

В. А. Глушков, Ю. С. Рожкова, М. И. Вахрин, Ю. В. Шкляев

СИНТЕЗ

1-R-3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРО-6,7-ЭТИЛЕНДИОКСИЗОХИНОЛИНОВ

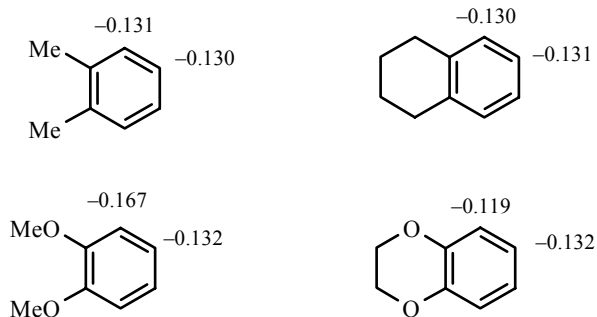
Трехкомпонентной "one-pot" конденсацией 1,2-этилендиоксибензола и нитрилов RCN с оксидом изобутилена, изомаляным альдегидом или циклогексанкарбальдегидом в присутствии конц. H₂SO₄ синтезированы 1-R-3,3-диалкил-3,4-дигидро-6,7-этилендиоксиизохинолины.

Ключевые слова: α-алкилальдегиды, 2,2-диметилоксиран, изохинолин, нитрилы, 1,2-этилендиоксибензол, алкилирование.

В последние годы так называемые "тандемные", или "домино"-реакции, все шире используются для синтеза гетероциклических соединений [1, 2]. Эти превращения протекают, как правило, в одном реакционном сосуде, отличаются простотой и технологичностью. Известны нуклеофильные [3, 4], электрофильные [5] и радикально-фотохимические [6, 7] варианты циклообразования по типу [2C+2C+CN].

Ранее нами была изучена трехкомпонентная реакция "тандемного алкилирования–циклизации" вератрола, оксида изобутилена и нитрилов, приводящая к 1-R-6,7- (или 1-R-5,8-)диметокси-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинам [8, 9]. В настоящей работе исследовано поведение в данной реакции 1,4-бензодиоксана как аналога вератрола [10] с целью получения замещенных 6,7-этилендиокси-3,4-дигидроизохинолинов, так как, по данным [11, 12] производные 1,4-бензодиоксана проявляют разнообразную биологическую активность. Кроме того, представляло интерес сравнить результаты аналогичных реакций двух пар аренов, выбранных по принципу подобия: *орто*-ксилола и тетралина, а также вератрола и 1,4-бензодиоксана.

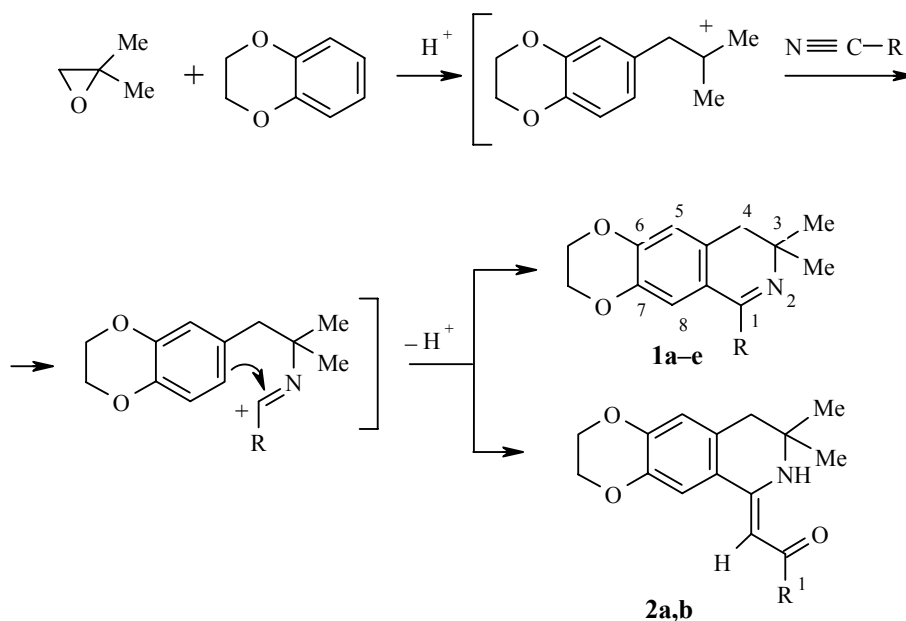
Известно, что электрофильная атака направляется в место с наибольшей электронной плотностью. Рассмотрение распределения электронной плотности в молекулах указанных аренов (программа AM1, пакет Nurgchem 5.0) показывает, что в случае *орто*-ксилола и тетралина существенных различий в зарядах на атомах углерода в арене практически нет и направление первоначальной атаки должно определяться только стерическими факторами. В то же время для вератрола и 1,4-бензодиоксана распределение зарядов существенно различается, причем для вератрола предпочтительным местом атаки является атом углерода в *орто*-положении относительно алкоксильной группы.



Однако для вератрола наблюдается атака по положению 4, что приводит к образованию производных 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина [5, 13].

Как показало исследование, трехкомпонентная конденсация бензо-1,4-диоксана, оксида изобутилена и нитрила RCN в присутствии конц. H₂SO₄ приводит с умеренными выходами к линейно аннелированным продуктам – 1-R-6,7-этилендиокси-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинам **1a–e**, **2a,b** (схема 1, табл. 1 и 2), как и в реакции с тетралином [14].

Схема 1



1 a R = Me, **b** R = Et, **c** R = Ph, **d** R = SMe, **e** R = SCH₂Ph; **2 a** R¹ = OEt, **b** R¹ = NH₂

Механизм реакции и возможные интермедиаты обсуждались ранее для случая вератрола [9]. Соединения **2a,b** выделены в форме енамина, как это следует из их спектров ЯМР ¹H. Так, в спектрах ЯМР ¹H веществ **2a,b** наблюдаются синглеты олефиновых протонов, соответственно, 4.94 и 4.82 м. д., имеются также сигналы групп NH 8.90 и 9.45 м. д.

Т а б л и ц а 1

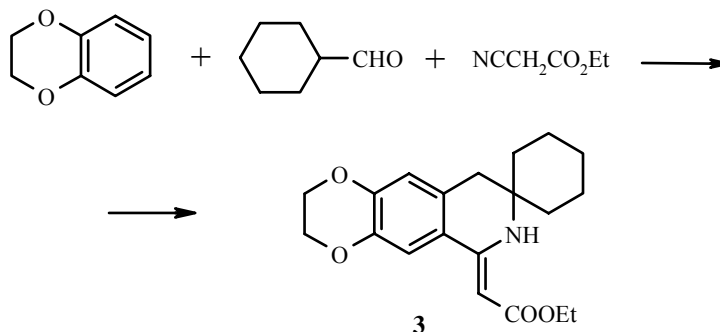
1199

Физико-химические характеристики соединений 1–3

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель)	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
1a	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	<u>72.66</u>	<u>7.53</u>	<u>5.98</u>	97–98 (гексан– CH ₂ Cl ₂)	44 (А), 38 (Б)
		72.70	7.41	6.06		
1b	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ × × C ₆ H ₃ N ₃ O ₇	<u>53.33</u>	<u>4.76</u>	<u>11.95</u>	208–209 (этанол)	65 (А), 64 (Б)
		53.17	4.67	11.81		
1c	C ₁₉ H ₁₉ NO ₂	<u>77.84</u>	<u>6.49</u>	<u>4.70</u>	139–141 (MeOH + H ₂ O)	68 (А), 60 (Б)
		77.79	6.53	4.77		
1d	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ S	<u>63.80</u>	<u>6.70</u>	<u>5.45</u>	82–83 (MeOH)	35 (А), 31 (Б)
		63.85	6.51	5.32		
1e	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂ S	<u>70.73</u>	<u>6.28</u>	<u>4.05</u>	97–99 (MeOH)	37 (А), 29 (Б)
		70.76	6.24	4.13		
2a	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	<u>67.17</u>	<u>7.00</u>	<u>4.50</u>	123–124 (этилацетат)	72 (А), 69 (Б)
		67.31	6.98	4.62		
2b	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>65.71</u>	<u>6.59</u>	<u>10.37</u>	212–214 (MeOH)	28 (А), 23 (Б)
		65.68	6.61	10.21		
3	C ₂₀ H ₂₅ NO ₄	<u>70.09</u>	<u>7.46</u>	<u>4.00</u>	126–128.5 (этилацетат)	58
		69.95	7.34	4.08		

Как было показано в работах [5, 13], вместо оксида изобутилена можно использовать изомасляный альдегид, причем авторы высказали предположение, что в качестве альдегида можно использовать любой алифатический α-разветвленный альдегид. Действительно, при введении в данную циклизацию вместо оксида изобутилена (метод А) изомасляного альдегида (метод Б) также образуются продукты **1a–e** и **2a,b** со сравнимыми выходами (табл. 1). При использовании циклогексанкарбальдегида в реакции с 1,4-бензодиоксаном и этиловым эфиром циануксусной кислоты образуется этиловый эфир (6,7-этилендиокси-3,3-пентаметилен-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1)уксусной кислоты **3** (схема 2).

Схема 2



Данные ИК и ЯМР ^1H спектров соединений 1–3

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)				
		3,3-(CH_3) ₂ , 6H (или 3,3-(CH_2) ₅ , 10H)	4- CH_2 , 2H, с,	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, 4H, м	H-5 (1H, с) и H-8 (1H, с)	1-R, NH
1a	1615, 1570, 1500, 1330, 1315, 1260, 1170, 1150, 1070, 935, 875	1.08, с	2.47	4.25	6.55, 6.90	2.19 (3H, с, CH_3)
1b	3100 (шир), 1625, 1560, 1330, 1280, 1165, 1080, 1070, 920	1.41, с	2.88	4.28 (2H), 4.35 (2H)	6.77, 7.27	1.30 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3); 2.99 (2H, кв, $J = 7.5$, CH_2); 8.82 (2H, с, $\text{H}_{\text{аром}}$)*
1c	1610, 1595, 1570, 1495, 1325, 1300, 1275, 1250, 1230, 1165, 1070, 1030	1.18, с	2.60	4.23	6.62, 6.65	7.37 (3H, м); 7.50 (2H, м)
1d	1570, 1500, 1330, 1315, 1260	1.10, с	2.49	4.17	6.54, 7.11	2.32 (1H, с, SCH_3)
1e	1585, 1560, 1490, 1330, 1300, 1260, 1245, 1170, 1130, 1070, 1035, 960, 895	1.15, с	2.65	4.50	6.75, 6.96	2.60 (1H, с, SCH_2); 7.22 (1H, т, $J = 8$, H-4'); 7.28 (2H, т, $J = 8$, H-3',5'); 7.39 (2H, д, $J = 8$, H-2',6')
2a	3260 (NH), 1640 (C=O), 1590, 1570, 1490, 1300, 1280, 1240, 1180, 1150, 1090, 1065, 1050, 1025, 960, 925, 900, 890	1.20, с	2.70	4.26	6.75, 7.19	1.19 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 4.03 (2H, кв, $J = 7.6$, OCH_2); 4.94 (1H, с, =CH); 8.90 (1H, с, NH)
2b	3440 (шир., NH), 3300 (шир., NH), 3170 (шир., NH), 1625, 1605, 1570, 1290, 1260, 1240, 1100, 1070, 1025, 925, 890	1.18, с	2.60	4.20	6.55, 7.06	4.85 (2H, с, NH_2); 4.82 (1H, с, CH=); 9.45 (1H, с, NH)
3	3260 (NH), 1640 (C=O), 1590	1.35–1.58, м	2.64	4.18	6.56, 7.12	1.23 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 4.09 (2H, кв, $J = 7.6$, OCH_2); 4.94 (1H, с, =CH); 9.23 (1H, с, NH)

*Приведены данные спектров для пикрата. Сигнал фенольного гидроксила в ЯМР ^1H спектре не проявляется вследствие протонного обмена.

Таким образом, показано, что в трехкомпонентном синтезе 3,4-дигидроизохинолинов 1,4-бензодиоксан ведет себя аналогично вератролу и дает линейно аннелированные продукты при реакции как с оксидом изобутилена, так и с изомасляным альдегидом. Кроме того, показано, что в данной реакции циклогексанкарбальдегид также способен выступать в качестве двууглеродного синтона, что подтверждает предположение авторов работы [5] об общем характере поведения α -разветвленных алифатических альдегидов в трехкомпонентном синтезе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировались на приборе UR-20 для суспензий в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H получены при 30 °С на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Масс-спектр соединения **2a** (ЭУ, 70 эВ) записан на приборе Finnigan MAT. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов проводился методом ТСХ на Silufol в системе хлороформ–ацетон, 9:1, проявление 3% раствором хлоранила в толуоле.

6,7-Этилендиокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолин (1a). А. Раствор 6.8 г (5 ммоль) 1,4-бензодиоксана, 3.6 г (5 ммоль) оксида изобутилена и 2.05 г (5 ммоль) ацетонитрила прибавляют по каплям в течение 30 мин к 30 мл конц. H_2SO_4 , поддерживая температуру смеси 20–30 °С. Реакционную массу перемешивают 1 ч, выливают в 300 мл воды, экстрагируют толуолом (2×30 мл), водный слой подщелачивают карбонатом аммония, затем водным аммиаком до pH ~8, экстрагируют CH_2Cl_2 (3×50 мл), экстракт сушат MgSO_4 . Дихлорметан отгоняют, остаток перекристаллизовывают. Получают 5.1 г (44%) соединения **1a**.

Б. Получают аналогично, применяя вместо оксида изобутилена 3.7 г (5 ммоль) свежеперегнанного изомасляного альдегида, соединение **1a** с выходом 4.4 г (38%).

Соединения 1b–e получают аналогично из 1,4-бензодиоксана, оксида изобутилена (или изомасляного альдегида) и соответствующих нитрилов. Пикрат соединения **1b** получают в эфире, кристаллизуют из этанола. В случаях соединений **1c,d** остаток после отгонки дихлорметана растирают с 4 мл метанола до начала кристаллизации.

Этиловый эфир (6,7-этилендиокси-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1)уксусной кислоты (2a). Раствор 6.8 г (5 ммоль) 1,4-бензодиоксана, 3.6 г (5 ммоль) оксида изобутилена и 5.65 г (5 ммоль) этилцианоацетата в 30 мл толуола прибавляют по каплям в течение 30 мин к 20 мл конц. H_2SO_4 , поддерживая температуру смеси 20–30 °С. Реакционную массу перемешивают 2 ч при 20 °С, выливают в 300 мл воды, органический слой отделяют и промывают 40 мл воды. Объединенные водные слои промывают толуолом (2×30 мл), подщелачивают сухим карбонатом аммония, затем водным аммиаком до pH ~8, экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат MgSO_4 , отгоняют большую часть этилацетата; после полного испарения растворителя образуются крупные кристаллы соединения **2a**. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 [$\text{M}]^+$ (48); 288 (23); 258 (15); 242 (100); 231 (30); 216 (34).

Амид (6,7-этилендиокси-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1)уксусной кислоты (2b). К раствору 4.2 г (5 ммоль) цианацетамида, растворенного в 30 мл конц. H_2SO_4 , прибавляют при интенсивном перемешивании смесь 6.8 г (5 ммоль) 1,4-бензодиоксана, 3.6 г (5 ммоль) оксида изобутилена и 15 мл толуола (охлаждают водяной баней, чтобы температура реакционной массы не превышала 20 °С). Далее обрабатывают аналогично соединению **2a**. После подщелачивания реакционной массы аммиаком выпавшие кристаллы отделяют, промывают водой, сушат, кристаллизуют из метанола, получают 1.53 г соединения **2b**.

Этиловый эфир (6,7-этилендиокси-3,3-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1)уксусной кислоты (3) получают аналогично соединению **2a** из 1.34 г (1 ммоль) 1,4-бензодиоксана, 1.12 г (1 ммоль) циклогексанкарбальдегида и 1.13 г (1 ммоль) этилцианоацетата. Выход 1.9 г (58%).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-2020.2003.3 и программы Президиума РАН "Новые принципы и методы направленного синтеза веществ с заданными свойствами".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. Ghosez, E. Jnoff, P. Bayard, F. Sainte, R. Beadegnies, *Tetrahedron*, **55**, 3387 (1999).
2. I. Ugi, *Pure Appl. Chem.*, **73**, 187 (2001).
3. Е. В. Горобец, М. С. Мифтахов, Ф. А. Валеев, *Успехи химии*, **69**, 1091 (2000).
4. В. П. Литвинов, *Успехи химии*, **68**, 817 (1999).
5. Ю. В. Шкляев, Ю. В. Нифонтов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 780 (2002).
6. H. J. P. de Lijser, D. R. Arnold, *J. Org. Chem.*, **62**, 8432 (1997).
7. D. Mangion, D. R. Arnold, *Acc. Chem. Res.*, **35**, 297 (2002).
8. V. A. Glushkov, Yu. V. Shklyayev, *Mendeleev Commun.*, 17 (1998).
9. В. А. Глушков, С. Н. Шуров, О. А. Майорова, Г. А. Постаногова, Е. В. Фешина, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, 492 (2001).
10. V. K. Daukšas, G. V. Purvaneckas, E. B. Udrėnaitė, V. L. Gineitytė, A. V. Barauskaitė, *Heterocycles*, **15**, 1395 (1981).
11. В. К. Даукшас, Э. Б. Удренайте, *ХГС*, 1155 (1975).
12. A. M. Birch, P. A. Bradley, J. C. Gill, F. Kerrigan, P. L. Needham, *J. Med. Chem.*, **42**, 3342 (1999).
13. Ю. В. Шкляев, Ю. В. Нифонтов, в кн.: *Перспективы развития естественных наук в высшей школе. Тр. Междунар. научн. конф.*, Пермь, 2001, с. 67.
14. Ю. В. Шкляев, Ю. В. Нифонтов, Р. Р. Исмагилов, И. Б. Абдрахманов, А. Г. Толстиков, *Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения*, № 6, 67 (2002).

Институт технической химии
УрО РАН, Пермь 614600
e-mail: cheminst@pm.ru

Поступило в редакцию 17.11.2003