

Л. М. Потиха*, Р. М. Гуцул, В. А. Ковтуненко, А. А. Толмачев

3-(ГЕТАРИЛАМИНО)- И 3-[(ГЕТАРИЛМЕТИЛ)АМИНО]- ИЗОХИНОЛИН-1(2Н)-ОНЫ

Взаимодействие 2-(цианометил)бензойной кислоты с аминами RNH_2 ($R = Ar, Het, CH_2Ar, CH_2Het$) приводит к образованию соответствующих 3-NHR-изохинолин-1(2Н)-онов. При $R = CH_2Ar$ и CH_2Het протекает побочный процесс гидролиза гидролитически неустойчивых промежуточных производных 2-(2-амино-2-имино-этил)бензойной кислоты, ведущий к 2-R-изохинолин-1,3(2Н,4Н)-дионам.

Ключевые слова: амидины, 3-аминоизокарбостирил, 2-[арил(гетарил)метил]-изохинолин-1,3(2Н,4Н)-дионы, 3-гетариламиноизохинолин-1(2Н)-оны, 3-(гетарилметил)аминоизохинолин-1(2Н)-оны, гомоталимид, 2-(цианометил)бензойная кислота.

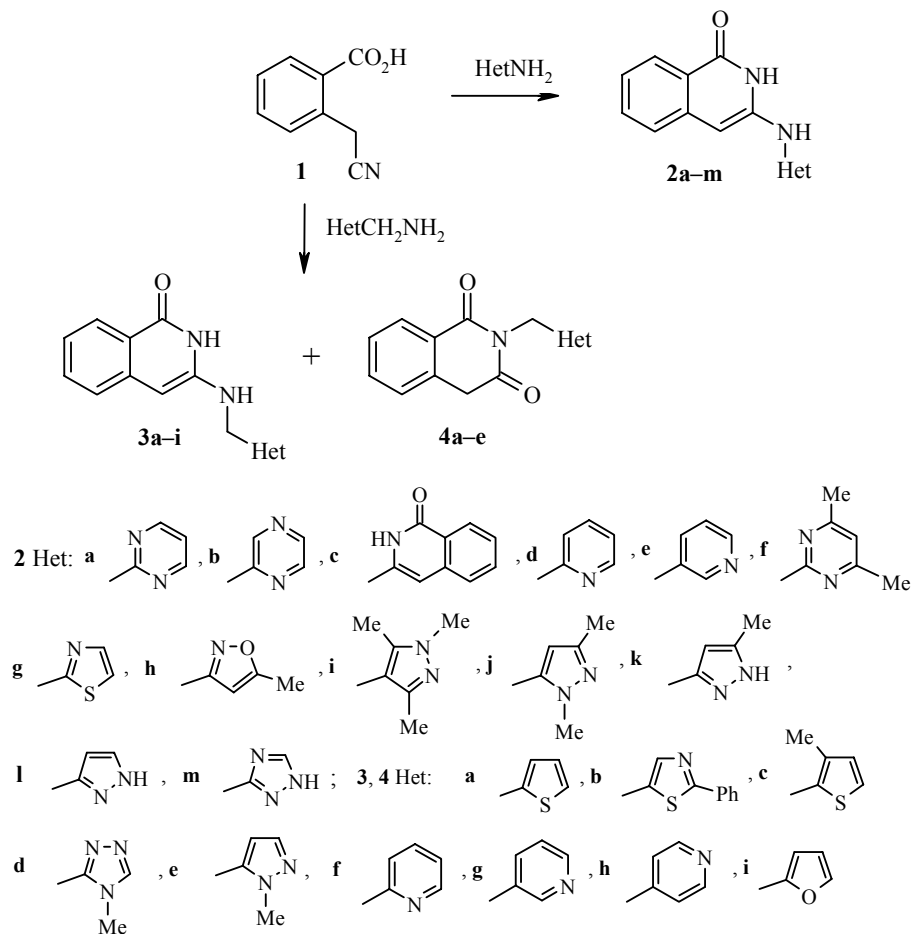
Интерес к исследованиям в области химии производных 3-аминоизохинолин-1(2Н)-она (3-аминоизокарбостирила) возрос в последние годы в связи с обнаружением среди них веществ с ценными биологическими свойствами [1–4]. Введение в молекулу ещё одного гетероциклического фрагмента может значительно расширить спектр биологического действия соединений этого ряда. Удобный метод синтеза неконденсированных 3-аминоизокарбостиролов, основанный на взаимодействии 2-(цианометил)бензойной кислоты (**1**) с аминами, применялся ранее для получения 3-бензиламино- [5], диалкиламино- [6] и ариламинопроводных изокарбостирила [6–8]. В настоящей работе этот подход распространен нами на гетарил- и (гетарилметил)амины.

Найдено, что длительное (3–8 ч) нагревание смесей 2-(цианометил)бензойной кислоты (**1**) с гетариламинами в высококипящих растворителях (1,2-дихлорбензол; ДМФА–1,2-дихлорбензол, 1 : 1; ДМФА) приводит к образованию 3-(гетариламино)изохинолин-1(2Н)-онов **2a–m** (схема 1). Выход продукта реакции зависит от растворителя, выбор которого определяется растворимостью в нём исходного амина. Наиболее высокие выходы соединений **2** (50–70%) достигнуты при использовании хлорбензола. Влияние гетарильного заместителя на результат реакции проявляется в меньшей степени, однако наблюдается тенденция к увеличению выходов продуктов типа **2** с увеличением основности амина. Например, выходы 3-пиридиламинопроизводных **2d,e** составили 63–68%, а диазинаминопроизводных **2a,b,f** – 35–51%. Строение 3-аминоизокарбостиролов **2a–m** подтверждено данными их ИК спектров и спектров ЯМР 1H (табл. 1, 2)

Характерная особенность спектров ЯМР 1H соединений **2** –

присутствие трёх синглетных сигналов протонов Н(2), Н(4) и группы 3-NH (табл. 2). Наиболее чувствительным к природе гетарильного заместителя является последний сигнал, который наблюдается в широком диапазоне (6.7–11.5 м. д.). С увеличением акцепторных свойств заместителя Het он смещается в слабое поле. Такое же влияние, но в меньшей степени, заместитель Het оказывает и на сигналы протонов Н(2) (10.5–13.0 м. д.) и Н(4) (5.2–6.4 м. д.).

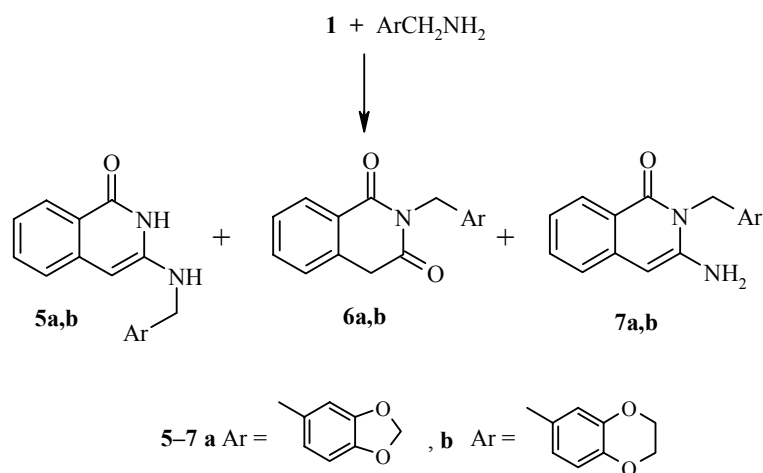
Схема 1



Взаимодействие кислоты **1** с (гетарилметил)аминами в тех же условиях (1,2-дихлорбензол; ДМФА–1,2-дихлорбензол, 1:3) протекает более сложно. Так, из аминотетилпроизводных тиофена, 1,3-тиазола, пиразола и 1,3,4-триазола во всех случаях образуется смесь двух продуктов реакции в почти равных количествах (~1.15:1.00). Первый, основной компонент – 3-[(гетарилметил)амино]изохинолин-1(2H)-он **3a–e**, а второй – 2-(гетарилметил)-изохинолин-1,3(2H,4H)-дион **4a–e** (схема 1). При использовании (пиридилметил)аминов и (2-фурилметил)амин с хорошими выходами (53–69%) получены только продукты **3f–i**. Все указанные соединения **3** и **4** были выделены из смесей в чистом виде путём перекристаллизации, за исключением гомофталимида **4e**, образование которого было зафик-

сировано с помощью ЯМР ^1H и хромато-масс-спектрометрии (m/z 256 $[\text{M}+1]^+$ (100%)). Спектральные свойства 3-NHNet- и 3-NHCH₂Net-замещённых изохинолинонов **2** и **3** в основном подобны (табл. 1, 2). Отличие спектров ЯМР ^1H соединений **3** состоит в том, что протон группы 3-NH резонирует в более сильном поле (5.4–6.3 м. д.) по сравнению с аналогичным протоном соединений **2** (6.7–11.4 м. д.) и образует с протонами метиленовой группы CH₂ A₂X-спиновую систему с КССВ 5.5–6.0 Гц. Природа заместителя Net не оказывает существенного влияния на положение сигналов протонов Н(2) (10.5–10.8 м. д.) и Н(4) (5.3–5.6 м. д.). В спектрах ЯМР ^1H производных гомофталимида **4a–e** (табл. 2) имеются два синглетных сигнала протонов метиленовых групп NCH₂ (5.1–5.2 м. д.) и C(4)H₂ (4.2 м. д.), а в ИК спектрах – две полосы валентных колебаний карбонильных групп (1709–1723 и 1664–1667 см⁻¹). В ИК спектрах соединений **2** и **3** наблюдается одна полоса $\nu_{\text{C=O}}$ в области 1650–1675 см⁻¹ и, кроме того, в них присутствуют полосы ν_{NH} (3165–3406 см⁻¹), которых нет в спектрах гомофталимидов **4**.

Схема 2



Таким образом, результаты взаимодействия кислоты **1** с (гетарилметил)аминами (схема 1) зависят от природы Net. Известно, что ариламины, как и изученные нами гетариламины, образуют с кислотой **1** исключительно производные 3-(ариламино)изокарбостирила типа **2** [5–8]. Из (арилметил)аминов известно применение в подобной реакции только бензиламина: в этом случае с выходом 70% был получен 3-бензиламиноизокарбостирил типа **3** [5]. Поэтому представляли интерес результаты взаимодействия кислоты **1** также с другими (арилметил)аминами. В качестве последних нами были изучены (1,3-бензодиоксол-5-илметил)-амин и (2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил)амин. В обоих случаях получается смесь трёх продуктов (схема 2). Основные компоненты смесей – соответствующие 3-(арилметиламино)изохинолин-1(2H)-оны **5a,b** (42–47 %) и 2-(арилметил)изохинолин-1,3(2H,4H)-дионы **6a,b** (32–34%), состав и

Т а б л и ц а 1

ИК спектры соединений 2–7

Соединение	ν, cm^{-1}
2a	3171 (NH), 3047, 1667 (C=O), 1645, 1583, 1443, 1407, 783
2b	3220 (NH), 3126 (NH), 1673 (C=O), 1633, 1614, 1552, 1505, 1340, 1147, 1007, 800, 716
2c	3216 (NH), 3053, 1653 (C=O), 1608, 1552, 1348, 1150, 1010, 783, 755, 680
2d	3200 (NH), 3109 (NH), 3053, 1661 (C=O), 1608, 1580, 1547, 1488, 1438, 1334, 1147, 766
2e	3250 (NH), 3165 (NH), 2997, 1653 (C=O), 1642, 1606, 1583, 1550, 1421, 1284, 803, 750
2f	3227 (NH), 3160 (NH), 3059, 1650 (C=O), 1614, 1550, 1494, 1435, 1365, 1343, 1155, 819, 783
2g	3232 (NH), 3130 (NH), 2980, 1659 (C=O), 1614, 1519, 1471, 1345, 1172, 1152, 1127, 803, 691
2h	3243 (NH), 3145 (NH), 3070, 1664 (C=O), 1620, 1522, 789, 708
2i	3333 (NH), 3305 (NH), 2840, 1661 (C=O), 1633, 1552, 1477, 1426, 1323, 1150, 792
2j	3378 (NH), 3064, 1667 (C=O), 1647, 1566, 1555, 1474, 1424, 1261, 1010, 814, 750
2k	3221 (NH), 1656 (C=O), 1614, 1555, 1510, 1180, 1147, 1015, 828, 769
2l	3300 (NH), 3244 (NH), 3171 (NH), 3092, 1662 (C=O), 1606, 1544, 1508, 1477, 1351, 1178, 1138, 1015, 817, 763
2m	3220 (NH), 3194 (NH), 3120 (NH), 2897, 1666 (C=O), 1607, 1553, 1501, 1470, 1347, 1288, 1148, 971, 777, 743, 706
3a	3274 (NH), 3222 (NH), 3097, 1658 (C=O), 1635, 1607, 1564, 792, 775, 709
3b	3344 (NH), 3109, 1673 (C=O), 1642, 1580, 1519, 1152, 1004, 761, 685
3c	3354 (NH), 3177 (NH), 3057, 1661 (C=O), 1650, 1635, 1610, 1590, 1555, 1475, 1421, 1316, 1190, 1151, 775
3d	3250 (NH), 3210 (NH), 3036, 1659 (C=O), 1639, 1606, 1586, 1541, 1480, 1435, 1323, 1220, 1186, 1152, 764
3e	3356 (NH), 3187, 1670 (C=O), 1634, 1608, 1569, 1485, 1354, 1326, 1200, 1155, 783
3f	3328 (NH), 3064, 1670 (C=O), 1639, 1611, 1592, 1555, 1424, 1189, 772
3g	3406 (NH), 2846, 1675 (C=O), 1634, 1606, 1555, 1491, 1427, 774, 713
3h	3395 (NH), 3277 (NH), 3170, 3008, 1659 (C=O), 1631, 1608, 1555, 1482, 1424, 775
3i	3395 (NH), 3053, 1681 (C=O), 1664, 1631, 1295, 778, 741
4a	2930, 1709 (C=O), 1664 (C=O), 1462, 1427, 1382, 1337, 1323, 1253, 1214, 1130, 741, 721
4b	3098, 2891, 1712 (C=O), 1667 (C=O), 1463, 1382, 1362, 1343, 1253, 1228, 1161, 1004, 971, 769, 741, 694
4c	3098, 1712 (C=O), 1667 (C=O), 1463, 1373, 1329, 1248, 1228, 741
4d	3131, 1723 (C=O), 1664 (C=O), 1415, 1385, 1351, 1329, 1236, 1172, 979, 850, 789, 744
5a	3378 (NH), 3350 (NH), 1667 (C=O), 1645, 1502, 1435, 1250 (C–O), 1189, 1035, 929, 780
5b	3328 (NH), 3216 (NH), 1659 (C=O), 1631, 1508, 1309, 1287 (C–O), 1069, 775
6a	2913, 1714 (C=O), 1667 (C=O), 1491, 1443, 1385, 1365, 1343, 1253 (C–O), 1029, 970, 750
6b	2974, 1709 (C=O), 1659 (C=O), 1588, 1510, 1379, 1331, 1309, 1289 (C–O), 1071, 962, 750
7b	3412 (NH ₂), 3333 (NH ₂), 2930, 1659 (C=O), 1625, 1575, 1510, 1315, 1071 (C–O), 803

строение которых хорошо согласуются со спектральными характеристиками и результатами элементного анализа. В небольших количествах (до 11%) в указанных смесях присутствуют также 3-амино-2-

(арилметил)изохинолин-1(2H)-оны **7a,b**. Ранее при взаимодействии кислоты **1** с аминами образование производных типа **7** отмечено не было. Соединение **7b** удалось выделить из смеси продуктов перекристаллизацией. Его состав и строение подтверждают результаты элементного анализа, а также данные ИК спектра и спектра ЯМР ^1H . В ИК спектре присутствуют две полосы поглощения первичной аминогруппы при 3412 и 3333 cm^{-1} . К этой группе в спектре ЯМР ^1H отнесен синглетный сигнал обменивающихся с D_2O протонов при 5.91 м. д. Уширение сигнала метиленовой группы $\text{N}(2)\text{CH}_2$, очевидно, является следствием пространственных затруднений вращения вокруг простых связей $\text{N}(2)-\text{C}$ и $\text{C}-\text{C}(6')$ в молекуле **7b**. Присутствие соединения **7a** в качестве третьего продукта реакции (1,3-бензодиазоксол-5-илметил)амин с кислотой **1** предложено нами на основании данных ТСХ и хромато-масс-спектрометрии реакционной смеси.

Так, в одинаковых условиях (система бензол–EtOH, 9:1) относительная хроматографическая подвижность компонентов смесей **5a**, **6a**, **7a** и **5b**, **6b**, **7b** подобна: значения R_f соединений **5a** и **6a** (0.71 и 0.70 соответственно), а также соединений **5b** и **6b** (0.91 и 0.90) различаются незначительно, а в случае соединений **7a** и **7b** они заметно меньше (0.58 и 0.69). При хромато-масс-спектрометрическом анализе смеси продуктов, полученной из (1,3-бензодиазоксол-5-илметил)амин и кислоты **1**, зафиксированы три фракции: первая с m/z 296 $[\text{M} + 1]^+$, соответствующая продукту **6a** (35% в смеси), вторая с m/z 295 $[\text{M} + 1]^+$ (51% в смеси) – продукту **5a** и третья с m/z 295 $[\text{M} + 1]^+$ (10% в смеси) – предполагаемому продукту **7a**.

Образование 2-замещенных гомофталимидов **4**, **6** из кислоты **1** и (гетарилметил)-, а также (арилметил)аминов (схемы 1, 2) является, вероятно, следствием гидролиза с участием воды, выделяющейся при образовании соединений **3**, **5**. Так, при осуществлении реакций кислоты **1** с (1-метил-1H-пиразол-5-илметил)амином и (2-фурилметил)амином в условиях, обеспечивающих удаление воды из реакционной среды, выходы продуктов **3e** и **3i** заметно возросли (с 49 до 72% и с 67 до 78% соответственно).

Известные на сегодня методы получения производных гомофталимида основаны на реакции гомофталевой кислоты (**8**) или ее ангидрида с аминами [9, 10]. Имеется лишь одно упоминание [11] о получении производного 2-алкилгомофталимида из цианокислоты **1**, но при проведении её в растворе серной кислоты, т. е. в условиях, способствующих гидролизу цианогруппы. Устойчивость кислоты **1** к гидролизу в нейтральной среде (при нагревании в смесях 1,2-дихлорбензол– H_2O или ДМФА– H_2O) и зависимость выхода производных гомофталимида от природы амина свидетельствуют о том, что соединения типа **4**, **6** образуются не из кислоты **8** (по пути I), а из продукта взаимодействия кислоты **1** с амином (по пути II), как это показано на схеме 3, суммирующей полученные нами и литературные данные о взаимодействии кислоты **1** с различными аминами (на схеме указаны шифры соединений, синтезированных в данной работе).

Спектры ЯМР ^1H соединений 2-7

Соединение	δ , м. д. (J , Гц)						
	N(2)H (1H, c)	3-NH (1H)	AgH	H-4 (1H, c)	NCH ₂ (2H)	Другие сигналы	
1	2	3	4	5	6	7	
2a	12.01 (c)	10.23 (c)	8.61 (2H, д, $^3J=5.0$, H-4',6'); 8.06 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.57 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.47 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.24 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 7.02 (1H, т, $^3J=5.0$, H-5')	6.49	-	-	
2b	11.93	10.04 (c)	8.28 (1H, c, H-3'); 8.23 (1H, м, H-5'); 8.09 (1H, д, $^3J=5.0$, H-6'); 8.06 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.57 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.51 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.25 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7)	6.36	-	-	
2c*	11.29 (2H)	8.00 (вш. c)	8.06 (2H, д, $^3J=8.0$, H-8,8'); 7.57 (2H, т, $^3J=8.0$, H-6,6'); 7.50 (2H, д, $^3J=8.0$, H-5,5'); 7.27 (2H, т, $^3J=8.0$, H-7,7')	6.17 (2H)	-	-	
2d	12.95	9.87 (c)	8.25 (1H, д, $^3J=4.5$, H-6'); 8.04 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.71 (1H, т, $^3J=8.0$, H-4'); 7.53 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.45 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.19 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 6.92 (2H, м, H-3',5')	6.07	-	-	
2e	10.90	8.42 (c)	8.18 (1H, д, $^3J=4.5$, H-6'); 8.13 (1H, c, H-2'); 8.04 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.57 (1H, д, $^3J=8.0$, H-4'); 7.52 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.43 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.32 (1H, м, H-5'); 7.21 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7)	6.07	-	-	
2f	12.43	10.24 (c)	8.04 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.54 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.43 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.21 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 6.79 (1H, c, H-5')	6.35	-	2.37 (6H, c, 2CH ₃)	
2g	12.01	11.14 (c)	8.06 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.56 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.49 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.38 (1H, м, H-5'); 7.23 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 7.08 (1H, м, H-4')	6.22	-	-	
2h	10.64	9.16 (c)	8.02 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.55 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.48 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.23 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 6.49 (1H, c, H-4')	6.07	-	2.35 (3H, c, CH ₃)	

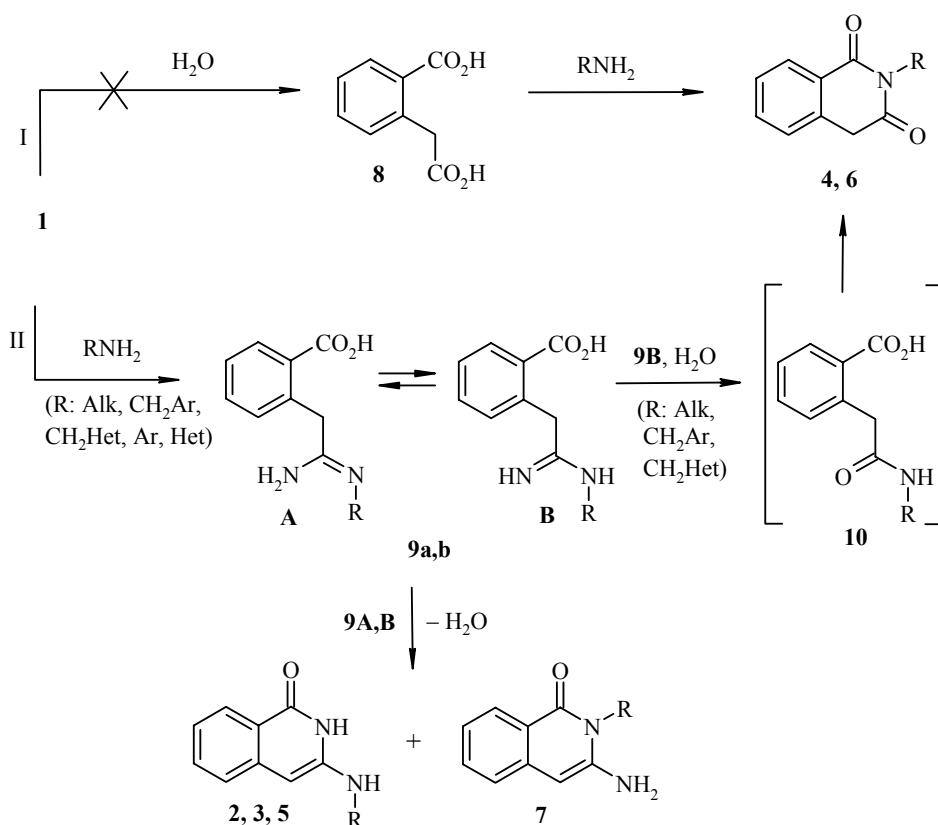
2i	10.51	6.73 (c)	7.92 (1H, d, $^3J=8.0$, H-8); 7.37 (1H, t, $^3J=8.0$, H-6); 7.18 (1H, d, $^3J=8.0$, H-5); 7.01 (1H, t, $^3J=8.0$, H-7)	5.02	–	3.66 (3H, c, 1'-CH ₃); 2.08 (3H, c, 3'-CH ₃); 1.98 (3H, c, 5'-CH ₃)
2j	10.90	8.22 (c)	7.98 (1H, d, $^3J=8.0$, H-8); 7.47 (1H, t, $^3J=8.0$, H-6); 7.35 (1H, d, $^3J=8.0$, H-5); 7.13 (1H, t, $^3J=8.0$, H-7); 5.56 (1H, c, H-4')	5.94	–	3.59 (3H, c, 1'-CH ₃); 2.12 (3H, c, 3'-CH ₃)
2k	12.07	11.54 (c)	7.96 (1H, d, $^3J=8.0$, H-8); 7.47 (1H, t, $^3J=8.0$, H-6); 7.35 (1H, d, $^3J=8.0$, H-5); 7.08 (1H, t, $^3J=8.0$, H-7); 5.66 (1H, c, H-4')	5.94	–	9.07 (1H, c, H-1'); 2.20 (3H, c, CH ₃)
2l	12.39	11.43 (c)	7.97 (1H, d, $^3J=8.0$, H-8); 7.69 (1H, d, $^3J=1.5$, H-5'); 7.47 (1H, t, $^3J=8.0$, H-6); 7.36 (1H, d, $^3J=8.0$, H-5); 7.10 (1H, t, $^3J=8.0$, H-7); 5.90 (1H, d, $^3J=1.5$, H-4')	6.01	–	9.08 (1H, c, H-1')
2m	13.72	11.15 (c)	8.48 (1H, c, H-5'); 8.02 (1H, d, $^3J=8.0$, H-8); 7.54 (1H, t, $^3J=8.0$, H-6); 7.42 (1H, d, $^3J=8.0$, H-5); 7.18 (1H, t, $^3J=8.0$, H-7)	6.40	–	9.64 (1H, c, H-1')
3a	10.47 (ym. c)	5.97 (t, $^3J=$ $=6.0$)	7.91 (1H, d, $^3J=8.0$, H-8); 7.41 (2H, m, H-6,5'); 7.24 (1H, d, $^3J=8.0$, H-5); 7.11 (1H, d, $^3J=3.0$, H-3'); 7.03 (1H, t, $^3J=8.0$, H-7); 6.97 (1H, m, H-4')	5.51	4.50 (d, $^3J=6.0$)	–
3b	10.62	6.09 (t, $^3J=$ $=5.5$)	7.95 (2H, d, $^3J=7.0$, H-2",6"); 7.91 (1H, d, $^3J=8.0$, H-8); 7.60 (1H, c, H-4'); 7.50 (3H, m, H-3",4",5"); 7.42 (1H, t, $^3J=8.0$, H-6); 7.27 (1H, d, $^3J=8.0$, H-5); 7.01 (1H, t, $^3J=8.0$, H-7)	5.54	4.45 (d, $^3J=5.5$)	–
3c	10.46	5.88 (t, $^3J=$ $=5.5$)	7.92 (1H, d, $^3J=8.0$, H-8); 7.45 (1H, t, $^3J=8.0$, H-6); 7.33 (1H, d, $^3J=4.0$, H-5'); 7.28 (1H, d, $^3J=8.0$, H-5); 7.05 (1H, t, $^3J=8.0$, H-7); 6.89 (1H, d, $^3J=4.0$, H-4')	5.51	4.40 (d, $^3J=5.5$)	2.24 (3H, c, CH ₃)
3d	10.61	6.14 (t, $^3J=$ $=5.5$)	8.43 (1H, c, H-5'); 7.91 (1H, d, $^3J=8.0$, H-8); 7.44 (1H, t, $^3J=8.0$, H-6); 7.26 (1H, d, $^3J=8.0$, H-5); 7.04 (1H, t, $^3J=8.0$, H-7)	5.58	4.48 (d, $^3J=5.5$)	3.66 (3H, c, CH ₃)

1	2	3	4	5	6	7
3e	10.45	5.91 (т, $^3J=5.5$)	7.91 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.43 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.32 (1H, д, $^3J=2.0$, H-3); 7.27 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.03 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 6.24 (1H, д, $^3J=2.0$, H-4)	5.53	4.37 (д, $^3J=5.5$)	3.80 (3H, с, CH ₃)
3f	10.78	6.29 (т, $^3J=5.5$)	8.56 (1H, д, $^3J=5.0$, H-6); 7.90 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.78 (1H, д, $^3J=7.5$, H-4); 7.40 (2H, м, H-6,3'); 7.30 (1H, т, д, $^3J=7.5$, $^3J=5.0$, H-5'); 7.21 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.01 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7)	5.38	4.41 (д, $^3J=5.5$)	–
3g	10.58 (уш. с)	6.07 (уш. с)	8.61 (1H, с, H-2); 8.47 (1H, м, H-6); 7.91 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.78 (1H, м, H-4); 7.38 (2H, м, H-6,5'); 7.22 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.01 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7)	5.42	4.36 (уш. с)	–
3h	10.63 (уш. с)	6.12 (т, $^3J=5.5$)	8.52 (2H, д, $^3J=4.5$, H-2',6'); 7.91 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.41 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.36 (2H, м, H-3',5'); 7.18 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.02 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7)	5.31	4.39 (д, $^3J=5.5$)	–
3i	10.47 (уш. с)	5.40 (т, $^3J=5.5$)	7.91 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.62 (1H, м, H-5'); 7.43 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.27 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.03 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 6.42 (2H, м, H-3',4')	5.50	4.30 (д, $^3J=5.5$)	–
4a	–	–	8.05 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.65 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.46 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 7.37 (2H, м, H-5,5'); 7.07 (1H, д, $^3J=3.0$, H-3'); 6.98 (1H, м, H-4)	4.19 (2H)	5.17 (с)	–
4b	–	–	8.09 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.88 (2H, д, $^3J=8.0$, H-2',6''); 7.65 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.48–7.40 (5H, м, H-5,7,3',4',5'); 7.37 (1H, с, H-4)	4.22 (2H)	5.21 (с)	–
4c	–	–	8.06 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.65 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.47 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 7.37 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.26 (1H, д, $^3J=5.0$, H-5'); 6.77 (1H, д, $^3J=5.0$, H-4)	4.20 (2H)	5.12 (с)	2.31 (3H, с, CH ₃)
4d	–	–	8.37 (1H, с, H-5'); 8.05 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.70 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.50 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 7.43 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5)	4.25 (2H)	5.13 (с)	3.70 (3H, с, CH ₃)

4e**	–	–	8.06 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.66 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.48 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 7.41 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.28 (1H, д, $^3J=2.0$, H-3); 6.20 (1H, д, $^3J=2.0$, H-4)	4.23 (2H)	5.15 (с)	3.85 (3H, с, CH ₃)
5a	10.48	5.91 (т, $^3J=5.5$)	7.89 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.40 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.22 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.00 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 6.95 (1H, с, H-4); 6.87 (2H, м, H-6', 7')	5.40	4.20 (д, $^3J=5.5$)	5.98 (2H, с, OCH ₂ O)
5b	10.48	5.90 (т, $^3J=5.5$)	7.88 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.45 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.22 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.01 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 6.87 (1H, с, H-5'); 6.83 (2H, м, H-7', 8')	5.39	4.16 (д, $^3J=5.5$)	4.20 (4H, с, O(CH ₂) ₂ O)
6a	–	–	8.04 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.66 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.47 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 7.38 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 6.88 (1H, с, H-4'); 6.81 (2H, м, H-6', 7')	4.21 (2H)	4.94 (с)	5.94 (2H, с, OCH ₂ O)
6b	–	–	8.04 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.65 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.47 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 7.38 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 6.79 (1H, с, H-4'); 6.75 (2H, м, H-6', 7')	4.21 (2H)	4.91 (с)	4.17 (4H, с, O(CH ₂) ₂ O)
7b	–	5.91 (2H, с)	7.95 (1H, д, $^3J=8.0$, H-8); 7.41 (1H, т, $^3J=8.0$, H-6); 7.21 (1H, д, $^3J=8.0$, H-5); 7.01 (1H, т, $^3J=8.0$, H-7); 6.75 (1H, д, $^3J=8.0$, H-7'); 6.70 (2H, м, H-5', 8')	5.66	5.19 (уш. с)	4.18 (4H, с, O(CH ₂) ₂ O)

* Данные спектра ЯМР ¹H совпадают с приведенными в [23].

** Данные, полученные из спектра ЯМР ¹H смеси соединений **3e** и **4e**, 5:1, путем исключения сигналов протонов соединений **3e**.



9 a R = пиридин-2-илметил, **b** R = 3-метил-1H-пиразол-5-ил

Образование промежуточного амина типа **9** (для которого возможны таутомерные формы **A** и **B**) подтверждено нами на примерах взаимодействия кислоты **1** с (пиридин-2-илметил)амином и (5-метил-1H-пиразол-3-ил)амином. Так, уже через 10–15 мин после начала нагревания смесей указанных реагентов из них были выделены соединения **9a** и **9b**, соответственно, состав и строение которых подтверждены результатами элементного анализа, а также данными ИК спектров и ЯМР ¹H. В спектре ЯМР ¹H соединения **9a** помимо сигнала протона группы OH (12.15 м. д.) наблюдаются ещё два сигнала протонов амидинового фрагмента (при 11.09 и 8.61 м. д.), обменивающихся с D₂O. Сигнал протонов метиленовой группы при 4.52 м. д. имеет вид дублета с $J = 4.0$ Гц, что указывает на образование амидина **9a** в форме **B**. В спектре соединения **9b** присутствует только один сигнал протонов амидинового фрагмента (при 10.53 м. д.), который сильно уширен вследствие быстрого обмена этих протонов между двумя атомами азота в таутомерных формах **A** и **B** (существование таких форм характерно для несимметричных амидинов [12, 13]). Таким образом, описанное выше образование смеси изомерных продуктов **5** и **7** при использовании (диалкоксибензил)аминов можно объяснить циклизацией двух таутомерных форм **A** и **B** промежуточных амидинов типа **9**.

Таблица 3

Физико-химические свойства и данные элементного анализа

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N	S		
1	2	3	4	5	6	7	8
2a	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O	<u>65.33</u>	<u>4.18</u>	<u>23.54</u>	–	232–233	38
		65.54	4.23	23.52			
2b	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O	<u>65.50</u>	<u>4.17</u>	<u>23.51</u>	–	297–298	51
		65.54	4.23	23.52			
2d	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O	<u>70.79</u>	<u>4.61</u>	<u>17.73</u>	–	> 280 (разл.)	68
		70.87	4.67	17.71			
2e	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O	<u>70.81</u>	<u>4.60</u>	<u>17.71</u>	–	202–203	63
		70.87	4.67	17.71			
2f	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	<u>67.58</u>	<u>5.25</u>	<u>21.05</u>	–	281–282	35
		67.65	5.30	21.04			
2g	C ₁₂ H ₉ N ₃ OS	<u>59.18</u>	<u>3.68</u>	<u>17.28</u>	<u>13.20</u>	272–273	71
		59.24	3.73	17.27	13.18		
2h	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>64.66</u>	<u>4.56</u>	<u>17.44</u>	–	245–246	49
		64.72	4.60	17.42			
2i	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	<u>67.10</u>	<u>5.95</u>	<u>20.87</u>	–	243–244	68
		67.15	6.01	20.88			
2j	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	<u>66.08</u>	<u>5.50</u>	<u>22.05</u>	–	218–219	58
		66.13	5.55	22.03			
2k	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	<u>64.92</u>	<u>4.98</u>	<u>23.31</u>	–	262–263 (разл.)	47
		64.99	5.03	23.32			
2l	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O	<u>63.65</u>	<u>4.40</u>	<u>24.78</u>	–	227–228	57
		63.71	4.46	24.77			
2m	C ₁₁ H ₉ N ₅ O	<u>58.09</u>	<u>3.93</u>	<u>30.82</u>	–	308–310 (разл.)	38
		58.14	3.99	30.82			
3a	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ OS	<u>65.54</u>	<u>4.68</u>	<u>10.95</u>	<u>12.53</u>	177–178	46
		65.60	4.72	10.93	12.51		
3b	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ OS	<u>68.39</u>	<u>4.48</u>	<u>12.61</u>	<u>9.60</u>	244–245	47
		68.45	4.53	12.60	9.62		
3c	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ OS	<u>66.60</u>	<u>5.18</u>	<u>10.38</u>	<u>11.87</u>	175–175.5	39
		66.64	5.22	10.36	11.86		
3d	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O	<u>61.11</u>	<u>5.07</u>	<u>27.44</u>	–	283–284	45
		61.16	5.13	27.43			
3e	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	<u>66.08</u>	<u>5.48</u>	<u>22.05</u>	–	208–209	49
		66.13	5.55	22.03			
3f	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O	<u>71.65</u>	<u>5.17</u>	<u>16.73</u>	–	196–197	53
		71.70	5.21	16.72			
3g	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O	<u>71.66</u>	<u>5.15</u>	<u>16.74</u>	–	166–167	69
		71.70	5.21	16.72			
3h	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O	<u>71.69</u>	<u>5.16</u>	<u>16.72</u>	–	197–198	64
		71.70	5.21	16.72			
3i	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>69.91</u>	<u>4.97</u>	<u>11.65</u>	–	141–142 (разл.)	67
		69.99	5.03	11.66			

Окончание таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8
4a	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂ S	<u>65.28</u>	<u>4.28</u>	<u>5.44</u>	<u>12.45</u>	137–138	40
		65.35	4.31	5.44	12.46		
4b	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	<u>68.15</u>	<u>4.16</u>	<u>8.39</u>	<u>9.61</u>	142–143	41
		68.24	4.22	8.38	9.59		
4c	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂ S	<u>66.37</u>	<u>4.75</u>	<u>5.18</u>	<u>11.85</u>	152–153	35
		66.40	4.83	5.16	11.82		
4d	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	<u>60.85</u>	<u>4.67</u>	<u>21.88</u>	–	227–228	42
		60.93	4.72	21.86			
5a	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>69.30</u>	<u>4.75</u>	<u>9.54</u>	–	244–245	47
		69.38	4.79	9.52			
5b	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>70.08</u>	<u>5.18</u>	<u>9.11</u>	–	186–187	42
		70.12	5.23	9.09			
6a	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	<u>69.10</u>	<u>4.38</u>	<u>4.73</u>	–	163–164	32
		69.15	4.44	4.74			
6b	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	<u>69.82</u>	<u>4.83</u>	<u>4.55</u>	–	153–154	34
		69.89	4.89	4.53			
7b	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>70.06</u>	<u>5.08</u>	<u>9.10</u>	–	208–209	11
		70.12	5.23	9.09			
9a	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>66.85</u>	<u>5.58</u>	<u>15.61</u>	–	229–230	34
		66.90	5.61	15.60			
9b	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂	<u>60.38</u>	<u>5.41</u>	<u>21.71</u>	–	231–232 (разл.)	62
		60.45	5.46	21.69			

* Растворители для кристаллизации: 2-пропанол (соединения **2a,i-1**, **3d**, **4d**, **7b**), ДМФА (соединения **2b**, **d-h**, **9a**), АсОН (соединения **2m**), EtOH (соединения **3a-c**, **e-i**, **4a-c**, **5a,b**, **6a,b**, **9b**).

В литературе имеются примеры влияния природы заместителя при атоме азота в нециклических амидах на их гидролитическую устойчивость [13]. Полученные нами результаты указывают на то, что амидины типа **9** с R = CH₂Ar и CH₂Het легче, чем амидины с R = Ar и Het, гидролизуются при нагревании с водой и превращаются в амиды гомофталевой кислоты **10**. Последние могут циклизоваться в производные гомофталамида типа **4**, **6** (путь II) [11, 14, 15]. Таким образом, прослеживается определенная зависимость гидролитической устойчивости соединений типа **9** от индукционного эффекта заместителя R: она возрастает с увеличением акцепторных свойств R. Это подтверждается и тем, что при R = CH₂Het (где Het – пиридил-2, -3, или -4, а также 2-фурил) соответствующие производные гомофталамида **4f-i** не образуются в количествах, достаточных для их идентификации.

На основное направление превращений амидинов **9** – их циклизацию, влияют индукционный эффект заместителя и его объём, о чем свидетельствуют литературные и полученные нами данные. Известно, что направление взаимодействия электрофильных реагентов с амидами (к которым можно отнести и циклизацию последних) зависит от природы заместителей при атомах азота, причём, в отличие от ариламидинов, для алкиламидинов наблюдается более низкая его региоселективность [12, 13, 16]. При R = Ar, Het [7, 8], CH₂Ph [5], CH₂Ar и CH₂Het основным

продуктом взаимодействия кислоты **1** с аминами RNH_2 является 3-NHR-изокарбостирил типа **2**, **3**, **5**. Очевидно, что циклизация промежуточных амидинов типа **9** протекает по более основному и менее экранированному незамещённому атому азота. Если $R = Alk$ (более донорный и менее объёмный заместитель) амидины циклизуются по связанному с ним атому азота и получаются исключительно 2-алкил-3-аминоизокарбостирилы типа **7** [17]. Подобный 2-метилзамещённый продукт получен и при реакции метилового эфира кислоты **1** с метиламином [18, 19]. В случае изученных нами (арилметил)аминов фактором, определяющим невысокие выходы 2-(арилметил)замещённых **7a,b** и преимущественное образование 3-(арилметил)аминоизокарбостиролов **5a,b**, является большой объём Ag. Поскольку взаимодействие кислоты **1** с бензиламином приводит исключительно к продукту типа **5** [5], то очевидно, что присутствие донорных заместителей в ароматическом фрагменте (арилметил)аминов увеличивает вероятность образования изокарбостиролов типа **7**.

Ранее [17, 20, 21] для изохинолинов ряда 3-аминоизокарбостирила было показано, что гетероцикл в них легко расщепляется при нагревании с основаниями или в условиях кислотного гидролиза. Нами установлено, что соединения **2**, **3**, **5** устойчивы при нагревании в 2 н. спиртовом растворе NaOH, а при нагревании в 2 н. водном растворе HCl получены (согласно данным элементного анализа и ЯМР спектроскопии) смеси гомофталевой кислоты **8** и гидрохлорида соответствующего алкил- или гетариламина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin–Elmer Spectrum BX для таблеток KBr. Спектры ЯМР 1H получены на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц) для соединений **2–7** и Bruker Avance DRX 500 (500 МГц) для соединений **9**. Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Контроль чистоты полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и хромато-масс-спектрометрически на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSD SL (образец вводился в матрице TFA, ионизация ЭУ). Значение R_f определялось на пластинках Silufol UV-254 для системы бензол–EtOH, **9** : **1**. Для колоночной хроматографии (КХ) использовался силикагель 4060, элюент $CHCl_3$ –EtOAc, **7** : **3**. Физико-химические характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений **2–7**, **9** представлены в табл. 3.

2-(Цианометил)бензойная кислота **1** получена по методике [22], 3-аминоизохинолин-1(2H)-он – по методике [18]. Все использованные гетарил-, (гетарил)метил- и (арилметил)амины – коммерческие препараты фирмы "Enamine".

3-(Гетариламино)изохинолин-1(2H)-оны 2a,b,f,k-m (общая методика). Суспензию 1.61 г (10.0 ммоль) кислоты **1** и 10.5 ммоль гетариламина (далее везде при синтезе соединений **2–7**, **9** используют указанные мольные количества реактивов) в 10 мл смеси 1,2-дихлорбензол–ДМФА, **1** : **1**, кипятят 3–4 ч. Растворитель упаривают в вакууме, твёрдый остаток перекристаллизовывают из 2-пропанола или ДМФА и получают соединения **2a,b,f,k-m**.

3-[(1-Оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-ил)амино]изохинолин-1(2H)-он (2c). Суспензию кислоты **1** и 3-аминоизохинолин-1(2H)-она в 10 мл ДМФА кипятят 5

ч, далее охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ДМФА и пере-кристаллизовывают из ДМФА. Выход продукта **2c** 1.03 г (34%). Т. пл. > 310 °С (из ДМФА) (т. пл. > 300 °С (разл.) [23]).

3-(Гетариламино)изохинолин-1(2H)-оны 2d,e,g-j (общая методика). Суспензию кислоты **1** и соответствующего гетариламина в 10 мл 1,2-дихлорбензола кипятят 7–8 ч и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и перекристаллизовывают из 2-пропанола или ДМФА, получают соединения **2d,e,g-j**.

3-[(2-Тиофен-2-илметил)амино]изохинолин-1(2H)-он (3a), 3-[(3-метилтиофен-2-илметил)амино]изохинолин-1(2H)-он (3c), 2-(тиофен-2-илметил)изохинолин-1,3(2H,4H)-дион (4a) и 2-(3-метилтиофен-2-илметил)изохинолин-1,3(2H,4H)-дион (4c). Суспензию кислоты **1** и (тиофен-2-илметил)амин или (3-метилтиофен-2-илметил)амин в 10 мл 1,2-дихлорбензола кипятят 5 ч, далее охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и получают смесь продуктов **3a** и **4a** или **3c** и **4c** соответственно. Указанные смеси разделяют с помощью КХ.

3-[(2-Фенил-1,3-тиазол-5-илметил)амино]изохинолин-1(2H)-он (3b) и 2-(2-фенил-1,3-тиазол-5-илметил)изохинолин-1,3(2H,4H)-дион (4b). Суспензию кислоты **1** и (2-фенил-1,3-тиазол-5-илметил)амин в 10 мл смеси 1,2-дихлорбензол–ДМФА, 3 : 1, кипятят 7 ч и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом и с помощью КХ выделяют из него соединения **3b** и **4b**.

3-[(4-Метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметил)амино]изохинолин-1(2H)-он (3d) и 2-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметил)изохинолин-1,3(2H,4H)-дион (4d). По методике синтеза соединений **3b** и **4b** из кислоты **1** и (4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-илметил)амин после охлаждения реакционной смеси получают осадок, двукратной перекристаллизацией которого из 2-пропанола выделяют продукт **4d**. Фильтрат упаривают, остаток перекристаллизовывают из 2-пропанола и получают продукт **3d**.

3-[(1-Метил-1H-пиразол-5-илметил)амино]изохинолин-1(2H)-он (3e). А. По методике синтеза соединения **3b** из кислоты **1** и (1-метил-1H-пиразол-5-илметил)амин получают реакционную смесь, при охлаждении которой выпадает маслообразный осадок, состоящий на 70% из смеси (5 : 1) соединений **3e** и **4e** (по данным хромато-масс-спектрометрии). Раствор декантируют и упаривают, остаток перекристаллизовывают из этанола и получают продукт **3e**.

Б. Суспензию, аналогичную указанной в методике А, кипятят 7 ч в колбе с насадкой Дина–Старка. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, получают 1.83 г (72%) продукта **3e**.

3-[(Пиридилметил)амино]изохинолин-1(2H)-оны 3f-h (общая методика). Суспензию кислоты **1** и соответствующего пиридилметиламина в 10 мл смеси 1,2-дихлорбензол–ДМФА, 3 : 1, кипятят 7–8 ч, далее охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, дважды перекристаллизовывают из этанола и получают продукт **3f-h**.

3-[(2-Фурилметил)амино]изохинолин-1(2H)-он (3i). А. Суспензию кислоты **1** и 2-фурилметиламина в 10 мл 1,2-дихлорбензола кипятят 5 ч, далее охлаждают, выпавший осадок продукта **3i** отфильтровывают, промывают этанолом и дважды перекристаллизовывают из этанола.

Б. Суспензию, аналогичную указанной в методике А, кипятят 5 ч в колбе с насадкой Дина–Старка и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, получают 1.87 г (78%) продукта **3i**.

3-[(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)амино]изохинолин-1(2H)-он (5a) и 2-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)изохинолин-1,3(2H,4H)-дион (6a). Суспензию

кислоты **1** и (1,3-бензодиоксол-5-илметил)амин в 10 мл 1,2-дихлорбензола кипятят 5 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают этанолом и методом КХ выделяют из него соединения **5a** (R_f 0.71) и **6a** (R_f 0.70).

3-[(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил)амино]изохинолин-1(2H)-он (5b), 2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил)изохинолин-1,3(2H,4H)-дион (6b) и 3-амино-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил)изохинолин-1(2H)-он (7b). Соединения **5b–7b** получают по методике синтеза соединений **5a**, **6a**, используя (2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-илметил)амин. Осадок дважды перекристаллизовывают из этанола и получают продукт **6b** (R_f 0.91). Фильтрат упаривают, остаток перекристаллизовывают из этанола и получают соединение **5b** (R_f 0.90). Фильтрат после перекристаллизации соединения **5b** упаривают, к остатку прибавляют 10 мл диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из небольшого количества 2-пропанола, получают продукт **7b** (R_f 0.69).

2-[2-Имино-2-(пиридин-2-илметил)амино]этилбензойная кислота (9a). Суспензию кислоты **1** и (пиридин-2-илметил)амин в 5 мл смеси 1,2-дихлорбензол–ДМФА, 3 : 1, кипятят 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают этанолом и дважды перекристаллизовывают из ДМФА. Получают соединение **9a**. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 (уш., OH, NH), 3002, 1678 (C=O), 1653 (C=N), 1592, 1538, 1435, 1382, 761. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.15 (1H, уш. с, OH); 11.09 (1H, уш. с, =NH); 8.61 (1H, уш. с, CH_2NH); 8.53 (1H, д, $^3J = 5.0$, H-6'); 7.75 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-4'); 7.62 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 7.33–7.17 (5H, м, H-3–5, H-3',5'); 4.52 (2H, д, $^3J = 4.0$, CH_2NH); 3.92 (2H, с, CH_2Ar).

2-[2-Имино-2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино]этилбензойная кислота (9b). Соединение **9b** получают по методике синтеза продукта **9a**, используя (3-метил-1H-пиразол-5-ил)амин. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3240 (уш., OH, NH), 2960, 1669 (уш., C=O), 1581, 1553, 1384, 1020, 809, 758, 726. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.60 (1H, с, OH); 10.53 (2H, уш. с, NH_2); 9.20 (1H, с, NH пиразол); 7.63 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 7.36–7.25 (3H, м, H-3–H-5); 5.79 (1H, с, H-4'); 3.96 (2H, с, CH_2Ar); 2.22 (3H, с, CH_3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Natsugari, H. Shira, T. Doi, EP Pat. 566069; *Chem. Abstr.*, **120**, 134310 (1994).
2. H. Natsugari, H. Tawada, H. Ikeda, EP Pat. 481383; *Chem. Abstr.*, **117**, 48326 (1992).
3. D. Ferraris, Y.-S. Ko, T. Pahutski, R. P. Ficco, L. Serdyuk, C. Alemu, C. Bredford, V. Kalish, *J. Med. Chem.*, **46**, 3138 (2003).
4. Z. X. Lu, N. H. Quazi, L. W. Deady, G. M. Polya, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **377**, 373 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 161858 (1996).
5. S. Goya, A. Takadate, T. Tanaka, Y. Tsuruda, H. Ogata, *Yakugaku Zasshi*, **100**, 826 (1980); *Chem. Abstr.*, **94**, 65446 (1981).
6. S. Goya, A. Takade, T. Tanaka, H. Nagayama, O. Teisuke, *Yakugaku Zasshi*, **95**, 333 (1975); *Chem. Abstr.*, **83**, 43153 (1975).
7. T. T. Kucherenko, R. Gutsul, V. M. Kisel, V. A. Kovtunencko, *Tetrahedron*, **60**, 211 (2004).
8. T. Kucherenko, V. Kysil, V. Kovtunencko, *Synth. Commun.*, **33**, 1163 (2003).
9. S. Gabriel, *Ber.*, **19**, 2363 (1886).
10. C. Sholz, *Helv. Chim. Acta*, **18**, 923 (1935).
11. R. D. Haworth, H. S. Pink, *J. Chem. Soc.*, **127**, 1370 (1925).
12. R. Burtles, F. L. Pyman, *Ber.*, **123**, 361 (1923).
13. F. L. Pyman, *Ber.*, **123**, 3359 (1923).

14. K.-Q. Ling, X.-Y. Chen, H.-K. Fun, X.-Y. Huang, J.-H. Xu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 4147 (1998).
15. В. А. Ковтуненко, Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул. *Журн. орг. фарм. хим.*, **7**(1), 17 (2009).
16. S. Crook, P. Sykes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1791 (1977).
17. А. Г. Немазаний, Ю. М. Воловенко, *XTC*, 86 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 76 (1992)].
18. S. Goya, A. Takadate, T. Tanaka, Y. Tsuruda, H. Ogata, *Yakugaku Zasshi*, **100**, 819 (1980); *Chem. Abstr.*, **94**, 47098 (1981).
19. T. Okano, S. Goya, Y. Tsuda, *Yakugaku Zasshi*, **86**, 544 (1966); *Chem. Abstr.*, **65**, 15319 (1966).
20. Л. М. Потиха, В. М. Кисиль, Н. В. Данилейко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 715 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 603 (2004)].
21. A. L. Johnson, *J. Org. Chem.*, **41**, 836 (1976).
22. *Синтезы органических препаратов*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1952, т. 3, с. 267.
23. L. W. Deady, N. H. Quazi, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 793 (1994).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: potikha_l@mail.ru

Поступило 25.02.2008
После доработки 28.09.2009