

О. В. Сурикова, А. В. Зачиняева<sup>а</sup>, А. Г. Михайловский\*,  
Я. В. Зачиняев<sup>б</sup>

**СИНТЕЗ 2,2-ДИМЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОБЕНЗО[*f*]ИЗОХИНОЛИНОВ,  
ПРОЯВЛЯЮЩИХ АНТИГРИБКОВУЮ АКТИВНОСТЬ**

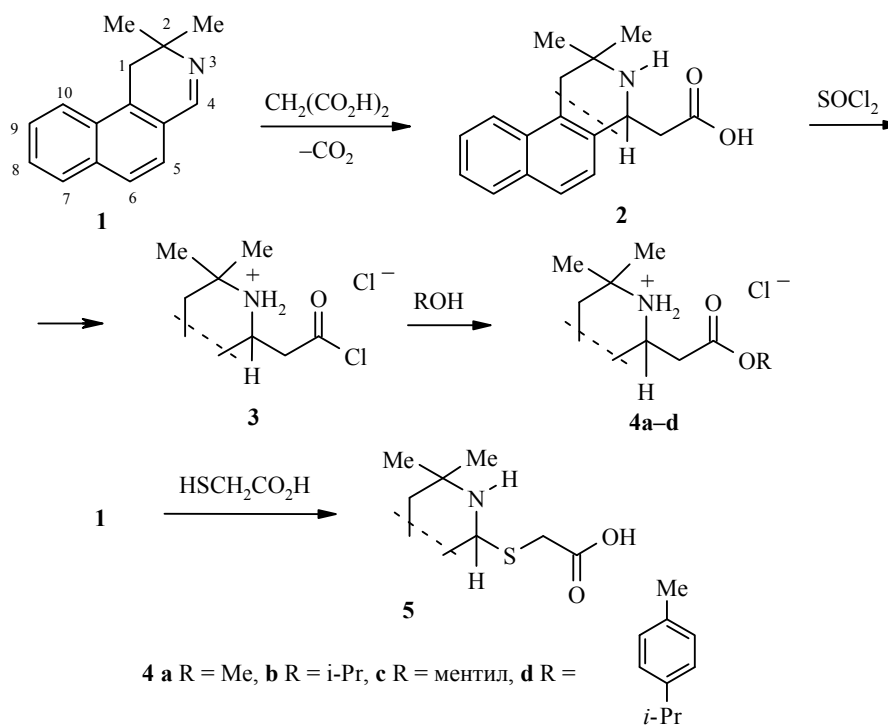
Реакцией 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина с малоновой кислотой получена (2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолин-4-ил)этановая кислота, хлорангидрид которой легко образует сложные эфиры со спиртами и фенолами. Реакция того же азометина с тиогликолевой кислотой приводит к [(2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолин-4-ил)сульфанил]этановой кислоте. Активирование исходного азометина путем иодметилирования позволяет осуществить реакцию с 1,3-индандионом. Полученные вещества проявляют противогрибковое действие.

**Ключевые слова:** 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин, (2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолин-4-ил)-2-сульфанилэтановая кислота, (2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолин-4-ил)этановая кислота и ее эфиры, малоновая кислота, тиогликолевая кислота, активирование азометина иодметилированием, противогрибковое действие, реакция с 1,3-индандионом.

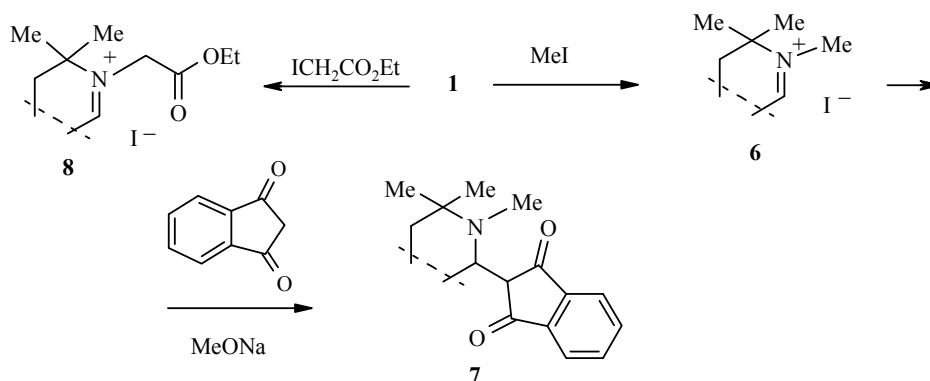
Конденсированные изохинолины представляют собой важную группу природных и биологически активных соединений [1]. Ранее были получены биологически активные 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолины [2, 3]. Среди конденсированных шестичленных гетероциклов широко известны антимикробные и антигрибковые препараты [4]. Поиск новых лекарственных веществ, обладающих данными видами действия, актуален, поскольку по отношению к давно применяемым средствам легко образуются резистентные штаммы патогенных микроорганизмов.

Целью данной работы является исследование реакций циклического азометина, производного бензо[*f*]изохинолина. Полученные при этом производные конденсированных изохинолинов представляют интерес в качестве веществ, проявляющих активность в отношении патогенных грибов.

Исходный циклический азометин **1** был получен циклоконденсацией соответствующего карбинола с HCN [5–7]. При реакции с 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолином (**1**) малоновая кислота [8] присоединяется по иминогруппе, причём процесс сопровождается декарбоксилированием, что приводит к кислоте **2**. Хлорангидрид этой кислоты **3** реагирует с метанолом, 2-пропанолом, 2-изопропил-5-метилциклогексанолом (ментолом), 2-изопропил-5-метилфенолом (тимолом) с образованием соответствующих сложных эфиров **4a–d**. Достаточно легко осуществляется присоединение к азометину **1** и тиогликолевой кислоты. При этом образуется кислота **5**.



Реакция 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина (**1**) с такой СН-кислотой, как 1,3-индандион, приводит к дикетону **7**, однако процесс требует активации субстрата, которая осуществляется за счёт кватернизации атома азота (образование иодметилата **6**). В реакции с этиловым эфиром иодуксусной кислоты образуется соль **8**, которая представляет собой потенциальный диполь в реакциях диполярного [3+2]-циклоприсоединения.



Все полученные соединения представляют собой жёлтые или белые кристаллические вещества. Иодиды **6** и **8** мало растворимы в воде.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2**, **4a-d** (табл. 2), в отличие от спектра исходного имина **1** [7], отсутствует синглет азометинового протона в области  $\sim 8.00$  и появляются дублет протонов метиленовой группы в области 3.07–3.64 и триплет группы СН в положении 4 в области 4.41–5.12 м. д.

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	Cl		
<b>2</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	<u>75.9</u>	<u>7.2</u>	<u>5.3</u>	–	248–250	80
		75.8	7.1	5.2			
<b>4a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	<u>67.7</u>	<u>6.8</u>	<u>4.4</u>	<u>11.1</u>	200–202	76
		67.6	6.9	4.4	11.0		
<b>4b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	<u>69.1</u>	<u>7.6</u>	<u>4.1</u>	<u>10.1</u>	224–226	65
		69.0	7.5	4.0	10.2		
<b>4c</b>	C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	<u>73.1</u>	<u>8.7</u>	<u>3.2</u>	<u>7.8</u>	210–212	47
		73.0	8.6	3.2	7.9		
<b>4d</b>	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> ·HCl	<u>74.0</u>	<u>7.5</u>	<u>3.3</u>	<u>8.1</u>	186–188	52
		74.0	7.4	3.2	8.0		
<b>5*</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S	<u>67.8</u>	<u>6.4</u>	<u>4.7</u>	–	72–73	63
		67.7	6.3	4.6			
<b>6</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> IN	<u>54.8</u>	<u>5.1</u>	<u>4.0</u>	–	188–190	92
		54.7	5.2	3.9			
<b>7</b>	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	<u>81.5</u>	<u>6.3</u>	<u>3.8</u>	–	135–136	54
		81.3	6.2	3.7			
<b>8</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> INO <sub>2</sub>	<u>53.8</u>	<u>5.1</u>	<u>3.4</u>	–	180–182	90
		53.9	5.3	3.3			

\* Найдено, S: 10.5%; вычислено, S: 10.6%

В спектрах соединений **6**, **8** сигнал протонов группы 1-CH<sub>2</sub> проявляется в виде синглета, что отличает структуры 3,4-дигидроизохинолина от соответствующих 1,2,3,4-тетрагидропроизводных. Спектр основания **7** содержит 2 дублета групп СН (4.90 и 5.00 м. д.), что свидетельствует в пользу формы дикетона. Спектры кислот **2** и **5** имеют уширенные синглеты двух протонов NH<sub>2</sub><sup>+</sup>, что доказывает структуру биполярного иона. Все спектры содержат также сигналы протонов заместителей.

ИК спектры аминокислот **2**, **5** содержат полосы валентных колебаний групп COOH (1650–1660) и NH<sup>+</sup> (3050–3100 см<sup>-1</sup>). Сложноэфирная группа соединений **4a–d**, **8** проявляется в области 1730–1740 см<sup>-1</sup>. В спектре дикетона **7** наблюдаются полосы валентных колебаний двух карбонильных групп в области 1700–1720 см<sup>-1</sup>. В масс-спектре кислоты **2** имеется пик молекулярного иона 269 [M]<sup>+</sup> (5), а также пики ионов с *m/z* 254 [M<sup>+</sup>– CH<sub>3</sub>] (8) и 210 [M<sup>+</sup>– CH<sub>2</sub>COOH] (75).

Для определения чувствительности грибков (*Candida glabrata*, *Aspergillus niger*, *Trichoderma viride*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Alternaria alternata*) к антисептикам использовали диско-диффузионный метод, который позволяет провести первичный отбор веществ, обладающих фунгицидной активностью. Для исследования использовали среду Мюллера–Хинтона с добавлением метиленового синего и глюкозы. Результаты скрининга показали, что 7 синтезированных соединений из 9 проявляют активность в отношении используемых тест-культур (исключение составляют соединения **2** и **4d**). Диапазон торможения роста грибка составляет от 12 до 30 мм.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтетизованных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)						
	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1-CH <sub>2</sub>	Аром. протоны, м	NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> цикла	4-CH-NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	Другие протоны
<b>2</b>	1.13 (3H, c); 1.31 (3H, c)	2.81 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12); 2.85 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12)	7.21-7.95 (6H)	8.90 (2H, уш. с)	4.41 (т, <sup>3</sup> J = 7)	3.06 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12); 3.10 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12)	-
<b>4a</b>	1.52 (3H, c); 1.88 (3H, c)	3.21 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12); 3.25 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12)	7.25-7.90 (6H)	8.20 (1H, c); 11.90 (1H, c)	5.10 (т, <sup>3</sup> J = 6)	3.60 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 9); 3.63 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 9)	3.61 (3H, c, ОСН <sub>3</sub> )
<b>4b</b>	1.51 (3H, c); 1.88 (3H, c)	3.47 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12); 3.51 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12)	7.12-7.90 (6H)	8.10 (1H, c); 12.10 (1H, c)	5.11 (т, <sup>3</sup> J = 6)	3.62 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 9); 3.65 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 9)	1.16 (6H, д, <sup>3</sup> J = 8, CH <sub>3</sub> CHCH <sub>3</sub> ); 4.80 (1H, септ, <sup>3</sup> J = 5, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>4c</b>	1.50 (3H, c); 1.86 (3H, c)	3.14 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12); 3.18 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12)	7.05-7.95 (6H)	8.10 (1H, c); 12.1 (1H, уш. с)	4.93 (т, <sup>3</sup> J = 6)	3.64 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 9); 3.61 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 9)	0.62 (6H, д, <sup>3</sup> J = 5, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 0.73 (3H, д, <sup>3</sup> J = 6, CHCH <sub>3</sub> ); 0.77 (1H, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 0.88 (1H, м, CHCH <sub>3</sub> ); 0.91-1.69 (7H, м, 3CH <sub>2</sub> +CH); 4.90 (1H, м, ОСН)
<b>4d</b>	1.19 (3H, c); 1.21 (3H, c)	3.18 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12); 3.14 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 12)	7.15-7.80 (9H)	12.16 (1H, c); 12.59 (1H, c)	5.12 (т, <sup>3</sup> J = 7)	3.22 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 9); 3.25 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 9)	1.25 и 0.97 (6H, 2д, <sup>3</sup> J = 8, CH <sub>3</sub> CHCH <sub>3</sub> ); 2.15 (3H, c, CH <sub>3</sub> Ar); 4.82 (1H, септ, <sup>3</sup> J = 6, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
<b>5</b>	1.35 (3H, c); 1.47 (3H, c)	3.29 (4H, уш. с)	7.25-7.90 (6H)	8.80 (2H, уш. с)	3.62 (1H, уш. с)	-*	-
<b>6</b>	1.23 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> )	3.22 (2H, c)	7.25-8.10 (6H)	-	-	-	2.47 (3H, c, CH <sub>3</sub> N); 9.33 (1H, c, HC=N)
<b>7</b>	1.25 (3H, c); 1.61 (3H, c)	3.33 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 6); 3.31 (1H, д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 6)	7.15-7.86 (10H)	-	-	-	2.80 (3H, c, CH <sub>3</sub> N); 4.90 (1H, д, <sup>3</sup> J = 4, CH-N); 5.00 (1H, д, <sup>3</sup> J = 4, COCHCO)
<b>8</b>	1.35 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> )	3.62 (4H, уш. с)	7.15-8.10 (6H)	-	-	-*	1.96 (3H, т, <sup>2</sup> J = 7, ОСН <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.15 (2H, к, <sup>2</sup> J = 7, ОСН <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 9.35 (1H, c, HC=N)

\* В составе уш. с в области, соответственно, 3.29 и 3.62 м. д.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Spеcord-80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на приборе Bruker-300 (300 МГц) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ГМДС (0.05 м. д. от ТМС). Масс-спектр соединения **2** записан на спектрометре Finnigan MAT Incos 50 (70 эВ, ЭУ). Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6.

Соединение **2** перекристаллизовано из смеси метанол–вода, 1:1, остальные из изопропилового спирта.

**(2,2-Диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолин-4-ил)этановая кислота (2).** Смесь 2.09 г (10 ммоль) азометина **1** и 1.04 г (10 ммоль) малоновой кислоты нагревают ~30 мин при 120 °С при постоянном перемешивании до прекращения выделения углекислого газа. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 50 мл метанола. Образующийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

**Гидрохлориды метилового (4а), изопропилового (4b), ментилового (4с) и тимолового (4d) эфиров (2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолин-4-ил)-этановой кислоты.** К 2.68 г (10 ммоль) кислоты **2** добавляют 15 мл тионилхлорида, кипятят 40 мин до приобретения раствором чёрной окраски. Избыток тионилхлорида отгоняют на водяной бане. К полученному остатку хлорангидрида **3** добавляют 1.2 мл (30 ммоль) метанола (соединение **4а**), 2.3 мл (30 ммоль) 2-пропанола (соединение **4b**), 2.3 г (15 ммоль) ментола (соединение **4с**) или 2.2 г (15 ммоль) тимола (соединение **4d**). Полученную реакционную смесь нагревают в течение 30 (соединения **4с,d**) или 15 мин (соединения **4а,b**). При использовании тимола (эфир **4d**) реакцию проводят в 30 мл бензола. После охлаждения до 20 °С смесь разбавляют 100 мл эфира. Сформировавшийся через 15–20 мин осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

**[(2,2-Диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолин-4-ил)сульфанил]этановая кислота (5).** К 2.09 г (10 ммоль) азометина **1** в 20 мл бензола добавляют 1 мл (15 ммоль) тиогликолевой кислоты, кипятят 15 мин. После охлаждения до 20 °С разбавляют 50 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

**Иодид 2,2,3-триметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина (6) и иодид 2,2-диметил-3-(2-оксо-2-этоксипропил)-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина (8).** Смесь 2.09 г (10 ммоль) азометина **1** в 20 мл 2-пропанола и 0.8 мл (13 ммоль) MeI или 2.5 г (12 ммоль) этилового эфира иодуксусной кислоты кипятят 2 ч, охлаждают до 20 °С, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

**2-(2,2,3-Триметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолин-4-ил)-1,3-индандион (7).** К раствору 1.0 г (25 ммоль) натрия в 50 мл метанола прибавляют 1.46 г (10 ммоль) 1,3-индандиона. Полученную смесь прибавляют к раствору 3.51 г (10 ммоль) иодметилата **6** в 20 мл метанола. Смесь кипятят 1 ч 30 мин на водяной бане, отгоняют растворитель, образующийся осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. А. Ахрем, О. В. Гулякевич, А. Л. Михальчук, в кн. *Изохинолины: химия и биологическая активность*, под ред. В. Г. Карцева, МНФБ, Москва, 2008, том 7, с. 11.
2. А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, В. С. Шкляев, Ю. П. Тимофеева, А. В. Долженко, *Хим.-фарм. журн.*, **32**, № 8, 21 (1998).

3. Н. Н. Польшгалова, В. В. Удодов, Б. Я. Сыропятов, Н. Г. Исмаилова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, Пат. RU 2320654; *Б. И.*, № 9 (2008).
4. А. П. Красильников, *Справочник по антисептике*, Высш. школа, Минск, 1995, с. 101.
5. А. Г. Михайловский, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1144 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 966 (1992)].
6. А. Г. Михайловский, *ХГС*, 579 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 501 (2000)].
7. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Е. В. Фешина, *ХГС*, 236 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 211 (1998)].
8. D. Beaumont, R. D. Waigh, M. Sunbhanich, M. W. Nott, *J. Med. Chem.*, **26**, 507 (1983).

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

Поступило 15.02.2010

<sup>a</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,  
Санкт-Петербург 194044, Россия  
e-mail: anvz@rambler.ru

<sup>b</sup>Санкт-Петербургский государственный  
университет путей сообщения,  
Санкт-Петербург 190031, Россия  
e-mail: yavz@rambler.ru