

О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Е. В. Вихарева,
М. И. Вахрин

РЕАКЦИЯ АЗОСОЧЕТАНИЯ
1-БЕНЗИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ С СОЛЯМИ ДИАЗОНИЯ
И СВОЙСТВА ЕЕ ПРОДУКТОВ

Показано, что основание дротаверина и 1-бензил-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин реагируют с солями диазония с образованием гидразонов. Положение *K*-полосы в УФ спектрах полученных соединений зависит от природы заместителей в ароматическом цикле, частота поглощения коррелирует с константами Гаммета.

Ключевые слова: 1-бензил-3,4-дигидроизохинолины, гидразоны, енамины, соли диазония, корреляция с константами Гаммета, УФ спектры поглощения.

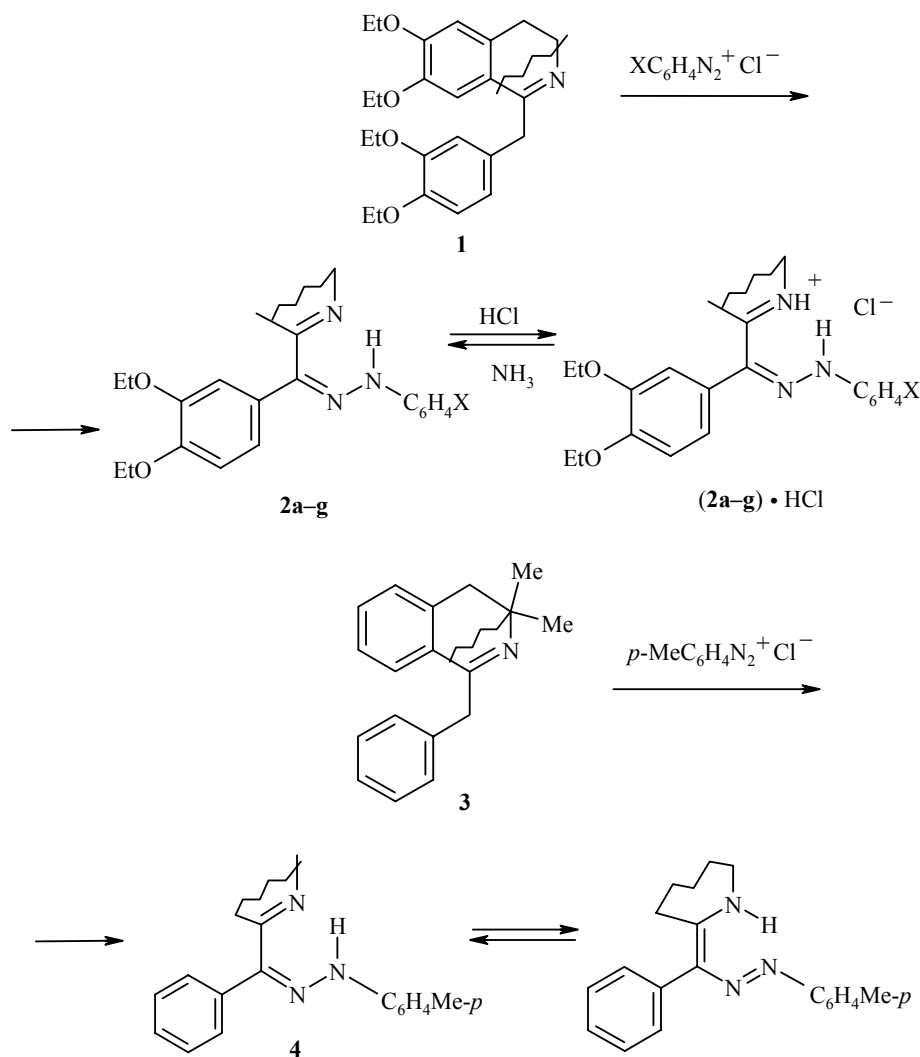
Ранее были изучены реакции азосочетания енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с солями диазония [1, 2]. В химии и фармакологии широко известны 1-бензил-3,4-дигидроизохинолины, которые также проявляют свойства енаминов [3], в частности, основание дротаверина (ношпы) [4]. Реакция азосочетания 1-бензил-3,4-дигидроизохинолинов с солями диазония до настоящего времени не изучена.

Целью данной работы являются синтез и исследование строения продуктов реакции азосочетания 1-бензил-3,4-дигидроизохинолинов с солями диазония.

Исследования показали, что при сочетании основания дротаверина **1** с солями диазония образуются гидразоны **2a–g**. Аналогично взаимодействие основания **3** с хлоридом *n*-толилдиазония приводит к гидразону **4**.

Продукты азосочетания представляют собой оранжевые или красные кристаллические вещества, идентифицированные в виде гидрохлоридов, за исключением *n*-нитропроизводного **2b**, для которого устойчиво основание (табл. 1). Все гидрохлориды трудно растворимы в воде.

Спектры ЯМР ^1H производных дротаверина **2a–g** (табл. 2) свидетельствуют в пользу структуры гидразона. В спектрах этих веществ, в отличие от спектра исходного основания дротаверина, отсутствует синглет метиленовых протонов бензильной группы и присутствуют синглеты протонов групп NH гидразона (8.7–9.7) и NH^+ цикла (11.6–12.3 м. д.). В спектре основания **2b** сигнал группы NH^+ цикла отсутствует. В спектрах оснований этих веществ, выделенных действием на гидрохлориды 25% раствором аммиака, также отсутствует синглет группы NH^+ и присутствует синглет протонов группы NH гидразона (~9.5 м. д.). Одна из метиленовых групп OCH_2CH_3 проявляется в виде квадруплета в несколько



более сильном поле, чем остальные (3.7–3.9 м. д.). Вероятно, это объясняется возможностью прямого полярного сопряжения этоксигрупп с положительно заряженным центром.

Спектр основания соединения **4** (табл. 2), также выделенного из гидрохлорида обработкой аммиаком, содержит два синглета протонов метильных групп в положении 3, два синглета протонов группы Н-4 и мультиплет ароматических протонов. Кроме того, наблюдается два сигнала групп NH (9.1 и 10.5 м. д.). Эти факты свидетельствует о том, что основание соединения **4** существует в растворе в виде азогидразонных таутомеров. Судя по интегральной интенсивности сигналов, оба таутомера присутствуют примерно в равных количествах. Преобладание формы гидразона у соединений **2a-g** может быть объяснено наличием четырех электронодонорных этоксигрупп, стабилизирующих π -дефицитный диазодиеновый фрагмент.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	X	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
			C	H	Cl	N		
2a	H	C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₄ •HCl	<u>66.8</u>	<u>6.5</u>	<u>6.5</u>	<u>7.9</u>	140–142	80
			67.0	6.7	6.6	7.8		
2b	<i>p</i> -NO ₂	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₆	<u>65.7</u>	<u>6.2</u>	–	<u>10.4</u>	143–145	62
			65.9	6.3		10.3		
2c	<i>m</i> -NO ₂	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₆ •HCl	<u>61.7</u>	<u>5.9</u>	<u>5.8</u>	<u>9.7</u>	124–126	65
			61.8	6.1	6.1	9.6		
2d	<i>p</i> -CO ₂ Et	C ₃₃ H ₃₉ N ₃ O ₆ •HCl	<u>64.8</u>	<u>6.5</u>	<u>3.7</u>	<u>6.9</u>	147–148	67
			65.0	6.6	3.8	6.9		
2e	<i>m</i> -Cl	C ₃₀ H ₃₄ ClN ₃ O ₄ •HCl	<u>62.8</u>	<u>6.1</u>	<u>12.3</u>	<u>7.5</u>	142–143	55
			62.9	6.2	12.4	7.3		
2f	<i>p</i> -Me	C ₃₁ H ₃₇ N ₃ O ₄ •HCl	<u>67.3</u>	<u>6.7</u>	<u>6.2</u>	<u>7.6</u>	190–192	70
			67.4	6.9	6.4	7.6		
2g	<i>p</i> -MeO	C ₃₁ H ₃₇ N ₃ O ₅ •HCl	<u>65.4</u>	<u>6.6</u>	<u>6.1</u>	<u>7.2</u>	105–107	66
			65.5	6.7	6.2	7.4		
4	–	C ₂₅ H ₂₅ N ₃ •HCl	<u>74.3</u>	<u>6.3</u>	<u>8.7</u>	<u>10.5</u>	280 (разл.)	78
			74.4	6.4	8.8	10.4		

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)								
	$4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, (12H, 4т)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, (2H, к)	$3\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, (6H, 3к)	H-4, (2H, м)	$\text{CH}_2\text{-N}$, (2H, м)	Ar, м	NH, с гидразона	NH ⁺ , с цикла	Остальные протоны
2a	1.2–1.5 ($J = 6.8$)	3.8 ($J = 6.8$)	4.0–4.3 ($J = 6.8$)	3.2	3.9	6.5–7.5 (10H)	8.9	12.1	–
2b	1.1–1.5 ($J = 7.0$)	3.9 ($J = 7.0$)	4.0–4.3 ($J = 7.0$)	3.1	4.2	6.7–8.3 (9H)	9.7	–	–
2c	1.1–1.7 ($J = 7.1$)	3.8 ($J = 7.1$)	4.0–4.2 ($J = 7.1$)	3.1	4.2	6.7–8.2 (9H)	9.5	11.7	–
2d	1.1–1.5 ($J = 6.9$)	3.8 ($J = 6.9$)	3.9–4.2 ($J = 6.9$)	3.2	4.1	6.7–8.2 (9H)	9.8	–*	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$, т, $J = 7.3$, в области 1.1–1.5; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, к, $J = 7.3$, в области 3.8–3.9
2e	1.1–1.6 ($J = 7.0$)	3.7 ($J = 7.0$)	4.0–4.2 ($J = 7.0$)	3.0	4.1	6.7–8.1 (9H)	9.3	11.7	–
2f	1.2–1.5 ($J = 6.9$)	3.9 ($J = 6.9$)	4.1–4.3 ($J = 6.9$)	3.3	4.1	6.8–7.4 (9H)	9.1	12.3	2.3 (с, $\text{CH}_3\text{-Ar}$)
2g	1.2–1.6 ($J = 7.0$)	3.6 ($J = 7.0$)	4.0–4.2 ($J = 7.0$)	3.0	4.0	6.6–7.2 (9H)	8.7	11.6	3.7 (с, CH_3O)
4	–	–	–	–	–	–	–	–	1.1 (3H, с) и 1.4 (3H, с), 3-(CH_3) ₂ ; 2.3 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-Ar}$); 2.8 (1H, с) и 2.9 (1H, с), H-4

* Протон находится в обмене с водой растворителя.

ИК спектры оснований соединений **2a–g** и **4** содержат полосы валентных колебаний групп C=N (1620–1630) и NH (3120 см⁻¹).

УФ спектры поглощения гидрохлоридов полученных веществ (табл. 3) регистрировали в 0.01 моль/л водном растворе HCl, начиная с длины волны 200 нм. Для всех спектров характерно наличие ароматической β-полосы π→π*-перехода [5–7], максимум поглощения которой лежит вблизи 200 нм, при этом значении длины волны lg ε 4.66–4.84. Ароматическая ρ-полоса наблюдается в области 236–260 нм (lg ε 4.26–4.43), K-полоса общей цепи π-сопряжения [8, 9] находится в области 305–450 нм (lg ε 3.91–4.28). Как видно из представленных данных, положение K-полосы сильно зависит от природы заместителя в ароматическом ядре фенилазогруппы. В литературе имеются примеры корреляции частот поглощения в УФ спектрах с константами заместителя [10, 11]. Сопоставление значений частот поглощения с гамметовскими константами крайних заместителей [12] показывает отклонение от корреляции для крайних заместителей, обладающих максимальными электронодонорными или акцепторными свойствами (MeO и NO₂). При их исключении в пределах серии гидрохлоридов соединений **2a–g** выполняется соотношение:

$$\Delta\nu = 0.32 \nu \quad (r = 0.98; s = 0.08; n = 4),$$

где Δν – сдвиг частоты поглощения (см⁻¹) относительно незамещенного фенила. В целом видно, что с ростом донорных свойств заместителя имеет место батохромный сдвиг K-полосы сопряжения. Сравнительно небольшое значение ρ (0.32) свидетельствует о среднем по значению влиянии заместителя на энергию электронного возбуждения ионизированной молекулы гидразонов.

Т а б л и ц а 3

УФ спектры поглощения синтезированных соединений

Соединение*	λ, нм (lg ε)			K-полоса, ν•10 ³ см ⁻¹	
	β (при 200 нм)	ρ (λ _{max})	K (λ _{max})	ν	Δν
2a	200 (4.83)	254 (4.41)	430 (4.08)	23.27	0
2c	200 (4.68)	237 (4.26)	305 (4.02)	34.23	+10.4
2d	200 (4.73)	236 (4.39)	310 (4.24)	32.27	+9.0
2e	200 (4.74)	236 (4.43)	314 (4.26)	31.83	+8.56
2f	200 (4.84)	250 (4.31)	450 (4.28)	22.23	-1.04
2g	200 (4.69)	260 (4.32)	458 (3.91)	21.83	-1.44
4	200 (4.66)	245 (4.31)	455 (4.27)	–	–

* Соединение **2b** в данных условиях нерастворимо.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 (**2b,d**) и CDCl_3 (все остальные), внутренний стандарт ГМДС (0.05 м. д. от ТМС), ИК спектры – на спектрометре Spesord-80 в вазелиновом масле, УФ спектры получали на спектро-фотометре СФ-2000 в концентрации $0.5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Контроль чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, исходные вещества и продукты реакций окрашены в видимой области спектра.

Соединение **3** описано в работе [13]. Все вещества перекристаллизованы из ацетонитрила.

Арилгидразоны (3,4-диэтоксифенил)(6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолил-1)кетона 2a–g и *n*-толилгидразон фенил(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1)кетона (4). Диазотирование и азосочетание осуществляют в смеси спирт–вода, 1:1 (по объему).

Диазотирование осуществляют по методике, приведенной в работе [2].

Азосочетание. Растворяют при кипячении 10 ммоль основания азосоставляющей в 100 мл водно-спиртовой смеси, температуру которой доводят до 5–7 °С. К охлажденному раствору приливают соль диазония, полученную смесь выдерживают еще 30 мин при той же температуре. Затем медленно, по каплям добавляют насыщенный раствор ацетата натрия, при этом выпадает окрашенный осадок. После добавления избытка раствора ацетата натрия смесь выдерживают еще 1 ч, сняв охлаждение и периодически перемешивая. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, Г. И. Леготкина, А. с. СССР 852865; *Б. И.*, № 29, 114 (1981).
2. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1382 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1200 (2006)].
3. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, *ХГС*, 808 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 674 (1990)].
4. А. Г. Михайловский, *ХГС*, 685 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 590 (1996)].
5. С. Ф. Мейсон, в кн. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, под ред. А. Р. Катрицкого, Химия, Ленинград, 1966, с. 319.
6. О. В. Свердлова, *Электронные спектры в органической химии*, Химия, Ленинград, 1985, с. 94.
7. Э. Клар, *Полициклические углеводороды*, Химия, Москва, 1971.
8. А. Гиллем, Е. Штерн, *Электронные спектры поглощения органических соединений*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1957, с. 159.
9. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер, *Определение строения органических соединений*, Мир, Москва, 2006, с. 396.
10. Т. М. Issa, R. M. Issa, M. R. Mahmud, Y. M. Iemerik, *Z. Phys. Chem. (DDR)*, 289 (1973).
11. H. Mustroph, J. Erperlein, *Z. Phys. Chem. (DDR)*, 261 (1980).
12. А. Гордон, Г. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 167.
13. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 963 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 790 (1987)].

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

Поступило 18.05.2007