

## ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

ПОЛУЧЕНИЕ 1-(2-ПИРИДИЛ)-3-ЦИАНОИЗОХИНОЛИНОВ  
С ПРИМЕНЕНИЕМ АРИНОВЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ

**Ключевые слова:** ариновые интермедиаты, пиридо[1,2-*a*]индолы, 3-цианоизохинолины, 5-циано-1,2,4-триазины, аза-реакция Дильса–Альдера.

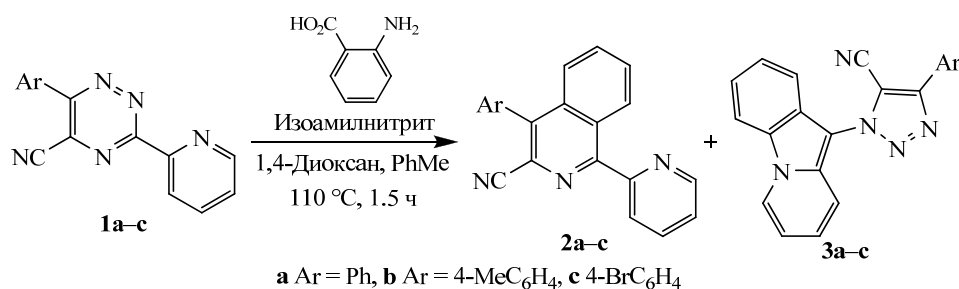
Составляя основу ряда природных соединений, в частности некоторых алкалоидов [1], изохинолины сами обладают биологической активностью [2] и являются важными компонентами природных и синтетических лекарственных веществ. Кроме того, 1-(2-пиридил)изохинолины представляют интерес в качестве лигандов для катионов переходных металлов [3]. Введение цианогруппы в положение 3 изохинолинового цикла таких соединений открывает широкие возможности для получения их самых разнообразных производных за счёт последующей функционализации. К сожалению, в настоящее время эффективных методов синтеза 3-цианоизохинолинов не существует. Так, прямое цианирование изохинолин-*N*-оксидов проходит исключительно по положению 1, а единичные случаи прямого 3-цианирования изохинолинов отмечены низкими выходами [4] либо требуют особых условий реакции [5]. Кроме этого, 3-цианоизохинолины могут быть получены при различных вариантах гетероциклизации [6, 7] и при разложении 2,3-замещённого диазидонафталина – в этом случае 3-цианоизохинолин образуется в смеси с побочными продуктами [8]. Наконец, 3-цианогруппа в изохинолин может быть введена путём химической конверсии других функциональных групп, например замещением атома хлора [9].

В данном сообщении мы предлагаем удобный метод синтеза 1-(2-пиридил)-3-цианоизохинолинов на основе доступных 3-(2-пиридил)-5-циано-1,2,4-триазинов **1a–c** [10] с применением известной эффективной методологии получения различных пиридинов из 1,2,4-триазиновых аналогов [11]. Известно, что взаимодействие 1,2,4-триазинов с енаминами с последующим окислением [12] или генерированными *in situ* аринами [13] позволяет эффективно получать замещённые изохинолины, причём в случае применения аринов – минуя стадию ароматизации [14]. Арилзамещённые по положениям 5 и/или 6 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазины, как нами было показано ранее [15], реагируют с 1,2-дегидробензолом с образованием 10-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолов. Однако 3-(2-пиридил)-5-циано-1,2,4-триазины никогда ранее не использовались в качестве исходных субстратов в данных реакциях.

Нами установлено, что, в отличие от 5,6-арилзамещённых 1,2,4-триазинов, реакция 5-цианотриазинов **1a–c** с 1,2-дегидробензолом, генерированным *in situ* из изоамилнитрита и антраниловой кислоты, в основном приводит к 1-(2-пиридил)-3-цианоизохинолинам **2a–c** со средними выходами, а 10-(4-арил-

5-циано-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолы **3a–c** образуются лишь в следовых количествах (< 5% по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ).

Соединение **3b** удалось выделить и охарактеризовать, продукты **3a,c** фиксировались на основании данных масс-спектрометрии. Структура 3-циано-изохинолинов **2a–c** доказана данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Все спектральные характеристики соединения **3b** показывают значительное сходство с таковыми для ранее описанных нами пиридо[1,2-*a*]индолов, не содержащих цианогруппы [15].



Таким образом, предложен новый удобный метод синтеза 1-(2-пиридил)-3-цианоизохинолинов на основе доступных 5-циано-1,2,4-триазинов. Установлено, что побочные 10-(4-арил-5-циано-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пиридо[1,2-*a*]индолы при этом образуются с минорными выходами.

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Alpha, приставка НПВО (ZnSe). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl<sub>3</sub> (если не указано иначе), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре MicroTOF-Q II, Bruker Daltonics, ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе PE 2400 II, Perkin Elmer. Температуры плавления определены на приборе Voetius.

6-Арил-3-(2-пиридил)-5-циано-1,2,4-триазины **1a–c** получены по описанному методу [10].

**6-(4-Бромфенил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрил (1c).** Выход 85%, жёлтые кристаллы, т. пл. 172–174 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.55–7.59 (1H, м, H-5 Py); 7.78–7.83 (2H, м, H Ar); 8.00 (1H, т. д.,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 2.0$ , H-4 Py); 8.04–8.09 (2H, м, H Ar); 8.71 (1H, д. д.,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 0.8$ , H-3 Py); 8.96 (1H, д. д.,  $^3J = 4.8$ ,  $^4J = 2.0$ , H-6 Py). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 338 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 53.11; H 2.21; N 20.52. C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 53.28; H 2.38; N 20.71.

**Взаимодействие 5-циано-1,2,4-триазинов 1a–c с 1,2-дегидробензолом** (общая методика). В 130 мл сухого толуола суспендируют 3 ммоль соответствующего триазина **1a–c**, добавляют 130 мл (12 ммоль) изоамилнитрита. Полученную смесь перемешивают при кипячении в атмосфере аргона с добавлением по каплям раствора 1.64 г (12 ммоль) антрахиноновой кислоты в 15 мл сухого 1,4-диоксана в течение 30 мин, после чего смесь перемешивают при кипячении ещё в течение 1 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь промывают водным раствором NaOH (3 М, 3 × 75 мл), органический слой сушат безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворители отгоняют при пониженном давлении. Продукты выделяют колоночной хроматографией (силикагель, элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–AcOEt, 7:5). Аналитические образцы продуктов получают перекристаллизацией из MeCN.

**1-(2-Пиридил)-4-фенилизохинолин-3-карбонитрил (2a).** Выход 0.33 г (36%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 171–173 °С. *R*<sub>f</sub> 0.6. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2227 (CN). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.53–7.60 (3H, м, H Ph); 7.62–7.69 (3H, м, H Ph, H-5 Py); 7.72–7.76 (1H, м, H-8); 7.82–7.87 (2H, м, H-6,7); 8.06 (1H, т. д.,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 2.0$ , H-4 Py); 8.12 (1H, д. д.,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 0.8$ , H-3 Py); 8.80 (1H, д. д.,  $^3J = 4.8$ ,

$^4J = 2.0$ , H-6 Py); 8.90–8.94 (1H, м, H-5). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 308  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 81.92; Н 4.08; N 13.36.  $C_{21}H_{13}N_3$ . Вычислено, %: С 82.07; Н 4.26; N 13.67.

**1-(2-Пиридил)-4-(4-голил)изохинолин-3-карбонитрил (2b).** Выход 0.30 г (31%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 196–198 °С.  $R_f$  0.6. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2224 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.50 (3H, с,  $CH_3$ ); 7.41–7.43 (4H, м, H Ar); 7.45–7.49 (1H, м, H-5 Py); 7.71–7.79 (2H, м, H-6,7); 7.81–7.85 (1H, м, H-8); 7.97 (1H, т. д.,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 2.0$ , H-4 Py); 8.13 (1H, д. д.,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 0.8$ , H-3 Py); 8.80–8.86 (2H, м, H-5, H-6 Py). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.4; 117.8; 123.9; 125.4; 125.6; 126.6; 127.5; 128.5; 129.6; 130.0; 130.1; 130.7; 131.3; 136.0; 137.3; 139.4; 140.6; 148.6; 157.0; 158.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 322  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 82.05; Н 4.54; N 12.93.  $C_{22}H_{15}N_3$ . Вычислено, %: С 82.22; Н 4.70; N 13.07.

**4-(4-Бромфенил)-1-(2-пиридил)изохинолин-3-карбонитрил (2c).** Выход 0.45 г (39%), светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 213–215 °С.  $R_f$  0.65. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2224 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.39–7.43 (2H, м, H Ar); 7.46–7.50 (1H, м, H-5 Py); 7.72–7.81 (5H, м, H Ar, H-6,7,8); 7.97 (1H, т. д.,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 2.0$ , H-4 Py); 8.14 (1H, д. д.,  $^3J = 7.8$ ,  $^4J = 0.8$ , H-3 Py); 8.82 (1H, д. д.,  $^3J = 4.8$ ,  $^4J = 2.0$ , H-6 Py); 8.84–8.88 (1H, м, H-5). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 386  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 65.11; Н 2.97; N 10.56.  $C_{21}H_{12}BrN_3$ . Вычислено, %: С 65.30; Н 3.13; N 10.88.

**(1-Пиридо[1,2-а]индол-10-ил)-4-(4-голил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбонитрил (3b).** Выход 0.03 г (3%), бесцветные кристаллы, т. пл. 196–198 °С.  $R_f$  0.8. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2232 (CN). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.46 (3H, с,  $CH_3$ ); 6.77 (1H, т. д.,  $^3J = 7.0$ ,  $^4J = 1.0$ , H HetAr); 7.19–7.23 (1H, м, H HetAr); 7.35–7.39 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.42–7.46 (1H, м, H HetAr); 7.48–7.56 (2H, м, H HetAr); 7.75 (1H, д.,  $^3J = 8.3$ , H HetAr); 8.00 (1H, д.,  $^3J = 8.3$ , H HetAr); 8.09–8.13 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.48 (1H, д.,  $^3J = 7.0$ , H HetAr). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.5; 110.0; 110.3; 110.7; 115.9; 117.2; 117.4; 121.7; 123.7; 124.4; 125.1 (2C); 125.9; 126.6; 128.1; 130.0; 131.9; 140.6; 146.3; 151.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 350  $[M+H]^+$  (100). Найдено, %: С 75.48; Н 4.22; N 19.83.  $C_{22}H_{15}N_5$ . Вычислено, %: С 75.63; Н 4.33; N 20.04.

*Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (ГК 8430), Совета по грантам Президента РФ (грант МК-1511.2013.3), а также программы 211 Правительства РФ (соглашение № 02.А03.21.0006).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. U. Pässler, H.-J. Knölker, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, H.-J. Knölker (Ed.), Elsevier, Amsterdam, 2011, vol. 70, p. 79.
2. P. Zajdel, K. Marciniak, A. Maślankiewicz, G. Satała, B. Duszyńska, A. J. Bojarski, A. Partyka, M. Jastrzębska-Więsek, D. Wróbel, A. Wesolowska, M. Pawłowski, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 1545 (2012).
3. K.-B. Huang, Z.-F. Chen, Y.-C. Liu, M. Wang, J.-H. Wei, X.-L. Xie, J.-L. Zhang, K. Hu, H. Liang, *Eur. J. Med. Chem.*, **70**, 640 (2013).
4. W. R. Bowman, I. T. Bruce, G. W. Kirby, *J. Chem. Soc. D*, 1075 (1969).
5. Y. Numao, O. Yonemitsu, *Heterocycles*, **12**, 21 (1979).
6. B. W. Trotter, K. K. Nanda, N. R. Kett, C. P. Regan, J. J. Lynch, G. L. Stump, L. Kiss, J. Wang, R. H. Spencer, S. A. Kane, R. B. White, R. Zhang, K. D. Anderson, N. J. Liverton, C. J. McIntyre, D. C. Beshore, G. D. Hartman, C. J. Dinsmore, *J. Med. Chem.*, **49**, 6954 (2006).
7. M. A. Ameur Meziane, S. Royer, J. P. Bazureau, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1017 (2001).
8. D. S. Pearce, M.-S. Lee, H. W. Moore, *J. Org. Chem.*, **39**, 1362 (1974).
9. G.-D. Zhu, J. Gong, A. Claiborne, K. W. Woods, V. B. Gandhi, S. Thomas, Y. Luo, X. Liu, Y. Shi, R. Guan, S. R. Magnone, V. L. Klinghofer, E. F. Johnson, J. Bouska, A. Shoemaker, A. Oleksijew, V. S. Stoll, R. De Jong, T. Oltersdorf, Q. Li, S. H. Rosenberg, V. L. Giranda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 3150 (2006).

10. V. N. Kozhevnikov, D. N. Kozhevnikov, T. V. Nikitina, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, M. Zabel, B. König, *J. Org. Chem.*, **68**, 2882 (2003).
11. G. R. Pabst, O. C. Pfüller, J. Sauer, *Tetrahedron*, **55**, 8045 (1999).
12. D. S. Korpchuk, I. S. Kovalev, A. F. Khasanov, G. V. Zyryanov, P. A. Slepukhin, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.*, **23**, 142 (2013).
13. И. С. Ковалев, Д. С. Копчук, Г. В. Зырянов, П. А. Слепухин, В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *XTC*, 576 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 536 (2012).]
14. A. M. d'A. Rocha Gonsalves, T. M. V. D. Pinho e Melo, T. L. Gilchrist, *Tetrahedron*, **48**, 6821 (1992).
15. I. L. Nikonov, D. S. Korpchuk, I. S. Kovalev, G. V. Zyryanov, A. F. Khasanov, P. A. Slepukhin, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 6427 (2013).

**Д. С. Копчук<sup>1,2</sup>, И. Л. Никонов<sup>1</sup>, Г. В. Зырянов<sup>1,2\*</sup>,  
И. С. Ковалев<sup>1</sup>, В. Л. Русинов<sup>1,2</sup>, О. Н. Чупахин<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет,  
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия  
e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступило 4.04.2014

<sup>2</sup> Институт органического синтеза  
им. И. Я. Постовского УрО РАН,  
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20,  
Екатеринбург 620219, Россия  
e-mail: chupakhin@ios.uran.ru