

О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский*, М. И. Вахрин

**РЕАКЦИИ ЕНАМИНОКЕТОЭФИРОВ
РЯДА 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА С НУКЛЕОФИЛАМИ**

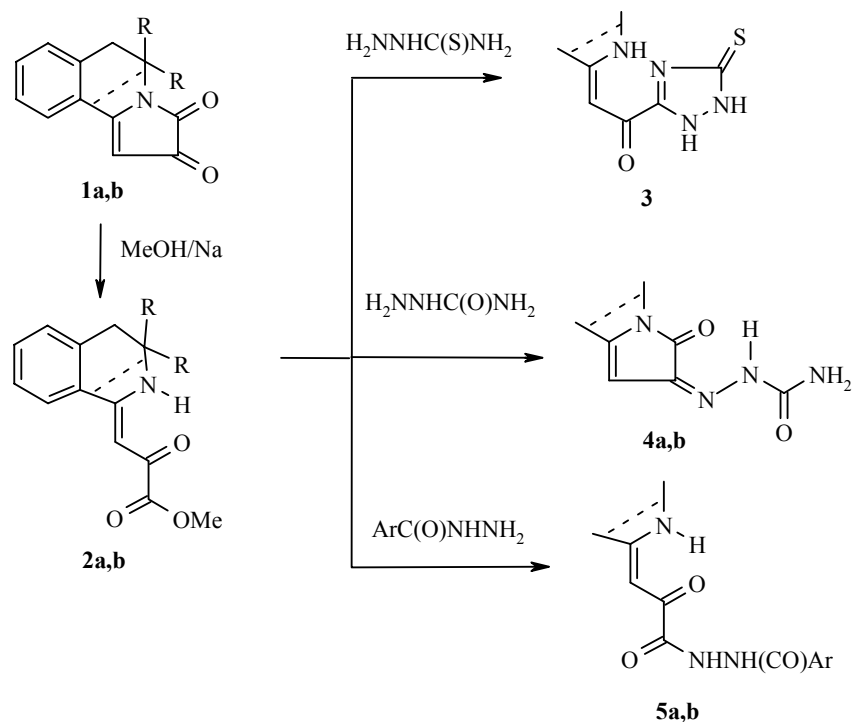
Показано, что реакция метилового эфира 3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-2-оксопропановой кислоты с тиосемикарбазидом в ледяной уксусной кислоте ведет к гетероциклизации с образованием 3,3-диметил-1-(5-тиоксо-1,5-дигидро-1,2,4-триазол-3-илметилиденкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, а взаимодействие с семикарбазидом в тех же условиях приводит к аннелированию пиррольного цикла. При конденсации енаминокетоефира с малондинитрилом образуется нитрил 5-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-4-дицианометилиден-3-оксо-2-цианопентановой кислоты.

Ключевые слова: 3,3-диметил-1-(5-тиоксо-1,5-дигидро-1,2,4-триазол-3-илметилиденкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, метиловый эфир 3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-2-оксопропановой кислоты, нитрил 5-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-4-дицианометилиден-3-оксо-2-цианопентановой кислоты, семикарбазид, тиосемикарбазид, аннелирование пиррольного цикла, гетероциклизация, сложноэфирная конденсация с малондинитрилом.

Ранее были получены енаминокетоефиры, производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [1–3]. Свойства кетоефирной группы этих соединений до настоящего времени мало изучены. Целью данной работы является исследование реакций енаминокетоефиров ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с нуклеофилами.

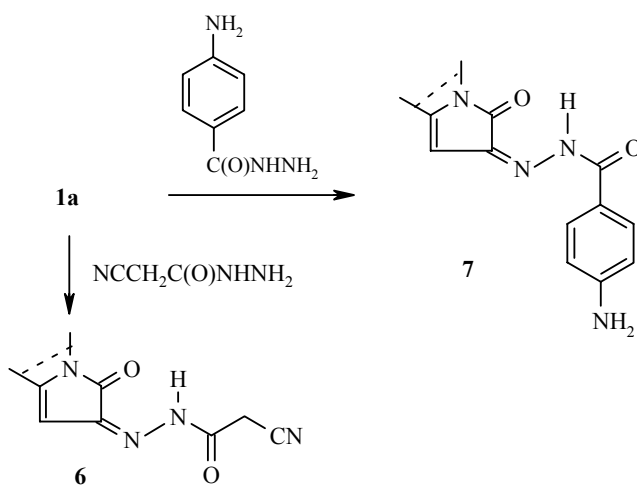
Исходные енаминокетоефиры **2a,b** синтезированы известным методом с использованием в качестве исходных веществ диоксопирролинов **1a,b** [1, 2]. Известно, что реакции соединений **2a,b** с алифатическими аминами протекают при кипячении в спирте с образованием соответствующих енаминоамидов [2, 3]. Исследования реакций эфиров **2a,b** с ароматическими аминами показали, что при кипячении в спирте или ледяной уксусной кислоте аминолиз не наблюдается. В то же время при кипячении соединения **1a** с тиосемикарбазидом в ледяной уксусной кислоте происходит гетероциклизация с образованием кетона **3**, имеющего в своей структуре систему триазола. Кипячение соединений **2a,b** в ледяной уксусной кислоте с солянокислым семикарбазидом приводит к аннелированию пиррольного цикла с образованием соединений **4a,b**. Таким образом, в данных условиях происходит внутримолекулярный аминолиз сложноэфирной группы. Наблюдаемая реакция по кетонной группе может быть объяснена тем, что в кислой среде при переходе из формы енамина в протонированную имино-форму кетонная группа по сравнению со сложноэфирной является по отношению к семикарбазиду более электрофильной. В аналогичных условиях эфир **2a** взаимодействует с гидразидом

изоникотиновой кислоты с образованием диацилгидразида **5a**. Соединение **5b** образуется при кипячении эфира **2a** с гидразидом *n*-амино-бензойной кислоты в 2-пропанол.



1,2,4 a R = Me, **b** 2R = *cis*-про-циклопентил; **3** R = Me; **5 a,b** R = Me, **a** Ar = 4-Пу, **b** Ar = 4-H₂NC₆H₄

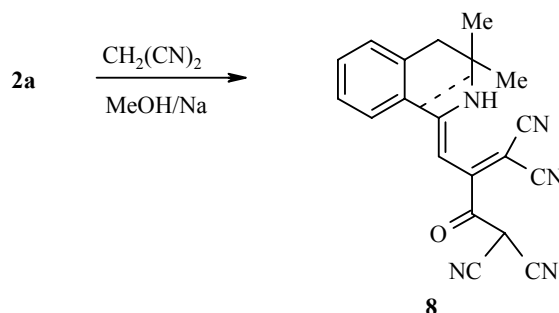
При взаимодействии эфира **2a** с другими гидразидами, например цианоацетилгидразидом и гидразидом бензойной кислоты в кипящей ледяной уксусной кислоте или 2-пропанол, новых продуктов выделено не было, что может быть объяснено слабостью нуклеофильных свойств используемых реагентов.



Известно, что 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины часто выступают

в роли ацилирующих реагентов, взаимодействующих с N-нуклеофилами с раскрытием пиррольного цикла [4–7]. Поэтому представляло интерес изучить реакцию ацилирования этими реагентами гидразидов с целью получения веществ, аналогичных по структуре соединениям **5a,b**. Исследования показали, что при кипячении диоксопирролина **1a** с гидразидами циануксусной и *n*-аминобензойной кислот реакция протекает по ранее известной схеме с образованием соответствующих гидразонов **6** и **7**, т. е. без раскрытия пирролдионного цикла [5].

Конденсация эфира **2a** с малондинитрилом приводит к тетрацианокетону **8**.



Образование структуры **8** может быть объяснено высокой СН-кислотностью малондинитрила, а также устойчивостью образующейся структуры за счет цепи сопряжения фрагмента енамина с акцепторными нитрильными группами.

Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1, данные ИК спектров и спектров ЯМР ¹H в табл. 2 и 3. Полученные соединения представляют собой окрашенные кристаллические вещества.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|------------|-------------|------------|----------|
| | | С | Н | N | | |
| 3* | C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS | <u>59.8</u> | <u>5.3</u> | <u>18.8</u> | 230–232 | 35 |
| | | 60.0 | 5.4 | 18.7 | | |
| 4b | C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ | <u>65.7</u> | <u>5.7</u> | <u>18.1</u> | 220–222 | 52 |
| | | 65.8 | 5.8 | 18.0 | | |
| 5a | C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ | <u>65.8</u> | <u>5.4</u> | <u>15.4</u> | 240–242 | 48 |
| | | 65.9 | 5.5 | 15.3 | | |
| 5b | C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ | <u>66.5</u> | <u>5.8</u> | <u>14.9</u> | 238–240 | 55 |
| | | 66.6 | 5.9 | 14.8 | | |
| 6 | C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ | <u>66.1</u> | <u>5.1</u> | <u>18.3</u> | 222–224 | 75 |
| | | 66.2 | 5.2 | 18.2 | | |
| 7 | C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ | <u>69.8</u> | <u>5.5</u> | <u>15.8</u> | 296–298 | 82 |
| | | 69.9 | 5.6 | 15.7 | | |
| 8 | C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O | <u>70.3</u> | <u>4.3</u> | <u>20.4</u> | 208–210 | 75 |
| | | 70.4 | 4.4 | 20.5 | | |

* Найдено, %: S 10.6; вычислено, %: S 10.7.

Т а б л и ц а 2

ИК спектры синтезированных соединений

| Соединение | ν , см ⁻¹ |
|------------|---|
| 3 | 1610 (CO), 1640 (C=N), 3150, 3250, 3300 (NH) |
| 4a | 1700 (CO лактам), 1730 (CO семикарбазон), 3180 (NH хелат.), 3330 и 3400 (NH ₂) |
| 4b | 1700 (CO лактам), 1730 (CO семикарбазон), 3180 (NH хелат.), 3330 и 3400 (NH ₂) |
| 5a | 1600 (CO, хелат.), 1650 и 1690 (NCO), 3150 (NH цикла, хелат.), 3350 (NH гидразида) |
| 5b | 1600 (CO, хелат.), 1650 и 1690 (NCO), 3150 (NH цикла, хелат.), 3350 (NH гидразида) |
| 6 | 1675 (CO гидразид), 1720 (CO лактам, хелат.), 3140 (NH, хелат.), 2260 (CN) |
| 7 | 1670 (CO гидразид), 1700 (CO лактам, хелат.), 3200 (NH, гидразид), 3300 и 3400 (NH ₂) |
| 8 | 1600 (CO, сопр.), 1620 (C=C, сопр.), 3210 (NH цикла), 2300–2310 (CN) |

Трициклические лактамы **4**, **6**, **7** имеют оранжевый цвет, кетоны **3**, **5** – желтую окраску, тетранитрил **8** представляет собой черные кристаллы. Соединение **4a**, по данным спектров ЯМР ¹H, ТСХ и смешанной пробы плавления, совпадает с семикарбазидом, полученным нами ранее [8].

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

| Соединение | Химические сдвиги, δ , м. д. | | | | | |
|------------|-------------------------------------|---------|--------|-----------------------|----------|---|
| | R ₂ | 2H-4, c | 1-CH=с | Ароматические протоны | NH цикла | Другие протоны |
| 3 | 1.3 (6H, c) | 2.9 | 6.2 | 7.1–7.9 (4H) | 9.0 | 6.0 (c, NH); 6.1 (c, NH) |
| 4a | 1.3 (6H, c) | 2.8 | 6.7 | 7.0–7.6 (4H) | – | 10.3 (c, NH); 6.6 (2H, уш. c, NH ₂) |
| 4b | 1.3 (8H, c) | 2.8 | 6.7 | 7.0–7.7 (4H) | – | 10.3 (c, NH); 6.5 (2H, уш. c, NH ₂) |
| 5a | 1.3 (6H, уш. c) | 2.8 | 6.8 | 7.1–7.9 (8H) | 13.7 | 8.8 (2H, c, CONHNHCO) |
| 5b | 1.2 (3H, c); 1.3 (3H, c) | 2.8 | 6.2 | 7.2–7.9 (8H) | 13.6 | 11.4 (2H, c, CONHNHCO) |
| 6 | 1.3 (6H, c) | 2.8 | 6.7 | 7.1–7.8 (4H) | – | 4.1 (2H, c, CH ₂ CN); 11.6 (c, CONH) |
| 7 | 1.3 (6H, c) | 2.8 | 6.4 | 6.4–7.9 (8H) | – | 3.7 (2H, c, H ₂ NAr); 13.5 (c, CONH) |
| 8 | 1.3 (6H, c) | 2.8 | 6.2 | 7.0–8.0 (4H) | 12.1 | 3.8 (c, CH(CN) ₂) |

В спектрах ЯМР ¹H кетонов **3**, **5**, **8** (табл. 2), в отличие от спектров

исходных диоксопирролинов, присутствуют синглеты протонов групп NH изохинолинового цикла (9.0–13.7 м. д.). В случае диацилгидразидов **5a,b** сдвиг в слабое поле (13.6 и 13.7 м. д.) может быть объяснен возможностью образования шестичленного H-хелатного цикла. В спектре соединения **3** имеются два синглета протонов групп NH фрагмента триазола (6.0 и 6.1 м. д.). Конденсированная структура соединений **4a,b** подтверждается наличием синглетных сигналов протонов групп NH гидразона (10.3) и NH₂CO (6.6 и 6.5 м. д.) [8]. Спектры гидразонов **6, 7** содержат лишь по одному синглету протонов групп NH в слабом поле (11.6 и 13.5 м. д.), что свидетельствует в пользу конденсированной трициклической структуры.

В спектре диацилгидразида **5b** метильные группы проявляются в виде двух синглетов, что может быть объяснено влиянием первичной аминогруппы ароматического цикла, которая создает различие в их магнитном окружении.

Масс-спектр соединения **3** содержит пик* молекулярного иона 300 [M]⁺ (27), а также пик фрагмента 3,3-диметил-1-метиленкарбонил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина 200 (35), характерный для соединений, имеющих в своей структуре данный фрагмент [4–7]. В масс-спектре трициклического кетона **4a** наблюдается пик молекулярного иона 284 [M]⁺ (12), а также пик, соответствующий отрыву фрагмента семикарбазида 211 [M]⁺ (17). Масс-спектр гидразида **7** содержит пик молекулярного иона 360 [M]⁺ (12) и пик, отвечающий элиминированию группы NHC(O)C₆H₄NH₂ 225 (4). Для спектра тетранитрила **8** характерны пик молекулярного иона 341 [M]⁺ (36) и фрагмент, обусловленный отрывом метильной группы 326 (100).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Tesla BS 567A (100 МГц) в CDCl₃ (соединения **3** и **5a**) и DMSO-d₆ (остальные соединения), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры получены на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле. Масс-спектры записаны на приборе Finigan MAT INCOS 50 (70 эВ, ЭУ). Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ и параами иода.

Соединение **8** перекристаллизовано из бензола, остальные из ацетонитрила.

3,3-Диметил-1-(5-тиоксо-1,5-дигидро-1,2,4-триазол-3-илметиленкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (3), **5,5-(R)₂-3-оксо-2-семикарбазоно-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолины 4a,b** и **N-изоникотиноилгидразид 2-оксо-(3,3-диметил-2,3,5,6-тетрагидроизохинолиниден-1)пропановой кислоты (5a)** (общая методика). Смесь 10 ммоль кетозфира **2a,b** с 15 ммоль соответствующего нуклеофила кипятят в 30 мл ледяной уксусной кислоты (контроль ТСХ). Раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

N-(*n*-Аминобензоил)гидразид 3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-2-оксопропановой кислоты (5b). Смесь 2.59 г (10 ммоль) кетозфира **2a** с 2.26 г (15 ммоль) гидразида *n*-аминобензойной кислоты в присутствии каталитического количества (2–3 кристаллика) *p*-TsOH в 30 мл 2-пропанола кипятят 2.5 ч (контроль ТСХ). Далее выделяют аналогично соединениям **3,4a,b** и **5a**.

* Здесь и далее для пиков даны значения *m/z* (*I*_{отн.}, %).

5,5-Диметил-3-оксо-2-(N-цианоацетилгидразоно)-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (6) и **2-[N-(*n*-аминобензоил)гидразоно]-3-оксо-2,3,5,6-тетра-**

гидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (7) (общая методика). Раствор смеси диоксопирролина **1a** с 15 мл соответствующего гидразида в 25 мл 2-пропанола кипятят 40 мин. Далее выделяют аналогично соединениям **3–5a**.

Нитрил 5-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-4-дициано-метилен-3-оксо-2-цианопентановой кислоты (8). К раствору 2.59 г (10 ммоль) кетозфира **2a** в 20 мл абсолютного метанола прибавляют 0.1 г натрия и 1.65 г (25 ммоль) малондинитрила. Реакционную смесь кипятят 30 мин до появления темно-вишневой окраски, разбавляют 100 мл воды, подкисляют по каплям раствором уксусной кислоты до выпадения осадка темно-малинового цвета, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *XTC*, 1697 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 1475 (1995)].
2. А. Г. Михайловский, *XTC*, 685 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 590 (1996)].
3. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *XTC*, 291 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 243 (1997)].
4. А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, Т. С. Турова, Г. А. Лобашова, М. И. Вахрин, *XTC*, 1357 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1174 (2004)].
5. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, *XTC*, 1378 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1173 (2005)].
6. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, *XTC*, 1383 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1178 (2005)].
7. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *XTC*, 298 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 231 (2008)].
8. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *XTC*, 963 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 790 (1987)].

Пермская государственная фармацевтическая
академия, Пермь 614990, Россия
e-mail: perm@pfa.ru

Поступило 19.12.2008