

А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин^а

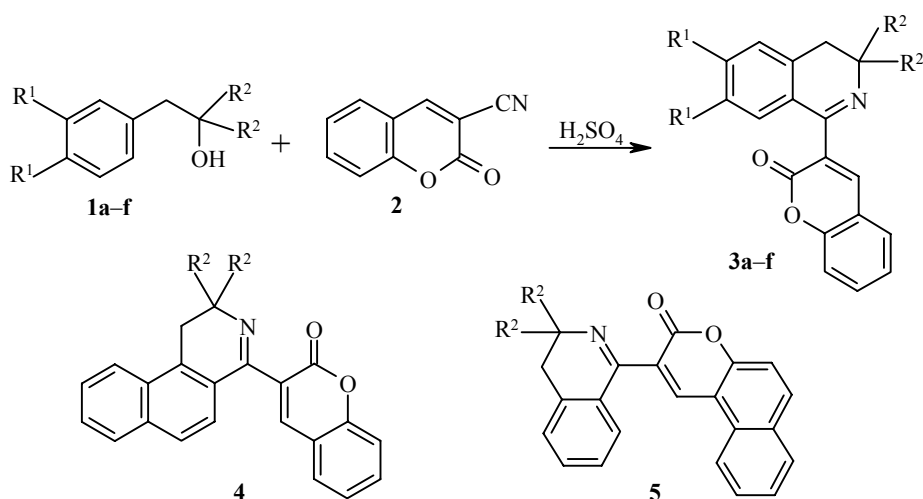
**СИНТЕЗ
1-(3-КУМАРИНИЛ)-3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ**

Показано, что реакция диалкилбензилкарбинолов с 3-цианокумарином в присутствии серной кислоты приводит к 1-(3-кумаринил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинам.

Ключевые слова: диалкилбензилкарбинолы, 1-(3-кумаринил)-3,3-диалкилизохинолины, 3-цианокумарин, циклоконденсация Риттера.

Роль и значение производных изохинолина [1–3] и кумарина [4–7] в органическом синтезе, природе и медицине хорошо известны. Однако вещества, имеющие в своей структуре и изохинолиновый, и кумариновый циклы, до настоящего времени в литературе не описаны. Сочетание этих двух гетероциклических фрагментов в одной молекуле представляет несомненный интерес, так как при этом образуются новые потенциальные синтоны. Кроме того, наличие азотсодержащего гетероцикла открывает возможность получения солей, что благоприятно для фармакологических исследований.

Ранее нами были показаны возможности реакции Риттера для синтеза изохинолинового цикла [8–10]. Продолжая исследования в этой области, мы обнаружили, что карбинолы **1a–f** реагируют с 3-цианокумарином (**2**) в присутствии серной кислоты с образованием 1-(3-кумаринил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов **3a–f**. Использование в качестве карбинольной составляющей 2-метил-3-(1-нафтил)пропанола-2 приводит к соединению **4**. Карбинол **1a** при взаимодействии с 3-цианобензо[*l*]кумарином в



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	R ¹ или R ¹ +R ¹	R ² +R ²	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Вы- ход, %
				С	Н	Н		
3a	H	Me + Me	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂	79.1	5.6	4.7	154–155	77
				79.2	5.7	4.6		
3b	H	Me + Et	C ₂₁ H ₁₉ NO ₂	79.4	6.0	4.4	148–150	71
				79.5	6.0	4.4		
3c	MeO	Me + Me	C ₂₂ H ₂₁ NO ₄	72.7	5.7	4.0	140–142	83
				72.7	5.8	3.9		
3d	H	(CH ₂) ₄	C ₂₂ H ₁₉ NO ₂	80.1	5.7	4.4	131–132	43
				80.2	5.8	4.3		
3e	H	(CH ₂) ₅	C ₂₃ H ₂₁ NO ₂	80.3	6.1	4.2	162–163	41
				80.4	6.2	4.1		
3f	O(CH ₂)O	(CH ₂) ₅	C ₂₄ H ₂₁ NO ₄	74.3	5.4	3.6	233–234	82
				74.4	5.5	3.6		
4	–	Me + Me	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂	81.5	5.3	3.9	189–191	67
				81.6	5.4	4.0		
5	–	Me + Me	C ₂₄ H ₁₉ NO ₂	81.4	5.3	4.0	225–227	12
				81.6	5.4	4.0		

системе бензол–серная кислота образует соединение **5**. Характеристики соединений **3–5** приведены в табл. 1. Малый выход соединения **5** может быть объяснен, вероятно, стерическим влиянием нитрила, имеющего в своей структуре дополнительно аннелированное фенильное ядро.

Все спектры ЯМР ¹H соединений **3–5** (табл. 2) содержат сигналы протонов заместителей R¹ и R², группы 4-CH₂ дигидроизохинолинового ядра, ароматических протонов и характерный синглетный сигнал кумаринового протона CH= (7.93–8.10 м. д.), что полностью подтверждает их структуру.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д.			
	R ²	3(1)-CH ₂ , с	аром. протоны и R ¹	HC=, с
3a	1.27, с (2CH ₃)	2.78	6.90–7.63, м (8H)	7.93
3b	1.18, с (CH ₃),	2.74	6.92–7.58, м (8H)	7.86
	1.08, т (CH ₂ CH ₂),			
	1.35, к (CH ₃ CH ₂)			
3c	1.23, с (2CH ₃)	2.90	6.66, с (H-5), 6.68, с (H-8), 3.70, с и 3.83, с (2CH ₃ O), 7.17–7.67, м (4H)	7.94
3d	1.41–1.88, м (4CH ₂)	2.87	7.08–7.73, м (4H)	8.03
3e	1.40–1.90, м (5CH ₂)	2.83	7.12–7.75, м (4H)	8.02
3f	1.35–1.63, м (5CH ₂)	2.70	6.85, с (H-5), 6.86, с (H-8), 6.88–7.45, м (4H), 5.97, с (OCH ₂ O)	8.10
4	1.35, с (2CH ₃)	3.25	7.55–8.20, м (6H)	8.05
5	1.30, с (2CH ₃)	2.85	7.72–8.50, м (6H)	8.07

В ИК спектрах соединений **3–5** имеются полосы валентных колебаний при 1725 (C=O) и 1620 см⁻¹ (C=N).

Вещества **3–5** представляют собой по структуре 1-азадиены [11], для которых возможны реакции циклоприсоединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Bruker AM-300 (300 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры получали на приборе UR-20 в вазелиновом масле.

Исходные карбинолы **1a–f** известны из работ [8–10]. Соответствующие нитрилы получали по методике [12].

1-(3-Кумаринил)-6,7-(R¹)₂-3,3-(R²)₂-изохинолины (3a–e), 2,2-диметил-4-(3-кумаринил)бензо[*l*]изохинолин (4), 1-(3-бензо[*l*]кумаринил)-3,3-диметилизохинолин (5). Смешивают 10 ммоль соответствующего карбинола с 1.88 г (11 ммоль) 3-цианокумарина (соединения **2–4**) или 2.21 г (10 ммоль) 3-цианобензо[*l*]кумарина (соединение **5**). В случае соединений **3c,f** добавляют 2 мл ледяной уксусной кислоты. К этой смеси при 0 °С добавляют по каплям 5 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, выливают на 100 мл холодной воды (~5 °С), отделяют бензольный слой. В случае выпадения небольшого количества осадка последний может быть отфильтрован. Водную фазу нейтрализуют раствором гидрокарбоната натрия. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из изопропилового спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Д. Генслер, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1965, **4**, 264.
2. T. Kametani, K. Fukumoto, *Heterocyclic Compounds*, G. Grethe (Ed.), J. Wiley, N. Y., 1981, **38**, 139.
3. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, G. M. Coppola, H. F. Shuster (Eds.), J. Wiley, N. Y., 1998, **3**, 38.
4. С. Вавзонец, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1954, **2**, 134.
5. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, **9**, 61.
6. В. М. Маликов, А. И. Саидходжаев. *Химия природ. соедин.*, 560 (1998).
7. G. Feuer, *Progress in Medicinal Chemistry*, G. P. Ellis, G. B. West (Eds.), North-Holland Publ. Co., Amsterdam, 1974, 85.
8. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина, М. И. Вахрин, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, *ХТС*, 1560 (1983).
9. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Е. В. Фешина, *ХТС*, 236 (1998).
10. А. Г. Михайловский, *ХТС*, 264 (2000).
11. M. Behforous, M. Ahmadian, *Tetrahedron*, **56**, 5259 (2000).
12. W. Baker, C. S. Homes, *J. Chem. Soc.*, 119 (1953)

Институт технической химии УрО РАН,
Пермь 61460
e-mail: cheminst@pm.ru

Поступило в редакцию 20.09.2002

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