

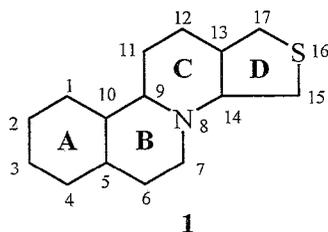
М. В. Будникова, Д. Б. Рубинов, А. Л. Михальчук

**АННЕЛИРОВАНИЕ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ
3-АЦИЛТИОТЕТРОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ:
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 8-АЗА-16-ТИАГОНА-12,17-ДИОНОВ
И 3-АЦЕТИЛТИОТЕТРОНАТА 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНИЯ**

Аннелированием C(1)-незамещенных 3,4-дигидроизохинолинов 3-ацилтиотетроновыми кислотами при кипячении в ледяной уксусной кислоте получены 8-аза-16-тиагона-12,17-дионы. Конденсация 1-метил-3,4-дигидроизохинолина с 3-ацетилтиотетроновой кислотой останавливается на стадии солеобразования. Из результатов H/D-изотопного обмена 3-ацетилтиотетроната 3,4-дигидроизохинолиния следует, что для аниона 3-ацетилтиотетроновой кислоты реализуется таутомерное равновесие, вовлекающее в сферу изотопного обмена протоны ацетильной группы и C(5)-метиленового звена тиолактонного цикла.

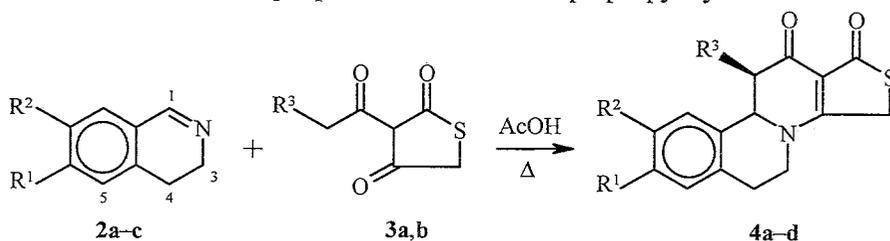
Ключевые слова: 8-аза-16-тиагона-12,17-дионы, 3-ацетилтиотетронат, 3,4-дигидроизохинолиния, 3-ацилтиотетроновые кислоты, 3,4-дигидроизохинолины, аннелирование.

Ранее сообщалось [1, 2] о синтезе новой гетероциклической системы 8-аза-16-тиагонана (бензо[*a*]тиено[*f*]хинолизина) (1), которая является ABCD-тетрациклическим дигетероатомным производным циклопентанопергидрофенантрена, или гонана, где атомы углерода в положениях 8 и 16 замещены атомами азота и серы соответственно. Синтез подобных соединений преследует две цели: во-первых, расширение ряда иммуномодуляторов гетеростероидной природы, таких как 8-аза- [3, 4], 8-аза-16-окса- [3, 5] и 8,16-диазастероиды [3, 6], и, во-вторых, изучение границ применимости и механизма реакций аннелирования ([2+4]-циклоконденсации) циклических шиффовых оснований β-ди-, β,β'-трикарбонильными соединениями и их енольными производными.



В настоящем сообщении приведены условия синтеза и данные физико-химических исследований 8-аза-16-тиагонанов, а также некоторые выводы относительно механизма и сферы применения указанных реакций аннелирования.

Взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов **2a–c** с 3-ацилтиотетроновыми кислотами **3a,b** осуществляли кипячением эквимольных смесей реагентов в ледяной уксусной кислоте по аналогии с ранее описанными циклоконденсациями соединений **2a–c** с 3-ацетилтетроновыми [5, 7] и 3-ацетилтетрамоновыми кислотами [6, 8]. Продукты аннелирования **4a–d**, как правило, выделялись из реакционных сред в виде кристаллических осадков и очищались перекристаллизацией из трифторуксусной кислоты.

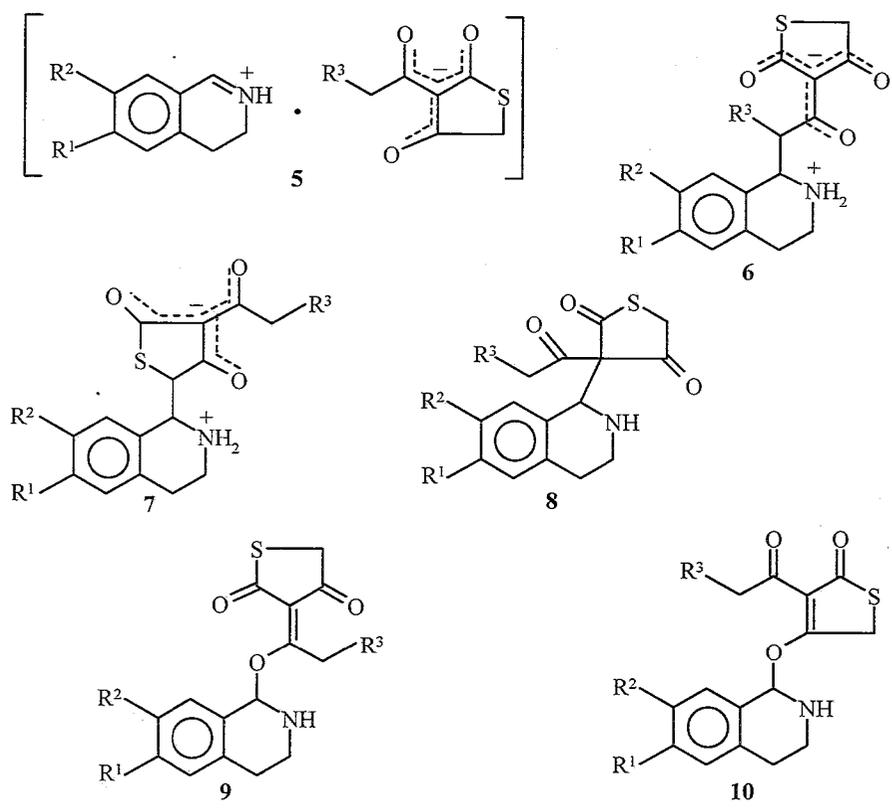


2 a R¹ = R² = H; **b** R¹ = OMe, R² = H; **c** R¹ = R² = OMe; **3 a** R³ = H; **b** R³ = Me;
4 a R¹ = R² = R³ = H; **b** R¹ = OMe, R² = R³ = H; **c** R¹ = R² = OMe, R³ = H; **d** R¹ = R² = H, R³ = Me

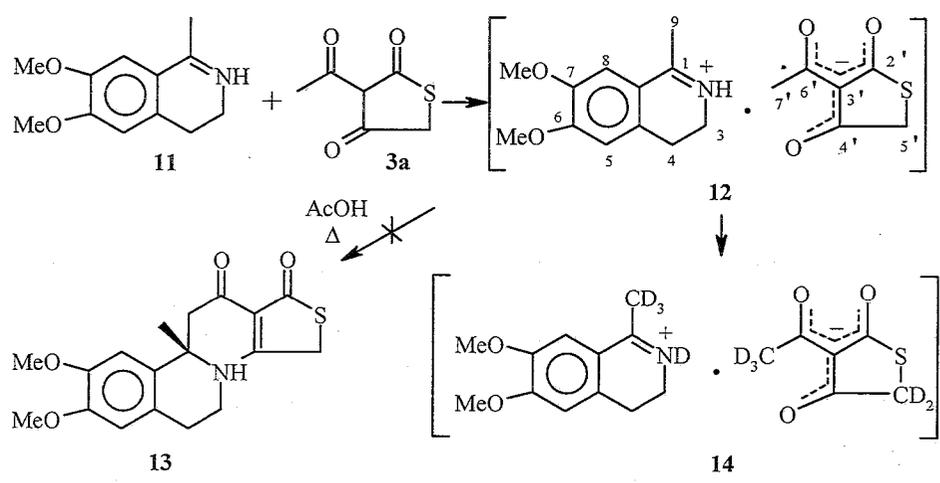
Ранее утверждалось [7–10], что при взаимодействии соединений **2a–c**, проявляющих свойства оснований, с имеющими кислую природу β,β'-трикарбонильными соединениями в спиртовых растворах образуются соли типа **5**. Предпринятые нами попытки конденсации соединений **2a–c** с 3-ацилтиотетроновыми кислотами **3a,b** в условиях кинетического контроля с тем, чтобы получить или хотя бы зафиксировать постулированные для таких реакций солевые комплексы **5** или трициклические аддукты C,C-присоединения **6** [5–10], оказались безуспешными. При кипячении смесей указанных реагентов в спиртах из реакционных сред выделялись труднорастворимые хроматографически неоднородные кристаллические продукты, которым, в соответствии с данными работ [6–8, 10], следовало бы приписать структуру солей **5**. Разделить полученные смеси и выделить индивидуальные соединения нам не удалось. Однако более детальное исследование этих продуктов показало, что они, скорее всего, являются смесями взаимопревращающихся веществ, которым гипотетически можно приписать строение либо солей **5**, либо C,C- (**6–8**) или C,O- (**9, 10**) аддуктов [10–12]. Кипячение этих веществ в уксусной кислоте приводило к целевым 8-аза-16-тиагонанам **4a–c**.

С учетом данных по прототропии [13, 14], кислотноосновным и электрофильнонуклеофильным [12] свойствам изохинолинов **2a–c** и 3-ацилтиотетроновых кислот **3a,b**, наиболее реальными компонентами получаемых смесей можно считать соли **5** и аддукты **8–10**. Предположение об образовании аддуктов **6, 7** требует допущения возможности прототропноизомеризационных превращений анионов 3-ацилтиотетроновых кислот, что противоречит существующим представлениям. С другой стороны, низкая растворимость продуктов взаимодействия в спиртах позволяет предположить, что для них наиболее вероятны структуры **5–7** ионного характера.

Учитывая сложность идентификации продуктов конденсации, а также результаты описанных ранее синтезов солей 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов с 2-ацетилциклопентан-1,3-дионом [15, 16], представлялось интересным изучить взаимодействие 3-ацетилтиотетроновой кислоты (**3a**) с 1-метилзамещенным изохинолином **11**.

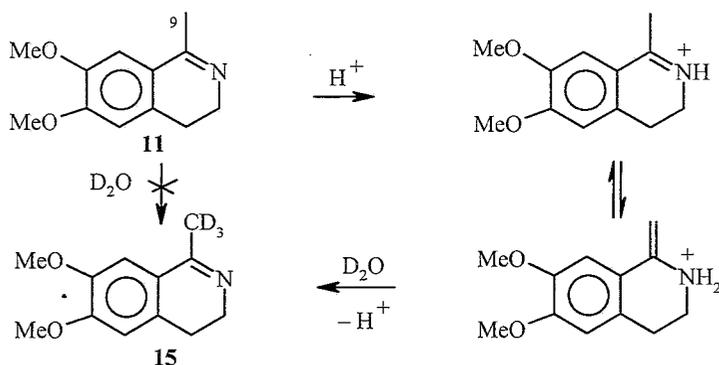


Кипячение эквимольной смеси этих реагентов в этаноле в течение 3–7 ч не привело к образованию кристаллического продукта, а данные ТСХ реакционной смеси (Silufol UV-254, CHCl₃–MeOH, 9:1) свидетельствовали о том, что исходные соединения не претерпели изменений. После добавления к реакционной смеси эфира и выдерживания при пониженных температурах было выделено кристаллическое вещество, которому, по данным физико-химических исследований, было приписано строение соли **12**.



В отличие от продуктов **4a-d**, соль **12** хорошо растворима в спирте, хлороформе, воде, ДМФА, ДМСО, ее спектральные характеристики, отвечают ионной форме. Попытка кипячением в ледяной уксусной кислоте осуществить конденсацию соли **12** в тетрациклическое производное **13** с ангулярной метильной группой в положении С(9), как и в случае солей 2-ацетилциклопентан-1,3-диона [15, 16], не дала желаемого результата. В то же время, хорошая растворимость и стабильность соли **12** позволили подробно изучить ее свойства и сравнить их со свойствами ранее описанных солей 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов с 2-ацетилциклопентан-1,3-дионом [16].

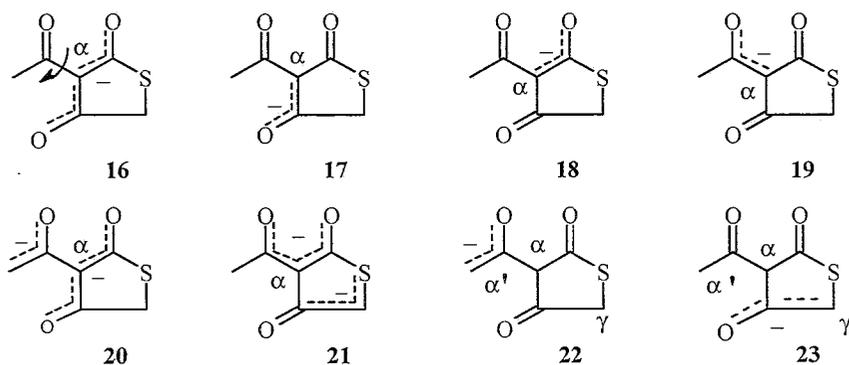
Исследование Н/Д-изотопного обмена соли **12** показало, что наряду с иммониевым протоном изотопному обмену подвергаются протоны метильной группы изохинолинииевого иона и все протоны аниона соединения **3a**, приводя к [2,5',5',7',7',9,9,9-(9)-²H]изотопмеру **14**. Н/Д-Обмен иммониевого протона является следствием его ионного характера, а обмен протонов метильной группы изохинолинииевого иона обусловлен иммоний-енаммониевой таутомерией. Следует отметить, что для метильной группы азометина **11** изотопный обмен в отсутствие кислотного катализа не наблюдается даже после выдерживания в течение 20 сут образца в CDCl₃ в присутствии D₂O как источника дейтерия. В присутствии же каталитических количеств (~3–5 мол. %) *n*-толуолсульфокислоты или гидрохлорида азометина **11** Н/Д-изотопный обмен протонов метильной группы завершается, в зависимости от условий, в течение 3–120 ч, приводя к [9,9,9-(3)-²H]изотопмеру **15**. Этот факт указывает на определяющую роль кислотного катализа в таутомерии 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов.



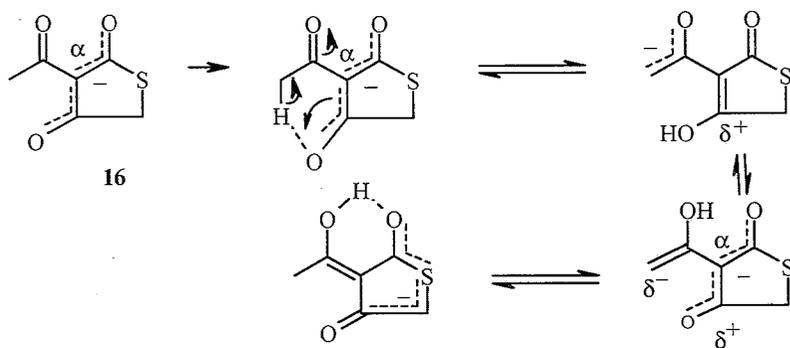
Изотопный обмен протонов метиленового звена при С(5') и метильной группы ацетильного заместителя аниона 3-ацетилтиотетроновой кислоты в соли **12** оказался не только неожиданным, но и противоречащим всем известным данным и существующим представлениям о прототропии (таутомерии) β,β'-трикарбонильных соединений в целом и кислоты **3a** в частности [13, 14, 16–18]. Подробному обсуждению результатов исследования таутомерии кислот **3a,b** и их производных методом меченых атомов будет посвящено отдельное сообщение, здесь же уместно сделать некоторые предварительные замечания по этому вопросу.

Согласно данным ЯМР, мезомерному аниону соли **12** кислоты **3a**, наряду с гептадной структурой **12**, можно приписать также и пентадную структуру **16** со свободным вращением ацетильной группы. При повышенных

температурах, приводящих к повышению внутренней энергии молекул, нельзя не учитывать возможности существования теоретически допустимых триадных структур аниона типа **17–19**. Однако ни одна из этих структур мезомерных α -анионов не может объяснить ни результатов обмена протий–дейтерий, ни механизма образования продуктов циклоконденсации **4a–d**, предполагающего проявление кислотой **3a** или ее анионом 1,4-диполярных свойств.

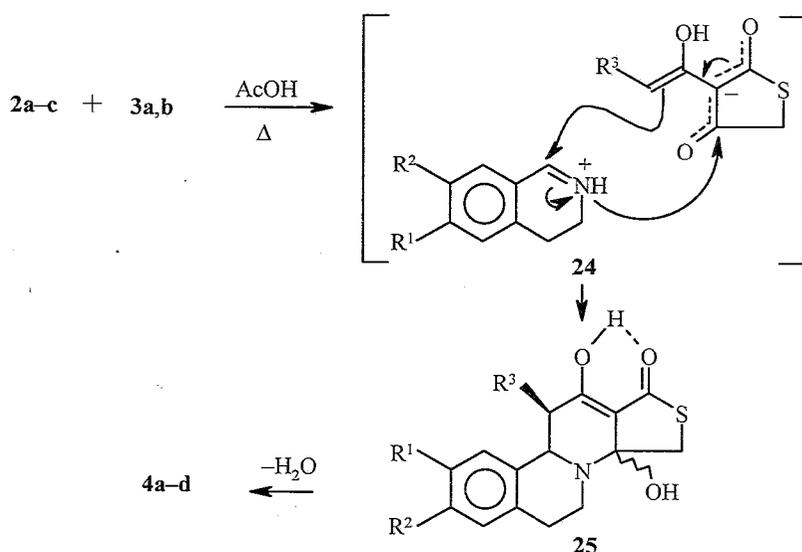


Допущение возможности генерирования в описанных условиях реакции дианионов **20**, **21** или α' - и γ -анионов **22**, **23** в качестве причины наблюдаемого изотопного обмена сомнительно, поскольку противоречит как свойствам взаимодействующих соединений **11** и **3a**, так и термодинамике протекания реакции. Учитывая это, можно предположить, что для анионов кислоты **3a** реализуется прототропный процесс (таутомерия), включающий в сферу H/D-изотопного обмена протоны ацетильного заместителя и метиленового звена C(5').



В рамках этой схемы открывается термодинамически возможное объяснение как результатов обмена протий–дейтерий в анионе 3-ацетилтиотетровой кислоты, так и 1,4-диполярных свойств этих анионов при их взаимодействии с азометинами **2a–c**, с образованием продуктов аннелирования **4a–d**. Результаты H/D-изотопного обмена протонов в анионе соли **12** в совокупности с данными по растворимости этой соли и продуктов взаимодействия субстратов **2a–c** и **3a, b** в спиртах позволяют предположить, что основными компонентами получающихся

смесей являются не соли типа **12** или аддукты **8–10**, а взаимопревращающиеся друг в друга через соли **5** соединения **6, 7**. При этом отсутствие препятствий со стороны С(1)-алкильных заместителей изохинолинов **2a–c** при аннелировании 2-ацетилциклогексан-1,3-дионами [19, 20] и прекращение реакции в случае циклопентановых трикетоннов [15, 16] и кислоты **3a**, заставляют отвергнуть сделанное ранее заключение о протекании таких реакций через трициклические аддукты типа **6** [10, 11] и предположить реализацию в данном случае согласованного механизма, включающего шестичленные переходные состояния (**24**) с синхронным образованием связей С и С, С и N. Этот процесс приводит к образованию метастабильного тетрациклического производного **25**, дегидратация которого в условиях реакции завершает цепь превращений исходных веществ в конечные продукты **4a–d**.



Полученные 8-аза-16-тиагонаны **4a–d** менее устойчивы по сравнению с ранее описанными 8-аза-, 8-аза-D-гомо-, 8-аза-16-окса- и 8,16-диазагонанами [4, 7–10]. Так, даже при хранении растворов этих соединений при комнатной температуре, а тем более при кипячении, наблюдается заметное их разложение (ТСХ), которое, по-видимому, обусловлено лабильностью тиолактонного цикла **D**, проявляющего склонность к окислительным, гидролитическим, изомеризационным и иным превращениям. К сожалению, зафиксировать продукты таких превращений не удалось.

Соединения **4a–c** имеют высокие температуры плавления (270–300 °С) и, как правило, плавятся с разложением или разлагаются до достижения точки плавления (табл. 1). Обычно они интенсивно окрашены и в растворах люминесцируют. В УФ спектрах этих веществ (табл. 2) наблюдаются 3–4 полосы поглощения (ПП). Наиболее коротковолновая ПП с максимумом при ~200 нм в отдельных случаях наблюдается лишь в виде плеча от полосы с максимумом ниже 200 нм (например, для соединения **4b**).

Эту наиболее интенсивную ПП следует приписать электронным переходам хромофоров ароматических циклов А. В отличие от УФ спектров 8-аза-, 8-аза-16-окса- и 8,16-дизаастероидов [21], в спектрах соединений **4a-c** наряду с ПП при 265 и 298–303 нм присутствует дополнительная ПП при 227–230 нм, которую, вероятно, следует приписать электронным переходам С(17)-тиолактонного хромофора. Важной особенностью спектров электронного поглощения изученных соединений **4a-c** является уширенный характер всех наблюдаемых ПП с полушириной, колеблющейся от 30 до 50 нм. Дифференцирование спектральных контуров показало, что наиболее длинноволновые полосы (298–303 нм) имеют сложный составной характер и обусловлены присутствием двух ПП, расположенных при ~292 и 306–310 нм. ПП при 227–230 и ~265 нм при дифференцировании не расщепляются, что указывает на их несоставной характер, а их уширенность, по-видимому, обусловлена значительным вкладом колебательных состояний. Следует отметить и весьма стабильный характер оптических плотностей отдельных ПП ($\Delta \lg \epsilon$ 0.01–0.03).

Таким образом, УФ спектры соединений **4a-c** являются весьма характеристичными и могут служить важным критерием качественных и количественных отнесений в этом ряду.

В ИК спектрах этих соединений (табл. 2) присутствуют интенсивные уширенные и асимметричные ПП при 1695–1670 см^{-1} , которые при дифференцировании расщепляются как минимум на две интенсивные ПП. Эти полосы, по-видимому, можно объяснить резонансными эффектами (резонанс Ферми), эффектами поля С(12), С(17)- β -дикарбонильного фрагмента или с позиций представлений "мезомерной таутомерии" [22–24]. ПП при 1630–1400 см^{-1} , вероятно, обусловлены колебаниями связей С=С, полосы при 900–700 см^{-1} – деформационными С–N-колебаниями третичного атома азота, а полосы при 1350–1200 см^{-1} – колебаниями тиолактонного фрагмента [22, 23].

Наиболее характеристичными для триагананов **4a-c** являются спектры ЯМР ^1H , которые содержат согласующееся с их структурой количество резонансных сигналов в ожидаемых областях спектра. Так, в спектрах ЯМР ^1H производных **4a-c** имеются резонансные сигналы аксиальных протонов С(9), проявляющиеся при 5.35–5.45 м. д. в виде двух дублетов, что обусловлено спин-спиновыми взаимодействиями с вицинальными протонами метиленового звена С(11). Эта группа протонов представляет АВХ-спиновую систему, Х-частью которой является протон С(9). В случае соединения **4d** с С(11)-метильным заместителем резонансный сигнал протона С(9) расположен при 5.10 м. д. и проявляется в виде слабо разрешенного дублета с вицинальной константой $J = 1.5$ Гц с протоном С(11), что указывает на *транс*-конфигурацию С(9)-, С(11)-центров и, как следствие этого, на заслоненный характер протонов С(9), С(11) [25].

Весьма характерным для этого ряда соединений является наличие при 4.75–4.82 м. д. сильно связанной АВ-спиновой системы протонов метиленового звена С(15) ($\Delta\delta \approx 14$ Гц, $J \approx 17.0$ –17.5 Гц). Также специфичны как по положению, так и по виду резонансные сигналы протонов С(7)-метиленовой группы, присоединенной к электроотрицательному атому азота, проявляющиеся в виде двух триплетов при 3.75–3.90 м. д. и дублета,

мультиплета и дублета при 4.28–4.34 м. д. Из анализа наблюдаемых спин-спиновых взаимодействий и в соответствии с принципом Карплуса [25] слабопольные сигналы (4.16–4.34 м. д.) приписаны C(7)-H_{ex}, а сильно-польные (3.50–3.89 м. д.) – C(7)-H_{ax}.

Резонансные сигналы протонов метиленовых звеньев C(11) и C(6) накладываются друг на друга в области 2.93–3.56 м. д. и могут проявляться раздельно лишь при использовании методики двойного резонанса или ядерного эффекта Оверхаузера [26]. Сигналы протонов ароматических циклов А и метоксизаместителей наблюдаются в обычных для таких групп областях спектра [19, 20].

Таким образом, полученные данные ЯМР ¹H исследований производных **4a-c** и сравнение их с соответствующими характеристиками 8-аза-[19], 8-аза-16-окса- [5] и 8,16-диазастероидов [8] подтверждают правильность сделанных нами отнесений. Заметим, что ЯМР ¹H спектры соединений **4a-c** записаны в растворах трифторуксусной кислоты, что обусловлено исключительно низкой их растворимостью в других доступных для ЯМР исследований растворителях. Столь низкая растворимость этих соединений, по-видимому, является результатом высокой поляризованности фрагмента N⁸-C¹⁴=C¹³(-C¹²=O)-C¹⁷=O, что обуславливает высокий дипольный момент молекулы этих производных, достигающий по данным квантово-химических расчетов 8–9 D, и приводит к весьма сильным межмолекулярным взаимодействиям в кристаллическом состоянии. Это обстоятельство препятствует химической модификации этих соединений. Так, попытки получения оксимов по C(12)-карбонильной группе триагонанов **4a-c** по аналогии с ранее описанными производными 8-аза-16-окса-стероидов [7] оказались безуспешными. Также неудачной была и десульфуризация производных **4a-c** над никелем Ренея с целью выхода к 3,4-замещенным бензо[*a*]хинолизинам.

Таким образом, результаты исследования реакции аннелирования ([2+4]-циклоконденсации) соединений **2a-c** и 11 кислотами **3a,b** в совокупности с данными предыдущих исследований [15, 16, 18–20] дают основание утверждать, что реакция осуществляется через шестичленное переходное состояние **24** с синхронным образованием связей C и C, C и N, формирующих частично гидрированный пиридиновый цикл **С**. Проведение циклоконденсации в спиртах останавливает реакцию на стадии образования равновесной смеси взаимопревращающихся через ионный комплекс **5** аддуктов C–C-присоединения **6**, **7**. Введение метильного заместителя в положение C(1) соединения **2** препятствует реализации требуемой для циклоконденсации геометрии шестичленного переходного состояния **24**, делает стерически невозможным образование аддуктов C, C-присоединения типа **6**, **7** и останавливает реакцию на стадии образования соли **12**. Результаты H/D-изотопного обмена соли **12** указывают на то, что, наряду с известным таутомерным равновесием соединения кислоты **3a** [13], для ее анионов реализуется таутомерное равновесие, вовлекающее в сферу изотопного обмена также протоны ацетила и метиленового звена тиолактонного цикла. Эти данные, по существу, объясняют нуклеофильность метильной группы ацетила и 1,4-диполярофильные свойства кислот **3a,b** в реакции с циклическими азометинами **2a-c**.

Физико-химические характеристики соединений 4a-d, 12

Соединение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %				Т. пл., °C (с разл.)	[M] ⁺	Выход, %
		C	H	N	S			
4a	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂ S	65.98	4.56	4.91	12.07	293-295* 320	271.34	78.5*
		66.40	4.85	5.16	12.07			
4b	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃ S	64.02	5.11	4.47	10.42	270-276	301.37	53.5
		63.76	5.02	4.65	10.64			
4c	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ S	61.55	5.15	4.20	9.75	318-322	331.39	49.5
		61.61	5.17	4.23	9.68			
4d	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ S	67.27	5.14	4.87	11.50	288-297	285.36	75.6
		67.34	5.30	4.91	11.24			
12	C ₁₈ H ₂₁ NO ₅ S	59.15	5.64	3.70	8.97	167-172	363.43	84.6
		59.49	5.82	3.85	8.82			

* Для сырого образца.

Таблица 2

ИК и УФ спектры соединений 4a-d, 12

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	УФ спектр, λ, нм (lg ε)	
		λ _{max}	λ _{min}
4a	3100-2830, 1685 пл., 1672, 1608, 1580, 1565-1540, 1473-1445, 1396, 1347, 1320, 1285, 1230, 876, 830, 769	202.4 (4.56), 230.0 (4.08), 265.0 (4.13), 302.4 (4.09)	219.1 (4.01), 245.9 (3.81), 280.0 (3.95)
4b	3050-2830, 1700-1665, 1625, 1580, 1560, 1500, 1464, 1422, 1368, 1350, 1320, 1284, 1272, 1064, 1035, 880, 866, 827	227.7 (4.06), 265.0 (4.13), 303.8 (4.09)	213.3 (3.91), 242.4 (3.69), 281.5 (3.89)
4c	3100-2830, 1705-1670, 1610, 1594, 1565, 1513, 1459, 1445 пл., 1399, 1335, 1325 пл., 1260, 1220, 1142, 1110, 1022, 960, 872, 830, 820 пл.	201.5 (4.55), 228.8 (4.05), 265.0 (4.16), 303.8 (4.09)	218.8 (4.01), 245.0 (3.79), 279.7 (3.98)
4d	3000-2830, 1698 уш., 1630, 1596, 1573, 1560 пл., 1500, 1477, 1460 пл., 1405, 1380, 1360-1330, 1307, 1292, 1240, 897, 811, 797, 770, 755	264.6 (4.20), 303.9 (4.11)	238.1 (3.80), 281.2 (3.86)
12	3120-2500, 1670, 1615, 1575, 1460, 1420, 1395, 1350, 1305, 1280, 1222, 1172, 1078, 1020, 971, 821	226.5 (4.26), 250.0 (4.19), 271.2 (4.26), 305.4 (3.90), 352.7 (3.62)	207.3 (4.14), 240.0 (4.12), 255.2 (4.17), 292.3 (3.89), 331.6 (3.53)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3,4-Дигидроизохинолины 2a-c, 11 получены в условиях реакции Бишлера-Напиральского [27], а 3-ацилтиотетроновые кислоты 3a,b синтезированы по методу [28, 29]. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью продуктов 4a-c осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, хлороформ-метанол, 8:2). Температуры плавления определяли на

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений 4а-d, 12, 14

Соединение	ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц)	ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
4а	1.62–1.82 (2H, м, $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$); 2.32–2.46 (2H, м, $\text{C}_{(12)}\text{H}_2$); 2.84 (1H, т. т., $J = 15.0$; 3.0; 3.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_c$); 3.04 (1H, д. т. д., $J = 15.0$; 12.5; 5.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$); 3.39 (1H, д. д. д., $J = 12.5$; 12.5; 3.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$); 3.86 (1H, к. к., $J = 12.5$; 5.0; 3.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_b$); 3.96 (2H, с, $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$); 4.55 (1H, д. д., $J = 10.0$, 1.5, $\text{C}_{(9)}\text{H}_a$); 7.10–7.32 (4H, м, $\text{C}_{(1)}\text{H}$, $\text{C}_{(2)}\text{H}$, $\text{C}_{(3)}\text{H}$, $\text{C}_{(4)}\text{H}$)	20.18 ($\text{C}_{(11)}$); 29.66 ($\text{C}_{(12)}$); 29.79 ($\text{C}_{(6)}$); 31.88 ($\text{C}_{(15)}$); 43.62 ($\text{C}_{(7)}$); 57.21 ($\text{C}_{(9)}$); 106.76 ($\text{C}_{(13)}$); 126.12; 126.80; 126.89; 128.78; 133.86; 135.81; 164.08 ($\text{C}_{(14)}$); 192.51 ($\text{C}_{(17)}$)
4б	1.53–1.84 (2H, м, $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$); 2.30–2.44 (2H, м, $\text{C}_{(12)}\text{H}_2$); 2.80 (1H, т. т., $J = 15.5$; 3.0; 3.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_c$); 3.00 (1H, д. т. д., $J = 15.5$; 12.0; 4.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$); 3.38 (1H, д. д. д., $J = 12.0$; 12.0; 3.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$); 3.82 (3H, с, OCH_3), 3.85 (1H, к. к., $J = 12.0$; 4.0; 3.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_b$); 3.96 (2H, с, $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$); 4.50 (1H, д. д., $J = 10.0$; 2.0; $\text{C}_{(9)}\text{H}_a$); 6.68 (1H, д., $J = 2.5$, $\text{C}_{(4)}\text{H}$); 6.84 (1H, д. д., $J = 8.5$; 2.5; $\text{C}_{(2)}\text{H}$); 7.18 (1H, д., $J = 8.5$, $\text{C}_{(1)}\text{H}$)	20.69 ($\text{C}_{(11)}$); 30.37 ($\text{C}_{(12)}$); 30.51 ($\text{C}_{(6)}$); 32.50 ($\text{C}_{(15)}$); 44.27 ($\text{C}_{(7)}$); 55.92 (OCH_3); 57.47 ($\text{C}_{(9)}$); 107.47 ($\text{C}_{(13)}$); 113.71; 113.99; 127.83; 128.60; 135.80; 158.84 ($\text{C}_{(3)}$); 164.69 ($\text{C}_{(14)}$); 193.13 ($\text{C}_{(17)}$)
4с	1.58–1.84 (2H, м, $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$); 2.31–2.43 (2H, м, $\text{C}_{(12)}\text{H}_2$); 2.73 (1H, т. т., $J = 15.0$; 3.0; 3.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_c$); 2.97 (1H, д. т. д., $J = 15.0$; 12.0; 5.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$); 3.34 (1H, д. д. д., $J = 12.0$; 12.0; 3.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$); 3.86 (1H, к. к., $J = 15.0$; 5.0; 3.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_b$); 3.88 (6H, с, 2OCH_3); 3.95 (2H, с, $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$); 4.48 (1H, д. д., $J = 10.5$; 1.5; $\text{C}_{(9)}\text{H}_a$); 6.63 (1H, с, $\text{C}_{(4)}\text{H}$); 6.72 (1H, с, $\text{C}_{(1)}\text{H}$) [1.88 (1H, д. д. д. д., $J = 12.0$; 11.0; 11.0; 5.0; $\text{C}_{(11)}\text{H}_a$); 2.50–2.83 (2H, м, $\text{C}_{(11)}\text{H}_e$, $\text{C}_{(12)}\text{H}_c$); 2.94 (1H, т. т., $J = 12.0$; 5.0; 5.0; $\text{C}_{(12)}\text{H}_c$); 3.00 (1H, т. т., $J = 14.0$; 4.0; 4.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_c$); 3.14 (1H, д. д. д. д., $J = 12.0$, 4.0; 4.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$); 3.77 (1H, д. д. д. д., $J = 12.0$; 12.0; 4.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$); 4.00 (6H, с, 2OCH_3); 4.12 (1H, т. т., $J = 12.0$; 12.0; 4.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_b$); 4.54 (2H, с, $\text{C}_{(15)}\text{H}_2$); 4.86 (1H, д. д., $J = 11.0$; 3.0; $\text{C}_{(9)}\text{H}_a$); 6.90 (1H, с, $\text{C}_{(4)}\text{H}$); 6.96 (1H, с, $\text{C}_{(1)}\text{H}$)]*	20.23 ($\text{C}_{(11)}$); 29.23 ($\text{C}_{(12)}$); 30.17 ($\text{C}_{(6)}$); 31.90 ($\text{C}_{(15)}$); 43.78 ($\text{C}_{(7)}$); 55.97 (OCH_3); 56.12 (OCH_3); 57.08 ($\text{C}_{(9)}$); 106.85 ($\text{C}_{(13)}$); 109.13 ($\text{C}_{(4)}$); 111.41 ($\text{C}_{(1)}$); 125.99 ($\text{C}_{(10)}$); 127.65 ($\text{C}_{(5)}$); 147.94 ($\text{C}_{(2)}$); 148.12 ($\text{C}_{(3)}$); 164.12 ($\text{C}_{(14)}$); 192.58 ($\text{C}_{(17)}$) 20.78 ($\text{C}_{(11)}$); 29.78 ($\text{C}_{(12)}$); 30.49 ($\text{C}_{(6)}$); 37.50 ($\text{C}_{(15)}$); 49.07 ($\text{C}_{(7)}$); 57.42 (OCH_3); 57.75 (OCH_3); 60.87 ($\text{C}_{(9)}$); 110.79 ($\text{C}_{(13)}$); 112.01 ($\text{C}_{(4)}$); 114.04 ($\text{C}_{(1)}$); 128.38 ($\text{C}_{(10)}$); 129.10 ($\text{C}_{(5)}$); 149.82 ($\text{C}_{(2)}$); 150.05 ($\text{C}_{(3)}$); 175.92 ($\text{C}_{(14)}$); 192.47 ($\text{C}_{(17)}$)
4д	0.78 (3H, д., $J = 7.0$, $\text{C}_{(11)}\text{CH}_3$); 2.74 (1H, м, $\text{C}_{(11)}\text{H}$); 2.99 (1H, т. т., $J = 12.0$; 4.0; 4.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_c$); 3.12 (1H, д. д. д., $J = 12.0$; 12.0; 4.0; $\text{C}_{(6)}\text{H}_a$); 3.50 (1H, д. д. д., $J = 12.0$; 12.0; 4.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_a$); 4.04 (1H, д., $J = 18$, $\text{C}_{(15)}\text{H}_a$); 4.16 (1H, т. т., $J = 12.0$; 4.0; 4.0; $\text{C}_{(7)}\text{H}_b$); 4.24 (1H, д., $J = 18.0$, $\text{C}_{(15)}\text{H}_a$); 5.10 (1H, д., $J = 1.5$, $\text{C}_{(9)}\text{H}$); 7.15 (1H, д. д., $J = 8.0$; 2.0; $\text{C}_{(1)}\text{H}$); 7.21–7.42 (3H, м, $\text{C}_{(2)}\text{H}$, $\text{C}_{(3)}\text{H}$, $\text{C}_{(4)}\text{H}$)	10.71 ($\text{C}_{(11)}\text{CH}_3$); 30.11 ($\text{C}_{(6)}$); 35.17 ($\text{C}_{(15)}$); 45.23 ($\text{C}_{(11)}$); 48.73 ($\text{C}_{(7)}$); 64.84 ($\text{C}_{(9)}$); 108.83 ($\text{C}_{(13)}$); 127.42 (CH); 129.84 ($\text{C}_{(10)}$); 130.49 (CH); 130.83 (CH); 130.93 (CH); 135.46 ($\text{C}_{(5)}$); 177.36 ($\text{C}_{(14)}$); 195.45 ($\text{C}_{(17)}$); 200.59 ($\text{C}_{(12)}$)
12	2.45 (3H, с, $\text{C}_{(7)}\text{H}_3$); 2.76 (3H, с, $\text{C}_{(9)}\text{H}_3$); 3.09 (2H, т., $J = 8.0$, $\text{C}_{(4)}\text{H}_2$); 3.61 (2H, с, $\text{C}_{(5)}\text{H}_2$); 3.96 (2H, т., $J = 8.0$, $\text{C}_{(3)}\text{H}_2$); 3.96 (3H, с, OCH_3); 4.02 (3H, с, OCH_3); 6.84 (1H, с, $\text{C}_{(8)}\text{H}$); 7.15 (1H, с, $\text{C}_{(5)}\text{H}$); 7.6–9.3 (1H, уш. с, N^+H)	19.88 ($\text{C}_{(7)}$); 25.32 ($\text{C}_{(4)}$); 29.20 ($\text{C}_{(9)}$); 37.53 ($\text{C}_{(5)}$); 41.71 ($\text{C}_{(3)}$); 6.47 (OCH_3); 56.55 (OCH_3); 109.03 ($\text{C}_{(8)}$); 110.82 (CH); 111.06 (CH); 118.39 ($\text{C}_{(8a)}$); 132.77 ($\text{C}_{(4a)}$); 148.77 ($\text{C}_{(6)}$); 156.01 ($\text{C}_{(7)}$); 172.41 ($\text{C}_{(1)}$); 194.09 ($\text{C}_{(6)}$); 196.31 ($\text{C}_{(2)}$); 197.31 ($\text{C}_{(4)}$)
14	3.08 (2H, т., $J = 7.8$, $\text{C}_{(4)}\text{H}_2$); 3.94 (2H, т., $J = 7.8$, $\text{C}_{(3)}\text{H}_2$); 3.94 (3H, с, OCH_3); 4.02 (3H, с, OCH_3); 6.84 (1H, с, $\text{C}_{(8)}\text{H}$); 7.15 (1H, с, $\text{C}_{(5)}\text{H}$)	25.29 ($\text{C}_{(4)}$); 41.53 ($\text{C}_{(3)}$); 56.45 (OCH_3); 56.54 (OCH_3); 109.15 ($\text{C}_{(8)}$); 110.83 (CH); 111.11 (CH); 118.27 ($\text{C}_{(8a)}$); 132.82 ($\text{C}_{(4a)}$); 148.77 ($\text{C}_{(6)}$); 156.10 ($\text{C}_{(7)}$); 172.49 ($\text{C}_{(1)}$); 194.23 ($\text{C}_{(6)}$); 195.94 ($\text{C}_{(2)}$); 196.25 ($\text{C}_{(4)}$)

* Спектры записаны в CF_3COOD .

нагревательном блоке Voetius. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в таблетках KBr. УФ спектры записаны на спектрофотометре Spesord M-400 в этаноле. Масс-спектры регистрировались на спектрометре Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц – для ^1H и 50 МГц – для ^{13}C) в трифторуксусной кислоте (внутренний эталон TMS). Режимы и условия записи спектров соответствовали указанным в [30]. Спектры ЯМР ^{13}C и $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ регистрировались при помощи программ PGD и GD, входящих в математическое обеспечение прибора.

8-Аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-дион (4a). Смесь 1.86 г (14.2 ммоль) изохинолина **2a** и 2.24 г (14.2 ммоль) 3-ацетилтиотетроновой кислоты **3a** в 50 мл ледяной уксусной кислоты кипятят в течение 9 ч, а затем оставляют на ночь при комнатной температуре. Выделившееся вещество отделяют, промывают смесью уксусная кислота-эфир (1:1) и высушивают. Получают 3.00 г вещества **4a** в виде оранжевых кристаллов, которые перекристаллизовывают из смеси уксусной и трифторуксусной кислот (2:1).

3-Метокси-8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-дион (4b). К раствору 1.0 г (6.2 ммоль) 6-метокси-3,4-дигидроизохинолина **2b** в 25 мл ледяной уксусной кислоты добавляют раствор 0.98 г (6.2 ммоль) кислоты **3a** в 25 мл уксусной кислоты и полученную смесь кипятят 12 ч в атмосфере аргона. Выделившееся вещество (0.6 г) отделяют, промывают уксусной кислотой, фильтраты объединяют и продолжают кипячение еще 7 ч. Вновь выпавшие кристаллы (0.3 г) отделяют, промывают уксусной кислотой, фильтраты объединяют, упаривают до 25–30 мл и продолжают кипячение еще 8 ч. Выделившееся вещество (0.2 г) отделяют, промывают уксусной кислотой, объединяют с ранее полученными порциями и перекристаллизовывают из смеси трифторуксусной и уксусной кислот (1:1). Получают 1.0 г соединения **4b** в виде коричневых кристаллов.

2,3-Диметокси-8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-дион (4c). Смесь 1.0 г (5.2 ммоль) 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина **2c** и 0.83 г (5.3 ммоль) кислоты **3a** в 60 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 17 ч в атмосфере аргона. Выпавшие кристаллы отделяют, промывают ледяной уксусной кислотой и перекристаллизовывают из смеси трифторуксусной и уксусной кислот (1 : 1). Получают 0.89 г соединения **4c** в виде желтых кристаллов.

11-Метил-8-аза-16-тиагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17-дион (4d). Смесь 1.86 г (14.2 ммоль) 3,4-дигидроизохинолина **2a** и 2.0 г (14.2 ммоль) кислоты **3b** в 50 мл уксусной кислоты кипятят 9 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают смесью уксусная кислота-эфир (1 : 1), высушивают, перекристаллизовывают из смеси уксусная кислота-трифторуксусная кислота (2 : 1). Получают 3.01 г соединения **4d** в виде светло-коричневых призматических кристаллов.

3-Ацетилтиотетронат 1-метил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина (12). К раствору 0.31 г (1.5 ммоль) 1-метил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина **11** в 10 мл этанола добавляют раствор 0.24 г (1.5 ммоль) кислоты **3a** в 20 мл этанола. Полученную смесь оставляют на ночь при 15 °С, затем упаривают наполовину, разбавляют равным объемом эфира и оставляют при 5 °С на 1 сут. Выпавшие светло-коричневые кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом и эфиром, высушивают и получают 0.12 г соли **12**. Маточный раствор разбавляют равным объемом эфира и оставляют на 1 сут при 0 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром, высушивают и получают дополнительно 0.34 г соли **12**. Суммарный выход составляет 0.46 г.

[2,5',5',7',7',9,9,9-(^2H)]-3-Ацетилтиотетронат 1-метил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина (14) получают в ампуле для ЯМР исследований из 0.05 г (0.14 ммоль) соли **12** и 3 × 0.25 мл D_2O (3 × 12.5 ммоль, содержание D – 99.8%) в 0.4 мл CDCl_3 . Степень изотопного обмена >95%.

Авторы выражают искреннюю благодарность академику Афанасию Андреевичу Ахрему за внимание к проводимым исследованиям и полезные замечания при обсуждении экспериментальных данных и связанных с ними теоретических вопросов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. В. Будникова, Л. Г. Лис, А. Л. Михальчук, *ЖОХ*, **69**, 1053 (1999).
2. M. V. Budnikova, D. V. Rubinov, L. G. Lis, A. L. Mikh'al'chuk, *Mendeleev Commun.*, 208 (1999).
3. А. А. Ахрем, Б. Б. Кузьмицкий, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, Ю. Л. Журавков, *Химия и биология иммунорегуляторов*, Зинатне, Рига, 1985, 265.
4. Н. А. Конопля, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, Б. Б. Кузьмицкий, *Вестн АН БССР, сер. хім. навук*, № 3, 91 (1994).
5. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, В. Н. Пшеничный, *ЖОрХ*, **15**, 1396 (1979).
6. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, В. Н. Пшеничный, О. Ф. Лахвич, *ДАН*, **240**, 595 (1978).
7. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, Л. Г. Лис, В. Н. Пшеничный, *ДАН БССР*, **22**, 431 (1978).
8. В. Н. Пшеничный, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, *Вестн АН БССР, сер. хім. навук*, № 5, 70 (1991).
9. M. von Strandtmann, M. P. Cohen, J. Shavel, jr., *J. Org. Chem.*, **31**, 797 (1966).
10. А. А. Ахрем, А. М. Моисеенков, В. А. Криворучко, Ф. А. Лахвич, А. И. Поселенов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2078 (1972).
11. J. C. Pelletier, M. P. Cava, *Synthesis*, 474 (1987).
12. Г. Беккер, *Введение в электронную теорию органических реакций*, Мир, Москва, 1977.
13. T. Yamaguchi, K. Saito, T. Tsujimoto, H. Yuki, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 533 (1976).
14. K. Saito, T. Yamaguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1605 (1979).
15. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Ю. В. Шкляев, В. С. Шкляев, А. А. Ахрем, *ЖОХ*, **67**, 2062 (1997).
16. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, Ю. В. Шкляев, В. С. Шкляев, А. А. Ахрем, *ХГС*, 681 (1998).
17. *Строение и таутомерные превращения β-дикарбонильных соединений*, под ред. Э. Ю. Гудринице, Зинатне, Рига, 1977.
18. S. Volvig, F. Dnus, P. E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.*, **36**, 315 (1998).
19. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, А. А. Зенко, А. В. Корчик, Л. Г. Лис, В. А. Хрипач, Л. И. Ухова, А. А. Ахрем, *ДАН*, **317**, 1397 (1991).
20. О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, А. А. Ахрем, *ХГС*, 1239 (1993).
21. В. З. Курбако, Н. И. Гарбуз, Л. Г. Лис, *Журн. прикл. спектроскопии*, **38**, 407 (1983).
22. Л. Беллами, *Новые данные по ИК спектрам сложных молекул*, пер. с англ. под ред. Ю. А. Пентина, Мир, Москва, 1971.
23. А. Кросс, *Введение в практическую инфракрасную спектроскопию*, пер. с англ. под ред. Ю. А. Пентина, ИЛ, Москва, 1961.
24. А. Л. Михальчук, А. И. Веренич, О. В. Гулякевич, А. А. Ахрем, *Докл. РАН*, **356**, 769 (1997).
25. M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **30**, 11 (1959).
26. Р. Байбл, *Интерпретация спектров ядерного магнитного резонанса*, Атомиздат, Москва, 1969, 224.
27. В. М. Уэлли, Т. Р. Говиндагари, *Органические реакции*, ИЛ, Москва, 1953, сб. 6, 98.
28. E. Venay, *Ber.*, **43**, 1943 (1910).
29. E. Venay, *Ber.*, **46**, 2103 (1913).
30. В. Н. Пшеничный, О. В. Гулякевич, Е. В. Борисов, В. А. Хрипач, *ЖОрХ*, **23**, 1765 (1987).

Институт биоорганической химии
Национальной академии наук Беларуси,
Минск 220141
e-mail: rubinov@ns.iboch.ac.by

Поступило в редакцию 30.12.99