

А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин

СВОЙСТВА 2,2-ДИМЕТИЛ-4-ХЛОРМЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОБЕНЗО[*f*]ИЗОХИНОЛИНА

Показано, что 2,2-диметил-4-хлорметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин, проявляя свойства енамина, реагирует с оксалилхлоридом с аннелированием диоксопирролинового цикла. В то же время это соединение реагирует с S-, O- и CN-нуклеофилами.

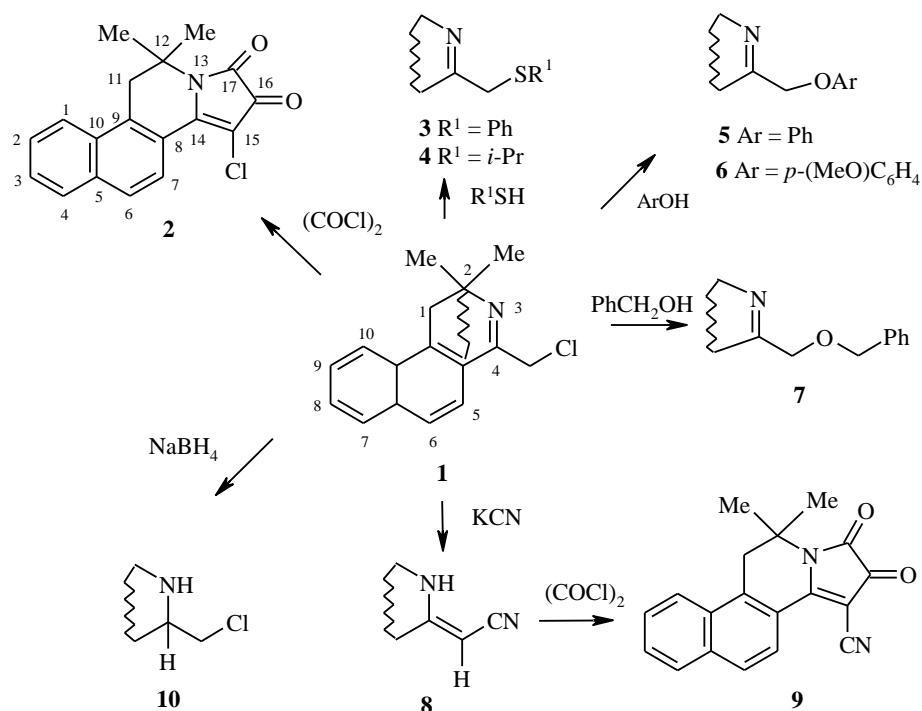
Ключевые слова: замещенный 4-хлорметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин, реакции с оксалилхлоридом, O-, CN- и S-нуклеофилами, цианидом калия, межфазный катализ.

Производные 1-хлорметил-3,4-дигидроизохинолина известны в литературе [1–4]. Химические свойства этих веществ обусловлены, в первую очередь, двумя структурными фрагментами: атомом галогена и метилен-иминовой группой. Последняя потенциально несет в себе структуру енамина [5–8]. Названные особенности строения предполагают разнообразие химических превращений, что делает химию этих соединений перспективной для исследований. Нами был изучен 2,2-диметил-4-хлорметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин (**1**). Конденсированные структуры такого рода представляют интерес в качестве биологически активных соединений [4, 9].

При взаимодействии основания **1** с оксалилхлоридом происходит β -С-ацилирование с образованием тетрациклической системы **2**, что указывает на возможность реализации для вещества **1** структуры енамина. В то же время исследование реакций этого соединения с другими электрофильными реагентами (диметилсульфат, бензоилхлорид, *n*-толилизотиоцианат) показали, что при проведении реакций с ними в обычных условиях [10, 11] во всех случаях были выделены исходные вещества.

Известно, что молекулы азотистых гетероциклов, содержащих в α -положении к атому азота хлорметильную группу, в присутствии оснований легко конденсируются путем сдвигания молекулы [12–14]. Реакции такого типа часто осложняются дальнейшей полимеризацией и окислением. При обработке спиртового раствора соединения **1** щелочью или этилатом натрия реакционная масса приобретает темно-красную окраску и образуется смесь соединений (данные ТСХ). Задачей наших исследований был поиск условий, при которых реакция протекала бы только по пути образования продуктов нуклеофильного замещения хлора. С этой целью была изучена возможность применения межфазного катализа. Исследования показали, что наиболее активными в исследуемой реакции являются S-нуклеофилы. Так, реакция с тиофенолом в спирте протекает без катализатора за 5 мин (контроль ТСХ) и приводит к

тиоэфиру **3**. Менее активным оказался изопропилмеркаптан: при проведении реакции в тех же условиях образования нового соединения не наблюдалось. В то же время при применении стандартного катализатора Макоши, т. е. триэтилбензиламмонийхлорида (ТЭБАХ)/NaOH [15] реакция заканчивается за 15 мин и образуется тиоэфир **4**.



Исследования реакций соединения **1** с O-нуклеофилами показали, что катализатор Макоши оказался в этих случаях малоэффективным. Так, реакция с фенолами при использовании ТЭБАХ в течение 3 ч не проходит до конца и сопровождается заметным осмолением. Взаимодействия со спиртами в этих условиях не наблюдалось. При применении более эффективного катализатора – тетрабутиламмония гидросульфата (ТБАГС) [16] – реакция с фенолами заканчивается за 1 ч и образуются феноловые эфиры **5**, **6**. Использование более жестких условий (18-краун-6/КОН) позволяет получить бензиловый эфир **7**.

Замещение атома галогена на цианид-ион происходит при простом кипячении основания **1** в спирте. Образующийся при этом нитрил существует в форме енамина. Стабильность структуры енамина можно объяснить сильным акцепторным действием нитрильной группы, благоприятствующим *p*- π -сопряжению в енаминовом фрагменте. Аннелирование по енаминовой группе с применением оксалилхлорида приводит к диоксопирролину **9**.

Азотетинная группа в соединении **1** легко восстанавливается боргидридом натрия с образованием тетрагидроизохинолина **10**.

Эфиры **4–7**, а также соединение **10** (табл. 1) охарактеризованы в виде гидрохлоридов.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N	Cl(S)		
2	C ₁₈ H ₁₄ ClNO ₂	<u>69.2</u>	<u>4.3</u>	<u>4.4</u>	<u>11.3</u>	229–230	37
		69.4	4.5	4.5	11.4		
3	C ₂₂ H ₂₁ NS	<u>79.6</u>	<u>6.2</u>	<u>4.3</u>	<u>(9.6)</u>	65–66	83
		79.7	6.4	4.2	(9.7)		
4*	C ₁₉ H ₂₃ NS•HCl	<u>68.2</u>	<u>7.1</u>	<u>4.3</u>		221–223	78
		68.3	7.2	4.2			
5	C ₂₂ H ₂₁ NO•HCl	<u>74.9</u>	<u>5.8</u>	<u>3.8</u>	<u>9.8</u>	148–150	52
		75.1	6.0	4.0	10.1		
6	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ •HCl	<u>72.1</u>	<u>6.2</u>	<u>3.8</u>	<u>9.1</u>	104–105	61
		72.3	6.3	3.7	9.3		
7	C ₂₃ H ₂₃ NO•HCl	<u>75.3</u>	<u>6.4</u>	<u>3.9</u>	<u>9.5</u>	169–171	67
		75.5	6.6	3.8	9.7		
8	C ₁₇ H ₁₆ N ₂	<u>82.0</u>	<u>6.4</u>	<u>11.4</u>	–	154–155	92
		82.2	6.5	11.3			
9	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>75.3</u>	<u>4.6</u>	<u>9.4</u>	–	287–288	77
		75.5	4.7	9.3			
10	C ₁₆ H ₁₈ ClN•HCl	<u>64.7</u>	<u>6.3</u>	<u>4.8</u>	<u>23.7</u>	220–221	66
		64.9	6.5	4.7	23.9		

* Основание **4**. Найдено, % : С 76.6; Н 7.7; N 4.7; S 10.6. C₁₉H₂₃NS. Вычислено, % : С 76.7; Н 7.8; N 4.7; S 10.8.

Спектры ЯМР ¹N полученных соединений представлены в табл. 2. Тетрациклическая структура диоксопирролинов **2** и **9** подтверждается отсутствием в их спектрах сигналов протонов хлорметильной группы. В ИК спектрах соединений **2** и **9** имеются характеристические полосы поглощения кетонной группы (соответственно 1735 и 1745 см⁻¹), а также лактамного карбонила (у обоих веществ при 1705 см⁻¹) и группы C≡N при 2190 см⁻¹ (соединение **9**).

Структура простых эфиров **3–7** подтверждается наличием в спектрах ЯМР сигналов, соответствующих заместителям R¹, Ar и бензильному остатку. ИК спектры оснований этих соединений содержат полосу в области 1640–1650 см⁻¹ (C=N).

Структура енаминитрила **8** подтверждается наличием в спектре ЯМР синглета винильного протона (4.76 м. д.) и протона группы NH (6.70 м. д.). Расчеты, согласно данным [17], дают значения химического сдвига винильного протона для Z-конфигурации 4.66 м. д., для E-конфигурации – 5.21 м. д. Таким образом, для енаминитрила **8** наиболее вероятна Z-форма. ИК спектр этого соединения содержит полосы поглощения в областях 2170 и 3310 см⁻¹ (соответственно C≡N и NH).

Спектр ЯМР гидрохлорида соединения **10**, являющегося производным 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, существенно отличается от спектров 3,4-дигидроизохинолинов **1–7**. В спектре этого соединения наблюдаются два синглета метильных групп в положении 2 (1.35 и 1.80 м. д.), а также

Параметры спектров ЯМР соединений 2–10

Соединение	Спектр ЯМР, δ , м. д.				
	2(5)-(CH ₃) ₂ , с	1(6)-CH ₂ , с	CH ₂ C=N, с	аром. протоны, м	другие протоны*
2	1.60	3.50	–	7.60–8.65 (6H)	–
3	1.10	2.77	4.01	6.73–8.37 (11H)	–
4	1.30	3.43	4.43	7.34–8.40 (6H)	2.0 д (2CH ₃ -CH); 3.35 гептет (2CH ₃ -CH)
5	1.56	3.47	5.01	6.93–9.0 (11H)	–
6	1.47	3.40	5.65	7.60–8.47 (6H) * ²	3.80 с (CH ₃ O)
7	1.55	3.50	5.30	7.70–8.30 (11H)	4.80 с (PhCH ₂ O)
8	1.30	2.50	–	7.55–8.20 (6H)	4.76 (HC=), 6.70 (NH)
9	1.65	3.50	–	7.72–8.50 (6H)	–
10	1.35; 1.80	* ³	* ⁴	7.50–8.10 (6H)	5.0 уш. с (4-CH); 9.55 с, 10.80 с (NH ₂ ⁺)

* Протоны NH⁺ (соединения **4–8**) находятся в обмене с водой, содержащейся в ДМСО-d₆.

*² *n*-Метоксифенил проявляется в виде двух дублетов: 6.90 и 7.13 м. д.

*³ 1-CH₂: CH_AH_B, $\delta_A = 3.30$, $\delta_B = 3.42$ м. д., $^2J_{AB} = 13.2$ Гц.

*⁴ CH₂Cl: 4.55 д. д.

картина диастереотопного расщепления протонов 1-CH₂ и протонов хлорметильного фрагмента (табл. 2). Протоны группы NH₂⁺ дают различные химические сдвиги – 9.55 и 10.80 м. д. ИК спектр основания этого соединения содержит полосу поглощения при 3430 см⁻¹ (NH).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР соединений **8**, **10** зарегистрированы на приборе Bruker AM-300 (300 МГц), все остальные – на приборе РЯ-2310 (60 МГц) в ДМСО-d₆, за исключением соединения **3**, спектр которого записан в CDCl₃, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, за исключением основания **10**, спектр которого записан в растворе хлороформа.

Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление парами брома.

Соединения **3**, **7** перекристаллизованы из ацетонитрила, все остальные – из изопропилового спирта.

Соединение **1** описано в работе [4].

1-Хлор-5,5-диметил-2,3,5,6-тетрагидронафто[1,2-*g*]индолизин-2,3-дион (2) и 1-циано-5,5-диметил-2,3,5,6-тетрагидронафто[1,2-*g*]индолизин-2,3-дион (9). К 0.86 мл (10 ммоль) оксалилхлорида в 50 мл абсолютного эфира при 0–5 °С добавляют в течение 15 мин смесь 10 ммоль (2.68 г) соединения **1** или 2.48 г енамина **8** и 2.76 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, сушат и перекристаллизовывают.

4-Фенилтио-2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин (3). К раствору 2.68 г (10 ммоль) соединения **1** в 50 мл этанола, содержащему 0.44 г (11 ммоль) NaOH, добавляют 1.10 г (10 ммоль) тиофенола. При этом сразу выпадает осадок тиоэфира **3**, который после охлаждения до 20 °С отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

4-Изопропилтио-2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин (4). Смесь 2.68 г (10 ммоль) соединения **1**, 1.1 мл (12 ммоль) изопропилмеркаптана с 0.23 г (1 ммоль) ТЭБАХ в 10 мл метиленхлорида и 5 мл 50% NaOH перемешивают при 20 °С. Через 15 мин (контроль ТСХ) органический слой отделяют, промывают водой, сушат кипячением с ловушкой Дина–Старка, растворитель отгоняют в вакууме. Кристаллический остаток отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

4-Арилокси-2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолины (5, 6). Смесь 2.68 г (10 ммоль) соединения **1**, 12 ммоль соответствующего фенола и 1.36 г ТБАГС в 20 мл метиленхлорида и 10 мл 50% раствора NaOH перемешивают при 60–70 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждают до 20 °С. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат аналогично соединению **4**, растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 100 мл этилацетата и, пропуская сухой HCl, получают соответствующие гидрохлориды, которые отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

4-Бензилокси-2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин (7). Смесь 2.68 г (10 ммоль) соединения **1**, 1.36 мл (12 ммоль) бензилового спирта, 0.26 г (1 ммоль) 18-краун-6 и 5.8 г (100 ммоль) KOH кипятят в 50 мл бензола 1 ч. Смесь охлаждают до 20 °С, отделяют бензольный слой. Щелочь промывают бензолом 3 раза по 15 мл, все бензольные экстракты соединяют. Объединенный бензольный раствор фильтруют и, пропуская сухой HCl, получают гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

(2,2-Диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолиниден-4)ацетонитрил (8). Смесь 2.68 г (10 ммоль) соединения **1** с 0.70 г (12 ммоль) KCN кипятят в 50 мл этанола в течение 2 ч, охлаждают до 20 °С, разбавляют 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

4-Хлорметил-2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолин (10). Смесь 2.68 г (10 ммоль) соединения **1** и 0.38 г (10 ммоль) NaBH₄ кипятят 10 мин в 20 мл этанола, охлаждают до 20 °С, разбавляют 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Фешин, В. С. Шкляев, И. Л. Мисюра, М. Ю. Коньшин, М. И. Вахрин, Ю. Б. Сапожников, Б. Б. Александров, *ЖОХ*, **66**, 1368 (1996).
2. М. Ю. Дормидонтов, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *Металлорганич. химия*, **5**, 1258 (1992).
3. S.-D. Cho, S.-K. Kim, Y.-J. Yoon, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 77 (1998).
4. А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, В. С. Шкляев, Ю. П. Тимофеева, А. В. Долженко, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 21 (1998).
5. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина, М. И. Вахрин, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1560 (1983).
6. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 1560 (1997).
7. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 946 (1994).
8. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, *Енамины в органическом синтезе*, УрО АН СССР, Свердловск, 1989, 80.
9. А. Г. Михайловский, Ю. Н. Бубнов, Б. Я. Сыропятов, А. В. Долженко, Ю. П. Тимофеева, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 15 (1999).
10. Е. А. Бороненкова, Б. Я. Сыропятов, А. А. Горбунов, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *Хим.-фарм. журн.*, № 1, 44 (1992).
11. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 946 (1994).
12. И. И. Попов, *ХГС*, 1422 (1989).
13. И. И. Попов, *ХГС*, 664 (1993).
14. И. И. Попов, *ХГС*, 781 (1996).
15. Л. А. Яновская, С. С. Юфит, *Органический синтез в двухфазных системах*, Химия, Москва, 1982, 184.
16. Э. Демлов, З. Демлов, *Межфазный катализ*, Мир, Москва, 1987, 67.
17. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, 296.

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

Поступило в редакцию 17.11.99