

А. Г. Михайловский

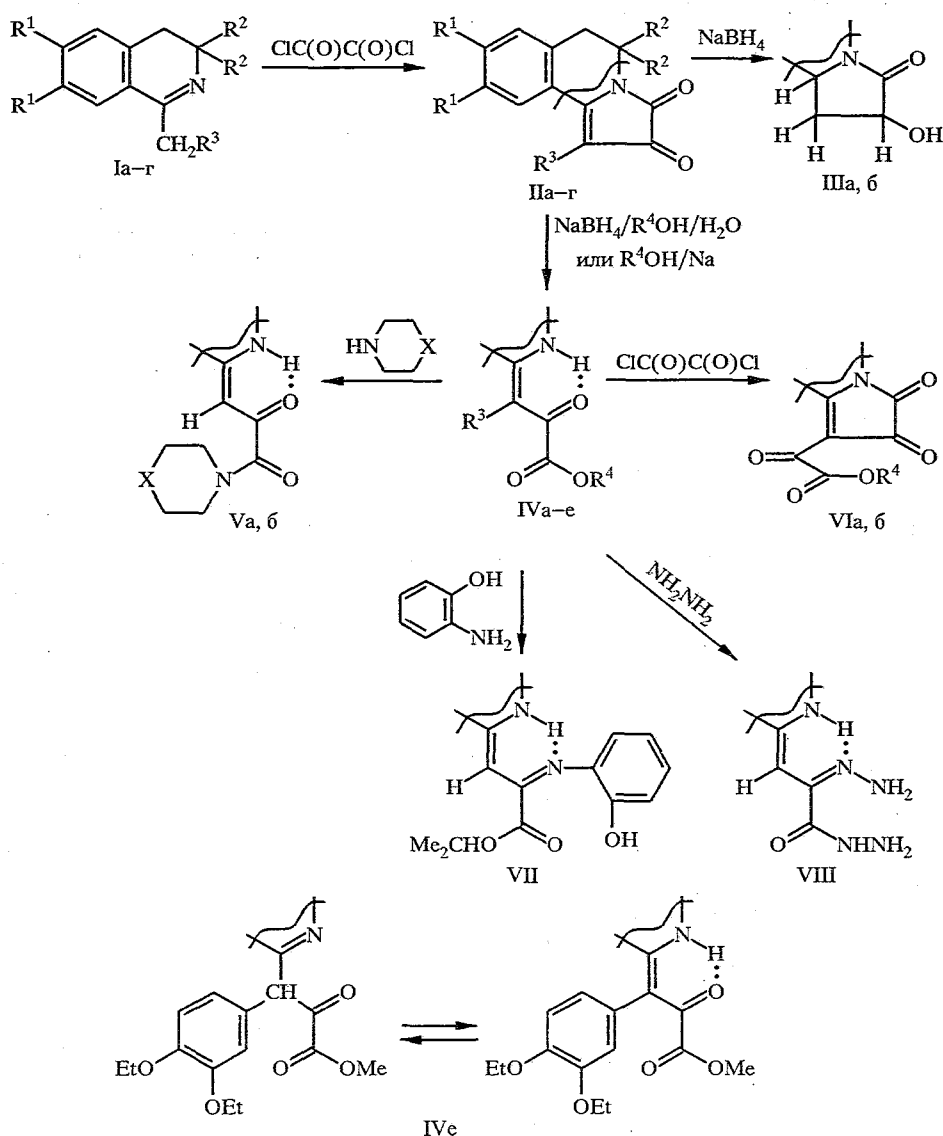
РЕАКЦИЯ 2,3-ДИОКСОПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ
С БОРГИДРИДОМ НАТРИЯ И СВОЙСТВА ЕЕ ПРОДУКТОВ

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 кетозефир, 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 спиросоединения Iв [7] и основания ношпы [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 абсолютированию или не проверенных на содержание влаги. Опыты показали, что в случае растворителей, содержащих 5...10% воды, боргидрид натрия не успевает проявить свое восстанавливающее действие. Вместо этого происходит раскрытие цикла пирролдионов IIa—г с образованием соответствующих енаминокетозефиров 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 пирролдиона. Описанная нами ранее реакция образования кетозефиров типа IVa—е [9] протекает сходным образом под действием соответствующих алколюатов 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 IVa,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 кетозфиров 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 пиперидина или морфолина мгновенно образуются соответствующие енаминокетоамиды Va,б. При взаимодействии эфиров IVa,в с оксалилхлоридом образуются окрашенные в ярко-красный цвет тетракарбонильные соединения VIa,б, что подтверждает факт существования исходных веществ в форме енамина. Реакция эфира IVв с *o*-аминофенолом приводит к

Т а б л и ц а 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение*	R ¹	C(R ²) ₂	R ⁴	Брутто-формула	T _{пл} , °C	Выход* ² , %
Пв	H	C(CH ₂) ₄	—	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	157...158	82
Пг	C ₂ H ₅ O	CH ₂	—	C ₂₆ H ₂₉ NO ₆	215 (разл.)	57
Па	H	C(CH ₃) ₂	—	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	238...239	78
Пб	H	C(CH ₂) ₄	—	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂	173...175	66
IVa	H	C(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	92...93	90 (70)
IVг	CH ₃ O	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)
IVe	C ₂ H ₅ O	CH ₂	CH ₃	C ₂₇ H ₃₃ N ₇ O ₇	208...209	60
Va	H	C(CH ₃) ₂	—	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	105...106	56
Vб	H	C(CH ₃) ₂	—	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	153...154	52
VIa	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 ₂ O ₃	187 (разл.)	43
VIII	H	C(CH ₃) ₂	—	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O	240 (разл.)	47

* I, II R² = CH₃, а R¹ = H; б R¹ = OCH₃; в R¹ = H, C(R²)₂ = C(CH₂)₄; г R¹ = OC₂H₅, R² = H; IV R¹ = H, R² = CH₃; б R⁴ = C₂H₅; в R⁴ = CH(CH₃)₂; V а X = CH₂, б X = O; I, II, IVe R³ = 3,4-диэтоксифенил, во всех остальных соединениях R³ = H.

*2 В скобках приведены выходы продуктов встречного синтеза с помощью R⁴ONa.

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 Па—г, являющиеся электрофилами, меняют свои свойства, приобретая нуклеофильный характер за счет енаминной группы (вещества IVa—e), т. е. имеет место инверсия химических свойств. В то же время в енаминах IVa—e сохраняются нормальные свойства карбонильных групп. Соответствующие изменения в электронном строении сопровождаются резкими изменениями цвета веществ. Так, исходные соединения Па—г окрашены в ярко-красный цвет, продукты их гидрирования IIIa,б — совершенно бесцветны, енамины IVa—e — слегка желтоватые. Амиды Va,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 IIIa,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 IIIa в отличие от исходного вещества Па [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-H в составе сложного мультиплета 2,65...2,95 м. д.

Параметры спектров ПМР и ИК синтезированных соединений

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д.					ИК спектр, ν , см ⁻¹
	1-Н(2Н)	3(5)-(R ²) ₂	4(6)-CH ₂	ароматические протоны, м	другие сигналы	
1	2	3	4	5	6	7
Пв	5,83 с	1,48 (уш. с, 8Н)	2,83 с	7,35...8,45	—	1700, 1730 (C=O)
Пг		*	*	6,83...7,22	0,82...1,34 уш. т (4CH ₃ CH ₂)	1700, 1735 (C=O)
IIIa	4,29 м	1,0 с, 1,50 с	2,65...2,95	7,16	2,65...2,95 (м, 2-Н), 5,27 (м, 10b-Н)	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-Н), 5,28 (м, 10b-Н)	1660 (C=O), 3300 (OH)
IVa	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)
IVe	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)
Va	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
Vб	5,87 с	1,28 с	2,83 с	7,15...7,73	3,64 (уш. с, 4CH ₂), 11,24 (с, NH)	1605, 1630 (C=O), 3030 (NH)
VIa	—	1,52 с	2,87 с	7,28...8,51	3,84 (с, CH ₃ O)	1690, 1700, 1705, 1732 (C=O)
VIб	—	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 IIa [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 IIIб полностью аналогичен спектру соединения IIIa.

Спектры ПМР соединений IVa—д содержат синглеты винильного ($6,32\text{--}6,43$ м. д.) и хелатированного NH ($11,83\text{--}11,87$ 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 Н-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,б напоминают спектры соответствующих исходных эфиров. В отличие от исходных веществ спектры ПМР амидов содержат сигналы, соответствующие пиперидиновому и морфолиновому циклам, а ИК спектры — полосу амидной группы (1630 см^{-1}). Спектры ПМР тетракарбонильных соединений VIa,б содержат соответствующие сигналы групп R^4 и не содержат сигналов групп HC= и NH исходных веществ. ИК спектры кетоэфиров VIa,б 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 о-аминофенолом сложноэфирная группа не затрагивается и взаимодействие

Т а б л и ц а 3

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	С	Н	Н		С	Н	Н
IIв	75,7	5,8	5,4	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	75,9	6,0	5,5
IIг	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
IIIб	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
IVг	65,6	7,1	4,0	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$	65,7	7,3	4,0
IVд	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
Vб	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
VIб	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 $\text{HC}=\text{O}$ (6,18 м. д.), 9,74 и 11,50 м. д. (OH и NH); в ИК спектре присутствуют полосы 1700 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ сложноэфирная), 3100 и 3350 см^{-1} (NH и OH). В спектре ПМР соединения IVb отсутствуют сигналы изопропиловой 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 IVa,г, IVa—д, Va,б и VIa,б в CDCl_3 , все остальные — в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры сняты на приборе Specord M-82 (кетоны VIa,б) и UR-20 (остальные) в CHCl_3 в концентрации 0,01 моль/л (соединения IVa,г, IVa—д, Va,б, и VIa,б) 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 (IVa,г), ацетонитрила (IIIб), гексана (IVa), петролейного эфира ($70\ldots 100^\circ\text{C}$) (IVд,е, Va,б), 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-а]изохинолины (IVa,г) и 2,3-диоксо-5,5-(R^2)₂-8,9-(R^1)₂-1-(COCO_2R^4)-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолины (VIa,б). К 0,86 мл (10 ммоль) оксалилхлорида в 50 мл абсолютного эфира при $0\ldots 5^\circ\text{C}$ добавляют в течение 15 мин смесь 10 ммоль енамина IVa,г или IVa,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)₂-1,2,3,5,6,10b-гексагидропирроло[2,1-а]изохинолины (IIIa,б). К кипящему раствору 10 ммоль соединения IIIa,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 (IVa—е) и амиды (Va,б) [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 IIIa—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 IIIa,б.

Б. К кипящему раствору 10 ммоль соединения IIIa,в в соответствующем абсолютном спирте добавляют 0,23 г (10 ммоль) натрия, при этом раствор мгновенно обесцвечивается. Далее поступают аналогично методике получения соединений IIIa,б.

Для получения амидов Va,б к 5 мл кипящего пиперидина или морфолина добавляют 10 ммоль соединения IVa, через 3 мин реакция заканчивается (контроль ТСХ). Смесь охлаждают до 20°C и далее поступают как в случае соединений IIIa,б.

о-Оксианил изопропилового эфира (3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)пировиноградной кислоты (VII). К раствору 2,87 г (10 ммоль) енамина IVв в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 1,09 г (10 ммоль) о-аминофенола. Смесь кипятят 15 мин и далее поступают как в случае соединений IIIa,б.

Гидразон гидразида (3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)пировиноградной кислоты (VIII). К раствору 2,87 г (10 ммоль) соединения IVв 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