

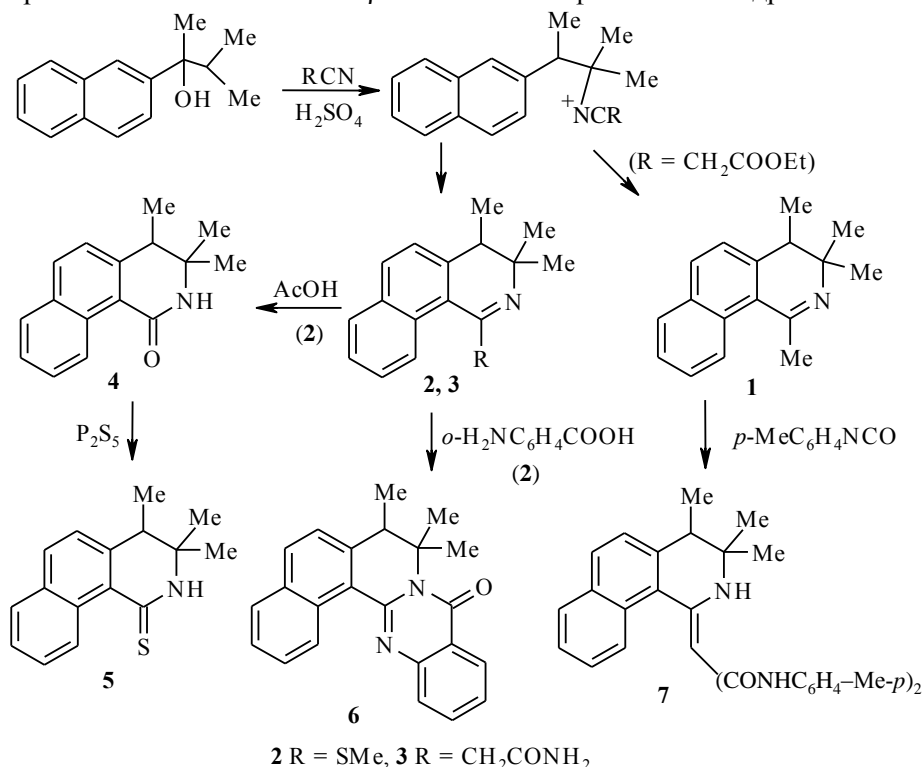
Ю. В. Шкляев, Ю. В. Нифонтов

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ДИГИДРОБЕНЗО[*h*]ИЗОХИНОЛИНА

Реакцией 1,2-диметил-1-(нафтил-2)пропанола-1 с нитрилами в конц. H₂SO₄ получены 1-замещенные 3,3,4-триметил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолины. Показано, что наличие бензольного кольца, аннелированного к положениям 7 и 8 изохинолина, не влияет на реакцию 1-метилпроизводного с изоцианатом, однако существенно сказывается на реакциях 1-метилтипро производного с С- и N-нуклеофилами.

Ключевые слова: 3,4-дигидробензо[*h*]изохинолины, 1,2-диметил-1-(нафтил-2)пропанол-1, нитрилы, реакция Риттера.

Производные бензо[*f*]изохинолина легко образуются по реакции Риттера из соответствующих карбинола и нитрила [1], причем циклизация идет исключительно по β-положению нафталинового кольца. Представляло интерес изучить аналогичную реакцию для нафталинов, содержащих карбинольный заместитель в β-положении нафталинового ядра.



Нетрудно заметить, что в этом случае возможно протекание реакции по

положениям 1 и 3 нафталинового ядра с получением соответственно бензо[*h*]- и бензо[*g*]изохинолинов.

Как показало исследование, единственными продуктами реакции являются производные 3,4-дигидробензо[*h*]изохинолина **1–3**, т. е. карбиммониевый ион атакует наиболее электрононасыщенное α -положение нафталинового ядра.

Полученное 1-метилпроизводное **1** обладает, в основном, такими же химическими свойствами, как и 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолины: с салициловой кислотой дает соль **1a** и реагирует с *n*-толилизотиоцианатом с образованием бискарбамоильного производного **7**.

В то же время для реакций тиолактимного эфира **2**, в которых изохинолиновый фрагмент выступает в качестве электрофильного агента, достаточно заметно влияние аннелированного бензольного кольца. Так, реакция соединения **2** с морфолином практически не идет при температуре кипения последнего – в результате нагревания в течение 24 ч был выделен только исходный тиолактимный эфир. Влияние бензольного кольца проявляется также и в большой легкости замещения метилтиогруппы при проведении реакций с СН-активными соединениями в уксусной кислоте, что не характерно для 3,3-диметил-1-метилтио-3,4-дигидроизохинолина и его не замещенных по положению 8 аналогов. Очевидно, в наблюдаемый результат вносит свой вклад и электронодонорный характер нафталинового ядра, вследствие чего снижается заряд δ^+ на атоме углерода в положении 1 или, что то же самое, повышается основность циклического атома азота. Это приводит к образованию 1-ацетокси-1-метилтиопроизводного, гидролиз которого в условиях реакции обуславливает получение дигидроизокарбостирила **4**, аналогично описанному ранее [2].

При нагревании тиолактимного эфира **2** с антралиновой кислотой в отсутствие растворителя легко образуется соответствующее производное хиназолина **6**.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **1a–7** наблюдается квартет сигналов протона в положении 4 и дублет протонов метильной группы в положении 4, а у соединений **2**, **3** и **6** – два синглета протонов *gem*-диметильных групп, что говорит об их неэквивалентности. Компьютерным анализом соединения **1** было установлено, что метильная группа в положении 1 и атом водорода в положении 10 ароматического ядра при компланарном расположении перекрываются, что вызывает взаимное отталкивание заместителей и, как следствие, вывод этой метильной группы из плоскости кольца на угол $\sim 22^\circ$, что приводит к принятию дигидропиридиновым ядром конформации полуванны. При этом *gem*-диметильные группы занимают псевдоаксиальное и псевдоэкваториальное положения, что и находит свое отражение в спектрах ЯМР ^1H .

В пользу структуры бензо[*h*]изохинолина для соединения **1** говорит и наличие при 7.41 и 7.93 м. д. двух дублетов сигналов протонов в положениях 5 и 6, что невозможно для структуры бензо[*g*]изохинолина. Кроме того, как и в случае 3,4-дигидроизохинолинов с *экзо*-двойной связью в положении 1 [2], для синтезированных соединений наблюдается значительное дезэкранирование протона в положении 10, что вызывает значительный сдвиг его сигнала в слабое поле, причем величина сдвига зависит от

характера заместителя в положении 1. Так, для соединения **1a** сигнал 10-Н находится при 8.30, для соединения **2** – при 8.86 м. д., а в случае его дезэкранирования азометиновой двойной связью (соединение **6**) дублет наблюдается при 9.25 м. д., возможно, из-за участия в дезэкранировании неподеленной электронной пары азота.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H на спектрометре Bruker AM 300 (300 МГц) в DMSO-d_6 с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ (Silufol UV-254, хлороформ–ацетон, 9:1, проявитель – 0.5% раствор хлоранила в толуоле).

1,3,3,4-Тетраметил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолин (1). Смесь 21.4 г (0.1 моль) 1,2-диметил-1-(нафтил-2)пропанола-1 и 11.3 г (0.1 моль) цианоуксусного эфира в 20 мл бензола добавляют по каплям при охлаждении и перемешивании к 50 мл конц. H_2SO_4 . Реакционную смесь перемешивают 30 мин, разбавляют 200 мл воды и органический слой отделяют. Кислый водный слой промывают 50 мл бензола, бензол отделяют, а водную фазу нагревают в течение 2 ч при 100 °С. По охлаждении реакционную смесь нейтрализуют водным аммиаком до pH 9. Продукт экстрагируют бензолом, сушат над безводным Na_2SO_4 , упаривают на водяной бане и получают соединение **1** с выходом 20%. Продукт характеризуют в виде салицилата.

Салицилат 1a. К раствору 2.37 г (0.01 моль) соединения **1** в 10 мл сухого диэтилового эфира добавляют одной порцией раствор 1.38 г (0.01 моль) салициловой кислоты в 20 мл сухого диэтилового эфира, перемешивают в течение 1 мин и оставляют на 30 мин. Выделившийся осадок отделяют, промывают на фильтре 20 мл эфира и перекристаллизуют из этанола. Получают 3.6 г (95%) продукта с т. пл. 122–123 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21 (3H, д, C(4)CH₃); 1.38 (6H, с, C(3)–(CH₃)₂); 2.40 (3H, с, C(1)CH₃); 2.92 (1H, к, 4-H); 6.74–8.14 (9H, м, H аром.); 8.30 (1H, д, 10-H); 12.14 (1H, уш. с, OH фенол.).

3,3,4-Триметил-1-метилтио-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолин (2) получают аналогично соединению **1** из 1,2-диметил-1-(нафтил-2)пропанола-1 и метилроданида. Выход 38%, т. пл. 49–50 °С (этанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=N), 1320 (MeS). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.08 (3H, с, C(3)–CH₃ псевдоакс.); 1.15 (3H, д, C(4)–CH₃); 1.28 (3H, с, C(3)–CH₃ псевдоэкв.); 2.33 (3H, с, SH₃); 2.76 (1H, к, 4-H); 7.45–7.95 (5H, м, H аром.); 8.86 (1H, д, 10-H). Найдено, %: C 75.90; H 7.10; N 5.12; S 11.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NS}$. Вычислено, %: C 75.84; H 7.06; N 5.20; S 11.90.

(3,3,4-Триметил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолинил-1)ацетамид (3). Растворяют при перемешивании 1.68 г (0.02 моль) цианоацетамида в 10 мл холодной конц. H_2SO_4 и быстро добавляют одной порцией 4.28 г (0.02 моль) 1,2-диметил-1-(нафтил-2)пропанола-1. Смесь перемешивают 15 мин, разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 20 мл бензола. Органический слой отбрасывают, а водный подщелачивают до pH 8–9. Выделившийся осадок отделяют, промывают водой, сушат на воздухе и перекристаллизуют из гексана. Получают 3.08 г (55%) продукта с т. пл. 166–167 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200, 3150, 1630 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.07 (3H, с, C(3)–CH₃ псевдоакс.); 1.20 (3H, д, C(4)–CH₃); 1.28 (3H, с, C(3)–CH₃ псевдоэкв.); 2.82 (1H, к, 4-H); 5.00 (1H, с, C(1)–CH); 6.25 (2H, с, NH₂); 7.35–7.90 (5H, м, H аром.); 8.53 (1H, д, 10-H); 9.65 (1H, уш. с, NH изохин.). Найдено, %: C 77.03; H 7.19; N 9.92. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 77.14; H 7.14; N 10.00.

3,3,4-Триметил-3,4-дигидробензо[*h*]изокарбостирил (4). Раствор 1.35 г (5 ммоль) соединения **2** в 20 мл CH_3COOH нагревают в течение 2 ч, разбавляют 200 мл воды и подщелачивают до pH 7–8. Выделившийся осадок отделяют, сушат на воздухе и перекристаллизуют из смеси бензол–гексан, 1:1. Получают 1.08 г (91%) продукта с т. пл. 181–182 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3170 (N–H), 1660 (C=O), 1595 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.18 (6H, с, C(3)–(CH₃)₂); 1.27 (3H, д, C(4)–CH₃); 2.88 (1H, к, 4-H); 7.40–7.58 (5H, м, H аром.); 7.67 (1H, уш. с, NH изохин.); 9.48 (1H, д, 10-H). Найдено, %: C 80.44; H 7.19; N 5.73. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: C 80.33; H 7.11; N 5.86.

3,3,4-Триметил-3,4-дигидробензо[*h*]тиоизокарбостирил (5). Смесь 2.38 г (10 ммоль)

соединения **4** и 3.33 г (15 ммоль) P_2S_5 в 30 мл сухого пиридина нагревают в течение 2 ч и выливают в 150 мл воды. Осадок отделяют, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2.25 г (88%) продукта с т. пл. 164–165 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3180 (N–H); 1645 (C=S); 1595 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.29 (3H, д, C(4)–CH₃); 1.36 (6H, с, C(3)–(CH₃)₂); 2.88 (1H, к, 4-H); 7.24 (1H, уш. с, NH изохин.); 7.50–7.87 (5H, м, H аром.); 9.55 (1H, д, 10-H). Найдено, %: C 75.39; H 6.59; N 5.41; S 12.61. $C_{16}H_{17}NS$. Вычислено, %: C 75.29; H 6.67; N 5.49; S 12.55.

3,3,4-Триметил-3,4-дигидро-1H-бензо[*h*]изохино[1,2-*b*]хиназолин-11-он (6). Смесь 2.56 г (0.01 моль) соединения **2** и 1.37 г (0.01 моль) антралиловой кислоты нагревают на металлической бане при 170 °С до исчезновения пятна исходного соединения **2** по ТСХ. Расплав выливают в смесь гексан–этилацетат, 3:1. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2.0 г (59%) продукта с т. пл. 189–190 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (C=O), 1587 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.22 (3H, д, C(4)–CH₃); 1.43 (3H, с, C(3)–CH₃ псевдоакс.); 1.90 (3H, с, C(3)–CH₃ псевдоэкв.); 3.04 (1H, к, 4-H); 7.40–8.18 (9H, м, H аром.); 9.25 (1H, д, 10-H). Найдено, %: C 81.29; H 5.76; N 8.36. $C_{23}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: C 81.18; H 5.88; N 8.24.

1-[(Бис-*n*-толилкарбамоил)метилен]-3,3,4-триметил-3,4-дигидробензо[*h*]изохинолин (7). Смесь 1.2 г (5 ммоль) соединения **1** и 1.33 г (10 ммоль) *n*-толилизотиоцианата нагревают в течение 4 ч в 50 мл бензола. Бензол упаривают. Остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 1.6 г (64%) продукта с т. пл. 229–231 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3308, 3212 уш., 1636 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.39 (3H, д, C(4)–CH₃); 1.56 (6H, с, C(3)–(CH₃)₂); 2.28 (6H, с, 2CH₃ толил.); 3.45 (1H, к, 4-H); 6.70–8.05 (14H, м, H аром.); 10.70 (2H, уш. с, NHCO); 11.48 (1H, уш. с, NH изохин.). Найдено, %: C 78.66; H 6.67; N 8.24. $C_{33}H_{33}N_3O_2$. Вычислено, %: C 78.73; H 6.56; N 8.37.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. Б. Александров, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, 375 (1992).
2. Ю. В. Шкляев, В. А. Глушков, Н. Б. Белогуб, И. Л. Мисюра, *ХГС*, 800 (1996).

*Институт технической химии УрО РАН,
Пермь 614000
e-mail: cheminst@pm.ru*

Поступило в редакцию 16.05.2000