

УДК 547.785.51:547.853.3:547.759.4

СИНТЕЗ АНЕЛЬОВАНОЇ СПІРОЗАМІЩЕНОЇ ГІДРОВАНОЇ ПІРИМІДИНОВОЇ СИСТЕМИ

Г.Є.Хорошилов, Т.О.Сараєва, В.С.Броварець*

Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка
91011, м. Луганськ, вул. Оборонна, 2. E-mail: sara-chem@mail.ru

* Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Ключові слова: 2-аміно-3-ароїл-1-(2-бензімідазоліл)індолізини; кетони; конденсація;
1-ароїл-2Н-спіроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-а]бензімідазол-3,1'-циклоалкани

При кип'ятінні 2-аміно-3-ароїл-1-(2-бензімідазоліл)індолізинів з циклічними кетонами утворюються 1-ароїл-2Н-спіроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-а]бензімідазол-3,1'-циклоалкани.

SYNTHESIS OF THE ANNULATED SPIRO-SUBSTITUTED HYDROGENATED PYRIMIDINE SYSTEM

G. Ye. Khoroshilov, T. O. Saraeva, V. S. Brovarets

1-Aroyl-2H-spiroindolizino[2',1':4,5]pyrimido[1,6-a]benzimidazol-3,1'-cycloalkanes are formed by boiling of 2-amino-3-aryl-1-(2-benzimidazolyl)indolizines with cyclic ketones.

СИНТЕЗ АНЕЛИРОВАННОЙ СПИРОЗАМЕЩЕННОЙ ГИДРИРОВАННОЙ ПИРИМИДИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Г.Е.Хорошилов, Т.А.Сараева, В.С.Броварец

При кипячении 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазоліл)індолізинов с циклическими кетонами образуются 1-ароил-2Н-спіроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-а]бензімідазол-3,1'-циклоалкани.

Раніше ми показали, що при кип'ятінні 2-аміно-3-ароїл-1-(2-бензімідазоліл)-індолізинів в оцтовому ангідриді або мурашиній кислоті отримуються анельовані піримідини [1, 2] з потенційною фармакологічною активністю [3-6]. У продовження цих досліджень нам видавалось за доцільне ввести такого типу сполуки в гетероконденсацію з ацетоном, циклопентаном та циклогексаном.

Встановлено, що кип'ятіння індолізинів **3a,b** [2, 7] з циклопентаном **4a** та циклогексаном **4b** приводить до утворення нової спірозаміщеної гідрованої піримідинової системи – 1-ароїл-2Н-спіроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-а]бензімідазол-3,1'-циклоалканів **5a-c**. Однак взаємодія індолізину **3b** з ацетоном не приводить до очікуваної системи **6** (схема).

У спектрах ЯМР ¹H отриманих сполук відсутні сигнали NH-протонів імідазольного циклу ($\delta=11,95-11,96$ м.ч.) та NH₂-протонів індолізинового циклу ($\delta=6,43-6,45$ м.ч.) вихідних сполук, натомість з'являються синглети NH-протонів дигідропіримідинового циклу в області $\delta=4,89-5,27$ м.ч. та характерні сигнали протонів циклоалканів. Мас-спектр сполуки **5c** містить сигнал молекулярно-гіо іона з масою 462.

Експериментальна частина

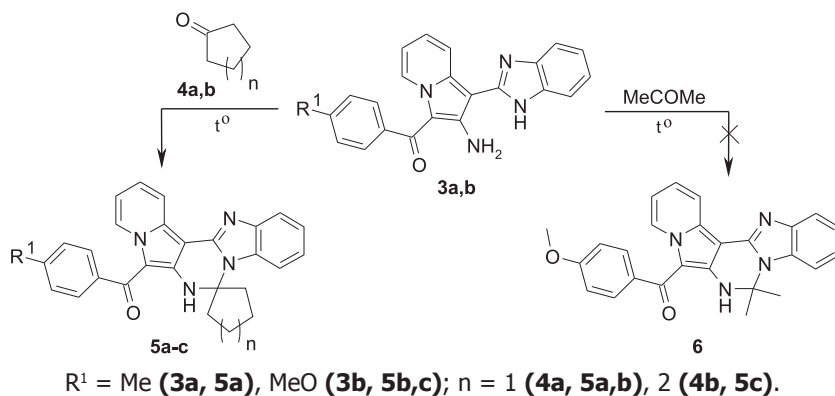
Спектри ЯМР ¹H отримані на приладах «Bruker DPX-200» (200 МГц) (сполука **5a**), «Bruker AVANCE II-400» (400 МГц) (сполуки **5b,c**), а спект-

ри ЯМР ¹³C – на приладі «Bruker AVANCE DRX-500» (125.75 МГц) в розчинах ДМСО-*d*₆ (внутрішній стандарт – ТМС). ІЧ-спектри записані на приладі FIR-spectrometer SPECTRUM ONE (Perkin Elmer) в таблетках KBr. Мас-спектр (ЕУ, 70 еВ) сполуки **5c** отримано на спектрометрі «MX-1321». Температури плавлення синтезованих сполук визначені на блоці Кофлера. Контроль за перебігом реакції та індивідуальністю одержаних речовин здійснювали за допомогою ТШХ на пластинах «Silufol UV-254», елюент – ацетон-гексан, 3:5, проявник – пари йоду, УФ.

2-Аміно-3-ароїл-1-(2-бензімідазоліл)індолізини (3a,b) отримані за методиками [1, 7].

1-Ароїл-2Н-спіроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-а]бензімідазол-3,1'-циклоалкани (5a-c). 1 Ммоль відповідного індолізину **3a,b** кип'ятять впродовж 3-4 год в 5 мл відповідного циклічного кетону **4a,b**. Після охолодження надлишок циклічного кетону випаровують, утворену суміш затирають в етанолі. Отриманий жовтий порошок відфільтровують, промивають етанолом, сушать.

1-(4-Метил)бензоїл-2Н-спіроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-а]бензімідазол-3,1'-циклопентан (5a). Вихід – 50%. Т.пл. – 210-213°C (EtOH). C₂₈H₂₄N₄O. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3395 (NH), 1638 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.33-1.54 м (2H, CH, CH), 1.75-2.04 м (4H, CH, CH, CH, CH), 2.42 с (3H, CH₃), 3.14-3.24 м (2H, CH, CH), 4.89 с (1H, NH), 7.02-7.16 м (3H, H-6, H-7, H-12), 7.35-7.63 м (7H,



Схема

H-3', H-5', H-11, H-8, H-5, H-2', H-6'), 8.10 д (1H, H-10, J = 8.7 Гц), 9.59 д (1H, H-13, J = 6.8 Гц).

1-(4-Метокси)бензоїл-2H-спіроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-a]бензімідазол-3,1'-циклопентан (5b). Вихід – 48%. Т.пл. – 228-229°C (EtOH). C₂₈H₂₄N₄O₂. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3409 (NH), 1645 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.56 д (2H, CH, CH, J = 5.1 Гц), 1.79-1.90 м (2H, CH, CH), 2.01-2.14 м (2H, CH, CH), 2.39-2.48 м (2H, CH, CH), 3.86 с (3H, OCH₃), 5.27 с (1H, NH), 7.04 т (1H, H-12, J = 6.9 Гц, J = 6.9 Гц), 7.08-7.20 м (4H, H-6, H-7, H-3', H-5'), 7.47 д (1H, H-5, J = 7.7 Гц), 7.49-7.54 м (1H, H-11), 7.60 д (1H, H-8, J = 7.9 Гц), 7.72 д (2H, H-2', H-6', J = 8.5 Гц), 8.11 д (1H, H-10, J = 8.7 Гц), 9.54 д (1H, H-13, J = 6.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 23.84 (2CH₂), 38.16 (2CH₂), 56.02 (CH₃O), 83.05 (C спиро), 91.99, 110.19, 111.25, 113.95, 114.66 (C-2,6-C₆H₄OCH₃-p), 117.01, 118.75, 121.98, 122.07, 128.61, 129.29, 130.51, 131.90, 132.88, 134.91 (C-3,5-C₆H₄OCH₃-p), 141.11, 145.29, 146.31, 162.16 (C-1-C₆H₄OCH₃-p), 182.12 (C=O).

1-(4-Метокси)бензоїл-2H-спіроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-a]бензімідазол-3,1'-циклогексан (5c). Вихід – 63%. Т.пл. – 257-261°C

(EtOH). C₂₉H₂₆N₄O₂. М. 462.54. Мас-спектр, m/z (I відн, %) орг. катіону M⁺: 462 [M]⁺ (100). ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3418 (NH), 1647 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.75-0.97 м (2H, CH, CH), 1.27-1.41 м (2H, CH, CH), 1.58-1.62 м (2H, CH, CH), 2.01-2.04 м (2H, CH, CH), 2.25-2.32 м (2H, CH, CH), 3.86 с (3H, OCH₃), 4.94 с (1H, NH), 7.08-7.20 м (5H, H-12, H-6, H-7 H-3', H-5'), 7.55-7.60 м (2H, H-11, H-5), 7.67 д (2H, H-2', H-6', J = 8.5 Гц), 7.75 д (1H, H-8, J = 7.9 Гц), 8.13 д (1H, H-10, J = 8.6 Гц), 9.65 д (1H, H-13, J = 6.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 21.72 (2CH₂), 23.74 (CH₂), 34.71 (2CH₂), 56.09 (CH₃O), 75.70 (C спиро), 91.33, 110.20, 112.28, 114.00, 115.15 (C-2,6-C₆H₄OCH₃-p), 116.94, 118.76, 121.88, 121.99, 129.20, 129.40, 129.81, 132.10, 133.78, 135.38, 140.93, 145.30, 145.67, 161.79 (C-1-C₆H₄OCH₃-p), 181.96 (C=O).

Висновки

Конденсація 2-аміно-3-ароїл-1-(2-бензімідазол)індолізинів з циклічними кетонами є ефективним методом синтезу нової гетероциклічної системи спіроіндолізино[2',1':4,5]-піримідо[1,6-a]бензімідазол-3,1'-циклоалканів.

Література

1. Хорошилов Г.Е., Сараева Т.А., Кузнецов К.Ю. // ХГС. – 2008. – №7. – С. 1109-1111.
2. Хорошилов Г.Е., Сараева Т.А. Тез. докл. XI Молодеж. конф. по орг. химии, 23-29 нояб. 2008 г. – Екатеринбург, 2008. – С. 503-504.
3. Rohini R., Shanker K., Reddy P.M., Ravinder V. // J. Braz. Chem. Soc. – 2010. – Vol. 21, №1. – P. 49-57.
4. Rohini R., Shanker K., Reddy P.M. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 3330-3339.
5. Zanatta N., Amaral S.S., Esteves-Souza A. et al. // Synthesis. – 2006. – №14. – P. 2305-2312.
6. Dalla Via L., Gia O., Marcianni Magno S. et al. // Farmaco. – 2001. – Vol. 56. – P. 159-167.
7. Хорошилов Г.Е., Сараева Т.А., Броварец В.С. // Вісн. Дніпр. ун-ту. Сер. хім. – 2010. – Вип. 16. – С. 104-110.

Надійшла до редакції 01.09.2010 р.