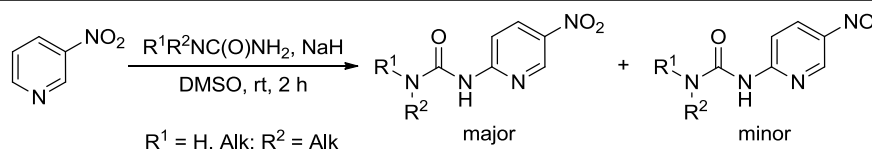


S_N^H Алкилкарбамоилиминирование 3-нитропиридина: конкурентный синтез производных нитро- и нитрозопиридинов

Елена К. Авакян¹, Иван В. Боровлев^{1*}, Олег П. Демидов¹,
Гульминат А. Амангазиева¹, Диана Ю. Побединская¹

¹ Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: ivborovlev@rambler.ru

Поступило 22.08.2017
Принято 31.10.2017



Разработан метод окислительного S_N^H алкилкарбамоилиминирования 3-нитропиридина в безводном ДМСО. При использовании анионов алкил- и 1,1-диалкилмочевин в качестве нуклеофилов впервые для 3-нитропиридина наблюдалось необычное образование смеси 1-алкил(1,1-диалкил)-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевин и их нитрозоаналогов. В присутствии нитробензола образуются только нитропродукты. Получена также серия *N*-оксидов на основе синтезированных соединений.

Ключевые слова: Мочевины, 3-нитропиридин, S_N^H алкилкарбамоилиминирование, методология S_N^H .

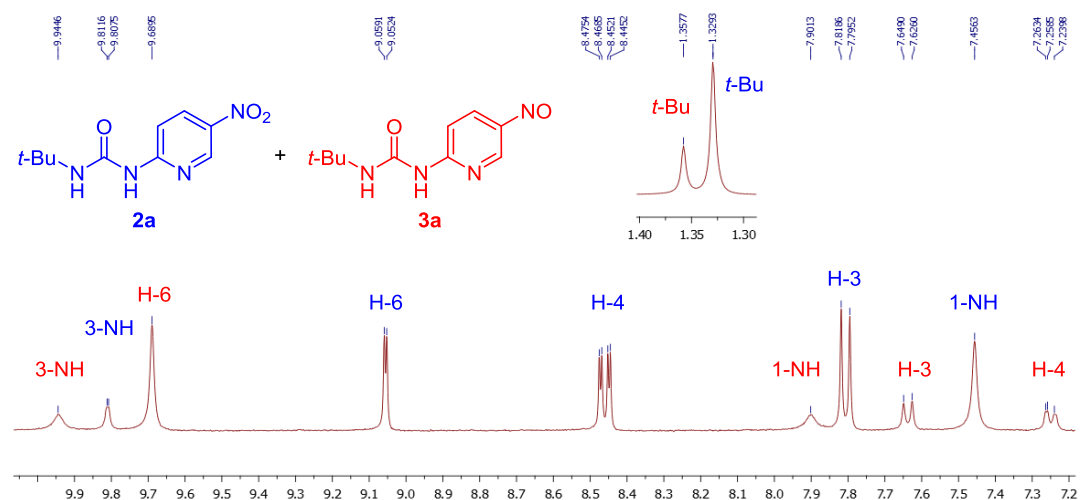
Одним из важнейших направлений развития современной органической химии является исследование возможности прямой функционализации связей С–Н ароматических соединений, в частности с применением реакций нуклеофильного замещения водорода, исключая стадию предварительного введения хорошо уходящих групп.¹ В полной мере соответствуя принципам зеленой химии,² методология S_N^H находит применение в промышленности³ и может служить достойной альтернативой реакциям кросс-сочетания, катализируемым переходными металлами.

Высокая электрофильность 3-нитропиридина, обусловленная кооперативным эффектом электроноакцепторных групп, определяет легкость его взаимодействия с разнообразными нуклеофильными агентами. В частности, 3-нитропиридин способен вступать в реакции окислительного аминирования как в системе жидкий NH_3 – $KMnO_4$,⁴ так и действием водного раствора аммиака в присутствии $KMnO_4$ или в системе ДМСО– $KMnO_4$.⁵ При действии избытка алкил- или диалкиламинов в присутствии окислителей 3-нитропиридин способен вступать в реакции окислительного S_N^H алкиламинирования.⁶ Подробно изучено окислительное S_N^H ариламинирование, протекающее при обработке 3-нитропиридина анионами 2-, 3- и 4-аминопиридина в присутствии нитробензола как окислителя.⁷ Помимо этого, отмечено, что 3-нитропиридины склонны вступать в реакции викариозного нуклеофильного аминирования с гидросиламином,^{8a} 4-амино-1,2,4-три-

азолом,^{8a} *O*-метилгидросиламином,^{8b} а также сульфен-амидами.^{8c}

В отличие от процессов S_N^H аминирования азидов, реакции введения мочевиной функции, протекающие по механизму S_N^H , остаются весьма редкими и ограничиваются, по-видимому, лишь несколькими работами.⁹ Мочевины довольно инертны в качестве нуклеофилов: как правило, они требуют высоких температур, кислотных или основных условий или металлокатализа для протекания реакций нуклеофильного замещения с их участием.¹⁰ Вместе с тем в качестве *N*-нуклеофилов мочевины издавна применялись в синтезе гетероциклов.¹¹ В настоящей работе обсуждены аспекты подобной S_N^H функционализации на примере 3-нитропиридина.

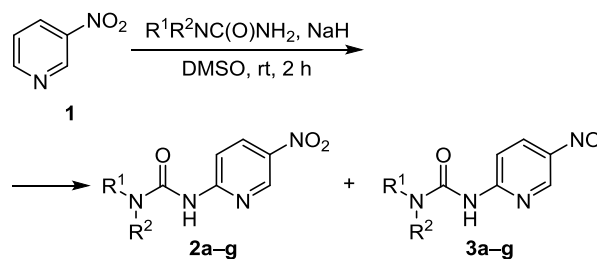
Нами было обнаружено, что при обработке 3-нитропиридина (**1**) анионами алкилмочевин реакция протекает нетривиально. Так, продукт, полученный взаимодействием субстрата **1** с анионом *трет*-бутилмочевин в безводном ДМСО при комнатной температуре после хроматографической очистки, содержал два соединения с близкими структурами в соотношении 70:30 (данные спектра ЯМР ¹H, рис. 1). По данным спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии высокого разрешения эти вещества представляют собой 1-*трет*-бутил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевину (**2a**) и 1-*трет*-бутил-3-(5-нитрозопиридин-2-ил)мочевину (**3a**) с преобладанием нитросоединения **2a** (схема 1, табл. 1, опыт 1).

Рисунок 1. Спектр ЯМР ^1H смеси продуктов реакции **2a** и **3a** в $\text{DMSO-}d_6$.

Анионы других алкил- и 1,1-диалкилмочевин, такие как (1,1-диметилпентил)мочевина, 1,1-диметилмочевина, а также амиды пирролидин-1-карбоновой, пиперидин-1-карбоновой и морфолин-4-карбоновой кислот также реагируют с 3-нитропиридином в тех же условиях (метод I) с образованием, как правило, смеси соответствующих нитросоединений **2** и нитрозосоединений **3** в разных соотношениях, но с преобладанием нитропродуктов **2** (схема 1, табл. 1, опыты 6, 8, 10, 12). Однако в реакции субстрата **1** с анионом пропилмочевины получено только нитросоединение **2c** (табл. 1, опыт 5), а в реакции с анионом 1,1-диметилпентилмочевины преобладающим оказался нитропродукт **3b** (табл. 1, опыт 3). Попытки разделить смеси других соединений **2** и **3** с помощью хроматографии, используя разные растворители и их смеси, оказались безуспешными вследствие их одинаковой хроматографической подвижности.

Для выявления деталей механизма образования соединений **2** и **3** мы выполнили серию экспериментов на примере реакции 3-нитропиридина (**1**) с *tert*-бутилмочевинной. Так, проведение процесса в атмосфере аргона привело к тому же результату: соединения **2a** и **3a** образуются в том же соотношении 70:30. Это означает, что атмосферный кислород не участвует в окислении σ^{H} -аддукта **4** на стадии ароматизации при образовании нитросоединений (схема 2). Следовательно, роль окислителя выполняет сам 3-нитропиридин. Поэтому суммарные выходы соединений **2** и **3**, рассчитанные на основе исходного 3-нитропиридина, являются низкими (23–39%). Зная массу смеси соединений **2a** и **3a** после хроматографической очистки и их соотношение по данным спектра ЯМР ^1H (табл. 1, опыт 1), мы рассчитали приблизительные выходы этих соединений. Они составляют 22% для нитросоединения **2a** и 10% для нитропродукта **3a**.

Схема 1

Таблица 1. Продукты реакции $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ алкил(диалкил)-карбамоилирования 3-нитропиридина (**1**)*

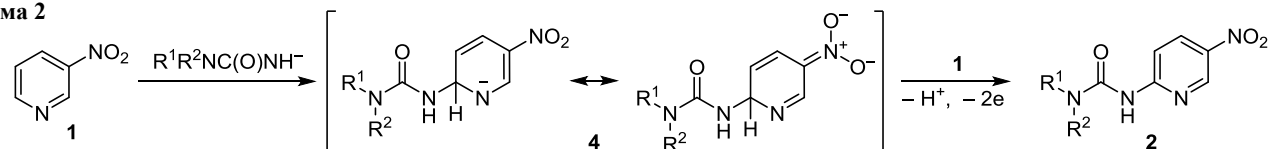
Опыт	R ¹	R ²	Метод**	Продукты (соотношение)***	Выход, %
1	<i>t</i> -Bu	H	I	2a + 3a (70:30)	~32
2	<i>t</i> -Bu	H	II	2a	73
3	<i>n</i> -BuMe ₂ C	H	I	2b + 3b (32:68)	~39
4	<i>n</i> -BuMe ₂ C	H	II	2b	51
5	<i>n</i> -Pr	H	I	2c	35
6	Me	Me	I	2d + 3d (77:23)	~26
7	Me	Me	II	2d	51
8			I	2e + 3e (58:42)	~44
9			II	2e	57
10			I	2f + 3f (93:7)	~23
11			II	2f	29
12			I	2g + 3g (85:15)	~25
13			II	2g	40

* Во всех экспериментах использовалось 2 экв. соответствующей мочевины и 2 экв. NaH.

** Метод I: NaH, ДМСО, комнатная температура, 2 ч; метод II: NaH, ДМСО, 10 экв. нитробензола, 65–70 °С, 1 ч.

*** По данным спектроскопии ЯМР ^1H .

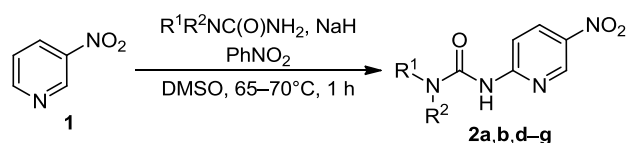
Схема 2



В соответствии с методом I, синтез соединений **2** и **3** проводили путем добавления 1 экв. 3-нитропиридина к предварительно приготовленному раствору 2 экв. соответствующего аниона мочевины в безводном ДМСО. Чтобы свести к минимуму расходование 3-нитропиридина в качестве окислителя для σ^H -аддукта **4**, мы провели специальный эксперимент, в ходе которого разбавленный раствор 1 экв. 3-нитропиридина в ДМСО добавляли очень небольшими порциями (микрокаплями) в течение 2 ч в предварительно приготовленный раствор 2 экв. *трет*-бутилмочевины в ДМСО при энергичном перемешивании. Предполагалось, что в этом случае нитрозопродукт **3a** может стать основным продуктом этой реакции. Как выяснилось, и в этом случае образуется смесь соединений **2a** и **3a**, но их соотношение изменилось на обратное **2a:3a** = 30:70. Таким образом, нитрозосоединение **3a** действительно стало основным продуктом этой модификации упомянутой выше реакции. Многократная перекристаллизация полученной смеси из бензола позволила выделить 1-*трет*-бутил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевину (**3a**) в индивидуальном состоянии и полностью ее охарактеризовать.

С другой стороны, при использовании 2.2-кратного мольного избытка 3-нитропиридина в той же реакции 1-*трет*-бутил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевина (**2a**) оказалась единственным продуктом реакции. Правда, в этом случае реакция сопровождается сильным осмолением, а выход соединения **2a** составил лишь 7%. На наш взгляд, осмоление в этом и других случаях вызвано образованием неизвестных продуктов восстановления молекул 3-нитропиридина. Интересно, что использование $K_3Fe(CN)_6$ в качестве внешнего окислителя в этой реакции оказалось неэффективным, так как выходы и соотношение продуктов **2a** и **3a** практически не изменились. Более успешным оказалось использование нитробензола в качестве мягкого окислителя при 65–70 °С (метод II, табл. 1). При использовании 10-кратного мольного избытка нитробензола соответствующие нитрозосоединения **2a,b,d-g** были выделены в качестве единственных продуктов реакции с выходами 29–73% (схема 3, табл. 1, опыты 2, 4, 7, 9, 11, 13).

Схема 3

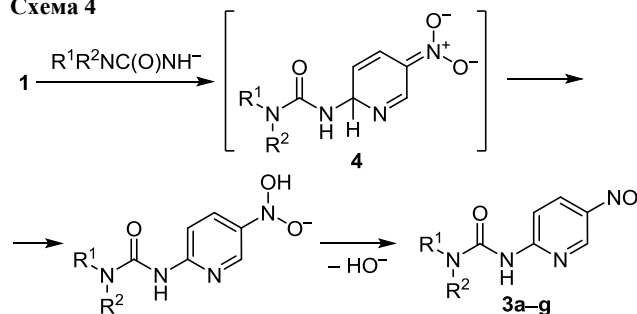


Образование нитрозосоединений из нитроаренов в ходе S_N^H процесса хорошо известно.^{1d} Например, анионы, полученные из первичных ариламинов, реагируют с замещенными нитробензолами с образованием σ^H -аддуктов, которые в сильноосновных условиях реакции подвергаются превращению в *N*-арил-2-нитрозоанилины.¹² Интересно, что в этих реакциях было зафиксировано образование как *орто*-, так и *пара*- σ^H -аддуктов, но выделены были только *орто*-изомеры нитрозоанилинов. В случае *пара*-изомерных σ^H -аддуктов

происходило их окисление с образованием соответствующих 4-нитродиамириламинов.

Вероятный механизм образования нитрозосоединений не предполагает участия внешнего окислителя и является еще одним путем ароматизации σ^H -аддуктов. Реакция протекает как внутримолекулярный окислительно-восстановительный процесс. Предполагаемый путь образования нитрозосоединений **3** может быть представлен схемой 4.

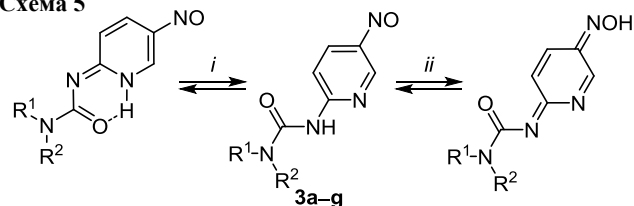
Схема 4



Таким образом, ароматизация σ^H -аддуктов **4** реализуется сразу по двум направлениям, приводящим к продуктам двух конкурентных реакций, которые протекают с сопоставимыми скоростями. Насколько нам известно, внутримолекулярное диспропорционирование σ^H -аддуктов с *N*-нуклеофилами для 3-нитропиридина оставалось неизвестным.

Отличительной особенностью спектров ЯМР 1H , записанных в ДМСО- d_6 , большинства нитрозопроизводных **3** является уширение сигналов протонов в положениях 4 и 6 пиридинового цикла, которые проявляются в виде уширенного дублета и синглета соответственно (рис. 1). Между тем, в спектрах нитрозопроизводных **2** это четкие мультиплеты с характерной константой спин-спинового взаимодействия $^4J = 2.2$ – 2.8 Гц. На наш взгляд, это свидетельствует о существовании в растворе нитрозосоединений **3a-g** прототропной таутомерии, причем, возможно, сразу двух типов: amino-иминной (*i*) и нитрозоамин-азахинон-оксимной (*ii*, схема 5), которые описаны для аналогичных случаев у других гетероциклических систем.¹³

Схема 5



Структуры ключевых продуктов **2a** и **3a** были подтверждены рентгеноструктурным анализом (рис. 2 и 3). В кристалле соединения **2a** – две независимые молекулы в асимметричной части ячейки, незначительно различающиеся конформацией *трет*-бутильной группы.

Далее мы попытались превратить неразделенную смесь нитро- и нитрозосоединений **2a** и **3a** в нитро-соединение **2a** с использованием *m*-хлорпербензойной

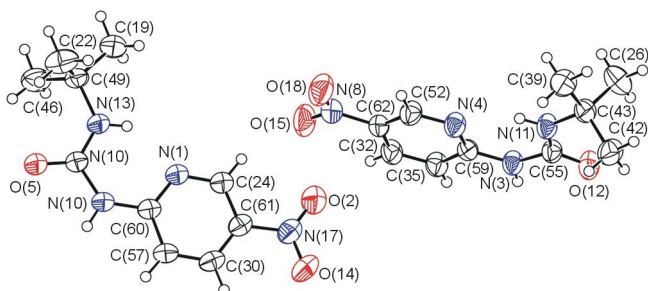


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

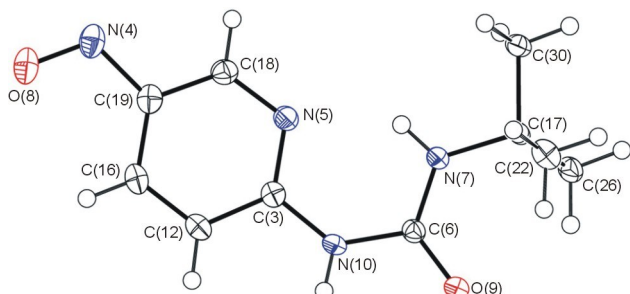


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **3a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

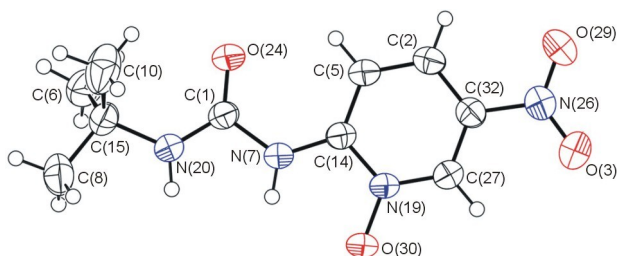
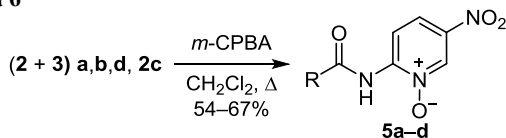


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **5a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

кислоты в качестве окислителя для нитрозокомпонента **3a**. Реакцию проводили при кипячении смеси с окислителем в растворе дихлорметана. Однако даже при использовании эквимольного количества окислителя по отношению к нитрозопродукту **3a** (данные спектроскопии ЯМР ^1H) была получена смесь нитросоединения **2a** и его *N*-оксида **5a**. Следовательно, скорости окисления для нитрозогруппы и для пиридинового атома азота нитросоединения **2a** сопоставимы. При использовании избытка окислителя единственным продуктом этой реакции стала 1-*мет*-бутил-3-(5-нитро-1-оксидопиридин-2-ил)мочевина (**5a**) (схема 6, рис. 4).

Произвольно выбранные смеси соединений **2** и **3**, а также индивидуальное нитросоединение **2c** реагируют

Схема 6



a R = *t*-BuNH, b R = *n*-BuMe₂CNH, c R = *n*-PrNH, d R = Me₂NH

аналогично с образованием соответствующих *N*-оксидов **5b–d** (схема 6). Очевидно, что сама возможность образования *N*-оксидов **5a–d** обусловлена донорным эффектом заместителей в положении 2 пиридинового цикла, поскольку сам 3-нитропиридин в тех же условиях не изменяется.

Таким образом, применение анионов алкил- и 1,1-диалкилмочевин в качестве нуклеофильных агентов в реакции с 3-нитропиридином приводит к образованию смеси 1-алкил(1,1-диалкил)-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевин и их нитрозоаналогов. Проведение процесса в присутствии нитробензола приводит к образованию соответствующих нитросоединений в качестве единственных продуктов реакции с умеренными выходами. Помимо этого, впервые синтезирован ряд *N*-оксидов на основе 1-алкил(1,1-диалкил)-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевин.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Shimadzu IRTracer-100 в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance HD 400 (400 и 100 МГц соответственно); в качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы ДМСО (2.50 м. д. для ядер ^1H , 40.45 м. д. для ядер ^{13}C)¹⁴ и SiMe₄ при использовании CDCl₃ в качестве растворителя. Масс-спектры записаны на приборе Bruker UHR-TOF Maxis™ Impact (ионизация электрораспылением). Температуры плавления определены на приборе REACH Devices RD-MP. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Идентичность веществ, полученных разными методами, устанавливалась сравнением их ИК спектров. Для реакций использовались *m*-хлорпербензойная кислота, содержащая 77% активного ингредиента (abc GmbH & Co. KG), и гидрид натрия фирмы Merck (60% суспензия в парафиновом масле). (2-Метилгексан-2-ил)мочевина была получена по известной методике.^{9b} Коммерческие реактивы использованы без дополнительной очистки.

Получение 1(3)-(5-нитро(нитрозо)пиридин-2-ил)мочевин 2 и 3 алкилкарбамоиламинированием 3-нитропиридина (общая методика). Метод I. К раствору 2 ммоль соответствующей мочевин в 3 мл безводного ДМСО при комнатной температуре добавляют 80 мг гидрида натрия (2 ммоль NaH). По окончании выделения водорода (~0.5 ч) в реакционную смесь добавляют 124 мг (1 ммоль) 3-нитропиридина (**1**) и смесь интенсивно перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Далее реакционную смесь выливают в 70 мл холодной воды и подкисляют разбавленной HCl до pH ~7. При использовании пропилмочевин выпавший осадок нитросоединения **2c** отфильтровывают, промывают водой и сушат. В остальных случаях смесь экстрагируют этилацетатом (5 × 10 мл), растворитель упаривают досуха при пониженном давлении. Полученную смесь соответствующих соединений **2** и **3** очищают с помощью метода сухой флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью бензол–

этилацетат, 5:1, и собирая вторую фракцию желтого цвета. После упаривания растворителя получают желтые или желто-зеленые кристаллические смеси соединений **2** и **3** (табл. 1), которые далее используются для записи спектров ЯМР и масс-спектров.

Приведенные ниже примерные выходы этих соединений рассчитаны на основании массы их смеси после хроматографической очистки и их соотношения по данным спектра ЯМР ^1H (табл. 1). Поскольку спектры ЯМР ^1H каждого из продуктов **2а** и **3а** не отличались как в индивидуальном состоянии, так и в составе их смеси, мы приводим ниже спектральные и спектрометрические характеристики для всех соединений **2** и **3** из неразделенных смесей.

1-трет-Бутил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевину (2а) получают в смеси с нитропродуктом **3а**. Выход ~22%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 7.45 (1H, уш. с, 1-NH); 7.80 (1H, д, $J = 9.3$, H-3 Py); 8.45 (1H, д, $J = 9.3$, $J = 2.3$, H-4 Py); 9.05 (1H, д, $J = 2.3$, H-6 Py); 9.68 (1H, уш. с, 3-NH). Найдено, m/z : 239.1152 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 239.1139.

1-трет-Бутил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевину (3а) получают в смеси с нитропродуктом **2а**. Выход ~10%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 7.25 (1H, д, $J = 9.3$, H-3 Py); 7.63 (1H, д, $J = 9.3$, H-4 Py); 7.89 (1H, уш. с, 1-NH); 9.80 (1H, уш. с, H-6 Py); 9.93 (1H, уш. с, 3-NH). Найдено, m/z : 223.1187 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 223.1190.

1-(2-Метилгексан-2-ил)-3-(5-нитропиридин-2-ил)-мочевину (2b) получают в смеси с нитропродуктом **3b**. Выход ~13%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.85–0.91 (3H, м), 1.19–1.28 (10H, м) и 1.53–1.58 (2H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 7.39 (1H, уш. с, 1-NH); 7.77 (1H, д, $J = 9.2$, H-3 Py); 8.44 (1H, уш. д, $J = 9.2$, H-4 Py); 9.03 (1H, уш. с, H-6 Py); 9.71 (1H, уш. с, 3-NH). Найдено, m/z : 303.1434 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_3$. Вычислено, m/z : 303.1428.

1-(2-Метилгексан-2-ил)-3-(5-нитропиридин-2-ил)-мочевину (3b) получают в смеси с нитропродуктом **2b**. Выход ~26%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.88–0.90 (3H, м), 1.19–1.28 (10H, м) и 1.53–1.58 (2H, м, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 7.24 (1H, д, $J = 9.3$, H-3 Py); 7.61 (1H, уш. д, $J = 9.3$, H-4 Py); 7.85 (1H, уш. с, 1-NH); 9.79 (1H, уш. с, H-6 Py); 9.96 (1H, уш. с, 3-NH). Найдено, m/z : 287.1481 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 287.1478.

1-(5-Нитропиридин-2-ил)-3-пропилмочевина (2с). Выход 78 мг (35%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 176–177 °С (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3228, 1683, 1549, 1487, 1332. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3); 1.43–1.53 (2H, м, CH_2); 3.10–3.16 (2H, м, NCH_2); 7.58 (1H, уш. т, 3-NH); 7.76 (1H, д, $J = 9.3$, H-3 Py); 8.46 (1H, д, $J = 9.3$, $J = 2.8$, H-4 Py); 9.05 (1H, д, $J = 2.8$, H-6 Py); 9.90 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.3; 22.6; 40.9; 110.7; 133.7; 138.2; 144.7; 153.7; 157.4. Найдено, m/z : 247.0807 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_3$. Вычислено, m/z : 247.0802.

1,1-Диметил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевину (2d) получают в смеси с нитропродуктом **3d**. Выход ~20%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.97 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 7.96 (1H, д, $J = 9.4$, H-3 Py); 8.47 (1H, д, $J = 9.4$, $J = 2.8$, H-4 Py); 9.08 (1H, д, $J = 2.8$, H-6 Py); 9.85 (1H, уш. с, NH). Найдено, m/z : 211.0832 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 211.0826.

1,1-Диметил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевину (3d) получают в смеси с нитропродуктом **2d**. Выход ~6%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.98 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 7.30 (1H, д, $J = 9.2$, $J = 2.1$, H-4 Py); 7.86 (1H, д, $J = 9.2$, H-3 Py); 9.77 (1H, д, $J = 2.1$, H-6 Py); 10.12 (1H, уш. с, NH). Найдено, m/z : 195.0886 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 195.0877.

N-(5-Нитропиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид (2е) получают в смеси с нитропродуктом **3е**. Выход ~25%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.84 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2$); 3.44 (4H, уш. с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 8.08 (1H, д, $J = 9.4$, H-3 Py); 8.48 (1H, д, $J = 9.4$, $J = 2.8$, H-4 Py); 9.08 (1H, д, $J = 2.8$, H-6 Py); 9.68 (1H, уш. с, NH). Найдено, m/z : 237.0983 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 237.0982.

N-(5-Нитропиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид (3е) получают в смеси с нитропродуктом **2е**. Выход ~19%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.84 (H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2$); 3.44 (4H, уш. с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.32 (1H, д, $J = 9.2$, $J = 2.0$, H-4 Py); 8.00 (1H, д, $J = 9.2$, H-3 Py); 9.77 (1H, д, $J = 2.0$, H-6 Py); 9.90 (1H, уш. с, NH). Найдено, m/z : 221.1032 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 221.1033.

N-(5-Нитропиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (2f) получают в смеси с нитропродуктом **3f**. Выход ~21%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.46–1.58 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 3.46 (4H, т, $J = 5.5$, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.93 (1H, д, $J = 9.4$, H-3 Py); 8.46 (1H, д, $J = 9.4$, $J = 2.8$, H-4 Py); 9.08 (1H, д, $J = 2.8$, H-6 Py); 10.09 (1H, уш. с, NH). Найдено, m/z : 251.1141 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 251.1139.

N-(5-Нитропиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (3f) получают в смеси с нитропродуктом **2f**. Выход ~2%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.46–1.58 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 3.46 (4H, т, $J = 5.5$, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.28 (1H, д, $J = 9.2$, $J = 2.1$, H-4); 7.82 (1H, д, $J = 9.2$, H-3); 9.77 (1H, уш. с, H-6); 10.33 (1H, уш. с, NH). Найдено, m/z : 235.1191 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 235.1190.

N-(5-Нитропиридин-2-ил)морфолин-4-карбоксамид (2g) получают в смеси с нитропродуктом **3g**. Выход ~21%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.47–3.53 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.58–3.63 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.95 (1H, д, $J = 9.4$, H-3 Py); 8.47 (1H, д, $J = 9.4$, $J = 2.8$, H-4 Py); 9.09 (1H, д, $J = 2.8$, H-6 Py); 10.16 (1H, уш. с, NH). Найдено, m/z : 253.0936 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 253.0931.

N-(5-Нитропиридин-2-ил)морфолин-4-карбоксамид (3g) получают в смеси с нитропродуктом **2g**. Выход ~4%. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.47–3.53 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.58–3.63 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7.31 (1H, д, $J = 9.2$, $J = 2.1$, H-4 Py); 7.85 (1H, д, $J = 9.2$, H-3 Py); 9.77 (1H, д, $J = 2.1$, H-6 Py); 10.40 (1H, уш. с,

НН). Найдено, m/z : 237.0989 $[M+H]^+$. $C_{10}H_{13}N_4O_3$. Вычислено, m/z : 237.0982.

Реакция 3-нитропиридина с анионом трет-бутилмочевин в измененных условиях. К раствору 231 мг (2 ммоль) трет-бутилмочевин в 3 мл безводного диметилсульфоксида при комнатной температуре добавляют 80 мг гидроксида натрия (2 ммоль NaH). По окончании выделения водорода (~0.5 ч) в реакционную смесь при интенсивном перемешивании добавляют микрокаплями, используя медицинский шприц, раствор 124 мг (1 ммоль) 3-нитропиридина в 2 мл ДМСО в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливают в холодную воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Далее остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью бензол–этилацетат, 5:1, и собирая вторую фракцию желтого цвета. После упаривания растворителя получают 116 мг смеси соединений **2a** и **3a** в соотношении 30:70 (данные спектра ЯМР 1H). Таким образом, расчетный выход нитропродукта **2a** составил ~15%, а нитрозопродукта **3a** – ~37%. Чистая 1-трет-бутил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевина (**3a**) выделена в результате многократной перекристаллизации из бензола. Темно-зеленые кристаллы, т. возг. 205–206 °С.

Синтез нитросоединений 2a,b,d–g (общая методика). Метод II. К раствору 2 ммоль соответствующей мочевины в 1 мл безводного ДМСО при комнатной температуре добавляют 80 мг гидроксида натрия (2 ммоль NaH). После прекращения выделения водорода (~0.5 ч) температуру повышают до 65–70 °С и добавляют 1.23 г (10 ммоль) нитробензола и 124 мг (1 ммоль) 3-нитропиридина. Смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают в 50 мл холодной воды, водный фильтрат экстрагируют этилацетатом (5 × 10 мл). Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают с помощью сухой флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя сначала светло-желтую фракцию бензолом, а затем вторую, желтую, фракцию смесью бензол–этилацетат, 5:1. Соответствующие продукты **2a,b,d–g** получают из второй фракции после упаривания растворителя.

1-трет-Бутил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевина (2a). Выход 174 мг (73%), бесцветные кристаллы, т. возг. >235 °С (PhH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3226, 1682, 1549, 1500, 1336. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 28.7; 50.0; 110.7; 133.7; 138.2; 144.8; 152.6; 157.5.

1-(2-Метилгексан-2-ил)-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевина (2b). Выход 143 мг (51%), желтые кристаллы, т. пл. 166–167 °С (PhH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3223, 1681, 1548, 1488, 1335. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.0; 22.6; 25.8; 26.8; 40.0; 52.4; 110.6; 133.7; 138.1; 144.7; 152.4; 157.4.

1,1-Диметил-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевина (2d). Выход 107 мг (51%), желтые кристаллы, т. пл. 195–196 °С (C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3332, 1665, 1497, 1328. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 36.4; 111.7; 133.3; 138.5; 144.6; 154.4; 158.3.

N-(5-Нитропиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксамид (2e). Выход 135 мг (57%), желтые кристаллы, т. пл. 186–187 °С (PhH – петролейный эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3404, 1661, 1503, 1335. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 24.7; 46.0; 111.5; 133.4; 138.5; 144.6; 152.4; 158.0.

N-(5-Нитропиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (2f). Выход 73 мг (29%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 114–115 °С (PhH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3244, 1677, 1583, 1505, 1340. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 23.9; 25.5; 45.0; 111.9; 133.3; 138.4; 144.7; 153.4; 158.6.

N-(5-Нитропиридин-2-ил)морфолин-4-карбоксамид (2g). Выход 101 мг (40%), желтые кристаллы, т. пл. 195–196 °С (PhH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3358, 1682, 1461, 1339. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 44.5; 65.9; 111.9; 133.4; 138.6; 144.6; 153.8; 158.3.

Синтез N-оксидов 1-алкил(1,1-диалкил)-3-(5-нитропиридин-2-ил)мочевин 5a–d (общая методика). Раствор *m*-хлорпербензойной кислоты, количество которой определяется в каждом случае экспериментальным путем (см. ниже), и смеси соответствующих соединений **2** и **3** или нитропродукта **2c** в 6 мл дихлорметана кипятят в течение промежутка времени, указанного ниже. Далее растворитель упаривают досуха, а остаток очищают методом флеш-хроматографии на силикагеле. Первую бесцветную фракцию элюируют бензолом, а вторую фракцию желтого цвета – смесью бензол–этилацетат, 5:1. N-оксиды **5a–d** получают отгонкой растворителя из второй фракции.

N-Оксид 2-[(трет-бутилкарбамоил)амино]-5-нитропиридина (5a) получают из 40 мг смеси соединений **2a** и **3a** и 44 мг *m*-хлорпербензойной кислоты. Время реакции 2 ч. Выход 22 мг (~54%), желтые кристаллы, т. пл. 219–220 °С (с разл., C_6H_6). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (9H, с, $(CH_3)_3C$); 7.81 (1H, с, NH карбамоил); 8.16 (1H, д, $J = 9.6$, $J = 2.4$, H-4 Py); 8.37 (1H, д, $J = 9.6$, H-3 Py); 9.12 (1H, д, $J = 2.4$, H-6 Py); 10.23 (1H, уш. с, NH амид). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 28.5; 50.2; 110.4; 122.7; 133.5; 137.4; 150.0; 151.6. Найдено, m/z : 255.1089 $[M+H]^+$. $C_{10}H_{15}N_4O_4$. Вычислено, m/z : 255.1088.

N-Оксид 2-[(2-метилгексан-2-илкарбамоил)амино]-5-нитропиридина (5b) получают из 50 мг смеси соединений **2b** и **3b** и 47 мг *m*-хлорпербензойной кислоты. Время реакции 1 ч. Выход 36 мг (~67%), желтые кристаллы, т. пл. 186–187 °С (с разл., C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3309, 1715, 1524, 1350, 1257. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, т, $J = 6.7$, CH_3); 1.26 (10H, с) и 1.58–1.63 (2H, м, $CH_3(CH_2)_3(CH_3)_2C$); 7.67 (1H, с, NH карбамоил); 8.16 (1H, д, $J = 9.6$, $J = 2.4$, H-4 Py); 8.37 (1H, д, $J = 9.6$, H-3 Py); 9.12 (1H, д, $J = 2.4$, H-6 Py); 10.28 (1H, уш. с, NH амид). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.0; 22.6; 25.7; 26.6; 39.9; 52.7; 110.4; 122.7; 133.5; 137.4; 150.0; 151.5. Найдено, m/z : 297.1554 $[M+H]^+$. $C_{13}H_{21}N_4O_4$. Вычислено, m/z : 297.1557.

N-Оксид 5-нитро-2-[(пропилкарбамоил)амино]пиридина (5c) получают из 36 мг нитропродукта **2c** и 90 мг *m*-хлорпербензойной кислоты. Время реакции 3 ч. Выход 21 мг (55%), желтые кристаллы, т. пл. 209–210 °С (с разл., C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3293, 1706, 1528, 1349, 1254. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц):

0.89 (3H, т, $J = 7.4$, CH₃); 1.42–1.51 (2H, м, CH₂); 3.08–3.13 (2H, м, CH₂N); 7.87 (1H, уш. т, $J = 5.4$, NH карбамоил); 8.19 (1H, д, $J = 9.6$, $J = 2.4$, Н-4 Py); 8.39 (1H, д, $J = 9.6$, Н-3 Py); 9.14 (1H, д, $J = 2.4$, Н-6 Py); 10.33 (1H, уш. с, NH амид). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 11.2; 22.4; 41.0; 110.4; 122.7; 133.5; 137.6; 149.9; 152.7. Найдено, m/z : 241.0936 [M+H]⁺. C₉H₁₃N₄O₄. Вычислено, m/z : 241.0931.

N-Оксид 2-[(диметилкарбамоил)амино]-5-нитропиридина (5d) получают из 70 мг смеси соединений **2d** и **3d** и 88 мг *m*-хлорпербензойной кислоты. Время реакции 1 ч. Выход 44 мг (~58%), желтые кристаллы, т. пл. 185–186 °С (с разл., C₆H₆). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3209, 1688, 1575, 1519, 1337, 1264. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 3.03 (6H, с, N(CH₃)₂); 8.25 (1H, д, $J = 9.5$, $J = 2.1$, Н-4); 8.29 (1H, д, $J = 9.5$, Н-3); 9.23 (1H, д, $J = 2.1$, Н-6); 9.89 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 36.1; 110.5; 123.3; 133.3; 138.0; 149.6; 152.3. Найдено, m/z : 227.0773 [M+H]⁺. C₈H₁₁N₄O₄. Вычислено, m/z : 227.0775.

Рентгеноструктурные исследования соединений 2a, 3a и 5a. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным испарением соответствующего растворителя при комнатной температуре: соединения **2a** и **5a** – этилацетат, соединение **3a** – ацетонитрил. Набор экспериментальных данных получен на дифрактометре Agilent SuperNova при использовании микрофокусного источника рентгеновского излучения с анодом из меди и координатным CCD-детектором Atlas S2. Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведено с использованием специализированного программного пакета CrysAlisPro 1.171.38.41 (Rigaku Oxford Diffraction, 2015).¹⁵ Структуры расшифрованы с помощью программы ShelXT (Sheldrick, 2015),¹⁶ уточнение ShelXL (Sheldrick, 2015),¹⁷ молекулярная графика и подготовка материала для публикации выполнены с использованием программного пакета Olex² ver 1.2.7.¹⁸ Полные рентгеноструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1569079 (соединение **2a**), CCDC 1539542 (соединение **3a**) и CCDC 1569044 (соединение **5a**)).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **2a–g**, **3a–g**, **5b–d** и ИК спектры соединений **2a–g**, **5b–d**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках государственного задания (проект № 4.6306.2017/БЧ).

Список литературы

- (a) Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2665. (b) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, 37, 1. (c) Gulevskaya, A. V.; Pozharskii A. F. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, 37, 179. (d) Makosza, M.; Wojciechowski K. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, 37, 51. (e) Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; van der Plas, H. C. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*; Academic Press: San Diego, 1994.
- (a) Arends, I.; Sheldon, R.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. (b) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, 9, 411. (c) Utepova, I. A.; Trestsova, M. A.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Rempel, A. A. *Green Chem.* **2015**, 17, 4401.
- (a) Bashkin, J. K.; Rains, R.; Stern, M. *Green Chem.* **1999**, 1, G41. (b) Triplett, R. D.; Rains, R. K. US Patent 7504539.
- Woźniak, M.; Barański, A.; Szpakiewicz, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 875.
- (a) Bakke, J. M.; Svensen, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4393. (b) Bakke, J. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 463.
- (a) Szpakiewicz, B.; Woźniak, M. *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 75. (b) Gulevskaya, A. V.; Maes, B. U. W.; Meyers, C.; Herrebout, W.; van der Veken, B. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5305. (c) Verbeeck, S.; Herrebout, W. A.; Gulevskaya, A. V.; van der Veken, B. J.; Maes, B. U. W. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5126.
- Patriciu, O.-I.; Pillard, C.; Finaru, A.-L.; Săndulescu, I.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2007**, 3868.
- (a) Bakke, J. M.; Svensen, H.; Trevisan, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 376. (b) Seko, S.; Miyake, K. *Chem. Commun.* **1998**, 1519. (c) Małosza, M.; Białecki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4878.
- (a) Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Kurnosova, N. A.; Amangasieva, G. A.; Avakyan, E. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 170. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 170.] (b) Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Amangasieva, G. A.; Avakyan, E. K.; Kurnosova, N. A. *ARKIVOC* **2016**, (iii), 58. (c) Demidov, O. P.; Borovlev, I. V.; Amangasieva, G. A.; Avakyan, E. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 104. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 104.] (d) Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Amangasieva, G. A.; Avakyan, E. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 3608. (e) Beresnev, D. G.; Rusinov, G. L.; Chupakhin, O. N.; Neunhoeffer, H. *Mendeleev Commun.* **2000**, 10, 58.
- (a) Akester, J. J.; Cui, J.; Fraenkel, G. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 431. (b) Kaminskaia, N. V.; Kostić, N. M. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 5917. (c) Blakeley, R. L.; Treston, A.; Andrews, R. K.; Zemer, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 612. (d) Kaminskaia, N. V.; Kostić, N. M. *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 4302.
- (a) Sherman, W. R.; Taylor, E. C. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, 4, 247. (b) Эфрос, Л. С.; Порай-Кошци, Б. А.; Фарбенштейн, С. Г. *Журн. общ. химии* **1953**, 23, 1691. (c) Pozharskii, A. F.; Kashparov, I. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, 6, 1055. [Химия гетероцикл. соединений, **1970**, 1129.]
- (a) Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synlett* **2007**, 1525. (b) Wróbel, Z.; Kwast, A. *Synthesis* **2010**, 3865. (c) Kwast, A.; Stachowska, K.; Trawczyński, A.; Wróbel, Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6484. (d) Wróbel, Z.; Stachowska, K.; Grudzień, K.; Kwast, A. *Synlett* **2011**, 1439.
- (a) Iriepa, I.; Bellanato, J. *J. Mol. Struct.* **2013**, 1044, 215. (b) Annese, M.; Corradi, A. B.; Forlani, L.; Rizzoli, C.; Sgarabotto, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 615. (c) Forlani, L.; Mezzina, E.; Boga, C.; Forconi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2779.
- Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.
- CrysAlisPro*, version 1.171.38.41; Rigaku Oxford Diffraction. 2015. <https://www.rigaku.com/en/products/smc/crystalis>
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, 71, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, 71, 3.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.