

Ю. В. Шкляев*, Т. С. Вшивкова, А. Г. Толстикова

**СИНТЕЗ 7-(ИЛИ 6-)ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ
3,3-ДИМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА**

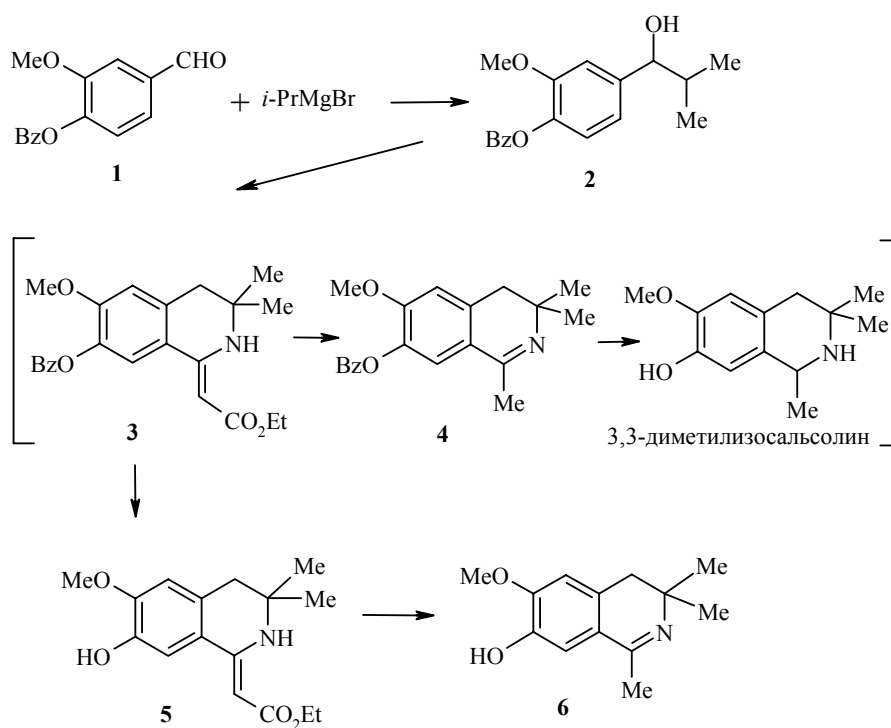
1-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)- и 1-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-2-метилпропанол-1 при взаимодействии с циануксусным эфиром в конц. H_2SO_4 образуют этиловый эфир 7-гидрокси-3,3-диметил-6-метокси(или 6-гидрокси-3,3-диметил-7-метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты.

Ключевые слова: ванилин, 3,3-диметилдегидросольсонин, 3,3-диметилдегидроизосольсонин, изованилин.

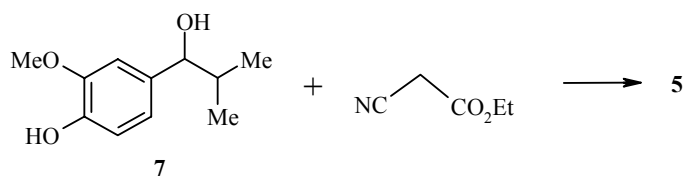
6(или 7-)-Гидрокси-7-(или 6-)-метоксипроизводные гидрированных в гетероциклической части изохинолинов достаточно широко распространены в природе. К ним относятся, например, сольсонин, изосольсонин, N-метилизосольсонин, лофocerин, корипалин, O-метиланхалонидин, псевдолауданин и многие другие [1–8]. В то же время 3,3-диметиланалоги данных соединений практически не изучены. Можно упомянуть N-оксид 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина [9] – мощный агент против септического и травматического шока, а также недавний патент США [10], посвященный получению 1-замещенных 3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидроизохинолинов. Понятно, что восстановление 3,4-дигидроизохинолинов до 1,2,3,4-тетрагидропроизводных является рутинной задачей.

Наиболее простым способом получения 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов является взаимодействие диметилбензилкарбинола с нитрилами [11] или трехкомпонентное взаимодействие активированного арена, изомаляного альдегида и нитрилов в конц. H_2SO_4 [12]. Известно, что в конц. H_2SO_4 свободные фенолы легко сульфатируются, поэтому наиболее простым методом синтеза 7-гидрокси-6-метокси-1,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов представляется взаимодействие карбинола **2**, полученного из защищенного по фенольному атому кислорода 3-метокси-4-бензилоксибензальдегида (**1**) и изопропилмагнийбромида, с циануксусным эфиром с последующим гидролизом эфира 7-бензилокси-6-метокси-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты (**3**) до 7-бензилокси-6-метокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина (**4**) и удалением бензильной защиты гидрированием с одновременным восстановлением до тетрагидропроизводного.

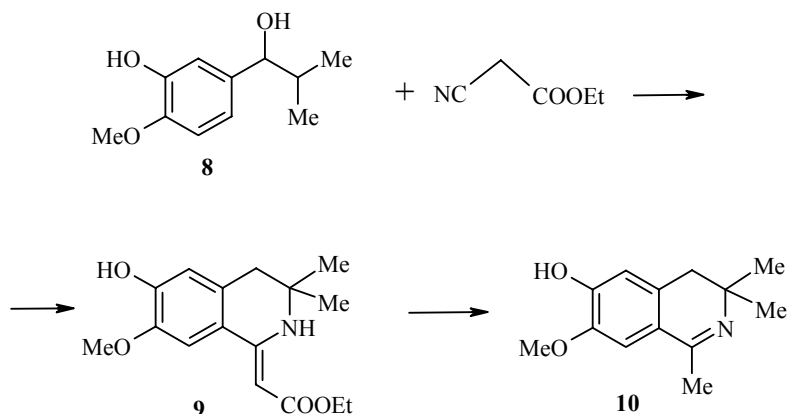
Оказалось однако, что в условиях реакции циклизация в соединение **3** сопровождается удалением бензильной группы и образованием сразу 7-гидроксипроизводного **5**, которое легко переводится в 3,3-диметилдегидроизосольсонин **6**. Было также выделено минорное соединение **3**, в котором сохранялась бензильная группа.



Выделение из реакционной массы соединения **5** побудило нас изучить возможность его синтеза из карбинола **7**, получаемого непосредственно из ванилина, что привело к увеличению выхода целевого соединения **5** почти в 2.5 раза.



Аналогичная реакция с карбинолом **8**, получаемым из изованилина, приводит к образованию соединения **9** с выходом 24%, что объясняется трудностью кристаллизации эфира **9**, поскольку, по данным хромато-масс-спектрометрии нейтрализованной реакционной массы, выходы соединений **5** и **9** из соответствующих карбинолов составляют примерно 70%. Эфир **9** легко переводится в 3,3-диметилдегидросальсолин **10** при гидролизе 10% серной кислотой.



Таким образом, нами найдены пути получения 7(или 6)-гидрокси-производных 3,4-дигидроизохинолинов, что открывает широкие возможности получения аналогов известных алкалоидов, модифицированных по 3-му положению кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре MercuryPlus-300 (300 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent GC 6890N MSD 5975B (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ проводился на анализаторе CHNS-932 LECO Corporation. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol в системе хлороформ–ацетон, 9:1, проявление 5% раствором хлоранила в толуоле.

Карбинолы **2**, **7** и **8** получены магниорганическим синтезом из изопропилмагнийбромида и бензилванилина, ванилина и изованилина (соответственно) в смеси с соответствующими стиrolами (~3 : 2 по данным ЖХ) и использованы без дополнительной очистки [13].

Синтез соединений 3, 5, 6, 9 и 10 (общая методика). К 8 мл 98% H_2SO_4 , охлажденной до 5–10 °С, при интенсивном перемешивании добавляют по каплям смесь 1.95 г (0.01 моль) 1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метилпропанола (**7**) (для получения соединений **5** и **6**) или 1-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-2-метилпропанола (**8**) (для соединений получения **9** и **10**) и 1.13 г (0.01 моль) циануксусного эфира. Перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и нейтрализуют карбонатом натрия до pH 7–8, экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл), объединенные органические слои промывают водой и сушат MgSO_4 . Хлороформ отгоняют и остаток кристаллизуют из подходящего растворителя. Соединение **3** выделяют дробной кристаллизацией смеси эфиров **3** и **5** из метанола, выход соединения **5** по этой методике 22%.

Для получения соединений **6** и **10** кипятят 3 ч соединения **5** и **9** в 10% H₂SO₄, охлаждают до комнатной температуры и далее выделяют как описано выше.

Этиловый эфир 7-бензилокси-3,3-диметил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты (3). Т. пл. 207–209 °С (из метанола), выход 8%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360 (NH), 1630 (пл., C=O), 1620 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.09 (3H, т, *J* = 7.2, OCH₂CH₃); 1.17 (6H, с, 3,3-(CH₃)₂); 2.70 (2H, с, H-4); 3.87 (3H, с, 6-OCH₃); 3.92 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂CH₃); 4.24 (2H, с, OCH₂C₆H₅); 4.54 (1H, с, CH=C-); 6.80 (1H, с, H-5); 8.40 (1H, с, H-8). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 381 [M]⁺ (60), 352 (10), 336 (13), 290 (35), 262 (20), 230 (14), 178 (19), 165 (20).

Этиловый эфир 7-гидрокси-3,3-диметил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты (5). Т. пл. 148–151 °С (из этанола), выход 56% (из карбинола **7**). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3460, 3270, 1640, 1602, 1574, 1512. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.25 (6H, с, 3,3-(CH₃)₂); 1.30 (3H, м, OCH₂CH₃); 2.72 (2H, с, H-4); 3.91 (3H, с, 6-OCH₃); 4.12 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂CH₃); 5.00 (1H, с, -CH=C-); 5.50 (1H, уш. с, 7-OH); 6.58 (1H, с, H-5); 7.21 (1H, с, H-8); 8.90 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 291 [M]⁺ (52), 276 [M-CH₃]⁺ (20), 246 [M-OC₂H₅]⁺ (20), 230 [M-OOC₂H₅]⁺ (100), 219 (23), 204 (27). Найдено, %: C 66.18; H 7.21; N 4.85. C₁₆H₂₁NO₄. Вычислено, %: C 65.96; H 7.27; N 4.81.

7-Гидрокси-1,3,3-триметил-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин (6). Т. пл. 194–204 °С (из смеси этилацетат–гексан), выход 53% (29% на исходный карбинол **7**). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632, 1612, 1560, 1512. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.19 (6H, с, 3,3-(CH₃)₂); 2.29 (3H, с, 1-CH₃); 2.60 (2H, с, H-4); 3.91 (3H, с, 6-OCH₃); 6.61 (1H, с, H-5); 7.07 (1H, с, H-8). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 219 [M]⁺ (91), 204 [M-CH₃]⁺ (100), 189 (20), 177 (41), 162 (14). Найдено, %: C 71.29; H 7.76; N 6.44. C₁₃H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 71.21; H 7.81; N 6.39.

Этиловый эфир 6-гидрокси-3,3-диметил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты (9). Т. пл. 135–137 °С (из этанола), выход 24%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3280, 3000, 1636, 1592, 1516. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.25 (6H, с, 3,3-(CH₃)₂); 1.28 (3H, м, OCH₂CH₃); 2.71 (2H, с, H-4); 3.90 (3H, с, 7-OCH₃); 4.15 (2H, к, *J* = 7.2, OCH₂CH₃); 4.99 (1H, с, -CH=C-); 5.86 (1H, с, 6-OH); 6.68 (1H, с, H-5); 7.11 (1H, с, H-8); 8.93 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 291 [M]⁺ (31), 276 [M-CH₃]⁺ (20), 246 [M-OC₂H₅]⁺ (17), 230 [M-OOC₂H₅]⁺ (100), 219 (15), 204 (40). Найдено, %: C 65.83; H 7.33; N 4.86. C₁₆H₂₁NO₄. Вычислено, %: C 65.96; H 7.27; N 4.81.

6-Гидрокси-1,3,3-триметил-7-метокси-3,4-дигидроизохинолин (10). Т. пл. 195–196 °С (из смеси этилацетат–гексан), выход 20% (считая на исходный карбинол **8**). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3200, 1615, 1585, 1512. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.30 (6H, с, 3,3-(CH₃)₂); 2.45 (3H, с, 1-CH₃); 2.67 (2H, с, H-4); 3.79 (3H, с, 7-OCH₃); 5.50 (1H, уш. с, 6-OH); 6.44 (1H, с, H-5); 6.85 (1H, с, H-8). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 219 [M]⁺ (100), 204 [M-CH₃]⁺ (85), 189 (34), 177 (53), 162 (15). Найдено, %: C 71.34; H 7.75; N 6.43. C₁₃H₁₇NO₂. Вычислено, %: C 71.21; H 7.81; N 6.39.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-5812.2006.3, грантов РФФИ 07-03-00001 и 07-03-96012, а также программы содружества УрО РАН и СО РАН по теме "Направленный синтез и оптимизация свойств биологически активных соединений".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. П. Орехов, *Химия алкалоидов*, Москва, 1955, 859 с.
2. В. Генслер, *Изохинолины*, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1955, с. 264.
3. В. М. Уэли, Т. Р. Говиндачари, в кн. *Органические реакции*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, с. 98.
4. В. Дж. Генслер, в кн. *Органические реакции*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, с. 218.
5. П. А. Кларе, в кн. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и П. Г. Сэммса, Химия, Москва, 1985, с. 255.
6. M. Shamma, *The Isoquinoline Alkaloids*, Acad. Press, New York, 1972.
7. M. Shamma, J. L. Moniot, *Isoquinoline Alkaloids Research 1972–1977*, Plenum Press, New York, London, 1978, 426 p.
8. А. А. Семенов, *Очерк химии природных соединений*, под ред. Г. А. Толстикова, Наука, Новосибирск, 2000, 665 с.
9. T. J. N. Watson, *J. Org. Chem.*, **63**, 406 (1998).
10. Mikio Ogawa, Yoshikazu Takaoka, Akira Ohhata, US Pat. 6956033 B2 (2005); www.freepatentsonline.com/6956033.html
11. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина, М. С. Гаврилов, М. И. Вахрин, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1560 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 1242 (1983)].
12. Ю. В. Шкляев, Ю. В. Нифонтов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 780 (2002).
13. Ю. С. Рожкова, Дис. канд. хим. наук, Пермь, 2006.

Институт технической химии УрО РАН,
Пермь 614013, Россия
e-mail: cheminst@mpm.ru
e-mail: yushka@newmail.ru

Поступило 27.11.2007