

В. Л. Гейн, Н. Н. Касимова, Л. И. Варкентин, Г. А. Сташина^а

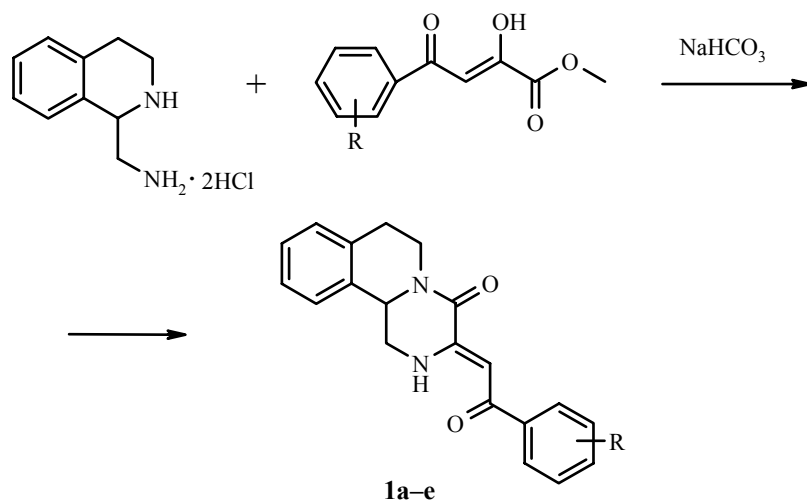
**СИНТЕЗ
3-АРОИЛМЕТИЛЕН-1,6,7,11b-ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРАЗИНО-
[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИН-4-ОНОВ**

Реакцией метиловых эфиров замещенных ароилпировиноградных кислот с дигидрохлоридом 1-аминометил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в присутствии АсОН синтезированы 3-ароилметилден-1,6,7,11b-тетрагидро-2Н-пирозино[2,1-*a*]изохинолин-4-оны, структура которых подтверждена ИК, ЯМР ¹Н и масс-спектрами.

Ключевые слова: 1-аминометил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, 3-ароилметилден-1,6,7,11b-тетрагидро-2Н-пирозино[2,1-*a*]изохинолин-4-оны, эфиры замещенных ароилпировиноградных кислот.

При взаимодействии метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с этилендиамином образуются 3-акилметилден-пиперазин-2-оны, которые обладают выраженной противовоспалительной активностью [1, 2]. Нами с целью синтеза новых биологически активных соединений в настоящей работе изучено взаимодействие метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 1-аминометил-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолином.

Установлено, что при кипячении эквимолярных количеств указанных реагентов в смеси этанола и воды в присутствии АсОН образуются 3-ароилметилден-1,6,7,11b-тетрагидро-2Н-пирозино[2,1-*a*]изохинолин-4-оны:



1 a R = H, **b** R = 4-F, **c** R = 4-Me, **d** R = 3-OMe, **e** R = 3,4-(OMe)₂

**Характеристики
3-ароилметилена-1,6,7,11b-тетрагидро-2H-пиразино[2,1-a]изохинолин-4-онов 1a–e**

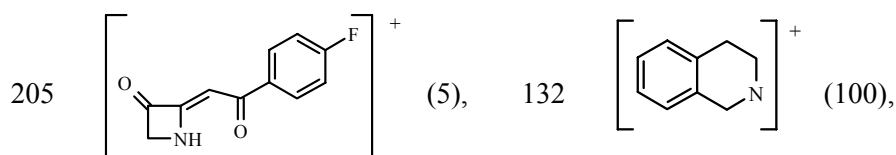
| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С (этанол) | Выход, % |
|------------|--|----------------------------|-------------|-------------|------------------------|----------|
| | | С | N | H | | |
| 1a | C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ | <u>75.42</u> | <u>8.75</u> | <u>5.60</u> | 200–202 | 67.0 |
| | | 75.45 | 8.80 | 5.70 | | |
| 1b | C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₂ | <u>71.42</u> | <u>8.34</u> | <u>5.15</u> | 212–213 | 75.4 |
| | | 71.41 | 8.33 | 5.10 | | |
| 1c | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂ | <u>75.83</u> | <u>8.39</u> | <u>6.06</u> | 204–206 | 78.2 |
| | | 75.88 | 8.43 | 6.07 | | |
| 1d | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ | <u>72.40</u> | <u>8.04</u> | <u>5.76</u> | 160–162 | 38.4 |
| | | 72.39 | 8.04 | 5.79 | | |
| 1e | C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ | <u>69.79</u> | <u>7.41</u> | <u>5.87</u> | 170–172 | 84.8 |
| | | 69.82 | 7.40 | 5.86 | | |

Полученные соединения представляют собой бесцветные или желтые кристаллические вещества, растворимые в обычных органических растворителях (табл. 1).

В ИК спектрах соединений **1a–e** (табл. 2) присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамной карбонильной группы при 1648–1668, кетонной карбонильной группы фенацилиденового остатка при 1608–1612 и связи N–H аминогруппы при 3185–3247 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **1a–e** (табл. 2) наблюдаются сигналы протонов метиленовых групп в положениях 1, 6 и 7 при 2.87–2.90 (2H), 2.98–2.99 (1H), 4.02–4.04 (1H), 4.65–4.69 (1H) и 5.09–5.12 м. д. (1H), сигнал метинового протона в положении 11b при 3.24–3.28 м. д., синглет протона ароилметиленового остатка при 6.55–6.59, группа линий ароматических протонов в области 7.00–7.94, сигнал протона при атоме азота в положении 2 при 10.69–10.85 м. д., а также сигналы протонов метильной группы при 2.39 (для соединения **1c**) и метоксигруппы при 3.82 м. д. (для соединений **1d,e**).

В масс-спектре соединения **1b** наблюдаются пики, *m/z* (*I*, %): 336 [M]⁺ (13),



123 [FC₆H₄CO]⁺ (12), 95 [FC₆H₄]⁺ (12), что полностью соответствует данной структуре.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений 1а–е

| Соединение | ИК спектр, ν , см^{-1} | | | Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) | | | | | |
|------------|-------------------------------------|------|------|--|--|---------------------------------|---|----------------------|---------------------------------------|
| | CON | C=O | NH | CH_2 | $\text{C}_{(11\text{b})}\text{H}$, τ | $\text{CH}=\text{C}$, σ | Ar | NH, д | Другие протоны |
| 1a | 1664 | 1610 | 3238 | 2.87 (2H, м); 2.98 (1H, м); 4.04 (1H, м); 4.64 (1H, кв, $^2J=11.83$, $^3J=3.46$); 5.11 (1H, кв, $^2J=12.10$, $^3J=3.85$) | 3.27 ($^2J=12.81$) | 6.59 | 7.27 (4H, м); 7.52 (3H, м); 7.89 (2H, м) | 10.85 ($^3J=4.93$) | |
| 1b | 1658 | 1610 | 3203 | 2.89 (2H, м); 2.98 (1H, м); 4.02 (1H, м); 4.68 (1H, кв, $^2J=12.48$, $^3J=3.87$); 5.09 (1H, кв, $^2J=12.05$, $^3J=3.61$) | 3.26 ($^2J=12.67$) | 6.55 | 7.28 (6H, м); 7.96 (2H, м) | 10.81 ($^3J=4.60$) | |
| 1c | 1668 | 1610 | 3241 | 2.89 (2H, м); 2.98 (1H, м); 4.02 (1H, м); 4.68 (1H, кв, $^2J=12.44$, $^3J=3.33$); 5.09 (1H, кв, $^2J=11.98$, $^3J=3.44$) | 3.25 ($^2J=12.60$) | 6.57 | 7.28 (6H, м); 7.80 (2H, д, $^3J=7.86$) | 10.78 ($^3J=4.69$) | 2.39 (3H, с, CH_3) |
| 1d | 1648 | 1608 | 3185 | 2.90 (2H, м); 2.99 (1H, м); 4.04 (1H, д, $^2J=13.03$); 4.67 (1H, д, $^2J=12.32$); 5.10 (1H, д, $^2J=11.90$) | 3.27 ($^2J=12.61$) | 6.56 | 7.08 (1H, д, $^3J=7.94$); 7.27 (3H, м); 7.33 (1H, д, $^3J=7.30$); 7.38 (2H, м); 7.47 (1H, д, $^3J=7.55$) | 10.81 ($^3J=4.31$) | 3.82 (3H, с, OCH_3) |
| 1e | 1652 | 1612 | 3247 | 2.89 (2H, м); 2.98 (1H, м); 4.02 (1H, м); 4.68 (1H, м); 5.08 (1H, д, $^2J=11.93$, $^3J=3.77$) | 3.25 ($^2J=12.54$) | 6.57 | 7.01 (1H, д, $^3J=8.38$); 7.27 (3H, м); 7.33 (1H, д, $^3J=7.31$); 7.44 (1H, с); 7.52 (1H, д, $^3J=8.37$) | 10.69 ($^3J=5.05$) | 3.83 (6H, с, $3,4\text{-(OCH}_3)_2$) |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборах UR-20 и Specord-85 в виде суспензии в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker DRX 500 (500 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр соединения **1b** снят на спектрометре MX-1320, энергия ионизирующего излучения 70 эВ.

3-Ароилметил-1,6,7,11b-тетрагидро-2H-пиразино[2,1-a]изохинолин-4-оны 1a-e (общая методика). К раствору 5 ммоль дигидрохлорида 1-аминометил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в 5 мл 96% этилового спирта добавляют раствор 10 ммоль NaHCO_3 в 5 мл воды, слегка нагревают до прекращения выделения газа, затем добавляют раствор 5 ммоль метилового эфира ацилпировиноградной кислоты в 5 мл 96% этилового спирта и 2.5 мл ледяной AcOH и кипятят в течение 1 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 02-03-96415).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. С. Андрейчиков, Т. Н. Токмакова, Е. Л. Пидэмский, Л. А. Воронова, Я. М. Виленчик, *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 85 (1977).
2. А. В. Милютин, Н. В. Сафонова, А. Ф. Голенева, Ю. С. Андрейчиков, Г. А. Тульбович, Р. Р. Махмудов, *Хим.-фарм. журн.*, № 12, 37 (1994).

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

*Поступило в редакцию 13.06.2002
После доработки 25.11.2003*

^a*Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913*