (см. табл. 1).

N-Замещенные 2,4-диамино-*сим*-триазины (VIa—н). В. К раствору этилата натрия, полученному из 0,27 г (12 ммоль) натрия в 40 мл абсолютного этанола, при перемешивании и 0...5 °С порциями добавляют 12 ммоль гидрохлорида бигуанида IIIa—в. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 20 °С, охлаждают до -5 °С, выпавший осадок NaCl отфильтровывают и промывают на фильтре 10 мл абсолютного этанола. К фильтрату добавляют 12 ммоль этилового иминоэфира Ia—в и затем кипятят при перемешивании 4...5 ч. Реакционную смесь упаривают досуха при пониженном давлении, остаток либо кристаллизуют из подходящего растворителя (см. табл. 1), либо (при получении соединений VIг, ж, з) хроматографируют на колонке с Al₂O₃ (4,5 × 85 см), элюируя смесью хлороформ—ацетон, 10 : 1. После удаления растворителей *сим*-триазины VIг, з получают в виде вязких некристаллизующихся темно-желтых масел, которые очищают повторным хроматографированием на Al₂O₃, элюируя смесью бензол—этанол, 10 : 1.

2-Амино-4-диметиламино-6-замещенные *сим*-триазины (VIa, г, ж). Г. В перемешиваемый раствор 10 ммоль 2-амино-4-трихлорметил-*сим*-триазина IVa, д, и в 30 мл безводного ДМФА при 150...155 °С в течение 2 ч пропускают сухой диметиламин. Реакционную смесь охлаждают до 20 °С, растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток промывают эфиром (2 × 15 мл) и кристаллизуют из водного этанола (при получении *сим*-триазина VIa) или хроматографируют на колонке с Al₂O₃ (4,5 × 80 см), элюируя смесью хлороформ—ацетон, 10 : 1.

2-Амино-4-морфолино-6-(индолил-3)-*сим*-триазин (VIб). Г. Смесь 2,63 г (8 ммоль) *сим*-триазина IVa и 4,8 г (56 ммоль) морфолина в 35 мл безводного диоксана выдерживают в запаянной ампуле 5 ч при 120...130 °С. После охлаждения до 20 °С содержимое ампулы выливают в 150 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат, кристаллизуют из водного этанола.

Аналогично из *сим*-триазинов IVa, д, и соответствующих замещенных аминов синтезируют 2-амино-4-морфолино-*сим*-триазины VIд, з и 2-амино-4-фурфуриламино-*сим*-триазины VIв, е, и. Соединение VIз выделяется в виде темного масла, которое экстрагируют метиленхлоридом (3 × 15 мл). Экстракт промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают досуха. Остаток хроматографируют на колонке с Al₂O₃ (4,5 × 80 см), элюируя смесью хлороформ—ацетон, 15 : 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Келарев В. И., Кошелев В. Н., Караханов Р. А. // ХГС. — 1995. — № 1. — С. 111.
2. Келарев В. И., Караханов Р. А., Беллудь М., Ушакова Р. Л., Микая А. И. // ХГС. — 1988. — № 5. — С. 674.
3. Келарев В. И., Караханов Р. А., Кокосова А. С., Ганкин Г. Д. // ХГС. — 1992. — № 9. — С. 1250.
4. Караханов Р. А., Келарев В. И., Кокосова А. С., Мальшев В. А., Завьялов В. И. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28, № 8. — С. 1750.
5. Келарев В. И., Кошелев В. Н., Белов Н. В., Малова О. В., Караханов Р. А. // ХГС. — 1994. — № 8. — С. 1125.
6. Бондаренко Е. М., Семенов С. Е., Макаренко И. Н., Суворов Н. Н. // Тр. МХТИ им. Д. И. Менделеева. — 1987. — Вып. 149. — С. 61.
7. Kelarev V. I., Karakhanov R. A., Kokosova A. S., Kochetkova I. V., Patalakh I. I. // IXth Symposium on the Chemistry of Heterocyclic Compounds: Abstracts of Papers. — Bratislava, 1987. — P. 195.
8. Kosary J., Kasztreiner E., Rabloszky G., Kürthy M. // Eur. J. Med. Chem. — 1989. — Vol. 24. — P. 97.
9. Келарев В. И., Караханов Р. А., Поливин Ю. Н., Куатбеков А. М., Ремизов А. С., Микая А. И. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1271.
10. Nagasaka H., Joshikawa E., Odo K. // J. Synt. Org. Chem. Japan. — 1967. — Vol. 25. — P. 1048.
11. Shapiro S. L., Parrino V. A., Geiger K., Kobrin S., Freedman L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1957. — Vol. 79, N 18. — P. 5064.

12. *Smolin E. M., Rapoport L. S. s-Triazine and Derivatives.* — New York: Intersci. Publ., 1959. — P. 1219.
13. *Келарев В. И., Аммар Дибби, Лунин А. Ф. // ХГС.* — 1985. — № 11. — С. 1557.
14. *Келарев В. И., Лаудад Ф. Яхья, Караханов Р. А., Голубева И. А., Вишнякова Т. П., Малова О. В. // ХГС.* — 1988. — № 5. — С. 681.
15. *Финкельштейн А. И., Бойцов Е. Н. // Успехи химии.* — 1962. — Т. 31. — С. 1496.
16. *Физические методы в химии гетероциклических соединений / Под ред. Катрицкого А. Р.* — М.: Мир, 1966. — С. 515, 594.
17. *Indoles / Ed. W. Houlihan.* — New York: Intersci. Publ., 1972. — Vol. 1. — P. 15.
18. *Финкельштейн А. И. // Оптика и спектроскопия.* — 1958. — Т. 5. — С. 264.
19. *Sundberg R. J. The Chemistry of Indoles.* — New York: Academic Press, 1970. — P. 21.
20. *Успехи химии фурана / Под ред. Лукевича Э. Я.* — Рига: Зинатне, 1978. — С. 19.
21. *Preston P. N., Steedmann P. W., Palmer M. H., Mackenzie S. M., Stevens M. F. // Org. Mass-Spectrom.* — 1970. — N 7. — P. 863.
22. *Porter Q. H., Baldes J. Mass-Spectrometry of Heterocyclic Compounds.* — New York: Wiley. Intersci., 1971. — P. 376.
23. *Хмельницкий Р. А. // ХГС.* — 1974. — № 3. — С. 291.
24. *Von Minden D. L., Liehr J. D., Wilson M. H. // J. Org. Chem.* — 1974. — Vol. 39. — P. 285.
25. *Келарев В. И., Швехгеймер Г. А. // ХГС.* — 1980. — № 5. — С. 645.
26. *Келарев В. И., Караханов Р. А., Гасанов С. Ш., Поливин Ю. Н., Микая А. И. // ЖОрХ.* — 1993. — Т. 29. — С. 763.
27. *Traube W. // Ber.* — 1910. — Bd 43. — S. 3590.
28. *Смолярчук А. А., Коберник А. П., Иванова Н. И., Скворцов Н. М., Алексакин Ю. В. // Хим.-фарм. журн.* — 1976. — Т. 10. — С. 72.
29. *Келарев В. И., Беллуль М., Завьялов В. И., Аммар Дибби, Головин А. Н., Лисицын Е. А., Караханов Р. А. // ЖОрХ.* — 1988. — Т. 24. — С. 1100.
30. *Shapiro S. L., Parrino V. A., Freedman L. // J. Amer. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 81. — P. 3728.