

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

РЕАКЦИЯ 2,3-ДИОКСОПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ  
С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

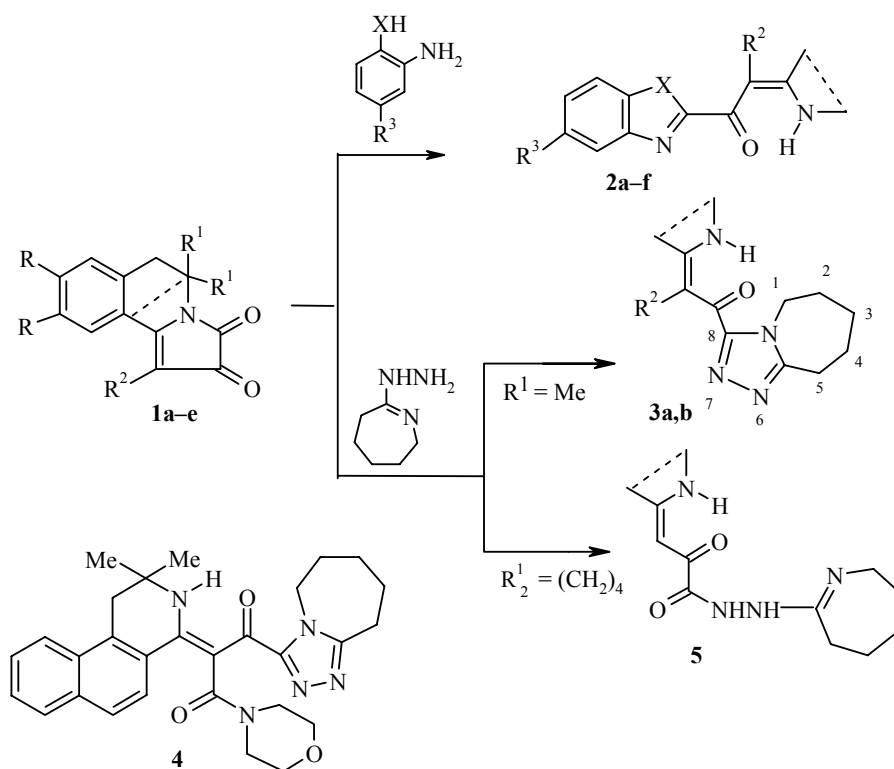
Реакция 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с такими бинуклеофилами, как 2-амино-4-метилфенол, *o*-аминотиофенол и гидразидин капролактама протекает с раскрытием диоксопирролинового цикла и сопровождается гетероциклизацией с образованием гетероароматических систем бензоксазола, бензотиазола и 1,2,4-триазола. При взаимодействии с *o*-гидроксибензиламином, *o*-аминобензиловым спиртом и гидразидом антралиновой кислоты гетероциклизации не происходит и образуются соответствующие линейные структуры: *N*-бензиламид, бензиловый эфир и диацилгидразид.

**Ключевые слова:** *o*-аминобензиловый спирт, 2-амино-4-метилфенол, *o*-амино-тиофенол, *N*-бензиламид, бензиловый эфир, гидразид антралиновой кислоты, гидразидин капролактама, *o*-гидроксибензиламин, диацилгидразид, 5,5-диалкил-2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины, производные бензоксазола, бензотиазола, 1,2,4-триазола.

Ранее нами были изучены реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с некоторыми бинуклеофилами: алифатическими диаминами [1], *o*-фенилендиамином [2–4] и *o*-аминофенолом [5]. Из представленных примеров видно, что реакции этих соединений с бинуклеофилами могут идти различными путями: обычное ацилирование аминогруппы [1], аннелирование гетероцикла [2, 4], гетероциклизация с образованием бензоксазола [5]. Целью данной работы является исследование зависимости структуры продуктов реакции от строения как бинуклеофила, так и дикарбонильного реагента.

Исследования показали, что 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины **1a,c** при кратковременном кипячении с 2-амино-4-метилфенолом в 2-пропанол образуют гетероциклические енаминокетоны **2a,b**, содержащие остаток бензоксазола. Использование в этой реакции в качестве бинуклеофила *o*-аминотиофенола в реакции с диоксопирролинами **1a–d** приводит к производным бензотиазола **2c–f**. Недавно нами было показано, что при реакции соединения **1a** с гидразином капролактама происходит раскрытие диоксопирролинового цикла с образованием бициклической системы 1,2,4-триазоло[4,5-*a*]азепана [6].

При использовании в этом превращении в качестве исходных реагентов амида **1d** или сложного эфира **1e** реакция протекает аналогично с образованием соответствующих амида **3a** и сложного эфира **3b**. В последнем случае гидразидин капролактама не затрагивает сложноэфирную группу, сохранение которой дает потенциальные возможности для дальнейших химических превращений. При наличии в структуре исходного дикарбонильного соединения спиро-циклопентильного заместителя (соединение **1c**)

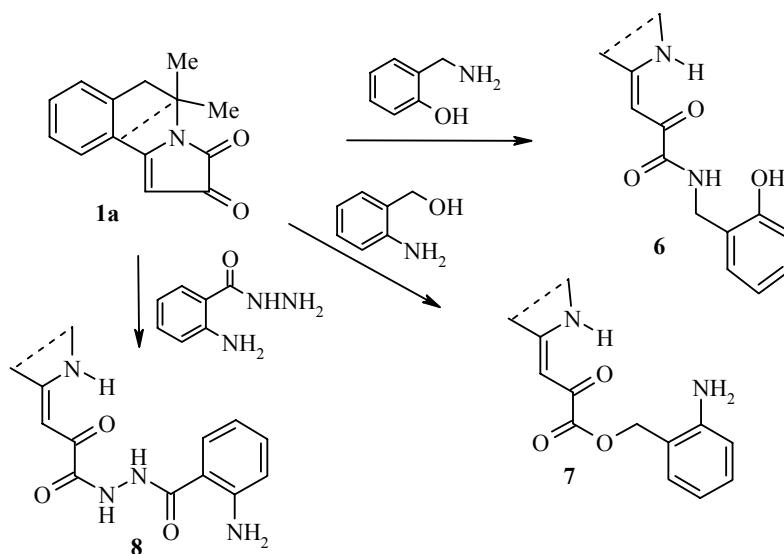


**1 a**  $R = R^2 = H, R^1 = Me$ ; **b**  $R = MeO, R^1 = Me, R^2 = H$ , **c**  $R = R^2 = H, R^1_2 = (CH_2)_4$ ;  
**d**  $R = H, R^1 = Me, R^2 = N\text{-морфолинокарбонил}$ ; **e**  $R = H, R^1 = Me, R^2 = CO_2Et$

Соединение	R	$R^1_2$	$R^2$	$R^3$	X
<b>2a</b>	H	Me <sub>2</sub>	H	Me	O
<b>2b</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	Me	O
<b>2c</b>	H	Me <sub>2</sub>	H	H	S
<b>2d</b>	MeO	Me <sub>2</sub>	H	H	S
<b>2e</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H	S
<b>2f</b>	H	Me <sub>2</sub>		H	S
<b>3a</b>	H	Me <sub>2</sub>			
<b>3b</b>	H	Me <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et		
<b>5</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H		

аннелирования триазольного цикла не наблюдается, что может быть объяснено бóльшим объемом спиро-циклопентильного заместителя по сравнению с двумя метильными группами. В то же время объемистая структура бензо[*f*]изохинолина не является препятствием для аннелирования триазольного цикла при образовании морфолида **4**.

Нетрудно видеть, что в представленных примерах получения веществ **2a-f**, **3a,b** и **4** образуются гетероароматические системы. В то же время реакции с бинуклеофилами другой структуры, при которой прямое образование ароматической системы невозможно, протекают иначе. Так, при смешении диоксопирролина **1** с *o*-гидроксибензиламином в 2-пропанол образуется енаминокетонамид **6**. При попытке гетероциклизации соединения **6** действием TsOH или AcOH в качестве продукта реакции, по данным ТСХ и смешанной пробы плавления, выделено исходное вещество. *o*-Аминобензиловый спирт при простом смешении с растворами вещества **1a** в 2-пропанол или бензоле новых продуктов реакции не образует. Реакция протекает в бензоле в присутствии эквимолярного количества натрия, что согласуется с ранее полученными данными [7, 8], согласно которым расщепление диоксопирролинового цикла в соединении **1a** легко осуществляется действием алкоголятов. Дальнейшее нагревание эфиров **7** в присутствии TsOH или AcOH не приводит к изменению в структуре этого соединения. Гидразид антралиловой кислоты при кипячении в 2-пропанол также легко раскрывает пирролдионовый цикл с образованием *N*-ацилированного енаминокетогидразида **8**. Контроль за ходом реакций легко осуществляется по цвету раствора: красная окраска исходного диоксопирролина переходит в желтую.



Полученные енаминокетоны представляют собой желто-оранжевые кристаллические вещества. Характеристики впервые синтезированных соединений и значения радикалов представлены в табл. 1.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений (табл. 2) содержат сигналы протонов заместителей  $\text{R}^3\text{-R}^4$ , группы  $4\text{-CH}_2$  тетрагидроизохинолинового цикла, ароматических протонов изохинолинового цикла и протонов

заместителей боковой цепи изохинолина. В спектрах кетонов **2a–f**, в отличие от исходных соединений **1a–d**, присутствуют мультиплеты ароматических протонов бензоксазольного или бензотиазольного циклов и синглеты групп NH изохинолинового цикла в области 11.5–11.6 м. д. В спектрах соединений **3a, b** также имеются синглеты групп NH цикла (12.1 и 8.9 м. д.), что также свидетельствует в пользу представленной структуры енаминокетона. Аналогична картина спектра соединения **4**. В спектре соединения **5** присутствуют уширенный синглет гидразидной группы C(O)NHNH в области 4.6 м. д., соответствующий по интенсивности двум протонам групп NH, и синглет группы NH цикла в области 11.8 м. д. Спектр фенола **6** содержит синглет группы OH фенола (9.5 м. д.). В спектре амина **7** имеется синглет протонов свободной группы NH<sub>2</sub> (3.9) и группы NH цикла (11.3 м. д.). Спектр енаминокетогидразида **8** содержит уширенный синглет гидразидного фрагмента CONHNH в области 10.5 и синглет группы NH цикла (11.6 м. д.), что также доказывает приведенную линейную структуру.

ИК спектры зарегистрированы в хлороформе,  $c = 0.1$  моль/л. Все полученные вещества представляют собой енамины, для спектров которых характерно присутствие уширенных длинноволновых полос

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено. % Вычислено. %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N	S		
<b>2a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>75.7</u>	<u>6.0</u>	<u>8.5</u>		202–204	70
		75.9	6.1	8.4			
<b>2b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>76.9</u>	<u>6.1</u>	<u>7.9</u>		208–210	61
		77.1	6.2	7.8			
<b>2c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS	<u>71.7</u>	<u>5.3</u>	<u>8.5</u>	<u>9.4</u>	78–80	75
		71.8	5.4	8.4	9.6		
<b>2d</b>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	<u>66.9</u>	<u>5.5</u>	<u>7.2</u>	<u>8.0</u>	198–200	85
		67.0	5.6	7.1	8.1		
<b>2e</b>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS	<u>73.2</u>	<u>5.5</u>	<u>7.9</u>	<u>8.8</u>	82–84	80
		73.3	5.6	7.8	8.9		
<b>2f</b>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	<u>67.0</u>	<u>5.5</u>	<u>9.5</u>	<u>7.1</u>	118–120	43
		67.1	5.6	9.4	7.2		
<b>3a</b>	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.7</u>	<u>6.9</u>	<u>15.7</u>		118–120	62
		66.8	7.0	15.6			
<b>3b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.7</u>	<u>7.0</u>	<u>13.8</u>		102–104	65
		67.6	6.9	13.7			
<b>4</b>	C <sub>29</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	<u>69.6</u>	<u>6.6</u>	<u>14.1</u>		110–112	67
		69.7	6.7	14.0			
<b>5</b>	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.3</u>	<u>7.3</u>	<u>14.8</u>		96–98	75
		69.4	7.4	14.7			
<b>6</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	71.9	<u>6.1</u>	<u>8.1</u>		176–178	45
		72.0	6.3	8.0			
<b>7</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	71.8	<u>6.2</u>	<u>8.0</u>		102–104	32
		72.0	6.3	8.0			
<b>8</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.5</u>	<u>5.8</u>	<u>14.9</u>		246–248	45
		66.6	5.9	14.8			

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)					Другие протоны
	$3\text{-CR}^1\text{R}^1$	$4(2)\text{-CH}_2$ , 2H, с	1-NC=, с	Ароматические протоны, м	NH цикла, с	
<b>2a</b>	1.4 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	2.7	6.4	7.0–7.8 (7H)	11.6	2.4 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> -бензоксазоллил)
<b>2b</b>	1.7–2.0 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> )	2.7	6.4	6.8–7.8 (7H)	11.8	2.5 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> -бензоксазоллил)
<b>2c</b>	1.4 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	2.8	5.4	6.4–7.6 (8H)	11.6	–
<b>2d</b>	1.4 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	2.8	5.4	6.4–7.5 (6H)	11.6	3.7 (3H, с, CH <sub>3</sub> O); 3.8 (3H, с, 2CH <sub>3</sub> O)
<b>2e</b>	1.3–2.2 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> )	2.8	5.4	6.5–7.6 (8H)	11.6	–
<b>2f</b>	1.3 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	2.9	–	6.6–7.5 (8H)	11.5	3.2–3.9 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> морфолина)
<b>3a</b>	1.2 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	2.8	–	7.0–7.7 (4H)	12.1	1.4–2.1 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> -C азепана); 2.4–2.6 (2H, м, CH <sub>2</sub> -C=N азепана); 3.1–3.8 (2H, м, CH <sub>2</sub> N азепана); 3.2–3.9 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> морфолина)
<b>3b</b>	1.3 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	2.8	–	7.1–7.4 (4H)	8.9	1.4–2.0 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> -C азепана); 2.4–2.5 (2H, м, CH <sub>2</sub> -C=N азепана); 3.1–3.8 (2H, м, CH <sub>2</sub> N азепана); 1.0 (3H, т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O); 4.0 (2H, к, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O)
<b>4</b>	1.2 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	3.1	–	7.4–8.2 (6H)	12.0	1.4–2.0 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> -C азепана); 2.4–2.5 (2H, м, CH <sub>2</sub> -C=N азепана); 3.2–3.8 (2H, м, CH <sub>2</sub> N азепана); 3.3–4.0 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> морфолина)
<b>5</b>	1.5–1.8 (8H, м, 4CH <sub>2</sub> )	2.9	6.4	7.2–7.4 (6H)	11.8	1.4–2.0 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> -C азепана); 2.4–2.7 (2H, м, CH <sub>2</sub> -C=N азепана); 3.2–3.8 (2H, м, CH <sub>2</sub> N азепана); 4.6 (2H, уш. с, CONHNH)
<b>6</b>	1.3 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	2.9	6.4	6.4–7.8 (8H)	11.5	4.3 (2H, д, CH <sub>2</sub> NH); 8.5 (1H, т, CH <sub>2</sub> NH)
<b>7</b>	1.3 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	2.9	6.4	7.0–7.8 (8H)	11.3	3.9 (2H, с, NH <sub>2</sub> )
<b>8</b>	1.3 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )	3.0	6.4	6.2–8.0 (8H)	11.6	3.7 (2H, с, NH <sub>2</sub> -Ar); 10.5 (2H, уш. с, 2CONHNH)

валентных колебаний групп NH цикла в области 3040–3200 и енаминокетонного карбонила 1600–1620  $\text{см}^{-1}$ , что соответствует Н-хелатной форме. Карбонильная группа третичных амидов **2f**, **3a** и **4** дает полосу поглощения в области 1640, сложноэфирная группа в спектре соединения **3b** поглощает в области 1725, карбонил гидразидной группы (гидразида **5**, **8**) – в области 1700  $\text{см}^{-1}$ . Спектры соединений **6–8** содержат также полосы валентных колебаний групп OH фенола (3320), NH амида (3300) и NH гидразида (3340), а также полосы свободных групп  $\text{NH}_2$  (3350–3400  $\text{см}^{-1}$ ).

Масс-спектры соединений **2–7** содержат пики молекулярных ионов, интенсивность которых составляет от 12 (соединение **2f**) до 100% (кетоны **2a,b**). В спектрах всех веществ, за исключением соединений **2a,b**, **3a,b**, **4**, содержатся пики (здесь и далее даны  $m/z$ ), соответствующие изохинолинометилиденокарбонильному фрагменту (соответственно 200, 226 и 260 для 3,3-диметил-, 3-спироциклопентил- и 3,3-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина), интенсивность которых достигает 100%.

Масс-спектр эфира **7** содержит пик молекулярного иона (350  $[\text{M}]^+$  ( $I$  33%), а также названный пик 200 (100%) и пик, соответствующий отрыву группы  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$  (65%). В спектре гидразида **8** также имеется пик 200 (6%), кроме того – пики групп  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)\text{CONH}$  (135, 5%),  $\text{COC}_6\text{H}_4\text{NH}_2$  (120, 98%) и  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$  (92, 28%).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе Tesla BS 567A (100 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  (соединения **6–8**) и  $\text{CDCl}_3$  (остальные соединения), внутренний стандарт ГМДС (0.05 м. д.). ИК спектры получены на спектрометре Specord M-80. Масс-спектры записаны на приборе МАТ-311 (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 светом и парами иода. Соединения **1a,b**, **2d**, **3b**, **6**, **8** перекристаллизованы из ацетонитрила, остальные – из гексана.

Синтез исходных соединений **1a–e** и бензо[*f*]изохинолина для синтеза соединения **4** описаны в работах [3, 9].

**1-(5-Метил-1,3-бензоксазол-2-ил-карбонилметилиден)-3,3-( $\text{R}^1$ )<sub>2</sub>-1,2,3,4-тетра- гидроизохинолины **2a,b**.** Раствор смеси 10 ммоль диоксопирролина **1a,b** и 1.64 г (15 ммоль) 2-амино-4-метилфенола в 30 мл 2-пропанола кипятят 1 ч (контроль по ТСХ). При этом окраска раствора переходит из красной в желтую. Раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл воды, осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

**1-(1,3-Бензотиазол-2-ил-карбонилметилиден)-6,7-( $\text{R}^1$ )<sub>2</sub>-3,3-( $\text{R}^2$ )<sub>2</sub>-1,2,3,4-тетра- гидроизохинолины **2c–e** (общая методика).** Раствор смеси 10 ммоль соответствующего соединения **1a–c** и 1.85 г (10 ммоль) 2-аминотиофенола кипятят 20 мин в 10 мл ледяной уксусной кислоты (контроль по ТСХ), охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают раствором аммиака, затем водой, сушат и перекристаллизовывают.

**Морфолид 4-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)-3,4-диоксобутановой кислоты (**2f**).** Раствор смеси 3.4 г (10 ммоль) диоксопирролина **1d** и 1.85 г (15 ммоль) 2-аминотиофенола в 30 мл 2-пропанола с добавкой 1–2 кристалликов *p*-TsOH кипятят 1 ч (контроль по ТСХ). Далее выделяют аналогично соединениям **2c–e**.

**Морфолид (3а), этиловый эфир 3-оксо-3-(1,2,4-триазоло[4,5-а]азепан-8-ил)-2-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)пропановой кислоты (3б), морфолид 3-оксо-3-(1,2,4-триазоло[4,5-а]азепан-8-ил)-2-(2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[л]изохинолин-4-иден)пропановой кислоты (4), N-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-азепин-2-ил)гидразид 2-оксо-3-(3,3-тетраметилен-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)пропановой кислоты (5)** (общая методика). К раствору 10 ммоль соответствующего диоксопирролина в 20 мл бензола добавляют 1.91 г (15 ммоль) 2-гидразино-3,4,5,6-тетрагидро-2H-азепина (гидразидина капролактама). При нагревании до 60–70 °С окрашенная в красный цвет смесь обесцвечивается в течение 5 мин. При разбавлении 50 мл гексана выпадает желтый осадок, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

**2-Гидроксibenзиламид 2-оксо-3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)пропановой кислоты (6) и N-(2-аминобензоил)гидразид 2-оксо-3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)пропановой кислоты (8)**. Смесь 2.27 г (10 ммоль) диоксопирролина **1а** и 1.84 г (15 ммоль) *o*-гидроксibenзиламина или 2.20 г (15 ммоль) гидразида антраниловой кислоты в 50 мл 2-пропанола кипятят в течение 10 мин (соединение **6**) или 1 ч 30 мин (гидразид **8**). При этом окраска раствора меняется с красной на желтую. По окончании реакции (контроль по ТСХ) раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

**2-Аминобензил-2-оксо-3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)пропанат (7)**. К 0.15 г (12 ммоль) *o*-аминобензилового спирта в 50 мл бензола добавляют 0.28 г (12 ммоль) металлического натрия. К полученной суспензии алкоголята натрия прибавляют 2.27 г (10 ммоль) диоксопирролина **1а**. При кипячении смеси в течение 10 мин окраска меняется на желтую. Раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл гексана, отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1383 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1178 (2005)].
2. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 946 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 818 (1994)].
3. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, *ХГС*, 808 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 674 (1990)].
4. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, Е. В. Вихарева, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1068 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 900 (2007)].
5. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, П. Г. Нейфельд, М. И. Вахрин, *ЖОрХ*, **43**, 1416 (2007).
6. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 298 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 231 (2008)].
7. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 1697 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 1475 (1995)].
8. А. Г. Михайловский, *ХГС*, 685 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 590 (1996)].
9. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 963 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 790 (1987)].

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

Поступило 14.03.2008