

УДК 547.833.93

ГЕТЕРОАННЕЛИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ С ФРАГМЕНТОМ ЭКРАНИРОВАННОГО ФЕНОЛА

Зинченко С.Ю.¹, Богза С.Л.², Суйков С.Ю.¹, Пендюх В.В.²

¹ *Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко, Донецк, Украина*

² *Донецкий национальный университет, Донецк, Украина*

E-mail: softya-Z2012@yandex.ru

Взаимодействием 1- R_2 -3- R_1 -4-(3,4-диметоксифенил)-5-аминопиразолов и 2-метоксикарбонил-3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)-5-метилтиофена с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в условиях кислотного катализа получены ряд 1- R^1 -3- R^2 -5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов и 1-метил-3-метоксикарбонил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокситиено[3,4-*c*]изохинолин.

Ключевые слова: пиразоло[3,4-*c*]изохинолины, тиено[3,4-*c*]изохинолины, 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегид, реакция Пикте-Шпенглера.

ВВЕДЕНИЕ

Открытие у производных пиразоло[3,4-*c*]изохинолина свойств эффективных и нетоксичных ингибиторов киназы анапластической лимфомы [1] стимулировало поиск более активных противораковых соединений в этом классе. Авторами патента установлено, что пиразолоизохинолины с 4-гидроксифенильным заместителем показали наивысшую активность. Поэтому логичным, с нашей точки зрения, направлением модификации структуры базового гетероцикла может стать введение в молекулу такого биологически активного заместителя как фрагмент экранированного фенола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спектры ЯМР записаны на спектрометре BRUKER AVANCE-II-400 (400 МГц на ядрах ^1H) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены в аппарате Voetius и не исправлены. Аминопиразолы 1 а – в, аминотиофен 3 получены по описанным ранее методикам [2; 5; 6].

*Общая методика получения 1- R_1 -3- R_2 -5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметоксипиразоло[5,4-*c*]изохинолинов (2 а – в) и 1-метил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокситиено[3,4-*c*]изохинолин-3-карбоксилата (4). 5 Ммоль 5-аминопиразола (1 а – в) или 3-аминотиофена (3) растворяют в 50 мл трифторуксусной кислоты, прибавляют при охлаждении эквимолярное количество альдегида и нагревают 2 – 5 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток*

растирают с 5 %-ным водным раствором аммиака. Продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из этанола или ацетонитрила.

Таблица 1
Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Выход, %	Т пл., °С	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
			С	Н	N	S		С	Н	N	S
2а	64	177 – 178	75,5	6,8	8,3	-	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₃	75,42	6,92	8,24	-
2б	78	247 – 248	75,55	7,2	8,1	-	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃	75,69	7,12	8,02	-
2в	78	232 – 234	75,55	7,2	8,1	-	C ₃₂ H ₂₆ N ₄ O ₃	75,69	7,12	8,02	-
4	65	245 – 246	69,1	6,7	2,3	6,0	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ O ₃	69,07	6,76	2,68	6,15

3-Фенил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметоксипиразоло [3,4-с]изохиолин (2 а). Спектр ¹H ЯМР (dmsо-d₆, δ, м. д.): 1,50 с (18Н, t-Bu), 3,95 с (3Н, CH₃O), 4,05 с (3Н, CH₃O), 7,35 т (1Н, CH_{аром}), 7,55 т (2Н, CH_{аром}), 7,7 с (1Н, CH_{аром}), 7,9 с (1Н, CH_{аром}), 8,3 д (2Н, CH_{аром}), 8,83 с (1Н, CH_{аром}), 9,1 (1Н, CH_{аром}). Найдено, %: С 75,5; Н 6,8; N 8,3.

1-Метил-3-фенил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокси-пиразоло[3,4-с]изохиолин (2 б). Спектр ¹H ЯМР (dmsо-d₆, δ, м. д.): 1,50 с (18Н, t-Bu), 2,60 с (3Н, CH₃), 3,95 с (3Н, CH₃O), 4,05 с (3Н, CH₃O), 7,35 т (1Н, CH_{аром}), 7,55 т (2Н, CH_{аром}), 7,7 с (1Н, CH_{аром}), 7,9 с (1Н, CH_{аром}), 8,3 д (2Н, CH_{аром}), 8,83 с (1Н, CH_{аром}), 9,1 (1Н, CH_{аром}).

1,3-Диметил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметоксипиразоло [3,4-с]изохиолин (2 в). Спектр ¹H ЯМР (dmsо-d₆, δ, м. д.): 1,45 с (18Н, t-Bu), 2,65 с (3Н, CH₃), 3,70 с (3Н, CH₃), 4,0 с (3Н, CH₃O), 4,05 с (3Н, CH₃O), 7,3 с (1Н, CH_{аром}), 7,5 с (1Н, CH_{аром}), 7,60 с (1Н, CH_{аром}), 7,70 с (1Н, CH_{аром}).

Метил 1-метил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокситиено [3,4-с]изохиолин-3-карбоксилат (4). Спектр ¹H ЯМР (dmsо-d₆, δ, м. д.): 1,50 с (18Н, t-Bu), 3,2 с (3Н, CH₃), 3,8 с (3Н, CH₃O), 3,85 с (3Н, CH₃O), 4,05 с (3Н, CH₃O), 7,35 с (1Н, CH_{аром}), 7,55 с (1Н, CH_{аром}), 7,67 с (1Н, CH_{аром}), 7,9 с (1Н, CH_{аром}).

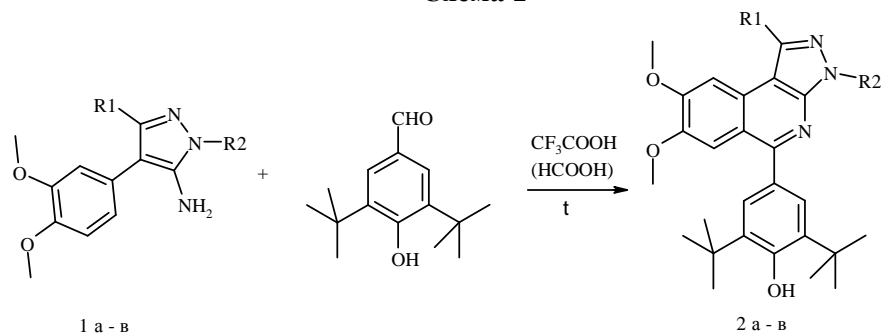
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объектами изучения стали производные 5-аминопиразола, 3-аминотиофена и 2-аминомалеимида, которые в настоящее время используются в качестве субстратов Пикте-Шпенглера нового поколения для синтеза ароматических производных изохиолина и β-карболина [2–6].

С возможной целью создания новых производных с более высокой эффективностью введением антиоксидантного фрагмента нами был получен ряд 1-R¹-3-R²-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-пиразоло[3,4-с] изохиолинов 2 в реакции 5-аминопиразолов (1) с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в условиях кислотного катализа.

Взаимодействие 5-аминопиразолов (1 а – в) с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в трифторуксусной или муравьиной кислоте приводит к циклизации промежуточно образующегося азометина с одновременной ароматизацией пиридинового цикла (Схема 1). Искомые пиразоло[3,4-с]изохинолины (2 а – в) с 5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил)фенильным заместителем были получены с выходами 64 – 78 %, их физико-химические характеристики не противоречат предполагаемым структурам.

Схема 1

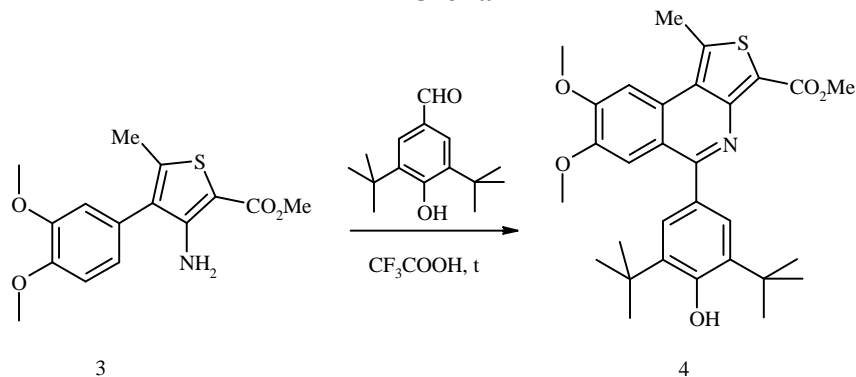


а: R₁ = H, R₂ = Ph; б: R₁ = Me, R₂ = Ph; в: R₁ = R₂ = Me

Реакция циклизации протекает при участии кислорода и имеет автокаталитический характер [7].

Аналогично из 3-амино-4-арилтиофена (3) получен 5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-тиено[3,4-с]изохинолин 4 (схема 2).

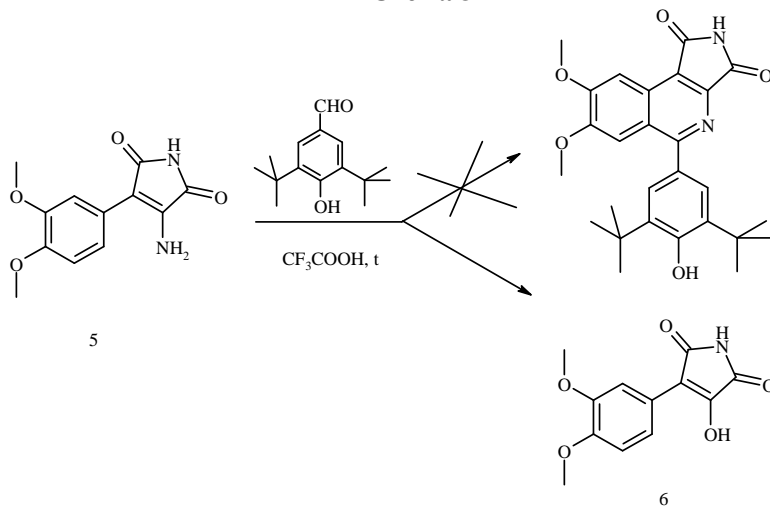
Схема 2



В отличие от реакции аминималеида (5) с бензальдегидами, содержащими алкильные, алкоксильные группы или атомы галогенов, в которой были получены 5-арил-7,8-диметокси-1,3(2*H*)-диоксопирроло[3,4-с]изохинолины [8], реакция с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом не приводит к продуктам циклизации, а только к гидроксималеимиду (6) (схема 3), что может быть вызвано как

конкурентной реакцией гидролиза аминогруппы малеимида, так и снижением реакционной способности альдегида за счет образования хиноидной структуры, подобно случаю восстановления азометинов.

Схема 3



Спектрально-аналитические характеристики полученных соединений 2 а – в, 4 согласуются с предложенной для них структурой. Неожиданным стало отсутствие в протонных спектрах продуктов циклизации сигналов экранированных фенольных гидроксиллов, хотя все остальные группы сигналов протонов свидетельствуют о протекании реакции по ожидаемому направлению. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа индивидуально выделенных соединений приведены в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В реакции 1- R_2 -3- R_1 -4-(3,4-диметоксифенил)-5-аминопиразолов с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в условиях кислотного катализа получены ряд 1- R^1 -3- R^2 -5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов, содержащие в структуре антиоксидантный фрагмент экранированного фенола.
2. В реакции 2-метоксикарбонил-3-амино-4-(3,4-диметоксифенил)-5-метилтиофена с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом в условиях кислотного катализа получен метил 1-метил-5-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-7,8-диметокситиено[3,4-*c*]изохинолин-3-карбоксилат.
3. Аналогичная реакция с 4-(3,4-диметоксифенил)аминомалеимидом к продукту циклизации не приводит.

Список литературы

1. Пат. US7872014 (B2). – Заявл.: 23.07.2003; опубл.: 18.01.2011. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20110118&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP&CC=US&NR=7872014B2&KC=B2&ND=4

2. Bogza S.L. Convenient One Pot Synthesis of 5-Unsubstituted Pyrazolo[3,4 - c]isoquinolines / S.L. Bogza, K.I. Kobrakov, A.A. Malienko et al // J. Heterocyclic Chem. – 2001. - Vol. 38, № 3. – P. 523 – 525.
3. Богза С.Л. Взаимодействие орто-арилзамещенных аминозолов с бензальдегидами / С.Л. Богза // Структура органических соединений и механизмы реакций. – 1999. – Т. 2. – С. 25 – 30.
4. Богза С.Л. Сучасні альтернативи реакції Пікте-Шпенглера / С.Л. Богза, С.Ю. Зинченко // Вісник Львів. ун-ту. Серія хім. – 2008. – Вип. 49, Ч. 2. – С. 3 – 17.
5. Bogza S. L. A versatile synthesis of pyrazolo[3,4-c]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-amino-pyrazoles with aryl / heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways / S. L. Bogza, K.I. Kobrakov, A.A. Malienko et al // Journal of Organic and Biomolecular Chemistry. – 2005. – Vol. 3, № 5. – P. 932 – 940.
6. Богза С.Л. Кислотні циклізації аміноазолів. Синтез поліядерних гетероциклів з фрагментами ізохіноліну та цинноліну / С.Л. Богза, С.Ю. Зинченко, С.Ю. Суйков // Вісник наукового товариства ім. Шевченка, Донецьке відділення, Хімія. - 2006. – Т. 10. - С.94 – 100.
7. Богза С.Л. Об участии молекулярного кислорода при циклизации 5-арилметиленамино-4-(3,4-диметоксифенил)-пиразолов / С.Л. Богза, И.А. Опейда, М.Г. Касянчук и др. // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38, вып. 4. – С. 637 – 638.
8. Зинченко С.Ю. Кислотные циклизации аминозамещенных гетероциклов. Синтез 1,3-диоксопирроло [3,4-с]- и тieno[3,4-с]изохинолинов и циннолинов / С.Ю. Зинченко, С.Л. Богза, Р. А. Ефименко и др. // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 4. – С. 449 — 454.

Зинченко С.Ю. Конденсовані ізохіноліни з фрагментом екранованого фенолу / Зинченко С.Ю., Богза С.Л., Суйков С.Ю., Пендюх В.В. // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 4. – С. 270-275.
Взаємодію 1- R_2 -3- R_1 -4-(3,4-диметоксифеніл)-5-амінопіразолів та 2-метоксікарбоніл-3-аміно-4-(3,4-диметоксифеніл)-5-метилтіофену с 4-гідроксі-3,5-ди-трет-бутилбензальдегідом в умовах кислотного каталізу отримані ряд 1- R^1 -3- R^2 -5-(4-гідроксі-3,5-ди-трет-бутилфеніл)-піразоло[3,4-с]ізохінолінів та 1-метил-3-метоксікарбоніл-5-(4-гідроксі-3,5-ди-трет-бутилфеніл)-7,8-диметоксітіено[3,4-с]ізохінолін.
Ключові слова: піразоло[3,4-с]ізохіноліни, тіено[3,4-с]ізохіноліни, 4-гідроксі-3,5-ди-трет-бутилбензальдегід, реакція Пікте-Шпенглера.

HETEROANNELATED ISOQUINOLINES WITH STERICALLY HINDERED PHENOL CORE

Zinchenko S. Yu.¹, Bogza S. L.², Sujkov S. Y.¹, Pendyukh V. V.²

¹*L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, Donetsk, Ukraine*

²*Donetsk National University, Donetsk, Ukraine*

E-mail:sofiya-Z2012@yandex.ru

The search for more active anticancer compounds in class of pyrazolo[3,4-c]isoquinoline was stimulated by opening an effective and non-toxic properties of anaplastic lymphoma kinase inhibitors [1]. Patent authors was found that pyrazoloisoquinoline with 4-hydroxyphenyl substituent showed the highest activity. Therefore, the direction of modifying the structure of the base heterocycle may be realized by introduction of a biologically active molecule, such as a fragment of the shielded phenol and the additional heterocycle in positions 3 and 5.

Objects of the study are derivatives of 5- aminopyrazole, 3 -aminothiophene and 2-aminomaleimide, are currently used as substrates Pictet -Spengler new generation synthesis of aromatic isoquinoline derivatives and β - carboline [2–6].

We obtained 1-R1-3-R2-5-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphenyl)-pyrazolo [3,4-c] isoquinolines by reaction of 5-aminopyrazoles (1) with 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzaldehyde under acid catalysis to create new derivatives with a high efficiency by introducing an antioxidant moiety. Reaction of 5-aminopyrazole (1 a – c) with 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzaldehyde in trifluoroacetic or formic acid leads to the cyclization of the intermediate azomethine simultaneous pyridine ring aromatization (Scheme 1). Desired pyrazolo[3,4-c]isoquinolines (2a – c) with 5-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl)phenyl substituent were obtained in yields 64 – 78 %. Their physico-chemical characteristics are contrary to the proposed structures .

The cyclization reaction takes place with the participation of oxygen and is auto-catalytic [7]. Similarly from 3-amino-4-aryltiophen (3) was obtained 5-(4-hydroxy-3,5-di-tert-butylphenyl)-thieno[3,4-c]isoquinoline 4 (Scheme 2). A similar reaction with 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-aminomaleimide was failed, unlike the reaction of aminomaleimide (5) with benzaldehydes, containing alkyl, alkoxy groups or halogen atoms, leading to 5-aryl-7,8-dimethoxy-1,3(2H)-dioxopyrrolo[3,4-c] isoquinolines. The reaction with 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzaldehyde not leads to cyclization products but to hydroxymaleimide (6) (Scheme 3). This may be caused by the competitive reaction of hydrolysis of maleimide amine [8].

Key words: pyrazolo[3,4-c]isoquinoline, thieno[3,4-c]isoquinoline, 4-hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzaldehyde , the Pictet-Spengler reaction.

References

1. Pat. US7872014 (B2) . – . Filed: 23.07.2003; Issued: 18.01.2011. http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20110118&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP&CC=US&NR=7872014B2&KC=B2&ND=4
2. Bogza S.L., Kobrakov K.I., Malienko A.A., Sujkov S.Yu., Perepichka I.F., Bryce M.R., Bogdan N.M., Dulenko V.I., Convenient One Pot Synthesis of 5 - Unsubstituted Pyrazolo [3,4 -c]isoquinolines, *J. Heterocyclic Chem.*, **38**, 523 (2001).
3. Bogza S.L., The interaction of ortho-aryl-substituted benzaldehydes with aminoazoles, *The structure of organic compounds and the reaction mechanisms*, **2**, 25 (1999).
4. Bogza S.L., Zinchenko S.Yu., Modern alternatives of the pictet–spengler reaction, *Visnyk lviv univ. Ser. Khim.*, **49**, 3 (2008).
5. Bogza S. L., Kobrakov K.I., Malienko A.A., Perepichka I.F., Sujkov S.Yu., Bryce M.R., Lyubchik S.B., Batsanov A.S., Bogdan N.M., A versatile synthesis of pyrasolo[3,4-c]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-amino-pyrazoles with aryl / heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways, *Journal of Organic and Biomolecular Chemistry*, **3**, 932 (2005).
6. Bogza S.L., Zinchenko S.Yu., Sujkov S.Yu., The acid cyclization aminoazoles. The synthesis of polycyclic heterocycles with fragments of isoquinoline and cinnoline, *Journal of Shevchenko Scientific Society , Donetsk branch, Chemistry*, **10**, 94 (2006).
7. Bogza S.L., Opeyda I.A., Kasyanchuk M.G., Sujkov S.Yu., Dulenko V.I., The participation of molecular oxygen in the cyclization of 5-arylmetylenamino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-pyrazolos, *Russian Journal of Organic Chemistry*, **38**, 637 (2002).
8. Zinchenko S.Yu., Efimenko R.A., Suikov S. Yu., Kobrakov K.I., Bogza S.L., Acid cyclization of amino-substituted heterocycles. Synthesis of 1,3-dioxo- pyrrolo[3,4-c]- and thieno[3,4-c]isoquino- lines and cinnolines, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **45**, 365 (2009).

Поступила в редакцию 25.11.2013 г.