

Одностадийное получение 1-дихлорметил- и 1-трихлорметилизохинолинов реакцией 1,2,4-триазинов с 1,2-дегидробензолом

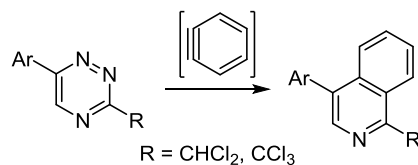
Игорь Л. Никонов^{1,2}, Павел А. Слепухин^{1,2}, Дмитрий С. Копчук^{1,2},
Игорь С. Ковалев¹, Григорий В. Зырянов^{1,2*}, Анна И. Суворова¹,
Олег С. Ельцов¹, Владимир Л. Русинов^{1,2}, Олег Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: gvzyryanov@gmail.com

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620108, Россия

Поступило 15.04.2019

Принято после доработки 14.06.2019



Предложена оригинальная и удобная методика одностадийного получения 1-дихлорметил- и 1-трихлорметилизохинолинов с выходами до 40% из легкодоступных 3-дихлорметил- и 3-трихлорметил-1,2,4-триазинов (диенов) в результате аза-реакции Дильса–Альдера с 1,2-дегидробензолом (диенофилом), генерируемым *in situ*. Структура 1-трихлорметил-4-фенилизохинолина подтверждена данными РСА.

Ключевые слова: ариновые интермедиаты, 1-дихлорметилизохинолины, 1,2,4-триазины, 1-трихлорметилизохинолины, аза-реакция Дильса–Альдера, РСА.

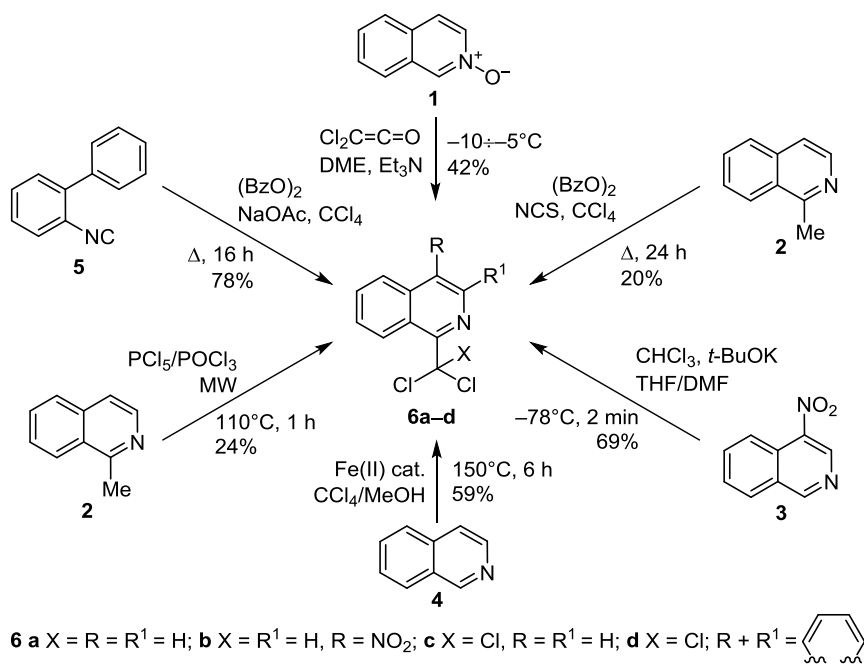
Хлорметилзамещенные изохинолины и их бенз-аннелированные аналоги представляют практический интерес из-за их биологической активности.¹ Кроме того, такие соединения могут быть использованы в органическом синтезе: модификация ди- или трихлорметильной группы позволяет сформировать альдегидную или карбоксильную группу, а также фрагмент бензимидазола.²

К настоящему моменту в литературе описано несколько методов получения 1-(поли)хлорметилизохинолинов, основанных на хлорировании метильной группы или хлорметилировании изохинолинов, например дихлорметилирование *N*-оксида изохинолина (**1**) путем его взаимодействия с дихлоркетеном в диметоксиэтаноле в присутствии Et₃N, что приводит к образованию с выходом до 42% 1-дихлорметилизохинолина (**6a**) и его монохлорсодержащего аналога (схема 1).³ Также описан синтез соединения **6a** путем радикального хлорирования 1-метилизохинолина (**2**) с использованием *N*-хлорсукцинимиды в присутствии бензоилпероксида, однако из-за низкой эффективности метода образование целевого соединения происходит

лишь с выходом 20%.⁴ Было осуществлено прямое введение дихлорметильной группы в 4-нитроизохинолин (**3**) с получением 1-дихлорметил-4-нитроизохинолина (**6b**) и его 3-дихлорметильного изомера с использованием процедуры викариозного замещения S_NAr по методу Макоши.⁵ Наконец, самым недавним примером получения соединения **6a** является дихлорметилирование незамещенного изохинолина (**4**) в присутствии содержащего железо катализатора – ферроцена или трис(ацетилацетонато)железа(III).⁶

В литературе описано только два метода синтеза 1-трихлорметилизо(бензо)хинолинов. Один из них^{1a} представляет собой аналогичное описанному ранее⁴ хлорирование метильной группы соединения **2** с использованием высокотемпературного микроволнового иницирования. Другая методика предполагает получение бензоаннелированных аналогов 1-трихлорметилизохинолинов, а именно 6-трихлорметилфенантридинов (например, соединения **6d**), путем радикального присоединения CCl₄ к 2-изоцианобифенилу (**5**) в присутствии бензоилпероксида и последующей циклизации.²

Схема 1

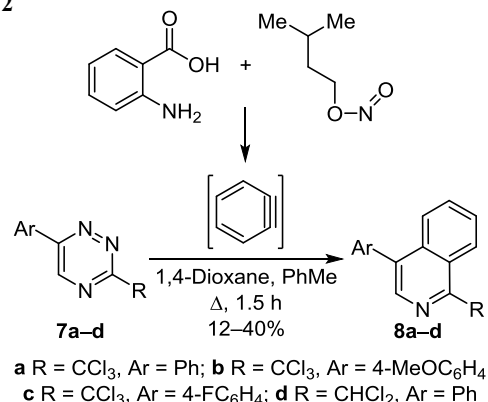


Таким образом, основываясь на имеющихся литературных данных, можно отметить ограниченность методов получения 1-дихлорметил- и 1-трихлорметил-изохинолинов и их аналогов. В данной статье мы предлагаем удобный одностадийный метод получения 4-арилзамещенных 1-дихлорметил- и 1-трихлорметил-изохинолинов путем аза-реакции Дильса–Альдера между легкодоступными 3-дихлорметил- и 3-трихлорметил-1,2,4-триазинами (азадиенами) и генерируемым *in situ* ариновым интермедиатом, 1,2-дегидробензолом, в качестве диенофила. Синтетический подход к замещенным пиридинам⁷ и изохинолинам⁸ исходя из их 1,2,4-триазиновых предшественников известен уже продолжительное время и хорошо себя зарекомендовал ввиду достаточно широких возможностей построения и функционализации исходного 1,2,4-триазинового цикла, а также его дальнейшей трансформации под действием различных диенофилов.

Получение исходных 6-арил-3-трихлорметил-1,2,4-триазинов **7a–c**, а также 3-дихлорметил-6-фенил-1,2,4-триазина (**7d**) было осуществлено по ранее описанным методикам.⁹ Далее 1,2,4-триазины **7a–d** были подвергнуты действию 1,2-дегидробензола, генерируемого *in situ* путем диазотирования антралиновой кислоты. Данный метод предполагает применение наиболее доступного прекурсора арина по сравнению с рядом других способов,¹⁰ особенно в аспекте наблюдаемых нами ранее трансформаций 1,2,4-триазинов при реализации некоторых других способов генерации арина.¹¹ В результате аза-реакции Дильса–Альдера были получены целевые 4-арил-1-трихлорметилизохинолины **8a–c** или 1-дихлорметил-4-фенилизохинолин (**8d**) (схема 2); непрореагировавшие исходные 1,2,4-триазины также могут быть выделены. Следует отметить, что наблюдаемые выходы продуктов реакций сопоставимы с таковыми для изохинолинов,¹² получен-

ных "ариновыми" методами из 1,2,4-триазинов с другими функциональными группами.^{8a,b} Продукты легко выделяются колоночной хроматографией.

Схема 2



Структуры продуктов **8a–d** подтверждены спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрией и элементным анализом. В частности, в спектрах ЯМР ¹H отмечаются сигналы протонов изохинолинового фрагмента, а также соответствующих ароматических заместителей. Для соединения **8d** можно отметить синглет протона дихлорметильной группы при 7.93 м. д., а для изохинолинов **8a–c** – сигнал атома углерода трихлорметильной группы в области 98.3–98.4 м. д. Кроме того, структура соединения **8a** была подтверждена данными РСА (рис. 1).

Таким образом, в данной работе показана возможность синтеза с выходами до 40% 1-дихлорметил- и 1-трихлорметилизохинолинов из легкодоступных 1,2,4-триазиновых прекурсоров в результате их взаимодействия с 1,2-дегидробензолом. Предложенный подход в ряде случаев является более предпочтительным, по сравнению с ранее опубликованными в литературе,

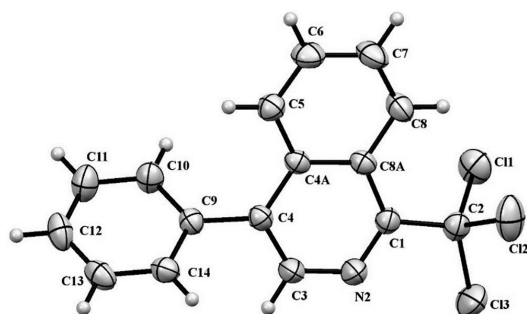


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **8a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

поскольку не требует использования труднодоступных и/или дорогостоящих реагентов, а также трудоемких процедур.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F записаны на спектрометре Bruker Avance II (400, 100 и 376 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС (для ядер ^1H и ^{13}C) или CFCl_3 (для ядер ^{19}F , химический сдвиг 0 м. д.). Масс-спектры записаны на спектрометре MicrOTOF-Q II фирмы Bruker Daltonics, ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 2400. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sigma Aldrich 91835. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле фирмы Sigma-Aldrich (230–400 меш).

Исходные триазины **7a–d** получены по ранее описанному методикам,⁹ остальные исходные соединения и материалы коммерчески доступны.

3-Трихлорметил-6-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин (7c) получают по методике⁹ получения схожих соединений. Выход 75%, желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.48–7.57 (2H, м, H Ar); 8.35–8.42 (2H, м, H Ar); 9.68 (1H, с, H-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 (100), 294 (95). Найдено, %: С 40.70; Н 1.52; N 14.24. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_3\text{FN}_3$. Вычислено, %: С 41.06; Н 1.72; N 14.37.

Получение изохинолинов 8a–d (общая методика). В 50 мл сухого PhMe суспендируют 1.5 ммоль соответствующего триазина **7a–d**, добавляют 0.8 мл (6 ммоль) изоамилнитрита. Полученную смесь перемешивают при кипячении в атмосфере Ar, затем в течение 30 мин по каплям добавляют раствор 0.82 г (6 ммоль) антралиновой кислоты в 15 мл сухого 1,4-диоксана, после чего смесь перемешивают при кипячении еще в течение 1 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь промывают 3 М водным раствором NaOH (3 \times 75 мл), органический слой сушат над безводным Na_2SO_4 , растворители отгоняют при пониженном давлении. Продукты выделяют колоночной хроматографией (силикагель, элюент CH_2Cl_2). Аналитические образцы продуктов получают перекристаллизацией из MeCN.

1-Трихлорметил-4-фенилизохинолин (8a). Выход 193 мг (40%), бесцветные кристаллы. R_f 0.6. Спектр

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.50–7.61 (5H, м, H Ph); 7.78–7.83 (2H, м, H-6,7); 7.97–8.01 (1H, м, H-5); 8.43 (1H, с, H-3); 8.84–8.88 (1H, м, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 98.3 (CCl_3); 122.1; 126.1; 126.4; 127.9; 128.6; 128.8; 130.0; 131.1; 135.6; 135.8; 136.5; 138.5; 152.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 59.40; Н 2.99; N 4.19. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}$. Вычислено, %: С 59.57; Н 3.12; N 4.34.

4-(4-Метоксифенил)-1-трихлорметилизохинолин (8b). Выход 190 мг (36%), бесцветные кристаллы. R_f 0.6. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.88 (3H, с, OCH_3); 7.09–7.13 (2H, м, H Ar); 7.44–7.48 (2H, м, H Ar); 7.76–7.82 (2H, м, H-6,7); 8.01–8.05 (1H, м, H-5); 8.40 (1H, с, H-3); 8.86–8.90 (1H, м, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 55.4 (OCH_3); 98.4 (CCl_3); 114.3; 123.1; 126.4; 127.0; 127.2; 128.5; 130.2; 131.3; 136.5; 136.7; 138.9; 152.7; 159.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 57.76; Н 3.31; N 3.86. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}$. Вычислено, %: С 57.90; Н 3.43; N 3.97.

1-Трихлорметил-4-(4-фторфенил)изохинолин (8c). Выход 194 мг (38%), бесцветные кристаллы. R_f 0.6. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.22–7.31 (2H, м, H Ar); 7.48–7.52 (2H, м, H Ar); 7.71–7.79 (2H, м, H-6,7); 7.95–7.99 (1H, м, H-5); 8.48 (1H, с, H-3); 8.97–9.01 (1H, м, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 98.3 (CCl_3); 115.9 (д, $J = 21.0$); 123.1; 126.1; 127.4; 130.5; 131.8; 131.9; 132.2 (д, $J = 3.0$); 135.8; 136.6; 138.9; 153.3; 163.0 (д, $J = 248.0$). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: –116.8 (1F, с). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 340 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 56.30; Н 2.71; N 4.06. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{FN}$. Вычислено, %: С 56.42; Н 2.66; N 4.11.

1-Дихлорметил-4-фенилизохинолин (8d). Выход 190 мг (12%), светло-желтые кристаллы. R_f 0.6. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.49–7.59 (5H, м, H Ph); 7.77–7.81 (2H, м, H-6,7); 7.93 (1H, с, CHCl_2); 7.93–7.97 (1H, м, H-5); 8.43 (1H, с, H-3); 8.68–8.70 (1H, м, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 71.6 (CHCl_2); 121.9; 122.9; 126.4; 127.2; 127.5; 128.1; 128.4; 130.7; 131.8; 133.5; 134.1; 141.0; 155.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 66.51; Н 3.70; N 4.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}$. Вычислено, %: С 66.69; Н 3.85; N 4.86.

Рентгеноструктурное исследование соединения 8a осуществлено на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur 3. Кристаллы соединения, пригодные для PCA, получены медленным упариванием раствора в MeCN. Кристаллографические данные, координаты атомов и геометрические параметры соединения **8a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1921318).

Работа выполнена при поддержке РФФ (грант 18-13-00365).

Список литературы

- (a) Primas, N.; Suzanne, P.; Verhaeghe, P.; Hutter, S.; Kieffer, C.; Laget, M.; Cohen, A.; Broggi, J.; Lancelot, J.-C.; Lesnard, A.; Dallemagne, P.; Rathelot, P.; Rault, S.; Vanelle, P.; Azas, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 26. (b) Song, W.; Wan, M.; Li, S.; Zhang, L.; Wang, X.; Jia, Z. CN Patent 108727397 (A).
- Zhou, Y.; Wu, C.; Dong, X.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5202.

3. Katagiri, N.; Niwa, R.; Furuya, Y.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 1833.
4. Newkome, G. R.; Kiefer, G. E.; Xia, Y.-J.; Gupta, V. K. *Synthesis* **1984**, 676.
5. Andreassen, E. J.; Bakke, J. M.; Sletvold, I.; Svensen, H. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2671.
6. Khusnutdinov, R. I.; Baiguzina, A. R.; Mukminov, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 706. [*Журн. орган. химии* **2010**, 46, 713.]
7. (a) Pabst, G. R.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6687. (b) Rykowski, A.; Branowska, D.; Kielak, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3657. (c) Savchuk, M. I.; Starnovskaya, E. S.; Shtaitz, Y. K.; Kopchuk, D. S.; Nosova, E. V.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 2213. [*Журн. общ. химии* **2018**, 88, 1728.] (d) Kopchuk, D. S.; Krinochkin, A. P.; Starnovskaya, E. S.; Shtaitz, Y. K.; Khasanov, A. F.; Taniya, O. S.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 4141.
8. (a) Gonsalves, A. M. d.'A. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Gilchrist, T. L. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6821. (b) Dhar, R.; Hühnermann, W.; Kämpchen, T.; Overheu, W.; Seitz, G. *Chem. Ber.* **1983**, 116, 97. (c) Kopchuk, D. S.; Nikonov, I. L.; Zyryanov, G. V.; Kovalev, I. S.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 907. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 983.]
9. (a) Kozhevnikov, D. N.; Kataeva, N. N.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, 53, 1295. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2004**, 1243.] (b) Chepchugov, N. V.; Kopchuk, D. S.; Kovalev, I. S.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **2016**, 26, 220.
10. Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3550.
11. Kopchuk, D. S.; Nikonov, I. L.; Khasanov, A. F.; Giri, K.; Santra, S.; Kovalev, I. S.; Nosova, E. V.; Gundala, S.; Venkatapuram, P.; Zyryanov, G. V.; Majee, A.; Chupakhin, O. N. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 5119.
12. Álvarez, M.; Joule, J. A. *Sci. Synth.* **2005**, 15, 661.