

В. П. Боровик, М. М. Шакиров, О. П. Шкурко

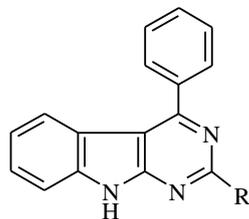
СПЕКТРЫ ЯМР ^1H И ^{13}C 9Н-ПИРИМИДО[4,5-*b*]ИНДОЛОВ

На основании анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C 9Н-пиримидо[4,5-*b*]индола и его 4-фенил-2-замещенных сделаны отнесения сигналов атомов ^1H и ^{13}C этих соединений.

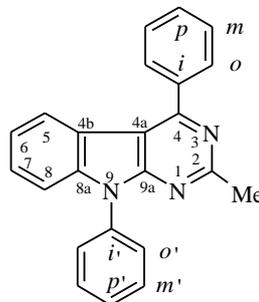
Ключевые слова: 9Н-пиримидо[4,5-*b*]индол и его 2,4-замещенные, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C .

Производные пиримидо[4,5-*b*]индола представляют значительный интерес в качестве биологически активных соединений [1–4]. Большая серия медицинских препаратов ряда 2,4-диамино-9Н-пиримидо-[4,5-*b*]индола была создана на основе подуктов взаимодействия 2-бромциклогексанона с замещенными триаминопиримидинами [3, 4]. Ранее одним из нас совместно с соавторами был предложен метод синтеза 2-замещенных 4-фенил-9Н-пиримидо[4,5-*b*]индолов из фторбората 2-этокси-(3-арил-иден)индоленина и амидинов, гуанидина, мочевины, а также тиомочевины [5]. Известны и другие пути получения производных указанной гетероциклической системы [6–17]. Несмотря на использование спектров ЯМР ^1H для подтверждения структур синтезированных соединений (главным образом, группы NH в индольном фрагменте), в подавляющем числе публикаций не было проведено корректного отнесения сигналов ароматических протонов из-за частичного или полного их перекрывания. Это удалось сделать только в случае 6-замещенных 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-9Н-пиримидо[4,5-*b*]индола [13, 14]. Спектры ЯМР ^{13}C в приведенных работах вообще не рассматривались, несмотря на существенно большую информативность по сравнению со спектрами ЯМР ^1H . Такие данные приведены только для некоторых 9-бензил- и 9-фенилзамещенных пиримидо[4,5-*b*]индолов [18].

В настоящей работе приводятся спектры ЯМР ^1H и ^{13}C незамещенного 9Н-пиримидо[4,5-*b*]индола (**1**), 2-замещенных 4-фенил-9Н-пиримидо[4,5-*b*]индолов **2a–c** и 2-метил-4,9-дифенил-9Н-пиримидо[4,5-*b*]индола (**3**).



1, 2a–c



3

1 R = H; **2 a** R = Me, **b** R = Ph, **c** R = NH₂

В спектрах ЯМР ^1H не замещенных в положении 9 пиримидо[4,5-*b*]индолов **1**, **2a–c** (табл. 1) протоны группы NH проявляются в виде немного уширенных синглетов в области 11.5–12.5 м. д., что характерно для конденсированных систем, включающих индольный фрагмент [1, 8, 9, 11, 13, 19–21]. Наличие заместителей в пиримидиновом кольце молекулы пиримидоиндолов не сказывается существенно на положении этого сигнала, но все же заметно влияние электронных эффектов заместителей на химический сдвиг.

Протоны пиримидинового кольца в незамещенном пиримидоиндоле **1** проявляются в слабом поле в виде двух отдельных синглетов. На основании данных спектров его 2-замещенного [12] и нескольких 4-замещенных [9], самый слабopольный синглет при 9.431 м. д. следует отнести к протону 4-Н, а не к 2-Н, как это было сделано ранее по аналогии со спектрами соединений пиримидинового ряда [7]. Резонанс протонов бензольного кольца в пиримидоиндоле **1** наблюдается в более сильном поле. Отнесение дублетного сигнала при 8.219 м. д. к протону 5-Н не встречает затруднений и проведено нами в соответствии с данными [10, 12, 13, 17]. Остальные три протона бензольного кольца резонируют в достаточно узкой области (7.3–7.6 м. д.) и дают суммарный мультиплетный сигнал, что ранее затрудняло проведение его анализа. Регистрация спектра соединения **1** на спектрометре с частотой 500 МГц позволила нам разделить сигналы протонов 6-, 7- и 8-Н. Сигнал 8-Н проявляется в виде несимметричного дублета с тонкой структурой, а сигналы двух других протонов являются триплетами дублетов, КССВ которых характерны для ароматических протонов (все 3J укладываются в интервал 7.1–8.1, а $^4J \sim 1.0$ Гц). Сделанные отнесения сигналов подтверждены регистрацией спектра соединения **1** в режиме двойного резонанса с поочередным подавлением этих сигналов.

Спектры ЯМР ^1H 2-замещенных 4-фенилпиримидоиндолов **2a–c** усложнены наличием сигналов ароматических протонов фенильного заместителя. И хотя сигналы протонов конденсированного бензольного кольца пиримидоиндолов наблюдаются в более сильном поле, чем мультиплеты фенильных групп, они иногда частично перекрываются. Наличие хорошо разрешенных сигналов у аминокпроизводного **2c** позволило корректно провести анализ спин-спинового взаимодействия для протонов 5-, 6-, 7- и 8-Н в приближении 1-го порядка. При этом учитывался характер такого взаимодействия в пиримидоиндоле **1** и степень искажения симметричности сигналов. Два дублетных сигнала с КССВ $^3J_{5,6} \sim ^3J_{8,7} \sim 7.7$ Гц при 7.47 и 7.36 м. д. были отнесены к протонам 5- и 8-Н, а два триплетных сигнала с КССВ $^3J_{6,7} \sim ^3J_{7,8}$ и $^3J_{5,6} \sim ^3J_{6,7}$ при 7.26 и 6.99 м. д. – к протонам 7- и 6-Н соответственно. Отнесения слабopольного сигнала к протону 5-Н и сильнопольного – к протону 6-Н согласуются с нашими данными для незамещенного пиримидоиндола **1**. Кроме того, все эти четыре сигнала обнаруживают тонкую структуру за счет дальнего спин-спинового взаимодействия, причем для обоих триплетных сигналов 6- и 7-Н КССВ $^4J_{5,7} \sim ^4J_{6,8} \sim 1.1$ Гц.

Спектр метилзамещенного **2a** сходен со спектром аминокпроизводного **2c**, но все сигналы индольных протонов (соединения **2a**) смещены на

~0.2 м. д. в слабое поле по сравнению с аналогичными сигналами соединения **2c**. Это приводит к тому, что самый слабополюный сигнал протона 5-Н оказывается между мультиплетными сигналами протонов фенильной группы в положении 4. В спектре 2-фенилзамещенного **2b** сигналы протонов 7- и 8-Н оказываются полностью закрытыми одним из мультиплетов фенильной группы.

Введение N-фенильной группировки в молекулу метилзамещенного **2a** (соединение **3**) вызывает различное смещение резонансных сигналов индольных протонов. Так, сигналы протонов 5-, 6-, 7-Н смещаются в слабое поле на ~0.1 м. д., тогда как сигнал протона 8-Н сдвигается в сильное поле на 0.16 м. д. (табл. 1). Причиной такого сдвига может являться магнитное экранирование этого протона под влиянием кольцевого тока, индуцируемого в ароматическом кольце N-фенильной группировки, которая по стерическим требованиям развернута таким образом, что протон 8-Н находится над плоскостью этого кольца и попадает в зону диамагнитного экранирования. Можно отметить также, что оба мультиплетных сигнала ароматических протонов самой группировки NPh также сдвигаются в разные стороны спектра: мультиплет, соответствующий резонансу *орто*-протонов, оказывается в более слабом поле, чем мультиплеты 4-фенильной группировки, тогда как второй мультиплетный сигнал сдвинут в сильное поле и перекрывает сигналы двух индольных протонов. (Спектры ЯМР ^{13}C соединений **1–3** приведены в табл. 2).

Детально изучены незамещенный пиримидоиндол **1** и его аминифенилзамещенное **2c** и записаны их спектры монорезонанса и спектры с полной развязкой от протонов в режиме *J*-модуляции. Кроме того, корректность отнесения сигналов для соединения **1** была подтверждена посредством регистрации двухмерного гетероядерного спектра COSY [^{13}C][^1H] (КССВ для него приведены в табл. 3). В соединении **1** наиболее дезэкранированными оказываются атомы углерода, связанные с двумя гетероциклическими атомами азота – пиримидиновым и индольным (атом $\text{C}_{(9a)}$) и с двумя пиримидиновыми (атом $\text{C}_{(2)}$). Сигналы этих атомов значительно сдвинуты в слабое поле (до 155 м. д.), тогда как сигнал атома $\text{C}_{(4)}$, связанного только с одним пиримидиновым атомом азота, сдвинут в область 148 м. д. Сигналы атомов углерода бензольного кольца индольного фрагмента находятся в более сильном поле (111–127 м. д. и более того), химические сдвиги атомов $\text{C}_{(5)}$, $\text{C}_{(6)}$ и $\text{C}_{(8)}$ хорошо согласуются со сдвигами атомов углерода в соответствующих положениях индола [22]. Таким образом, становится возможным прогнозировать изменения в спектрах ЯМР ^{13}C под влиянием заместителей в молекуле 9Н-пиримидо[4,5-*b*]индола независимо для пиримидинового и индольного фрагментов. Этот вывод был использован нами для проверки отнесений в спектрах производных пиримидиноиндола.

Спектр ЯМР ^{13}C аминифенилзамещенного **2c** имеет более сложную картину, чем спектр самой гетероциклической системы, что объясняется скорее не наличием сигналов фенильного заместителя, а близостью сигналов атомов $\text{C}_{(9a)}$, $\text{C}_{(2)}$ и $\text{C}_{(4)}$, а также $\text{C}_{(6)}$ и $\text{C}_{(5)}$. Поэтому для этого соединения был дополнительно записан спектр ЯМР ^{13}C с наложением частоты

Таблица 1

Данные спектров ЯМР ^1H 9H-пиримидо[4,5-*b*]индолов

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)						
	5-Н, д	6-Н	7-Н	8-Н, д	C_6H_5 , м	2-R	NH, с
1*	8.219** ($J = 7.8$)	7.310 (т. д, $J = 7.8, 7.1, 1.1$)	7.525 (т. д, $J = 8.1, 7.1, 1.2$)	7.577** ($J = 8.1$)			12.317
2a	7.73 ($J = 8.0$)	7.14 (т. д, $J = 8.0, 7.2, 1.2$)	7.46 (т. д, $J = 8.0, 7.2, 1.0$)	7.56 ($J = 8.0$)	7.65–7.70 (3H), 7.85–8.00 (2H)	2.73 (с)	12.22
2b	7.82 ($J = 8.0$)	7.19 (т, $J = 8.0$)	—***	—***	7.65–7.75 (3H), 8.00–8.10 (2H)	7.45–7.65 (м, 3H), 8.50–8.65 (м, 2H)	12.51
2c	7.47 ($J = 7.7$)	6.99 (т, $J = 7.7, 7.3$)	7.26 (т, $J = 7.7, 7.3$)	7.36 ($J = 7.7$)	7.53–7.67 (3H), 7.75–7.90 (2H)	6.67 (уш. с)	11.66
3	7.81 ($J = 8.0$)	7.26 (т. д, $J = 8.0, 6.9, 1.2$)	7.51 (т. д, $J = 7.7, 6.9, 1.0$)	7.39 ($J = 7.7$)	7.56–7.75 (3H), 7.85–7.97 (2H)	2.69 (с)	

* Соединение **1** : 8.936 (2-Н, с); 9.431 (4-Н, с).

** Дублет имеет тонкую структуру.

*** Сигнал в области мультиплета 2-фенильной группы (7.45–7.65 м. д.).

Таблица 2

Спектры ЯМР ^{13}C 9H-пиримидо[4,5-*b*]индолов

Со-единение	Химические сдвиги, δ , м. д.*													
	$\text{C}_{(2)}$	$\text{C}_{(4)}$	$\text{C}_{(4a)}$	$\text{C}_{(4b)}$	$\text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(6)}$	$\text{C}_{(7)}$	$\text{C}_{(8)}$	$\text{C}_{(8a)}$	$\text{C}_{(9a)}$	$\text{C}_i/\text{C}_{i'}$	$\text{C}_o/\text{C}_{o'}$	$\text{C}_m/\text{C}_{m'}$	$\text{C}_p/\text{C}_{p'}$
1	154.44	148.51	113.86	118.80	121.67	120.93	127.71	111.87	138.44	155.11	–	–	–	–
2a**	163.09	158.90	107.41	118.75	121.53	120.36	126.97	111.74	138.41	156.97	138.41	128.59	128.46	129.67
	[163.1]	[156.7]	[108.9]							[156.4]				
2b	159.10	159.37	108.89	118.80	121.81	120.67	127.43	111.88	138.55	157.19	138.06,	128.78,	128.47,	130.16,
	[159.6]	[157.3]	[111.0]							[156.6]	138.09	128.64	127.61	129.95
2c	161.59	160.37	102.54	120.31	119.82	119.90	124.76	111.02	138.61	159.07	137.75	128.38	128.34	129.50
3***	163.62	159.53	108.14	118.72	121.73; 121.65		128.30	110.53	139.49	156.59	138.14 / 134.80	128.62 / 129.64	128.62 / 127.58	129.91 / 127.58

* В квадратных скобках приведены значения, рассчитанные по аддитивной схеме.

** Сигнал группы CH_3 25.79 м. д.

*** Сигнал группы CH_3 25.92 м. д.

Константы J_{C-H} для 9Н-пиримидо[4,5-*b*]индола (1)

Кон- станта	КССВ, J_{C-H} , Гц									
	C ₍₂₎	C ₍₄₎	C _(4a)	C _(4b)	C ₍₅₎	C ₍₆₎	C ₍₇₎	C ₍₈₎	C _(8a)	C _(9a)
$^1J_{C-H}$	201.8	181.6	–	–	161.6	160.5	159.8	162.8	–	–
$^2J_{C-H}$	–	–	–	–	~1	1.9	2.3	~2	3.4	2.1
$^3J_{C-H}$	10.7	10.3	ш. 7.8	ш. 5.5, 5.5	8.0	7.2	7.8	8.2	8.9, 8.9	5.8, 9.8

при 8.3 м. д. (1H) для селективного подавления протонов. Характерная мультиплетность сигналов, значения КССВ $^1J_{CH}$ и наблюдаемые изменения сигналов при таком подавлении протонов позволили идентифицировать сигналы атомов индольного фрагмента и фенильной группы. Сделанное отнесение (табл. 2) для двух сигналов при 119.8–119.9 м. д. к атомам C₍₅₎ и C₍₆₎ основано на большем эффекте Оверхаузера первого из них. Отнесение группы сигналов к протонсвязанным атомам углерода фенильного заместителя основано на их относительной интенсивности ($C_o \sim C_m > C_p$) и большего эффекта Оверхаузера для *орто*-атомов углерода, чем для *мета*-атомов.

Два сигнала при 138.6 и 137.8 м. д. в спектре соединения **2c** примерно равной интенсивности, принадлежащие не связанным с протонами атомам C, отнесены, соответственно, к узловому атому C_(8a) гетероцикла и *ипсо*-атому фенильной группы, поскольку второй сигнал, в отличие от первого, является симметричным и представляет собой дублет триплетов с характерными дальними КССВ ($^2J_{CH} = 3.7$, $^3J_{CH} = 8.9$ Гц). Отнесения двух малоинтенсивных сигналов – дублета при 102.5 ($^3J_{CH} = 8.9$ Гц) и дублета триплетов при 120.3 м. д. ($^2J_{CH} = 3.7$, $^3J_{CH} = 8.9$ Гц) – к узловым атомам C_(4a) и C_(4b), соответственно, согласуются с данными для аналогичных узловых атомов в спектрах упомянутых выше 9-фенилпиримидо[4,5-*b*]индолов [18].

Три слабopольных сигнала в спектре соединения **2c** принадлежат не связанным с протонами атомам C пиримидинового кольца. Самый слабopольный сигнал при 161.6 м. д. является синглетом и отнесен нами к атому C₍₂₎, а соседние с ним триплет при 160.4 ($^3J_{CH} = 8.9$ Гц) и дублет при 159.1 м. д. ($^2J_{CH} = 3.0$ Гц) отнесены к атомам C₍₄₎ и C_(9a) соответственно. Прямое сопоставление спектральных данных соединения **2c** и 4-амино-9-фенилзамещенного изомера [18], по-видимому, некорректно из-за различного влияния 2- и 4-аминогрупп на химические сдвиги атомов C гетероцикла.

Для двух других 2-замещенных пиримидо[4,5-*b*]индолов (соединения **2a** и **2b**) отнесения резонансных сигналов атомов углерода фенильной группы и бензольного кольца индольного фрагмента (табл. 2) проведены на основании данных для соединения **1** с учетом влияния заместителей. При этом использовали аддитивную схему для расчета химических сдвигов атомов C₍₂₎, C₍₄₎, C_(4a) и C_(9a), вводя инкременты для метильных и фенильных групп по данным ЯМР ^{13}C для соответствующих производных пиримидина [23] и хиназолина [24, 25]. В случае соединения **3** наличие

9-фенильной группировки практически не влияет на положение всех резонансных сигналов гетероциклической системы, а сигналы самой этой группировки согласуются с данными для 4-амино-9-фенилпиримидоиндола [18].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР соединения **1** записывали на спектрометре DRX-500 (500 МГц для ядер ^1H и 125 МГц для ядер ^{13}C), спектры соединений **2a-c** и **3** – на спектрометре Bruker AC 200 (200 и 50 МГц), растворитель ДМСО- d_6 (концентрация растворов 1–2%). В качестве внутренних стандартов использовали сигналы растворителя при 2.50 (^1H) и 39.50 м. д. (^{13}C). Спектры ЯМР ^{13}C регистрировали с полной развязкой от протонов и в режиме *J*-модуляции спада индукции. Соединение **1** получали как описано в работе [26], его производные **2** и **3** – по известной методике [5].

Авторы выражают благодарность В. И. Маматюку за помощь в работе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. Venugopalan, P. D. Desai, N. J. de Souza, *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1633 (1988).
2. C. E. Müller, I. Hide, J. W. Daly, K. Rothenhäusler, K. Eger, *J. Med. Chem.*, **33**, 2822 (1990).
3. G. L. Bundy, J. R. Palmer, G. L. Weber, WO Pat. 9626941; *Chem. Abstr.*, **125**, 275901 (1996).
4. G. L. Bundy, J. R. Palmer, US Pat. 5795986; *Chem. Abstr.*, **129**, 175648 (1998).
5. В. П. Боровик, Л. С. Филатова, В. П. Мамаев, *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук*, № 3, 137 (1975).
6. S. Senda, K. Hirota, M. Takahashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 503 (1975).
7. J. A. Hyatt, J. S. Swenton, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 409 (1972).
8. J. A. Hyatt, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.*, **37**, 3216 (1972).
9. T. Higashino, E. Hayashi, H. Matsuda, T. Katori, *Heterocycles*, **15**, 483 (1981).
10. J. Bratt, B. Iddon, A. G. Mack, H. Suschitzky, J. A. Taylor, B. J. Wakefield, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 648 (1980).
11. Y. Kondo, R. Watanabe, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2933 (1989).
12. M. Tielemans, V. Areschka, J. Colomer, R. Promel, W. Langenaeker, P. Geerlings, *Tetrahedron*, **48**, 10575 (1992).
13. G. E. Wright, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 539 (1976).
14. J.-L. Bernier, J.-P. Henichart, *J. Org. Chem.*, **46**, 4197 (1981).
15. V. V. Lapachev, W. Stadlbauer, T. Kappe, *Monatsh. Chem.*, **119**, 97 (1988).
16. Ю. Н. Портнов, С. Н. Булага, В. Г. Забродняя, Л. Д. Смирнов, *ХГС*, 400 (1991).
17. N. Plé, A. Turck, A. Heynderickx, G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 1311 (1994).
18. K. Eger, W. Lanzner, K. Rothenhäusler, *Liebigs Ann. Chem.*, 465 (1993).
19. Sadtler Standard NMR Spectra, Sadtler Research Lab., Philadelphia, 1986, **78**, 43935.
20. В. Ф. Седова, В. П. Кривопапов, В. П. Мамаев, *ХГС*, 986 (1979).
21. E. Arzel, P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1205 (1997).
22. P. Joseph-Nathan, R. E. del Rio, M. S. Morales-Rios, *Heterocycles*, **27**, 377 (1988).
23. J. Riand, M.-T. Chenon, N. Lumbroso-Bader, *Tetrahedron Lett.*, 3123 (1974).
24. С. Г. Барам, О. П. Шкурко, В. П. Мамаев, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 686 (1991).
25. U. Ewers, H. Günter, L. Jaenicke, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **14**, 354 (1975).
26. K. E. Schulte, J. Reisch, U. Stoess, *Arch. Pharm.*, **305**, 523 (1972).

Новосибирский институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск 630090
e-mail: oshk@nioch.nsc.ru

Поступило в редакцию 27.07.2000