

Новые методы электрофильного аминирования и синтеза на их основе

Аксенов А.В.,* Аксенов Н.А., Ляховненко А.С., Надеин О.Н.

Ставропольский государственный университет, ул. Пушкина, д. 1., Ставрополь. Факс: 865 235 7023; тел: 918 743 0255; E-mail: k-biochem-org@stavsu.ru

Разработаны новые методы синтеза ароматических аминов основанные на электрофильном аминировании соответствующих ароматических соединений азидом натрия или нитроэтаном в ПФК. На их основе разработаны методы синтеза различных гетероциклических соединений.

Введение

Ароматические амины являются важными синтетическими интермедиатами. Стандартным методом их синтеза является последовательность реакций нитрования и восстановления образующихся на первой стадии нитросоединений¹. Прямое одностадийное аминирование известно, однако оно протекает лишь с низким выходом², так как во многих случаях в качестве растворителя используется исходное ароматическое соединение. В качестве аминирующих реагентов использовались гидросиламин^{3,4}, алкилгидросиламины⁵, гидросиламин-О-сульфоциклот⁶, азидоводородная кислота⁷ в присутствии кислот Льюиса. Позднее, Ола использовал для этих целей азидоводородную кислоту⁸ и триметилсилилазид⁹ в присутствии суперкислот. Последняя система наиболее эффективна, выход в расчете на азид около 90%, но вследствие использования большого избытка ароматического соединения степень превращения последнего не превышает 10%.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе мы предлагаем два новых метода электрофильного аминирования.

Первый, предполагает использование нового реагента для одностадийного введения аминогруппы - азид натрия в ПФК¹⁰⁻¹²:

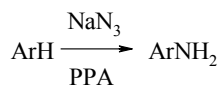


Схема 1. Аминирование аренов азидом натрия в ПФК

Достоинством метода является возможность совмещения аминирования с последующей гетероциклизацией. Это позволило разработать методы аннелирования различных содержащих азот ядер замещенным нафталинам и бензолам. В случае бензолов in one pot удалось получить хинолины и хиназолины (схема 2)^{12,13}.

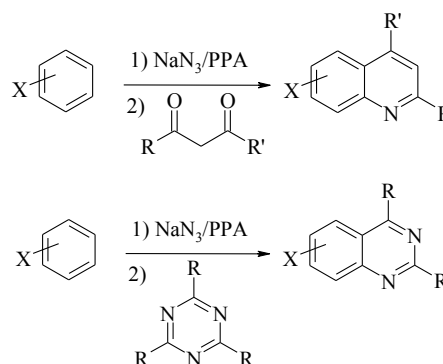
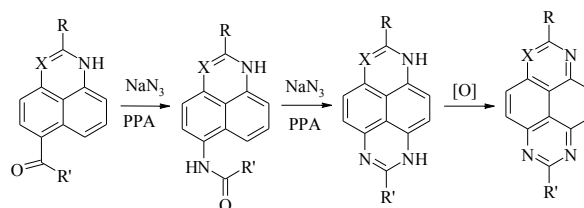


Схема 2. Синтез хинолинов и хиназолинов

Ранее, пери-аннелирование пиридинового ядра к замещенным нафталинам осуществляли, используя пери-диамины.

Мы нашли другой способ решения этой задачи, используя монозамещенные азафеналены. Суть метода заключается в совместном использовании реакции Шмидта и открытого нами аминирования¹⁴.



R = H, Me, Ph
R' = Me, Ph

Схема 3. пери-Аннелирование пиридинового цикла

Второй метод аминирования основан на использовании алифатических нитросоединений.

Мы показали, что взаимодействие аренов с нитроэтаном в ПФК приводит к образованию соответствующих ацетанилидов с выходом 28-94% (схема 4).

В реакцию вступает бензол, арены содержащие донорные заместители¹⁵, гетероциклы, такие как индолы¹⁵, краун-эфир¹⁶, перимидины¹⁷.

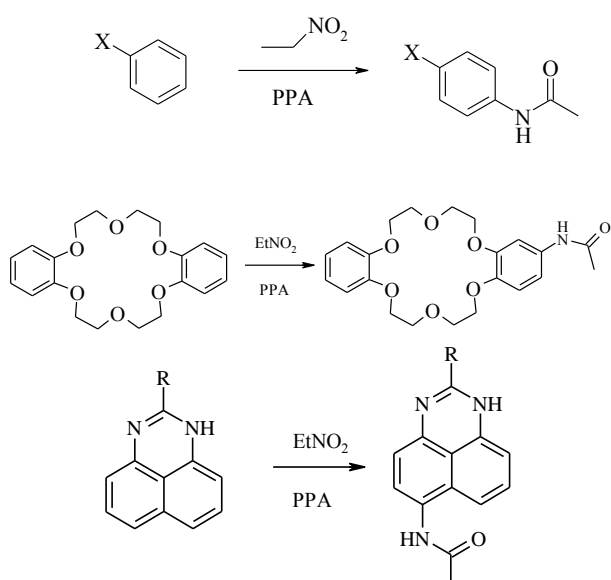


Схема 4. Ацетиламинирование аренов нитроэтаном в ПФК

Трудно переоценить значение производных индола среди биологически активных веществ. Особое место среди них занимают бенз[с,d] индолы, например, среди них найдены эффективные ингибиторы тимидилат синтазы¹⁸. До начала наших работ бенз[с,d]индолы производные азафеналенов известны не были.

Основываясь на найденных методах аминирования аренов и реакции Шмидта, мы разработали ряд методов синтеза таких соединений¹⁹⁻²⁴.

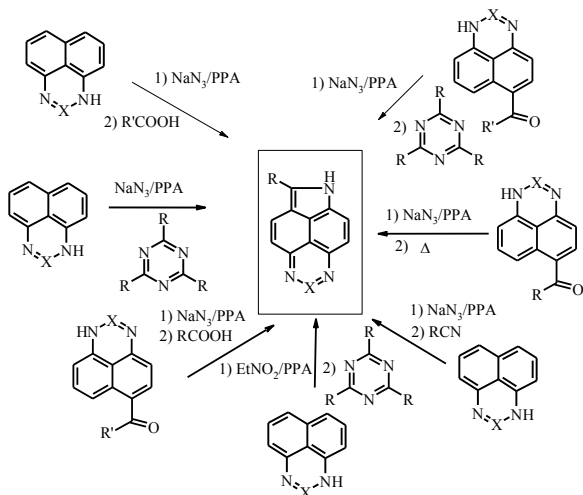


Схема 5. Синтез бенз[с,d] индолов

Основываясь на аналогичных принципах разработаны методы синтеза других соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 10-03-00193а) и в рамках федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" на 2009–2013 годы" (Государственный контракт № 16.740.11.0162).

Библиографический список

- Schroter R., Müller E., Houben Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*; Stuttgart: Thieme Verlag, **1957**. V. XI/I, pp. 341-488.
- Kovacic P., *Friedel-Crafts and Related Reactions*, New York: Interscience Publishers, **1964**. V. 111/2, p. 1493.
- Graebe C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**. Bd. 34. S. 1778.
- Kovacic P., Bennet R.P., Foote J.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1962**. V. 84. P. 759.
- Kovacic P., Foote J.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**. V. 83. P. 743.
- Kovacic P., Bennet R.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**. V. 83. P. 221.
- Kovacic P., Russell R.L., Bennett R.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**. V. 86. P. 1588.
- Mertens A., Lammertama K., Arvanaghi M., Olah G.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**. V. 105. P. 5657.
- Olah G.A., Ernst T.D., *J. Org. Chem.* **1989**. V. 54. P. 1203.
- Аксенов А В., Ляховненко А. С., Караиванов Н. Ц., *ХГС*, **2009**, Т. 45. С. 1091.
- Аксенов А В., Ляховненко А. С., Караиванов Н. Ц., Левина И. И., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 591.
- Аксенов А В., Ляховненко А. С., Кугутов М. М., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 1559.
- Аксенов А В., Ляховненко А. С., Кугутов М. М., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 143.
- Аксенов А В., Ляховненко А. С., Караиванов Н. Ц., Аксенова И. В., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 1418.
- Aksenov A. V., Aksenov N.A., Nadein O. N., Aksenova I. V., *Syn. Lett.*, **2010**, P. 2628.
- Аксенов А В., Аксенов Н. А., Надеин О. Н., Аксенова И. В., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 1730.
- Аксенов А В., Аксенов Н. А., Надеин О. Н., Цысь А. Е., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 1265.
- Varney M. D., Palmer C. L., Deal J. G., Webber S., Welsh K. M., Bartlett C. A., Morse C. A., Smith W. W., Janson C. A., *J. Med. Chem.*, **1995**. V. 38. P. 1892.
- Aksenov A.V., Lyakhovnenko A.S., Andrienko A.V., Levina I.I. *Tetrahedron Lett.*, **2010**. P. 2406.
- Аксенов А В., Ляховненко А. С., Андриенко А. В., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 462.
- Аксенов А В., Ляховненко А. С., Караиванов Н. Ц., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 146.
- Аксенов А В., Ляховненко А. С., Андриенко А. В., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 1563.
- Ляховненко А. С., Аксенов А В., Андриенко А. В., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 462.
- Аксенов А В., Аксенов Н. А., Цысь А. Е., Надеин О. Н., Аксенова И. В., *ХГС*, **2010**, Т. 46. С. 1909.