

Д. В. Дарьин, С. Г. Рязанов, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов,
А. А. Потехин

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ α -АЦИЛАЦЕТАМИДИНОВ
С ЭФИРАМИ 5-НИТРО-2-ФТОРБЕНЗОЙНОЙ
И 2-МЕТИЛ-4-ХЛОРПИРИМИДИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Циклоконденсации α -ацилацетамидинов с эфирами 5-нитро-2-фторбензойной и 2-метил-4-хлорпиримидин-5-карбоновой кислот приводит к конденсированным азидам. Реакция происходит хемоселективно так, что α -атом углерода амидина замещает атом галогена в ароматическом кольце, а аминогруппа взаимодействует со сложноэфирной группой.

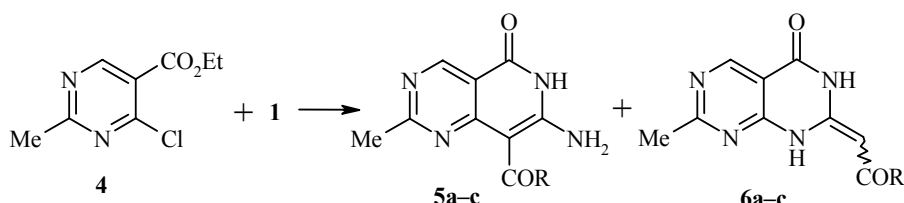
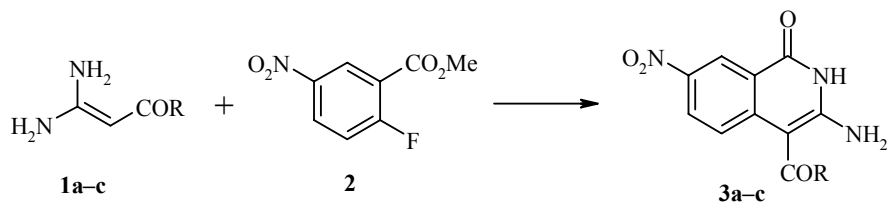
Ключевые слова: α -ацилацетамидины, C,N-динуклеофилы, ароматические диэлектрофилы, ендиамины, изохинолин-1-оны, пиридо[4,3-*d*]пиримидины, ароматическое нуклеофильное замещение, циклоконденсация.

Продолжая наши исследования реакционной способности α -ацилацетамидинов с ароматическими диэлектрофилами [1, 2], мы изучили реакции амидинов **1a–c** со сложными эфирами **2** и **4**. α -Ацилацетамидины **1a–c** существуют в растворе ДМСО- d_6 в таутомерной форме ендиамина, что обуславливает их C,N-динуклеофильные свойства в реакциях с диэлектрофилами.

В реакциях со сложным эфиром **2** α -ациламидины **1a–c**, выступая в роли C,N-динуклеофилов, образуют селективно и с хорошими выходами соответствующие изохинолины **3**. Реакции с амидинами **1a** и **1b** проводились при комнатной температуре. Реакция с бензоилацетамидином **1c** происходила медленнее и потребовалось нагревание (50 °С).

Можно отметить, что предложенный нами способ синтеза изохинолинов **3** удачно дополняет недавно описанный метод синтеза аналогичных 3-аминоизохинолинов из амидов 5-нитро-2-хлорбензойной кислоты и арил- и гетарилацетонитрилов [3, 4].

Реакция амидинов **1a** и **1b** со сложным эфиром **4** гладко протекает при комнатной температуре за 60–100 ч, при этом с высокими выходами образуются пиридо[4,3-*d*]пиримидины **5a** и **5b**. Реакция с амидином **1c** оказалась довольно медленной, как и в случае со сложным эфиром **2**, однако при попытке проведения ее при нагревании происходило значительное осмоление реакционной смеси. Проведение же ее при комнатной температуре потребовало 60 сут. Основным продуктом также оказался пиридо[4,3-*d*]пиримидин **5c**. Кроме того, в реакции образуется также пиримидо[4,5-*d*]пиримидин **6c**, который был выделен хроматографически в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, о чем свидетельствует двойной набор сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C .



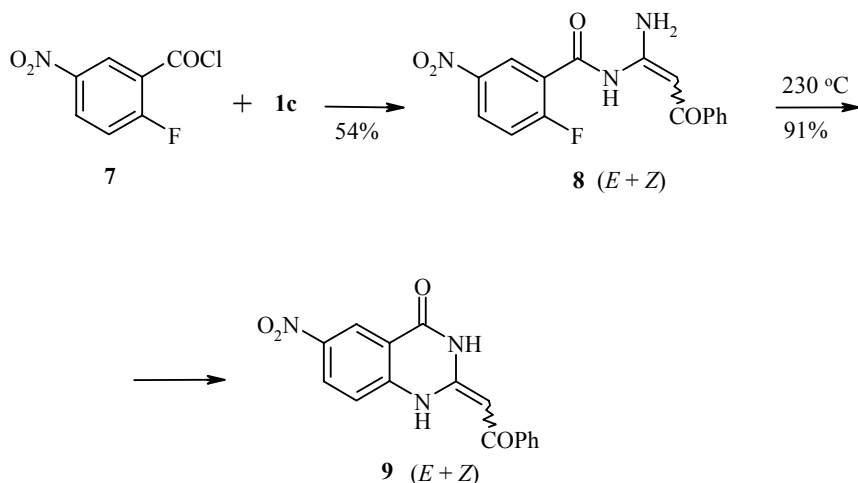
1, 3, 5 a R = N(CH₂)₄, **b** R = OEt; **1, 3, 5, 6 c** R = Ph
 Выход, %: **3 a** 80, **b** 83, **c** 57; **5 a** 85, **b** 81, **c** 64; **6 c** 5

Структуры всех изохинолинов **3** и пиридо[4,3-*d*]пиримидинов **5a** и **5b** доказаны спектрами ЯМР ¹H и ¹³C, а также корреляционными спектрами NOESY, в которых наблюдаются кросс-пики между сигналами протонов заместителя R и сигналами протона Н-5 – для изохинолинов и метильной группы в положении 2 – для пиридо[4,3-*d*]пиримидинов, свидетельствующие о наличии между этими протонами ЯЭО. Структура пиридо[4,3-*d*]пиримидина **5c**, для которого не удалось наблюдать соответствующий ЯЭО в спектре NOESY, подтверждается химическим сдвигом атома углерода карбонильной группы кольца (С-5, 161.1 м. д.), который сильно зависит от взаимного расположения атома азота и карбонильной группы в кольце (химические сдвиги для С-2 и С-4 в 2- и 4-пиридонах составляют 162.3 и 175.7 м. д. соответственно [5]) и с точностью до 1 м. д. совпадает с химическими сдвигами аналогичных атомов углерода в изохинолинах **3** и пиридо[4,3-*d*]пиримидинах **5a** и **5b**.

Реакционная способность амидинов **1a-c** по отношению к сложному эфиру **4** сильно различается и качественно коррелирует с электронными свойствами заместителей при карбонильной группе. Амидин **1a**, имеющий сильный донорный заместитель (пирролидинил), реагирует за 60, амидин **1b** (OEt) за 100 и амидин **1c** (Ph) за 1500 ч. Можно предполагать, что реакция начинается как нуклеофильное замещение атома хлора углеродным нуклеофильным центром, а затем происходит быстрая циклизация с участием аминогруппы. Поэтому скорость реакции определяется нуклеофильностью α-атома углерода амидина, которая зависит от электронных свойств заместителя при карбонильной группе амидина.

В хлорангидриде **7** карбонильный атом углерода существенно более электрофилен, чем ароматический атом С-2, поэтому в реакции с α-ацил-

ацетидами можно было ожидать образования других продуктов. При проведении реакции с амидином **1b** была выделена сложная многокомпонентная смесь, которую нам не удалось разделить или проанализировать. В случае же с менее реакционноспособным амидином **1c** удалось добиться синтетического результата. Реакция проводилась с двукратным избытком амидина.



Первоначально образуется продукт N-бензоилирования **8**, выделенный в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, который при нагревании выше температуры плавления циклизуется в хиначолин **9** с высоким выходом.

Использование триэтиламина ведет к повышенному осмолению и существенно снижает выход продукта N-бензоилирования **8**, а менее основной пиридин не препятствует образованию и выпадению гидрохлорида исходного амидина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на приборе Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц), растворитель ДМСО- d_6 , в качестве внутренних стандартов использовали сигналы растворителя δ 2.50 (для ядер ^1H) и δ 39.7 м. д. (для ядер ^{13}C). КССВ в протонных спектрах измеряли в приближении первого порядка. Элементный анализ выполняли на СНН-анализаторе Hewlett-Packard HP-185В. Чистоту препаратов и степень протекания реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

3-Амино-7-нитро-4-пирролидинокарбонилизохинолин-1(2H)-он (3a). Смесь 0.3 г (1.5 ммоль) сложного эфира **2** [6], 0.31 г (2 ммоль) амидина **1a** [2] и 2 мл ДМФА перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч, смешивают с 35 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и высушивают при 130 °С. Получают 0.36 г (80%) изохинолина **3a**. Аналитически чистый образец

получают перекристаллизацией из этанола, т. разл. 335–344 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.83 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 3.15 (1H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 3.26 (1H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 3.53 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 6.47 (2H, с, NH_2); 7.24 (1H, д, $J = 9.0$, H-5); 8.20 (1H, д, д, $J = 2.3$ и $J = 9.0$, H-6); 8.72 (1H, д, $J = 2.3$, H-8); 11.24 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.0, 26.3 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 46.3, 47.7 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 92.8 (C-4); 118.0 (C-4a); 123.3 (C-5); 124.7 (C-6); 127.5 (C-8); 141.2, 143.2 (C-7,8a); 148.4 (C-3); 161.6 (C-1); 165.0 ($\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$). Найдено, %: С 55.64; Н 4.75; N 18.34. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.63; Н 4.67; N 18.53.

Этиловый эфир 3-амино-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-карбоновой кислоты (3b). Раствор 0.33 г (1.65 ммоль) сложного эфира **2** и 0.22 г (1.7 ммоль) амидина **1b** [2] в 3 мл ДМФА выдерживают 80 ч при комнатной температуре, выливают в 30 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, высушивают при 130 °С. Выход 0.38 г (83%), т. пл. 336–339 °С (с разл.). Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из ацетонитрила. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 4.32 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2); 7.68 (2H, с, NH_2); 8.26 (1H, д, д, $J = 2.2$ и $J = 9.2$, H-6); 8.55 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 8.72 (1H, д, $J = 2.2$, H-8); 11.37 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.6 (CH_3); 60.5 (CH_2); 83.4 (C-4); 119.2 (C-4a); 123.3 (C-5); 125.5 (C-6); 126.9 (C-8); 141.5, 143.5 (C-7,8a); 155.1 (C-3); 160.6 (C-1); 167.1 (CO_2Et). Найдено, %: С 51.66; Н 4.02; N 15.20. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 51.99; Н 4.00; N 15.16.

3-Амино-4-бензоил-7-нитроизохинолин-1(2H)-он (3c). Раствор 0.33 г (1.65 ммоль) сложного эфира **2** и 0.28 г (1.7 ммоль) амидина **1c** [7] в 3 мл ДМФА выдерживают 20 ч при комнатной температуре, затем нагревают при 55 °С в течение 20 ч. Выливают смесь в 25 мл воды, декантируют раствор с образовавшегося масла, которое кипятят с 15 мл ацетонитрила, охлаждают, кристаллы отфильтровывают и высушивают. Получают 0.26 г изохинолина **3c**. Из водного маточного раствора выпадают кристаллы, которые кипятят с 5 мл ацетонитрила, охлаждают, отфильтровывают еще 30 мг. Выход изохинолина **3c** составляет 0.29 г (57%), т. пл. 328–330 °С (с разл.). Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из ацетонитрила. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.84 (1H, д, $J = 8.7$, H-5); 7.39–7.62 (5H, м, C_6H_5); 7.70 (2H, с, NH_2); 7.89 (1H, д, $J = 8.7$, H-6); 8.70 (1H, с, H-8); 11.54 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 93.6 (C-4); 119.1 (C-4a); 123.4 (C-5); 125.5, 125.9 (C-6,8); 128.9 (*m*- C_6H_5); 129.1 (*o*- C_6H_5); 132.1 (*p*- C_6H_5); 141.2, 141.5 (*ipso*- C_6H_5 , C-7); 144.2 (C-8a); 154.0 (C-3); 161.0 (C-1); 193.5 (COC_6H_5). Найдено, %: С 62.15; Н 3.65; N 13.60. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 62.14; Н 3.58; N 13.59.

7-Амино-2-метил-8-пирролидинокарбонилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-5(6H)-он (5a). Раствор 0.34 г (1.7 ммоль) сложного эфира **4** [8] и 0.71 г (4.6 ммоль) амидина **1a** в 3 мл ДМФА выдерживают 60 ч при комнатной температуре. Отгоняют растворитель при пониженном давлении, остаток очищают на хроматографической колонке с 60 г силикагеля. Элюируют смесью хлороформ–метанол, постепенно увеличивая долю метанола от 1 до 10%. Выход 0.39 г (85%), т. пл. 340–345 °С (с разл.). Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из смеси ацетонитрил–метанол, 1:1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.70–2.00 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 2.51 (3H, с, CH_3); 3.10–3.60 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 6.55 (2H, с, NH_2); 8.89 (1H, с, H-4); 11.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4, 25.8 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 26.7 (CH_3); 45.9, 47.4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 91.3 (C-8); 108.9 (C-4a); 152.4 (C-7); 156.8 (C-4); 157.1 (C-8a); 161.1 (C-5); 164.5 ($\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 169.9 (C-2). Найдено, %: С 57.26; Н 5.60; N 25.64. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.53; N 25.63.

Этиловый эфир 7-амино-2-метил-5-оксо-5,6-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-карбоновой кислоты (5b). Раствор 0.34 г (1.7 ммоль) сложного эфира **4** и 0.6 г (4.6 ммоль) амидина **1b** в 3 мл ДМФА выдерживают 100 ч при комнатной температуре, охлаждают до –10 °С, выпавшие кристаллы отфильтровывают,

тщательно промывают водой, горячим ацетонитрилом, сушат. Выход 0.34 г (81%), т. пл. 300–302 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3); 4.24 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2); 7.65 (2H, с, NH_2); 8.93 (1H, с, H-4); 11.27 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.5 (OCH_2CH_3); 26.9 (CH_3); 59.9 (OCH_2CH_3); 84.5 (C-8); 109.7 (C-4a); 156.7 (C-7); 156.8 (C-4); 159.2 (C-8a); 161.0 (C-5); 167.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 169.9 (C-2). Найдено, %: С 53.11; Н 4.84; N 22.26. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 53.22; Н 4.87; N 22.57.

7-Амино-8-бензоил-2-метилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-5(6H)-он (5с) и 2-(бензоилметил)-7-метил-2,3-дигидропиримидо[4,5-*d*]пиримидин-4(1H)-он (6с). Раствор 0.3 г (1.5 ммоль) сложного эфира **4** и 0.6 г (3.7 ммоль) амида **1с** в 3 мл ДМФА выдерживают 60 сут при комнатной температуре. Отгоняют растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с 60 г силикагеля. Элюируют смесью хлороформ–метанол, постепенно увеличивая долю метанола от 0 до 7%. Первым выделяют сильно загрязненный пиримидо[4,5-*d*]пиримидин **6с** в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (1:1), выход после перекристаллизации из метанола составляет 20 мг (5%), т. пл. 318–322 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.61, 2.64 (3H, с, CH_3); 6.95 (1H, с, =CH); 7.4–7.9 (5H, м, C_6H_5); 8.95, 8.97 (1H, с, H-5); 11.3–12.8 (1H, с, NH); 13.65 (0.5H, с, NH); 14.17 (0.5H, с, NH). Найдено, %: С 63.89; Н 4.72; N 18.24. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.28; Н 4.32; N 18.99. Затем из колонки выделяют 0.27 г (64%) соединения **5с**, т. пл. 306–308 °С. Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из метанола. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.04 (3H, с, CH_3); 7.29–7.49 (5H, м, C_6H_5); 7.98 (2H, с, NH_2); 8.92 (1H, с, H-4); 11.37 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.7 (CH_3); 93.9 (C-8); 110.2 (C-4a); 128.2 (*m*- C_6H_5); 128.5 (*o*- C_6H_5); 130.9 (*p*- C_6H_5); 143.7 (*ipso*- C_6H_5); 157.2 (C-7); 157.3 (C-4); 159.97 (C-8a); 161.6 (C-5); 169.1 (C-2); 195.1 (COC_6H_5). Найдено, %: С 64.45; Н 4.35; N 19.93. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.28; Н 4.32; N 19.99.

2-(Бензоилметил)-6-нитро-2,3-дигидрохиназолин-4(1H)-она (9). К раствору 0.42 г (3 ммоль) бензоилацетамида **1с** в 30 мл ацетонитрила при перемешивании добавляют по каплям раствор 0.305 г (1.5 ммоль) хлорангидрида 5-нитро-2-фторбензойной кислоты **7** [9] в 10 мл хлористого метилена в течение 1 ч. Продолжают перемешивание еще в течение 3 ч и оставляют смесь на ночь при комнатной температуре. Отфильтровывают выпавшие кристаллы, кипятят их с 30 мл ацетонитрила, охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают гидрохлорид бензоилацетамида. Объединенные маточные растворы упаривают в вакууме, остаток дважды перекристаллизовывают из ацетонитрила. Получают 0.27 г (54%) *N*-(1-амино-3-оксо-3-фенилпропенил)-5-нитро-2-фторбензамида (**8**) в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (1 : 1), т. пл. 196–198 °С (с циклизацией). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.72, 5.82 (0.5H, 0.5H, с, =CH); 7.48–7.53 (3H, м, *m*- C_6H_5 , *p*- C_6H_5); 7.67–7.84 (3H, м, *o*- C_6H_5 , H-3); 8.25–8.73 (3.5H, м, NH, H-4,6); 10.45 (0.5H, с, NH); 11.12 (0.5H, с, NH); 15.29 (0.5H, с, NH). Найдено, %: С 58.31; Н 3.77; N 12.81. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.36; Н 3.67; N 12.76.

Нагревают 0.1 г (0.3 ммоль) амида **8** в течение 20 мин при 220 °С и еще 10 мин при 240 °С. Перекристаллизовывают продукт из ДМФА, кипятят с этанолом, отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Получают 85 мг (91%) соединения **9** в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (3:2), т. пл. 296–303 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.86, 5.99 (0.4H, 0.6H, с, =CH– COC_6H_5); 7.38 (0.4H, д, $J = 8.8$, H-8); 7.45–7.60, 7.70–7.90 (5.6H, м, C_6H_5 и H-8); 8.45 (1H, м, H-7); 8.61 (1H, с, H-5); 12.19 (1H, с, NH); 13.93 (0.4H, с, NH); 14.57 (0.6H, с, NH). Найдено, %: С 61.90; Н 3.55; N 13.49. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 62.14; Н 3.58; N 13.59.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 1036 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 888 (2004)].
2. С. Г. Рязанов, Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Вестник СПбГУ, Сер. 4, Физика, химия*, вып. 2, 138 (2005).
3. А. Г. Немазаний, Ю. М. Воловенко, Т. А. Силаева, М. Ю. Корнилов, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 378 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 307 (1991)].
4. А. Г. Немазаний, Ю. М. Воловенко, Т. А. Силаева, М. Ю. Корнилов, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 1104 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 886 (1991)].
5. T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1995, p. 311.
6. W. D. Chandler, J. J. Bergman, G. H. Haas, *Can. J. Chem.*, **49**, 583 (1971).
7. B. Roth, J. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 616 (1949).
8. E. Peters, H. J. Minnemeyer, A. W. Spears, H. J. Tieckelmann, *J. Org. Chem.*, **25**, 2137 (1960).
9. O. Scherer, H. Hahn, *Liebigs Ann. Chem.*, **677**, 83 (1964).

Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: pslob@mail.ru

Поступило 16.10.2007