

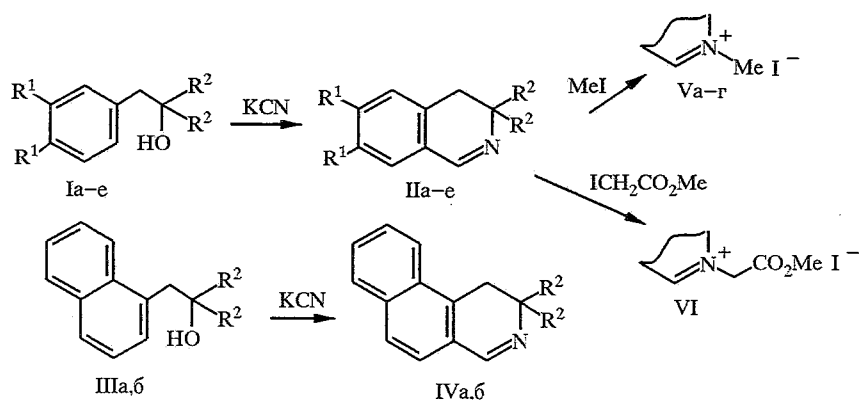
А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Е. В. Фешина

СИНТЕЗ И АЛКИЛИРОВАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЗОМЕТИНОВ — 3-СПИРО- И 3,3-ДИМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

Синтезированы циклические имины — 3,3-диметил-, 3-спиро-3,4-дигидро- и бензо[*f*]изохинолины, получены их четвертичные соли.

Ранее нами были получены и исследованы циклические имины ряда 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина [1—3]. Метод получения этих соединений, основанный на реакции Риттера, имеет широкие возможности. В частности, он позволяет получить спироаннелированные [4, 5] и бензо[*f*]изохинолины [6], представляющие несомненный интерес в качестве биологически активных соединений. 3,4-Дигидроизохинолины подобной структуры до настоящего времени известны не были. Изучение возможности синтеза этих соединений является целью данной работы.

Циклизация в изохинолиновый цикл по Риттеру с участием в качестве нитрильной составляющей синильной кислоты впервые была осуществлена авторами статьи [7]. В работе [1] мы предложили метод циклизации, пригодный для препаративных целей, при этом в качестве исходных были использованы спирты Ia ($R^1 = H, R^2 = Me$), б ($R^1 = OMe, R^2 = Me$), дающие при циклизации соответствующие изохинолины IIa,б.



Исследования показали, что реакция третичных карбинолов Ib—e с цианистым калием в присутствии серной кислоты также приводит к соответствующим изохинолинам IIb—e.

Характеристики впервые полученных соединений представлены в табл. 1. Как видно из данных таблицы, выход продукта циклизации зависит от характера ароматического ядра: в случае активации метоксигруппами (карбинолы Ig,e) выход по сравнению с неактивированным ядром (карбинолы Ib,d) повышается примерно в полтора раза.

Аналогичная циклизация с участием нафталинсодержащих карбинолов IIIa,б, как и следовало ожидать, протекает гладко с образованием бензо[*f*]изохинолинов IVa,б (табл.1). Выходы продуктов реакции отражают факт повышенной активности нафталинового ядра по сравнению с неактивированным бензольным (вещества Ib,d) в реакциях электрофильного замещения.

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	R ¹	C(R ₂) ₂	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				T _{пл} , °C	Выход, %
			C	H	N	Cl(S)		C	H	N	Cl(S)		
Пв	H	C(CH ₂) ₄	70,3	7,1	6,4	15,8	C ₁₃ H ₁₅ N · HCl	70,4	7,3	6,3	16,0	183...184	37
Пг	OCH ₃	C(CH ₂) ₄	63,7	7,1	5,1	12,4	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ · HCl	63,9	7,2	5,0	12,6	191...192	63
Пд	H	C(CH ₂) ₅	71,1	7,6	6,0	14,8	C ₁₄ H ₁₇ N · HCl	71,3	7,7	5,9	15,0	210...211	41
Пе	OCH ₃	C(CH ₂) ₅	64,8	7,8	4,8	11,8	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂ · HCl	65,0	7,9	4,7	12,0	186...187	62
IVa	—	C(CH ₃) ₂	58,5	5,5	4,6	10,3	C ₁₅ H ₁₅ N · H ₂ SO ₄	58,6	5,6	4,6	10,3	181...183	73
IVб	—	C(CH ₂) ₄	75,0	6,6	5,3	12,9	C ₁₇ H ₁₇ N · HCl	75,1	6,6	5,1	13,0	203...205	64
Va	H	C(CH ₃) ₂	47,7	5,3	4,8	—	C ₁₂ H ₁₆ IN	47,9	5,4	4,7	—	116...118	90
Vб	OCH ₃	C(CH ₃) ₂	46,5	5,4	3,8	—	C ₁₄ H ₂₀ INO ₂	46,6	5,6	3,9	—	217...218	95
Vв	H	C(CH ₂) ₄	51,2	5,3	3,8	—	C ₁₄ H ₁₈ IN	51,4	5,5	3,9	—	167...168	38
Vг	H	C(CH ₂) ₅	52,7	5,8	3,9	—	C ₁₅ H ₂₀ IN	52,8	5,9	4,1	—	200...201	51
VI	OCH ₃	C(CH ₃) ₂	45,6	5,1	3,5	—	C ₁₆ H ₂₂ INO ₄	45,8	5,3	3,3	—	176 (разл.)	58

Параметры спектров ПМР и ИК синтезированных соединений

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д.							ИК спектр, ν , см^{-1}
	$(\text{R}^2)_2\text{C}_3$	с, 2Н, $\text{CH}_2\text{—C}_4$	$\text{N—CH}_3(\text{CH}_2)$, с	$2\text{CH}_3\text{O}$, 2с	Ar	с, HC=N	с, NH^+ соли	
Пв	1,28...2,03 м, 4CH_2	2,83	—	—	7,18...7,93 м	8,03	15,10	1630 (C=N)
Пг	1,40...2,25 м, 4CH_2	2,95	—	3,80; 3,82	6,40 с, H—C ₅ ; 6,62 с, H—C ₈	7,93	14,60	1625 (C=N)
Пд	1,25...2,05 м, 5CH_2	2,86	—	—	7,20...7,90 м	8,01	15,05	1630 (C=N)
Пе	1,38...2,30 м, 5CH_2	2,96	—	3,81; 3,83	6,38 с, H—C ₅ ; 6,57 с, H—C ₈	7,92	14,80	1630 (C=N)
IVa	1,25 с, 2CH_3	3,00	—	—	7,45...7,83 м	8,02	—*	1625 (C=N)
IVб	1,52...1,75 м, 4CH_2	2,97	—	—	7,42...7,72 м	7,80	15,20	1625 (C=N)
Va	1,35 с, 2CH_3	3,05	3,63	—	7,18...8,10 м	8,90	—	—
Vб	1,31 с, 2CH_3	3,03	3,56	3,71; 3,93	7,00 с, H—C ₅ ; 7,45 с, H—C ₈	8,83	—	—
Vв	1,37...2,15 м, 4CH_2	3,07	3,57	—	7,25...8,10 м	8,97	—	—
Vг	1,35...2,20 м, 5CH_2	3,04	3,60	—	7,30...8,05 м	9,02	—	—
VI	1,37с, 2CH_3	3,05	5,06	—* ²	6,60 с, H—C ₅ ; 7,53, H—C ₈	9,66	—	1740 (C=O)

*² В обмене с водой растворителя.
Три группы OCH_3 проявляются в виде соответствующих синглетов 3,80, 3,89 и 3,97 м. д.

Необходимо отметить, что в случае неактивированного ароматического ядра реакции соответствующих карбинолов с другими нитрильными составляющими, например цианистыми бензилами [8, 9], эфирами [10] или амидами [5, 11] циануксусной кислоты, приводят к большим препаративным выходам, чем в случае синильной кислоты, когда, по-видимому, происходит меньшая стабилизация нитрилиевого интермедиата [12].

С целью характеристики полученных иминов были синтезированы их четвертичные соли. Реакция получения иодметилатов иминов Па,б,д аналогична ранее описанной нами в статье [13]. Продуктами этой реакции являются соответствующие иодиды N-метилизохинолина Va—г (табл. 1). Взаимодействие изохинолина IIб с метиловым эфиром иодоуксусной кислоты дает устойчивую соль VI. Структуры типа VI представляют интерес в качестве исходных для получения илидов изохинолина [14].

Основания полученных иминов представляют собой жидкости, за исключением бесцветных кристаллических производных нафталина IVа,б. Характеристики азометинов в табл. 1 даны для их устойчивых солей. Иодиды Va—г, VI представляют собой желтые кристаллы.

Спектры ПМР впервые описанных соединений (табл. 2) сняты в CDCl_3 как для оснований азометинов Пв—е, так и для их солей, за исключением соединения IVа, сульфат которого растворим лишь в DMCO-D_6 . Приведенные в таблице данные спектров азометинов Пв—е, IVа,б относятся к основаниям этих соединений, за исключением сигнала NH^+ , положение которого приведено для соответствующих протонных солей. Азометиновая структура оснований доказывается наличием синглета в области 7,80...8,03 м. д. ($\text{HC}=\text{N}$) [1]. ИК спектры оснований содержат полосу в области 1625...1630 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). Спектры ПМР солей названных иминов, снятые в CDCl_3 , содержат синглет в области 14,60...15,20 м. д. (NH^+).

Кватернизация иминов (соли Va—г, в DMCO-D_6) приводит к сдвигу синглета протона азометиновой группы в среднем на 1 м. д. (8,83...9,02 м. д.). В спектре соединения VI, снятом в CDCl_3 , сигнал $\text{HC}=\text{N}^+$ наблюдается в области 9,66 м. д. В этом случае сдвиг в слабое поле по сравнению с исходным имином [1] составляет 1,70 м.д., что обусловлено индуктивным эффектом сложноэфирной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Tesla BS-587 A (80 МГц), внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон—этанол—хлороформ, 1 : 3 : 6, проявление парами брома.

Вещества перекристаллизованы из диоксана (IIг), этилацетата (IIе) и изопропилового спирта (все остальные).

3,3-(R^2)₂-6,7-(R^1)₂-3,4-Дигидроизохинолины (Пв—е) и 3,3-(R^2)₂-бензо[Л]изохинолины (IVа,б). К смеси 0,85 г (13 ммоль) KCN и 10 ммоль соответствующего карбинола IIв—е или IIIа,б в 50 мл бензола при температуре не выше 5 °C добавляют по каплям 4 мл конц. H_2SO_4 (вещества Пв,д, IVа,б) или смесь 2 мл ледяной CH_3COOH и 4 мл конц. H_2SO_4 (азометины IIг,е). Смесь нагревают при интенсивном перемешивании 40 мин при 60...70 °C (IIг, е и IVа,б) или 1,5 ч при 80 °C (соединения Пв,д), охлаждают, выливают на 50 г льда и отделяют бензольный слой. Выпавший при этом осадок нерастворимого в воде сульфата IVа сразу отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. В случае всех остальных веществ водную фазу нейтрализуют аммиаком. Полученные основания экстрагируют эфиром, эфирную вытяжку сушат K_2CO_3 , отгоняют примерно 1/3 часть эфира с целью удаления остатков аммиака, после чего пропусканием сухого HCl получают соответствующие гидрохлориды, которые отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Иодиды 3,3-(R^2)₂-6,7-(R^1)₂-N-метил-3,4-дигидроизохинолиния (Va—г) и иодид 3,3-диметил-6,7-диметокси-N-(карбометоксиметил)-3,4-дигидроизохинолиния (VI). Смесь 10 ммоль соответствующего основания и 0,8 мл (13 ммоль) CH_3I или 2,40 г (12 ммоль) метилового эфира

иодуксусной кислоты в 5 мл ацетона плотно закрывают пробкой и оставляют на 4 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михайловский А. Г., Александров Б. Б., Вахрин М. И. // ХГС. — 1992. — № 8. — С. 1444.
2. Михайловский А. Г., Александров Б. Б., Вахрин М. И. // ХГС. — 1993. — № 6. — С. 780.
3. Бубнов Ю. Н., Зыков А. Ю., Игнатенко А. В., Михайловский А. Г., Шкляев Ю. В., Шкляев В. С. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1996. — № 4. — С. 935.
4. Шкляев В. С., Александров Б. Б., Леготкина Г. И., Вахрин М. И., Гаврилов М. С., Михайловский А. Г. // ХГС. — 1983. — № 11. — С. 1560.
5. Шкляев В. С., Александров Б. Б., Михайловский А. Г., Вахрин М. И. // ХГС. — 1989. — № 9. — С. 1239.
6. Александров Б. Б., Шкляев В. С., Шкляев Ю. В. // ХГС. — 1992. — № 3. — С. 375.
7. Wollweber H., Hiltmann R. // Angew. Chem. — 1960. — Bd 72. — S. 1001.
8. Шкляев В. С., Александров Б. Б., Михайловский А. Г., Вахрин М. И. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 963.
9. Дормидонтов М. Ю., Сыропятов Б. Я., Даутова Р. З., Александров Б. Б., Шкляев В. С., Вахрин М. И., Михайловский А. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — № 1. — С. 22.
10. Александров Б. Б., Гаврилов М. С., Вахрин М. И., Шкляев В. С. // ХГС. — 1985. — № 6. — С. 794.
11. Дормидонтов М. Ю., Закс А. С., Бурди Н. З., Михайловский А. Г., Шкляев В. С., Александров Б. Б. // Хим.-фарм. журн. — 1989. — № 8. — С. 929.
12. Födor G., Nagibandi S. // Tetrahedron. — 1980. — Vol. 36. — P. 1279.
13. Шкляев В. С., Александров Б. Б., Гаврилов М. С., Михайловский А. Г., Вахрин М. И. // ХГС. — 1988. — № 7. — С. 939.
14. Литвинов В. П. // ЖОрХ. — 1995. — Т. 31. — С. 1441.

Институт технической химии УрО РАН,
Пермь 614600, Россия
e-mail: cheminst@mail.psu.ru

Поступило в редакцию 05.12.96