

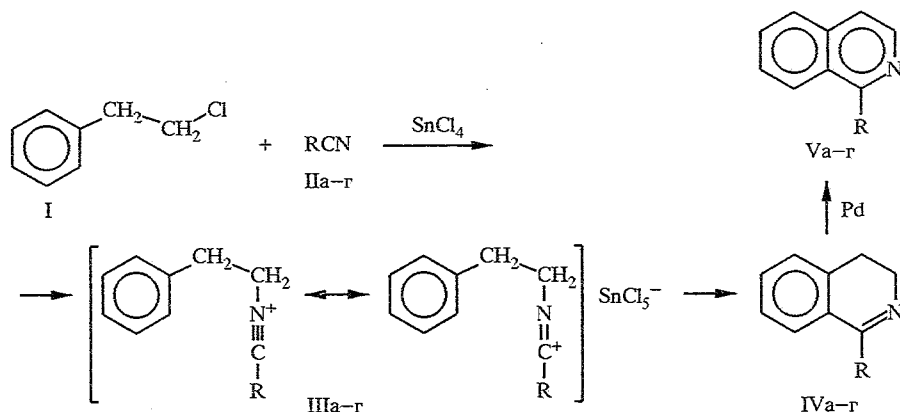
В. И. Теренин, П. Г. Контарев, О. А. Малошицкая,
Е. В. Кабанова

СИНТЕЗ 1-ГЕТАРИЛИЗОХИНОЛИНОВ ЦИКЛИЗАЦИЕЙ НИТРИЛИЕВЫХ СОЛЕЙ

Из нитрилов карбоновых кислот гетероциклического ряда, β -фенилэтилхлорида и хлорида олова (IV) осуществлен синтез 1-гетарилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов и их ароматических аналогов.

Внутримолекулярная циклизация нитрильных солей, образующихся при взаимодействии эквимолекулярных количеств β -галогенэтилбензолов, нитрилов карбоновых кислот и хлорида олова (IV), является удобным методом синтеза 1-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов [1]. Выходы производных 3,4-дигидроизохинолина в данной реакции варьируются в широких пределах и зависят от природы нитрила. Для алифатических нитрилов наблюдаются высокие выходы (90...100%). В случае акрилонитрила и его гомологов выход 3,4-дигидроизохинолинов составляет не более 13%. При использовании нитрилов бензойной и фенилуксусной кислот выходы не превышают 55...65%, причем введение электронодонорных заместителей в бензольное кольцо исходного нитрила резко снижает выход [2].

Нами изучена возможность использования нитрилов гетероциклического ряда для синтеза 3,4-дигидроизохинолинов, содержащих в положении 1 гетарильный заместитель. В реакции использованы следующие соединения: 2-цианофуран, 5-метил-2-цианофуран, 2-цианопиррол, N-метил-2-цианопиррол, 3-цианоиндол и 3-цианопиридин. Установлено, что в тех случаях, когда нитрильная соль, получаемая при смешивании нитрила, β -хлорэтилбензола и хлорида олова, имеет выраженную кристалличность и не осмоляется при нагревании, последующая циклизация протекает успешно и приводит к соответствующему 3,4-дигидроизохинолину. Положительных результатов удалось достичь при использовании следующих соединений: 2-цианофурана (IIa), 5-метил-2-цианофурана (IIб), N-метил-2-цианопиррола (IIв) и 3-цианопиридина (IIг). В результате проведенной циклизации был получен ряд 3,4-дигидроизохинолинов IVa—г, содержащих в положении 1 фурановый, пиррольный или пиридиновый заместитель. Строение получен-



II—V a R = 2-фурил, б R = 5-метил-2-фурил, в R = N-метил-2-пирролил, г R = 3-пиридил

Таблица 1

Данные элементного анализа, константы и выходы
синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула пикрата	Пикрат: Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} пикрата, °C	T _{кип} , °C/мм рт. ст.	Выход, %
		C	H	N			
IVa	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₈	53,82	2,96	13,37	167	130...132/2	22
		53,52	3,29	13,15			
IVб	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₈	54,60	3,64	12,71	137	130...132/2	26
		54,55	3,64	12,73			
IVв	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₇	54,97	3,58	15,84	165	187...190/7	13
		54,67	3,87	15,95			
IVг	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₇	54,09	3,05	16,94	172	146...148/2	21
		54,92	3,43	16,02			
Va	C ₁₉ H ₁₂ N ₅ O ₈	54,48	2,75	13,27	153	135...137/2	50
		53,77	2,83	13,21			
Vб	C ₂₀ H ₁₄ N ₅ O ₈	54,13	2,53	12,26	162; 63*	135...138/1	86
		54,80	3,20	12,79			
Vв	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₇	54,51	3,24	15,98	198; 90*	138...140/2	48
		54,92	3,43	16,02			
Vг	C ₂₀ H ₁₃ N ₄ O ₇	54,83	2,39	15,83	190	143/2	80
		55,17	2,99	16,09			

* T_{пл} замещенного изохинолина.

ных соединений доказано с помощью спектров ЯМР ¹H высокого разрешения. Для соединений IIa—г характерными являются сигналы протонов 3-Н и 4-Н изохинолинового ядра, проявляющиеся в виде двух дублетов при 2,74...2,88 и 3,61...3,88 м. д. с КССВ 7,1...7,7 Гц. Кроме того, в спектре наблюдаются сигналы протонов бензольного и гетероциклических ядер.

Нитрильные соли, полученные из 2-цианопиррола и 3-цианоиндола, оказались неустойчивы в условиях проводимой реакции, что не позволило осуществить гетероциклизацию. Реакции проводили при температуре 100...115 °C, за исключением циклизации нитрила никотиновой кислоты IIг, для которого потребовалось 140...150 °C, что связано с высокой температурой плавления нитрильной соли. Дегидрирование над палладиевой чернью в ксилоле приводит к ароматизации пиридинового цикла и образованию соединений Va—г, более стабильных, чем исходные IVa—г.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Спектры ЯМР ¹H соединений IVa—г и Va—г записаны на приборе Varian VXR-400 в CDCl₃, (внутренний стандарт ТМС).

1-Гетарил-3,4-дигидроизохинолины IVa—г (общая методика). К смеси 0,1 моль нитрила II и 0,1 моль β-хлорэтилбензола при перемешивании добавляют 0,1 моль хлорида олова (IV) и нагревают при температуре 110...115 °C в случае нитрилов IIa,б, при 100...105 °C — нитрила IIв и при 140...150 °C нитрила IIг в течение 3 ч. Выливают реакционную смесь в холодную воду, подщелачивают концентрированным раствором гидроксида натрия. Отделяют органический слой, водный экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки объединяют, сушат сульфатом магния, эфир отгоняют, остаток перегоняют в вакууме.

1-Гетарилизохинолины Va—г (общая методика). Нагревают до кипения смесь 0,1 моль дигидроизохинолина IV и 0,1 г палладиевой черни в 50 мл ксилола, не содержащего сернистых соединений, в течение 6...8 ч до прекращения выделения водорода. Отфильтровывают катализатор, растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме.

Спектры ЯМР ^1H полученных соединений

Соединение	Спектр ЯМР, δ , м. д. (J, Гц)
IVa	2,74 (2H, т, $J_{43} = 7,1$, 4-CH ₂); 3,83 (2H, т, $J_{34} = 7,1$, 3-CH ₂); 6,52 (1H, д. д, $J_{4'3'} = 3,2$, $J_{4'5'} = 1,6$, 4'-H); 6,86 (1H, д, $J_{3'4'} = 3,2$, 3'-H); 7,26 (1H, д. м, $J_{56} = 7,1$, 5-H); 7,33 (1H, д. д. д, $J_{67} = 7,8$, $J_{65} = 7,5$, $J_{68} = 1,4$, 6-H); 7,40 (1H, д. д. д, $J_{76} = 7,8$, $J_{78} = 7,5$, $J_{75} = 1,4$, 7-H); 7,58 (1H, д. д, $J_{5'4'} = 1,6$, $J_{5'3'} = 0,6$, 5'-H); 7,71 (1H, д. д, $J_{87} = 7,5$, $J_{86} = 1,4$, 8-H)
Va	6,64 (1H, д. д, $J_{4'3'} = 3,4$, $J_{4'5'} = 1,8$, 4'-H); 7,19 (1H, д. д, $J_{3'4'} = 3,4$, $J_{3'5'} = 0,8$, 3'-H); 7,58 (1H, д, $J_{43} = 5,7$, 4-H); 7,63 (1H, д. д. д, $J_{67} = 6,8$, $J_{65} = 8,1$, $J_{68} = 1,4$, 6-H); 7,69 (1H, д. д. д, $J_{76} = 6,8$, $J_{78} = 8,5$, $J_{75} = 1,5$, 7-H); 7,71 (1H, д. д, $J_{5'4'} = 1,9$, $J_{5'3'} = 0,9$, 5'-H); 7,84 (1H, д, $J_{56} = 8,1$, 5-H); 8,58 (1H, д, $J_{34} = 5,6$, 3-H); 8,78 (1H, д, $J_{87} = 8,5$, 8-H)
IVб	2,41 (3H, с, CH ₃); 2,74 (2H, т, $J_{43} = 7,1$, 4-CH ₂); 3,83 (2H, уш. т, $J_{34} = 7,1$, 3-CH ₂); 6,12 (1H, д. к, $J_{4'3'} = 3,1$, 4'-H); 6,73 (1H, д, $J_{3'4'} = 3,1$, 3'-H); 7,26 (1H, д, $J_{56} = 7,7$, 5-H); 7,32 (1H, д. д. д, $J_{67} = 7,6$, $J_{65} = 7,6$, $J_{68} = 1,2$, 6-H); 7,4 (1H, д. д. д, $J_{76} = 7,6$, $J_{78} = 7,4$, $J_{75} = 1,4$, 7-H); 7,72 (1H, д. д, $J_{87} = 7,8$, $J_{86} = 1,2$, 8-H)
Vб	2,50 (3H, с, CH ₃); 6,23 (1H, д. к, $J_{4'3'} = 3,4$, $J_{4'\text{-CH}_3} = 0,7$, 4'-H); 7,08 (1H, д, $J_{3'4'} = 3,4$, 3'-H); 7,53 (1H, д, $J_{43} = 5,4$, 4-H); 7,61 (1H, д. д. д, $J_{67} = 6,9$, $J_{65} = 8,3$, $J_{68} = 1,5$, 6-H); 7,67 (1H, д. д. д, $J_{76} = 6,9$, $J_{78} = 8,1$, $J_{75} = 1,5$, 7-H); 7,82 (1H, д, $J_{56} = 8,3$, 5-H); 8,55 (1H, д, $J_{34} = 5,4$, 3-H); 8,75 (1H, д, $J_{87} = 8,1$, 8-H)
IVв	2,88 (2H, т, $J_{43} = 7,1$, 4-CH ₂); 3,61 (2H, т, $J_{34} = 7,1$, 3-CH ₂); 3,94 (3H с, CH ₃); 6,03 (1H, д. д, $J_{4'3'} = 3,9$, $J_{4'5'} = 2,5$, 4'-H); 6,38 (1H, д. д, $J_{3'4'} = 3,9$, $J_{3'5'} = 2,5$, 3'-H); 6,68 (1H, д. д, $J_{5'4'} = 2,0$, $J_{5'3'} = 2,5$, 5'-H); 7,23 (2H, м, 5-H, 6-H); 7,32 (1H, д. д. д, $J_{76} = 7,0$, $J_{78} = 8,0$, $J_{75} = 1,0$, 7-H); 7,70 (1H, д. д, $J_{87} = 8,0$, 8-H)
Vв	3,79 (3H, с, CH ₃); 6,28 (1H, м, 4'-H); 6,54 (1H, м, 3'-H); 6,85 (1H, д, $J_{5'4'} = 2,5$, 5'-H); 7,56 (2H, м, 4-H, 6-H); 7,68 (1H, д. д. д, $J_{76} = 7,0$, $J_{78} = 8,1$, $J_{75} = 1,5$, 7-H); 7,84 (1H, д, $J_{56} = 7,8$, 5-H); 8,40 (1H, д, $J_{87} = 8,4$, 8-H); 8,57 (1H, д, $J_{34} = 5,4$, 3-H)
IVг	2,83 (2H, т, $J_{43} = 7,5$, 4-CH ₂); 3,88 (2H, уш. т, $J_{34} = 7,5$, 3-CH ₂); 7,22 (1H, д, $J_{56} = 6,7$, 5-H); 7,27 (1H, д. д. д, $J_{67} = 7,8$, $J_{65} = 6,7$, 6-H); 7,29 (1H, уш. д, $J_{87} = 7,8$, 8-H); 7,37 (1H, д. д, $J_{5'6'} = 5,5$, $J_{5'2'} = 0,8$, 5'-H); 7,42 (1H, д. д. д, $J_{78} = 7,6$, $J_{76} = 7,8$, $J_{75} = 1,5$, 7-H); 7,94 (1H, д. д. д, $J_{4'5'} = 7,8$, $J_{4'6'} = 1,9$, $J_{4'2'} = 2,1$); 8,68 (1H, д. д, $J_{6'5'} = 5,5$, $J_{6'4'} = 1,9$, 6'-H); 8,85 (1H, д. д, $J_{2'4'} = 2,1$, $J_{2'5'} = 0,8$, 2'-H)
Vг	7,50 (1H, д. д. д, $J_{5'6'} = 4,9$, $J_{5'4'} = 6,8$, $J_{5'2'} = 0,9$, 5'-H); 7,58 (1H, д. д. д, $J_{67} = 5,8$, $J_{65} = 8,5$, $J_{68} = 1,1$, 6-H); 7,72 (1H, д. д. д, $J_{76} = 5,8$, $J_{75} = 1,0$, 7-H); 7,75 (1H, д, $J_{34} = 4,8$, 4-H); 7,92 (1H, д, $J_{56} = 8,5$, 5-H); 8,25 (2H, м, 4'-H, 8-H); 8,65 (1H, д, $J_{34} = 4,8$, 3-H); 8,75 (1H, д. д, $J_{6'5'} = 4,9$, $J_{6'4'} = 1,7$, 6'-H); 8,97 (1H, д. д, $J_{2'4'} = 2,3$, $J_{2'5'} = 0,9$, 2'-H)

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 96-03-32157а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lora-Tamayo M., Madronero R., Garcia Munos G. // Chem. Ber. — 1960. — Bd 93. — S. 289.
2. Johnson F., Madronero R. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1966. — Vol. 5. — P. 95.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 23.12.96