

В. М. Кисель, М. О. Платонов, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко

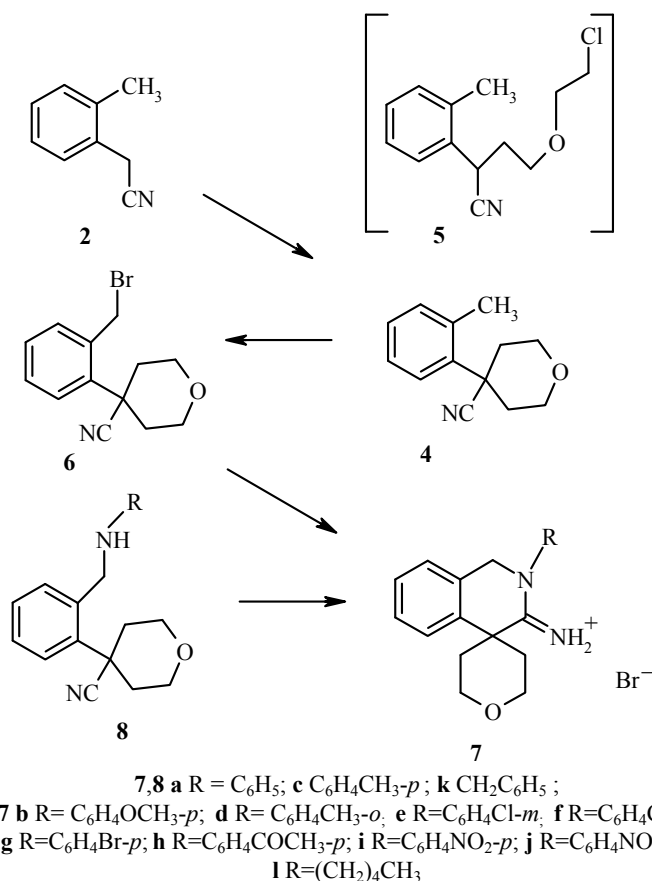
СИНТЕЗ СПИРО[ИЗОХИНОЛИН-4,4'-ПИРАН]-3-ИМИНОВ

Разработан метод синтеза 4-[2-(бромметил)фенил]тетрагидро-2*H*-4-пиранкарбонитрила и изучено его взаимодействие с первичными аминами, которое в зависимости от условий приводит к 4-[2-(*R*-аминометил)фенил]тетрагидро-2*H*-4-пиранкарбонитрилам или гидробромидам 2-*R*-арил-2,3,2',3',5',6'-гексагидро-спиро[изохинолин-4(1*H*),4'-пиран]-3-иминов.

Ключевые слова: гетероциклические спираны, спироциклические изохино-лины, спиро[изохинолинпираны].

Спиро[изохинолин-4,4'-пираны] представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества, на что указывает обнаружение практически полезных свойств у ряда производных этой гетероциклической системы [1–4]. Вместе с тем число методов синтеза соединений этого ряда ограничено [3, 5, 6]. В этой связи очевидна актуальность введения в синтетическую практику интермедиатов, открывающих путь к новым членам ряда спиро[изохинолин-4,4'-пирана]. Нами было показано [7–10], что 2-(бромметил)фенилацетонитрил (**1**) является перспективным интермедиатом в синтезе новых функциональных производных ряда гетероциклических систем, в том числе таких, сведения о которых в литературе отсутствовали. В основу представляемой работы заложена идея модификации структуры бромнитрила **1** путем включения метиленовой группы цианометильного фрагмента в полиметиленовую цепь гидрированного пиранового цикла. Синтетическое решение проблемы получения такого интермедиата предполагает циклоалкилирование *o*-метилфенилацетонитрила (**2**) 2,2'-β,β'-дихлордиэтиловым эфиром (**3**) с последующим бромированием полученного в результате циклоалкилирования 4-(2-метилфенил)-тетрагидро-2*H*-4-пиранкарбонитрила (**4**) по метильной группе. Анализ литературных данных показал, что эти превращения не описаны. По данным монографии [11], циклоалкилирование фенилацетонитрилов α,ω-дигалогенидами наиболее часто проводят в условиях МФК с использованием в качестве основания концентрированных растворов щелочей либо сильных оснований типа гидрида натрия, амида натрия, диизопропиламида лития в апротонных растворителях. Поскольку первый из указанных методов привлекает доступностью основания и простотой исполнения, то в первую очередь была изучена возможность синтеза тетрагидропирана **4** именно в этих условиях. Однако все предпринятые нами попытки оказались безуспешными. Так, при использовании в качестве МФК тетрабутил- и тетраэтиламмонийхлоридов, несмотря на довольно жесткие условия (60–70 °С, время проведения реакции до 30 ч), из реакционной смеси путем экстракции и дальнейшего фракционирования были выделены только исходные вещества. В случае триэтилбензиламмонийхлорида и прочих равных условий собранная в

широком температурном интервале (140–175 °С при 0.5 мм рт. ст.) фракция представляла собой смесь желаемого тетрагидропирана **4** и промежуточного продукта алкилирования **5** при мольном соотношении 1 : 4. Аналогично, при использовании дибензо[18]краун-6 получена смесь соединений **4** и **5** (1 : 5), качественный состав которой определен по результатам хромато-масс-спектрометрических исследований. Количественная оценка содержания веществ в смесях проведена на основании данных спектров ЯМР ¹H. Удовлетворительные результаты получены при использовании в качестве основания гидроксида натрия. Реакцию можно проводить в диметилсульфоксиде или, предпочтительнее, в толуоле, но в любом случае выходы пирана **4** не превышают 40%. Дальнейшим бромированием пирана **4** N-бромсукцинимидом в четыреххлористом углероде получен целевой 4-[2-(бромметил)-фенил]тетрагидропиран-2H-4-карбонитрил (**6**) с высоким выходом.



Взаимодействие бромнитрила **1** с алифатическими аминами и ариламинами с электронодонорными заместителями в ароматическом ядре приводит к N-алкил- и N-арилзамещенным 2-(аминометил)-фенилацетонитрилам [7], поэтому следовало ожидать, что продукты такого типа будут образовываться и в случае бромнитрила **6**. Однако

Константы и спектральные характеристики спиро[изохинолин-4,4'-пиран]-3-иминов

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °С	Найдено, %		ИК спектры, см ⁻¹				Спектры ЯМР Н ¹ , λ, м. д.*				
			N	Hal	N ¹ -H	C=N	прочие полосы	O(CH ₂) ₂ , м, 4H	C(CH ₂) ₂ , м, 4H	NCH ₂ с, 2H	N ¹ -H ₂	прочие сигналы	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
7a	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O·HBr	247	<u>7.40</u> <u>7.50</u>	<u>21.25</u> <u>21.40</u>	3025 3380	1630		3.80	2.30	5.11	9.04 8.71		
7b	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·HBr	167,5	<u>7.17</u> <u>6.95</u>	<u>19.96</u> <u>19.81</u>	3120 3400	1655		4.33	2.64	5.10	—	4.02 (3H, с, OCH ₃)	
7c	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O·HBr	239	<u>7.31</u> <u>7.23</u>	<u>20.87</u> <u>20.63</u>	3065 3080	1645		4.34	2.63	5.10	—	2.49 (3H, с, OCH ₃)	
7d	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O·HBr	234	<u>7.31</u> <u>7.23</u>	<u>20.64</u> <u>20.63</u>	3100 3395	1655		4.32	2.62	5.18* 4.97* ²	—	2.40 (3H, с, OCH ₃)	
7e	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O·HBr	169,5	<u>6.94</u> <u>6.87</u>	<u>28.54</u> <u>28.30</u>	3090 3300	1655		3.82	2.29	5.12	9.10 8.88		
7f	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O·HBr	242	<u>6.97</u> <u>6.88</u>	<u>28.52</u> <u>28.30</u>	3080 3360	1670		4.30	2.66	5.29* 4.91* ²	—		

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
7g	$C_{19}H_{19}BrN_2O \cdot HBr$	276	6.25 6.19	35.39 35.34	3060 3380	1640		3.82	2.29	5.10	9.09 8.83		65
7h	$C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HBr$	225	6.80 6.74	19.40 19.24	2980 3215	1665	1675 (C=O)	3.84	2.30	5.14	8.96	2.66 (3H, c, COCH ₃)	65
7i	$C_{19}H_{19}N_3O_3 \cdot HBr$	283	10.22 10.05	19.31 19.10	3075 3340	1655	1350 1520 (NO ₂)	3.82	2.32	5.10	9.12		50
7j	$C_{19}H_{19}N_3O_3 \cdot HBr$	247	10.12 10.05	19.46 19.10	3080 3420	1645	1350 1520 (NO ₂)	3.83	2.23	5.20	9.09		68
7k	$C_{20}H_{22}N_2O \cdot HBr$	262	7.13 7.23	20.90 20.63	3090 3260	1660		3.74	2.22	5.02	9.41 9.04	4.84 (2H, c, CH ₂ Ph)	72
7l	$C_{18}H_{20}N_2O \cdot HBr$	212	7.67 7.63	21.73 21.75	3040 3240	1655		3.73	2.18	4.92	9.12 8.82	0.88 (3H, т, CH ₃), 1.34 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃), 1.59 (2H, м, NCH ₂ CH ₂), 3.95 ³ (2H, м, NCH ₂ CH ₂)	60

* Спектры соединений **7b–f** зарегистрированы в дейтерифторуксусной кислоте, остальных — в ДМСO-d₆, описание мультиплетов ароматических протонов опущено.

² Однопротонные д, КССВ 18 Гц.

³ Частично перекрывается с м 3,73 м.д. протонов O(CH₂)₂.

оказалось, что взаимодействие последнего с ароматическими аминами приводит, независимо от природы заместителя в арильном радикале, к гидробромидам 2-арил-2,3, 2',3',5',6'-гексагидроспиро[изохинолин-4(1H),4'-пиран]-3-иминов **7**, имеющим спектральные характеристики, подобные характеристикам гидробромидов 2-R-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-иминов [7]. Так, в ИК спектрах отсутствует полоса валентных колебаний нитрильной группы, но наблюдаются интенсивные полосы поглощения C=N в области 1645–1650 см⁻¹ и широкие, с несколькими максимумами, полосы поглощения N–H в области 3000–3380 см⁻¹ (см. таблицу). В слабopольной части их спектров ЯМР ¹H, зарегистрированных в ДМСO-d₆, наблюдаются уширенные сигналы солевой иминиевой группы в виде двух однопротонных либо одного двухпротонного синглетов, которые исчезают в присутствии D₂O. Протонам при C(1) отвечает синглет в области 5.05–5.20 м. д. Исключение составляют случаи, когда в *o*-положении 1-арильного радикала имеется заместитель: в спектрах соединений **7d,f** протоны указанной метиленовой группы дают два дублета с геминальной КССВ 18 Гц. Магнитная неэквивалентность в этой паре протонов обусловлена стерической затрудненностью свободного вращения вокруг связи N₍₂₎–C_(Ar) 2-арильного радикала, выведенного из плоскости изохинолинового цикла [10].

Взаимодействие бромнитрила **6** с более основными бензил- и *n*-амилами приводит, по данным ИК спектров и спектров ЯМР ¹H, к смесям гидробромидов соответствующих аминонитрилов **8**, образующихся на первой стадии, и продуктов их циклизации **7**. Нагреванием этих смесей в уксусно-кислом растворе в присутствии бромистоводородной кислоты получены индивидуальные соли изохинолиниминонов **7k,l**. Очевидно, высокоосновные амины в ходе реакции конкурируют за НВг со стерически затрудненными аминами **8**, тем самым подавляя катализируемое кислотами [12] внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп в соединениях **8**. Поэтому следовало ожидать, что при проведении взаимодействия бромнитрила **6** с аминами в присутствии дополнительных оснований реакция будет останавливаться на стадии образования аминонитрилов **8**. На самом деле, если в результате нагревания растворов этих смесей в пропаноле-2, подкисленных НВг, образуются индивидуальные соли **7**, то проведение реакции между бромнитрилом **6** и бензиламином в присутствии дополнительного основания, в качестве которого использован поташ, приводит к индивидуальному 4-[2-(бензиламинометил)фенил]тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрилу **8k**, который при нагревании в присутствии НВг претерпевает циклизацию в соответствующую соль **7k**. На примере взаимодействия бромнитрила **6** с анилином и толуидином показано, что в случае ариламинов остановить реакцию на стадии образования аминонитрилов **8** можно проведением ее в присутствии ацетата натрия. Строение аминонитрилов **8** установлено на основании их ИК спектров, в которых наблюдаются полосы поглощения N–H и C≡N. Кроме того, в спектрах ЯМР ¹H протон вторичной аминогруппы проявляется в виде уширенного триплета с КССВ 5 Гц, а протоны соседней с ней метиленовой группы — дублета с той же константой. В присутствии D₂O сигнал аминогруппы исчезает, а дублет метиленовой группы превращается

в синглет. Аминонитрилы **8** представляют собой весьма стабильные соединения, однако при нагревании их уксусно-кислых растворов в присутствии избытка HBr они легко превращаются в циклические соли **7**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры таблеток соединений в KBr регистрировали на приборе SP3-300 Pye Unicam. Спектры ЯМР ^1H растворов соединений в DMSO-d_6 получены на приборе Bruker WP-100 SY, внутренний стандарт TMS. Соли **7i,h** перекристаллизованы из метанола, **7k** — из смеси уксусная кислота—ацетонитрил, остальные — из пропанола-2. Характеристики соединений приведены в таблице.

4-(2-Метилфенил)тетрагидро-4-пиранкарбонитрил (4). В защищенный от влаги прибор помещают 50 мл безводного толуола и 10 г (0.33 моль) 80 % эмульсии гидрида натрия в вазелиновом масле. При охлаждении льдом и перемешивании к реакционной смеси медленно добавляют по каплям смесь 18.5 мл (0.15 моль) нитрила **2** и 17.6 мл (0.15 моль) β,β' -дихлордиэтилового эфира **3**. Перемешивание продолжают до прекращения выделения водорода (3–4 ч) и еще 1 ч, после чего разлагают избыток гидрида натрия добавлением 10 мл пропанола-2. Затем к смеси добавляют 100 мл воды, толуольный слой отделяют, а водный экстрагируют толуолом. Объединенные толуольные вытяжки высушивают над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток перегоняют в вакууме, отбирая фракцию 150–160 °C (0.5 мм рт. ст.). Перегнанное маслянистое вещество легко затвердевает, превращаясь в бесцветные кристаллы. Выход нитрила **4** 11.8 г (39 %). Т. пл. 80 °C (пропанол-2—гексан, 1 : 3). ИК спектр: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2860, 2930, 2960 cm^{-1} (CH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.9–2.4 (4H, м, 2-, 6-H); 2.65 (3H, с, CH_3); 3.8–4.2 (4H, м, 3-,5-H); 7.26 м. д. (4H, с, H аром.). Найдено, %: C 77.45; H 7.35; N 6.92. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$. Вычислено, %: C 77.58; H 7.51; N 6.96.

4-[2-(Бромметил)фенил]тетрагидропиран-4-карбонитрил (5). К раствору 10.1 г (0.05 моль) соединения **4** в 100 мл CCl_4 добавляют 9.8 г (0.55 моль) N-бромсукцинимид и 100 мг динитрила азодиизомасляной кислоты, смесь кипятят при перемешивании 14 ч, охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток растирают с гексаном, твердое вещество отфильтровывают, промывают гексаном, получают 12.7 г (91 %) бесцветного кристаллического вещества **5** с т. пл. 94 °C (пропанол-2). ИК спектр: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1860, 2930, 2960 cm^{-1} (CH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.9–2.5 (4H, м, 2-, 6-H); 3.85–4.25 (4H, м, 3-,5-H); 4.91 (2H, с, $\text{CH}_2\text{-Br}$); 7.2–7.7 м. д. (4H, с, H аром.). Найдено, %: Br 28.66; N 4.98. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrNO}$. Вычислено, %: Br 28.52; N 5.00.

Гидробромиды 2-арил-2,3,2',3',5',6'-гексагидроспиро[изохинолин-4(1H),4'-пиран]-3-иминов (7a–j). Смесь 0.84 г (3 ммоль) бромнитрила **6** и 3 ммоль ариламина в 10 мл пропанола-2 кипятят 8 ч, охлаждают, выпавшее кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают пропанолом-2. Вещества, полученные по этой методике при проведении реакции между бромнитрилом **6** и бензил- или *n*-амиламином, представляют собой смеси гидробромидов соответствующих аминонитрилов **8** и продуктов их циклизации **7k,l**. Для завершения циклизации полученную смесь растворяют в минимальном количестве уксусной кислоты и кипятят в присутствии 0.5 мл бромистоводородной кислоты 3 ч. Кристаллическое вещество, отфильтрованное из охлажденной реакционной смеси, представляет собой соответствующую индивидуальную соль **7k** или **7l**.

4-[2-(Бензиламинометил)фенил]тетрагидро-4-пиранкарбонитрил (8). Смесь 0.84 г (3 ммоль) бромнитрила **6**, 1.7 г (12 ммоль) свежeproкаленного поташа и 0.33 мл (3 ммоль) бензиламина в 10 мл пропанола-2 кипятят 2 ч, смесь фильтруют горячей, выпавший из охлажденного фильтрата осадок отфильтровывают. Выход нитрила **7** 0.5 г (43 %). Т. пл. 105–106 °C (пропанол-2). ИК спектр: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3320 cm^{-1} (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6): 1.8–2.4 (4H, м, 2-, 6-H); 3.4–4.1 (8H, наложение м. 3-,5-H и двух с CH_2NHCH_2); 7.2–7.8 м. д. (9H, м, H аром.). Найдено, %: C 78.53; H 7.15; N 9.02. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.40; H 7.24; N 9.14.

4-[2-(Фениламинометил)фенил]тетрагидро-4-пиранкарбонитрил (8a) получают аналогично, используя в качестве основания 4-кратный избыток ацетата натрия. Выход аминонитрила **8a** 62 %. Т. пл. 147–148 °C (пропанол-2). ИК спектр: 2240 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3400 cm^{-1} (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6): 1.9–2.4 (4H, м, 2-,6-H); 3.6–4.1 (4H, м, 3-,5-H); 4.58 (2H, д, $J = 5$ Гц, NHCH_2); 6.18 (1H, уш. т, $J = 5$ Гц, NHCH_2); 6.5–6.7 (3H, м); 7.08 (2H, т, $J =$

8 Гц); 7.3–7.7 м. д. (4Н, м, Н аром.). Найдено, %: С 78.23; Н 6.99; N 9.46. С₁₉Н₂₀N₂O. Вычислено, %: С 78.05; Н 6.90; N 9.58.

4-[2-(*n*-Толиламинометил)фенил]тетрагидро-4-пиранкарбонитрил (8с) синтезируют аналогично соединению **8а** с выходом 55 %. Т. пл. 160–161 °С (пропанол-2). ИК спектр: 2240 (С≡N), 3400 см⁻¹ (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆): 1.9–2.4 (4Н, м, 2-,6-Н); 2.13 (3Н, с, наложен на м. 1.9–2.4, СН₃); 3.6–4.1 (4Н, м, 3-,5-Н); 4.54 (2Н, д, *J* = 5 Гц, NHCH₂); 5.91 (1Н, уш. т, *J* = 5 Гц, NHCH₂); 6.52 (2Н, д, *J* = 8 Гц, 2-, 6-Н толуидина); 6.88 (2Н, д, *J* = 8 Гц, 3-, 5-Н толуидина); 7.3–7.8 м. д. (4Н, м, Н аром.). Найдено, %: С 78.29; Н 7.33; N 9.19. С₂₀Н₂₂N₂O. Вычислено, %: С 78.40; Н 7.24; N 9.14.

Материалы подготовлены при финансовой поддержке Государственного фонда фундаментальных исследований Украины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Patkowski, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **15**, 420 (1967).
2. Г. К. Айрапетян, Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, Э. М. Арзанунц, Л. М. Саркисян, А. В. Погосян, Э. А. Маркарян, *Хим.-фарм. ж.*, **24**, № 5, 33 (1990).
3. К. Ж. Маркарян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. С. Василян, *Арм. хим. журн.*, **29**, 591 (1976).
4. Г. К. Айрапетян, Ж. С. Арустамян, О. С. Норавян, К. Ж. Маркарян, Э. А. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **40**, 40 (1987).
5. Ж. С. Арустамян, Э. А. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **32**, 739 (1979).
6. T. Fudjmakі, H. Otomasa, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1215 (1982).
7. В. А. Ковтуненко, В. М. Кисель, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **54**, 967 (1988).
8. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ДАН*, **306**, 628 (1989).
9. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, № 1, 109 (1991).
10. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, А. В. Туров, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **56**, 749 (1990).
11. S. Arseniadis, K. S. Kyler, D. S. Watt, *Organic Reactions*, **31**, 3 (1984).
12. Е. Н. Зильберман, *Реакции нитрилов*, Химия, Москва, 1972, 130.

Киевский университет им.Тараса Шевченко,
Киев 252017, Украина
e-mail:vkysil@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 23.02.99