

В. А. Глушков, В. И. Карманов, Е. В. Фешина,
Г. А. Постаногова, Ю. В. Шкляев

СИНТЕЗ МОНООКСИМОВ (3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИЛ-1)АРИЛКЕТОНОВ И -ДИКЕТОНОВ

Реакцией Риттера синтезированы 1-ароилметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины, нитрозирование которых гладко протекает по β -енаминному атому углерода с образованием монооксимов (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолил-1)арилдикетонов. При нитрозировании 1-(α -ацетилбензил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина имеет место отщепление ацетильной группы.

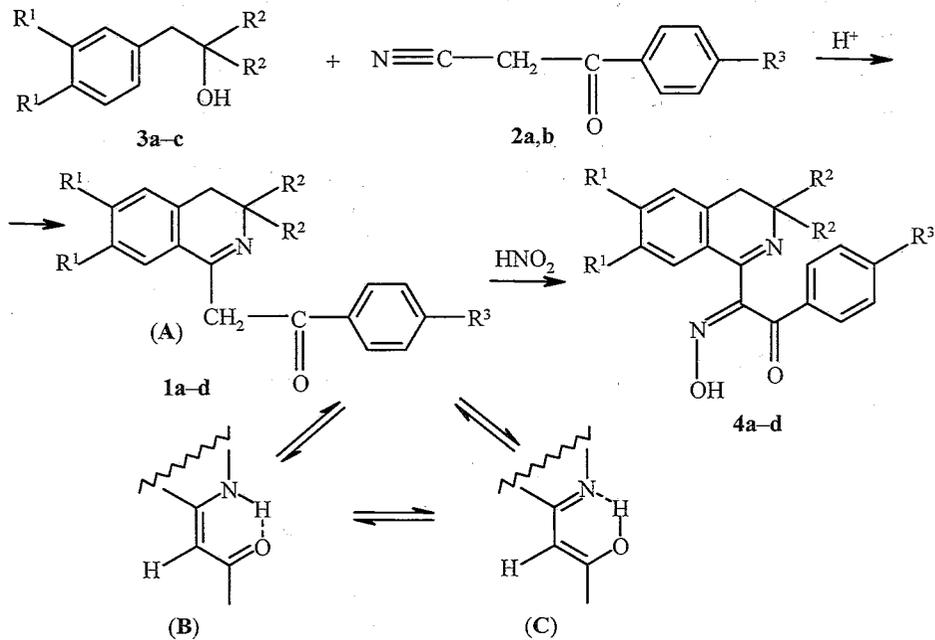
Ключевые слова: ароилацетонитрилы, изохинолин, оксимы, нитрозирование, реакция Риттера.

В связи с открытием физиологической роли монооксида азота в организме человека [1, 2] актуальным является поиск органических веществ – потенциальных доноров NO. Ранее были найдены соединения с антиаритмической, антиагрегационной и гипотензивной активностью [3–6] среди оксимов (3,4-дигидроизохинолил-1)алкилкетонов и эфиров (3,4-дигидроизохинолил-1)оксиминоуксусных кислот. Не исключено, что гипотензивная активность последних может быть обусловлена выделением NO в физиологических условиях. Упомянутые соединения могут быть получены в результате нитроирования соответствующих енаминов нитритом натрия в уксусной кислоте [7] либо реагентом триметилхлорсилан/алкилнитрит [8] в хлороформе.

С целью повышения липофильности молекул оксимов мы поставили задачу введения в положение 1 изохинолина ароилметильной группы. На первый взгляд, это может быть легко осуществлено ацилированием 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина подходящим ароилхлоридом. Как известно, енамины ацилируются либо по атому азота, либо по β -атому углерода в зависимости от реагента, условий и структуры енамина [9–12]. Показано, что *гем*-диметильные группы в положении 3 изохинолина не создают пространственных затруднений для прохождения реакции по атому азота [13], а 1-метил-3,4-дигидроизохинолины ацилируются исключительно по β -атому углерода [14], однако, как показали опыты, успешно провести ацилирование 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина *n*-метоксибензоилхлоридом не удастся, поскольку образуются трудноразделимые смеси моно- и диароилпроизводных.

В данной работе предложен метод получения 1-ароилметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов **1a–d** непосредственно реакцией Риттера [15] ароилацетонитрилов **2** с диалкилбензилкарбинолами **3** (см. схему 1).

Схема 1



1, 4 a $R^1 = R^3 = H, R^2 = Me$; b $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = OMe$; c $R^1 = H, R^2 + R^2 = (CH_2)_5, R^3 = OMe$; d $R^1 = R^2 = Me, R^3 = H$. 2a $R^3 = H$; b $R^3 = Me$. 3a $R^1 = H, R^2 = Me$; b $R^1 = H, R^2 + R^2 = (CH_2)_5$; c $R^1 = R^2 = Me$

Изохинолины **1a-d** гладко нитрозируются по енаминному атому углерода при действии $NaNO_2$ в $AcOH$ либо в этаноле и добавлении HCl с образованием оксимов **4a-d**.

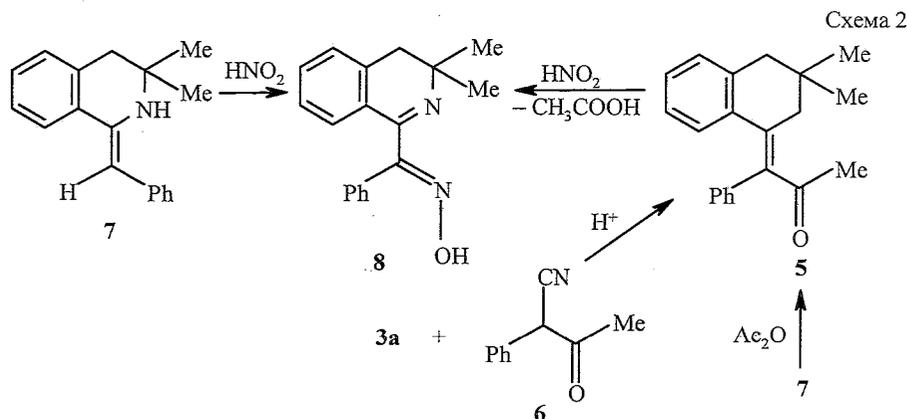
Характеристики полученных соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %			Т. пл., °C (растворитель для кристаллизации)	Выход, % (метод)
		C	H	N		
1a	$C_{19}H_{19}NO$	82.90	7.36	4.79	139-141 (пропанол-2)	52
		82.28	6.90	5.05		
1b	$C_{20}H_{21}NO_2$	78.51	6.79	4.67	Масло	90
		78.74	6.88	4.56		
1c	$C_{23}H_{25}NO_2$	79.84	7.43	4.20	Масло	69
		79.51	7.25	4.03		
1d	$C_{21}H_{23}NO$	82.29	7.41	4.61	165-166 (гексан)	54
		82.58	7.59	4.58		
4a	$C_{19}H_{18}N_2O_2$	74.39	6.05	8.92	196-197 (этанол)	62
		74.49	5.92	9.32		
4b	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	71.60	6.24	8.37	148-149 (этанол + H_2O)	65
		71.41	5.99	8.32		
4c	$C_{23}H_{24}N_2O_3$	73.74	6.37	7.69	213-215 (этанол)	68
		73.38	6.43	7.44		
4d	$C_{21}H_{22}N_2O_2$	75.55	6.77	8.09	163-166 ($MeOH + H_2O$)	36
		75.42	6.63	8.38		
5	$C_{20}H_{21}NO$	82.80	7.48	5.12	155-157 (гексан)	40(A) 48(B)
		82.48	7.26	4.81		
8	$C_{18}H_{18}N_2O$	77.51	6.31	10.17	201-203 ($MeOH + H_2O$)	61
		77.67	6.52	10.06		

При изучении нитрозирования эфиров 1-алкил-1-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден)уксусных кислот нитритом натрия в AcOH установлен факт отщепления алкильного радикала в виде спирта с образованием α -оксиминопроизводных [16]. В связи с этим было изучено нитрозирование 1-(α -ацетилбензил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина (7), синтезированного из α -ацетилфенилацетонитрила 6 [17] по реакции Риттера [15] либо ацетилированием 1-бензил-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина 7.



Показано, что в условиях нитрозирования происходит отщепление ацетильной группы и образование оксима. Последний получен также нитрозированием соединения 7.

Для изохинолинов **1a-d** можно представить три таутомерные формы (A, B, C, см. схему 1). Поскольку в спектрах ЯМР ^1H этих соединений (табл. 2) есть сигналы винильного протона (6.20–6.23 м. д.), форму A можно исключить. Выбор между енаминой (B) и енольной (C) формами сделан на основании литературных данных для формы B с внутримолекулярной водородной связью O...H не замещенных в α -положении (3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)уксусных кислот [18], находящихся в енаминной форме B с внутримолекулярной связью (сигналы группы NH в спектре ЯМР ^1H в CDCl_3 находятся при 8.88–8.90 м. д.) и формы B бензоилзамещенных гетероциклических кетенаминалей [19] (сигналы группы NH в спектре ЯМР ^1H в CDCl_3 находятся в области 10.19–12.59 м. д.). Положение сигналов групп NH в спектрах ЯМР ^1H соединений **1a-d** в области 11.66–11.85 м. д. указывает на то, что в нашем случае также реализуется структура B. Аналогично — форму B с внутримолекулярной водородной связью имеют и 1-(4',4'-диметилциклогекса-2',6'-дион-1'-ил)-3,4-дигидроизохинолины, изученные методами ИК, УФ спектроскопии и РСА [20]. Вследствие образования прочной внутримолекулярной водородной связи в соединениях **1a-d** поглощение группы NH последних в ИК спектрах не проявляется выше 3000 см^{-1} ни в пасте с вазелиновым маслом, ни в растворе в CH_2Cl_2 , а поглощение карбонильной группы наблюдается при $1590\text{--}1620\text{ см}^{-1}$. Подобная картина имеет место и для соединения 5. Нетрудно заметить, что образование внутримолекулярной водородной связи возможно только

Спектральные характеристики соединений 1, 4, 5, 8

Соединение	ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., КССВ (J), Гц				
		3,3-Me ₂ / 3,3-(CH ₂) ₅	4-CH ₂ (2H, c)	H _{аром} дигидроизохинолина и H _{Ar}	N-OH (1H, уш. c)	другие протоны
1a	1620, 1600 (пл.), 1565, 1340, 1285 (c), 1250, 1205, 1175, 1040, 890, 805	1.12 (6H, c)	2.82	7.88 (1H, д, 8-H _{аром}); 7.66–7.35 (8H, м, 5-, 6-, 7-H _{аром} , 5-H _{Ar})	—	6.20 (1H, c, CH=); 11.85 (1H, уш. c, NH)
1b	3065, 3030, 1590, 1560, 1330, 1300, 1235, 1170, 1035, 875, 845	1.21 (6H, c)	2.70	7.23–7.02 (4H, м, 5-, 6-, 7-H _{аром}); 7.88 (2H, д, $J = 9.03$, 2-, 6-H _{Ar}); 6.82 (2H, д, $J = 9.03$, 3-, 5-H _{Ar})	—	3.67 (3H, c, OCH ₃); 6.23 (1H, c, CH=); 11.66 (1H, уш. c, NH)
1c	3020, 2850, 1590, 1555, 1335, 1300, 1260, 1215, 1170, 1040, 980	1.90–1.20 (10H, м)	2.63	7.95 (1H, м, 8-H _{аром}); 7.71–7.32 (3H, м, 5-, 6-, 7-H _{аром}); 8.17 (2H, д, $J = 9.00$, 2-, 6-H _{Ar}); 7.08 (2H, д, $J = 9.00$, 3-, 5-H _{Ar})	—	3.78 (3H, c, OCH ₃); 6.20 (1H, c, CH=); 11.70 (1H, уш. c, NH)
1d	1595, 1580, 1545, 1540 (плечо), 1340, 1330, 1305, 1270, 1240 (c), 1190, 1175, 1165 (c), 1135, 1085, 1070, 1040, 1130 (c), 1000, 975, 890, 865, 810	1.28 (6H, c)	2.74	7.49 (1H, c, 8-H _{аром}); 6.89 (1H, c, 5-H); 7.88–7.83 и 7.40–7.31 (2H и 3H, два м, 5-H _{Ar})	—	2.23 (6H, c, Ar-CH ₃); 6.22 (1H, c, CH=); 11.68 (1H, уш. c, NH)
4a	3200 (шир.), 1640, 1570, 1510, 1340, 1280, 1175, 1080, 1065, 1040, 1020, 1010, 965, 945	1.21 и 1.00 (6H, два c)	2.80 и 2.68 (2H, два c)	8.11 и 8.00 (1H, два д, 8-H _{аром}); 7.78–7.08 (8H, м, 5-, 6-, 7-H _{аром} , 5-H _{Ar})	11.85 и 12.33 (1H, два c)	—
4b	3130 (пл., шир.), 1640, 1580, 1565, 1505, 1330 (c), 1260 (c), 1175, 1150 (c), 1130, 1110, 1040, 995, 960	1.21 (6H, c)	2.75	7.24–7.03 (4H, м, 5-, 6-, 7-, 8-H _{аром}); 7.97 (2H, д, $J = 9.03$, 2-, 6-H _{Ar}); 6.64 (2H, д, $J = 9.03$, 3-, 5-H _{Ar})	11.81	3.72 (3H, c, OCH ₃)
4c	3200 (пл., шир.), 1640 (c), 1585 (c), 1565, 1500, 1340, 1300, 1265 (c), 1230, 1205, 1170, 1160 (c), 1125, 1040, 1010, 980	1.89–1.24 (10H, м)	2.49	7.80–7.40 (4H, м, 5-, 6-, 7-, 8-H _{аром}); 8.15 (2H, д, $J = 8.80$, 2-, 6-H _{Ar}); 7.10 (2H, д, $J = 8.80$, 3-, 5-H _{Ar})	14.10	3.82 (3H, c, OCH ₃)
4d	3140 (пл., шир.), 1650, 1610, 1590, 1565, 1340, 1270, 1250, 1195, 1170, 1125, 1100, 1075, 1035 (c), 1005, 980, 965, 910, 890	1.20 (6H, c)	2.69	6.86 (1H, c, 8-H _{аром}); 6.81 (1H, c, 5-H _{аром}); 7.98–7.90 и 7.38–7.09 (2H и 3H, два м, 5-H _{Ar})	9.56	2.09 (3H, c, Ar-CH ₃); 2.17 (3H, c, Ar-CH ₃)
5	1580, 1540, 1275, 1225, 1160, 995, 980, 805, 785, 730, 705	1.35 (6H, c)	2.82	7.20, 6.71 и 6.51 (1H, 1H, 7H, три м, 4-H _{аром} и 5-H _{Ar})	—	1.80 (3H, c, CH ₃ CO); 12.80 (1H, c, NH)
8	3200 (шир.), 1670, 1605, 1560, 1245, 1210, 1175, 1160, 1140, 1120, 1070, 980, 960, 930, 920	1.24 (6H, c)	2.73	7.87 (1H, c, 8-H _{аром}); 7.48–7.11 (8H, м, 5-, 6-, 7-H _{аром} , 5-H _{Ar})	12.70	—

для Z-конфигурации соединений **1a-d**, которая подтверждается сдвигом в слабое поле сигналов олефиновых протонов в спектрах ЯМР ^1H (табл. 2, ср. [21]).

В спектрах ЯМР ^1H оксимов **4a-d** имеются уширенные синглеты оксимной группы при 9.56–14.10 м. д., причем в спектре соединения **4a**, снятом при 250 МГц, проявляется по два набора сигналов всех протонов (соотношение интенсивностей сигналов 5:6), что указывает на наличие Z- и E-изомеров относительно связи C=N (синглетные сигналы групп N-OH находятся при 11.85 и 12.33 м. д.). На данном этапе исследований провести отнесение этих сигналов к той или иной форме не представляется возможным. Соединения **4b-d** выделены в виде одного, предположительно, Z-изомера.

В ИК спектрах соединений **1b,c** и **4b,c** имеются также интенсивные полосы колебаний метоксигрупп $\nu_{\text{as}} \text{C-O-C}$ (1235–1265) и $\nu_{\text{s}} \text{C-O-C}$ (1030–1040 cm^{-1}) (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Tesla BS-587A (80 МГц) в CDCl_3 и DMCO-d_6 (вещества **4a-c**) и на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) для **4a**, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 для суспензий в вазелиновом масле и в тонком слое (**1b,d**). Масс-спектр соединения **4a** снят на приборе Finnigan MAT с прямым вводом образца в источник ионов, ионизирующее напряжение 70 эВ. Контроль за ходом реакций проводили методом ТСХ на пластинках Silufol в системе хлороформ-ацетон, 9 : 1, проявление 2 % раствором хлоранила в толуоле.

1-(Бензоилметилен)-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1a). Раствор 3.1 г (21.4 ммоль) бензоилацетонитрила **2a** и 3.2 г (21.3 ммоль) 2-метил-1-фенилпропанола-2 в 30 мл бензола добавляют за 10 мин, интенсивно перемешивая, к 7 мл конц. H_2SO_4 (20–50 °С), перемешивают 2 ч (25 °С) и выливают в 100 мл воды. Органический слой отделяют, промывают водой, раствором NaHCO_3 , сушат сульфатом магния, растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из пропанола-2, получают 2.74 г (52 %) продукта **1a** из соответствующих нитрила и спирта. Аналогично получают соединения **1b-d**. Необходимый для синтеза соединений **1b,c** 4-метоксибензоилацетонитрил **2b** получают по известной методике [22]. Т. пл. 114–117 °С (из гексана). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2240 (C=N), 1675, 1595, 1510, 1340, 1325, 1265, 1230, 1170, 1125, 1030, 1015, 1005, 935, 830. Продукты **1b,c** выделяют в виде масел, чистых по ТСХ, и используют далее без дополнительной очистки. Соединение **1d** после отгонки бензола кристаллизуют из гексана.

Моноксим (3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)фенилдикетона (4a). К раствору 2.8 г (10 ммоль) соединения **1a** в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 3 мл конц. HCl . Смесь охлаждают до 10 °С и добавляют к ней раствор 0.69 г (10 ммоль) NaNO_2 в 3 мл воды. Реакционную массу перемешивают 1 ч, выливают в 100 мл воды. Для удаления смолистых примесей экстрагируют 15 мл толуола либо фильтруют через бумажный фильтр, к водному слою добавляют NaHCO_3 до pH ~7, выпавший осадок сушат и кристаллизуют из этанола. Получают 1.9 г (62 %) соединения **4a**. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ %): M^+ 306 (6), 261 (33), 202 (14), 201 (100) [M^+ - C(O)Ph], 183 (19), 169 (14), 116 (18), 105 (41), 77 (47), 59 (11) (преобладающим путем распада является отрыв бензоильной группы).

Аналогично из соединений **1b-d** получают соответствующие оксимы **4b-d**. Нитрозирование 10 ммоль соединения **1d** проводят в 60 мл этанола с добавкой 5 мл конц. HCl .

1-(α -Ацетилбензил)-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин (5). А. К раствору 2.5 г (10 ммоль) соединения **7** (полученного по известной методике [23]) в 8 мл уксусного ангидрида добавляют каплю конц. H_2SO_4 и кипятят 1 ч. Охлажденную массу выливают в 80 мл воды и добавляют NaHCO_3 до pH ~7; выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют.

Б. К 2.9 г (10 ммоль) соединения **6**, полученного по методике [17], растворенного в 20 мл конц. H_2SO_4 , добавляют 1.5 г карбинола **3a** в 15 мл толуола. Реакционную массу

перемешивают 1 ч, выливают в 200 мл воды, органический слой отделяют. К водному слою добавляют NaHCO_3 до pH ~7, выпавший осадок отделяют, сушат и кристаллизуют.

Оксим (3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)фенилкетона (8). А. К раствору 2.7 г (9.3 ммоль) соединения 5 в 15 мл ледяной уксусной кислоты при 15 °С добавляют раствор 0.64 г (9.3 ммоль) NaNO_2 в 2 мл воды, перемешивают 2 ч (25 °С). Реакционную массу выливают в 50 мл воды, добавляют NaHCO_3 до pH 7, выделившееся маслообразное вещество растирают с эфиром, осадок отфильтровывают, промывают эфиром и кристаллизуют из водного метанола. Получают 1.57 г (61 %) соединения 8.

Б. К 4.0 г (16 ммоль) соединения 7, растворенного в 10 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют раствор 1.1 г (16 ммоль) NaNO_2 в 2 мл воды. Реакционную массу перемешивают 0.5 ч, выливают в 50 мл воды, добавляют NaHCO_3 до pH 7. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и кристаллизуют из водного метанола. Получают 2.75 г (55 %) оксима 8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. M. S. Palmer, A. J. Ferrige, S. Moncada, *Nature*, **327**, 524 (1987).
2. R. M. S. Palmer, D. S. Ashton, S. Moncada, *Nature*, **333**, 664 (1988).
3. Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. ж.*, **23**, 172 (1989).
4. М. Ю. Дормидонтов, Б. Я. Сыропятов, Р. З. Даутова, Б. Б. Александров, В. С. Шкляев, М. И. Вахрин, А. Г. Михайловский, *Хим.-фарм. ж.*, **24**, No. 12, 22 (1990).
5. Е. С. Бороненкова, Б. Я. Сыропятов, А. А. Горбунов, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *Хим.-фарм. ж.*, **28**, No. 8, 18 (1994).
6. Б. Я. Сыропятов, А. А. Горбунов, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, Е. С. Бороненкова, *Хим.-фарм. ж.*, **30**, No. 11, 13 (1996).
7. K. Harsanyi, K. Takacs, E. Benedek, A. Neszmelyi, *Lieb. Ann. Chem.*, 1606 (1973).
8. E. A. Mistryukov, Y. Rozpravka, O. N. Sorokina, *Mendeleev Commun.*, 205 (1993).
9. P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, **38**, 2025 (1982).
10. *Общая органическая химия*, Под ред. Н. К. Кочеткова, Л. В. Бакинского, **3**, Химия, Москва, 1982, 97.
11. L. F. Tietze, R. Schimpf, J. Wichmann, *Chem. Ber.*, **125**, 2571 (1992).
12. M. N. Eberlin, Y. Takahata, C. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **55**, 5150 (1990).
13. А. Г. Михайловский, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, *ХГС*, 780 (1993).
14. С. Г. Агбалиян, Л. А. Нерсисян, Х. А. Ханамрян, *Арм. хим. ж.*, **20**, 45 (1967).
15. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина, М. И. Вахрин, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1560 (1983).
16. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 959 (1986).
17. *Синтезы органических препаратов*, **2**, Изд-во иностр. лит., Москва, 1949, 503.
18. Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, М. И. Вахрин, В. С. Шкляев, *ХГС*, 794 (1985).
19. M. -X. Wang, Z.-T. Huang, *J. Org. Chem.*, **60**, 2807 (1995).
20. В. В. Давыдов, В. И. Сокол, Е. В. Балебанова, Ю. В. Шкляев, С. В. Сергеев, В. А. Никаноров, Б. Е. Зайцев, М. А. Порай-Кошиц, *Изв. АН. Сер. хим.*, 331 (1993).
21. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 939 (1988).
22. *Методы получения химических реактивов и препаратов*, Вып. 25, ИРЕА, Москва, 1973, 27.
23. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 963 (1987).

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

Поступило в редакцию 31.03.99