

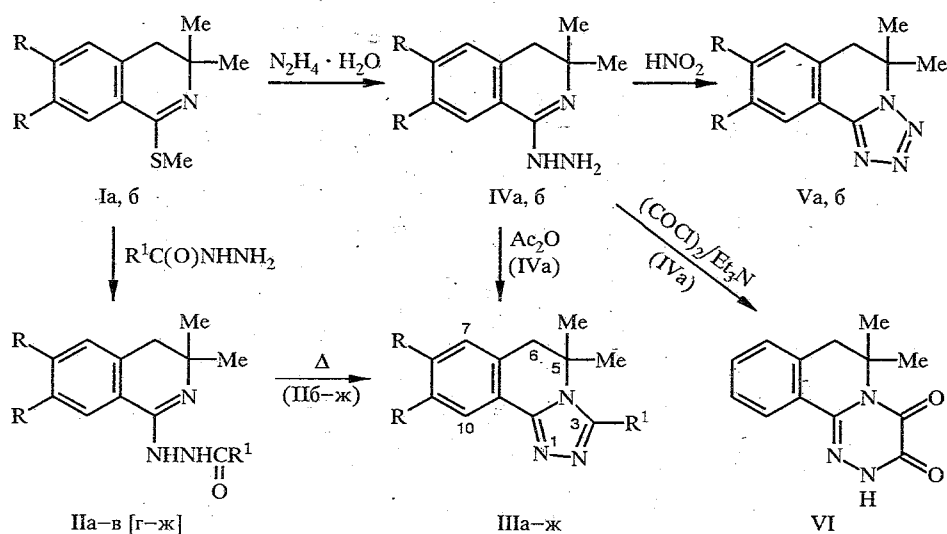
Б. Б. Александров, В. А. Глушков, Е. Н. Глушкова,
А. А. Горбунов, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев

СИНТЕЗ ПОЛИАЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА

Взаимодействием 1-метилтио-3,3-диметил-6,7-ди-*R*-дигидроизохинолинов с гидразидами карбоновых кислот получены соответствующие гидразиды, превращенные в производные 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолина. Реакцией указанных дигидроизохинолинов с гидразингидратом получены соответствующие 1-гидразинопроизводные, дающие с NaNO_2 тетразоло[5,1-*a*]изохинолины, а с оксалилхлоридом (при $R = \text{H}$) — 1,2,4-триазино[5,1-*a*]изохинолин.

Конденсированные гетероциклические системы привлекают внимание как потенциально биологически активные соединения [1]. В литературе имеются примеры построения таких систем на основе лактимных эфиров ряда 1,3-бензоксазина и им подобных [2]. В то же время практически отсутствуют сообщения об аналогичных превращениях родственных им производных 3,4-дигидроизохинолина. По-видимому, это связано с малой доступностью соответствующих дигидроизокарбостиролов [3]. Представляло интерес изучить аналогичные описанным в работе [2] реакции 1-метилтио-3,3-диметил-6,7-ди- R^1 -3,4-дигидроизохинолинов (Ia, б), имеющих разветвление при атоме С(3), что может существенно сказываться на ходе реакций.

Установлено, что при реакции с гидразидами карбоновых кислот тиоэфиры Ia, б дают соответствующие *N*-замещенные гидразиды (IIa—в) (см. схему). Изучение ИК спектров последних показало, что изохинолиновый фрагмент находится в иминной форме, стабилизированной ВВС. Об этом свидетельствует отсутствие сдвига полос поглощения групп NH 3170...3190 и 3270...3300 cm^{-1} при переходе от конденсированной фазы к растворам в хлороформе.



I, IV, V a $R = \text{H}$, б $R = \text{MeO}$; II, III a $R = \text{H}$, $R^1 = \text{Me}$; б $R = \text{H}$, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; в $R = \text{H}$, $R^1 = o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$;
г $R = \text{H}$, $R^1 = o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; д $R = \text{H}$, $R^1 = 2\text{-фурил}$; е $R = \text{MeO}$, $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$; ж $R = \text{MeO}$, $R^1 = 2\text{-фурил}$

Характеристики соединений II—VI

Соединение	Брутто-формула	T _{пл} , °C	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ПМР, δ , м. д. ^a , КССВ (J), Гц	Выход, %
IIa	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O	187...188	1650, 3195 (уш.)	1,24 (6H, с, 2CH ₃); 2,23 (3H, с, CH ₃ CO); 2,77 (2H, с, CH ₂); 5,73 (1H, уш. с, NH); 7,22...7,97 (4H, м, H _{аром}); 9,72 (1H, уш. с, NH)	66
IIб	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	220...222	1557, 1575, 1609, 1631, 1655, 3170, 3270	1,21 (6H, с, 2CH ₃); 2,83 (2H, с, CH ₂); 6,70 (1H, с, NH); 6,88...8,20 (9H, м, H _{аром}); 10,19 (1H, уш. с, NH)	57
IIв	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O	226...233	1622, 1642, 3220 (уш.), 3310 (уш.)	1,19 (6H, с, 2CH ₃); 2,36 (3H, с, CH ₃ C ₆ H ₄); 2,81 (2H, с, CH); 6,53 (1H, уш. с, NH); 7,33 (7H, м, H _{аром}); 8,06 (1H, д, 8-H); 10,01 (1H, уш. с, NH)	71
IIIa* ²	C ₁₃ H ₁₅ N ₃	154...155	1505, 1577	1,56 (6H, с, 2CH ₃); 2,62 (3H, с, CH ₃); 3,03 (2H, с, CH ₂); 7,28...8,13 (4H, м, H _{аром})	71
IIIб	C ₁₈ H ₁₇ N ₃	210...211	1208, 1253, 1595, 1604	1,25 (6H, с, 2CH ₃); 2,94 (2H, с, CH ₂); 7,25...7,43 (8H, м, H _{аром}); 8,13 (1H, м, 10-H)	68
IIIв	C ₁₉ H ₁₉ N ₃	157...158	1595, 1620	1,10 (3H, с, 5-CH ₃); 1,23 (3H, с, 5-CH ₃); 2,13 (3H, с, CH ₃ C ₆ H ₄); 3,02, 3,22 (2H, 2с, CH ₂ , J _{ав} = 16,4); 7,39 (7H, м, H _{аром}); 8,04 (1H, м, 10-H)	91
IIIг	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	194...194,5	1359, 1545, 1585, 1626	1,22 (3H, с, 5-CH ₃); 1,30 (3H, с, 5-CH ₃); 3,13 (2H, с, CH ₂); 7,49 (3H, м, 7,8,9-H); 7,91 (3H, м, 4'-, 5'-, 6'-H); 8,04 (1H, м, 10-H); 8,30 (1H, д, J _{3',4'} = 8,1; J _{3',5'} = 1,9; 3'-H)	94
IIIд	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	195...197	767, 1244, 1298, 1586, 1622	1,34 (6H, с, 2CH ₃); 2,90 (2H, с, CH ₂); 6,48 (1H, д, д, 4'-H); 7,12 (1H, д, д, 3'-H); 7,32...7,47 (3H, м, 7,8,9-H); 7,98 (1H, д, 10-H); 8,07 (1H, д, д, 5'-H)	80
IIIе	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂	248...251	758, 1010, 1055, 1109, 1208, 1253, 1604	1,25 (6H, с, 2CH ₃); 2,87 (2H, с, CH ₂); 3,85 (3H, с, 8-CH ₃ O); 3,91 (3H, с, 9-CH ₃ O); 6,65 (1H, с, 7-H); 7,43 (5H, м, H _{аром}); 7,68 (1H, с, 10-H)	81
IIIж* ³	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	230...232	854, 890, 986, 1006, 1022, 1058, 1106, 1210, 1258, 1430, 1490, 1606	1,40 (6H, с, 5-CH ₃); 2,96 (2H, с, CH ₂); 3,92, 3,96 (6H, 2д, CH ₃ O); 6,55 (1H, д, д, J _{3',4'} = 4; J _{4',5'} = 2; 4'-H); 6,72 (1H, с, 7-H); 6,86 (1H, д, д, J _{3',5'} = 1; J _{3',4'} = 4; 3'-H); 7,59 (1H, д, д, J _{3',5'} = 1; J _{4',5'} = 2; 5'-H); 7,70 (1H, с, 10-H)	78
IVa	C ₁₁ H ₁₅ N ₃	85...86	1586, 1620, 3200 (уш.), 3316	1,23 (6H, с, 2CH ₃); 2,77 (2H, с, CH ₂); 4,07 (2H, уш. с, NH ₂); 4,93 (1H, уш. с, NH); 7,13 (3H, м, H _{аром}); 8,16 (1H, д, 8-H)	72
IVб	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₂	91...92	1098, 1258, 1514, 1570, 1602, 3175, 3275...3350 (уш.)	1,25 (6H, с, 2CH ₃); 2,73 (2H, с, CH ₂); 3,86 (3H, с, CH ₃ O); 4,88 (1H, уш. с, NH); 6,56 (1H, с, 5-H); 7,44 (1H, с, 8-H)	66
Va	C ₁₁ H ₁₂ N ₃	78...79	1542, 1578, 1610	1,25 (6H, с, 2CH ₃); 3,13 (2H, с, CH ₂); 7,33...7,50 (3H, м, H _{аром}); 8,07 (1H, с, 8-H _{аром})	64
Vб* ⁴	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₂	184...186	1022, 1250, 1502, 1586, 1610	1,32 (6H, с, 2CH ₃); 3,07 (2H, с, CH ₂); 3,87 (3H, с, CH ₃ O); 3,90 (3H, с, CH ₃ O); 6,76 (1H, с, 7-H); 7,55 (1H, с, 10-H)	78
VI	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂	187...188	1650, 1690	1,20 (6H, с, 2CH ₃); 2,16 (2H, с, CH ₂); 6,36...7,03 (4H, м, H _{аром}); 9,58 (1H, уш. с, NH)	45

* Спектры соединений IIIa, IIIб,д,е,ж сняты в CDCl₃; соединений IIIб,в,г — в (CD₃)₂SO.

² Масс-спектр: M⁺ 273.

³ Масс-спектр: M⁺ 325 (100), 310 (96), 294 (20), 266 (6), 155 (6), 115 (4).

⁴ Масс-спектр: M⁺ 260 (100), 231 (40), 217 (73), 190 (36), 176 (62), 160 (14), 146 (13).

Попытки циклизации гидразидов IIa—в под действием концентрированной H₂SO₄ или POCl₃ к успеху не привели, однако успешно проходила термическая циклизация соединений IIб,в в кипящем *o*-дихлорбензоле, приводящая к 3-замещенным 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолинам (IIIб,в) с хорошими выходами. Следует отметить, что аналогичные соединения (IIIд—ж) были получены при попытке синтеза гидразидов (IIд—ж): в условиях реакции (кипячение в метаноле) последние быстро циклизовались. Только в ИК спектрах неочищенных продуктов имеются малоинтенсивные полосы поглощения при 3140 и 3240 см⁻¹, отвечающие валентным колебаниям групп NH.

Продукт IIIa был синтезирован из 1-гидразино-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина (IVa) кипячением последнего в уксусном ангидриде. Соединение IVa и его диметоксипроизводное (IVб) были получены из тиозфиров Ia,б соответственно кипячением с избытком гидразингидрата в спирте.

Обработка растворов гидразинов IVa,б в уксусной кислоте нитритом натрия на холоду приводит к соответствующим 5,5-диметил-5,6-дигидротетразоло[5,1-*a*]изохинолинам (Va,б).

Взаимодействие гидразина IVa с оксалилхлоридом с хорошим выходом дает 7,7-диметил-5,6-диоксо-7,8-дигидро-1,2,4-триазино[3,4-*a*]изохинолий (VI), в то время как аналогичная реакция этого гидразина с хлорангидридом хлоруксусной кислоты ведет к глубокому осмолению реакционной массы.

Изучение компьютерных моделей соединений III с помощью программы Alchemy II показывает, что арильный заместитель в положении 3 не может располагаться копланарно плоскости триазолоизохинолиновой системы из-за наличия заместителей при C(5) и свободное вращение вокруг связи C(3)—C(1') невозможно. Действительно, в спектрах ПМР соединений IIIб—е в случаях, когда отсутствуют *o*-заместители в арильном радикале, сигналы протонов при атоме C(6) и *gem*-диметильных групп наблюдаются в виде синглетов, а при наличии *o*-заместителей протоны метильных групп дают два синглета. Кроме того, очевидно, геометрия кольца изохинолина искажается из-за отталкивания между объемными заместителями, и атом C(6) выходит из плоскости молекулы, о чем свидетельствует появление типичного спектра АВ-типа протонов СН₂-группы для указанных соединений. Последние образуются в виде рацемической смеси атропоизомеров. Таким образом, магнитная неэквивалентность групп протонов при C(5) и C(6) в *o*-замещенных триазолоизохинолинах IIIв,г объясняется их диастереотопностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР регистрировали для 3...5% растворов в CDCl₃ или (CD₃)₂SO на спектрометре Bruker WP-80 FY с рабочей частотой 80 МГц при 25 °С. Внутренний стандарт ГДМС. Масс-спектры получены на приборе Hitachi M-80 с прямым вводом образца в ионный источник, ионизирующее напряжение 70 эВ.

Контроль за чистотой продуктов проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ—ацетон, 9 : 1, проявитель — 0,5% раствор хлоранила в бензоле.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют расчетным.

Соединение Ia описано нами ранее в [4].

1-Метилтио-6,7-диметокси-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин (Iб) синтезирован по методике работы [4]. *T*_{пл} 64...65 °С (гексан). Спектр ПМР, *δ*, м. д. (CDCl₃): 1,04 (6H, с, 2CH₃), 2,27 (3H, с, S—CH₃), 2,51 (2H, с, CH₂), 3,77 (6H, с, 2CH₃), 6,50 (1H, с, 5-H), 7,03 (1H, с, 8-H). Выход 58%.

Замещенные N'--(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)гидразиды кислот (IIa—в) и 3-арил-5,5-диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолины (IIIг—ж). Кипятят 10 ммоль

тиоэфира I с 10 ммоль соответствующего гидразида в 25 мл метанола 0,5...1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выделившийся осадок кристаллизуют из спирта.

3-R¹-5,5-Диметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолины (IIIб,в). Кипятят 10 ммоль соединения IIIб,в в 15 мл *o*-дихлорбензола 2...5 ч. Выделившийся осадок кристаллизуют из спирта.

1-Гидразино-3,3-диметил-6,7-ди-*R*-3,4-дигидроизохинолины (IVа,б). Кипятят тиоэфир Ia,б с избытком гидразингидрата в спирте в атмосфере азота 6 ч, охлаждают, выделившийся осадок отделяют и кристаллизуют из гексана. При использовании эквивалентных количеств тиоэфира и гидразингидрата образуется также до 10% 1,2-бис(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)гидразина. $T_{пл}$ 157...159 °С (этилацетат). Спектр ПМР, δ , м. д.: 1,25 (12H, с, 4CH₃), 2,77 (4H, с, 2CH₂), 4,97 (2H, с, 2NH), 7,18...8,10 (8H, м, H_{аром}).

3,5,5-Триметил-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]изохинолин (IIIа). Кипятят соединение IVа в уксусном ангидриде 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, подщелачивают водным аммиаком, экстрагируют хлороформом и кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан.

5,5-Диметил-5,6-дигидротетразоло-8,9-ди-*R*-[5,1-*a*]изохинолины (Va,б). 380 мг (2 ммоль) гидразина IVа,б растворяют в 5 мл уксусной кислоты, охлаждают до 0 °С и при перемешивании прибавляют по каплям раствор 140 мг (2 ммоль) нитрита натрия в 5 мл воды. Через 12 ч реакционную смесь разбавляют водой, подщелачивают водным аммиаком до pH 6, продукт отфильтровывают и кристаллизуют из этанола.

6,6-Диметил-3,4-диоксо-6,7-дигидро-1,2,4-триазино[6,5-*a*]изохинолин (VI). К эфирному раствору оксалилхлорида добавляют эфирный раствор смеси гидразина IVа и триэтиламина на холоду. Реакционную смесь выдерживают 2 ч при 20 °С, далее отфильтровывают гидрохлорид триэтиламина, фильтрат упаривают, остаток кристаллизуют из изопропанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1988.
2. Bartsch H., Erker T., Neubauer G. // Heterocycles. — 1989. — Vol. 26, N 1. — P. 205.
3. Генслер В. Изохинолины: Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Э. Эльдерфилда. — М.: ИЛ, 1955. — Т. 4. — С. 281.
4. Александров Б. Б., Дормидонтов М. Ю., Шкляев В. С., Шкляев Ю. В. // ХГС. — 1990. — № 7. — С. 995.

Институт технической химии УрО РАН,
Пермь 614000

Поступило в редакцию 17.11.93