

*Памяти нашего Учителя – профессора
Николая Сергеевича Простакова (1917–2007)
посвящается*

**Л. Г. Воскресенский*, А. В. Большов, Т. Н. Борисова,
Ю. С. Рожкова^а, Е. А. Сорокина, А. В. Варламов**

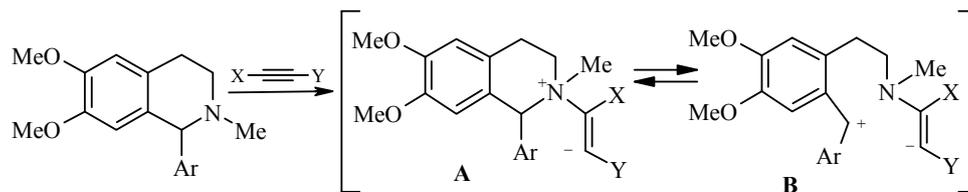
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3,3-ДИМЕТИЛ- И 3-СПИРОЦИКЛОГЕКСИЛТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ С АЛКИНАМИ

Установлено, что 2,3,3-триметил-1-фенил- и 1,2-диметил-3-спироциклогексилтетрагидроизохинолины под действием активированных алкинов в метаноле в результате расщепления тетрагидропиридинового кольца превращаются в метоксибензил- и метоксиэтилзамещённые бензолы, в кипящем ацетонитриле при действии ацетилацетилена из *N*-метилспироциклогексилтетрагидроизохинолина образуется *N*-бутеноильное производное.

Ключевые слова: тетрагидроизохинолин, *N*-деметилирование, расщепление тетрагидропиридинового кольца, тандемные трансформации.

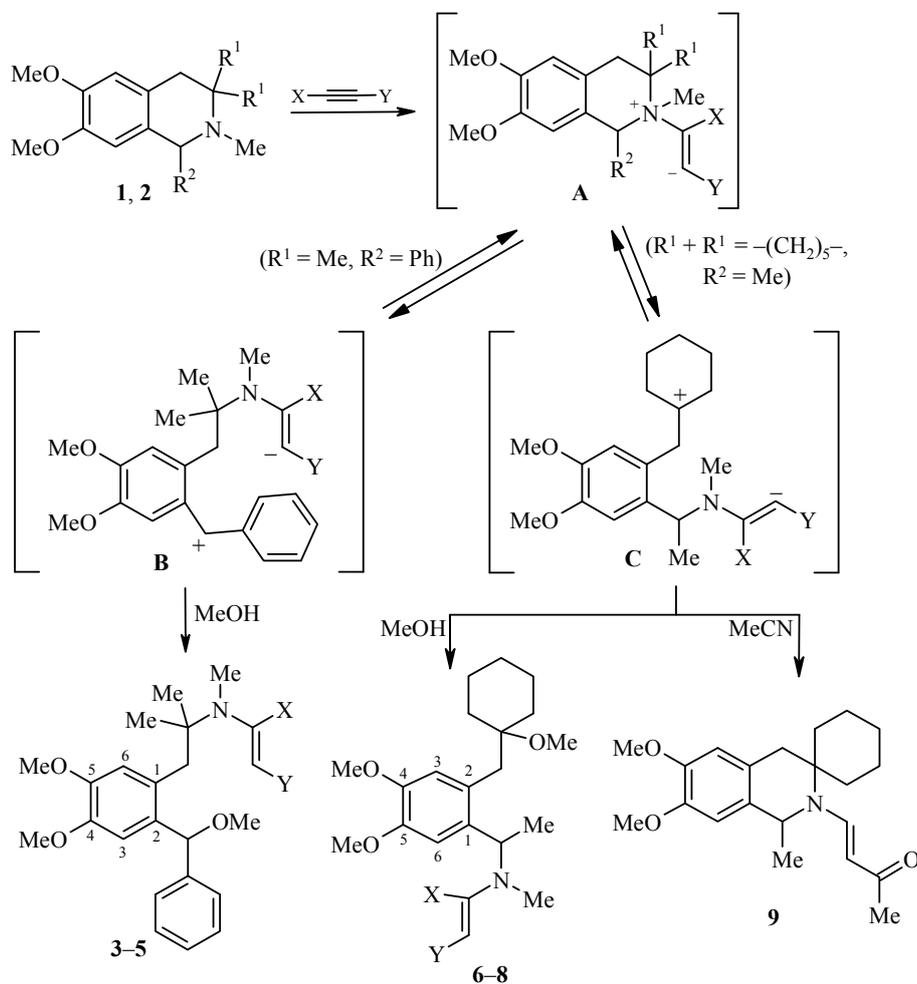
Реакция тандемного расширения арил- и гетарилконденсированного тетрагидропиридинового кольца под действием активированных алкинов позволяет получать с высокими выходами соответствующие конденсированные азоцины [1]. В метаноле эта реакция часто сопровождается расщеплением тетрагидропиридинового фрагмента с участием молекулы растворителя, что приводит к образованию метоксиметил(алкил, бензил)замещённых аренов и гетероциклов [2]. Иногда этот процесс становится преобладающим [3]. Недавно было показано, что 1-фенил-2-*R*-, и 1-арил-2-*R*-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины при действии ацетилендикарбонового эфира (АДКЭ), метилпропиолата и ацетилацетилена в ацетонитриле и в метаноле в результате расширения тетрагидропиридинового кольца превращаются в 1-арил-2-*R*-8,9-диметокситетрагидробензо[*d*]азоцины. Лишь в метаноле при действии АДКЭ наблюдали расщепление тетрагидропиридинового фрагмента и образование в качестве побочного продукта бензилметиловых эфиров [4]. Тандемные превращения 1-арилзамещённых тетрагидроизохинолинов начинаются с михаэлевского присоединения, ведущего к образованию промежуточного цвиттер-иона **A** аммонийного типа, который в результате расщепления связи C(1)–N⁺ может превращаться в цвиттер-ион **B** со стабильным бензгидрильным катионным центром. Превращения цвиттер-ионов **A** и **B** и обуславливают образование основных продуктов тандемных реакций.

Для выяснения тонких деталей химизма тандемных превращений в реакциях с АДКЭ, метилпропиолатом и ацетилацетиленом в метаноле и ацетонитриле были получены 2,3,3-триметил-6,7-диметокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (**1**) и 1',2'-диметил-6',7'-диметокси-1',4'-дигидро-2'*H*-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин] (**2**).



3,3-Дизамещённые тетрагидроизохинолины **1** и **2** синтезированы восстановлением боргидридом натрия иодметилатов соответствующих дигидроизохинолинов, полученных по реакции Риттера [5].

Тетрагидроизохинолины **1** и **2** реагируют в MeCN с алкинами при кипячении с образованием многокомпонентных смесей, из которых хроматографически выделить в индивидуальном виде какие-либо продукты реакции (за исключением одного случая) не удалось. В метаноле при 20 °С реакция протекает более селективно. Из реакционных смесей в качестве основных продуктов были выделены с выходами 30–62% метоксибензгидрилы **3–5** и метоксиэтилзамещённые бензолы **6–8**, которые образуются в результате расщепления тетрагидропиридинового кольца с участием метанола, соответ-



1 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$; **2** $R^1 + R^1 = -(\text{CH}_2)_5-$, $R^2 = \text{Me}$;
3, 6 $X = \text{H}$, $Y = \text{CO}_2\text{Me}$; **4, 7** $X = \text{H}$, $Y = \text{COMe}$; **5, 8** $X = Y = \text{CO}_2\text{Me}$

ствующие бензоазоцины выделены не были. Мы полагаем, что метильный радикал элиминируется из первоначального цвиттер-иона в виде катиона, который затем взаимодействует с молекулой либо алкина, либо растворителя.

В реакции тетрагидроизохинолина **2** с ацетилацетиленом в MeCN получен *N*-бутеноилзамещённый изохинолин **9** (36%).

Взаимодействие тетрагидроизохинолинов **1** и **2** с алкинами начинается с присоединения по Михаэлю атома азота к тройной связи алкина, что приводит к образованию цвиттер-иона **A** аммонийного типа. По-видимому, дальнейшее расщепление в этом цвиттер-ионе связей C(1)–N⁺ и C(3)–N⁺ приводит к образованию стабильных третичного и бензгидрильного катионов **B** и **C**, перегруппировки и трансформации которых обуславливают образование многокомпонентных смесей.

Аналогичные тандемные трансформации под действием алкинов претерпевают 1,2,3-триметил- и 1,2,3,5,8-пентаметилтетрагидробензотиено[2,3-*c*]-пиридины [2], где основными продуктами реакции являются 2-метоксиэтилзамещённые бензотиофены, а выход бензотиеноазоцинов не превышает 6%.

В масс-спектрах всех соединений **5–9** наблюдаются пики молекулярных ионов, соответствующие их брутто-формулам. Спектры ЯМР ¹H характеризуются наличием синглетов в области 2.68–5.52 м. д. от циклогексилметильного и метоксибензильного заместителей. В спектрах соединений **3, 4, 6, 7** и тетрагидроизохинолина **9** наблюдаются два дублета в области 4.56–5.26 и 7.42–8.01 м. д. с КССВ 12.4–13.1 Гц, что указывает на *транс*-конфигурацию винильного фрагмента. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5** и **8** с ди(метоксикарбонил)винильным фрагментом имеется уширенный синглет терминального винильного протона при 4.18–4.56 м. д.

Таким образом, показано, что основным направлением тандемных трансформаций тетрагидроизохинолинов с двумя заместителями в α- и α'-положениях к атому азота под действием активированных алкинов является расщепление тетрагидропиридинового фрагмента с образованием метоксиалкил(бензил)замещённых фенетиламинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-801 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker WP-400 (400 МГц) в растворе CDCl₃, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры (ESI) были получены на масс-спектрометре Agilent 1100.

2,3,3-Триметил-6,7-диметокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1) и 1',2'-диметил-6',7'-диметокси-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин] (2) (общая методика). Раствор 3.7 ммоль 3,3-диметил-6,7-диметокси-1-фенил-3,4-дигидроизохинолина или 1'-метил-6',7'-диметокси-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолина] и 6.6 ммоль MeI в 30 мл MeCN выдерживают 8 сут (контроль методом ТСХ на пластинах Sorbfil в EtOAc). Растворитель упаривают в вакууме. Остаток четвертичной соли кристаллизуют из смеси EtOAc–гексан и без выделения восстанавливают. К раствору 3.5 ммоль четвертичной соли в 12 мл MeOH при 20 °C порциями в течение 1.5 ч прибавляют 3.5 ммоль боргидрида натрия. Через 12 ч (контроль методом ТСХ на пластинах Silufol в EtOH) метанол упаривают в вакууме. К остатку прибавляют 20 мл 10% водного раствора Na₂CO₃ и экстрагируют Et₂O (3×40 мл). Органический слой сушат MgSO₄. В случае изохинолина **1** остаток после удаления эфира кристаллизуют из эфира или смеси EtOAc–гексан, а в случае изохинолина **2** – очищают на оксиде алюминия в системе EtOAc–гексан, 1:10.

2,3,3-Триметил-6,7-диметокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1). Выход 86%, R_f 0.6 (Sorbfil, EtOAc). Белые игольчатые кристаллы. Т. пл. 89 °C (Et₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 3-α-CH₃); 1.25 (3H, с, 3-β-CH₃); 2.02 (3H, с, NCH₃); 2.48 (1H, д, J = 14.9) и 2.96 (1H, д, J = 14.9, 4-CH₂); 3.43 (3H, с, 6-OCH₃); 3.70 (3H, с, 7-OCH₃); 4.24 (1H, с, H-1); 6.12 (1H, с, H-5); 6.63 (1H, с, H-8); 7.22–7.33 (5H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z : 312 [M+H]⁺. Найдено, %: C 77.17; H 8.11; N 4.51. C₂₀H₂₅NO₂. Вычислено, %: C 77.14; H 8.09; N 4.50.

1',2'-Диметил-6'7'-диметокси-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин] (2). Выход 80%, R_f 0.2 (Silufol, EtOAc). Оранжевое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.47 (3H, д, J = 6.4, 1-CH₃); 1.20–1.70 (10H, м, H циклогексил); 2.20 (3H, с, NCH₃); 2.56–2.66 (2H, м, 4-CH₂); 3.82 (3H, с, 6-OCH₃); 3.84 (3H, с, 7-OCH₃); 3.91 (1H, к, J = 6.4, H-1); 6.53 (1H, с, H-5); 6.62 (1H, с, H-8). Масс-спектр, m/z : 290 [M+H]⁺. Найдено, %: C 74.51; H 9.49; N 4.65. C₁₈H₂₇NO₂. Вычислено, %: C 74.70; H 9.40; N 4.84.

Взаимодействие соединений 1 и 2 с активированными алкинами (общая методика). К раствору 1.0 ммоль тетрагидроизохинолина **1** или **2** в 10 мл MeOH прибавляют 1.2 ммоль активированного алкина и выдерживают при комнатной температуре 7–12 сут. Контроль методом ТСХ на пластинах Sorbfil в системе EtOAc–гексан, 1:1. По окончании реакции растворитель упаривают, остаток помещают на силикагель. Соединения **3–8** выделяют хроматографически на силикагеле (150 Å), элюент EtOAc–гексан, 1:10 – 1:5.

Соединение **9** получают кипячением 250 мг (0.86 ммоль) исходного изохинолина **2** в 10 мл безводного MeCN с 68 мг (1.00 моль) ацетилацетилена в течение 2 сут. По окончании реакции растворитель упаривают, остаток помещают на силикагель (60 Å), элюент CHCl₃.

Метилловый эфир (2E)-3-[(2-{4,5-диметокси-2-[метокси(фенил)метил]фенил}-1,1-диметилэтил)(метил)амино]акриловой кислоты (3). Выход 62%, R_f 0.7 (Sorbfil, EtOAc). Белые кристаллы. Т. пл. 123–124 °C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722 (CO₂Me). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с) и 1.36 (3H, с, CH₂C(CH₃)₂); 2.11 (2H, с, CH₂CMe₂); 2.83 (3H, с, NCH₃); 3.46 (3H, с, CH(Ph)OCH₃); 3.71 (3H, с, CO₂CH₃); 3.84 (3H, с, 5-OCH₃); 3.91 (3H, с, 4-OCH₃); 4.67 (1H, д, J = 12.7, CH=C_H-CO₂Me); 5.46 (1H, с, CH(Ph)OMe); 6.41 (1H, с, H-6); 7.04 (1H, с, H-3); 7.31–7.40 (5H, м, H Ph); 7.78 (1H, д, J = 12.7, CH=C_H-CO₂Me). Масс-спектр, m/z : 428 [M+H]⁺. Найдено, %: C 70.00; H 7.80; N 3.10. C₂₅H₃₃NO₅. Вычислено, %: C 70.23; H 7.78; N 3.28.

(3E)-4-[(2-{4,5-Диметокси-2-[метокси(фенил)метил]фенил}-1,1-диметилэтил)-(метил)амино]бут-3-ен-2-он (4). Выход 60%, R_f 0.8 (Sorbfil, EtOAc). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 111–113 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, с) и 1.27 (3H, с, CH₂C(CH₃)₂); 1.90 (3H, с, CH=C_H-COCH₃); 2.50 (2H, с, CH₂CMe₂); 2.83 (3H, с, NCH₃); 3.30 (3H, с, CH(Ph)OCH₃); 3.63 (3H, с, 5-OCH₃); 3.71 (3H, с, 4-OCH₃); 5.07 (1H, д, J = 12.5, CH=C_H-COMe); 5.52 (1H, с, CH(Ph)OMe); 6.28 (1H, с, H-6); 6.98 (1H, с, H-3); 7.20–7.65 (5H, м, H Ph); 7.42 (1H, д, J = 12.5, CH=C_H-COMe). Масс-спектр, m/z : 412 [M+H]⁺. Найдено, %: C 72.63; H 8.05; N 3.42. C₂₅H₃₃NO₄. Вычислено, %: C 72.96; H 8.08; N 3.40.

Диметилловый эфир (2E)-2-[(2-{4,5-диметокси-2-[метокси(фенил)метил]фенил}-1,1-диметилэтил)(метил)амино]бут-2-ендиоевой кислоты (5). Выход 40%, R_f 0.4 (Sorbfil, EtOAc). Жёлтое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1737, 1655 (CO₂Me). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с) и 1.23 (3H, с, CH₂C(CH₃)₂); 2.03 (3H, с, NCH₃); 2.37 (1H, д, J = 14.9) и 3.02 (1H, д, J = 14.9, CH₂CMe₂); 3.49 (3H, с, CH(Ph)OCH₃); 3.66 (3H, с, CO₂CH₃); 3.75 (3H, с, CO₂CH₃); 3.81 (3H, с, 5-OCH₃); 3.87 (3H, с, 4-OCH₃); 4.18 (1H, уш. с, =CH-CO₂Me); 5.49 (1H, с, CH(Ph)OMe); 6.05 (1H, с, H-6); 7.45 (1H, с, H-3); 7.14–7.24 (5H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z : 486 [M+H]⁺. Найдено, %: C 66.45; H 7.05; N 2.85. C₂₇H₃₅NO₇. Вычислено, %: C 66.79; H 7.27; N 2.88.

Метилловый эфир (2E)-3-[(1-{4,5-диметокси-2-[(1-метоксициклогексил)метил]фенил}этил)(метил)амино]акриловой кислоты (6). Выход 42%, R_f 0.7 (Sorbfil, EtOAc). Оранжевое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722 (CO₂Me). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, д, J = 6.8, CHCH₃); 1.36–1.70 (10H, м, H циклогексил); 2.69 (3H, с,

NCH₃); 3.15 (2H, с, CH₂Ar); 3.62 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, CO₂CH₃); 3.80 (3H, с, 5-OCH₃); 3.81 (3H, с, 4-OCH₃); 4.40–4.60 (1H, м, СНMe); 4.56 (1H, д, $J = 13.1$, CH=CH–CO₂Me); 6.56 (1H, с, Н-6); 6.58 (1H, с, Н-3); 7.89 (1H, д, $J = 13.1$, CH=CH–CO₂Me). Масс-спектр, m/z : 406 [M+H]⁺. Найдено, %: С 68.00; Н 8.41; N 3.56. C₂₃H₃₅NO₅. Вычислено, %: С 68.12; Н 8.70; N 3.45.

(3E)-4-[(1-{4,5-Диметокси-2-[(1-метоксициклогексил)метил]фенил}этил)(метил)-амино]бут-3-ен-2-он (7). Выход 40%, R_f 0.5 (Sorbfil, EtOAc). Оранжевое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, д, $J = 6.2$, СНСН₃); 1.35–1.75 (10H, м, Н циклогексил); 2.00 (3H, с, CH=CH–COСН₃); 2.65 (3H, с, NCH₃); 2.80 (2H, с, CH₂Ar); 3.17 (3H, с, OCH₃); 3.72 (3H, с, 5-OCH₃); 3.79 (3H, с, 4-OCH₃); 4.23 (1H, м, СНMe); 5.11 (1H, д, $J = 12.5$, CH=CH–СОMe); 6.25 (1H, с, Н-6); 6.86 (1H, с, Н-3); 7.62 (1H, д, $J = 12.5$, СН=CH–СОMe). Масс-спектр, m/z : 390 [M+H]⁺. Найдено, %: С 70.74; Н 9.15; N 3.69. C₂₃H₃₅NO₄. Вычислено, %: С 70.92; Н 9.06; N 3.60.

Диметиловый эфир (2E)-2-[(1-{4,5-диметокси-2-[(1-метоксициклогексил)-метил]фенил}этил)(метил)амино]бут-2-ендиоевой кислоты (8). Выход 30%, R_f 0.4 (Sorbfil, EtOAc). Оранжевое масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1737, 1655 (CO₂Me). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, д, $J = 6.2$, СНСН₃); 1.45–1.85 (10H, м, Н циклогексил); 2.60 (3H, с, NCH₃); 2.68 (2H, с, CH₂Ar); 3.20 (3H, с, OCH₃); 3.56 (3H, с, 2-CO₂CH₃); 3.75 (3H, с, 5-OCH₃); 3.79 (3H, с, 3-CO₂CH₃); 3.82 (3H, с, 4-OCH₃); 4.26 (1H, д, $J = 6.2$, СНMe); 4.56 (1H, уш. с, =СН–CO₂Me); 6.25 (1H, с, Н-6); 6.86 (1H, с, Н-3). Масс-спектр, m/z : 464 [M+H]⁺. Найдено, %: С 64.79; Н 8.03; N 3.02. C₂₅H₃₇NO₇. Вычислено, %: С 64.77; Н 8.05; N 3.02.

(3E)-4-(6',7'-Диметокси-1'-метил-1',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин]-2'-ил)бут-3-ен-2-он (9). Выход 36%, R_f 0.6 (Sorbfil, EtOAc). Жёлтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.25–1.70 (10H, м, Н циклогексил), 1.45 (3H, д, $J = 6.9$, 1-СН₃); 2.10 (3H, с, СОСН₃); 2.74 (1H, д, $J = 15.1$) и 3.08 (1H, д, $J = 15.1$, 4-СН₂); 3.84 (3H, с, 6-OCH₃); 3.85 (3H, с, 7-OCH₃); 4.59 (1H, к, $J = 6.9$, Н-1); 5.26 (1H, д, $J = 12.4$, CH=CH–СОMe); 6.64 (1H, с, Н-8); 6.65 (1H, с, Н-5); 8.01 (1H, д, $J = 12.4$, СН=CH–СОMe). Масс-спектр, m/z : 344 [M+H]⁺. Найдено, %: С 73.45; Н 8.49; N 4.07. C₂₁H₂₉NO₃. Вычислено, %: С 73.44; Н 8.51; N 4.08.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. G. Voskressensky, L. N. Kulikova, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **96**, 81 (2008).
2. Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, А. В. Листратова, Е. А. Сорокина, С. В. Толкунов, А. В. Варламов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1003 (2007).
3. Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, Т. А. Воробьева, А. И. Чернышев, А. В. Варламов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2513 (2005).
4. L. G. Voskressensky, A. V. Listratova, T. N. Borisova, G. G. Alexandrov, A. V. Varlamov, *Eur. J. Org. Chem.*, 6106 (2007).
5. В. А. Глушков, Ю. С. Рожкова, М. И. Вахрин, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, 1198 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 1022 (2005).]

Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия
e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

Поступило 31.08.2011

^a Институт технической химии УрО РАН,
ул. Академика Королева, 3, Пермь 614013, Россия
e-mail: rjs@mail.ru