

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.*, **105**, 2765 (2005).
2. N. Arumugam, G. Periyasami, R. Raghunathan, S. Kamalraj, J. Muthumary, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 600 (2011).
3. R. Prasanna, S. Purushothaman, R. Raghunathan, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4538 (2010).
4. A. Amal Raj, R. Raghunathan, *Tetrahedron*, **57**, 10293 (2001).
5. N. Boukamcha, R. Gharbi, M.-T. Martin, A. Chiaroni, Z. Mighri, F. A. Khemiss, *Tetrahedron*, **55**, 449 (1999).

И. Н. Ключкова, А. А. Аниськов*, М. П. Щекина

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского, ул. Пушкина, 1,
Саратов, 410012, Россия
e-mail: aniskovaa@mail.ru

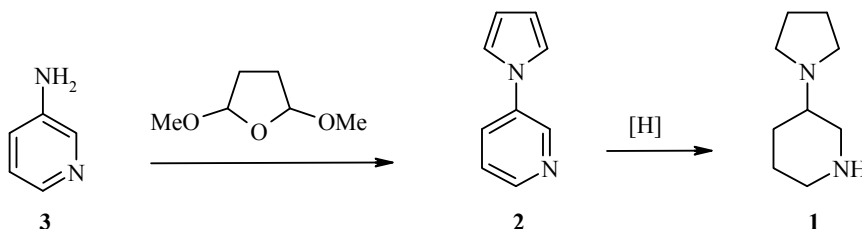
Поступило 12.06.2011

ХГС. – 2011. – № 9. – С. 1425

ПРОСТОЙ МЕТОД СИНТЕЗА 3-(ПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)ПИПЕРИДИНА

Ключевые слова: диамины, пирролидинилпиперидин, пирролилпиперидин, палладий, гидрирование.

3-(Пирролидин-1-ил)пиперидин **1** относится к конформационно-жестким диаминам, имеющим большое значение в медицинской химии [1–4]. Известный в настоящее время метод синтеза этого соединения малопригоден для наработки больших количеств и представляет собой сложную шестистадийную модификацию 3-гидроксипиперидина [3, 4]. Нами предлагается новый подход к синтезу соединения **1**, основанный на исчерпывающем каталитическом гидрировании пирролилпиперидина **2** [5], который, в свою очередь, может быть легко получен конденсацией 3-аминопиперидина **3** с 2,5-диметокситетрагидрофураном.



Каталитическое гидрирование пиррольного кольца, как правило, требует высокоактивных и в то же время дорогостоящих платиновых или родиевых катализаторов. Гидрирование на менее активных палладиевых или никелевых катализаторах проходит в значительно более жестких условиях и редко даёт выходы выше 50% [6]. Нами установлено, что гидрирование соединения **2** в метаноле с использованием 10% Pd/C, даже при длительном проведении реакции и высокой температуре (48 ч, 130 °С, 90 атм) ведет к образованию смеси продуктов. Проведение же реакции в присутствии 2.5 эквивалентов HCl дает практически количественную конверсию пиррола **2** в дигидрохлорид продукта **1**. Наблюдаемый результат согласуется с общими представлениями о том, что наличие кислот при гидрировании пирролов и ряда других гетероциклов снижает активность каталитических ядов аминной природы и способствует более полному протеканию гидрирования.

Таким образом, предложенный двухстадийный метод значительно упрощает получение 3-(пирролидин-1-ил)пиперидина, позволяет использовать в качестве катализатора более доступный и дешёвый палладий на угле и более доступные исходные реагенты. Предложенные процедуры легко масштабируются и дают высокие выходы, что делает 3-(пирролидин-1-ил)пиперидин доступным для широкого использования.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker Avance DRX и Varian UNITY-Plus в растворе CDCl_3 , внутренний стандарт TMC. ГХ-МС (ЭУ, 70 эВ) спектры получали на приборе HP GC/MS 5890/5972 с колонкой HP-5MS. Гидрирование проводили в автоклаве фирмы Bergof BR-1000 объемом 1 л.

3-(1*H*-Пиррол-1-ил)пиперидин (2) [5]. Смесь 40 г (0.3 моль) 2,5-диметокситетрагидрофурана, 28 г (0.3 моль) 3-аминопиперидина (**3**) и 150 мл уксусной кислоты кипятят 12 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в 500 мл H_2O и нейтрализуют 20% NaOH до pH ~7.5. Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (3×200 мл), органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток перегоняют в вакууме (20 мм рт. ст.) при 135–137 °С. Выход 40 г (92%). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 6.41 (2H, т, $J = 2.0$, H-3',4'); 7.10 (2H, т, $J = 2.0$, H-2',5'); 7.35 (1H, д, д, $^3J = 8.5$, $^3J = 4.5$, H-5); 7.70 (1H, д, д, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.5$, $^4J = 1.5$, H-4); 8.51 (1H, д, д, $^3J = 4.5$, $^4J = 1.5$, H-6); 8.76 (1H, д, $^4J = 2.5$, H-2).

3-(Пирролидин-1-ил)пиперидин (1). К раствору 30 г (0.21 моль) соединения **2** в 600 мл MeOH прибавляют 60 г (0.53 моль) 33% HCl и 5 г 10% Pd/C. Смесь гидрируют при 70 атм и 100 °С в течение 8 ч. После охлаждения катализатор отделяют на фильтре и промывают 100 мл MeOH, растворитель удаляют при пониженном давлении. К полученному остатку дигидрохлорида **1** добавляют 250 мл 2-PrOH, 85 г (1 моль) NaHCO_3 , и суспензию кипятят 1.5 ч. Смесь охлаждают до 35 °С, фильтруют, промывают 70 мл 2-PrOH, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток, представляющий собой основание продукта **1**, перегоняют в вакууме (20 мм рт. ст.) при 120–123 °С. Выход 30.0 г (93%). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.19–1.39 (2H, м); 1.53–1.68 (5H, м); 1.77 (1H, уш. с); 1.85–1.96 (2H, м); 2.34–2.48 (6H, м); 2.75–2.83 (1H, м); 3.04–3.12 (1H, м). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 23.0 (C-3',4'); 25.4 (C-5); 30.7 (C-4); 46.5 (C-6); 51.4 (C-2',5'); 51.8 (C-2); 62.33 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 154 $[\text{M}]^+$ (15), 110 (100), 97 (23), 84 (21), 69 (18), 55 (10), 41 (16). Найдено, %: C 70.19; H 11.65; N 18.21. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 70.08; H 11.76; N 18.16.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Mann, *Practice of Medicinal Chemistry*, C. G. Wermuth (Ed.), 3rd ed., Elsevier, Amsterdam, 2008, p. 363.
2. A. N. Shivanyuk, D. M. Volochnyk, I. V. Komarov, K. G. Nazarenko, D. S. Radchenko, A. N. Kostuk, A. A. Tolmachev, *Chim. Oggi*, **25**, No. 3, *Suppl. Focus on Peptides*, 12 (2007).
3. W. Bowen, B. R. de Costa, C. Dominguez, X.-S. He, K. C. Rice, US Pat. Appl. 19945346908.
4. B. R. Costa, C. Dominguez, X. He, W. Williams, L. Radesca, W. Bowen, *J. Med. Chem.*, **35**, 4334 (1992).
5. Z.-J. Liu, J.-P. Vors, E. R. F. Gesing, C. Bolm, *Green Chem.*, **13**, 42 (2011).
6. P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Acad. Press, London, 1985, p. 183.

Р. В. Смалій*, **А. А. Чайковская**, **А. А. Юрченко**, **А. И. Лахтадыр**,
С. А. Юрченко, **Н. А. Штиль**, **А. Н. Костюк**

Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина
e-mail: r_smaliy@i.ua

Поступило 04.05.2011

ХГС. – 2011. – № 9. – С. 1427

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ АЦЕТИЛПЕРИМИДИНОВ С АЗИДОМ И НИТРИТОМ НАТРИЯ В ПОЛИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЕ

Ключевые слова: азид натрия, нитрит натрия, перимидины, полифосфорная кислота, 1,3,6,8-тетраазапирены, 1,2,5,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналены, *peri*-аннелирование, реакция Шмидта.

Ранее мы разработали метод синтеза 1*H*-1,5,7-триазациклопента[*c,d*]-феналенов, основанный на последовательности реакции Шмидта ацетилперимидинов **1a,b** и циклизации промежуточных ацетаминперимидинов **2a,b** [1]. Учитывая, что азааналогом карбонильной группы является нитрозогруппа, мы решили разработать метод *peri*-аннелирования пирозольного кольца к азафеналенам, используя тандемное превращение: реакция Шмидта – нитрозирование – гетероциклизация.

Оказалось, что реакция ацетилперимидинов **1a,b**, NaN₃ и NaNO₂ в полифосфорной кислоте (ПФК) приводит к ранее неизвестным 1,2,5,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналенам **4a,b** с выходами 18–21% в расчете на ацетилперимидины и *N*-оксидам соединений **5a,b**. Последние без выделения превращали в 1,3,6,8-тетраазапирены **6a,b**, выходы которых, исходя из ацетилперимидинов **1a,b**, составили 63–65%.

Вероятно, в результате реакции Шмидта из кетонов **1a,b** образуются ацетамиды **2a,b**, которые в результате нитрозирования дают промежуточные соединения **3a,b**. Последние превращаются в 1,2,5,7-тетраазациклопента[*c,d*]феналены **4a,b** в результате атаки атома азота ацетамидной группы или образуют *N*-оксиды-1,3,6,8-тетраазапиренов **5a,b** в результате атаки атома азота нитрозогруппы по карбонильной группе.