

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ИНДЕНОАННЕЛИРОВАННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ

П. С. Романов, А. С. Чувашлев, Фам Тхи Хонг Зуен, А. Б. Перепонова, М. Ю. Крысин

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 17.03.10 г.

Аннотация. Взаимодействием 2-диметиламинометиленинданонов-1 с C,N-динуклеофильными и N,N-динуклеофильными реагентами получены инденоаннелированные пиразоло[1,5-а]пиримидины и пиридо[2,3-d]пиримидины.

Ключевые слова: 2-диметиламинометиленинданоны-1, пиразоло[1,5-а]пиримидины, пиридо[2,3-d]пиримидины, гетероциклизация.

Abstract. Indenannelated pyrazolo[1,5-a]pyrimidines and pyrido[2,3-d]pyrimidines were obtained by the reaction of dimethylaminomethyleneindandione-1 with C,N-dinucleophile agents.

Keywords: 2-dimethylaminomethyleneindandione-1, pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, pyrido[2,3-d]pyrimidines, heterocyclization.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее описаны возможности построения азагетероциклов на основе взаимодействия непредельных карбонильных соединений с бинуклеофильными реагентами, в частности показана возможность использования диметиламинометиленинданонов-1 в синтезе гетероциклов [1—3]. В настоящей работе исследована возможность получения 2-диметиламинометиленинданонов-1 и изучены их свойства в реакциях с некоторыми бинуклефилами.

С целью синтеза новых биологически важных структур в качестве исходных соединений нами были выбраны системы, заведомо содержащие фармакофорные группы (пиразольный, пиримидиновый, морфолиновый, пиперидиновый фрагменты).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

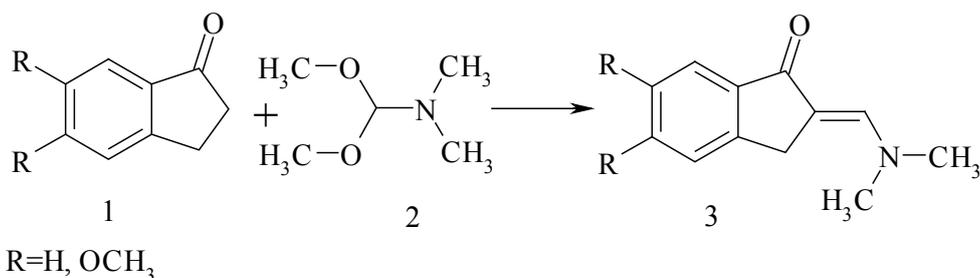
Исходные, не описанные ранее в литературе 2-диметиламинометиленинданоны **1** получены при взаимодействии инданонов **1** с диметилацеталем диметилформаида **2** в изопропиловом спирте.

Нами изучены реакции гетероциклизации енаминонов **3** с различными бинуклеофилами. Было обнаружено, что взаимодействие соединений **3** с аминопиризолами **4** в уксусной кислоте в течение 3—4 часов приводит к образованию инденоаннелированных пиразолопиримидинов **5** (схема 1).

Структура целевых 2-R-8,9-диR-6H-идено [2,1-e]пиразоло[1,5-а]пиримидинов **5.1—5.4** однозначно установлена на основании данных ЯМР ¹H — спектроскопии.

Образование инденопиразолопиримидинов **5.1—5.4** подтверждается наличием синглета СН протона пиримидинового цикла в области 8.5—8.6 м.д. Сигналы заместителей в пиразольном цикле находятся в областях 2.6 м.д. (с 3H-CH₃), 6.1 м.д. (с 1H-CH), 7.1—7.6 м.д. (с 5H-Ph). Отнесение сигналов области 3.3 м. д. с 2H и 7.6—8.0 м.д. м 4H (для **5.3,5.4** 6.7 м.д. 7.4 м.д с 1H) подтверждает наличие инденового фрагмента.

В литературе [2—3] приведено ограниченное количество взаимодействия диметиламинометиле-



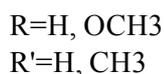
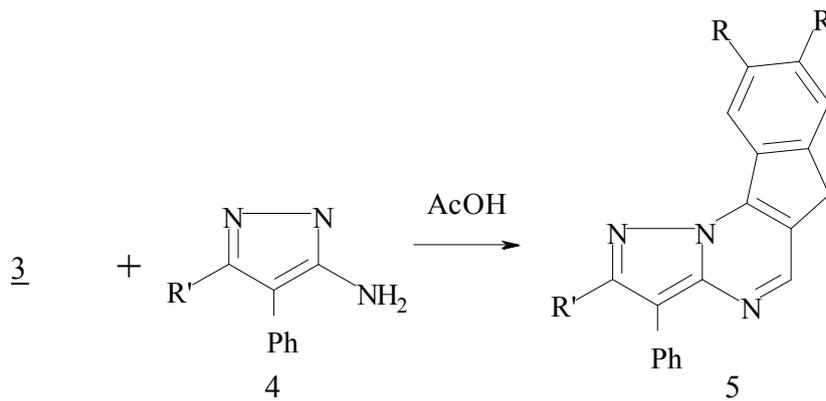


Схема 1

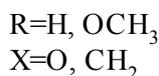
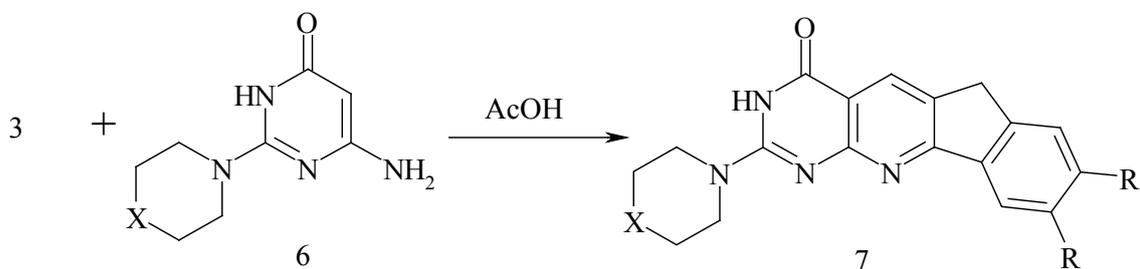


Схема 2

новах производных карбонильных соединений с C,N бинуклеофилами. С целью синтеза новых полифункциональных пиридо[2,3-d]пиримидинов исследовано взаимодействие 6-амино-4-оксопиримидинов **6**, содержащих разнообразные гидрированные азгетероциклы во втором положении пиридинового цикла (схема 2). Синтез проводили при нагревании реагентов в уксусной кислоте в течение 2 часов.

Можно предположить, что взаимодействие 2-диметиламинометиленинданов **3** с C,N-динуклеофилами протекает через последовательность реакций присоединения по реакции Михаэля активированной двойной связи в **3** к 5-му положению пиридинового цикла с последующим элиминированием диметиламина и внутримолекулярной циклоконденсации.

Образование инденопиридопиримидинов **7.1—7.4** подтверждается наличием синглета СН протона пиридинового цикла в области 8.5—8.6 м.д. Сигналы заместителей в пиридиновом цикле находятся в областях 2.4—3.8 м.д. Отнесение

сигналов области 3.3 м. д. с.2Н и 7.6—8.0 м.д. м 4Н подтверждает наличие инденового фрагмента.

Свойства и спектральные характеристики полученных соединений представлены в табл. 1, 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций, анализ реакционных смесей, определение индивидуальности и установление структуры полученных соединений осуществлялись методами ТСХ, ЯМР ¹Н-спектроскопии.

ТСХ проводилась на пластинках Merk UV-254, элюенты — индивидуальные органические растворители (хлороформ, этилацетат, изопропиловый спирт и др.) и их смеси в различных соотношениях, проявитель — УФ-лампа, пары иода.

Спектры ЯМР ¹Н сняты на приборах Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d₆ относительно ТМС.

2-R-8,9-диR-6H-идено[2,1-e]пиразоло[1,5-a]пиримидинов Смесь 0,002 моль 2-диметиламинометилениндана и 0,002 моль аминопиразола

Характеристики соединений 5.1—5.4, 7.1—7.4

№	R	R'/X	Брутто-формула	M, г/моль	T _{пл} , °C	Выход, %	Вычислено/Найдено		
							C	H	N
5.1	H	H	C ₁₉ H ₁₃ N ₃	283	165—167	79	<u>80.5</u> 80.3	<u>4.6</u> 4.5	<u>14.8</u> 14.9
5.2	H	CH ₃	C ₂₀ H ₁₅ N ₃	297	173—175	82	<u>80.8</u> 80.9	<u>5.1</u> 5.0	<u>14.1</u> 14.0
5.3	OCH ₃	H	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂	347	184—186	85	<u>73.5</u> 73.4	<u>5.0</u> 5.1	<u>12.2</u> 12.4
5.4	OCH ₃	CH ₃	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	361	198—200	76	<u>73.9</u> 73.8	<u>5.4</u> 5.4	<u>11.8</u> 11.9
7.1	H	O	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	320	<300	75	<u>67.5</u> 67.6	<u>5.0</u> 5.1	<u>17.5</u> 17.4
7.4	H	CH ₂	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	318	<300	80	<u>71.7</u> 71.6	<u>5.7</u> 5.6	<u>17.6</u> 17.5
7.3	OCH ₃	O	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄	380	<300	71	<u>63.1</u> 63.2	<u>5.3</u> 5.1	<u>14.7</u> 14.8
7.4	OCH ₃	CH ₂	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	378	<300	78	<u>66.6</u> 66.5	<u>5.9</u> 5.8	<u>14.8</u> 14.8

Таблица 2

Данные спектрального анализа соединений 5.1—5.4, 7.1—7.4

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д
5.1	3.8 с (2H, C ₆ -индан); 6.1 с (1H, C ₂ пиразол); 7.0—7.55 м (5H, Ph); 7.7—7.9 м (4H, Ar); 8.6 с (1H, C ₅ -пиримид)
5.2	2.6 с (3H, CH ₃); 3.9 с (2H, C ₆ -индан); 6.15 с (1H, C ₂ пиразол); 7.1—7.55 м (5H, Ph); 7.6—8.0 м (4H, Ar); 8.6 с (1H, C ₅ -пиримид)
5.3	3.8 с (3H, OCH ₃); 3.85 с (3H, OCH ₃); 3.9 с (2H, C ₆ -индан); 6.1 с (1H, C ₂ пиразол); 6.7 с (1H, C ₇ -индан); 7.4 с (1H, C ₁₀ -индан); 7.0—7.55 м (5H, Ph); 8.6 с (1H, C ₅ -пиримид)
5.4	2.6 с (3H, CH ₃); 3.8 с (3H, OCH ₃); 3.85 с (3H, OCH ₃); 3.9 с (2H, C ₆ -индан); 6.7 с (1H, C ₇ -индан); 7.4 с (1H, C ₁₀ -индан); 7.0—7.55 м (5H, Ph); 8.6 с (1H, C ₅ -пиримид)
7.1	3.6—3.7 м (8H, морфолин); 3.9 с (2H, C ₆ -индан); 7.7 с (1H, C ₅ -пиримид); 7.7—7.9 м (4H, индан); 11.1 с (1H, N ₃ пириримид)
7.2	2.6—3.7 м (10H, пиперидин); 3.95 с (2H, C ₆ -индан); 7.55 с (1H, C ₅ -пиримид); 7.7—8.1 м (4H, индан); 11.2 с (1H, N ₃ пириримид)
7.3	3.9 с (3H, OCH ₃); 3.85 с (3H, OCH ₃); 3.65—3.75 м (8H, морфолин); 3.95 с (2H, C ₆ -индан); 6.7 с (1H, C ₇ -индан); 7.4 с (1H, C ₁₀ -индан); 7.6 с (1H, C ₅ -пиримид); 11.2 с (1H, N ₃ пириримид)
7.4	3.9 с (3H, OCH ₃); 3.85 с (3H, OCH ₃); 2.4—3.8 м (10H, пиперидин); 3.95 с (2H, C ₆ -индан); 6.7 с (1H, C ₇ -индан); 7.4 с (1H, C ₁₀ -индан); 7.6 с (1H, C ₅ -пиримид); 11.1 с (1H, N ₃ пириримид)

кипятили в 5 мл уксусной кислоты в течение 3—4 часов. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Соединения 5.1—5.4 представляют собой слабо окрашенные кристаллические вещества, плохо растворимые в спиртах, хорошо растворимые в диметилформамиде.

Соединения 7.1—7.4 получены по аналогичной методике.

Романов Павел Сергеевич — аспирант кафедры органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

Чувашилев Алексей Сергеевич — аспирант кафедры органической химии, Воронежский государственный Университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

Перепонова Анна Борисовна — студент кафедры органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

Фам Тхи Хонг Зуен — студент кафедры органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

Крысин Михаил Юрьевич — профессор кафедры органической химии, Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Граник В. Г.* Ацетали амидов и лактамов (монография) / В. Г. Граник. — М.: Вузовская книга, 2008. — 584 с.
2. 5-Desazapteridine, synthesis and NMR-spektroskopie / E. Stark, [et al] // *Tetrahedron*. — 1973. — V. 29. — № 14. — P. 2209—2217.
3. Condensation of 2,4-Diamino-6(1H)-pyrimidinone with 2(Aminomethylen)cyclopentanone / E. Taylor [et al] // *J. Org. Chem.* — 1984. — V.49. — № 17. — P. 3226—3227.

Romanov Pavel S. — PhD student, organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

Tchuvashlev Alexey S. — PhD student, organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

Pereponova Anna B. — student, organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208433

Fam Tkhi Khong Zuen — student, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

Krysin Mikhail Yu. — Dr. Sci., professor, organic chemistry department, Voronezh State University; tel.: (4732) 208433