

Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин

РЕАКЦИЯ АЗОСОЧЕТАНИЯ
ЕНАМИНОКАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА С СОЛЯМИ ДИАЗОНИЯ

Показано, что енаминоамиды и енаминокетоны, производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, реагируют с солями диазония с образованием азосоединений, которые, в зависимости от структуры енамина, могут существовать в форме только азокрасителя или в виде азогидразонных таутомеров.

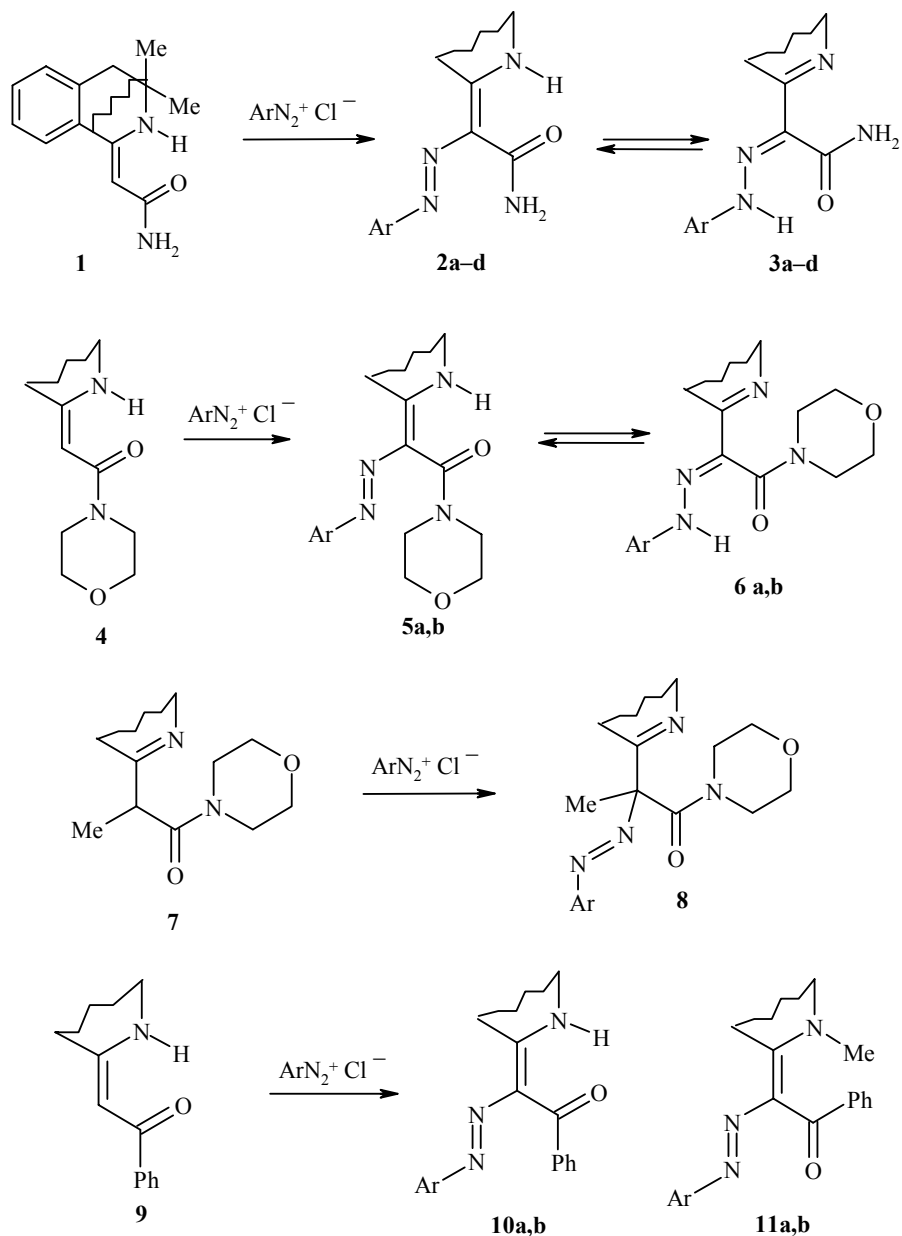
Ключевые слова: азосоединения, вторичные и третичные енамины, производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, соли диазония, азогидразонная таутомерия.

Реакции гетероциклических енаминов с солями диазония до настоящего времени мало изучены. Ранее было показано [1], что сочетание избытка соли диазония с 1,3,3-триметил-3,4-изохинолином приводит к образованию формазанов. Очевидно, что в зависимости от особенностей строения енамина продуктами реакции могут быть и азокрасители. Образования последних можно ожидать из енаминокарбонильных соединений, имеющих в своей структуре только один атом водорода при β -атоме углерода енаминной группы (енаминоамиды и енаминокетоны).

Целью данной работы является исследование строения продуктов реакции азосочетания в зависимости от структуры исходных енаминокарбонильных производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Исследования показали, что при азосочетании енаминоамида **1** [2] с солями диазония образуются азокрасители **2a–d**, находящиеся в растворе в таутомерном равновесии с гидразоформой (соединения **3a–d**). Аналогично реагирует третичный амид **4** [3], при этом образуются азокрасители **5a,b**, для которых в растворе наблюдается аналогичное равновесие (гидразоны **6a,b**).

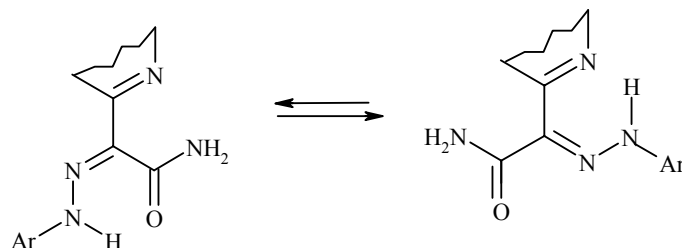
Известно [4], что амиды типа **7** существуют в иминоформе. Однако при азосочетании с хлоридом *n*-нитрофенилдиазония названный амид реагирует как енамин с образованием азокрасителя **8**. Необходимо отметить, что в данном случае продукт реакции азосочетания удалось выделить только для *n*-нитрозамещенного. При попытке использования в качестве диазосоставляющей менее активных электрофилов, таких как хлориды фенил- и *n*-толилдиазония, продукт азосочетания не образовался.



При сочетании солей диазония с енаминокетонем **9** [5] образуются азокрасители **10a,b**, образования гидрозоформы в этом случае не наблюдалось. Стабильность азоформы здесь можно объяснить более сильным электроакцепторным влиянием кетонной группы по сравнению с амидной. В случае, если азосоставляющей является третичный енаминокетон, также образуются азокрасители **11a,b**, находящиеся в растворе в виде смеси двух π -диастереомеров (*Z* и *E*).

Продукты азосочетания представляют собой желто-оранжевые кристаллические вещества, имеющие четкие температуры плавления (табл. 1). По данным ТСХ, они дают лишь одно пятно на хроматограмме.

Спектры ЯМР ^1H (табл. 2) доказывают наличие азогидразонной таутомерии. В спектрах соединений **2a–d**, в отличие от спектра исходного амида **1**, наблюдается удвоение синглетов метильной и метиленовой групп. Протон группы NH цикла в спектрах этих соединений дает сигнал в области 9.0–10.5 м. д., данное отнесение основано на известных данных [2]. Для структур **3a–d** наблюдаются две гидразоформы, что соответствует, вероятнее всего, *s-цис*-, *транс*-изомерам:



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений (Ar = 4-ХС₆Н₄)

Соединение	X	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
			C	H	N		
2a	H	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O	<u>71.0</u>	<u>6.2</u>	<u>17.5</u>	154–155	87
			71.2	6.3	17.5		
2b	Me	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O	<u>71.8</u>	<u>6.6</u>	<u>16.8</u>	150–151	89
			71.6	6.4	16.9		
2c	NO ₂	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃	<u>62.3</u>	<u>5.2</u>	<u>19.4</u>	197–198	94
			62.5	5.2	19.2		
2d	Ac	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>69.6</u>	<u>6.0</u>	<u>15.3</u>	145–146	75
			69.6	6.1	15.5		
5a	Me	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂	<u>71.2</u>	<u>6.9</u>	<u>14.0</u>	162–164	54
			71.3	7.0	13.9		
5b	NO ₂	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₄	<u>63.3</u>	<u>5.6</u>	<u>16.2</u>	168–170	62
			63.4	5.8	16.1		
8	NO ₂	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄	<u>64.0</u>	<u>6.0</u>	<u>15.5</u>	105–107	57
			64.1	6.1	15.6		
10a	Ac	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	<u>76.5</u>	<u>5.9</u>	<u>10.0</u>	280 (разл.)	61
			76.6	6.0	9.9		
10b	NO ₂	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>69.9</u>	<u>5.1</u>	<u>13.2</u>	214–216	53
			70.4	5.2	13.1		
11a	Ac	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₂	<u>76.8</u>	<u>6.1</u>	<u>9.7</u>	168–170	63
			76.9	6.2	9.6		
11b	NO ₂	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>70.8</u>	<u>5.4</u>	<u>12.7</u>	165–167	64
			70.9	5.5	12.7		

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.							
	3-(CH_3) ₂	4- CH_2	$\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$, м	ароматические протоны, м	NH амида, с	NH цикла, с	NH гидразо, с	другие протоны
2a, 3a	1.15, с, 1.17, с	2.74, с, 2.76, с	–	6.50–7.76 (9H)	6.26	10.40	12.73, 14.0	–
2b, 3b	1.10, с, 1.20, с	2.72, с, 2.73, с	–	6.70–8.00 (8H)	5.84	10.07	12.5, 13.7	2.18, с (CH_3 -Ph)
2c, 3c	1.21, с, 1.22, с	2.73, с, 2.74, с	–	7.00–8.23 (8H)	5.87	9.0	10.6, 13.0	–
2d, 3d	1.28, с, 1.30, с	2.70, уш. с	–	7.00–8.00 (8H)	5.95	10.50	12.5, 13.6	2.50, с (CH_3CO)
5a, 6a	1.20, с, 1.21, с	2.72, уш. с	3.25–3.95	6.80–7.35 (8H)	–	8.65	14.62	2.21, с (CH_3 -Ph)
5b, 6b	1.18, с, 1.20, с	2.65, с, 2.70, с	3.10–3.80	6.90–8.20 (8H)	–	9.40	14.85	–
8	1.0, с, 1.18, с	2.60, уш. с	2.90–3.70	7.00–8.22 (8H)	–	–	–	1.90, с (CH_3)
10a	1.25, с	2.70, с	–	6.70–8.00 (13H)	–	12.70	–	2.52, с (CH_3CO)
10b	1.50, с	2.80, с	–	6.80–7.45 (13H)	–	12.70	–	–
11a	1.30–1.60, уш. с	3.10–3.30, уш. с	–	6.90–8.10 (13H)	–	–	–	2.47, с (CH_3CO), 3.40, с (CH_3N)
11b	1.40, с, 1.57, с	3.05, с, 3.23, с	–	7.00–8.10 (13H)	–	–	–	3.42, с (CH_3N)

Аналогична картина спектров третичных амидов: азоформа **5a,b** находится в равновесии с гидразоформой **6a,b**, что проявляется в наличии двух синглетов протонов метильных групп и двух синглетов протонов группы CH_2 . В спектрах названных соединений имеется лишь по одному синглету гидразонового протона (соответственно, 14.60 и 14.85 м. д. для структур **6a,b**). Стерическим фактором, стабилизирующим преобладание одной из форм гидразона, здесь может быть отталкивание между изохинолиновым и морфолиновым циклами.

В спектре соединения **8**, молекула которого содержит хиральный центр, метильные группы в положении **3** дают диастереотопное расщепление (два синглета – 1.0 и 1.18 м. д.), синглет группы CH_2 сильно уширен.

Спектры ЯМР ^1H кетонов **10a,b** содержат узкие синглеты протонов групп CH_3 и CH_2 и только по одному синглету протона группы NH цикла, что свидетельствует о наличии для них только азоформы. В спектрах третичных енаминокетонов **11a,b** присутствуют два набора синглетов метильной и метиленовой групп, что соответствует двум π -диастереомерам.

В ИК спектрах амидов **2a–d** и **5a,b** наблюдаются уширенные полосы N -хелатированных карбонила амидной группы (1605–1610) и группы NH цикла (3110–3180), в спектрах первичных амидов – полосы в области 3375–3385 cm^{-1} (NH_2). Спектр амида **8** содержит полосу свободного амидного карбонила (1650), спектры кетонов **10a,b** – полосы N -хелатированных карбонила (1600) и группы NH цикла (3010), в спектрах третичных енаминокетонов **11a,b** присутствуют полосы сопряженного кетонного карбонила (1640 cm^{-1}).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Tesla BS-567 (100 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (0.05 м. д. от ТМС), ИК спектры – на спектрометре Specord-80 в хлороформе (0.01 моль/л).

Проверку чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, соединения окрашены в видимой области спектра.

Все вещества перекристаллизованы из изопропилового спирта.

Амиды **2a–d** и морфолиды **5a,b** 2-арилазо-2-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)этановой кислоты, морфолид 2-(*n*-нитрофенилазо)-2-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)пропановой кислоты (**8**), 1-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-1-арилазо-2-фенилэтаноны-2 **10a,b** и 1-(2,3,3-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-1-арилазо-2-фенилэтаноны-2 **11a,b**. Диазотирование и азосочетание осуществляют в смеси спирт–вода, 1:1 (по объему).

Диазотирование. К раствору 12 ммоль основания или гидрохлорида соответствующего анилина в 100 мл водно-спиртовой смеси добавляют 1.5 мл конц. HCl . В случае *n*-нитроанилина диазотируют тонкодисперсную суспензию. К раствору гидрохлорида анилина при 3–5 °С добавляют по каплям при перемешивании 1 н. раствор нитрита натрия (иодкрахмальная проба). Полученный раствор соли диазония выдерживают еще 10 мин при той же температуре. При наличии суспензии смесь интенсивно перемешивают. Избыток HNO_2 удаляют действием мочевины.

Азосочетание. Растворяют при кипячении 10 ммоль азосоставляющей в 150–200 мл

водно-спиртовой смеси, затем медленно доводят до 5–7 °С. При выпадении осадка основания добавляют 3–5 капель конц. HCl. К охлажденному раствору азосоставляющей приливают раствор соли диазония, полученную смесь выдерживают еще 20 мин при той же температуре, в случае суспензии ее перемешивают. Затем медленно, по каплям добавляют насыщенный раствор ацетата натрия, при этом выпадает окрашенный осадок. После добавления избытка раствора ацетата натрия смесь выдерживают еще 1 ч, сняв охлаждение и периодически перемешивая. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, Г. И. Леготкина, А. с. СССР 852865; *Б. И.*, № 29, 114 (1981).
2. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *XTC*, 1239 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 1038 (1989)].
3. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *XTC*, 946 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 818 (1994)].
4. Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, № 2, 172 (1989).
5. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, *XTC*, 808 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 674 (1990)].

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

Поступило 18.04.2005