

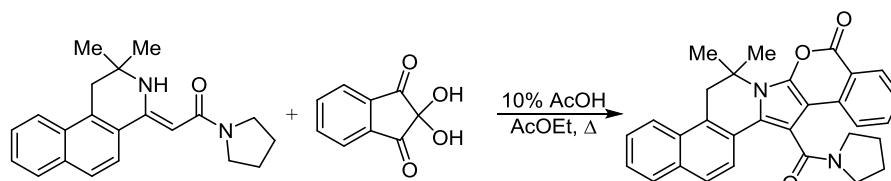
## Реакция енаминопирролидида и пиперидида ряда 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробенз[*f*]изохинолина с нингидрином

Александр Г. Михайловский<sup>1\*</sup>, Денис В. Корчагин<sup>2</sup>,  
Алексей С. Юсов<sup>1</sup>, Оксана В. Гашкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия,  
ул. Полевая, 2, Пермь 614990, Россия; e-mail: neorghim@pfa.ru

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 142432, Россия; e-mail: korden@icp.ac.ru

Поступило 16.07.2016  
Принято 19.08.2016



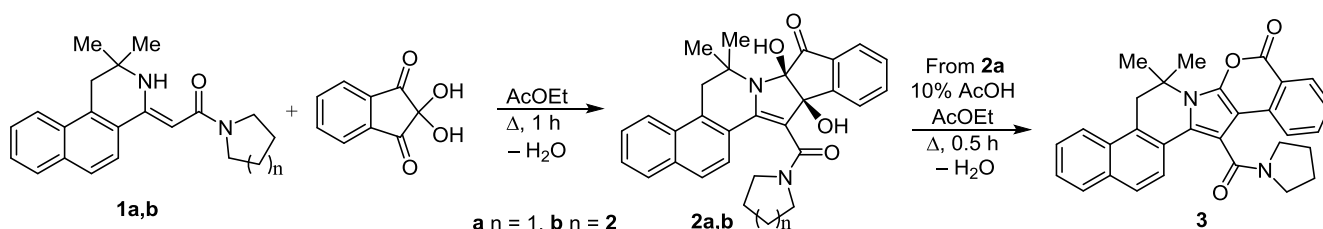
Взаимодействие (4*Z*)-2,2-диметил-4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтилиден)-1,2,3,4-тетрагидробенз[*f*]изохинолина с нингидрином приводит к аннелированию цикла индено[1,2-*b*]пиррола. Аналогичный продукт образуется при замене пирролидинового цикла на пиперидиновый. Дальнейшее кипячение полученного гликоля в присутствии AcOH ведет к перегруппировке с образованием гексациклической системы бенз[*f*]изохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолина.

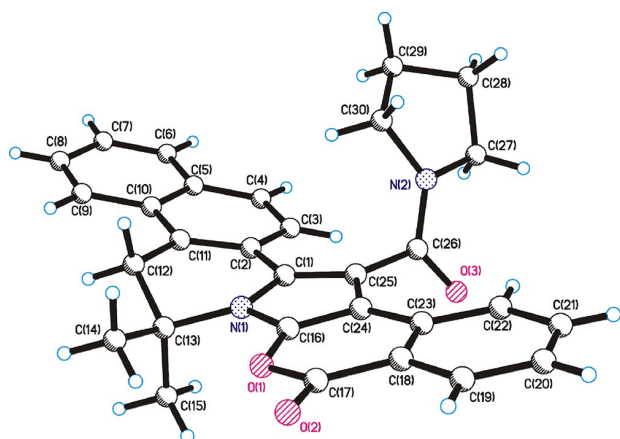
**Ключевые слова:** бенз[*f*]изохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-9-он, (4*Z*)-2,2-диметил-4-(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтилиден)-1,2,3,4-тетрагидробенз[*f*]изохинолин, нингидрин, индено[1,2-*b*]пиррол, аннелирование.

Конденсированные изохинолины входят в структуру многих алкалоидов, биологически активных и лекарственных веществ.<sup>1,2</sup> В синтезе полициклических производных изохинолина в качестве реагентов используются енамины ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.<sup>3-6</sup> Открытая сравнительно недавно реакция "пуш-пульных" енаминов с нингидрином<sup>7</sup> приводит к аннелированию цикла индено[1,2-*b*]пиррола. В случае би- и трициклических енаминов аннелирование цикла может дать новые полициклические системы, родственные алкалоидам. Образующиеся при этом гликоли способны к дальнейшим превращениям, в частности к аннелированию изохроменового цикла.<sup>7</sup>

Цель данной работы – изучение реакции трициклических енаминамидов **1a,b** с нингидрином (схема 1). В качестве исходных реагентов выбраны соединения, содержащие третичную амидную группу. Это объясняется тем, что первичные амиды могут реагировать с нингидрином по группе NH<sub>2</sub>, которая создает дополнительный реакционный центр в молекуле. Исследования показали, что при кипячении соединений **1a,b** с нингидрином в этилацетате в течение 1 ч образуются дигидроксипроизводные **2a,b**. При кипячении раствора гликоля **1a** в этилацетате с добавкой 10% уксусной кислоты происходит перегруппировка в пирролоизокумарин с образованием гексациклической системы **3**. Предполагаемый механизм перегруппировки обсуждается в работах.<sup>7-9</sup>

Схема 1





**Рисунок 1.** Молекулярное строение соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Следует сказать, что лактон **3** был получен первоначально в качестве продукта при попытке синтеза соединения **2a** в среде этилацетата, хранившегося 25 лет и содержащего более 5% АсОН.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  гликоля **2a** отмечаются сигналы протонов гидроксильных групп (5.77 и 6.26 м. д.), пространственное строение которых представлено в соответствии с имеющимися литературными данными.<sup>7</sup> В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  лактона **3**, в отличие от спектра исходного соединения **2a**, отсутствуют сигналы протонов гидроксильных групп. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **3**, в отличие от спектра исходного кетона **2a**, отсутствует сигнал углерода кетогруппы (199.2 м. д.), но присутствует вероятный сигнал углерода лактонной группы (173.6 м. д.), при этом также возрастает количество сигналов атомов углерода в ароматической части спектра за счет появления в молекуле новой ароматической структуры – пиррола. ИК спектр соединения **2a** содержит характеристические полосы поглощения групп ОН в области около  $3500\text{ см}^{-1}$ , которые отсутствуют в спектре лактона **3**. Масс-спектры соединений **2a** и **3** содержат пики молекулярных ионов, соответствующие их молярным массам. Спектры соединения **2b** аналогичны спектрам гликоля **2a**.

С целью более убедительного доказательства структуры осуществлен РСА структуры соединения **3** (рис. 1). Необходимый монокристалл получен медленной кристаллизацией из 2-пропанола.

Таким образом, реакцией енаминопирролидида ряда 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробенз[*l*]изохинолина с нингидрином с последующей перегруппировкой получена малоизвестная гексациклическая система бенз[*l*]изохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолина, представляющая практический интерес для медицины, сельского хозяйства и техники.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в таблетках КВг. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker AMX 500 (500 и 125 МГц соответственно) в  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт ТМС.

Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT incos 50 (70 эВ, ЭУ). Элементный анализ проведен на приборе CHNS-932 Leco Corporation. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ свете или в парах брома. Синтез исходных енаминов **1a, b** описан в работе.<sup>10</sup>

(7aR\*,12bS\*)-7a,12b-Дигидрокси-6,6-диметил-13-[(пирролидин-1-ил)карбонил]-5,6,7a,12b-тетрагидро-8H-бенз[*l*]индено[1',2':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-8-он (**2a**). Раствор смеси 1.78 г (10 ммоль) нингидрина и 3.20 г (10 ммоль) енаминамида **1a** в 50 мл этилацетата кипятят в течение 1 ч (контроль ТСХ). После охлаждения до  $20\text{ }^\circ\text{C}$  выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход 3.45 г (72%), желтые кристаллы, т. пл.  $178\text{--}180\text{ }^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1640 (C=O амид), 1728 (C=O кетон), 3416–3500 (ОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.03 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 1.25–1.88 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{C}$ ); 2.57 (2H, с, 5- $\text{CH}_2$ ); 3.14–3.77 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{N}$ ); 5.77 (1H, с, ОН); 6.27 (1H, с, ОН); 7.39–8.35 (10H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.5; 25.6; 27.9; 29.1; 42.3; 45.7; 47.6; 53.8; 93.8; 106.5; 122.4; 123.3; 124.1; 124.6 (3C); 126.2 (2C); 126.5 (2C); 127.1; 128.7; 129.3; 131.3; 133.6; 135.8; 139.6; 153.4; 166.2; 199.2. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 480  $[\text{M}]^+$  (22), 462  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (33), 320  $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}]^+$  (100). Найдено, %: C 74.86; H 5.77; N 5.92.  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 74.98; H 5.87; N 5.83.

(7aR\*,12bS\*)-7a,12b-Дигидрокси-6,6-диметил-13-[(пиперидин-1-ил)карбонил]-5,6,7a,12b-тетрагидро-8H-бенз[*l*]индено[1',2':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-8-он (**2b**). Получен аналогично соединению **2a** из 1.78 г (10 ммоль) нингидрина и 3.34 г (10 ммоль) енаминамида **1b**. Выход 3.46 г (70%), желтые кристаллы, т. пл.  $187\text{--}188\text{ }^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1640 (C=O амид), 1730 (C=O кетон), 3420–3520 (2ОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.05 (6H, с,  $2\text{CH}_3$ ); 1.27–1.92 (6H, м,  $3\text{CH}_2\text{C}$ ); 2.58 (2H, с, 5- $\text{CH}_2$ ); 3.16–3.81 (4H, м,  $2\text{CH}_2\text{N}$ ); 5.78 (1H, с, ОН); 6.30 (1H, с, ОН); 7.42–8.40 (10H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.5; 25.7; 27.9; 28.2; 28.7; 42.3; 45.7; 47.6; 53.8; 93.9; 106.5; 122.4; 123.3; 124.2; 124.5 (3C); 126.3 (2C); 126.6 (2C); 127.2; 129.4 (2C); 131.3; 133.6; 135.8; 139.6; 153.4; 166.1; 199.2. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 494  $[\text{M}]^+$  (20); 476  $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (35), 334  $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}]^+$  (100). Найдено, %: C 75.22; H 6.06; N 5.78.  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 75.28; H 6.11; N 5.66.

6,6-Диметил-14-[(пирролидин-1-ил)карбонил]-5,6-дигидро-9H-бенз[*l*]изохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-9-он (**3**). Раствор 2.40 г (5 ммоль) соединения **2a** в 30 мл этилацетата, содержащего 3 мл ледяной АсОН (10% кислоты по объему) кипятят в течение 30 мин (контроль ТСХ). Этилацетат удаляют в вакууме водоструйного насоса на водяной бане, остаток разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывая на фильтре раствором  $\text{NaHCO}_3$ , а затем снова водой, сушат и перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход 1.23 г (53%), желтые кристаллы, т. пл.  $202\text{--}203\text{ }^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1640 (C=O амид),

1743 (C=O лактон). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.05 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 1.26–1.86 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>C); 2.62 (2H, с, 5-CH<sub>2</sub>); 3.16–3.75 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>N); 7.37–8.41 (10H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 24.5; 25.7; 27.8; 29.1; 42.2; 45.4; 47.5; 53.4; 122.3; 123.1; 124.1; 124.3 (3C); 125.8 (2C); 126.2 (2C); 126.3 (2C); 127.0; 127.2; 128.6; 129.3; 131.0; 133.3; 135.8; 136.7; 167.2; 173.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 462 [M]<sup>+</sup> (18); 392 [M–C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N]<sup>+</sup> (28), 364 [M–C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO]<sup>+</sup> (22). Найдено, %: C 77.72; H 5.59; N 6.14. C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 77.90; H 5.67; N 6.06.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 3.** Монокристаллы соединения **3** (C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  $M$  462.53) получены медленной кристаллизацией из 2-пропанола. PCA выполнен на автоматическом дифрактометре XCalibur фирмы Agilent с координатным CCD-детектором EOS (Agilent Technologies UK Ltd., Yarnton, Oxfordshire, England). Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием специализированного программного пакета CrysAlis PRO.<sup>11</sup> Рентгенодифракционные данные получены при температуре образца 150.0(1) К с использованием MoK $\alpha$ -излучения ( $\lambda$  0.71073Å). Структура расшифрована прямыми методами. Полноматричное уточнение позиций и тепловых параметров неводородных атомов выполнено в анизотропном приближении. Атомы водорода локализованы из разностных фурье-синтезов электронной плотности и уточнены по модели "наездник" с  $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экв}}$  неводородного атома, связанного с данным водородным ( $n = 1.5$  для атомов водорода метильной группы и  $n = 1.2$  для остальных атомов водорода). Все вычисления проведены по комплексу программ SHELXTL.<sup>12</sup>

Полные кристаллоструктурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1488905).

### Список литературы

1. Изохинолины: химия и биологическая активность; Карцев, В. Г., Ред.; ICSPF: Москва, 2008, т. 7.
2. Природные изохинолины: химия и биологическая активность; Карцев, В. Г., Ред.; ICSPF: Москва, 2011, т. 8.
3. Mikhailovskii, A. G.; Yusov, A. S.; Gashkova, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 223. [*Журн. орган. химии* **2016**, 52, 240.]
4. Polygalova, N. N.; Mikhailovskii, A. G.; Vakhnin, M. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 1352. [*Химия гетероцикл. соединений* **2006**, 1565.]
5. Surikova, O. V.; Mikhailovskii, A. G.; Polygalova, N. N.; Aleksandrova, G. A.; Semerikov, V. V.; Vakhnin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2010**, 44, 296. [*Хим.-фарм. журн.* **2010**, 44, 12.]
6. Afon'kin, A. A.; Kostrikin, M. L.; Shumeyko, A. E.; Popov, A. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 731. [*Журн. орган. химии* **2011**, 47, 726.]
7. Dar'in, D. V.; Lobanov, P. S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84, 601. [*Успехи химии* **2015**, 84, 601.]
8. Pathak, S.; Kundu, A.; Pramanik, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5180.
9. Sun, M.-Y.; Meng, X.-Y.; Zhao F.-J.; Dang Y.-J.; Jiang F.; Liu K.; Wang, C.-S.; Jiang, B.; Tu, S.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3690.
10. Shklyayev, V. S.; Aleksandrov, B. B.; Mikhailovskii, A. G.; Vakhnin, M. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 1038. [*Химия гетероцикл. соединений* **1989**, 1239.]
11. CrysAlis PRO version 171.36.20; Agilent Technologies UK Ltd., Yarnton, Oxfordshire, 2011.
12. Sheldrick G. M. SHELXTL v.6.14, Structure Determination Software Suite – Bruker AXS, Madison, Wisconsin, 2000.