

А. Г. Михайловский

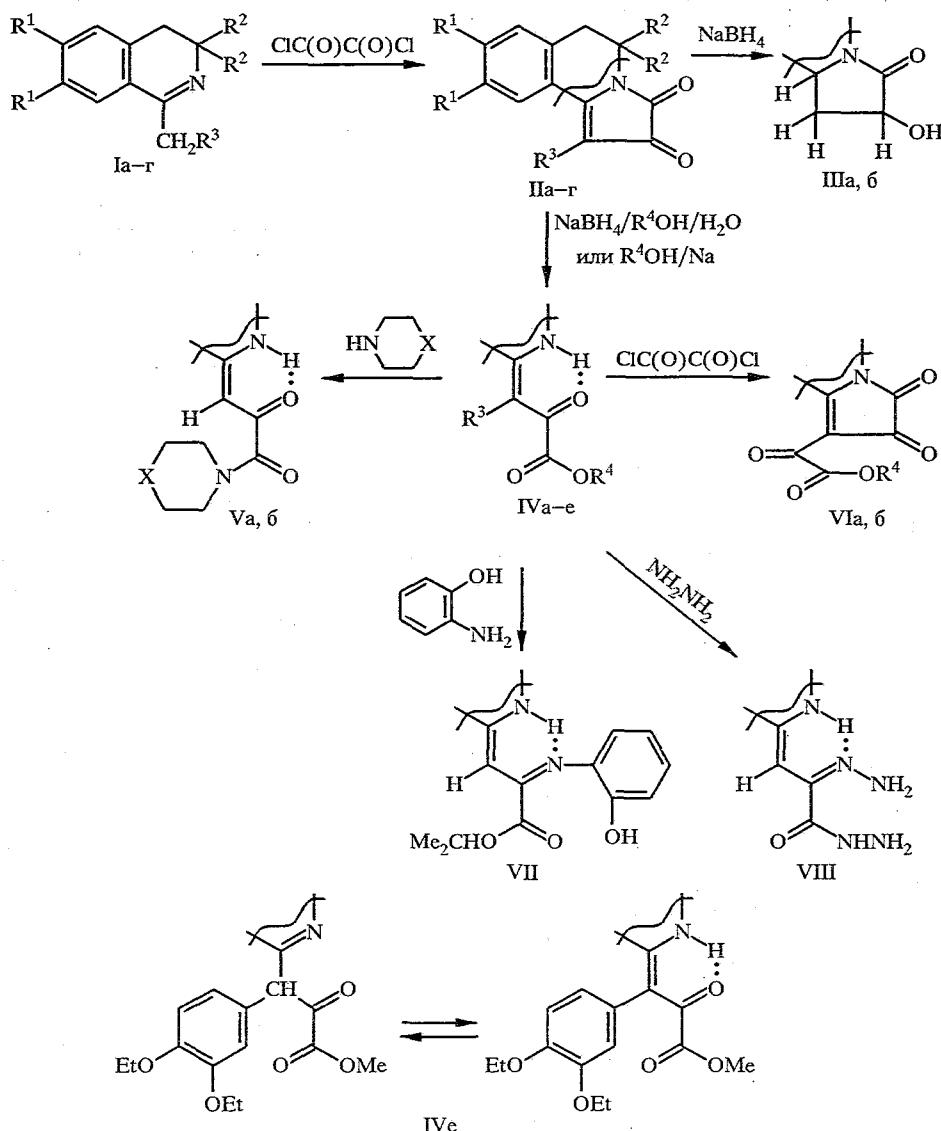
РЕАКЦИЯ 2,3-ДИОКСОПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ С БОРГИДРИДОМ НАТРИЯ И СВОЙСТВА ЕЕ ПРОДУКТОВ

Реакция 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с боргидридом натрия в зависимости от условий ее проведения может протекать по пути гидрирования или раскрытия пиррольного цикла. В последнем случае образуются кетоэфиры, для которых приведены примеры реакций по дикарбонильному и енаминному фрагментам.

Ранее нами были получены и исследованы 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины [1—5] — соединения, имеющие в своей структуре два реакционных центра: дикарбонильный фрагмент и электронодефицитную двойную связь [6]. Одной из возможных реакций обоих центров является гидрирование, продукты которого представляют интерес в качестве синтонов и биологически активных соединений. Целью данной работы является исследование реакции гидрирования 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с помощью боргидрида натрия.

В качестве исходных реагентов использованы дикарбонильные соединения IIa—г (табл. 1), два из которых (IIa, б) получены ранее в работах [1, 3]. Вещества IIв, г синтезированы соответственно из спирсоединения Iв [7] и основания ношты [8]. Исследования реакции диоксопирролинов IIa—г с боргидридом натрия показали, что структура ее продуктов зависит от характера растворителя и процентного содержания в нем воды. Первоначально синтезы проводили в растворителях, не подвергнутых абсолютизированию или не проверенных на содержание влаги. Опыты показали, что в случае растворителей, содержащих 5...10% воды, боргидрид натрия не успевает проявить свое восстановливающее действие. Вместо этого происходит раскрытие цикла пирролидонов IIa—г с образованием соответствующих енаминокетоэфиров IVa—е. Приведенные в табл. 1 радикалы R⁴ соответствуют выбранному спирту. Аналогичный эффект наблюдается при добавлении к соответствующему абсолютному спирту 5...10% (по объему) воды. Очевидно, в данном случае образующаяся при легком гидролизе боргидрида натрия щелочь катализирует раскрытие цикла пирролидона. Описанная нами ранее реакция образования кетоэфиров типа IVa—е [9] протекает сходным образом под действием соответствующих алкоголятов натрия. Проверка показала, что соединения IVб, в, синтезированные описанным в работе [9] методом, могут быть получены и в соответствующей спиртовой среде, содержащей 10% воды, под действием боргидрида натрия с выходами 63 и 67%. Опыты показали, что метод [9] также дает хорошие результаты: при сравнении выходов веществ IVа, д, полученных обоими способами (табл. 1), видно, что оба метода препаративно приемлемы.

В случае абсолютного растворителя (этанол, метанол, изопропанол, *трет*-бутанол, диоксан) отмечается нормальное восстановление кетонной группы до спиртовой. Восстановление наблюдается и в случае водного диоксана, правда, выход при этом снижается до 35%. Реакция в растворе абсолютного или 85% ацетонитрила не наблюдалась (контроль с помощью ТСХ), возможно, из-за плохой растворимости боргидрида натрия. Необходимо отметить, что в этой реакции помимо восстановления кетонного карбонила происходит гидрирование электронодефицитной двойной связи в



пиррольном цикле. Ранее сообщалось, что двойная связь в подобного рода структурах боргидридом натрия не затрагивается [10]. Обращает на себя внимание тот факт, что в случае электронодонорных групп OCH_3 и OC_2H_5 в положениях 8, 9 (соединения **IIб, г**) вместо ожидаемых продуктов восстановления были получены исходные вещества. В то же время раскрытие пиррольного цикла этих соединений в соответствующих спиртовых растворах под действием боргидрида натрия с добавкой воды протекает гладко, с нормальными выходами (табл. 1).

Наличие в структуре кетоэфиров **IVa–e** двух фрагментов — дикарбонильного и енаминового — делает их ценными синтонами. Приведенные на схеме превращения подтверждают строение этих соединений и показывают их некоторые синтетические возможности. Так, при кипячении соединения **IVa** в среде пищерилина или морфолина мгновенно образуются соответствующие енаминокетоамиды **Va, b**. При взаимодействии эфиров **IVa, b** с оксалилхлоридом образуются окрашенные в ярко-красный цвет тетракарбонильные соединения **VIa, b**, что подтверждает факт существования исходных веществ в форме енамина. Реакция эфира **IVb** с *o*-аминофенолом приводит к

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение*	R^1	$C(R^2)_2$	R^4	Брутто-формула	$T_{пл.} \text{ } ^\circ\text{C}$	Выход* ² , %
IIв	H	$C(CH_2)_4$	—	$C_{16}H_{15}NO_2$	157...158	82
IIг	C_2H_5O	CH_2	—	$C_{26}H_{29}NO_6$ (разл.)	215 (разл.)	57
IIIа	H	$C(CH_3)_2$	—	$C_{14}H_{17}NO_2$	238...239	78
IIIб	H	$C(CH_2)_4$	—	$C_{16}H_{19}NO_2$	173...175	66
IVа	H	$C(CH_3)_2$	CH_3	$C_{15}H_{17}NO_3$	92...93	90 (70)
IVг	CH_3O	$C(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	$C_{19}H_{25}NO_5$	115...117	58
IVд	H	$C(CH_2)_4$	$CH(CH_3)_2$	$C_{19}H_{23}NO_3$	72...73	81 (67)
IVе	C_2H_5O	CH_2	CH_3	$C_{27}H_{33}N_7O_7$	208...209	60
Vа	H	$C(CH_3)_2$	—	$C_{19}H_{24}N_2O_2$	105...106	56
Vб	H	$C(CH_3)_2$	—	$C_{18}H_{24}N_2O_3$	153...154	52
VIа	H	$C(CH_3)_2$	—	$C_{17}H_{15}NO_5$	185...186	76
VIб	H	$C(CH_3)_2$	—	$C_{19}H_{19}NO_5$	154...155	75
VII	H	$C(CH_3)_2$	—	$C_{23}H_{26}N_2O_3$ (разл.)	187 (разл.)	43
VIII	H	$C(CH_3)_2$	—	$C_{14}H_{19}N_5O$ (разл.)	240 (разл.)	47

* I, II $R^2 = CH_3$, а $R^1 = H$; б $R^1 = OCH_3$; в $R^1 = H$, $C(R^2)_2 = C(CH_2)_4$; г $R^1 = OC_2H_5$, $R^2 = H$; IV $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$ б $R^4 = C_2H_5$; в $R^4 = CH(CH_3)_2$; V а X = CH_2 , б X = O; I, IIг, IVе $R^3 = 3,4$ -диэтиоксифенил, во всех остальных соединениях $R^3 = H$.

² В скобках приведены выходы продуктов встречного синтеза с помощью R^4ONa .

азометину VII, фенольная структура которого помимо данных спектров подтверждается его растворимостью в водном растворе щелочи. Этот же исходный енамин IVв дает с гидразингидратом гидразон VIII, представляющий собой продукт реакции по обеим карбонильным группам — кетонной и сложноэфирной.

Как видно из рассмотренной схемы, в ходе превращений соединения III—г, являющиеся электрофилами, меняют свои свойства, приобретая нуклеофильный характер за счет енаминной группы (вещества IVа—е), т. е. имеет место инверсия химических свойств. В то же время в енаминах IVа—е сохраняются нормальные свойства карбонильных групп. Соответствующие изменения в электронном строении сопровождаются резкими изменениями цвета веществ. Так, исходные соединения III—г окрашены в ярко-красный цвет, продукты их гидрирования IIIа, б — совершенно бесцветны, енамины IVа—е — слегка желтоватые. Амиды Vа, б представляют собой желтые кристаллические вещества, соединения VII и VIII — также желтые, с глубокой окраской, типичной для оснований Шиффа и гидразонов. Характеристика полученных соединений дана в табл. 1.

Спектры ИК и ПМР впервые полученных соединений представлены в табл. 2. Спирты IIIа, б содержат два хиральных центра. Спектры ПМР этих соединений не дают возможности сделать вывод о том, сколько диастереомеров содержит образец, так как гидрирование трех атомов углерода сильно усложняет картину спектра. В спектре спирта IIIа в отличие от исходного вещества III [1] содержатся мультиплет двух протонов в положении 1 (4,29 м. д.), мультиплет протона в положении 10b (5,27 м. д.) и, кроме того, сигнал 2-Н в составе сложного мультиплета 2,65...2,95 м. д.

Таблица 2

Параметры спектров ПМР и ИК синтезированных соединений

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д.						ИК спектр, ν , см ⁻¹
	1-H(2H)	3(S)-(R ²) ₂	4(6)-CH ₂	ароматические протоны, м	другие сигналы		
1	2	3	4	5	6	7	
IIв	5,83 с	1,48 (уш. с, 8Н)	2,83 с	7,35...8,45	—	—	1700, 1730 (C=O)
IIг		*	*	6,83...7,22	0,82...1,34 уш. т (4CH ₃ CH ₂)	—	1700, 1735 (C=O)
IIIа	4,29 м	1,0 с, 1,50 с	2,65...2,95	7,16	2,65...2,95 (м, 2-H), 5,27 (м, 10b-H)	—	1650 (C=O), 3250 (OH)
IIIб	4,33 м	1,22...1,90 м	2,60...3,05 м	7,13	2,65...2,95 (м, 2-H), 5,28 (м, 10b-H)	—	1660 (C=O), 3300 (OH)
IVа	6,33 с	1,19 с	2,74 с	7,11...7,70	3,72 (с, CH ₃ O), 11,87 (с, NH)	—	1600, 1705 (C=O), 3110 (NH)
IVг	6,32 с	1,27 с	2,76 с	6,61 с, 7,17 с	1,34 (д, 2CH ₃ —CH), 3,88 (с, 2CH ₃ O), 5,10 (кв, CHO), 11,85 (с, NH)	—	1590, 1710 (C=O), 3130 (NH)
IVд	6,43	1,71 (уш. с, 8Н)	2,90 с	7,13...7,79	1,30 (д, 2CH ₃ —CH), 5,30 (кв, CH—O), 11,83 (с, NH)	—	1600, 1720 (C=O), 3120 (NH)
IVе	5,50 с	*	*	6,37...7,30	0,82...1,36 (уш. т, 4CH ₃ CH ₂), 2,62...4,12 (м, CH ₃ O), 9,85 (с, NH)	—	1600, 1710 (C=O), 3150 (NH)
Vа	5,77 с	1,27 с	2,82 с	7,10...7,72	1,58 (уш. с, 3CH ₂), 3,53 (м, 2CH ₂ —N), 11,49 (с, NH)	—	1610, 1630 (C=O), 3050 (NH)

1	2	3	4	5	6	7
V6	5,87 с	1,28 с	2,83 с	7,15...7,73	3,64 (уш. с, 4CH ₂), 11,24 (с, NH)	1605, (C=O), (NH) 1630, 3030
Vla	—	1,52 с	2,87 с	7,28...8,51	3,84 (с, CH ₃ O)	1690, 1700, 1705, 1732 (C=O)
VI6	—	1,50 с	2,96 с	7,25...8,55	1,27 (д, 2CH ₃ —CH), 5,14 (кв, CHO)	1684, 1696, 1704, 1736 (C=O)
VII	6,18 с	1,12 с	2,88 с	6,70...8,16	1,23 (д, 2CH ₃ —CH), 4,92 (кв, CH—O), 9,74 с и 11,50 с (NH и OH)	1700 (C=O), 3100 (NH), 3350 (OH)
VIII	6,36 с	1,24 с	2,47 с	7,15...7,79	9,48 с, 9,81 уш. с, 11,42 с (группы NH)	1630 (C=O), 3220, 3250, 3300 (NH)

* Сигналы этих групп, а также несимметричный квадруплет 4CH₂O образуют мультиплеты 2,77...4,35 м. д. (соединение IIг) и 2,62...4,12 (IVe).

Сигналы двух метильных групп в положении 6 в отличие от исходного соединения III [1] проявляются в виде двух синглетов 1,0 и 1,50 м. д. метильных групп. Картина ароматической части спектра ПМР соединения IIIa не представляет собой сложного мультиплета и уплощена до широкого синглета, что отражает потерю общего π -сопряжения после гидрирования. Характеристическая полоса группы имеется в ИК спектре (3250 см^{-1}). Спектр спирта IIIb полностью аналогичен спектру соединения IIIa.

Спектры ПМР соединений IVa—d содержат синглеты винильного (6,32...6,43 м. д.) и хелатированного NH (11,83...11,87 м. д.) протонов. ИК спектры этих соединений (0,01 моль/л, CHCl_3) содержат соответствующие полосы хелатированных групп C=O ($1590\text{...}1600 \text{ см}^{-1}$) и NH ($3110\text{...}3130 \text{ см}^{-1}$), а также полосу поглощения сложноэфирной группы ($1705\text{...}1710 \text{ см}^{-1}$), что доказывает структуру енаминокетоэфиров.

В спектре ПМР соединения IVe присутствуют синглеты в области 5,50 и 9,85 м. д., составляющие по суммарному интегралу примерно один протон. Это показывает, что соединение IVe существует в равновесной смеси двух форм — енамина и азометина [11]. Поскольку 1-бензил-3,4-дигидроизохинолины существуют в форме азометина [1, 12], то в данном случае появление енаминной формы может быть обусловлено наличием благоприятных условий для H-хелатирования. ИК спектр соединения IVe, не растворимого в CCl_4 и CHCl_3 , снятый в вазелиновом масле, указывает на преимущество в этих условиях формы енамина.

Спектры енаминокетоамидов Va,b напоминают спектры соответствующих исходных эфиров. В отличие от исходных веществ спектры ПМР амидов содержат сигналы, соответствующие пиридиновому и морфолиновому циклам, а ИК спектры — полосу амидной группы (1630 см^{-1}). Спектры ПМР тетракарбонильных соединений VIa,b содержат соответствующие сигналы групп R^4 и не содержат сигналов групп HC= и NH исходных веществ. ИК спектры кетоэфиров VIa,b имеют соответствующие полосы четырех карбонильных групп.

В спектре ПМР соединения VII присутствуют сигналы изопропильной группы (1,23 д и 4,92 кв). Это означает, что в ходе реакции с α -аминофенолом сложноэфирная группа не затрагивается и взаимодействие

Таблица 3

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	C	H	N		C	H	N
IIb	75,7	5,8	5,4	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	75,9	6,0	5,5
IIIg	69,1	6,4	2,3	$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6$	69,2	6,5	2,2
IIIa	72,5	7,3	6,1	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	72,7	7,4	6,1
IIIb	74,5	7,3	5,5	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	74,7	7,4	5,4
IVa	69,4	6,5	5,4	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	69,5	6,6	5,4
IVr	65,6	7,1	4,0	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$	65,7	7,3	4,0
IVd	72,8	7,4	4,5	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3$	72,8	7,4	4,5
IVe	57,0	5,7	17,1	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_7$	57,1	5,8	17,3
Va	72,9	7,6	9,1	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	73,0	7,7	9,0
Vb	68,1	7,6	8,7	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$	68,3	7,7	8,9
VIa	65,1	4,7	4,6	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5$	65,2	4,8	4,5
VIb	66,8	5,5	4,2	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$	66,9	5,6	4,1
VII	72,9	6,7	7,5	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$	73,0	6,9	7,4
VIII	61,3	6,8	25,7	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$	61,5	7,0	25,6

идет по кетонному карбонилу. Спектр содержит синглеты групп HC= (6,18 м. д.), 9,74 и 11,50 м. д. (OH и NH); в ИК спектре присутствуют полосы 1700 см^{-1} (C=O сложноэфирная), 3100 и 3350 см^{-1} (NH и OH). В спектре ПМР соединения VIII в отличие от исходного вещества IV_b отсутствуют сигналы изопропильной группы и присутствуют синглеты групп NH (9,48, 9,81 и 11,42 м. д.), соответствующие структуре, образующейся путем замещения двух групп — кетонной и сложноэфирной. В ИК спектре гидразона VIII имеются полосы поглощения гидразидного карбонила (1630 см^{-1}) и групп NH (3230, 3250 и 3300 см^{-1}).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Tesla BS-587A (80 МГц) для соединений IV_b, IV_a—д, V_{a,b} и VI_{a,b} в CDCl_3 , все остальные — в DMSO-D_6 , внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры сняты на приборе Specord M-82 (кетоны V_{a,b}) и UR-20 (остальные) в CHCl_3 в концентрации 0,01 моль/л (соединения IV_b, IV_a—д, V_{a,b} и VI_{a,b}) и в вазелиновом масле (остальные). 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 бензола (IV_b), ацетонитрила (III_b), гексана (IV_a), петролейного эфира (70...100 °C) (IV_{d,e}, V_{a,b}), все остальные — из изопропилового спирта.

Данные элементного анализа на C, H, N соответствуют вычисленным.

2,3-Диоксо-5,5-(R^2)₂-8,9-(R^1)₂-1- R^3 -2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолины (IV_b) и 2,3-диоксо-5,5-(R^2)₂-8,9-(R^1)₂-1-(COOC_2R^4)-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолины (VI_{a,b}). К 0,86 мл (10 ммоль) оксалилхлорида в 50 мл абсолютного эфира при 0...5 °C добавляют в течение 15 мин смесь 10 ммоль енамина IV_b или IV_a, в и 2,76 мл (20 ммоль) триэтиламина в 150 мл эфира. Реакционную смесь доводят до 20 °C и оставляют при этой температуре еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

2-Окси-3-оксо-5,5-(R^2)₂-1,2,3,5,6,10 β -гексагидропирроло[2,1-*a*]изохинолины (III_{a,b}). К кипящему раствору 10 ммоль соединения III_a, в в 50 мл абсолютного метанола добавляют 0,95 г (25 ммоль) боргидрида натрия. При этом раствор, окрашенный в темно-вишневый цвет, мгновенно обесцвечивается. При охлаждении смеси до 20 °C выпадает осадок. Смесь разбавляют 100 мл воды, осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Представленные в табл. 1 выходы получены в метаноле. В остальных растворителях, указанных в статье, выходы близки к выходу в метаноле (отличие не более 10%).

Эфиры (IV_a—е) и амиды (V_{a,b}) [3,3-(R^2)₂-6,7-(R^1)₂-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1]- β - R^3 -пировиноградной кислоты. А. К кипящему раствору 10 ммоль соединения III_a, в в 30 мл соответствующего спирта R^4OH , содержащего 5...10% воды, добавляют 0,95 г (25 ммоль) боргидрида натрия. После кипячения в течение 15...20 мин темно-вишневая окраска исчезает. Раствор охлаждают до 20 °C и далее поступают как в случае соединений III_{a,b}.

Б. К кипящему раствору 10 ммоль соединения III_a, в в соответствующем абсолютном спирте добавляют 0,23 г (10 ммоль) натрия, при этом раствор мгновенно обесцвечивается. Далее поступают аналогично методике получения соединений III_{a,b}.

Для получения амидов V_{a,b} к 5 мл кипящего пиперидина или морфолина добавляют 10 ммоль соединения IV_a, через 3 мин реакция заканчивается (контроль ТСХ). Смесь охлаждают до 20 °C и далее поступают как в случае соединений III_{a,b}.

o-Оксанил изопропилового эфира (3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)пировиноградной кислоты (VII). К раствору 2,87 г (10 ммоль) енамина IV_b в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 1,09 г (10 ммоль) *o*-аминофенола. Смесь кипятят 15 мин и далее поступают как в случае соединений III_{a,b}.

Гидразон гидразида (3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)пировиноградной кислоты (VIII). К раствору 2,87 г (10 ммоль) соединения IV_b в 15 мл этанола добавляют 2 мл (40 ммоль) 70% раствора гидразингидрата, кипятят 2 ч, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкляев В. С., Александров Б. Б., Михайловский А. Г., Вахрин М. И. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 963.
2. Михайловский А. Г., Шкляев В. С., Александров Б. Б. // ХГС. — 1990. — № 6. — С. 808.
3. Михайловский А. Г., Шкляев В. С. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 946.
4. Михайловский А. Г., Шкляев В. С. // ХГС. — 1995. — № 5. — С. 650.
5. Михайловский А. Г., Шкляев В. С., Игнатенко А. В., Вахрин М. И. // ХГС. — 1995. — № 7. — С. 934.
6. Sano T., Tsuda Y. // J. Synth. Org. Chem. Jap. — 1988. — Vol. 46. — P. 49.
7. Шкляев В. С., Александров Б. Б., Леготкина Г. И., Вахрин М. И., Гаврилов М. С., Михайловский А. Г. // ХГС. — 1983. — № 11. — С. 1560.
8. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1993. — Т. 1. — С. 516.
9. Михайловский А. Г., Шкляев В. С. // ХГС. — 1995. — № 12. — С. 1697.
10. Huisger R., Seidi H. // Tetrah. Lett. — 1963. — N 29. — P. 2019.
11. Александров Б. Б., Гаврилов М. С., Вахрин М. И., Шкляев В. С. // ХГС. — 1985. — № 6. — С. 794.
12. 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.

Институт технической химии УрО РАН,
Пермь 614600

Поступило в редакцию 10.02.96