

Новый метод ацетаминирования перимидинов и периацетаминирование пиррольного цикла на его основе

Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Цысь А.Е.,* 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

Разработан новый метод ацетаминирования перимидинов. На основе этого метода разработан метод периацетаминирования к ним пиррольного кольца.

Введение

Трудно переоценить значение производных индола среди биологически активных веществ. Особое место среди них занимают бенз[с,д]индолы, например, среди них найдены эффективные ингибиторы тимидилат синтазы, например, AG 331¹.

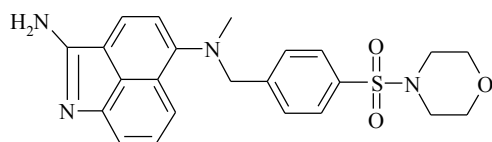


Рис 1. Glucuronate (AG 331)

Ранее, мы разработали ряд методов периацетаминирования пиррольного цикла к перимидинам²⁻⁴. Недостатком этих методов является необходимость предварительной функционализации перимидинов. Методы синтеза подобных соединений, исходя из перимидинов, ранее отсутствовали.

Результаты и обсуждение

В настоящей работе предлагается метод лишенный этого недостатка на основе недавно найденной нами системы реагентов для ацетаминирования ароматических соединений.

Оказалось, что реакция 1 ммоль перимидинов (**1a-c**) и 0.08 г (1.07 ммоль) нитроэтана в 2-3 г ПФК при 95-105^oC в течение 3 ч (контроль с помощью тонкослойной хроматографии) приводит к 6(7)-ацетаминоперимидинам (**3a-c**) с выходом 68-74%⁵ (схема 1).

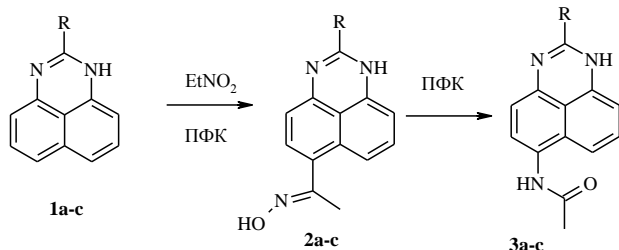
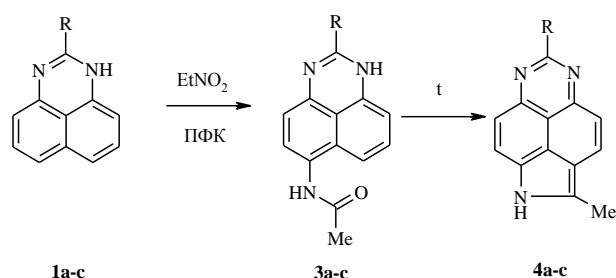


Схема 1. Синтез 6(7)-ацетаминоперимидинам (**3a-c**)

Реакция, вероятно, включает промежуточное образование оксимов **2a-c**, которые в результате перегруппировки Бекмана дают амиды **3a-c**.

Далее мы выяснили, что реакция 1 ммоль перимидинов (**1a-c**) и 0.1 г (1.33 ммоль) нитроэтана в

2-3 г ПФК при 95-105^oC в течение 3 ч (контроль с помощью тонкослойной хроматографии), а и затем при 150-160^oC в течении 4 ч (контроль с помощью тонкослойной хроматографии) приводит к 1H-1,5,7-триазаацетаминоперимидинам (**4a-c**) с выходом 46-54%⁶ (схема 2).



R = H (**a**), Me (**b**), Ph (**c**)

Схема 2. Синтез 1H-1,5,7-триазаацетаминоперимидинам (**4a-c**)

Реакция включает промежуточное образование ацетамидов **3a-c**, которые в результате термической циклизации дают соединения **4a-c**.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" на 2009–2013 годы" (Государственный контракт № 16.740.11.0162).

Библиографический список

- 1 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.
- 2 Aksekov A.V., Lyakhovnenko A.S., Andrienko A.V., Levina I.I. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, P. 2406.
- 3 Аксенов А. В., Ляховненко А. С., Андриенко А. В., *Химия гетеросиклических соединений* **2010**, Т. 46. С. 1563.
- 4 Аксенов А. В., Ляховненко А. С., Караиванов Н. Ц., *Химия гетеросиклических соединений* **2010**, Т. 46. С. 146.
- 5 Аксенов А. В., Аксенов Н. А., Надеин О. Н., Цысь А. Е., *Химия гетеросиклических соединений* **2010**, Т. 46. С. 1265.
- 6 Аксенов А. В., Аксенов Н. А., Цысь А. Е., Надеин О. Н., Аксенова И. В., *Химия гетеросиклических соединений* **2010**, Т. 46. С. 1909.