

Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, Е. В. Вихарева,
М. И. Вахрин

ЕНАМИНЫ РЯДА 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА
В СИНТЕЗЕ ПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ ПО ЧИЧИБАБИНУ
И В РЕАКЦИИ С ОКСАЛИЛХЛОРИДОМ

Показано, что реакция Чичибабина енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и 1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолина с *n*-бромфенацилбромидом приводит к производным пирроло[2,1-*a*]изохинолина. Та же гетероциклическая система получена при взаимодействии 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов или их бензо-*f*-аналогов с оксалилхлоридом. Полученные диоксопирролины при конденсации с *o*-фенилендиамином образуют производные бензо[*g*]хиноксалино[2,3-*b*]индолизина.

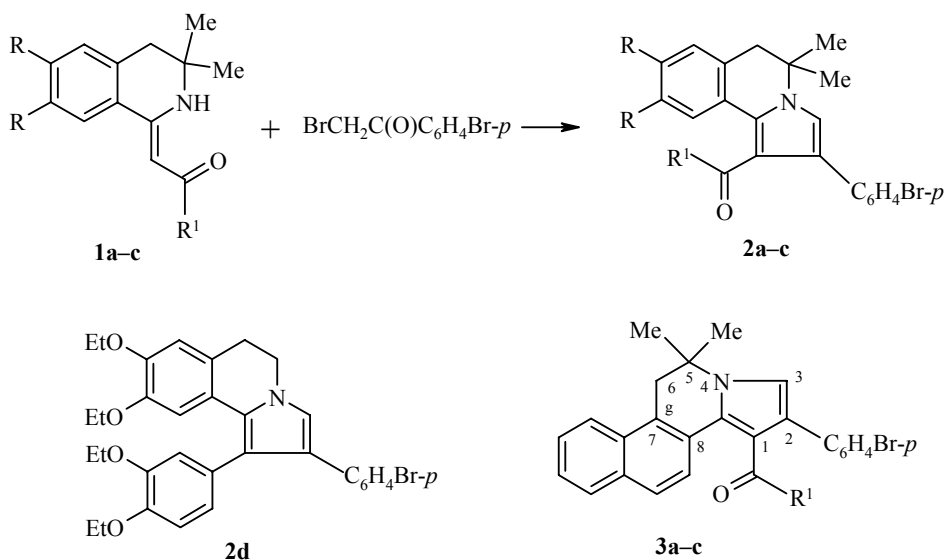
Ключевые слова: 1-алкил-3,4-дигидроизохинолины, *n*-бромфенацилбромид, енамины ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, оксалилхлорид, пирроло[2,1-*a*]изохинолины, производные бензо[*g*]хиноксалино[2,3-*b*]индолизина, 1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолины, конденсация с *o*-фенилендиамином, реакция Чичибабина.

Пирроло[2,1-*a*]изохинолины широко применяются в органическом синтезе, медицине и других областях [1]. Классическим методом конструирования системы пирроло[2,1-*a*]изохинолина является взаимодействие 1-алкилизохинолинов с α -галогенкетонами (реакция Чичибабина) [1, 2]. Известно [3], что при циклизации с образованием конденсированных систем определенную роль играют радикалы в положении 3 изохинолинового цикла. Целью данной работы является исследование возможностей этой реакции при наличии в положении 3 двух метильных групп, а также при различном строении енаминового фрагмента.

Также широко исследована реакция енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с оксалилхлоридом [1, 4, 5]. В приведенных примерах в эту реакцию вступают как основания, в молекуле которых структура енамина уже фиксирована, так и соединения, находящиеся в иминоформе. Последняя характерна для производных 1-алкилизохинолина [6, 7], алкильный остаток в структуре которых, в отличие от карбонильных или просто акцепторных групп, не способствует стабилизации формы енамина. Поэтому нашей целью явилось изучение условий проведения и структуры продуктов названной реакции при наличии в положении 1 изохинолинового цикла алкильного радикала.

Исследования показали, что реакция енаминов **1a–c** с *n*-бромфенацилбромидом легко протекает при кипячении в спирте в присутствии Na_2CO_3 , при этом образуются соединения **2a–c**. При использовании в качестве

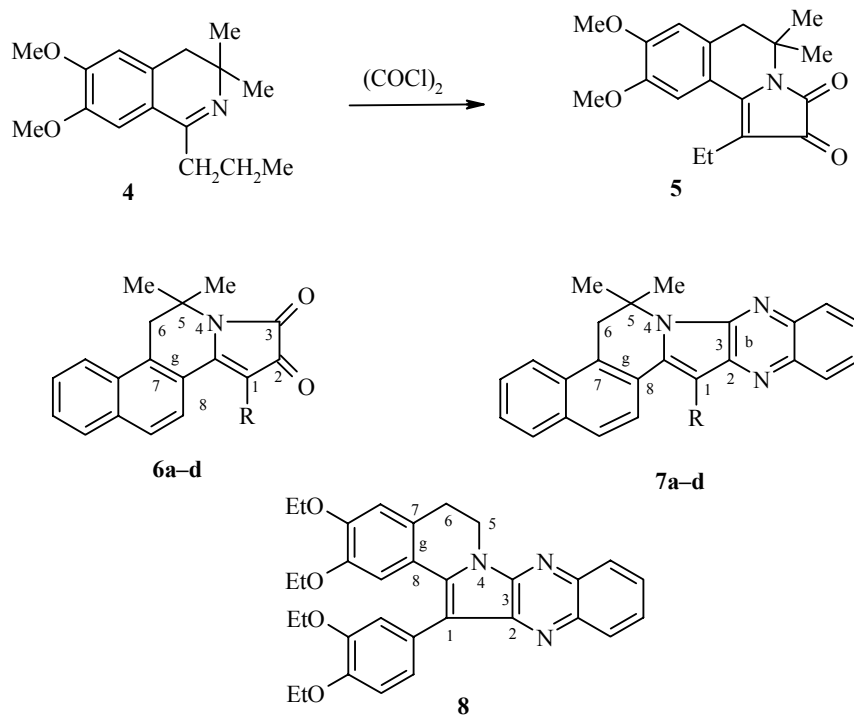
исходного енамина основания дротаверина (но-шпы) продуктом реакции является соединение **2d**. Енаминоамиды и енаминоэфиры ряда бензо[*f*]-изохинолина, аналогичные по строению соединениям **1a–c**, образуют в этой реакции соответствующие тетрациклические производные **3a–c**.



1, 2 a R = OMe, b, c R = H; 1–3 a R¹ = N-пирролидил, b R¹ = N-морфолил, c R¹ = OEt

1-Алкилзамещенные изохинолины, например соединение **4**, реагируют с оксалилхлоридом с образованием конденсированного пирролдiona **5**. Аналогично реагируют 4-алкил-2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолины, при этом образуются вещества **6a–d**. Исследования показали, что оптимальной для проведения реакции является температура $-10-0$ °C. Характер радикалов R на выход не влияет. Реакция протекает аналогично уже известной при R = H [8] (соединение **6a**).

Полученные диоксопирролины **6a–d** при кипячении с *o*-фенилендиаминном в ледяной уксусной кислоте легко образуют конденсированные хиноксалины **7a–d**. Ход реакции легко контролируется по изменению цвета реакционной смеси: исходные диоксопирролины имеют ярко-красную окраску, продукты реакции – ярко-желтую. Аналогично получено производное дротаверина **8**, при этом в качестве исходного дикарбонильного соединения взято полученное ранее вещество [9]. Растворы соединений **7a–d**, **8** имеют выраженную люминесценцию. Ранее были изучены электронные спектры поглощения и люминесценции аналогов соединений **7a–d**, не имеющих в своей структуре бензоаннелированного цикла [10]. Бензоаннелирование (соединения **7a–d**) и введение ауксохромных этоксигрупп (соединение **8**) должны вести к усилению практически полезных свойств, таких как светопоглощение и люминесценция.



6, 7 a R = H, **b** R = Me, **c** R = Et, **d** R = Pr

Основания **2, 3** представляют собой светло-желтые вещества, диоксопирролины **5, 6** – ярко-красные, хиноксалины **7, 8** – ярко-желтые. При растворении соединений **7, 8** в конц. H_2SO_4 проявляется галохромия: растворы становятся темно-синими, при разбавлении водой окраска переходит в красную (табл. 1).

В спектрах ЯМР ^1H пирроло[2,1-*a*]изохинолинов **2** и **3** (табл. 2), в отличие от спектров исходных енаминов, отсутствуют синглеты протонов группы NH цикла и СН енаминового фрагмента, но присутствует синглет группы СН пиррольного фрагмента (5.8–6.5 м. д.). В спектре соединения **5** присутствуют характерные для этильной группы триплет (1.1) и квадруплет (2.6 м. д.), сигналы протонов соответствующих алкильных групп имеются также в спектрах соединений **6b–d** и **7b–d**. В спектре хиноксалина **8** отсутствует характерный для основания дротаверина синглет метиленовой группы бензильного фрагмента.

ИК спектры амидов **2a,b** и **3a,b** содержат характеристические полосы поглощения карбонильных групп при 1630–1640, в спектрах соединений **2c** и **3c** сложноэфирный карбонил поглощает в области 1740 см^{-1} . Спектры диоксопирролинов **5** и **6a–d** содержат полосы поглощения лактамного (1705) и кетонного (1735 см^{-1}) карбонил.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	Br	N		
2a	C ₂₇ H ₂₉ BrN ₂ O ₃	<u>63.6</u>	<u>5.6</u>	<u>15.5</u>	<u>5.6</u>	268–269	57
		63.7	5.7	15.7	5.5		
2b	C ₂₅ H ₂₅ BrN ₂ O ₂	<u>64.4</u>	<u>5.3</u>	<u>17.0</u>	<u>6.0</u>	264–266	67
		64.5	5.4	17.2	6.0		
2c	C ₂₃ H ₂₂ BrNO ₂	<u>65.0</u>	<u>5.1</u>	<u>18.7</u>	<u>3.4</u>	215 (разл.)	62
		65.1	5.2	18.8	3.3		
2d	C ₃₂ H ₃₄ BrNO ₄	<u>66.5</u>	<u>5.7</u>	<u>13.8</u>	<u>2.5</u>	146–148	68
		66.7	5.9	13.9	2.4		
3a	C ₂₉ H ₂₇ BrN ₂ O	<u>69.6</u>	<u>5.4</u>	<u>15.8</u>	<u>5.7</u>	256–258	70
		69.7	5.5	16.0	5.6		
3b	C ₂₉ H ₂₇ BrN ₂ O ₂	<u>67.4</u>	<u>5.2</u>	<u>15.4</u>	<u>5.3</u>	281–282	78
		67.6	5.3	15.5	5.4		
3c	C ₂₇ H ₂₄ BrNO ₂	<u>68.2</u>	<u>5.0</u>	<u>16.7</u>	<u>3.1</u>	239–241	67
		68.4	5.1	16.8	3.0		
5	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄	<u>68.4</u>	<u>6.6</u>	–	<u>4.5</u>	145–147	58
		68.6	6.7		4.4		
6b	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	<u>78.2</u>	<u>5.7</u>	–	<u>4.9</u>	210–212	54
		78.3	5.9		4.8		
6c	C ₂₀ H ₁₉ NO ₂	<u>78.5</u>	<u>6.2</u>	–	<u>4.6</u>	205–207	61
		78.7	6.3		4.6		
6d	C ₂₁ H ₂₁ NO ₂	<u>78.8</u>	<u>6.5</u>	–	<u>4.5</u>	204–206	63
		79.0	6.6		4.4		
7a	C ₂₄ H ₁₉ N ₃	<u>82.3</u>	<u>5.3</u>	–	<u>12.1</u>	203–205	64
		82.5	5.5		12.0		
7b	C ₂₅ H ₂₁ N ₃	<u>82.5</u>	<u>5.7</u>	–	<u>11.6</u>	212–214	62
		82.6	5.8		11.6		
7c	C ₂₆ H ₂₃ N ₃	<u>81.2</u>	<u>6.0</u>	–	<u>11.2</u>	223–225	59
		81.4	6.1		11.0		
7d	C ₂₇ H ₂₅ N ₃	<u>82.7</u>	<u>6.3</u>	–	<u>10.8</u>	204–205	56
		82.8	6.4		10.7		
8	C ₃₂ H ₃₃ N ₃ O ₄	<u>73.3</u>	<u>6.3</u>	–	<u>8.1</u>	155–157	61
		73.4	6.4		8.0		

Масс-спектры соединений **2**, **3** имеют пики* молекулярных ионов небольшой интенсивности (5–25%). Для амидов **2**, **3** заметными являются пики, соответствующие отрыву сначала третичной аминогруппы, а затем карбонила, например, для морфолида **2b** они составляют, соответственно, 100 (378) и 20% (350). Масс-спектр эфира **3c** содержит пик молекулярного иона (80%, M⁺ 474), а также пики, соответствующие отрыву карбэтокси- (45%, 400) и далее метильной (50%, 387) групп. В спектрах производных дротаверина **2d**, **8** содержатся пики молекулярных ионов, соответственно, M⁺ 577 и M⁺ 523, оба 100%.

* Здесь и далее для пиков ионов даны значения *m/z*.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)				
	$(\text{CH}_3)_2$, с	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, с	ароматические протоны	$\text{HC}=\text{C}$, с	другие протоны
2a	1.2	2.8	6.6 (с, H-7); 7.1 (с, H-10); 7.2 (2H, д, $J = 8.4$); 7.4 (2H, д, $J = 8.4$)	6.0	3.7 (3H, с, CH_3O); 3.8 (3H, с, CH_3O); 1.7–1.8 (2H, м, $2\text{CH}_2\text{-C}$); 3.2–3.6 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{-N}$)
2b	1.2	2.8	7.1–7.5 (8H, м)	6.0	3.4–3.8 (8H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$)
2c	1.2	2.8	7.1–7.6 (8H, м)	6.5	1.3 (3H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.2 (2H, к, $J = 7.4$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)
2d	–	–	6.6–7.1 (9H, м)	5.8	1.1–1.7 (12H, 4т, $J = 6.4$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3.8–4.0 (8H, 4к, $J = 6.4$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3.1 (2H, м, CH_2C); 3.5 (2H, м, CH_2N)
3a	1.3 с	3.2с	7.2–7.8 (10H, м)	6.1	1.7–1.9 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{-C}$); 3.1–3.7 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$)
3b	1.3 с	3.2 с	7.2–7.9 (10H, м)	6.1	3.4–3.8 (8H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$)
3c	1.3 с	3.3 с	7.2–8.1 (10H, м)	6.5	1.3 (3H, т, $J = 6.5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.3 (2H, к, $J = 6.5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)
5	1.5	2.8	6.7 (7H, с); 7.3 (10H, с)	–	1.3 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3CH_2); 2.6 (2H, к, $J = 7.5$, CH_3CH_2); 3.8 (3H, с, CH_3O); 3.9 (3H, с, CH_3O)
6b	1.6	3.3	7.5–8.0 (6H, м)	–	2.1 (3H, с, 1-CH_3)
6c	1.6	3.3	7.6–8.0 (6H, м)	–	1.2 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3CH_2); 2.6 (2H, к, $J = 7.4$, CH_3CH_2)
6d	1.6	3.3	7.6–8.1 (6H, м)	–	1.0 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 1.6 (2H, м, CH_3CH_2); 2.5 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$)
7a	1.8	3.4	7.5–8.2 (10H, м)	6.7	–
7b	1.9	3.4	7.4–8.0 (10H, м)	–	2.8 (с, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$)
7c	1.9	3.4	7.6–8.1 (10H, м)	–	1.4 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3CH_2); 3.3 (2H, к, $J = 7.5$, CH_3CH_2)
7d	1.9	3.4	7.5–8.0 (10H, м)	–	1.1 (3H, т, $J = 7.7$, CH_3CH_2); 1.9 (2H, м, CH_3CH_2); 3.3 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$)
8	–	–	7.0–7.3 (5H, м, дроаверина); 7.6–8.0 (4H, м, хиноксалина)	–	1.1–1.4 (12H, 4т, $J = 6.7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.0–4.3 (8H, 4к, $J = 6.7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3.7 (2H, м, CH_2C); 4.5 (2H, м, CH_2N)

Явление галохромии в ряду конденсированных хиноксалинов наглядно видно на примере производного дротаверина **8**, содержащего в боковой цепи четыре ауксохромные группы. Спектр поглощения этого соединения в этаноле записан, начиная с 200 нм. Ароматический фрагмент проявляется в наличии β -полосы $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода в области 230 нм ($\lg \epsilon$ 3.72) [11]. Наблюдается также К-полоса общего π - π -сопряжения в молекуле в области 390 нм ($\lg \epsilon$ 4.18) [12]. Меньшую интенсивность имеет широкая полоса в области 440 нм ($\lg \epsilon$ 3.64), связанная с наличием этокси групп (R-полоса заместителя). Темно-синий раствор хиноксалина **8** в конц. H_2SO_4 меняет окраску при разбавлении водой: разбавление 1:1 (по объему) вызывает зеленое окрашивание, при дальнейшем разбавлении в 3 раза раствор приобретает малиновый цвет. В конц. H_2SO_4 по сравнению со спектром в спирте основные изменения наблюдаются в видимой области: по сравнению с неионизированной формой происходит сильный батохромный сдвиг (λ_{\max} 627 нм, $\lg \epsilon$ 4.18). В растворе, разбавленном в соотношении 1:1, по-прежнему наиболее интенсивной остается полоса в области 627 нм ($\lg \epsilon$ 4.23), однако появляется новый пик при 415 нм ($\lg \epsilon$ 3.86), соответствующий, вероятно, присутствию неионизированной или менее ионизированной формы. После дальнейшего разбавления полоса при 627 нм исчезает (происходит разрушение сольватных оболочек) и появляются 2 полосы примерно равной интенсивности: 435 ($\lg \epsilon$ 4.34) и 505 нм ($\lg \epsilon$ 4.38). Аналогичные явления галохромии были обнаружены ранее для соединений, сходных по структуре с веществом **8** [10].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H соединений **2d**, **8** зарегистрированы на приборе Bruker DRX 500 (500 МГц), спектры остальных веществ – на приборе Tesla BS 567 (100 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры – на спектрометре Specord-80 в вазелиновом масле. Масс-спектры записаны на приборе MAT-311 (70 эВ, ЭУ). УФ спектры – на приборе СФ-46.

Проверку чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ и парамагнетизма.

Все соединения перекристаллизованы из изопропилового спирта.

Исходные вещества для синтеза соединений **2**, **3** описаны в работах [6, 13, 14], веществ **5**, **6** – в статье [15]. Основание дротаверина выделено из таблеток с истекшим сроком годности, т. пл. 58–60 °С, его чистота проверена с помощью ТСХ.

2-(*n*-Бромфенил)-1-(R^2 -карбонил)-5,5-диметил-6,7-(R^1)₂-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолины 2a–c, **1-(3',4'-диэтоксифенил)-8,9-диэтокси-5,6-дигидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (2d)** и **2-(*n*-бромфенил)-1-(R^2 -карбонил)-5,5-диметил-5,6-дигидронафто[1,2-*g*]индолизинны 3a–c** (общая методика). Кипятят 10 ммоль соответствующего енамина в 50 мл 2-пропанола в течение 1–2 ч с 2.0 г (10 ммоль) *n*-бромфенацилбромида в присутствии 1.5 г Na_2CO_3 (контроль ТСХ). Раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 100 мл воды, выпавший осадок фильтруют, сушат и перекристаллизовывают.

5,5-Диметил-8,9-диметокси-2,3-диоксо-1-этил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (5) и **1- R^3 -5,5-диметил-2,3,5,6-тетрагидронафто[1,2-*g*]индолизин-2,3-дионы 6a–d** (общая методика). К 0.86 мл (10 ммоль) оксалилхлорида в 50 мл абсолютного эфира при –10–0 °С добавляют в течение 15 мин смесь соответствующего енамина и 2.80 г (20 ммоль) триэтиламина в 150 мл эфира. Реакционную смесь доводят до 20 °С и оставляют при этой температуре еще на 30 мин. Выпавший осадок фильтруют, сушат и перекристаллизовывают.

1-R³-5,5-Диметил-2,3,5,6-тетрагидронафто[1,2-g]хиноксалино[2,3-b]индолизины 7a-d
и **1-(3',4'-диэтоксифенил)-2,3,5,6-тетрагидро(3'',4''-диэтоксibenзо)[g]хиноксалино-**
[2,3-b]индолизин (8) (общая методика). К раствору 10 ммоль исходного диоксопирролина
в 25 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 1.08 г (10 ммоль) *o*-фенилендиамина. Смесь
кипятят 1 ч, охлаждают, разбавляют 100 мл 25% раствора аммиака, выпавший осадок
отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *XTC*, 291 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 243 (1997)].
2. К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, 474 с.
3. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, А. А. Зеннок, Ю. В. Шкляев, В. С. Шкляев, А. А. Ахрем, *ЖОХ*, 1891 (1993).
4. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, в кн. *Енамины в органическом синтезе*, под ред. Ю. В. Шкляева, УрО РАН, Екатеринбург, 2001, с. 39.
5. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *XTC*, 227 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 205 (2002)].
6. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина, М. И. Вахрин, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, *XTC*, 1560 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 1242 (1983)].
7. Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. журн.*, № 2, 172 (1989).
8. Б. Б. Александров, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *XTC*, 854 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 677 (1991)].
9. А. Г. Михайловский, *XTC*, 685 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 590 (1996)].
10. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *XTC*, 650 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 573 (1995)].
11. Э. О. Клар, *Полициклические углеводороды*, Химия, Москва, 1971.
12. А. Гиллем, Е. Штерн, *Электронные спектры поглощения органических соединений*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1957, 159.
13. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *XTC*, 1239 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 1038 (1989)].
14. А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, В. С. Шкляев, Ю. П. Тимофеева, А. В. Долженко, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 21 (1998).
15. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, Е. С. Лиманский, Б. Я. Сыропятов, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 15 (2006).

Пермская государственная фармацевтическая
академия, Пермь 614990, Россия
e-mail: permt@pfa.ru

Поступило 21.09.2005