

Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский

РЕАКЦИЯ 2,3-ДИОКСОПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ  
С АРОМАТИЧЕСКИМИ И ВТОРИЧНЫМИ  
АЛИФАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

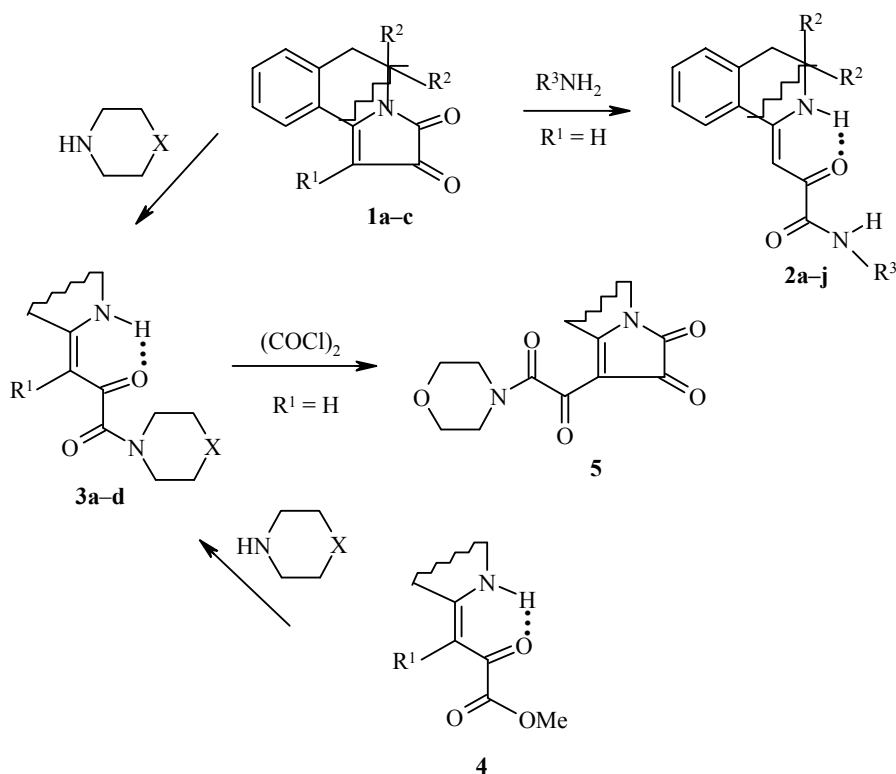
Показано, что 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины реагируют с ароматическими аминами в ледяной уксусной кислоте, а с гетероароматическими и вторичными алифатическими аминами в отсутствие кислот с раскрытием пирролдионового цикла и образованием енаминокеттоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

**Ключевые слова:** ароматические и гетероароматические амины, 5,5-диалкил-2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины, енаминокеттоамиды ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, кислотный катализ.

Ранее нами были изучены реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с гидразингидратом [1], аммиаком и низшими алифатическими аминами [2], протекающие очень легко и сопровождающиеся раскрытием пирролдионового цикла. Легкость протекания этих реакций может быть объяснена высокой нуклеофильностью реагентов. С целью установления связи между структурой нуклеофила и реакционной способностью мы исследовали реакции пирроло[2,1-*a*]изохинолинов как с ароматическими и гетероциклическими, так и со вторичными алифатическими аминами.

Исследования показали, что при простом кипячении соединений **1a–c** в спирте или бензоле с ароматическими аминами реакция не идет (контроль ТСХ). В то же время при нагревании в ледяной уксусной кислоте, т. е. в условиях кислотного катализа, происходит раскрытие диоксопирролинового цикла с образованием *N*-арилденаминокеттоамидов **2a–g**. При этом условия проведения реакции зависят от природы заместителя в ароматическом ядре: в случае менее реакционноспособных нитроанилинов (соединения **2d,e,g**) требуется кипячение, во всех остальных случаях оптимальный выход достигается при температуре 60–70 °С. Азотсодержащие гетероароматические амины, такие как  $\alpha$ - и  $\gamma$ -аминопиридины, 2-аминотиазол реагируют с соединениями **1a,b** аналогично с раскрытием цикла, но при простом кипячении в спирте или бензоле в отсутствие уксусной кислоты с образованием амидов **2h–j**. Вероятно, основной гетероатом азота в цикле сам оказывает каталитическое действие.

Исследования реакций соединений **1a–c** со вторичными алифатическими аминами (пирролидин, пиперидин, морфолин) показали, что они протекают столь же гладко, как и с аммиаком и первичными алифатическими аминами с образованием енаминокеттоамидов **3a–d**. Соединения **3b,c** (соответственно  $X = \text{CH}_2$  и  $X = \text{O}$ ) были получены ранее встречным синтезом из енаминокеттоэфира **4** [3]. Наличие енаминокарбонильного фрагмента в структуре веществ **3** подтверждается реакцией аннелирования пирролдионового цикла с помощью оксалилхлорида (соединение **5**).



Характеристики соединений **2**, **3**, **5** представлены в табл. 1. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H амидов **2** и **3** (табл. 2), в отличие от спектров исходных соединений, присутствуют синглетные сигналы протонов групп NH цикла (10.49–11.77 м. д.), основной характер которых подтверждается смещением в более слабое поле при добавлении CF<sub>3</sub>COOH, в спектрах амидов **2** содержатся синглеты амидной группы NH (9.13–10.75 м. д.), а также мультиплеты ароматических протонов, интегральная интенсивность которых соответствует сумме протонов ароматического фрагмента при амидном атоме азота и четырем протонам изохинолинового цикла. Имеются также сигналы соответствующих заместителей, например, синглет метильной группы при ароматическом ядре при 2.32 м. д. (соединение **2b**), синглет метоксигруппы в ароматическом ядре (3.78 м. д., соединение **2c**), а также мультиплеты протонов пирролидинового (соединение **3a**) и морфолинового фрагментов (соединения **3d**, **5**).

Для ИК спектров кетоамидов **2** и **3** характерно присутствие уширенных полос в области 3030–3050 (NH цикла) и кетонного карбонила (1610–1620 см<sup>-1</sup>), что соответствует H-хелатной форме. Вторичная амидная группа в спектрах соединений **2** проявляется в виде полосы при 1690–1700 (C=O) и 3330–3350 см<sup>-1</sup> (NH). Карбонильная группа третичных амидов (соединения **3**) дает полосу поглощения в области 1630 см<sup>-1</sup>. В соединении **5**

Т а б л и ц а 1

**Характеристики синтезированных соединений**

Соединение	R <sup>3</sup> *	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
			С	Н	N		
<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.8</u>	<u>6.4</u>	<u>8.8</u>	159–160	51
			74.9	6.3	8.7		
<b>2b</b>	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>75.2</u>	<u>6.5</u>	<u>8.4</u>	143–145	55
			75.4	6.6	8.4		
<b>2c</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>69.8</u>	<u>6.7</u>	<u>8.5</u>	154–156	45
			70.0	6.8	8.6		
<b>2d</b>	<i>p</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>65.6</u>	<u>5.1</u>	<u>11.6</u>	179–181	60
			65.7	5.2	11.5		
<b>2e</b>	<i>m</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>65.5</u>	<u>5.1</u>	<u>11.6</u>	155–157	56
			65.7	5.2	11.5		
<b>2f</b>	Ph	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>76.2</u>	<u>6.3</u>	<u>8.0</u>	70–72	47
			76.3	6.4	8.1		
<b>2g</b>	<i>p</i> -O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>67.4</u>	<u>5.3</u>	<u>10.8</u>	191–193	72
			67.5	5.4	10.7		
<b>2h</b>	2-Пиридил	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.8</u>	<u>5.9</u>	<u>13.2</u>	101–103	58
			71.0	6.0	13.1		
<b>2i</b>	4-Пиридил	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.8</u>	<u>5.9</u>	<u>12.9</u>	197–199	63
			71.0	6.0	13.1		
<b>2j</b>	2-Тиазолил	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	<u>62.2</u>	<u>5.1</u>	<u>12.9</u>	166–167	55
			62.4	5.2	12.8		
<b>3a</b>	–	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>72.4</u>	<u>7.3</u>	<u>9.3</u>	83–85	52
			72.5	7.4	9.4		
<b>3d</b>	–	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	<u>64.4</u>	<u>6.7</u>	<u>9.6</u>	94–95	47
			64.6	6.8	9.8		
<b>5</b>	–	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>65.1</u>	<u>5.4</u>	<u>7.6</u>	199–200	67
			65.2	5.5	7.6		

\* **1c**, **3d** R<sup>1</sup> = 1-морфолинокарбонил, остальные R<sup>1</sup> = H; **2f,g** R<sup>2</sup> + R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, остальные R<sup>2</sup> = Me; **3d** X = O.

кетамидный фрагмент представлен полосами поглощения при 1630 (C=O третичной амидной группы) и 1650 см<sup>-1</sup> (кетонный C=O); группы диоксопирролинового фрагмента поглощают при 1705 и 1740 см<sup>-1</sup> (соответственно лактамный и кетонный карбонилы).

В масс-спектрах амидов **2** наблюдаются слабоинтенсивные пики молекулярных ионов, например, 2% (*m/z* 312) для соединения **2h** и 1.3% (*m/z* 327) для соединения **2j**. Общим и наиболее интенсивным (100%) для амидов **2** является пик, соответствующий отрыву амидной группы (*m/z* 200).

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

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.						
	3-( $\text{CH}_3$ ) <sub>2</sub> , с или 3-( $\text{CH}_2$ ) <sub>4</sub> , м	4- $\text{CH}_2$ , с	1- $\text{HC}=\text{C}$ , с	Ароматические протоны, м	NH амида, с	NH цикла, с	Другие протоны
<b>2a</b>	1.32	2.83	6.68	7.03–7.82 (9H)	9.25	11.52	–
<b>2b</b>	1.31	2.82	6.67	6.91–7.84 (8H)	9.20	11.46	2.32 (с, $\text{CH}_3\text{-Ar}$ )
<b>2c</b>	1.30	2.85	6.10	6.83–7.62 (8H)	9.13	10.49	3.78 (с, $\text{OCH}_3$ )
<b>2d</b>	1.32	2.83	6.62	7.10–8.13 (8H)	9.60	11.50	–
<b>2e</b>	1.30	2.82	6.68	7.10–8.50 (8H)	9.52	11.54	–
<b>2f</b>	1.22–1.72	2.85	6.68	6.68–7.61 (8H)	9.22	11.68	–
<b>2g</b>	1.28–1.92	2.90	6.62	7.07–8.11 (8H)	9.65	11.72	–
<b>2h</b>	1.28	2.82	6.64	7.11–8.21 (8H)	9.70	11.50	–
<b>2i</b>	1.33	2.85	6.65	7.12–8.40 (8H)	9.43	11.60	–
<b>2j</b>	1.30	2.83	6.60	6.80–7.76 (6H)	10.75	11.50	–
<b>3a</b>	1.32	2.78	6.32	7.0–7.68 (4H)	–	10.80	1.25–1.40 (м, $2\text{CH}_2\text{-C}$ ), 1.70–2.50 (м, $2\text{CH}_2\text{-N}$ )
<b>3d</b>	1.40	2.80	–	7.0–7.44 (4H)	–	11.20	3.39–3.65 (16H, м, $2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ )
<b>5</b>	1.50	2.95	–	7.13–8.52 (4H)	–	–	3.26–3.74 (8H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ )

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе Tesla BS-567A (100 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$  0.05 м. д.), ИК спектры – на спектрометре Specord M-80. Масс-спектры записаны на приборе МАТ-311 (70 эВ, ЭУ).

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

Полученные соединения перекристаллизованы из бензола (**2c**), гексана (**2h**), петролейного эфира (**3a**) и изопропилового спирта (все остальные).

Синтез исходных соединений **1a–c** описан в работах [4, 5].

**N-R<sup>3</sup>-Амиды 3-[3,3-диметил-(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1]-2-оксопропановой кислоты 2a–j** (общая методика).

**А. Соединения 2a–g** ( $\text{R}^3 = \text{Ar}$ ). К 10 ммоль соответствующего диоксопирролина **1a,b** в 30 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 12 ммоль соответствующего анилина. Для получения амидов **2d,e,g** смесь кипятят 1 ч 30 мин, для всех остальных – нагревают 1 ч при 60–70 °С (контроль ТСХ), охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывая на фильтре 25% раствором аммиака, а затем снова водой, сушат и перекристаллизовывают.

**Б. Соединения 2h–j** ( $\text{R}^3 = \text{Het}$ ). К 10 ммоль соответствующего диоксопирролина **1a,b** в 50 мл изопропилового спирта (соединения **2h,i**) или бензола (соединение **2j**) добавляют 12 ммоль соответствующего гетариламина, кипятят 1 ч, охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл воды (соединения **2h,i**) или гексана (соединение **2j**), выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

**Амиды 3-R<sup>1</sup>-3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-2-оксопропановой кислоты 3a–d**. К 10 ммоль соответствующего диоксопирролина в 15 мл этанола добавляют 15 ммоль соответствующего вторичного амина. При нагревании до 60–70 °С раствор мгновенно обесцвечивается. Его разбавляют 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Выход амидов **3b,c**, соответственно, 48 и 50%, по методике встречного синтеза из соединения **4** – 56 и 52% [3].

**1-(N-Морфолинооксалил)-2,3-диоксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (5)**. К 0.86 мл (10 ммоль) оксалилхлорида в 50 мл абсолютного эфира при 0–5 °С добавляют смесь 3.68 г (10 ммоль) енамина **3d** и 2.80 мл (20 ммоль) триэтиламина в 150 мл эфира. Реакционную смесь доводят до 20 °С и оставляют при этой температуре еще 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, М. О. Декаприлевич, *ХГС*, 1111 (1998).
2. А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, Т. С. Турова, Г. А. Лобашова, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1357 (2004).
3. А. Г. Михайловский, *ХГС*, 685 (1996).
4. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 963 (1987).
5. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 946 (1994).

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

Поступило в редакцию 10.06.2004

