

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

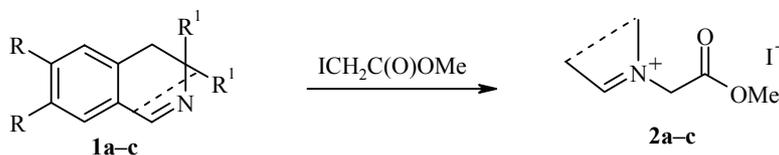
СВОЙСТВА ЦИКЛИЧЕСКИХ АЗОМЕТИНОВ,
ПРОИЗВОДНЫХ 3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА

Реакцией циклических азометинов, производных 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина, с метиловым эфиром и *n*-толуидидом иодуксусной кислоты получены устойчивые четвертичные аммониевые соли, пригодные в качестве диполей в реакциях [3+2]-циклоприсоединения. Азометины, активированные иодметилированием, реагируют с цианидом калия и малондинитрилом.

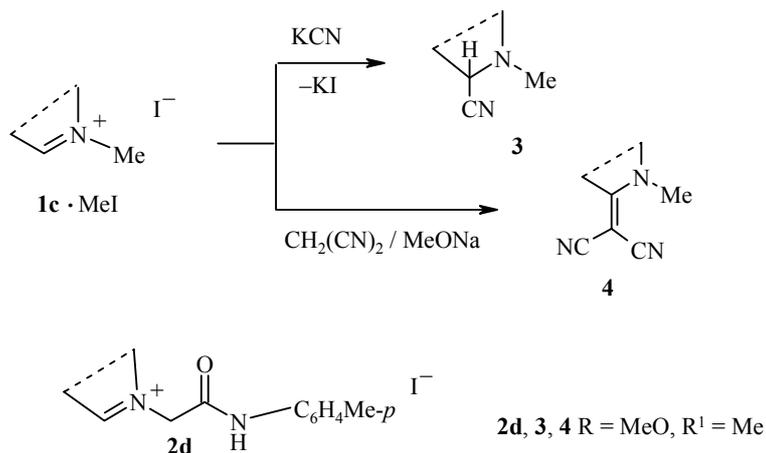
Ключевые слова: 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины, метиловый эфир и *n*-толуидид иодуксусной кислоты, четвертичные аммониевые соли, диполярное [3+2]-циклоприсоединение, реакции с цианидом калия и малондинитрилом.

Среди циклических азометинов наибольшее значение в органическом синтезе имеют производные изохинолина [1]. Ранее нами были получены циклические азометины, производные 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина [2, 3]. Химические свойства этих соединений до настоящего времени мало изучены. Целью данной работы является исследование реакций этих соединений с нуклеофилами. Задачей работы было также выяснение возможностей использования солей названных циклических иминов в качестве потенциальных диполей в реакциях [3+2]-циклоприсоединения.

Исследования показали, что соединения **1a–c** в реакции с метиловым эфиром иодуксусной кислоты образуют устойчивые иодиды **2a–c**. Аналогично основание **1c** с *n*-толуидидом иодуксусной кислоты образует соль **2d**. Изучение свойств соединений **1a–c** показало, что основания этих циклических азометинов в реакциях с такими C-нуклеофилами, как KCN и малондинитрил в отсутствие активации не протекает. Требуемый результат достигается с помощью активации иминогруппы за счет иодметилирования. Например, реакция иодметилата имина **1c** с цианидом калия в спирте приводит к тетрагидроизохинолину **3**, который охарактеризован

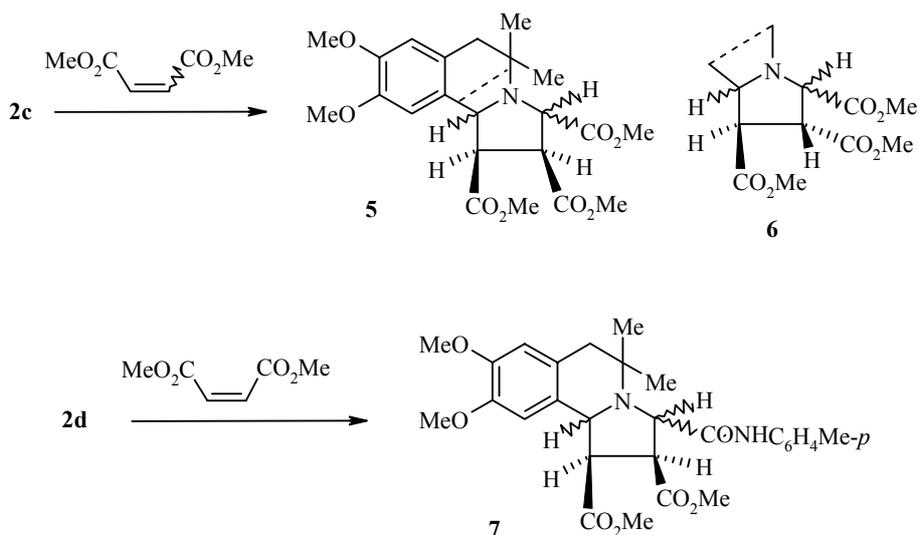


1, 2 a, b R = H, **c** R = MeO; **1a, c, 2a** R¹ = Me; **1, 2 b** R = (CH₂)₅, **2c** R¹ = Me



в форме гидроиодида. Реакция этого соединения с малондинитрилом протекает в присутствии метилата натрия в метаноле, при этом образуется динитрил **4**. В отсутствие MeONa из реакционной смеси было выделено только исходное вещество.

Полученные четвертичные соли **2a–d** были исследованы в качестве источников диполей в реакциях циклоприсоединения. Следует отметить, что большая часть описанных в литературе реакций этого типа касается гетероароматических систем. В качестве немногочисленных примеров использования в этой реакции 3,4-дигидроизохинолинов можно привести работы [4, 5]. Особенностью веществ **2a–d** является устойчивость при хранении, что делает их удобными реагентами. Для генерирования илидов использован пиридин в хлористом метиле. Реакции илидов, полученных из соли **2c**, с диметилмалеатом и диметилфумаратом приводят к соответствующим производным пирроло[2,1-*a*]изохинолина **5**, **6**. Аналогично, взаимодействие илида, получаемого из иодида **2d**, с диметилмалеатом



приводит к амиду **7**. Согласно общеизвестным данным [4–6], реакции дипольного циклоприсоединения протекают стереоспецифично, т. е. в случае диметилмалеата образуется *цис*-изомер, в случае диметилфумарата – *транс*-изомер в виде смеси *экзо*- и *эндо*-форм [5].

Все полученные соединения представляют собой желтые кристаллические вещества. Иодиды **2a–d** мало растворимы в воде. Характеристики впервые полученных соединений представлены в табл. 1.

В спектрах ЯМР ^1H четвертичных аммониевых солей **2a–d** (табл. 2) наблюдается синглет протона Н-1 в области 9.78–10.30 м. д., что отличается от исходного азометина сдвигом в слабое поле примерно на 2 м. д. Спектр основания соединения **3**, в отличие от спектра исходного азометина, содержит синглет протона Н-1 при 4.97 м. д. В спектре основания **4** отсутствует сигнал группы СН, что доказывает структуру енамина. Спектры оснований **5–7** охарактеризованы в соответствии с данными [4, 5]. Конденсированная трициклическая структура полученных веществ подтверждается наличием четырех дублетов групп СН, два из которых (2.10–2.15 и 3.13–3.15 м. д.) в положениях 1 и 2 усложнены вследствие взаимодействия с протонами в положениях 3 и 10*b*. Спектры ЯМР ^1H содержат также сигналы протонов заместителей, например, групп $\text{CH}_3\text{--Ar}$ (2.20) и синглет протона амидной группы NH (8.73 м. д.) (соединение **7**).

ИК спектры сложных эфиров **2a–c** содержат полосу валентных колебаний сложноэфирного карбонила (1730), спектры амидов **2d**, **7** имеют полосы поглощения амидного карбонила (1680) и амидной группы NH (3250 cm^{-1}). В спектрах нитрилов **3**, **4** имеются полосы валентных колебаний нитрильных групп в области 2280–2310 cm^{-1} . В спектрах соединений **5–7** сложноэфирная группа поглощает в области 1735–1740 cm^{-1} .

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{INO}_2$	<u>46.7</u>	<u>5.0</u>	<u>4.0</u>	140–141	58
		46.8	5.1	3.9		
2b	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{INO}_2$	<u>51.0</u>	<u>5.5</u>	<u>3.6</u>	152–154	53
		51.1	5.6	3.5		
2d	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_3$	<u>53.3</u>	<u>5.4</u>	<u>5.8</u>	170–171	60
		53.4	5.5	5.7		
3	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{IN}_2\cdot\text{HI}$	<u>47.5</u>	<u>5.1</u>	<u>8.4</u>	165–166	62
		47.6	5.2	8.5		
4	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>68.6</u>	<u>6.4</u>	<u>14.2</u>	138–140	71
		68.7	6.4	14.1		
5	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_8$	<u>60.7</u>	<u>6.8</u>	<u>3.3</u>	160–162	73
		60.6	6.7	3.2		
6	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_8$	<u>60.7</u>	<u>6.8</u>	<u>3.1</u>	168–170	59
		60.6	6.7	3.2		
7	$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$	<u>65.8</u>	<u>6.6</u>	<u>5.6</u>	137–138	57
		65.9	6.7	5.5		

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)					
	R^1	CH_2CR^1_2	Ароматические протоны	$\text{HC}=\text{C}$ (с)	CH_3O (с)	Другие протоны
2a	1.48 (6H, с, 2CH ₃)	3.25 с	7.18–8.18 (4H, м)	10.0	3.81 (3H)	5.22 (2H, с, CH ₂ CO)
2b	1.65 (10H, уш. с, 5CH ₂)	3.15 с	7.20–8.23 (4H, м)	9.78	3.82 (3H)	5.21 (2H, с, CH ₂ CO)
2d	1.33 (6H, с, 2CH ₃)	3.12 с	6.47–7.46 (6H, м)	10.30	3.73 (3H); 3.75 (3H)	2.20 (3H, с, CH ₃ -Ar); 4.85 (2H, с, CH ₂ CO); 8.80 (1H, с, NH амида)
3	1.15 (6H, уш. с, 2CH ₃)	2.87 с	6.38 (с, H-5); 6.88 (с, H-8)	–	3.69 (6H)	4.97 (1H, с, H-1); 2.50 (3H, с, CH ₃ N)
4	1.09 (6H, уш. с, 2CH ₃)	3.22 с	6.40 (с, H-5); 6.87 (с, H-8)	–	3.70 (6H)	2.50 (3H, с, CH ₃ N)
5	1.03 (3H, с, CH ₃); 1.21 (3H, с, CH ₃)	2.78 (д, $^2J = 15.8$)	6.41 (с, H-7); 6.53 (с, H-10)	–	3.52 (3H); 3.61 (3H); 3.64 (3H); 3.80 (3H)	4д, 4CH (4H-1,2,3,10b): 2.15 ($^3J = 15.7$); 3.15 ($^3J = 8.3$); 4.10 ($^3J = 8.1$); 4.97 ($^3J = 8.2$)
6	0.93 (3H, с, CH ₃); 1.26 (3H, с, CH ₃)	2.76 (д, $^2J = 16.0$)	6.36 (с, H-7); 6.50 (с, H-10)	–	3.50 (3H); 3.60 (3H); 3.62 (3H); 3.78 (3H)	4д, 4CH (4H-1,2,3,10b): 2.10 ($^3J = 16.0$); 3.13 ($^3J = 8.1$); 4.20 ($^3J = 8.0$); 4.73 ($^3J = 8.0$)
7	0.94 (3H, с, CH ₃); 1.23 (3H, с, CH ₃)	2.80 (д, $^2J = 14.2$)	6.41–7.55 (6H, м)	–	3.52 (3H); 3.61 (3H); 3.64 (3H); 3.80 (3H)	4д, 4CH (4H-1,2,3,10b): 2.12 ($^3J = 15.7$); 3.15 ($^3J = 8.8$); 4.23 ($^3J = 7.8$); 4.80 ($^3J = 8.0$); 2.20 (3H, с, CH ₃ Ar); 8.80 (1H, с, NH амида)

Масс-спектры эфиров **5**, **6**, зарегистрированные для подтверждения их трициклической структуры, содержат пики молекулярных ионов ($[M]^+$ 435) интенсивностью, соответственно, 10 и 14%. Для этих спектров характерно наличие пика, возникающего при метоксикарбонильной группы (m/z 376, 145 и 53%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H зарегистрированы на приборе Bruker-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 (соединения **2b**, **3**, **4**) и $CDCl_3$ (соединения **2a,d**, **5–7**), внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры получены на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле. Масс-спектры записаны на приборе Finigan MAT INCOS 50 (70 эВ, ЭУ). Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ и параамида. Синтез исходных азометинов, соединения **2c** и иодметилата соединения **1c** описан в работах [2, 3]. Все вещества перекристаллизованы из изопропилового спирта.

Иодиды N-метоксикарбонилметил-6,7-(R)₂-3,3-(R¹)₂-3,4-дигидроизохинолиния 2a–c и N-(N-*n*-толилкарбамоилметил)-3,3-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолиния (2d). К раствору 10 ммоль имида **1a–c** в 5–10 мл 2-пропанола прибавляют 12 ммоль метилового эфира или N-*n*-толиламида иодуксусной кислоты, кипятят 2 ч, охлаждают до 20 °С, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

2,3,3-Триметил-6,7-диметокси-1-циано-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (3). К смеси 3.61 г (10 ммоль) иодметилата имида **2c** прибавляют водный раствор 0.78 г (12 ммоль) KCN в 5–7 мл воды. Смесь кипятят 1 ч, растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают водным аммиаком, выпавшее масло экстрагируют эфиром, эфирный слой промывают водой, растворитель отгоняют и добавлением 1.40 мл 48% HI получают гидроидрид соединения **3**, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Основание соединения **3** получают действием на гидроидрид раствором аммиака.

1,3,3-Триметил-6,7-диметокси-1-дицианометилиден-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (4). В 50 мл метанола растворяют 1.0 г (25 ммоль) натрия, к полученному раствору прибавляют 0.66 г (10 ммоль) малондинитрила. Полученную смесь прибавляют к раствору 3.61 г (10 ммоль) иодметилата **2c** в 150 мл метанола. Смесь кипятят 2 ч, отгоняют растворитель, образующийся осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

Триметилловые эфиры 5,5-диметил-8,9-диметокси-1,2,3,5,6,10b-гексагидро-1,2,3-трикарбоновой кислоты 5, 6, 1,2-диметилловый эфир 3-N-*n*-толиламида 5,5-диметил-8,9-диметокси-1,2,3,5,6,10b-гексагидро-1,2,3-трикарбоновой кислоты (7). К раствору 10 ммоль соответствующей четвертичной аммониевой соли в 5–7 мл пиридина и 10 мл хлористого метилена прибавляют 10 ммоль соответствующего диполярфила. При этом наблюдается разогревание раствора. Смесь оставляют на 24 ч при 20 °С, отгоняют хлористый метилен, разбавляют 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, *XTC*, 579 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 501 (2000)].
2. А. Г. Михайловский, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, *XTC*, 1144 (1992). 1832

- [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 966 (1992)].
3. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Е. В. Фешина, *ХГС*, 236 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 211 (1998)].
 4. G. Tóth, F. Janke, Z. Bende, L. Weber, K. Simon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1961 (1983).
 5. Z. Bende, L. Töke, L. Weber, G. Tóth, F. Janke, G. Csonka, *Tetrahedron*, 369 (1984).
 6. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1982, т. 3, с. 628.

Пермская государственная
фармацевтическая академия,
Пермь 614990, Россия
e-mail: migeo@perm.raid.ru

Поступило 07.04.2009