

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

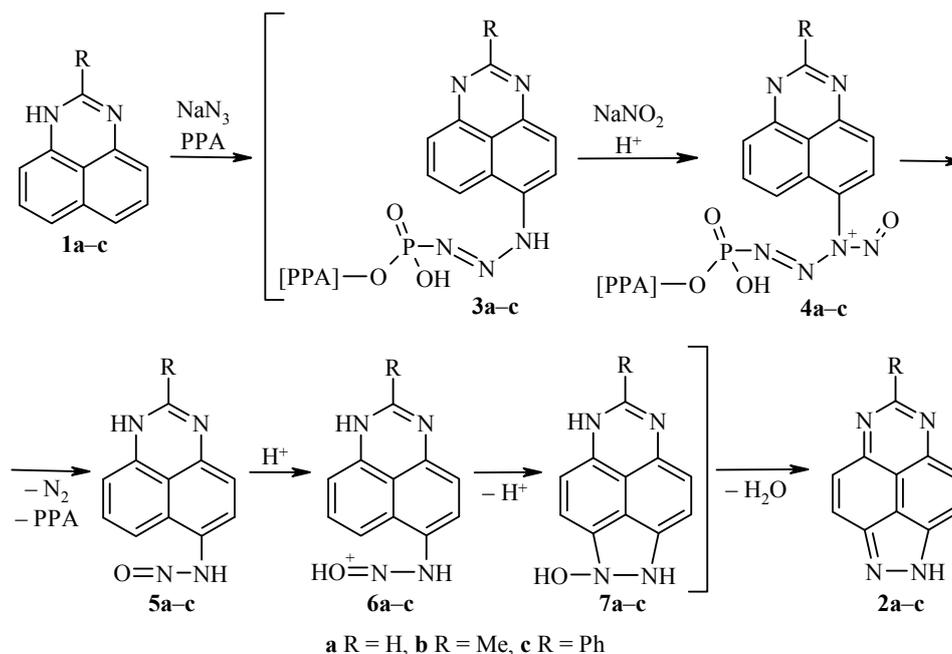
НОВАЯ ТРЁХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ
ПЕРИМИДИНОВ С АЗИДОМ И НИТРИТОМ НАТРИЯ
В ПОЛИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЕ

Ключевые слова: азид натрия, нитрит натрия, перимидины, полифосфорная кислота, 1,2,5,7-тетраазаацклопента[*cd*]феналены, аминирование, *peri*-аннелирование.

Полиядерные ароматические и гетероароматические соединения, в том числе соединения с *peri*-аннелированными пяти- и шестичленными циклами, имеют большое практическое значение. На их основе созданы эффективные лекарственные препараты [1, 2], люминесцентные интеркаляторы [3, 4].

Ранее был разработан ряд методов *peri*-аннелирования пиррольного [1, 5–7] и фуранового [5] ядер к производным нафталина. В тоже время *peri*-аннелирование пиразольного ядра иллюстрируется лишь несколькими примерами [5, 8]. В данной работе для синтеза соединений, содержащих такой фрагмент, мы предлагаем метод, основанный на реакции электрофильного аминирования аренов азидом натрия в полифосфорной кислоте (ПФК, PPA) [9–11] и нитрозировании нитритом натрия с гетероциклизацией промежуточных соединений.

Мы установили, что нагревание перимидинов **1a–c** с трёхкратным избытком азиды натрия и двукратным мольным избытком NaNO_2 в ПФК (содержание P_2O_5 86%) приводит к 1,2,5,7-тетраазаацклопента[*cd*]феналенам **2a–c** с выходами 46–52%.



Реакцию можно осуществить и смешивая одновременно все компоненты, но выходы в этом случае будут несколько ниже (37–41%).

Механизм реакции, вероятно, включает образование из перимидинов **1a–c** и азиды натрия промежуточных соединений **3a–c** [9–11]. Последующее нитрозирование этих соединений по атому азота приводит к интермедиатам **4a–c**, которые, отщепляя ПФК и молекулу азота, превращаются в *N*-нитрозопроизводные **5a–c**. Последние в результате циклизации дают целевые соединения **2a–c**.

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker WP-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрофотометре UR-20 в таблетках КВг. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в этилацетате. ПФК с 86% содержанием P_2O_5 получена по методике [12].

1,2,5,7-Тетраазаацклопента[cd]феналены 2a–c (общая методика). А. Смесь 1.00 ммоль перимидина **1a–c**, 0.07 г (1.07 ммоль) NaN_3 в 2–3 г 86% ПФК нагревают при интенсивном перемешивании 4 ч при 80–90 °С и 1 ч при 110 °С. Затем добавляют 0.14 г (2.00 ммоль) NaNO_2 и продолжают перемешивание при 110 °С ещё 2 ч. Реакционную смесь выливают в 30 мл воды, нейтрализуют раствором аммиака, раствор экстрагируют бензолом (6 × 30 мл), растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из бензола.

Б. Те же компоненты и в тех же количествах, что и в методе А, смешивают одновременно и нагревают 4 ч при 80–90 °С и 3 ч при 110 °С. Продукты выделяют так же, как описано в методе А.

1H-1,2,5,7-Тетраазаацклопента[cd]фенален (2a). Выход 0.101 г (52%) (метод А), 0.080 г (41%) (метод Б). Т. пл. 233–235 °С (разл., бензол) (233 °С (разл., бензол) [8]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3410 (NH). Спектр ЯМР ^1H идентичен опубликованному [8].

6-Метил-1H-1,2,5,7-тетраазаацклопента[cd]фенален (2b). Выход 0.108 г (52%) (метод А), 0.085 г (41%) (метод Б). Т. пл. 231–233 °С (разл., бензол) (231 °С (разл., бензол) [8]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3488 (NH). Спектр ЯМР ^1H идентичен опубликованному [8].

6-Фенил-1H-1,2,5,7-тетраазаацклопента[cd]фенален (2c). Выход 0.124 г (46%) (метод А), 0.100 г (37%) (метод Б). Т. пл. 258–260 °С (разл., C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3407 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 7.18 (1H, д, $J = 9.9$, H-9); 7.49–7.55 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.94 (1H, д, $J = 9.9$, H-8); 8.33 (1H, д, $J = 9.5$, H-4); 8.49–8.51 (2H, м, H-2,6 Ph); 9.22 (1H, д, $J = 9.5$, H-3); 12.70 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 75.62; H 3.68; N 20.70. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_4$ Вычислено, %: C 75.54; H 3.73; N 20.73.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. D. Varney, C. L. Palmer, J. G. Deal, S. Webber, K. M. Welsh, C. A. Bartlett, C. A. Morse, W. W. Smith, C. A. Janson, *J. Med. Chem.*, **38**, 1892 (1995).
2. S. Roknić, Lj. Glavaš-Obrovac, I. Karner, I. Piantanida, M. Žinić, K. Pavelić, *Chemotherapy*, **46**, 143 (2000).
3. H.-C. Becker, B. Norden, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5798 (1997).
4. H. Ikeda, K. Fujii, K. Tanaka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 101 (1996).
5. V. V. Mezheritskii, V. V. Tkachenko, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **51**, 1 (1990).
6. V. Aksenov, A. S. Lyakhovnenko, A. V. Andrienko, I. I. Levina, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2406 (2010).

7. А. В. Аксенов, Н. А. Аксенов, А. Е. Цысь, О. Н. Надеин, *ХГС*, 1909 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1547 (2010).]
8. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, А. Н. Спицын, И. В. Аксенова, *ХГС*, 1429 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1180 (2011).]
9. А. В. Аксенов, Н. А. Аксенов, О. Н. Надеин, Ю. И. Смушкевич, *Обзорный журн. по химии*, **1**, 350 (2011).
10. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, *ХГС*, 1091 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 871 (2009).]
11. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, И. И. Левина, *ХГС*, 591 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 468 (2010).]
12. F. Uhlig, *Angew. Chem.*, **66**, 435 (1954).

А. С. Ляховненко^а, А. В. Аксенов^{а*}, Н. А. Аксенов^а,
В. И. Гончаров^б, И. В. Аксенова^а

^а *Ставропольский государственный университет,
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355009, Россия
e-mail: alexaks05@rambler.ru*

Поступило 31.01.2012

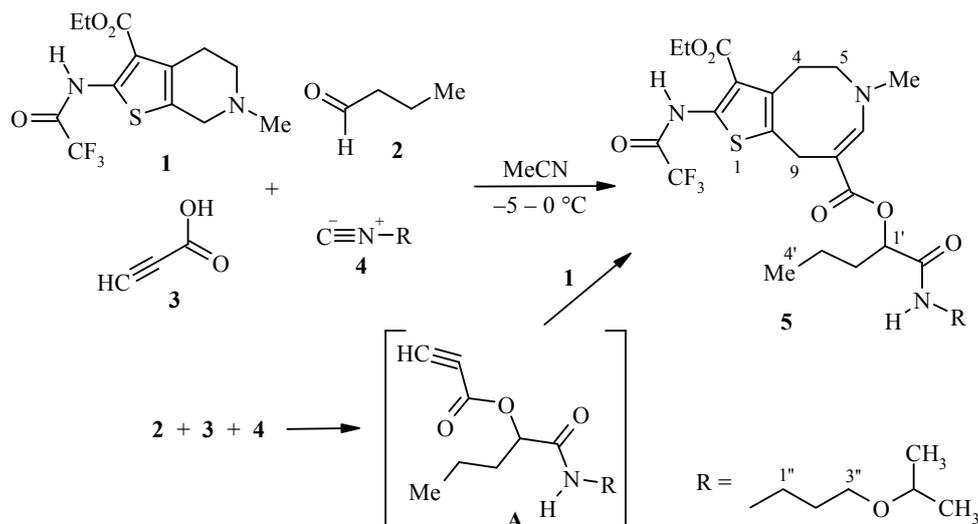
^б *Ставропольская государственная
медицинская академия,
ул. Мира, 310, Ставрополь 355017, Россия
e-mail: sgma@statel.stavropol.ru*

**ПЕРВЫЙ ПРИМЕР
НОВОЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ РЕАКЦИИ
РАСШИРЕНИЯ ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВОГО ЦИКЛА**

Ключевые слова: активированные алкины, изоцианиды, тетрагидротиенопиридины, расширение цикла, реакция Пассерини.

Продолжая работы по синтезу восьми- и девятичленных азотсодержащих гетероциклов [1–3] и по применению реакции Уги в синтезе производных бензодиазепинов [4], мы решили разработать новую изоцианидную многокомпонентную реакцию (МКР) с использованием открытой нами реакции тандемного расширения гетероаннелированных тетрагидропиридинов и азепинов под действием активированных алкинов.

Полученные нами ранее экспериментальные данные позволяли с уверенностью утверждать, что пропиоловая кислота, в отличие от её эфиров, не даёт продуктов расширения цикла с гетероаннелированными тетрагидропиридинами. Мы предположили, что если использовать пропиоловую кислоту как карбоксильный компонент реакции Пассерини [5], то образующийся *in situ* оксоэтилпропиолат **A**, являясь активированным алкином, сможет вступить в реакцию с гетероаннелированным тетрагидропиридином, введённым в эту реакцию в качестве четвёртого компонента. В качестве модельного эксперимента мы изучили МКР тетрагидротиенопиридина **1** [6], масляного альдегида (**2**), пропиоловой кислоты (**3**) и изонитрила **4**.



Реакцию проводили при температуре $-5 - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере аргона. В результате из реакционной смеси был выделен целевой тиеноазоцин **5** с выходом 32%.

Таким образом, нами обнаружен первый пример многокомпонентной реакции расширения тетрагидропиридинового кольца. Несмотря на невысокий выход целевого азоцина, эта реакция может оказаться эффективным методом синтеза труднодоступных производных средних азотистых гетероциклов.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker WP-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов в спектре ЯМР ^1H сделано на основе данных $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY эксперимента. ИК спектр записан на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-801 в вазелиновом масле. Спектр ЖХ/МС получен на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series и масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL (метод ионизации – электрораспыление, АРСІ), детектор ELSD Sedex 75. Масляный альдегид (**2**), пропиоловая кислота (**3**) и изонитрил **4** – коммерческие. Альдегид **2** перед использованием в реакции был перегнан при нормальном давлении в атмосфере аргона, остальные реагенты использовались без дополнительной очистки.

8-[1-(3-Изопропоксипропиламинокарбонил)бутил]-3-этил-6-метил-2-(трифтор-ацетиламино)-4,5,6,9-тетрагидропиено[3,2-d]азоцин-3,8-дикарбоксилат (5). К раствору 0.17 г (0.50 ммоль) тиенопиридина **1** в 10 мл MeCN прибавляют 0.04 г (0.53 ммоль) свежеперегнанного масляного альдегида (**2**), 0.08 г (0.53 ммоль) изонитрила **4** и 0.04 г (0.53 ммоль) пропиоловой кислоты (**3**). Реакционную смесь интенсивно перемешивают при $-5 - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере аргона в течение 14 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют методом ТСХ (Silufol, EtOAc). К реакционной смеси добавляют 20 мл 10% раствора поташа, экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Экстракт сушат над MgSO_4 , растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток разделяют с помощью колоночной хроматографии (колонка 15×450 мм, Al_2O_3 , элюент EtOAc–гексан, 1:5). Выход 99 мг (32%), вязкое маслообразное вещество жёлтого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1740, 1710 (COOR), 1690 (HN–COCH), 1670 (N–COCF₃). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, т, $J = 7.3$, 4'-CH₃); 1.08 (3H, д, $J = 6.7$) и 1.11 (3H, д, $J = 6.7$, CH(CH₃)₂); 1.35 (3H, т, $J = 7.3$, OCH₂CH₃); 1.40–1.42 (2H, м, 3'-CH₂); 1.72–1.89 (6H, м, 4,2',2''-CH₂); 3.05 (3H, с, NCH₃); 3.25–3.60 (9H, м, 5,9,1'',3''-CH₂, CH(CH₃)₂); 4.25 (2H, к, $J = 7.3$, OCH₂CH₃); 5.25–5.26 (1H, м, 1'-CH);

6.01–6.02 (1H, м, NH); 7.45 (1H, с, H-7); 8.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.9; 17.8; 22.0 (2C); 27.3 (2C); 30.0; 34.9; 35.8; 43.4; 52.3; 57.5; 65.3; 74.0; 74.5; 101.4; 120.1 (к, $J_{\text{C-F}} = 236$); 130.3 (2C); 131.2; 137.9; 138.7; 147.3; 155.2 (к, $J_{\text{C-F}} = 31$); 164.1; 165.5; 174.0. Масс-спектр (ESI), m/z : 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 53.12; Н 6.23; N 6.55. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 53.54; Н 6.32; N 6.94.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-03-00243).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. G. Voskressensky, A. V. Listratova, T. N. Borisova, G. G. Alexandrov, A. V. Varlamov, *Eur. J. Org. Chem.*, 6106 (2007).
2. L. G. Voskressensky, T. N. Borisova, I. S. Kostenev, L. N. Kulikova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 999 (2006).
3. L. G. Voskressensky, S. V. Akbulatov, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **62**, 12392 (2006).
4. R. S. Borisov, A. I. Polyakov, L. A. Medvedeva, V. N. Khrustalev, N. I. Guranova, L. G. Voskressensky, *Org. Lett.*, **12**, 3894 (2010).
5. M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **51**, 181 (1921).
6. L. G. Voskressensky, A. V. Listratova, T. N. Borisova, S. A. Kovaleva, R. S. Borisov, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **64**, 10443 (2008).

Л. Г. Воскресенский*, **Р. С. Борисов^а**, **Л. Н. Куликова**,
А. В. Клейменов, **Т. Н. Борисова**, **А. В. Варламов**

*Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия
e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru*

Поступило 8.02.2012

^а *Институт нефтехимического синтеза
им. А. В. Топчиева РАН,
Ленинский пр., 29, Москва 119991, Россия
e-mail: borisov@ips.ac.ru*

ХГС. – 2012. – № 4. – С. 728
