

А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, Т. С. Турова,
Г. А. Лобашова, М. И. Вахрин

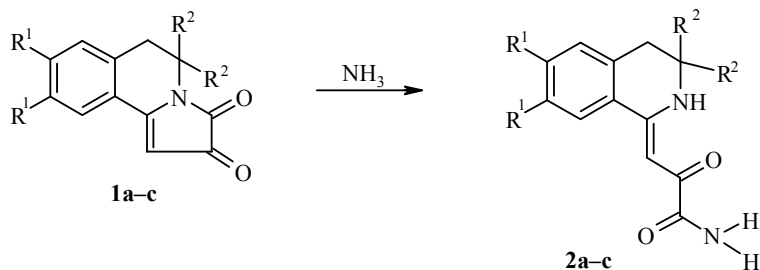
РЕАКЦИЯ 2,3-ДИОКСОПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ
С АММИАКОМ И АЛИФАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

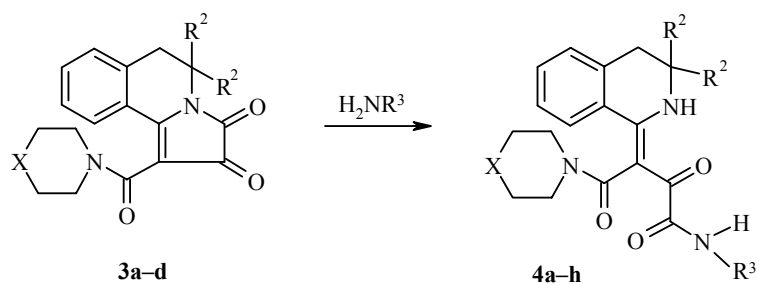
Показано, что 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины, имеющие в положении 1 остаток третичного амида или без заместителя, реагируют с аммиаком и алифатическими аминами с раскрытием цикла и образованием соответствующих енаминокетонамидов.

Ключевые слова: амиды (3,3-диалкилизохинолиниден-1)пировиноградной и 2-оксобутандиовой кислот, аммиак, 5,5-диалкил-2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины, метиламин, этиламин.

Производные 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолина [1–4] перспективны в качестве реагентов в химии алкалоидов и их аналогов [5, 6]. Реакции этих соединений с N-нуклеофилами до настоящего времени изучены недостаточно. Легкость раскрытия пиррольного цикла в данном случае может быть объяснена угловым напряжением. Последнее возникает, вероятно, вследствие того, что все 4 атома углерода находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, предполагающей наличие угла 120° , что в пятичленном цикле невыполнимо. Ранее было показано, что реакция 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с гидразином протекает с раскрытием пирролдионного цикла [7]. Целью данной работы является исследование реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с аммиаком и простейшими алифатическими аминами.

Исследования показали, что соединения **1a–c** легко реагируют с аммиаком, метиламином и этиламином. Реакция осуществляется при пропускании газообразного аммиака или аминов через раствор соответствующего карбонильного соединения в бензоле при 20°C . Аналогично реагируют амиды **3a–d**. Продуктами реакции являются кетоамиды **2a–c** и **4a–h** (табл. 1). Процесс легко контролируется по обесцвечиванию растворов (исходные вещества **1a–c** и **3a–d** имеют ярко-красную окраску). При достаточно сильном токе газа реакция заканчивается за 5 мин.





Как видно из данных табл. 1, выход во всех случаях является практически количественным.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение*	R ³	X	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
				С	Н	Н		
2a	–	–	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>68.7</u>	<u>6.5</u>	<u>11.6</u>	213–215	91
				68.8	6.6	11.5		
2b	–	–	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>71.0</u>	<u>6.6</u>	<u>11.4</u>	222–223	94
				71.1	6.7	10.4		
2c	–	–	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>63.0</u>	<u>6.5</u>	<u>9.3</u>	229–231	89
				63.1	6.6	9.2		
4a	H	–	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>68.7</u>	<u>6.7</u>	<u>11.4</u>	166–167	95
				66.8	6.8	12.3		
4b	Me	–	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃	<u>67.5</u>	<u>7.0</u>	<u>11.8</u>	177–179	87
				67.6	7.1	11.8		
4c	H	CH ₂	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃	<u>68.4</u>	<u>7.0</u>	<u>11.7</u>	141–142	86
				67.6	7.1	11.8		
4d	Me	CH ₂	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₃	<u>68.2</u>	<u>7.3</u>	<u>11.5</u>	146–148	90
				68.3	7.4	11.4		
4e	Et	CH ₂	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃	<u>68.7</u>	<u>7.6</u>	<u>10.9</u>	142–143	88
				68.9	7.6	11.0		
4f	Me	(CH ₂) ₂	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃	<u>68.7</u>	<u>7.5</u>	<u>11.1</u>	159–160	85
				68.9	7.6	11.0		
4g	Et	(CH ₂) ₂	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₃	<u>69.4</u>	<u>7.8</u>	<u>10.6</u>	164–166	77
				69.5	7.9	10.6		
4h	H	O	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₄	<u>65.7</u>	<u>6.5</u>	<u>10.9</u>	169–171	81
				65.8	6.6	11.0		

* **2a, b 4a–h** R¹ = H, **2c** R¹ = MeO; **2a, c, 4a–g** R²–R² = Me₂, **2b, 4h** R²–R² = (CH₂)₄.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.							
	3-(CH ₃) ₂ , с или 3-(CH ₂) ₄ , м	4-CH ₂ , с	C-(CH ₂) _n -C, м	N(CH ₂) ₂ , м, и O(CH ₂) ₂ , м	Ароматические протоны	NH амида, с	NH цикла, с	Другие протоны
2a	1.30	2.97	–	–	7.30–7.83, м	7.45, 7.68	11.6	7.50, с (HC=)
2b	1.63–1.80	3.03	–	–	7.35–7.82, м	7.40, 7.70	11.8	7.50, с (HC=)
2c	1.23	2.85	–	–	6.67 с, 7.13 с	7.48, 7.53	12.67	3.73, с, и 3.75, с, (2CH ₃ O); 6.37, с (HC=)
4a	1.45	2.97	0.9–1.82 (4H)	2.80–3.20 (4H)	7.29–7.68, м	7.36, 7.57	12.20	–
4b	1.43	3.02	0.95–1.80 (4H)	2.75–3.20 (4H)	7.25–7.70, м	8.05	12.25	–
4c	1.42	2.98	1.0–1.75 (6H)	2.80–3.15 (4H)	7.32–7.73, м	7.47, 7.70	12.35	–
4d	1.44	3.02	1.1–1.68 (6H)	2.65–3.20 (4H)	7.33–7.80, м	8.0	12.35	2.65, с (CH ₃ N)
4e	1.42	3.0	0.95–1.70 (6H)	2.70–3.23 (4H)	7.35–7.75, м	8.05	12.30	1.02, т (CH ₃ CH ₂), 2.93, к (CH ₃ CH ₂)
4f	1.50	3.10	1.0–1.72 (8H)	2.70–3.40 (4H)	7.30–7.73, м	8.10	12.40	2.63, с (CH ₃ N)
4g	1.45	3.13	0.9–1.65 (8H)	2.60–3.45 (4H)	7.28–7.72, м	8.10	12.40	1.0, т (CH ₃ CH ₂), 2.90, к (CH ₃ CH ₂)
4h	1.31–1.95	3.05	–	2.65–3.50 (8H)	7.15–7.65, м	7.39, 7.59	12.35	–

Спектры ЯМР ^1H (табл. 2) отражают особенности структуры амидов **2** и **4**. В спектрах амидов **2a–c** и **4a–h**, в отличие от спектров исходных соединений, присутствуют синглеты групп NH цикла (11.6–12.67 м. д.), основной характер которых подтверждается смещением в еще более слабое поле при добавлении CF_3COOH . Обращает на себя внимание тот факт, что в первичной амидной группе протоны NH_2 (соединения **2a–c**, **4a,c,h**) проявляются в виде двух синглетов, что свидетельствует об их неэквивалентности. Возможно, что в данном случае одна карбонильная группа вносит свой вклад в образование сразу двух H-хелатных структур: с участием групп NH гетероцикла и NH амида. Образованию названных хелатов должно благоприятствовать заторможенное вращение вокруг двойной связи в амидной группе [8].

В ИК спектрах амидов **2a–c** в растворе хлороформа (0.01 моль/л) присутствуют полосы поглощения в области 3220 (NH цикла) и 3410 (NH_2 амида), а также уширенная полоса ассоциированного карбонила амидной группы (1600) и сопряженного кетонного карбонила (1700 cm^{-1}).

ИК спектры соединений, имеющих в своей структуре как первичную, так и третичную амидные группы (соединения **4a,c,h**), содержат полосы поглощения групп NH цикла (3160) и амидной NH (3360), двух амидных карбонильных групп (1600–1610) и кетонного карбонила (1665 cm^{-1}). Спектры вторичных амидов **4b,d–g** имеют полосы поглощения амидной группы NH (3300) и $\text{C}=\text{O}$ (1610), а также NH цикла (3200) и кетонного карбонила (1660 cm^{-1}).

Структура полученных веществ находит свое подтверждение в масс-спектрах. Так, в масс-спектре амида **2a** помимо пика молекулярного иона с 244* (10.1%) наблюдается пик, соответствующий отрыву амидной группы (100%, 200). Аналогичны масс-спектры амидов **2b,c**. В масс-спектрах диамидов **4** также наблюдаются слабоинтенсивные пики молекулярных ионов, например, 3.1% (341) и 1.9% (383), соответственно, для диамидов **4a** и **4f**. Анализ масс-спектров этих соединений показывает, что при ионизации в первую очередь идет отрыв более легкого амидного фрагмента $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$. Например, для амида **4a** интенсивность пика, соответствующего отрыву названной группы, составляет 45.15% (297), для амидов **4f** и **4g** – 100 и 88.4% соответственно (для обеих 325). Во всех масс-спектрах диамидов **4** наиболее интенсивным является пик, соответствующий последовательному отрыву фрагмента $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$, а затем аминогруппы, входящей в состав третичного амида (96.5–100%, 228).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker DRX 500 (500 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры снимали на спектрометре Specord-80. Масс-спектры записывали на приборе MAT-311 (70 эВ, ЭУ). Проверку чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление парами иода.

Все полученные соединения перекристаллизовали из изопропилового спирта.

Синтез исходных соединений **1a–c** и **3a–d** описан в работах [2, 9].

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

Амиды [3,3-(R^2)₂-6,7-(R^1)₂-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1]пировиноградной

кислоты (2a–c) и диамины 3-[3,3-(R²)₂-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1]-2-оксобутандиовой кислоты 4a–h (общая методика). Через раствор 10 ммоль соответствующего диоксопирролина **1a–c** или **3a–h** в 50–100 мл бензола барботируют газообразный аммиак или соответствующий амин. Труднорастворимые амиды **2b,d** растворяют при кипячении, в этом случае синтез проводят при температуре 50–60 °С. Для всех остальных веществ реакция осуществляется при 20 °С. По окончании обесцвечивания раствора растворитель удаляют в вакууме, кристаллический остаток отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 291 (1997).
2. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХГС*, 946 (1994).
3. А. Г. Михайловский, *ХГС*, 685 (1996).
4. А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 228 (2002).
5. T. Sano, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **42**, 340 (1984).
6. T. Sano, Y. Tsuda, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **46**, 49 (1988).
7. А. Г. Михайловский, М. О. Декаприлевич, *ХГС*, 1111 (1998).
8. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1983, **4**, 427.
9. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 963 (1987).

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

Поступило в редакцию 25.07.2002