

С. Д. Богза, А. В. Иванов, В. И. Дуленко,
К. И. Кобраков

ЦИКЛОДЕЗАМИНИРОВАНИЕ N-АЗОЛИЛФОРМАМИДИНОВ. СИНТЕЗ ПОЛИАЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ СО СТРУКТУРНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ ИЗОХИНОЛИНА И ИНДОЛО[2,3-с]ПИРИДИНА

При взаимодействии 4-арил-5-аминопиразолов и 2-арил-3-аминомалеимидов с трис(морфолино)метаном образуются N-азолилформамидины, которые при нагревании в трифторуксусной кислоте превращаются в поликонденсированные гетероциклы со структурными фрагментами изохинолина и индоло[2,3-с]пиридина.

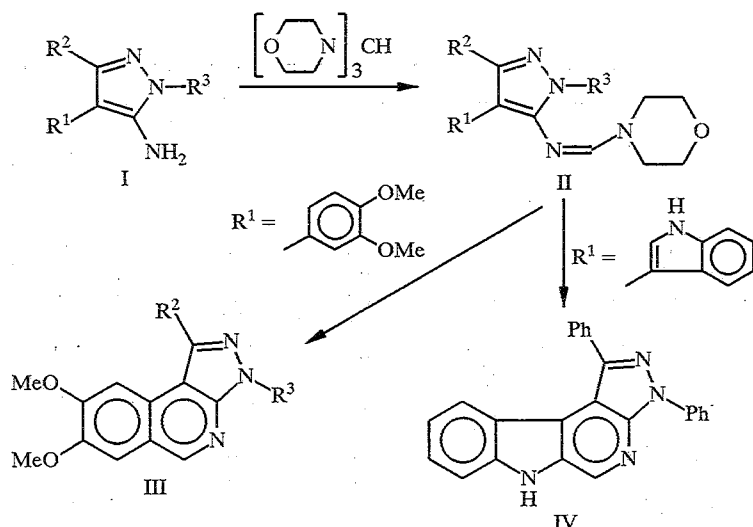
Гетероциклические системы изохинолина и индоло[2,3-с]пиридина (β -карболина) служат структурными компонентами большого числа алкалоидов. Вероятно, именно эта причина стимулирует интерес к этим классам соединений, среди которых найдены и с успехом применяются многие лекарственные средства. Работы по установлению структуры, синтезу природных алкалоидов и их синтетических аналогов, поиск новых биологически активных соединений на основе изохинолина и индоло[2,3-с]пиридина оказали существенное влияние на развитие химии гетероциклических соединений и органической химии в целом.

Примечательно, что подавляющее большинство изохинолинов, индоло[2,3-с]пиридинов и поликонденсированных гетероциклов на их основе получено в результате использования давно открытых и хорошо изученных реакций — Померанца—Фрича [1, 2], Бишлера—Напиральского [3], Пиктэ—Шпенглера [4]. Новые синтетические подходы, сформулированные в последние 10...20 лет, за исключением реакции рециклизации бензо[с]- и индоло[2,3-с]пирилиевых солей [5, 6], не являются препаративными.

В предыдущих работах мы сообщили о циклизации 4-арил-5-аминопиразолов и 3-арил-4-амино-2,5(2H,5H)-диоксопирролов в производные 5-алкилпиразоло[5,4-с]- [7] и 5-алкил-1,3(1H,3H)-диоксопирроло[2,3-с]изохинолинов [8] в системе ангидрид карбоновой кислоты — хлорная кислота. Исследуя другие возможности синтеза поликонденсированных гетероциклов со структурными блоками изохинолина и индоло[2,3-с]пиридина, мы обнаружили новый удобный метод получения азолизохинолинов и азолиндолопиридинов, первые примеры применения которого опубликованы недавно нами в кратком сообщении [9].

Установлено, что при нагревании N-(4-арилпиразолил-5)формамидинов II, полученных из соответствующих 4-арил-5-аминопиразолов I и трис(морфолино)метана, в трифторуксусной кислоте происходит образование пиразоло[5,4-с]изохинолинов IIIa—в и индоло[2,3-с:4,5-е]пиразолопиридина IV с выходами 70...75%.

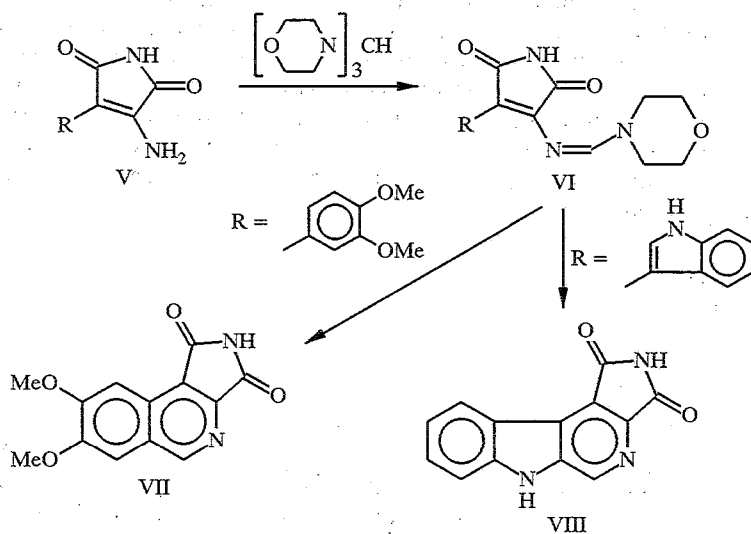
ИК спектры формамидинов IIa—г и гетероциклов IIIa—в, IV не имеют ярко выраженных характеристических сигналов. Строение полученных соединений хорошо иллюстрируют их спектры ПМР. В спектрах формамидинов IIa—г присутствуют характерный синглет протона C—H формамидина в интервале 7,50...7,65 м. д. и группа сигналов протонов морфолильного фрагмента. Хорошо разрешенная система сигналов 3,4-диметоксифенильного заместителя регистрируется в спектрах соединений IIa—в. Спектры ПМР пиразоло[5,4-с]изохинолинов IIIa—в и индоло[2,3-с:4,5-е]пиразолопиридина IV не содержат сигналов протонов формамидина и морфолильного заместителя. В спектре соединения IIIa



I—III а $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Ph}$; б $R^2 = R^3 = \text{Ph}$; в $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{Ph}$, г $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Ph}$

наблюдается расщепление сигналов протонов 6-Н и 9-Н с $J = 1,8$ Гц. Это позволило отнести синглет при 6,94 м. д. с интенсивностью 1Н к сигналу протона 5-Н ароматического пиридинового ядра. В спектрах соединений IIIб, в подобное взаимодействие протонов не регистрируется, однако можно предполагать, что синглеты при 6,96 и 6,80 м. д. в спектрах пиразолоизохинолинов IIIб и IIIв также принадлежат сигналам протонов 5-Н. Спектр индоло [2,3-с:4,5-е] пиразолопиридина IV, отличаясь более высокой степенью связанности, имеет те же характерные особенности, что и спектры соединений IIIа—в.

Формамидины VIа,б, полученные из 2-амино-3- R -2,5(2Н,5Н)-диоксопирролов Va,б и трис(морфолино)метана, также превращаются в пирроло [3,4-с] изохинолин VII и индоло [2,3-с:3,4-е] пирролопиридин VIII в описанных выше условиях.



В спектрах ПМР соединений VI—VIII сигналы ароматических протонов по сравнению с аналогичными для пиразолоаннелированных гетероциклов IIIа—в, IV сдвинуты в слабое поле, а сигналы протонов при атоме углерода формамина регистрируются при 8,59 и 8,43 м. д. для соединений VIа и VIб соответственно. Сдвиг ароматических протонов и протона формамина в

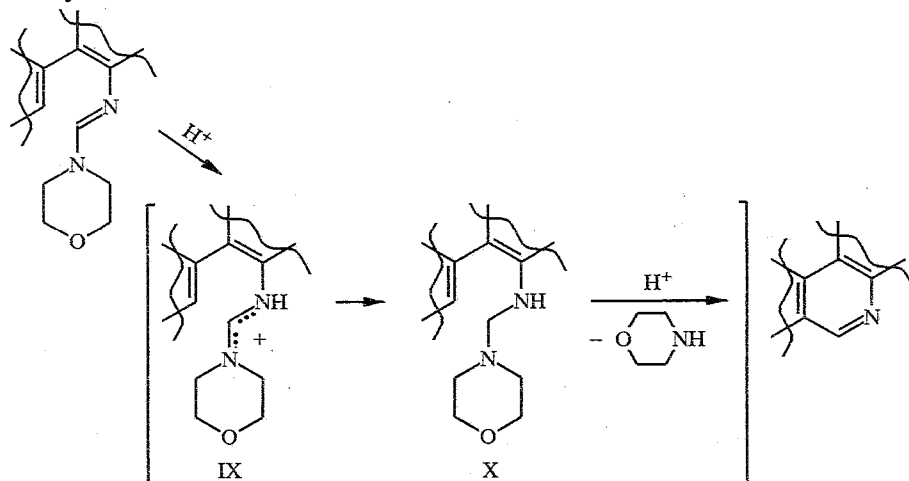
Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			Т _{пл.} , °С	Выход, %
		С	Н	N		
IIa	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃	<u>67,5</u> 68,0	<u>6,3</u> 6,4	<u>14,0</u> 13,8	142...144	84
IIб	C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₃	<u>71,6</u> 71,8	<u>5,9</u> 6,0	<u>12,1</u> 12,0	160...162	87
IIв	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₃	<u>71,9</u> 72,2	<u>6,1</u> 6,3	<u>11,9</u> 11,6	154...156	81
IIг	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O	<u>74,7</u> 75,1	<u>5,3</u> 5,6	<u>15,8</u> 15,6	249...251	77
IIIa	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>71,2</u> 71,5	<u>5,2</u> 5,4	<u>13,3</u> 13,2	167...169	73
IIIб	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>73,5</u> 73,9	<u>5,1</u> 5,4	<u>12,0</u> 11,8	79...81	75
IIIв	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>74,1</u> 74,4	<u>5,4</u> 5,7	<u>11,7</u> 11,3	120...122	75
IV	C ₂₄ H ₁₆ N ₄	<u>79,8</u> 80,0	<u>4,4</u> 4,5	<u>15,7</u> 15,5	226...228	78
VIa	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>59,0</u> 59,1	<u>5,4</u> 5,5	<u>12,3</u> 12,2	198...200	71
VIб	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃	<u>62,8</u> 63,0	<u>4,8</u> 5,0	<u>17,4</u> 17,3	235...237	79
VII	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄	<u>60,1</u> 60,5	<u>3,7</u> 3,9	<u>11,1</u> 10,8	251...253	68
VIII	C ₁₃ H ₇ N ₃ O ₂	<u>65,5</u> 65,8	<u>2,7</u> 3,0	<u>17,9</u> 17,7	>350 (разл.)	65

слабополярную часть спектра вызван, по нашему мнению, акцепторными свойствами диоксопиррольного цикла.

Обнаруженный нами способ формирования центрального ароматического пиридинового ядра в полиазагетероциклах в результате образования связи С—С можно рассматривать как разновидность реакции циклодезаминирования, для которой более характерно образование связи углерод—гетероатом. Принимая во внимание, что амидины протонируются преимущественно по атому азота при двойной связи [10], можно предположить схему образования аннелированного пиридинового ядра: 1) протонирование амидина и образование катиона IX; 2) образование 1,2-дигидропиридинового интермедиата X; 3) ароматизация интермедиата X в результате отщепления молекулы амина.



Предполагаемая схема превращения содержит в себе признаки как реакции Пикте—Шпенглера (вид карбокатиона IX), так и реакции Бишлера—Напиральского (строение конечного продукта циклизации).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометрах Tesla BS-467 (60 МГц на ядрах ^1H) и Gemini (200 МГц на ядрах ^1H) в ДМСО- D_6 , если не указано иное. Внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в виде суспензии в вазелиновом масле. Синтез 5-аминопипразолов Ia, б описан нами ранее в работе [7], аминомалеимидов — в работе [8].

1-Бензил-3-фенил-4-(3,4-диметоксифенил)-5-аминопипразол (Iв). Смесь 7,5 г (26,7 ммоль) α -бензоилгомовератронитрила, 3,6 мл (29,4 ммоль) бензилгидразина и 3,6 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в 50 мл пропанола-2 6 ч, к реакционной смеси добавляют 40 мл воды и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из изопропанола-2, получают 8,53 г (83%) аминопипразола Iв. $T_{\text{пл}}$ 167 °C. ИК спектр: 3380, 3320 см^{-1} (NH_2). Спектр ПМР: 3,6 (3H, с, OCH_3); 3,67 (3H, с, OCH_3); 5,02 (2H, с, CH_2); 6,81 (10H, м, H аром., NH_2); 7,32 (1H, т, $J = 7,2$ Гц); 7,50 (2H, т, $J = 7,2$ Гц); 7,64 м.д. (2H, д, $J = 7,2$ Гц). Найдено, %: C 70,4; H 6,5; N 13,1. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70,5; H 6,5; N 13,0.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений II—IV, VI—VIII

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д., J, Гц
IIa	2,15 (3H, с, CH_3); 3,12 (4H, м, H морфолина); 3,51 (4H, м, H морфолина); 3,67 (3H, с, OCH_3); 3,74 (3H, с, OCH_3); 6,65 (1H, д. д, $J_1 = 7,53$, $J_2 = 2$); 6,77 (1H, д, $J_2 = 2$); 6,93 (1H, д, $J_1 = 8$); 7,24 (1H, т, $J = 7,5$); 7,43 (2H, т, $J = 7,5$); 7,54 (1H, с, C—N амидина); 7,76 (2H, д, $J = 7,5$)
IIб	3,12 (4H, м, H морфолина); 3,51 (4H, м, H морфолина); 3,62 (3H, с, OCH_3); 3,75 (3H, с, OCH_3); 6,74 (1H, д. д, $J_1 = 8,3$, $J_2 = 1,5$); 6,81 (1H, д, $J_2 = 1,5$); 6,93 (1H, д, $J_1 = 8,3$); 7,25...7,32 (6H, м, H аром.); 7,44 (2H, д, $J = 8$); 7,61 (1H, с, C—N амидина); 7,82 (2H, д, $J = 8$)
IIв	3,18...3,25 (4H, м, H морфолина); 3,50...3,57 (4H, м, H морфолина); 3,60 (3H, с, OCH_3); 3,73 (3H, с, OCH_3); 5,21 (2H, с, CH_2); 6,67 (1H, д. д, $J_1 = 8$, $J_2 = 2$); 6,76 (1H, д, $J_2 = 1,5$); 6,89 (1H, д, $J_1 = 8$); 7,19...7,38 (10H, м, H аром.); 7,54 (1H, с, C—N амидина)
IIг	3,03...3,50 (8H, м, H морфолина); 6,97...8,17 (16H, м, H аром., C—N амидина); 11,3 (1H, с, N—H пиррольного ядра)
IIIa	2,31 (3H, с, CH_3); 3,92 (6H, с, 2OCH_3); 6,91 (1H, д, $J = 1,8$); 6,93 (1H, д, $J = 1,8$); 6,95 (1H, с, H аром.); 7,34 (1H, т, $J = 7,5$); 7,49 (2H, т, $J = 7,5$); 7,62 (2H, д, $J = 7,5$)
IIIб	3,76 (3H, с, OCH_3); 4,00 (3H, с, OCH_3); 6,96 (1H, с, H аром.); 7,17 (2H, с, H аром.); 7,43...7,59 (6H, м, H аром.); 7,68...7,80 (4H, м, H аром.)
IIIв	3,71 (3H, с, OCH_3); 3,88 (3H, с, OCH_3); 5,33 (2H, с, CH_2); 6,80 (1H, с, H аром.); 7,19...7,36 (12H, м, H аром.)
IV	6,20...6,32 (4H, м, H аром.); 6,97, 7,15 (1H, д, $J = 8,2$); 7,38 (1H, т, $J = 8$); 7,49 (1H, т, $J = 8$); 7,57 (1H, т, H аром.); 7,61...7,83 (4H, м, H аром.); 8,42 (2H, д, $J = 8,6$); 12,59 (1H, с, N—H пиррольного ядра)
VIa	3,49...3,57 (4H, м, H морфолина); 3,60...3,67 (4H, м, H морфолина); 3,74 (3H, с, OCH_3); 3,77 (3H, с, OCH_3); 6,97 (1H, д, $J = 8,6$); 7,85 (1H, д. д, $J_1 = 8,6$, $J_2 = 1,8$); 7,97 (1H, д, $J_2 = 1,8$); 8,59 (1H, с, (N)—H амидина); 10,53 (1H, с, N—H имидного цикла)
VIб	3,03...3,44 (8H, м, H морфолина); 7,07...7,79 (5H, м, H аром.); 8,43 (1H, с, (N)—H амидина); 10,35 (1H, с, N—H имидного цикла); 11,30 (1H, с, NH пиррольного ядра)
VII	3,77 (3H, с, OCH_3); 3,80 (3H, с, OCH_3); 7,02 (1H, с, H аром.); 7,13 (1H, с, H аром.); 7,61 (1H, с, H аром.); 11,08 (1H, с, N—H имидного цикла)
VIII	7,63...8,01 (3H, м, H аром.); 8,47 (1H, с, H аром.); 9,10 (1H, д, $J = 8$); 9,53 (1H, с, N—H); 9,90 (1H, с, N—H)

1,3-Дифенил-4-(индолил-3)-5-аминопиразол (Iг) синтезирован аналогично соединению Iв из 1-циано-1-(индолил-3)ацетофенона и фенилгидразина. Выход 68%, $T_{пл}$ 215...217 °С. ИК спектр: 3400, 3350 (NH_2), 3180 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР: 7,39 (17H, м, H аром., NH_2); 9,45 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 77,7; H 5,2; N 15,9. $C_{23}H_{18}N_4$. Вычислено, %: C 78,8; H 5,2; N 16,0.

Взаимодействие аминопиразолов Ia—г и аминомалеимидов Va,б с трис(морфолино)метаном. Нагревают 10 ммоль аминогетероцикла и 15 ммоль трис(морфолино)метана в 20 мл сухого ДМФА при 120...130 °С 4...6 ч. Охлажденную реакционную смесь выливают в воду, осадок N-гетарилформамидина отфильтровывают, промывают водой, кристаллизуют из этанола или пропанола-2.

Циклизация N-гетарилформамидинов IIa—г, VIa,б. Кипятят 5 ммоль N-гетарилформамидина и 15 мл трифторуксусной кислоты 8...12 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме, к остатку добавляют 50 мл воды и водный раствор аммиака до pH 12. Продукт реакции отфильтровывают, промывают водой и сушат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pomeranz C. // Monatsh. — 1893. — Bd 14. — S. 116.
2. Fritsch P. // Ber. — 1893. — Bd 26. — S. 419.
3. Bischler A., Napieralski B. // Ber. — 1893. — Bd 26. — S. 1903.
4. Pictet A., Spengler T. // Ber. — 1911. — Bd 44. — S. 2030.
5. Kuznetsov E. V., Shcherbakova I. V., Balaban A. T. // Adv. Het. Chem. — 1988. — Vol. 50. — P. 158.
6. Дуленко В. И., Семенов Н. Н., Николюкин Ю. А. // ХГС. — 1971. — № 5. — С. 568.
7. Николюкин Ю. А., Дуленко Л. В., Дуленко В. И. // ХГС. — 1990. — № 8. — С. 1092.
8. Богза С. Л., Николюкин Ю. А., Зубрицкий М. Ю., Дуленко В. И. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29. — С. 1480.
9. Богза С. Л., Дуленко В. И. // ХГС. — 1994. — № 9. — С. 1222.
10. Smith P. A. S. // Open Chain Nitrogen Compounds. — 1965. — Vol. 1. — P. 233.

Институт физико-органической химии
и углехимии им. Л. М. Литвиненко
НАН Украины,
Донецк 340114

Поступило в редакцию 18.09.96

Московская государственная текстильная
академия им. А. Н. Косыгина,
Москва 117918 ГСП-1