

А. Г. Михайловский^{1*}, О. В. Сурикова¹,
П. А. Чугайнов¹, М. И. Вахрин¹

РЕАКЦИЯ АЦИЛИРОВАНИЯ ЕНАМИНОНИТРИЛА
РЯДА 3,3-ДИМЕТИЛИЗОХИНОЛИНА И СВОЙСТВА
5,5-ДИМЕТИЛ-2,3-ДИОКСО-2,3,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО-
[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИН-1-КАРБОНИТРИЛА

2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-илиден)ацетонитрил, содержащий фрагмент енамина, ацилирован ацетилхлоридом и бензоилхлоридом с образованием соответствующих енаминокетонов. Ацилирование оксалилхлоридом приводит к 5,5-диметил-2,3-диоксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-1-карбонитрилу, реакция которого с карбонатом гуанидина и *o*-фенилендиамином сопровождается раскрытием цикла пиррола и гетероциклизацией с образованием соответственно производных 2-амино-4-имидазолон и 2-хиноксалона. В аналогичной реакции с *m*-толуидином, 1-аминоадамantanом, *o*-аминофенолом и 2-амино-3-гидроксипиридином образуются линейные амиды.

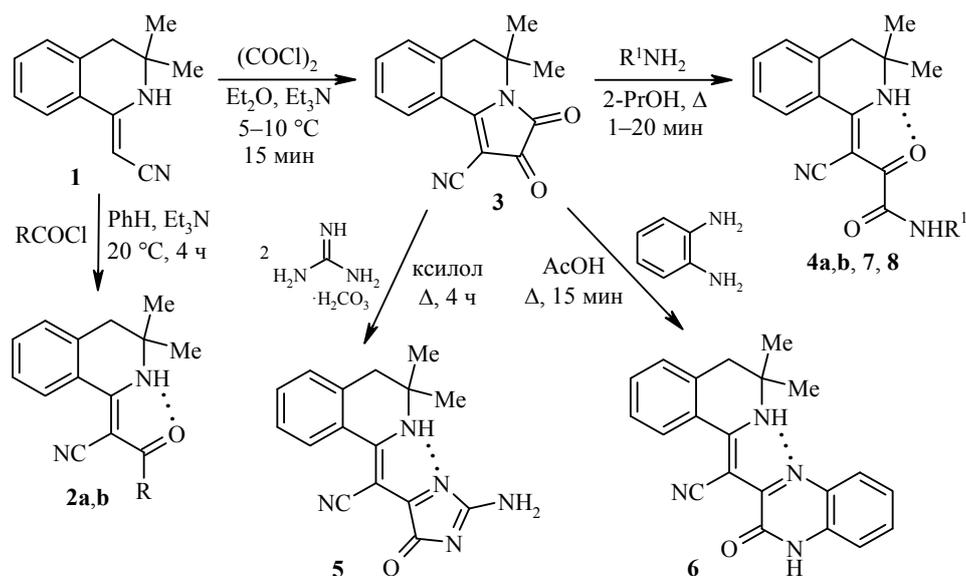
Ключевые слова: 1-аминоадамantan, 2-амино-3-гидроксипиридин, 2-амино-4-имидазолон, *o*-аминофенол, 5,5-диметил-2,3-диоксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-1-карбонитрил, карбонат гуанидина, 2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-илиден)ацетонитрил, *m*-толуидин, *o*-фенилендиамин, 2-хиноксалон, енаминокетоны, линейные амиды, ацилирование, гетероциклизация.

Енаминонитрилы занимают в химии енаминов особое место. Структура енамина в молекуле этих соединений обычно стабилизирована благодаря акцепторному влиянию цианогруппы, что благоприятствует нуклеофильным свойствам енаминонитрилов и протеканию реакций по β-углеродному атому енаминового фрагмента.

Ранее было начато изучение свойств енаминонитрилов ряда 3,3-диметил-изохинолина [1, 2]. Целью данной работы является исследование реакции ацилирования 2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-илиден)ацетонитрила [2] и изучение свойств полученных ацильных производных. Образующиеся при этом енаминокетоны можно рассматривать в качестве новых синтонов и потенциальных биологически активных соединений. При выборе ацилирующих реагентов учитывалась перспектива дальнейших химических превращений полученных продуктов.

Исследования показали, что енаминонитрил **1** может быть проацилирован действием ацетилхлорида или бензоилхлорида при 20 °С, продуктами реакции являются кетоны **2a, b**. Также легко при температуре 5–10 °С идёт ацилирование оксалилхлоридом с образованием конденсированного пирролдиона **3**.

Соединения типа **3** (2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины) были ранее широко исследованы [3–10]. Цианогруппа, понижающая электронную плотность в диоксопирролиновом цикле, может привести к значительным отличиям в химических свойствах по сравнению с соединениями, содержащими в положении 1 амидную группу или без заместителя. Действительно, в данном случае наблюдались различия в условиях проведения реакций и структуре образующихся продуктов.



2 а R = Me, б R = Ph; 4 а R¹ = 3-МеС₆Н₄, б R¹ = 1-адамантил;
7 R¹ = 2-НОС₆Н₄; 8 R¹ = 3-гидроксипиридин-2-ил

Так, в реакции соединения **3** с *m*-толуидином енамин **4a** образуется при слабом нагревании в 2-пропанол, в то время как при отсутствии в структуре цианогруппы реакция с ароматическими аминами требует кипячения в уксусной кислоте [7]. Практически мгновенно протекает реакция соединения **3** с 1-аминоадамантаном, являющимся пространственно-затруднённым нуклеофилом, при этом образуется енаминокетоамид **4b**. По данным наших предыдущих исследований [6, 7], при отсутствии цианогруппы данная реакция не наблюдалась.

Все реакции раскрытия пирролдионного цикла соединения **3** легко контролируются по обесцвечиванию раствора этого вещества, имеющего ярко-красную окраску. При кипячении в *n*-ксилоле раствора пирролдиона **3** с карбонатом гуанидина образуется производное имидазолон **5**. Исследования показали, что пирролдионный цикл нитрила **3** раскрывается при кипячении с *o*-фенилендиамином в ледяной уксусной кислоте с образованием производного хиноксалона **6**, чьи спектральные характеристики согласуются с таковыми веществ, строение которых доказано ранее РСА [11]. При взаимодействии соединения **3** с такими бинуклеофилами, как *o*-аминофенол и 2-амино-3-гидроксипиридин, образуются соответствующие линейные структуры **7, 8**, что также отличает по свойствам нитрил **3** от соединений, не содержащих цианогруппы, образующих в этих условиях гетероароматическую систему бензоксазола [12, 13].

Полученные соединения представляют собой жёлтые кристаллические вещества, за исключением пирролдиона **3**, имеющего красную окраску, трудно-растворимые в спирте и в большинстве других органических растворителей. Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1.

Структура полученных соединений доказана спектрами ЯМР ¹H (табл. 2). В спектрах енаминокетонов **2a,b** отмечается сдвиг синглета протона группы NH цикла в слабое поле (12.29 и 12.79 м. д. соответственно), что отвечает Н-хелатной форме. Аналогичное строение характерно и для амидов **4a,b**, в спектрах которых синглеты групп NH цикла находятся при 12.62 и 12.28 м. д. Сигналы протонов адамантана отнесены на основании источников [14, 15].

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 2a,b, 3, 4a,b, 5–8

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O	<u>74.92</u>	<u>6.63</u>	<u>11.81</u>	146–148	78
		74.97	6.71	11.66		
2b	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O	<u>79.24</u>	<u>5.93</u>	<u>9.31</u>	170–172	82
		79.44	6.00	9.26		
3	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>71.33</u>	<u>4.74</u>	<u>11.21</u>	228–230	72
		71.42	4.79	11.10		
4a	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>73.34</u>	<u>5.83</u>	<u>11.72</u>	190–192	73
		73.52	5.89	11.69		
4b	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₂	<u>74.32</u>	<u>7.19</u>	<u>10.52</u>	210–212	81
		74.41	7.24	10.41		
5	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O	<u>65.48</u>	<u>5.08</u>	<u>24.10</u>	208–210	67
		65.52	5.15	23.88		
6	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O	<u>73.61</u>	<u>5.22</u>	<u>16.51</u>	260–262	63
		73.67	5.30	16.36		
7	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>69.73</u>	<u>5.23</u>	<u>11.64</u>	172–174	64
		69.79	5.30	11.63		
8	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>66.22</u>	<u>4.94</u>	<u>15.61</u>	266–268	62
		66.29	5.01	15.46		

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений 2a,b, 3, 4a,b, 5–8

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)					
	(CH ₃) ₂ , (6H, c)	4-CH ₂ (2H, c)	Ароматические протоны	2-NH (1H, c)	CONH (1H, c)	Другие протоны
2a	1.23	2.89	7.25–7.82 (3H, м); 8.32 (1H, д, J = 6.0, H-8)	12.29	–	2.06 (3H, c, COCH ₃)
2b	1.32	2.87	7.11–8.03 (8H, м); 8.37 (1H, д, J = 6.0, H-8)	12.79	–	–
3	1.49	3.11	7.52–7.87 (3H, м); 8.42 (1H, д, J = 6.0, H-8)	–	–	–
4a	1.32	2.87	6.84 (1H, c, H-2'); 7.03–7.57 (6H, м); 8.51 (1H, д, J = 6.0, H-8)	12.62	8.88	2.32 (3H, c, ArCH ₃)
4b	1.22	2.93	7.38–8.03 (3H, м); 8.38 (1H, д, J = 6.0, H-8)	12.28	8.17	1.55–1.80 (9H, м, 4',6',10'-CH ₂ , 3',5',7'-CH); 2.06–2.09 (6H, м, 2',8',9'-CH ₂)
5	1.23	2.90	7.40–7.93 (3H, м); 8.12 (1H, д, J = 6.0, H-8)	12.10	–	7.34 (2H, c, NH ₂)
6	1.30	2.92	7.11–7.63 (7H, м); 8.38 (1H, д, J = 6.0, H-8)	12.09	13.45	–
7	1.28	3.07	6.74–8.04 (7H, м); 8.27 (1H, д, J = 6.0, H-8)	12.25	9.58	9.95 (1H, c, OH)
8	1.24	2.92	6.92–7.83 (6H, м); 8.38 (1H, д, J = 6.0, H-8)	11.53	9.67	10.42 (1H, c, OH)

Для продукта взаимодействия пирролдиона **3** с карбонатом гуанидина можно предложить две структуры: линейный продукт *N*-ацилирования гуанидина и структура **5**. Тот факт, что синглеты групп NH в спектре ЯМР ¹H этого соединения равноценны по химическому сдвигу (7.34 м. д.) и по интегральной интенсивности соответствуют двум протонам, свидетельствует в пользу структуры **5**. При добавлении CF₃COOH происходит сдвиг синглетов групп NH цикла и NH₂ в более слабое поле. В спектре енамина **6** положение синглетов групп NH цикла и хиноксалона (соответственно 12.09 и 13.45 м. д.) согласуется со значениями, представленными в работе [11].

Линейная структура амидов **7**, **8** следует из наличия в спектрах этих соединений синглетов групп NH цикла (12.25 и 11.53 м. д.) и групп NH и OH – фрагментов *o*-аминофенола и 2-амино-3-гидроксипиридина.

Структура полученных соединений находит свое подтверждение в ИК спектрах, записанных в хлороформе в концентрации 0.01 моль/л (табл. 3). Все спектры содержат характеристическую полосу поглощения группы C≡N в области 2300–2350 см⁻¹. В спектрах кетонов **2a,b** имеются уширенные полосы поглощения хелатированных групп C=O (1615, 1620 см⁻¹) и NH изохинолинового цикла (3150, 3180 см⁻¹). Отнесение полос поглощения в спектре соединения **3** осуществлено на основании данных работ [16–18], согласно которым наиболее коротковолновая полоса в области 1780 см⁻¹ отвечает лактамному карбонилу. Полоса кетонного карбонила проявляется в данном случае в области 1730 см⁻¹. В спектрах енаминокетоамидов **4a,b** также наблюдаются уширенные полосы поглощения групп C=O и NH цикла, что свидетельствует в пользу *N*-хелатной структуры. Наличие лактамного карбонила в структуре соединения **5** подтверждается сильной полосой в области 1690 см⁻¹. Наличие группы NH₂ в структуре этого соединения наглядно проявляется в картине спектра с присутствием ν_{as} (3432 см⁻¹) и ν_s (3345 см⁻¹, полоса меньшей интенсивности). Теоретический расчёт согласно известной формуле [19] дает для ν_s значение 3351 см⁻¹. Наличие *N*-хелата в структуре енамина **6** подтверждается низкочастотной полосой группы NH (3100 см⁻¹). В структуре енаминов **7**, **8** также присутствует внутримолекулярная водородная связь. В спектрах этих соединений имеются полосы, характерные для амидных групп NH и фенольного гидроксила (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

ИК спектры синтезированных соединений **2a,b**, **3**, **4a,b**, **5–8**

Соединение	Полосы поглощения, ν , см ⁻¹				
	C≡N	C=O лактамная или амидная	C=O кетона	NH цикла	NH, OH
2a	2350	1620	1615	3150	–
2b	2330	1620	1620	3180	–
3	2320	1780	1730	–	–
4a	2350	1630	–	3170	3280
4b	2320	1620	–	3180	3300
5	2300	1690	–	3220	3432 (ν_{as}), 3345 (ν_s) (NH ₂)
6	2320	1670	–	3100	3180
7	2320	1700	1620	3180	3230, 3280
8	2320	1700	1620	3190	3220, 3300

Таким образом, 2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-илиден)-ацетонитрил в реакциях с N-нуклеофилами проявляет себя в качестве ацилирующего агента [20], реагирующего с раскрытием пирролдионного цикла, которое сопровождается гетероциклизацией либо образованием линейных структур.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Spесord M-80 в CHCl₃ (0.01 моль/л). Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker DRX-300 (300 МГц) в CDCl₃ (соединения **2b**, **4a**, **8**) и в DMSO-d₆ (остальные соединения), внутренний стандарт ГМДС (0.05 м. д.). Элементный анализ осуществлён на приборе CHNS-932 Leco Corporation. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–EtOH–CHCl₃, 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома.

Исходный 2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-илиден)ацетонитрил (**1**) получен по методике [1, 2]. Все полученные соединения перекристаллизованы из 2-PrOH.

Нитрилы 3-R-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-илиден)-3-оксопропановой кислоты 2a,b. К раствору 1.98 г (10 ммоль) енаминонитрила **1** в 20 мл абс. бензола в смеси с 1.68 мл (12 ммоль) Et₃N при 20 °С добавляют 10 ммоль соответствующего хлорангидрида. Смесь оставляют на 4 ч при той же температуре. Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают, бензол отгоняют в вакууме водоструйного насоса, кристаллический остаток отфильтровывают, промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают.

5,5-Диметил-2,3-диоксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-1-карбонитрил (3). К раствору 1.98 г (10 ммоль) енамина **1** и 3.10 мл (22 ммоль) Et₃N в 20 мл абс. Et₂O при 5–10 °С добавляют 0.86 мл (10 ммоль) оксалилхлорида. Через 15 мин выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают холодной водой, сушат и перекристаллизовывают.

N-R¹-амиды 3-(3,3-диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-илиден)-2-оксо-3-цианопропановой кислоты 4a,b, 7, 8 (общая методика). К раствору 2.52 г (10 ммоль) соединения **3** в 10 мл 2-PrOH добавляют 10 ммоль соответствующего нуклеофильного реагента. Смесь кипятят, контролируя изменение окраски. В случае *m*-толуидина и 1-аминоадамантина раствор обесцвечивается мгновенно по достижении температуры кипения, для соединений **7, 8** переход окраски из красной в жёлтую заканчивается через 20 мин. Раствор охлаждают до 20 °С, разбавляют 20 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

(2-Амино-5-оксо-5*H*-имидазол-4-ил)(3,3-диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-илиден)ацетонитрил (5). Смесь 2.52 г (10 ммоль) диоксопирролина **3** и 1.80 г (10 ммоль) карбоната гуанидина в 10 мл *n*-ксилола кипятят в течение 4 ч, охлаждают до 20 °С, разбавляют 20 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-2*H*-изохинолин-1-илиден)(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)ацетонитрил (6). Смесь 2.52 г (10 ммоль) диоксопирролина **3** и 1.08 г (10 ммоль) *o*-фенилендиамина кипятят в 10 мл ледяной AcOH в течение 15 мин, охлаждают до 20 °С, разбавляют 20 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывают, промывают раствором аммиака, затем водой, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *XTC*, 227 (2002). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **38**, 205 (2002).]
2. В. А. Глушков, В. И. Карманов, Ю. В. Шкляев, *XTC*, 558 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 475 (2005).]

3. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 963 (1987). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **23**, 790 (1987).]
4. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 946 (1994). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **30**, 818 (1994).]
5. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 291 (1997). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **33**, 243 (1997).]
6. А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, Т. С. Турова, Г. А. Лобашова, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1357 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 1174 (2004).]
7. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1378 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 1173 (2005).]
8. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1383 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 1178 (2005).]
9. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 298 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 231 (2008).]
10. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, М. И. Вахрин, *Журн. орган. химии*, **43**, 852 (2008).
11. О. В. Сурикова, З. Г. Алиев, А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, М. И. Вахрин, *Журн. орган. химии*, **44**, 909 (2008).
12. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, П. Г. Нейфельд, М. И. Вахрин, *Журн. орган. химии*, **44**, 1416 (2008).
13. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1412 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 1131 (2009).]
14. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 285.
15. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер, *Определение строения органических соединений*, Мир, Москва, 2006, с. 183.
16. Т. Sano, Y. Horiguchi, Y. Tsuda, *Heterocycles*, **3**, 65 (1975).
17. Y. Tsuda, M. Kaneda, Y. Itatani, T. Sano, H. Horiguchi, Y. Iitaka, *Heterocycles*, **9**, 153 (1978).
18. Т. Sano, *J. Synth. Org. Chem.*, **42**, 340 (1984).
19. К. Наканиси, *Инфракрасные спектры и строение органических соединений*, Мир, Москва, 1965, с. 45.
20. N. N. Polygalova, A. G. Mikhailovskii, M. I. Vakhnin, in *The Chemistry and Biological Activity of Synthetic and Natural Compounds. Nitrogen-Containing Heterocycles*, V. G. Kartsev (Ed.), ICSPF Press, Moscow, 2006, vol. 1, p. 402.

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия,
ул. Полевая, 2, Пермь 614990, Россия
e-mail: ajm@permt.ru

Поступило 7.08.2012
После доработки 26.01.2013