

Ю. А. Куликова, О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский\*, М. И. Вахрин

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(3-КУМАРИНИЛ)-  
ПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНА РЕАКЦИЕЙ ЧИЧИБАБИНА

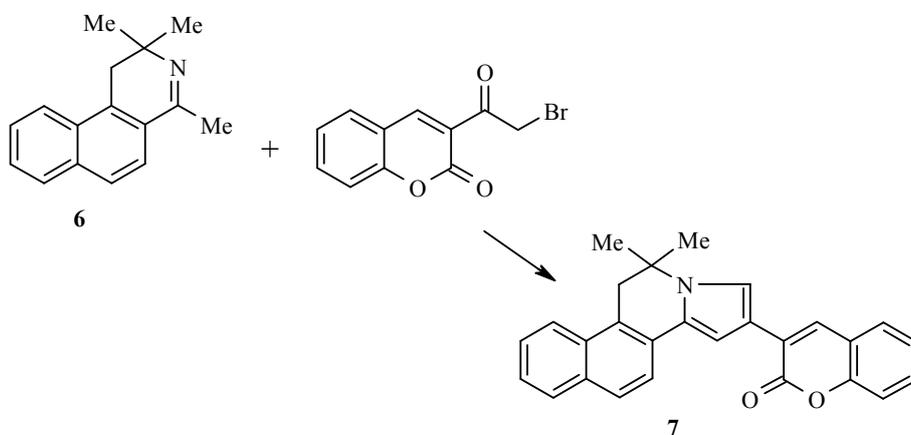
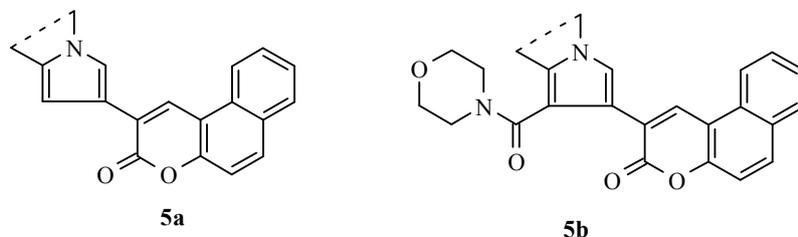
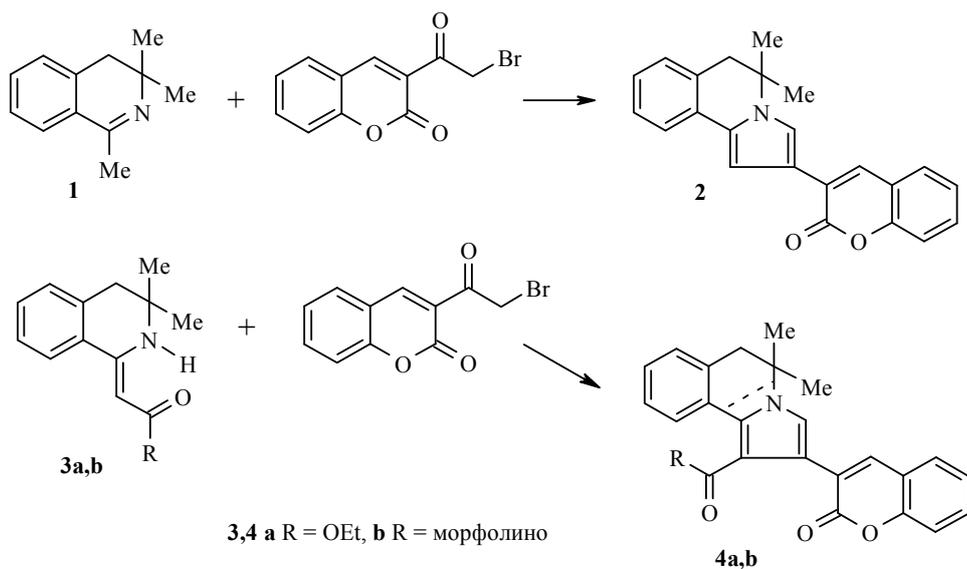
Реакцией Чичибабина енаминов ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с 3-бромацетилкумарином синтезированы 2-(3-кумаринил)-5,5-диметил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины. Аналогично получены производные бензо[*f*]изохинолина и бензо[*f*]кумарина.

**Ключевые слова:** бензо[*f*]изохинолин, бензо[*f*]кумарин, 3-бромацетилкумарин, енамины ряда 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 2-(3-кумаринил)-5,5-диметил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины, реакция Чичибабина.

Классическим методом построения системы пирроло[2,1-*a*]изохинолина является реакция Чичибабина, которая заключается во взаимодействии 1-метилизохинолина с  $\alpha$ -галогенкетонами [1, 2]. Известно успешное использование в этой реакции не только гетероароматических пиридинов и их бензоаналогов, но и производных циклических енаминов [2, 3]. В качестве  $\alpha$ -галогенкетонов здесь заслуживают внимания 3-бромацетилкумарины, так как в этом случае предполагается образование системы, состоящей из двух самостоятельных гетероциклических фрагментов – пирроло[2,1-*a*]изохинолина и кумарина. Структуры такого рода в литературе практически неизвестны. Целью данной работы является исследование возможностей аннелирования пиррольного цикла в зависимости от строения исходных реагентов.

Исследования показали, что реакция изохинолина **1** с 3-бромацетилкумарином легко протекает при кипячении в 2-пропаноле в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , при этом образуется соединение **2**. При использовании в качестве исходных енаминов соединений **3a,b** продуктами реакции являются вещества **4a,b**. Соответствующее бромацетильное производное бензо[*f*]кумарина при взаимодействии с енамином **1** даёт соединение **5a**, с енаминоамидом **3b** – амид **5b**. Производное бензо[*f*]изохинолина **6** в реакции с 3-бромацетилкумарином образует тетрациклическую систему **7**. Полученные производные кумарина **2, 4, 5, 7** (табл. 1) представляют собой жёлтые кристаллические вещества.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений (табл. 2), в отличие от спектров исходных енаминов, присутствуют синглеты пиррольного цикла (6.29–7.12 м. д.), положение которых зависит от заместителя в положении 1 системы пирроло[2,1-*a*]изохинолина. Во всех спектрах присутствуют синглеты группы  $\text{HC}=\text{C}$  кумаринового цикла (7.80–8.56 м. д.) [4].



В спектрах веществ, содержащих в положении 1 сложноэфирную или амидную группу, наблюдается диастереотопное расщепление сигналов протонов, что связано с возрастанием асимметрии молекулы и возможностью *s-цис-транс*-изомерии диеновой системы 2-(3-кумаринил)пиррола. Так, в случае сложного эфира **4a** сигнал протонов группы CH<sub>2</sub> изохинолинового цикла проявляется в виде мультиплета АВ-системы (2.87), группа HC= кумаринового цикла в спектре этого соединения образует два синглета при 8.21 и 8.29 м. д. В случае амида **5b** также наблюдается АВ-расщепление для группы 6-CH<sub>2</sub> (2.95) и двух метильных групп (два

Т а б л и ц а 1

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>2</b>	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	<u>80.8</u>	<u>5.5</u>	<u>4.2</u>	140–142	73
		80.9	5.6	4.1		
<b>4a</b>	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	<u>75.4</u>	<u>5.5</u>	<u>3.5</u>	136–138	68
		75.5	5.6	3.4		
<b>4b</b>	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>73.9</u>	<u>5.7</u>	<u>6.1</u>	250 (разл.)	70
		74.0	5.8	6.2		
<b>5a</b>	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	<u>82.7</u>	<u>5.2</u>	<u>3.6</u>	228–230	71
		82.8	5.4	3.6		
<b>5b</b>	C <sub>32</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>76.1</u>	<u>5.5</u>	<u>5.7</u>	255 (разл.)	75
		76.2	5.6	5.6		
<b>7</b>	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	<u>82.6</u>	<u>5.3</u>	<u>3.7</u>	190–192	81
		82.8	5.4	3.6		

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)				
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , (с)	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , (2H)	HC= кума- рина, (1H, с)	Ароматические протоны	Другие протоны
<b>2</b>	1.48 (6H)	2.90 (с)	7.80	7.09 и 7.12 (2H пиррола, с); 7.16–7.75 (8H, м)	–
<b>4a</b>	1.42 (6H)	2.87 (м, J = 13.0, CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> )	8.21, 8.29	6.62 (1H пиррола, с); 7.09–7.48 (8H, м)	1.31 (3H, т, J = 7.5, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 4.27 (2H, к, J = 7.5, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )
<b>4b</b>	1.45 (6H)	2.90 (уш. с)	7.65	6.72 (1H пиррола, с); 7.10–7.50 (8H, м)	3.25–3.98 (8H, м, N(CH) <sub>2</sub> O)
<b>5a</b>	1.50 (6H)	2.92 (с)	8.51	7.00 и 7.10 (2H пиррола, с); 7.15–8.31 (10H, м)	–
<b>5b</b>	1.36 (3H); 1.58 (3H)	2.95 (м, J = 13.0, CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> )	8.56	6.29 (1H пиррола, с); 7.17–8.23 (10H, м)	3.48–3.84 (8H, м, N(CH) <sub>2</sub> O)
<b>7</b>	1.55 (6H)	3.27 (с)	8.05	6.94 и 7.05 (2H пиррола, с); 7.15–7.86 (10H, м)	–

## Масс-спектры полученных соединений

Соединение	$m/z$ ( $I_{\text{отн}}$ , %)
<b>2</b>	341 [M] <sup>+</sup> (55), 326 [M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (30), 311 [M-2CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (5)
<b>4a</b>	413 [M] <sup>+</sup> (30), 340 [M-CO <sub>2</sub> Et] <sup>+</sup> (100), 325 [M-CO <sub>2</sub> Et-Me] <sup>+</sup> (63)
<b>4b</b>	454 [M] <sup>+</sup> (19), 368 [M-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O] <sup>+</sup> (100), 340 [M-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-CO] <sup>+</sup> (82)
<b>5a</b>	391 [M] <sup>+</sup> (100), 376 [M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (33), 361 [M-2CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (5), 195 [C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> (бензо[ <i>f</i> ]кумарин)] (10)
<b>5b</b>	504 [M] <sup>+</sup> (4), 418 [M-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O] <sup>+</sup> (30), 390 [M-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-CO] <sup>+</sup> (18), 195 [C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> (бензо[ <i>f</i> ]кумарин)] (10)
<b>7</b>	391 [M] <sup>+</sup> (100), 376 [M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (48), 361 [M-2CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> (14)

синглета при 1.36 и 1.58 м. д.). В спектре амида **4b** сигнал протонов группы CH<sub>2</sub> сильно уширен, что также отражает магнитную асимметрию молекулы.

ИК спектры производных кумарина содержат характеристические полосы поглощения лактонного карбонила кумаринового цикла в области 1710–1720, а также двойной связи (1620 см<sup>-1</sup>). Сложноэфирный карбонил в спектре соединения **4a** поглощает в области 1700, амидный карбонил в спектрах морфолидов **4b**, **5b** проявляется в области 1630–1640 см<sup>-1</sup>.

Масс-спектры синтезированных соединений (табл. 3) содержат пики молекулярных ионов, интенсивность которых колеблется в пределах 4–100% в зависимости от структуры. Большая интенсивность названного пика (55–100%) характерна для веществ **2**, **5a**, **7**, не имеющих в своей структуре сложноэфирной или амидной групп, отщепляющихся под действием электронного удара (эфир **4a**, амиды **4b**, **5b**). В масс-спектрах производных бензо[*f*]кумарина **5a,b** наблюдается пик интенсивностью 10%, соответствующий отрыву бензо[*f*]кумаринового фрагмента C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub> ( $m/z$  195).

При попытке щелочного гидролиза лактонного цикла кумарина при кипячении в 30% водно-спиртовом (1:3 по объёму) растворе NaOH окраска переходит из жёлтой в розовую и наблюдается небольшое растворение вещества. При подкислении раствором HCl жёлтая окраска возвращается.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на приборе Bruker-300 (300 МГц) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT Incos 50 (70 эВ, ЭУ). Чистота полученных веществ проверялась методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ и параамида.

Синтез исходных енаминов **1**, **3**, **6** описан в работах [5–7], 3-бромацетилкумаринов – в работах [8, 9].

**2-(3-Кумаринил)-5,5-диметил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (2)**, **1-(*R*-карбонил)-2-(3-кумаринил)-5,5-диметил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины **4a,b****, **2-(3-бензо[*f*]кумаринил)-5,5-диметил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (5a)**, **1-(морфолин-4-илкарбонил)-2-(3-бензо[*f*]кумаринил)-5,5-диметил-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (5b)** и **2-(3-кумаринил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин (7)** (общая методика). Смесь 10 ммоль соответствующего енамина в 30 мл 2-пропанола кипятят 1 ч (контроль ТСХ) с 3.01 г (12 ммоль) 3-бромацетилкумарина или 3.61 г (12 ммоль) 3-бромацетилбензо[*f*]кумарина в присутствии 1.5 г Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из 2-пропанола.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, с. 474.
2. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 291 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 243 (1997)].
3. Н. Н. Польшалова, А. Г. Михайловский, Е. В. Вихарева, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1068 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 900 (2007)].
4. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Афвольтер, *Определение строения органических соединений*, Мир, Москва, 2006, с. 201.
5. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина, М. И. Вахрин, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1560 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 1242 (1983)].
6. Б. Б. Александров, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, 854 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 677 (1991)].
7. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1239 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 1038 (1989)].
8. С. F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2993 (1950).
9. С. Moustapha, N. A. Abdel-Riheem, A. O. Abdelhamid, *Synth. Commun.*, **35**, 249 (2005).

Пермская государственная  
фармацевтическая академия,  
ул. Полевая, 2, Пермь 614990, Россия  
e-mail: perm@pfa.ru

Поступило 29.08.2010