

С. Ю. Зинченко, Р. А. Ефименко, С. Ю. Суйков,
К. И. Кобраков, С. Л. Богза*

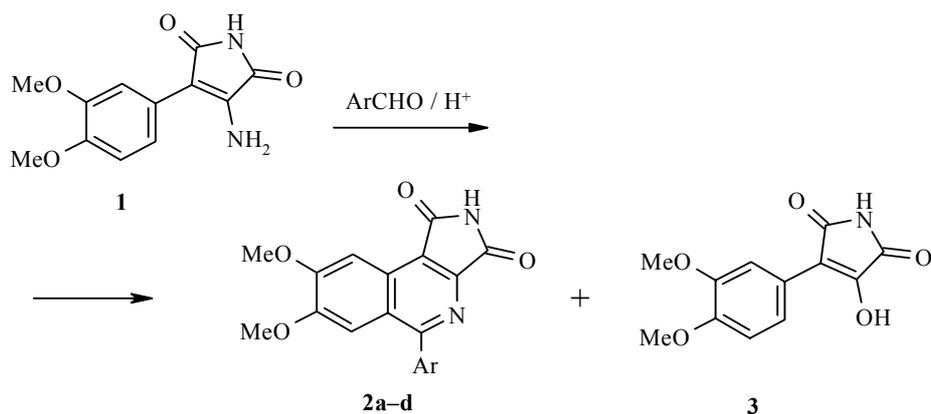
**КИСЛОТНЫЕ ЦИКЛИЗАЦИИ АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ.
СИНТЕЗ 1,3-ДИОКСОПИРРОЛО[3,4-*c*]- И ТИЕНО[3,4-*c*]ИЗОХИНОЛИНОВ
И ЦИННОЛИНОВ**

Исследованы реакции 3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)малеимида и метиловых эфиров 3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)-5-*R*-тиофен-2-карбоновых кислот с карбонильными соединениями и азотистой кислотой. Получены диоксопирроло[3,4-*c*]- и тиено[3,4-*c*]изохинолины и циннолины.

Ключевые слова: аминималеимид, 3-аминотиофен, карбонильные соединения, циклизация.

В предыдущих работах мы показали, что 5-амино-4-арилпиразолы легко могут быть превращены в пиразоло[3,4-*c*]изохинолины при взаимодействии с бензальдегидами и некоторыми другими карбонильными соединениями в условиях кислотного катализа [1, 2]. В настоящей работе исследованы возможности получения полианнелированных гетероциклов из 4-арилзамещенных 3-аминомалеимидов и 3-аминотиофенов.

Известно об образовании имидов изохинолин-3,4-дикарбоновых кислот при ацилировании 3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)малеимида (**1**) ацилперхлоратами [3]. Исследование реакций соединения **1** с карбонильными соединениями показало, что при взаимодействии с бензальдегидами в сильных органических кислотах могут быть получены 5-арил-7,8-диметокси-1,3(2H)-диоксопирроло[3,4-*c*]изохинолины (**2**) с выходами 40–60%.

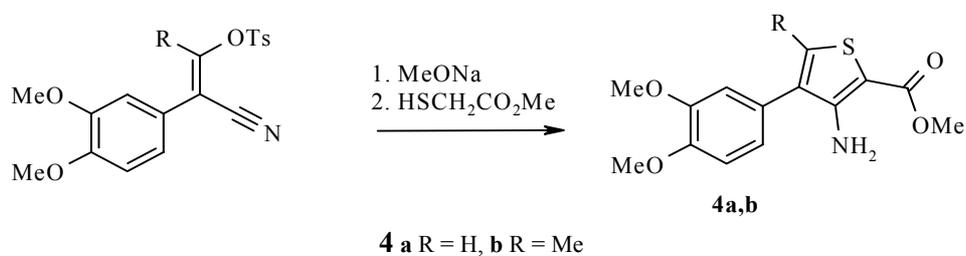


2 a Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, **b** Ar = 2-MeOC₆H₄, **c** Ar = 3-ClC₆H₄; **d** Ar = 2-Br-4,5-(MeO)₂C₆H₂

Более низкие, по сравнению с пиразолоизохинолинами, выходы

конечных продуктов вызваны частичным гидролизом исходного соединения до соответствующего гидроксималеимида **3** (выход 5–10%) при участии воды, выделяющейся в ходе реакции [3]. При использовании алифатических альдегидов и кетонов из реакции были выделены только исходные соединения.

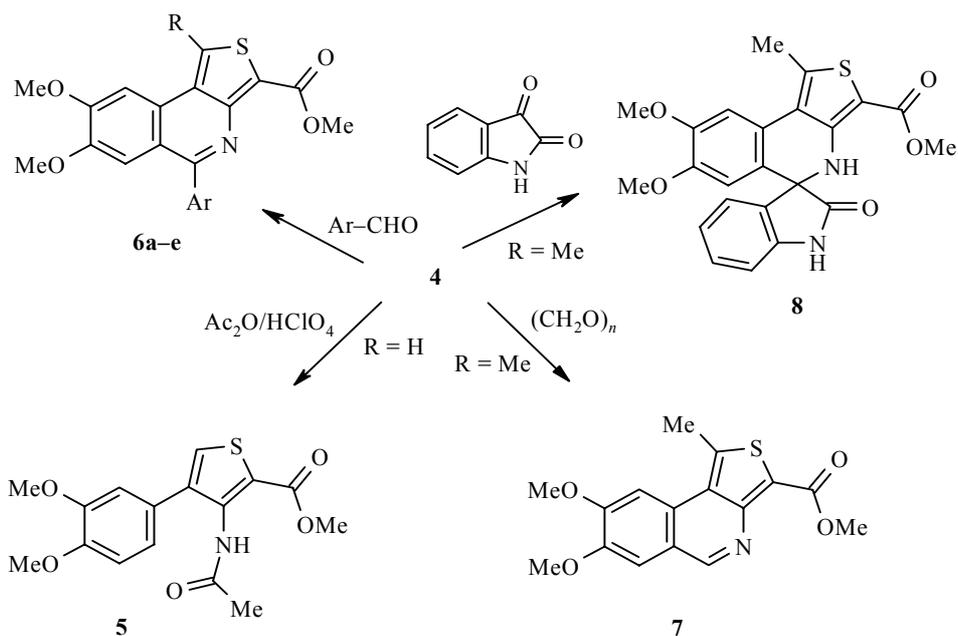
Среди гетероциклических структур, содержащих аннелированный тиофеновый цикл, в литературе описаны единичные примеры получения тиено[*c*]изохинолинов. Стратегия их синтеза заключается во взаимодействии 2-формиларилборатов с 3-амино-2-галогентиофенами в присутствии палладиевых катализаторов [4]. Малая доступность реагентов для сборки тиеноизохинолиновой системы и невысокие выходы продуктов реакции не сделали этот метод препаративным. Мы исследовали возможность получения полианнелированных гетероциклов из производных 3-амино-4-арилтиофена. В качестве исходных соединений были использованы метиловые эфиры 3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)-5-*R*-тиофен-2-карбоновых кислот **4a,b**, полученные из тозилатов β-кетонитрилов аналогично методике из работы [5].



Изучены реакции аминотиофенов **4** с ацилперхлоратами (смеси ангидридов карбоновых кислот с хлорной кислотой) и различными карбонильными соединениями.

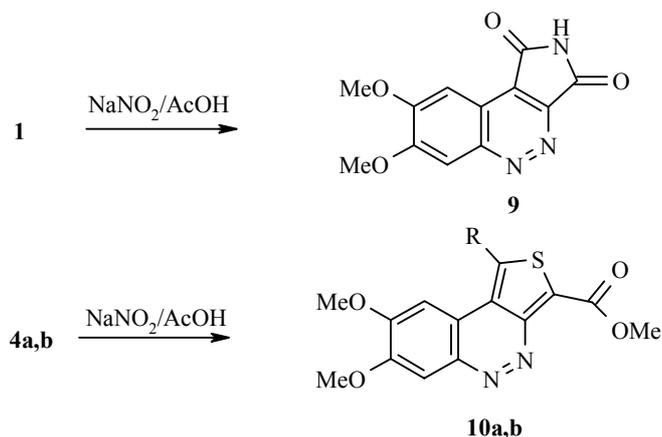
Установлено, что при действии ацетилперхлората на аминотиофены **4** в интервале температур 20–100 °С происходит только ацилирование аминогруппы без циклизации ациламида **5**. Напротив, нагревание соединений **4a,b** с различными бензальдегидами в трифторуксусной кислоте приводит к метиловым эфирам 1-*R*-5-арил-7,8-диметокситиено[3,4-*c*]изохинолин-3-карбоновых кислот **6** с выходами 50–75%.

Как и аминопиразолы [1], аминотиофены **4** не реагируют с ацетофенонами, альдегидами и кетонами алифатического ряда, за исключением параформальдегида и изатина. В реакции соединения **4b** с параформом получен метиловый эфир 1-метил-7,8-диметокситиено[3,4-*c*]изохинолин-3-карбоновой кислоты (**7**), а при взаимодействии с изатином – 1-метил-3-метоксикарбонил-7,8-диметокси-4,5-дигидротиено[3,4-*c*]изохинолин-5-спиро-3'-(2-оксоиндолин) (**8**).



6 a R = H, Ar = 4-ClC₆H₄; **b** R = H, Ar = 3-MeO-4-OH-C₆H₃; **c** R = Me, Ar = 4-ClC₆H₄;
d R = Me, Ar = 3-EtO-4-OH-C₆H₃; **e** R = Me, Ar = 4-MeOC₆H₄

Недавно мы сообщили, что арилзамещенные 5-аминопиразолы и изоксазолы успешно циклизуются в производные пиразоло- и изоксазоло[3,4-*c*]циннолина при действии нитрита натрия в ледяной уксусной кислоте [6]. В этих же условиях из аминималеимида **1** с высоким выходом был получен 7,8-диметокси-1,3(2H)-диоксопиразоло[3,4-*c*]циннолин (**9**). Диазотирование аминотиофенов **4a,b** позволило нам получить производные новой гетероциклической системы – тиено[3,4-*c*]циннолина **10**.



10 a R = H, **b** R = Me

Исследованные направления циклизации производных аминималеимида и 3-аминотиофена могут быть основой препаративных методов получения полианнелированных гетероциклов, в том числе – новых гетероциклических систем с фрагментами изохинолина и циннолина.

Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₆	<u>63.89</u>	<u>4.42</u>	<u>7.05</u>	293–295	68
		63.96	4.60	7.10		
2b	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₅	<u>65.87</u>	<u>4.32</u>	<u>7.60</u>	287–289	64
		65.93	4.43	7.69		
2c	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	<u>61.82</u>	<u>3.40</u>	<u>7.62</u>	294–296	66
		61.88	3.55	7.66		
2d	C ₂₁ H ₁₇ BrN ₂ O ₆	<u>53.25</u>	<u>3.35</u>	<u>5.87</u>	288–290	65
		53.29	3.62	5.92		
4a	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S	<u>57.29</u>	<u>4.90</u>	<u>4.70</u>	141–143	63
		57.32	5.15	4.77		
4b	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ S	<u>58.57</u>	<u>5.20</u>	<u>4.49</u>	151–153	68
		58.62	5.57	4.56		
5	C ₁₆ H ₁₇ NO ₅ S	<u>56.65</u>	<u>4.80</u>	<u>4.12</u>	180–182	50
		57.30	5.11	4.18		
6a	C ₂₁ H ₁₆ ClNO ₄ S	<u>60.89</u>	<u>3.78</u>	<u>3.19</u>	264–266	52
		60.94	3.90	3.38		
6b	C ₂₂ H ₁₉ NO ₆ S	<u>62.05</u>	<u>4.30</u>	<u>3.25</u>	260–262	63
		62.11	4.50	3.29		
6c	C ₂₂ H ₁₈ ClNO ₄ S	<u>61.70</u>	<u>4.00</u>	<u>3.12</u>	250–252	51
		61.75	4.24	3.27		
6d	C ₂₄ H ₂₃ NO ₆ S	<u>63.45</u>	<u>4.90</u>	<u>3.00</u>	257–260	68
		63.56	5.11	3.09		
6e	C ₂₃ H ₂₁ NO ₅ S	<u>65.15</u>	<u>4.85</u>	<u>3.28</u>	237–239	75
		65.23	5.00	3.31		
7	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ S	<u>60.48</u>	<u>4.55</u>	<u>4.35</u>	241–243	90
		60.55	4.76	4.41		
8	C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	<u>63.18</u>	<u>4.52</u>	<u>6.38</u>	262–264	71
		63.29	4.62	6.42		
9	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₄	<u>55.51</u>	<u>3.38</u>	<u>16.14</u>	381–383	66
		55.60	3.50	16.21		
10a	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ S	<u>55.20</u>	<u>3.75</u>	<u>9.12</u>	240–242	96
		55.26	3.97	9.21		
10b	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	<u>56.61</u>	<u>4.20</u>	<u>8.74</u>	239–241	94
		56.59	4.43	8.80		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Varian Gemini (200 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены в аппарате Voetius и не исправлены. ИК спектры записаны на спектрометре Perkin–Elmer 881 в нуйоле. Аминомалеимид **1** получен по описанной нами ранее методике [3]. Аналитические характеристики, температуры плавления и спектральные данные синтезированных соединений представлены в табл. 1 и 2.

Спектральные характеристики соединений

Со-единение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
2a	3200, 1760, 1725, 1685	3.81 (3H, c, CH_3O); 3.83 (3H, c, CH_3O); 4.02 (3H, c, CH_3O); 4.05 (3H, c, CH_3O); 7.10 (1H, c, H аром.); 7.14–7.47 (4H, м, H аром.); 7.91 (1H, c, H аром.); 11.25 (1H, c, NH)
2b	3210, 1760, 1720, 1690	3.70 (3H, c, CH_3O); 3.72 (3H, c, CH_3O); 4.02 (3H, c, CH_3O); 6.95 (1H, c, H аром.); 7.10–7.65 (4H, м, H аром.); 7.98 (1H, c, H аром.); 11.36 (1H, c, NH)
2c	3200, 1760, 1725, 1685	3.85 (3H, c, CH_3O); 4.04 (3H, c, CH_3O); 7.37 (1H, c, H аром.); 7.60–7.75 (4H, м, H аром.); 8.01 (1H, c, H аром.); 11.35 (1H, c, NH)
2d	3205, 1765, 1720, 1695	3.77 (3H, c, CH_3O); 3.80 (3H, c, CH_3O); 3.90 (3H, c, CH_3O); 4.05 (3H, c, CH_3O); 6.95 (1H, c, H аром.); 7.98 (1H, c, H аром.); 7.15 (1H, c, H аром.); 7.35 (1H, c, H аром.); 11.42 (1H, c, NH)
4a	3460, 3350, 1660	3.75 (3H, c, CH_3O); 3.78 (3H, c, CH_3O); 3.79 (3H, c, CH_3O); 6.30 (2H, c, NH_2); 6.95–7.06 (3H, м, H аром.); 7.61 (1H, c, H аром.)
4b	3450, 3350, 1660	2.23 (3H, c, CH_3); 3.72 (3H, c, CH_3O); 3.76 (3H, c, CH_3O); 3.82 (3H, c, CH_3O); 6.04 (2H, c, NH_2); 6.75–7.10 (3H, м, H аром.)
5	3360, 1750, 1630	1.94 (3H, c, CH_3); 3.75 (3H, c, OCH_3); 3.76 (3H, c, OCH_3); 3.77 (3H, c, OCH_3); 6.98 (1H, c, NH); 7.00 (2H, д, $J=8$, H аром.); 7.86 (1H, c, H аром.); 9.61 (1H, c, H аром.)
6a	1700, 1610, 1230	3.74 (3H, c, CH_3O); 3.84 (3H, c, CH_3O); 4.03 (3H, c, CH_3O); 7.22 (1H, c, H аром.); 8.06 (1H, c, H аром.); 7.64 (2H, д, $J=8$, H аром.); 7.77 (2H, д, $J=8$, H аром.); 9.04 (1H, c, H аром.)
6b	3200, 1700, 1610, 1240	3.78 (3H, c, CH_3O); 3.85 (3H, c, CH_3O); 3.86 (3H, c, CH_3O); 4.04 (3H, c, CH_3O); 6.98 (1H, д, $J=8$, H аром.); 7.18 (1H, д, $J=8$, H аром.); 7.35 (1H, c, H аром.); 7.46 (1H, c, H аром.); 8.03 (1H, c, H аром.); 9.00 (1H, c, H аром.); 9.48 (1H, c, OH)
6c	1720, 1610, 1220	3.10 (3H, c, CH_3); 3.75 (3H, c, CH_3O); 3.82 (3H, c, CH_3O); 4.08 (3H, c, CH_3O); 7.30 (1H, c, H аром.); 7.62 (2H, д, $J=8.5$, H аром.); 7.78 (2H, д, $J=8.2$, H аром.); 7.90 (1H, c, H аром.)
6d	3350, 1700, 1610, 1220	1.37 (3H, т, $J=9$, CH_3); 2.98 (3H, c, CH_3); 3.70 (3H, c, CH_3O); 3.81 (3H, c, CH_3O); 4.00 (3H, c, CH_3O); 4.10 (2H, к, $J=9$, CH_2); 6.95 (1H, д, $J=9$, H аром.); 7.15 (1H, д, $J=8$, H аром.); 7.30 (1H, c, H аром.); 7.43 (1H, c, H аром.); 7.75 (1H, c, H аром.)
6e	1700, 1610, 1220	3.05 (3H, c, CH_3); 3.71 (3H, c, CH_3O); 3.77 (3H, c, CH_3O); 3.85 (3H, c, CH_3O); 7.10 (2H, д, $J=8.8$, H аром.); 7.40 (1H, c, H аром.); 7.72 (2H, д, $J=8.5$, H аром.); 8.83 (1H, c, H аром.)
7	1700, 1620, 1210	3.10 (3H, c, CH_3); 3.85 (3H, c, CH_3O); 3.94 (3H, c, CH_3O); 4.04 (3H, c, CH_3O); 7.68 (1H, c, H аром.); 7.80 (1H, c, H аром.); 9.05 (1H, c, H аром.)
8	3350, 1730, 1620, 1230	2.75 (3H, c, CH_3); 3.45 (3H, c, CH_3O); 3.68 (3H, c, CH_3O); 3.86 (3H, c, CH_3O); 6.00 (1H, c, NH); 6.93–7.20 (4H, м, H аром.); 7.05 (1H, c, H аром.); 7.34 (1H, c, H аром.); 10.40 (1H, c, NH)
9	3200, 1760, 1730	4.10 (3H, c, OCH_3); 4.17 (3H, c, OCH_3); 7.67 (1H, c, H аром.); 8.05 (1H, c, H аром.); 11.25 (1H, c, NH)
10a	1695, 1620, 1240	3.99 (3H, c, CH_3O); 4.03 (3H, c, CH_3O); 4.05 (3H, c, CH_3O); 7.95 (1H, c, H аром.); 7.98 (1H, c, H аром.); 9.07 (1H, c, H аром.)
10b	1690, 1620, 1230	2.42 (3H, c, H аром.); 3.97 (3H, c, CH_3O); 4.01 (3H, c, CH_3O); 4.03 (3H, c, CH_3O); 7.90 (1H, c, H аром.); 7.95 (1H, c, H аром.)

5-Арил-7,8-диметокси-1,3(2H)-диоксопирроло[3,4-с]изохинолины 2 и метиловые эфиры 1-R-5-арил-7,8-диметокситиено[3,4-с]изохинолин-3-карбоновых кислот 6 (общая методика). К раствору 5 ммоль аминомалеимида **1** или аминотиофена **4a,b** в 50 мл трифторуксусной кислоты прибавляют при охлаждении эквимолярное количество альдегида и нагревают 7–10 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растирают с 5% водным раствором аммиака. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из этанола или ацетонитрила.

Метиловый эфир 1-метил-7,8-диметокситиено[3,4-с]изохинолин-3-карбоновой кислоты (7). К раствору 5 ммоль аминотиофена **4b** в 50 мл трифторуксусной кислоты прибавляют при охлаждении 0.6 г (10 ммоль) параформа и нагревают 10 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток нейтрализуют 5% водным раствором аммиака. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из ацетонитрила.

Метиловый эфир 3-ацетиламино-4-(3,4-диметоксифенил)-5-R-тиофен-2-карбоновой кислоты (5). К смеси 4 мл (40 ммоль) уксусного ангидрида и 0.68 мл (6.8 ммоль) 70% хлорной кислоты прибавляют 1 г (3.4 ммоль) аминотиофена **4a**. Реакционную массу нагревают 2 ч при 90–100 °С, упаривают в вакууме при температуре не выше 50 °С. Остаток обрабатывают 5% водным раствором аммиака, осадок отфильтровывают, промывают водой, кристаллизуют из этанола.

7,8-Диметокси-1,3(2H)-диоксопирроло[3,4-с]циннолин (9) и метиловый эфир 1-R-7,8-диметокситиено[3,4-с]циннолин-3-карбоновой кислоты (10). К суспензии 3 ммоль аминомалеимида **1** или аминотиофена **4a,b** в 10 мл уксусной кислоты при перемешивании прибавляют 0.4 г (6 ммоль) нитрита натрия. Перемешивание продолжают до начала выпадения осадка и оставляют на 2–3 ч для завершения реакции. К реакционной массе приливают 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. L. Bogza, K. I. Kobrakov, A. A. Malienko, S. Yu. Sujkov, I. F. Perepichka, M. R. Bryce, N. M. Bogdan, V. I. Dulenko, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 523 (2001).
2. S. L. Bogza, K. I. Kobrakov, A. A. Malienko, I. F. Perepichka, S. Yu. Sujkov, M. R. Bryce, S. B. Lyubchik, A. S. Batsanov, N. M. Bogdan, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 932 (2005).
3. Ю. А. Николоюкин, С. Л. Богза, М. Ю. Зубрицкий, В. И. Дуленко, *ЖОрХ*, **29**, 1480 (1993).
4. Y. Yang, A. Hörnfeldt, S. Gronowitz, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 865 (1989).
5. F. Jourdan, D. Laduree, M. Robba, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 305 (1994).
6. С. Л. Богза, В. И. Дуленко, С. Ю. Зинченко, И. В. Павлов, К. И. Кобраков, *XTC*, 1737 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1508 (2004)].

Институт физико-органической химии и углеродной химии
им. Л. М. Литвиненко НАН Украины,
Донецк 83114, Украина
e-mail: serge-bogza@yandex.ru

Поступило 14.12.2007