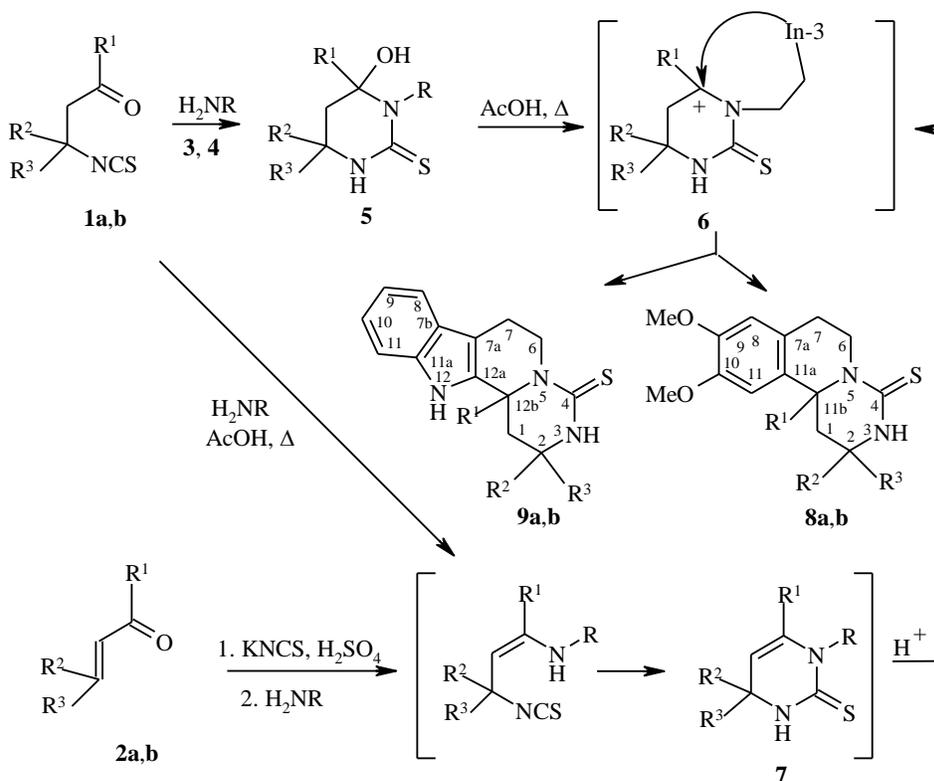


НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 1,2,3,6,7,11*b*-ГЕКСАГИДРО-4Н-ПИРИМИДО[6,1-*a*]ИЗОХИНОЛИН-4-ТИОНОВ И 2,3,6,7,12,12*b*-ГЕКСАГИДРОПИРИМИДО[6,1-*a*]- β -КАРБОЛИН-4(1Н)-ТИОНОВ

Ключевые слова: пиримидо[6,1-*a*]изохинолин, пиримидо[6,1-*a*]- β -карболин, внутримолекулярное амидоалкилирование.

Пиримидо[6,1-*a*]изохинолины представляют интерес как физиологически активные соединения [1]. Структурный фрагмент пиримидо[6,1-*a*]- β -карболинов входит в состав некоторых алкалоидов, например, элаеока-придина [2]. Известные методы получения таких соединений не эффективны и многостадийны. Для их синтеза, как правило, используются трудно-доступные предшественники изохинолинового или - β -карболинового рядов. Пиримидиновый цикл "достраивается" в последнюю очередь [3]. В то же время, для получения изохинолинов и - β -карболинов, аннелированных с другими гетероциклами, часто используется внутримолекулярное амидо-алкилирование гетероциклических ацилиминиевых ионов [4]. Такой подход к синтезу пиримидо[6,1-*a*]изохинолинов и - β -карболинов ранее не использовался.

Мы показали, что 6-гидрокситетрагидропиримидин-2-тионы **5**, полученные по методике работы [5] взаимодействием соответствующих изотиоцианатокарбонильных соединений **1a,b** [6] с гомовератриламином **3** или триптамином **4**, при нагревании в уксусной кислоте превращаются в 1,2,3,6,7,11*b*-гексагидро-4Н-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-4-тионы **8a,b** и 2,3,6,7,12,12*b*-гексагидропиримидо[6,1-*a*]- β -карболин-4(1Н)-тионы **9a,b** с удовлетворительными выходами (метод А). Соединения **8b** и **9b** образуются в виде смеси изомеров 2,11*b*-*цис/транс* и 2,12*b*-*цис/транс* в соотношении 10:9 и 1:4 соответственно. Гетероциклический катион **6** может быть также получен из 3,4-дигидропиримидин-2(1Н)-тиона **7** в кислой среде. Использование аминов **3** и **4** в известных методах синтеза соединений **7**, основанных на конденсации изотиоцианатокетонов и аминов [7] (метод Б) или α,β -непредельных кетонов, роданистоводородной кислоты и аминов [8] (метод В), также приводит к получению гетероциклических соединений **8** и **9**.



Выходы соединения **8a** в пересчете на амин **3**, полученного методами А (суммарный выход на двух стадиях), Б и В составляют 73, 65, 64% соответственно. Реакция протекает как внутримолекулярное амидоалкилирование арильного(гетарильного) фрагмента молекулы гетероциклическим катионом **6**, образующимся в кислой среде из соединений **5** или **7**.

Общая методика синтеза соединений 8, 9 (метод Б). Смесь 72.3 ммоль изотиоциан-натокарбонильного соединения и 60.5 ммоль 3,4-диметоксифенилэтиламина кипятят в 50 мл ледяной уксусной кислоты 1.5 ч. Остывшую до комнатной температуры реакционную смесь выливают на лед, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

9,10-Диметокси-2,2,11b-триметил-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изо-хинолин-4-тион (8a). Выход 65%. Т. пл. 166–167 °С, Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.18 (3H, с, 2-CH₃); 1.46 (3H, с, 2-CH₃); 1.72 (3H, с, 11b-CH₃); 2.12 (1H, д, ²J = 14, 1-H_e); 2.35 (1H, д, ²J = 14, 1-H_a); 2.65 (1H, м, ²J = 14, ³J_{67e} = 3, 6-H_e); 3.05 (1H, м, ²J = 15, ³J_{6e7e} = 3, 7-H_e); 3.35 (1H, м, ²J = 15, ³J_{6a7a} = 3, 7-H_a); 3.87 (3H, с, 9-OCH₃); 3.89 (3H, с, 10-OCH₃); 5.63 (1H, д, д, ²J = 14, ³J_{7a6a} = 3, 6-H_a); 6.62 (2H, с, 8-Н, 11-Н); 7.13 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 63.93; Н 7.60; N 8.90. C₁₇H₂₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 63.72; Н 7.55; N 8.74.

9,10-Диметокси-2-метил-1,2,3,6,7,11b-гексагидро-4Н-пиримидо[6,1-а]изохинолин-4-тион (8b). Выход 49%. Т. пл. 197–198 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2,11b-цис-8b: 1.28 (3H, д, ³J = 6.5, 2-CH₃); 1.65 (1H, м, ²J = 13.3, ³J_{1a11b} = 11.9, ³J_{1a2} = 11.5, 1-H_a); 2.51 (1H, м, ²J = 13.3, ³J_{1a11b} = ³J_{1a2} = 3.3, 1-H_e); 2.60–2.75 (1H, м, 7-H_e); 2.92–3.12 (1H, м, 7-H_a); 3.25 (1H, м, ²J = ³J_{7a6a} = 12.1, ³J_{7e6a} = 3.1, 6-H_a); 3.71 (1H, м, ³J_{1a2a} = 11.5, ³J_{2aCH3} = 6.5, ³J_{1e2a} = 3.3, 2-H_a); 3.87 (6H, с, 2OCH₃); 4.62–4.78 (1H, м, 11b-Н); 5.45–5.61 (1H, м, 6-H_e); 6.64, 6.61 (2H, с, Ar); 6.58 (1H, уш. с, NH); 2,11b-транс-8b: 1.35 (3H, д, ³J_{2CH3} = 6.5, 2-CH₃); 1.87–2.17 (2H, м, 1-H₂); 2.60–2.75 (1H, м, 7-H_e); 2.92–3.12 (1H, м, 7-H_a); 3.14 (1H, м, ²J = ³J_{7a6a} = 12.1, ³J_{7e6a} = 2.2, 6-H_a); 3.50–3.66 (1H, м, 2-H_e); 3.73 (6H, с, 2OCH₃); 4.62–4.78 (1H, м, 11b-Н); 5.45–5.61 (1H, м, 6-H_e); 6.64, 6.61 (2H, с, Ar); 6.93 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 62.05; Н 6.76; N 9.51. C₁₅H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 61.62; Н 6.89; N 9.58.

2,2,12b-Триметил-2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-а]-β-карболин-4(1H)-тион (9a). Выход 52%. Т. пл. 250–251 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.08 (3H, с, 2-CH₃); 1.39 (3H, с, 2-CH₃); 1.73 (3H, с, 12b-CH₃); 2.25 (1H, д, ²J = 13.8, 1-H_a); 2.46 (1H, д, ²J = 13.8, 1-H_e); 2.70 (1H, м, ²J = 15.4, ³J_{6a7a} = 3.4, ³J_{6e7a} = 0.9, 7-H_e); 2.92 (1H, м, ²J = 15.4, ³J_{6a7a} = 11.9, ³J_{6e7a} = 4.7, 7-H_a); 3.44 (1H, м, ²J = 12.4, ³J_{7a6a} = 11.9, ³J_{7e6a} = 3.4, 6-H_a); 5.72 (1H, м, ²J = 12.4, ³J_{7a6e} = 4.7, ³J_{7e6e} = 0.9, 6-H_e); 6.95–7.12, 7.24–7.48 (4H, м, Ar); 8.11 (1H, уш. с, N₍₄₎H); 10.63 (1H, уш. с, N₍₁₂₎H). Найдено, %: С 68.46; Н 6.98; N 14.26. C₁₇H₂₁N₃S. Вычислено, %: С 68.19; Н 7.07; N 14.03.

2-Метил-2,3,6,7,12,12b-гексагидропиримидо[6,1-а]-β-карболин-4(1H)-тион (9b). Выход 23%. Т. пл. 266–267 °С. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2,12b-транс-9b: 1.27 (3H, д, ³J_{2CH3} = 6.6, 2-CH₃); 2.08 (1H, м, ²J = 13.3, ³J_{12b1a} = 9.1, ³J_{1a2} = 4.6, 1-H_a); 2.38 (1H, м, ²J = 13.3, ³J_{12b1a1e} = 4.6, ³J_{1e2} = 4.2, 1-H_e); 2.67 (1H, уш. д, ²J = 15.2, 7-H_e); 2.88 (1H, м, ²J = 15.2, ³J_{6a7a} = 11.7, ³J_{6e7a} = 3.7, 7-H_a); 3.22 (1H, м, ²J = 12.2, ³J_{7a6a} = 11.7, ³J_{7e6a} = 3.0, 6-H_a); 3.40–3.60 (1H, м, 2-Н); 4.83 (1H, м, ³J_{1a12b} = 9.1, ³J_{1e12b} = 4.6, 12b-Н); 5.69 (1H, м, ²J = 12.2, ³J_{7a6e} = 3.7, ³J_{7e6e} = 1.0, 6-H_e); 7.01–7.10, 7.29–7.42 (4H, м, Ar); 8.12 (1H, уш. д, ³J₂₃ = 2.9, N₍₃₎H); 10.68 (1H, уш. с, N₍₁₂₎H); 2,12b-цис-9b: 1.21 (3H, д, ³J_{2CH3} = 6.6, 2-CH₃); 1.50 (1H, м, ²J = 12.7, ³J_{12b1a} = ³J_{21a} = 11.5, 1-H_a); 2.49–2.58 (1H, м, 1-H_e); 2.59–3.00 (2H, м, 7-H_e, 7-H_a); 3.15 (1H, м, 6-H_a); 3.40–3.60 (1H, м, 2-Н); 4.80–4.90 (1H, м, 12b-Н); 5.70–5.80 (1H, м, 6-H_e); 7.01–7.10, 7.24–7.48 (4H, м, Ar); 7.84 (1H, с, N₍₃₎H); 10.66 (1H, уш. с, N₍₁₂₎H). Найдено, %: С 66.34; Н 6.21; N 15.34. C₁₅H₁₇N₃S. Вычислено, %: С 66.39; Н 6.31; N 15.48.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. G. Lombardino, W. M. McLamore, G. H. Lavbach, US Pat. 3021331; *Chem. Abstr.*, **57**, 786 (1962).
2. S. R. Johns, J. A. Lamberton, *Alkaloids*, N. Y., 1973, **14**, 325.
3. B. Lal, A. N. Dohadwalla, N. K. Dadkar, N. J. D'Sa Souza, *J. Med. Chem.*, **27**, 1470 (1984).
4. W. N. Speckamp, H. Niemstra, *Tetrahedron*, **41**, 4367 (1985).
5. Б. В. Унковский, Л. А. Игнатова, М. Г. Зайцева, *ХГС*, 889 (1969).
6. А. В. Перетокин, А. Д. Шуталев, В. В. Чупин, А. М. Мергенова, Л. А. Игнатова, Ю. Ф. Малина, Б. В. Унковский, *ХГС*, 1004 (1985).
7. А. Д. Шуталев, Е. Н. Комарова, М. Т. Пагаев, Л. А. Игнатова, *ХГС*, 1259 (1993).
8. J. Burkhardt, *Chem. Ber.*, **103**, 1589 (1970).

А. С. Фисюк, А. Ю. Муканов

Омский государственный университет,
Омск 644077, Россия
e-mail: fis@univer.oms.sk

Поступило в редакцию 29.10.2002