

А. С. Фисюк, М. А. Воронцова

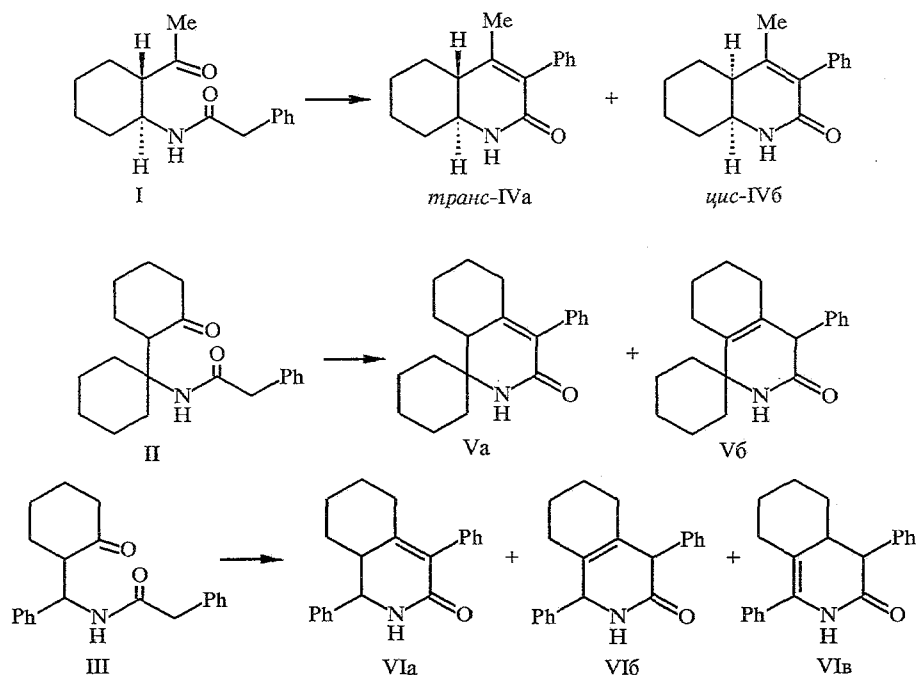
**N-3-ОКСОАЛКИЛАМИДЫ И -ТИОАМИДЫ  
В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

**4\*. СИНТЕЗ ГИДРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА  
И ИЗОХИНОЛИНА НА ОСНОВЕ N-3-ОКСОАЛКИЛАМИДОВ**

Циклизацией N-3-оксоалкиламидов под действием оснований получены гидрированные производные хинолина и изохинолина.

N-(3-Оксоалкил)замещенные арилацетамиды под действием оснований с высокими выходами циклизуются в 3-арил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны, дегидрирование которых приводит к 3-арилпиридонам-2 [2, 3]. Возможность синтеза 3-арил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов, аннелированных с карбоциклами, изучена не была. С этой целью были получены аналоги N-3-оксоалкиламидов, включающие циклогексановые фрагменты: соединения I — ацилированием соответствующего аминокетона, II и III — реакцией 1,3-хлоркетонов с нитрилами в присутствии SnCl<sub>4</sub> по методикам [2, 4].

Проведенные исследования показали, что в 10% растворе КОН в этиловом спирте при температуре кипения *транс*-N-(2-ацетилциклогексил)фенилацетамид (I) циклизуется в равновесную смесь *цис*- и *транс*-изомеров 4a,5,6,7,8,8a-гексагидрохинолин-2(1H)-она (IVa,б), а соединения II и III — в смесь гидрированных производных изохинолин-3(2H)-она Va,б и VIa—в, отличающихся расположением двойной связи в гетероцикле.

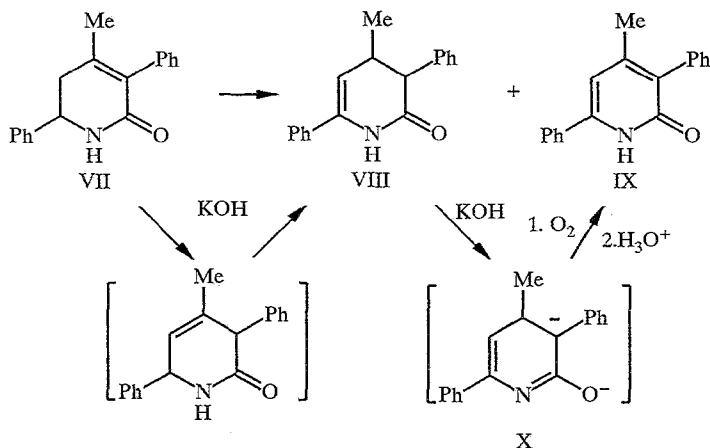


\* Сообщение 3 см. [1].

Известно, что для  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбоксилат-ионов, эфиров и кетонов равновесие между обеими ненасыщенными формами существенно зависит от положения и природы заместителей в пропиленовом фрагменте [5, 6]. О возможности изомеризации 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов в 3,6-дигидропиридин-2(1H)-оны сообщалось также в работе [7]. Экзоциклическое расположение двойной связи по отношению к карбоциклу в соединениях Va и VIa, очевидно, приводит к напряжению бициклической системы, в результате чего структуры становятся менее стабильными по сравнению с алкилзамещенными 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онами [2], что способствует смещению равновесия в сторону  $\beta,\gamma$ -ненасыщенных циклических лактонов V, VIb. Наличие подвижного атома водорода в положении 6 гетероцикла делает возможной изомеризацию соединения VIb в VIv.

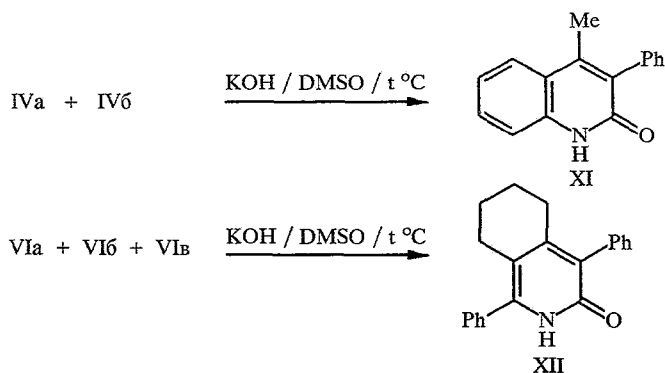
С целью изучения возможности изомеризации 3-арил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов [2, 3] под действием оснований 4-метил-3,6-дифенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он (VII) был подвергнут нагреванию в 0,7% растворе KOH в DMSO. Через 2 ч из реакционной смеси были выделены 4-метил-3,6-дифенил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-он (VIII) и 4-метил-3,6-дифенилпиридин-2(1H)-он с выходами 29 и 24% соответственно.

Окисление 3,4-дигидропиридин-2(1H)-она VII в пиридон IX происходит под действием кислорода воздуха и, возможно, включает стадию образования дианиона X, как сообщалось в работе [8].



В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений IV—VI (табл. 3) наиболее характерны сигналы ядер углерода двойной связи, сопряженной с амидной группой (155,0...150,5 и 140,9...135,8 м. д.), сигналы ядер  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода в положении 4 и 5 (141,2...139,1, 139,6 м. д.), 5 и 6 (138,2 и 135,8 м. д.) гетероцикла.

Дегидрирование смеси изомеров IVa,б и VIa—в в DMSO в присутствии KOH приводит в первом случае к образованию хинолин-2(1H)-она XI с выходом 56%, а во втором — 1,4-дифенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2H)-она (XII) с выходом 35%.



Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т <sub>пл.</sub> , °С	ИК спектр, $\nu$ , см <sup>-1</sup>			Время реакции, ч	Выход, %
		С	Н		NH	CO	CONH		
I	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	<u>74,07</u> 74,10	<u>7,94</u> 8,16	136...137* <sup>3</sup>	3410	1710	1680	—* <sup>7</sup>	40
II	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	<u>76,75</u> 76,65	<u>8,84</u> 8,68	118...119* <sup>4</sup>	3420	1710	1670	—* <sup>7</sup>	23
III*	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	<u>78,77</u> 78,47	<u>7,03</u> 7,21	152...153* <sup>4</sup>	3420	1710	1680	—* <sup>7</sup>	20
IV*	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO	<u>79,86</u> 79,63	<u>7,99</u> 7,94	159...160* <sup>5</sup>	3400	—	1655	1	84
Va,б	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO	<u>81,66</u> 81,31	<u>8,48</u> 8,53	207...208* <sup>6</sup>	3395	—	1660	0,75	91
VIa—в	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO	<u>83,51</u> 83,13	<u>7,14</u> 6,98	123...125* <sup>4</sup>	3385	—	1670	2	87
VIII	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO	<u>82,13</u> 82,10	<u>6,52</u> 6,51	175...177* <sup>6</sup>	3400	—	1690	2	29
XI	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO	<u>81,60</u> 81,68	<u>5,63</u> 5,57	255...256* <sup>4</sup>	3385	—	1655	2	36
XII	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> NO	<u>83,59</u> 83,69	<u>6,35</u> 6,35	212...213* <sup>6</sup>	3380	—	1645	2	57

\* Смесь эритро- и трео-изомеров.

\*<sup>2</sup> Смесь цис- и транс-изомеров.

\*<sup>3</sup> Из гептана.

\*<sup>4</sup> Бензол—гексан.

\*<sup>5</sup> Гексан.

\*<sup>6</sup> Этанол.

\*<sup>7</sup> См. работы [2, 4].

Таким образом, показана возможность получения на основе N-3-оксоалкиламидов гидрированных производных хинолина и изохинолина в последующим превращением их в хинолин-2(1H)-оны и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2H)-оны, а также возможность превращения 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов в изомерные им 3,4-дигидропиридин-2(1H)-оны. Имея в виду широкие возможности различных методов получения исходных N-3-оксоалкиламидов [4, 9—17], простоту проведения эксперимента, можно сделать вывод, что предлагаемый подход к синтезу гидрированных производных хинолина и изохинолина представляет препаративный интерес.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord IR-75 в растворах CHCl<sub>3</sub>, спектры ПМР — на приборах Bruker-AC 200 P, AM-360 и Tesla BS-587 (80 МГц) в CDCl<sub>3</sub>. Внутренний стандарт ГМДС. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C получены на спектрометре Bruker AM-360 (90,5 МГц) и Tesla BS-587 (20 МГц) при комнатной температуре в режиме импульсного накопления с последующим Фурье-преобразованием при полной развязке от протонов. Внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами иода и УФ светом.

N-(2-Ацетилциклогексил)фенилацетамид (I), N-[1-(2-оксоциклогексил)циклогексил]фенилацетамид (II), N-[фенил(2-оксоциклогексил)метил]фенилацетамид (III) (смесь эритро- и трео-изомеров) получают по методике [2, 4].

4-Метил-4а,5,6,7,8,8а-гексагидрохинолин-2(1H)-он (IV) (смесь цис- и транс-изомеров); 4'-фенил-1',5',6',7',8',8'а-гексагидро(спироциклогексан-1,1'-изохинолин)-3'(2'H)-он (Va) и 1',4',5',6',7',8'-гексагидро(спироциклогексан-1,1'-изохинолин)-3'(2'H)-он (Vб) (смесь изомеров);

1,4-дифенил-1,5,6,7,8,8а-гексагидроизохиолин-3(2H)-он (VIa), 1,4-дифенил-1,4,5,6,7,8а-гексагидроизохиолин-3(2H)-он (VIб), 1,4-дифенил-4,4а,5,6,7,8а-гексагидроизохиолин-3(2H)-он (VIв) (смесь изомеров); 4-метил-3,6-дифенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-он (VII) получали по методике [2].

4-Метил-3,6-дифенил-3,4-дигидро-2(1H)-он (VIII) и 4-метил-3,6-дифенилпиридон-2 (IX). Раствор 0,368 г (1,39 ммоль) соединения VII и 0,1 г КОН в 15 мл ДМСО нагревают 2 ч. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды и отфильтровывают осадок. Фильтрат экстрагируют хлороформом (3 × 30 мл), к экстракту добавляют 10 мл гексана и промывают водой, растворитель отгоняют, а остаток объединяют с осадком. Смесь соединений VIII и IX очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ—этилацетат, 95 : 5). Получают 0,106 г (29%) соединения VII и 0,089 (24%) соединения IX,  $T_{пл}$  225 °С. ИК спектр соединения IX идентичен образцу, полученному ранее [2]. Смесь образцов не дает депрессии температуры плавления.

Т а б л и ц а 2

ЯМР спектры синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги ( $\delta$ , м. д.) и КССВ, Гц
I	7,35...7,19 (5H, м, Ph); 5,28 (1H, уш. д, $^3J_{\text{HNN}} = 8,8$ , NH); 4,00 (1H, м, $^3J_{\text{ac}} = 4,0$ , $^3J_{\text{aa}} = ^3J_{\text{ac}} = 11,0$ , $^3J_{\text{HNN}} = 8,8$ , CHNH); 3,50 (2H, с, CH <sub>2</sub> Ph); 2,23 (1H, м, $^3J_{\text{ac}} = 4,0$ , $^3J_{\text{aa}} = ^3J_{\text{ac}} = 11,0$ , CHCO); 2,07 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1,97...1,08 (8H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> )
II	7,24 (5H, м, Ph); 5,39 (1H, уш. с, NH); 3,42 (2H, с, CH <sub>2</sub> Ph); 3,22 (1H, д. д, $^3J_{\text{aa}} = 15,0$ , $^3J_{\text{ac}} = 6,0$ , CHCO); 2,10...1,20 (18H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , (-CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )
III*	7,38...7,14 (10H, м, 2Ph); 6,82 и 6,86 (1H, уш. с, NH); 5,19 и 5,16 (1H, д, $^3J_{\text{NCH,Ha}} = 12,3$ и д, $^3J_{\text{NCH,Ha}} = 10,2$ , CHN); 3,54 и 3,58 (2H, с, CH <sub>2</sub> Ph); 2,86 и 2,94 (1H, м, $^3J_{\text{NCH,Ha}} = ^3J_{\text{aa}} = 12,3$ , $^3J_{\text{ac}} = 6,0$ и м, $^3J_{\text{NCH,Ha}} = ^3J_{\text{aa}} = 10,2$ , $^3J_{\text{ac}} = 4,7$ , CHCO); 2,33...1,43 (8H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> )
IVa* <sup>2</sup>	7,33...7,07 (5H, м, Ph); 5,88 (1H, уш. с, NH); 3,18 (1H, м, $^3J_{\text{aa}} = ^3J_{\text{ac}} = 11,0$ , $^3J_{\text{ac}} = 4,0$ , 8а-Н); 2,20 (1H, м, $^3J_{\text{aa}} = ^3J_{\text{ac}} = 11,0$ , $^3J_{\text{ac}} = 4,0$ , 4а-Н); 1,67 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,06...1,15 (8H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> )
IVб* <sup>2</sup>	7,33...7,07 (5H, м, Ph); 5,58 (1H, уш. с, NH); 3,78 (1H, м, 8а-Н); 2,02 (1H, м, 4а-Н); 1,63 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,06...1,15 (8H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> )
Va* <sup>3</sup>	7,37...7,18 (5H, м, Ph); 6,57 (1H, уш. с, NH); 2,45 (1H, д. д, $^3J_{\text{aa}} = 12,0$ , $^3J_{\text{ac}} = 4,0$ , 8а-Н); 2,30...1,27 (18H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , (-CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )
Vб* <sup>3</sup>	7,37...7,18 (5H, м, Ph); 6,50 (1H, уш. с, NH); 3,98 (1H, с, CHPh); 2,30...1,27 (18H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , (-CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> )
VIa* <sup>4</sup>	7,40...7,19 (10H, м, 1-Ph, 4-Ph); 6,18 (1H, с, NH); 4,85 (1H, уш. с, 1-Н); 2,54 (1H, м, 8а-Н); 1,86...1,25 (8H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> )
VIб* <sup>4</sup>	7,40...7,19 (10H, м, 1-Ph, 4-Ph); 5,98 (1H, с, NH); 4,98 (1H, уш. с, 1-Н); 3,96 (1H, м, 4-Н); 1,86...1,25 (8H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> )
VIв* <sup>4</sup>	7,40...7,19 (10H, м, 2Ph); 5,57 (1H, с, NH); 4,34 (1H, д, $^3J_{\text{aa}} = 11,1$ , 4-Н); 2,58 (1H, м, 4а-Н); 1,86...1,25 (8H, м, (-CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> )
VIII	7,50...7,34 (10H, м, 2Ph); 5,42 (1H, д. д, $^3J_{4,5} = 3,8$ , $^4J_{\text{HNN}} = 1,8$ , 5-Н); 3,45 (1H, д, $^3J_{3,4} = 9,8$ , 3-Н); 2,94 (1H, м, $^3J_{4,5} = 3,8$ , $^3J_{\text{H,CH}_3} = 7,0$ , $^3J_{3,4} = 9,8$ , 4-Н); 1,12 (3H, д, $^3J_{\text{H,CH}_3} = 7,0$ , 4-CH <sub>3</sub> )
XI	11,13 (1H, с, NH); 7,77 (1H, д. д, $^3J_{8,9} = 8,6$ , $^4J_{8,10} = 1,7$ , 8-Н); 7,55...7,22 (8H, м, 5-Н, 6-Н, 7-Н, Ph); 2,38 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> )
XII	10,76 (1H, уш. с, NH); 7,45...7,31 (10H, м, 2Ph); 2,55...2,52 (4H, м, 2(5-Н, 8-Н)); 1,69...1,64 (4H, м, 2(6-Н, 7-Н))

\* Смесь эритро- и трео-изомеров; соотношение интегральных интенсивностей сигналов 1 : 2,7; приведены химические сдвиги и КССВ для минорного и преобладающего изомеров соответственно.

\*<sup>2</sup> Соотношение интегральных интенсивностей в смеси IVa : IVб 1 : 4.

\*<sup>3</sup> Соотношение интегральных интенсивностей сигналов в смеси Va : Vб 2,5 : 1.

\*<sup>4</sup> Соотношение интегральных интенсивностей сигналов в смеси VIa : VIб : VIв 1 : 2 : 1,25.

Данные спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  синтезированных соединений ( $\delta$ , м. д., CDC1<sub>3</sub>)

Соединение	CONH	C=C (C=O)	Ph	Другие сигналы
I	169,9	(210,3)	134,2, 128,9, 128,9, 128,5, 128,5, 126,8	57,4, 49,2, 43,4, 32,0, 28,2, 26,5, 24,3, 24,2
II	169,8	(211,8)	135,2, 129,0, 129,0, 128,5, 128,5, 126,8	57,2, 55,3, 44,9, 43,5, 30,8, 30,1, 29,0, 28,0, 25,4, 25,2, 21,1, 21,1
III	170,2	(212,4)	140,7, 134,7, 129,0, 129,0, 128,6, 128,6, 128,0, 128,0, 127,2, 127,0, 126,4, 126,4	55,4, 53,3, 43,7, 42,1, 32,1, 27,9, 24,0
IVa	166,8	152,0, 136,1	129,9, 127,4, 127,4, 127,4, 127,4, 126,5	55,0, 48,6, 44,2, 42,3, 31,8, 29,5, 27,1, 25,7, 25,3, 24,4,
IVb	166,1	150,1, 135,7	129,9, 127,4, 127,4, 127,4, 127,4, 126,5	23,8, 19,7, 19,5, 17,0
Va	165,9	155,3, 136,1	130,6, 128,3, 128,3, 128,3, 128,3, 127,4	58,6, 53,7, 53,0, 49,2, 38,3, 37,2, 35,6, 34,4, 34,2, 30,3,
Vb	170,5	138,9, 133,2	130,6, 128,9, 128,9, 128,9, 128,9, 127,4	29,6, 29,0, 26,8, 25,9, 25,3, 25,3, 23,7, 23,0, 22,4, 22,0, 21,8, 21,6
VIa	166,6	151,9; 135,7		62,6, 62,4, 61,7, 52,4, 51,5, 44,1, 31,3, 31,2, 28,0, 27,9,
VIb	170,2	140,9, 138,9	130,2...126,7	26,7, 26,7, 26,0, 24,6, 22,5, 22,4, 22,3, 22,2
VIв	170,2	141,2, 139,6		

4-Метил-3-фенилхинолин-2(1H)-он (XI) и 1,4-дифенил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2H)-он (XII) получают аналогично соединениям VIII и IX. Элюент хлороформ—этилацетат, 2:1.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 97-03-33119а).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фисюк А. С., Воронцова М. А. // ХГС. — 1998. — № 1. — С. 73
2. Fysiuk A. S., Vorontsova M. A., Sagitullin R. S. // Mendeleev Commun. — 1993. — N 6. — С. 249.
3. Фисюк А. С., Воронцова М. А., Иванов С. А. // ХГС. — 1994. — № 6. — С. 812.
4. Schmidt R. R. // Chem. Ber. — 1965. — Bd 98. — S. 334.
5. Lewis K. G., Williams G. J. // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 4573.
6. Ингольд К. // Теоретические основы органической химии. — М.: Мир, 1973. — С. 680.
7. Fujii T., Kogen H., Yoshifuji S., Iga K. // Chem. Pharm. Bull. — 1979. — Vol. 27. — P. 1847.
8. Jain R., Roschangar F., Ciufolini M. A. // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 3307.
9. Gridnev I. D., Shastin A. V., Balenkova E. B. // Tetrahedron. — 1991. — Vol. 47. — P. 5577.
10. Lora-Tamayo M., Madroñero R., Muñoz G.G., Leipprand H. // Chem. Ber. — 1964. — Bd 97. — S. 2234.
11. Reddy M. M., Bahatia B., Icbal J. // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 4877.
12. Ghera E., Maurya R., Hassner A. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 4741.
13. Ikeda K., Terao Y., Sekiya M. // Chem. Pharm. Bull. — 1981. — Vol. 29. — P. 1156.
14. Schmidt R. // Angew. Chem. — 1965. — Bd 77. — S. 218.
15. Синица А. Д., Драч Б. С., Кисленко А. А. // ЖОрХ. — 1973. — Т. 9. — С. 685.
16. Katritzky A. R., Lan X., Fan W.-Q. // Synthesis. — 1994. — N 5. — P. 445.
17. Smith M. E., Adkins H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1938. — Vol. 60. — P. 407.