

Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, В. В. Удодов,
А. И. Михалев, М. И. Вахрин

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3,3-ДИАЛКИЛ-1-(3-ПИРИДИЛ)-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА

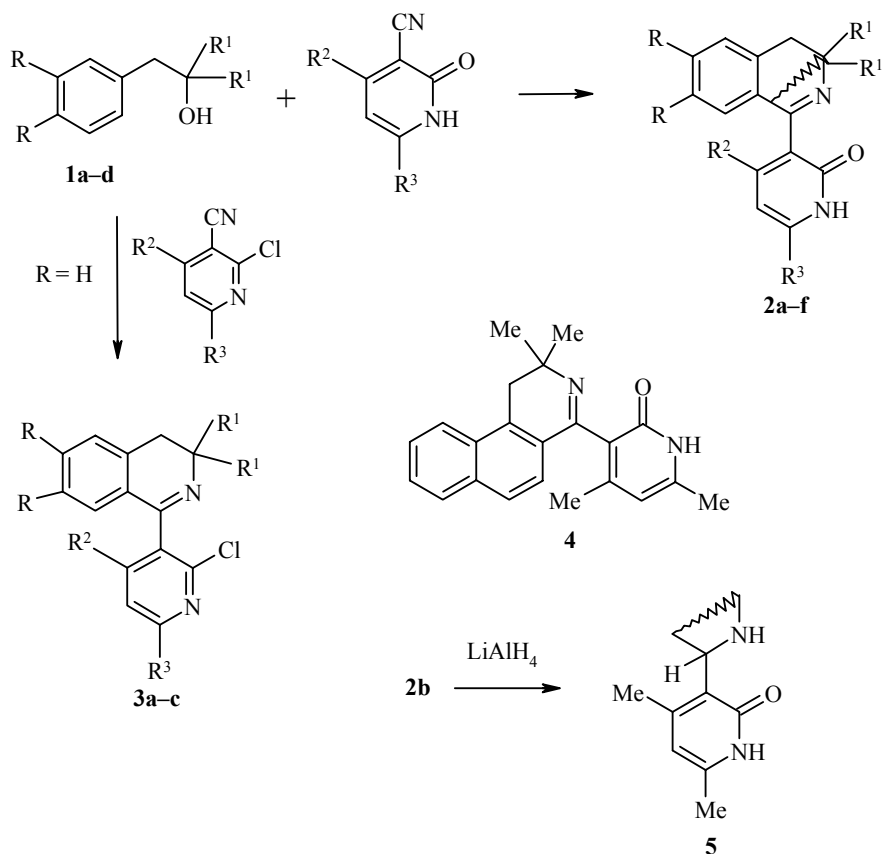
Показано, что реакция диалкилбензилкарбинолов с 3-циано-2-пиридонами и 2-хлор-3-цианопиридинами приводит к соответствующим производным 3,3-диалкил-1-(3-пиридил)-3,4-дигидроизохинолина.

Ключевые слова: диалкилбензилкарбинолы, 3,3-диалкил-1-(3-пиридил)-3,4-дигидроизохинолины, 2-хлор-3-цианопиридины, 3-циано-2-пиридоны, циклоконденсация Риттера.

Реакция циклоконденсации нитрилов с диалкилбензилкарбинолами по Риттеру с образованием производных 3,4-дигидроизохинолина хорошо известна [1–4]. Показаны возможности синтеза этим способом производных изохинолина, содержащих в положении 1 гетероциклические фрагменты [5, 6].

Целью данной работы является получение производных 3,4-дигидроизохинолина, содержащих в положении 1 остаток 2-пиридона или 2-хлорпиридина. Сочетание в одной молекуле двух гетероциклических систем – изохинолина и пиридина – открывает новые возможности в области химических и фармакологических исследований. Поставленная цель осуществляется с помощью реакции карбинолов общей формулы **1a–d** с 3-циано-2-пиридонами в присутствии концентрированной серной кислоты с образованием производных 3,3-диалкил-1-(2-пиридон-3-ил)-3,4-дигидроизохинолина **2a–f**. Реакция тех же карбинолов с 2-хлор-3-цианопиридинами при 20 °С протекает с сохранением остатка галогена и образованием соединений **3a–c**. Использование в качестве карбинольной составляющей 2-метил-3-(1-нафтил)-2-пропанола приводит к соответствующему производному бензо[*l*]изохинолина **4**. Азотетинная группа в изохинолиновом цикле легко восстанавливается LiAlH_4 , например, при гидрировании азотетина **2b** образуется соединение **5**. Основания синтезированных соединений (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений (табл. 2) содержат сигналы протонов заместителей $\text{R}^1\text{--R}^4$, группы 4- CH_2 дигидроизохинолинового ядра и ароматических протонов изохинолинового и пиридинового циклов. Протоны двух метильных групп в положении 3 изохинолинового цикла магнитно-неэквивалентны и проявляются в виде двух синглетов, каждый из которых соответствует одной метильной группе. Это отличает их от ранее полученных производных 3,4-дигидроизохинолина, в спектрах которых шесть протонов этих двух групп проявляются



1a–d, 2a–e, 3a–c R = H, **2f** R = MeO; **2a–c, f, 3a, b** R¹ = Me, **2d** R¹+R¹ = (CH₂)₄,
2e, 3c R¹+R¹ = (CH₂)₅; **2a, 3a** R² = H, **2b–f, 3b, c** R² = Me; **2a, b, d–f, 3b, c** R³ = Me,
2c R³ = OH, **3a** R³ = H

одним синглетом [1–6]. Как видно из табл. 1 и 2, неэквивалентность метильных групп изохинолина возможна в случае наличия в пиридиновом цикле заместителя в *орто*-положении, что увеличивает энергетический барьер вращения вокруг простой связи между пиридиновым и изохинолиновым циклами. При этом имеет место диастереотопное расщепление протонов группы 4-CH₂, проявляющееся в виде дублета (²J = 15.4–15.9 Гц). В спектрах остальных веществ соответствующее расщепление проявляется в меньшей степени: для соединения **4** и хлорпиридина **3b** видна лишь неэквивалентность групп 3-CH₃, в спектрах производных 3-спироциклогексильного изохинолина (соединения **2e, 3c**) расщепления сигналов протонов группы 4-CH₂ также не наблюдается, что может быть следствием устойчивости конфигурации, стабилизированной отталкиванием большого по объему циклогексильного заместителя. В спектрах соединений **2a** и **3a**, не содержащих заместителей в положении 4 пиридинового цикла, названного расщепления не наблюдается и сигналы соответствующих метильной и метиленовой групп проявляются в виде синглетов.

В спектре тетрагидроизохинолина **5** также имеет место расщепление

сигналов протонов группы 4-CH₂ (д, ²J = 11 Гц). В спектре основания этого соединения содержатся также уширенный синглет протона группы 1-CHN (δ 5.1) и синглет протона группы NH изохинолинового цикла (δ 6.7 м. д.).

В ИК спектрах оснований пиридонов **2a–f**, **4** наиболее интенсивной является полоса валентных колебаний карбонильной группы фрагмента пиридона в области 1690–1700 см⁻¹. Спектры содержат также полосы поглощения групп NH пиридона (3320–3340) и группы C=N (1620), в спектре соединения **2c** имеется полоса в области 3500 см⁻¹ (ОН). Спектр тетрагидроизохинолина **5** содержит полосы валентных колебаний групп C=O и NH пиридона (1690 и 3320), а также группы NH изохинолинового цикла (3380 см⁻¹).

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % *			Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %				
		С	Н	N		
2a	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O	<u>76.6</u>	<u>6.7</u>	<u>10.6</u>	233–235	72
		76.7	6.8	10.5		
2b	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O	<u>77.0</u>	<u>7.1</u>	<u>10.1</u>	199–200	74
		77.1	7.2	10.0		
2c	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>72.2</u>	<u>6.3</u>	<u>10.0</u>	208–210	68
		72.3	6.4	9.9		
2d	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O	<u>78.3</u>	<u>7.1</u>	<u>9.2</u>	118–120	57
		78.4	7.2	9.1		
2e	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O	<u>78.6</u>	<u>7.5</u>	<u>8.8</u>	228–230	56
		78.7	7.6	8.7		
2f	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>70.4</u>	<u>7.0</u>	<u>8.2</u>	230–232	71
		70.6	7.1	8.2		
3a	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂	<u>70.8</u>	<u>5.5</u>	<u>10.5</u>	146–148	67
		71.0	5.6	10.4		
3b	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂	<u>72.3</u>	<u>6.3</u>	<u>9.5</u>	86–88	58
		72.4	6.4	9.4		
3c	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂	<u>74.3</u>	<u>6.7</u>	<u>8.4</u>	68–70	56
		74.4	6.8	8.3		
4	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O	<u>79.8</u>	<u>6.6</u>	<u>8.6</u>	158–160	73
		80.0	6.7	8.5		
5	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O	<u>76.5</u>	<u>7.8</u>	<u>10.0</u>	218–220	63
		76.6	7.9	9.9		

* Соединение **3a** – найдено, %: Cl 13.0, вычислено, %: Cl 13.1; **3b** – найдено, %: Cl 11.8, вычислено, %: Cl 11.9; **3c** – найдено, %: Cl 10.4, вычислено, %: Cl 10.5.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)					
	$\text{R}^1 + \text{R}^1$	CH_2	протоны пиридинового цикла	R^2, R^3 (3H, c, CH_3 и c, OH)	ароматические протоны	NH, c
2a	1.3 (6H, c, 2- CH_3)	2.8 (c)	6.1 (д, $J = 6.5$, H-5'); 7.5 (д, $J = 6.5$, H-4')	2.2	7.1–7.3 (4H, м)	12.5
2b	1.2 (3H, c, CH_3); 1.4 (3H, c, CH_3)	2.7 (д, $J = 15.8$); 2.9 (д, $J = 15.8$)	5.9 (c)	2.0; 2.1	6.9–7.3 (4H, м)	12.3
2c	1.3 (6H, уш. c, 2- CH_3)	2.9 (c)	5.4 (c)	1.8; 10.4	7.1–7.4 (4H, м)	11.8
2d	1.6–2.1 (8H, м, 4- CH_2)	2.8 (д, $J = 15.9$); 3.0 (д, $J = 15.9$)	6.0 (c)	2.0; 2.1	7.0–7.3 (4H, м)	12.4
2e	1.5–1.8 (10H, м, 5- CH_2)	2.9 (c)	5.9 (c)	2.0; 2.1	6.8–7.3 (4H, м)	12.4
2f*	1.2 (3H, c, CH_3); 1.4 (3H, c, CH_3)	2.7 (д, $J = 15.4$); 2.9 (д, $J = 15.4$)	5.9 (c)	1.9; 2.1	6.5 (c, H-5); 6.6 (c, H-8)	12.3
3a	1.3 (6H, c, 2- CH_3)	2.8 (c)	–**	–	6.8–8.4 (7H, м)	–
3b	1.3 (3H, c, CH_3); 1.4 (3H, c, CH_3)	2.8 (c)	–**	2.1; 2.4	6.7–7.3 (4H, м)	–
3c	1.3–1.7 (10H, м, 5- CH_2)	2.9 (c)	–**	2.2; 2.5	6.7–7.3 (4H, м)	–
4	1.3 (3H, c, CH_3); 1.5 (3H, c, CH_3)	3.2 (c)	5.9 (1H, c)	2.0; 2.1	7.1–8.1 (6H, м)	12.6
5***	1.1 (3H, c, CH_3); 1.2 (3H, c, CH_3)	2.7 (д, $J = 11$); 2.8 (д, $J = 11$)	5.8 (1H, c)	1.9; 2.2	6.8–7.2 (4H, м)	6.7, 12.5

* 3.6, c и 3.9, c (2- CH_3O).

** Сигналы протонов пиридинового цикла находятся в составе ароматического мультиплета.

*** 5.1 м. д. (уш. c, 1- CHN).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Tesla BS-567A (100 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ , 0.05 м. д.), ИК спектры – на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле.

Проверку чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластине Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление 0.5% раствором хлоранила в бензоле.

Полученные соединения перекристаллизованы из бензола (**2b**), ацетонитрила (**2c**), гексана (**2d,f**, **3d–c**), все остальные из изопропилового спирта.

Исходные карбинолы известны из работ [1–6]. Соответствующие нитрилы получены по методикам [7–9].

1-(4- R^2 -6- R^3 -2-Пиридон-3-ил)-6,7-(R) $_2$ -3,3-(R^1) $_2$ -3,4-дигидроизохинолины 2a–f, 1-(4- R^2 -6- R^3 -2-хлор-3-пиридил)-3,3-(R^1) $_2$ -3,4-дигидроизохинолины 3a–c и 2,2-диметил-4-(4,6-диметил-2-пиридон-3-ил)-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин (4) (общая методика). Смешивают 10 ммоль соответствующего карбинола с 11 ммоль нитрила в 30 мл бензола. В случае соединения **2f** добавляют 2 мл ледяной уксусной кислоты. К полученной смеси при температуре не выше 5 °С прибавляют по каплям 5 мл конц. H_2SO_4 . Реакционную смесь интенсивно перемешивают 30 мин при 60–70 °С, охлаждают до 20 °С, выливают в 100 мл ледяной воды (0 °С), отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют NaHCO_3 . Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

1-(4,6-Диметил-2-пиридон-3-ил)-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (5). К суспензии 0.2 г (5 ммоль) LiAlH_4 в 70 мл абсолютного эфира прибавляют суспензию 1.4 г (5 ммоль) основания **2b** в 70 мл того же растворителя. Полученную смесь кипятят 2 ч при интенсивном перемешивании, охлаждают до 20 °С, разлагают комплекс 2 мл воды, а затем 2 мл 25% аммиака. Образующийся осадок $\text{Al}(\text{OH})_3$ отфильтровывают, промывают эфиром (3 × 50 мл). Эфирный раствор сушат NaOH , растворитель отгоняют, образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина, М. И. Вахрин, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1560 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 1242 (1983)].
2. А. Г. Михайловский, *ХГС*, 264 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 223 (2000)].
3. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1239 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 1038 (1989)].
4. А. Г. Михайловский, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1144 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 966 (1992)].
5. Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, в кн. *Енамины в органическом синтезе. Тез. докл. I региональной конф.*, ИОХ УНЦ АН СССР, Пермь, 1986, с. 50.
6. А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1198 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1036 (2004)].
7. Р. Мариелла, в кн. *Синтезы органических препаратов*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, т. 4, с. 553.
8. Э. Тейлор, А. Кроветти, в кн. *Синтезы органических препаратов*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1959, т. 9, с. 45.
9. Т. Kametani, M. Sato, *J. Pharm. Chem.*, **34**, 117 (1962); *РЖХим*, 23Ж (1963).

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

Поступило 02.02.2006