

Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин

РЕАКЦИЯ ЕНАМИНОВ
РЯДА 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА С ХИНОНАМИ

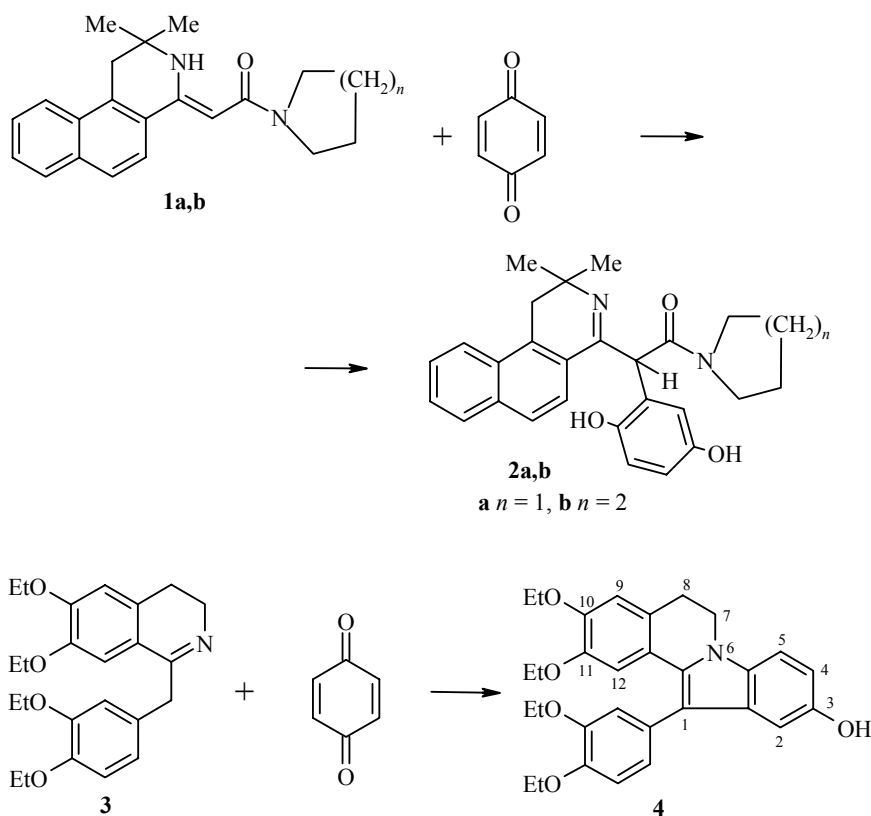
Показано, что реакция *n*-бензохинона с енаминоамидами, производными 2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*f*]изохинолина протекает как присоединение по Михаэлю. Реакция этого хинона с основанием дротаверина приводит к производному индоло[2,1-*a*]изохинолина. Аннелирование енаминов изохинолинового ряда действием 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона ведет к пентациклической системе бензо[*g*]нафто[2,3-*b*]индолизин-8,13-диона.

Ключевые слова: бензо[*g*]нафто[2,3-*b*]индолизин-8,13-дионы, *n*-бензохинон, 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон, енамины ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, индоло[2,1-*a*]изохинолин, донорно-акцепторные комплексы, присоединение по Михаэлю, реакция Неницеску.

Конденсированные изохинолины являются основой структуры многих природных и лекарственных веществ. Некоторые из этих соединений запатентованы в качестве пестицидов, фотографических, светочувствительных материалов и т. д. [1].

Известна классическая реакция енаминов с *n*-бензохиноном, ведущая к образованию производных 5-гидроксииндола (реакция Неницеску) [2, 3]. Широкое применение в синтезе конденсированных систем имеет также 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон [4]. Реакции названных хинонов с циклическими енаминами до настоящего времени практически не изучены. Целью данной работы является исследование возможностей синтеза конденсированных систем при взаимодействии этих хинонов с циклическими енаминами. Исследования реакции енаминов **1a,b** с *n*-бензохиноном показали, что структура ее продуктов зависит от строения исходных енаминов. Во всех случаях при смешении реагентов вначале наблюдалось характерное для донорно-акцепторных комплексов темное окрашивание. Дальнейшее взаимодействие реагентов идет двумя путями: простое присоединение по Михаэлю и реакция Неницеску. Оказалось, что реакция *n*-бензохинона с енаминами **1a,b** идет по первому пути, при этом образуются двухатомные фенолы **2a,b**. В то же время взаимодействие с основанием дротаверина (но-шпы) (**3**) привело к образованию конденсированного производного 5-гидроксииндола **4**, т. е. нормальному продукту реакции Неницеску. Трудность образования индольного цикла в случае амидов **1a,b** может быть объяснена стерическими затруднениями со стороны метильных групп в положении 2.

При смешении *n*-бензохинона с енаминами общей формулы **5** наблюдали лишь потемнение раствора с образованием почти черных осадков комплексов, продукты реакции препаративно выделены не были.



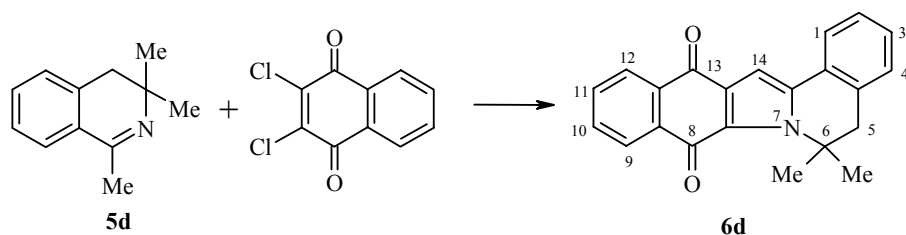
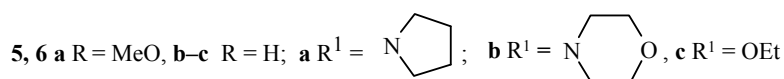
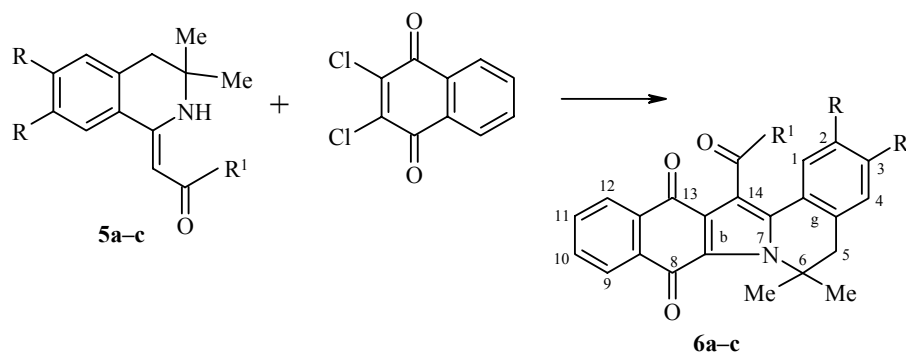
Известно [5], что енамины, производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, образуют окрашенные донорно-акцепторные комплексы с хлоранилом. Аналогичные свойства можно было бы ожидать и для 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона. Действительно, все исследуемые енамины (**1**, **3**, **5** и им подобные) при смешении с названным хиноном в бензоле дают темноокрашенные комплексы. Среди них особо следует отметить основание дротаверина, дающее яркоокрашенный зеленый комплекс бриллиантового оттенка, постепенно темнеющий на воздухе. Особое отличие в цвете комплекса здесь можно объяснить донорным эффектом этокси-групп.

Исследования показали, что, меняя условия реакции с 2,3-дихлор-1,4-нафтохиноном, можно получить не только комплексы, но и конденсированные соединения. Ранее это было осуществлено для амидов **2a,b** [6, 7].

При использовании в качестве исходных веществ соединений **5a-c** в присутствии триэтиламина главными продуктами реакции оказались соответствующие конденсированные хиноны **6a-c**, образование которых наблюдалось при кипячении в бензоле. Соединение **5d** в присутствии триэтиламина конденсированных хинонов не образует. Однако в его отсутствие при температуре 20 °С в бензоле соответствующее конденсированное соединение удастся получить, при этом естественно резкое снижение выхода продукта реакции, так как исходное соединение **5d** связывает 2 эквивалента выделяющегося HCl. При увеличении количества

соединения **5d** в 3 раза выход возрастает примерно в 2 раза. Отсутствие

препаративно выделенного конденсированного соединения в случае соединения **5d** в присутствии триэтиламина можно объяснить повышенной основностью иминогруппы по сравнению с енаминогруппой (соединения **5a–c**). Возможно, что вследствие достаточной стойкости донорно-акцепторного комплекса его образование в реакции преобладает.



Таким образом, анелирование при действии 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона может быть осуществлено как в случае веществ, в которых структура енамина уже фиксирована (вещества **5a–c**) так и с соединениями "азометиновой" структуры (например, **5d**).

Фенолы **2a,b** представляют собой почти бесцветные вещества, растворимые в водном растворе щелочи. Конденсированные хиноны **6a–d** окрашены в ярко-желтый цвет. При их растворении в конц. H₂SO₄ наблюдается галохромия: растворы становятся темно-синими, при постепенном разбавлении водой окраска переходит в красную (табл. 1). Структура синтезированных соединений доказана данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H спектров и масс-спектрометрии.

В спектрах ЯМР ¹H фенолов **2a,b** (табл. 2), в отличие от исходных енаминов [8], отсутствуют синглеты протонов групп NH цикла, что свидетельствует о переходе в иминоформу. Протон H-4, дающий синглет в области 5.6 и 5.7 м. д., находится при хиральном центре. Соответственно метильные группы 2-CH₃ становятся, в отличие от исходных веществ, диастереотопными и сигналы их протонов проявляются в виде двух

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₃	<u>75.6</u>	<u>6.5</u>	<u>6.6</u>	210–211	58
		75.7	6.6	6.5		
2b	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₃	<u>75.9</u>	<u>6.7</u>	<u>6.3</u>	198–199	57
		76.0	6.8	6.3		
4	C ₃₀ H ₃₃ NO ₅	<u>73.8</u>	<u>6.6</u>	<u>3.0</u>	182–183	48
		73.9	6.8	2.9		
6a	C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>71.8</u>	<u>5.7</u>	<u>5.9</u>	195–197	62
		71.9	5.8	5.8		
6b	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₄	<u>73.5</u>	<u>5.4</u>	<u>6.3</u>	225–227	60
		73.6	5.5	6.4		
6c	C ₂₅ H ₂₁ O ₄	<u>75.1</u>	<u>5.2</u>	<u>3.6</u>	197–199	67
		75.2	5.3	3.5		
6d	C ₂₂ H ₁₇ NO ₂	<u>80.6</u>	<u>5.1</u>	<u>4.3</u>	160–162	27
		80.7	5.2	4.3		

синглетов (1.2 и 1.3 м. д.). В спектре конденсированного индоло[2,1-*a*]-изохинолина **4** отсутствует характерный для основания дротаверина синглет метиленовой группы бензильного фрагмента и присутствует синглет фенольного гидроксила (4.9 м. д.). В спектрах конденсированных хиноксалинов **6** по сравнению с исходным енаминами отсутствуют синглеты протонов групп NH и CH енаминового фрагмента (енамины **5a–c**) и группы 1-CH₃ (соединение **6d**).

ИК спектры двухатомных фенолов содержат полосы поглощения фенольного гидроксила в области 3350–3370, в спектре соединения **4** фенольный гидроксил поглощает при 3340 см⁻¹. Амидному карбонилу (соединения **2a,b** и **6a,b**) отвечает полоса в области 1670, карбонилу сложноэфирной группы (соединение **6c**) – при 1710, карбонилу хинона – при 1640 см⁻¹ (соединения **6a–d**).

В масс-спектрах амидов **2a,b** общим является слабоинтенсивный пик*, соответствующий отрыву третичного амина (пирролидина или пиперидина) с потерей двух протонов, вероятнее всего, фенольных, интенсивность которого составляет для амидов **2a,b**, соответственно, 5 и 30% (*m/z* 357). Данное предположение подтверждается наличием интенсивных (50 и 60%) пиков пирролидина (*m/z* 70) и пиперидина (*m/z* 84). Масс-спектр производного дротаверина **4** содержит пик молекулярного иона (100%, M⁺ 487).

* Здесь и далее для пиков ионов даны значения *m/z*.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)				
	2(6)-(CH ₃) ₂	1(5)-CH ₂	ароматические протоны	протоны CH ₃ O, EtO и R ¹	другие протоны
2a	1.2 (с); 1.3 (с)	3.1 (уш. с)	6.3–6.6 (3H, м, фенола); 7.3–8.7 (6H, м, нафтила)	1.7–1.9 (4H, м, C(CH ₂) ₂ C); 3.3–3.6 (4H, м, NCH ₂)	–* 5.7 (1H, с, 4-CH)
2b	1.2 (с); 1.3 (с)	3.1 (уш. с)	6.2–6.6 (3H, м, фенола); 7.3–8.7 (6H, м, нафтила)	1.4–1.8 (6H, м, C(CH ₂) ₃ C); 3.4–3.5 (4H, м, NCH ₂)	–* 5.6 (1H, с, 4-CH)
4	–	–	6.7–7.3 (8H, м)	1.2–1.5 (12H, 4 т, $J = 7.4$, CH ₃ CH ₂); 4.0–4.2 (8H, 4 к, $J = 7.4$, CH ₃ CH ₂)	3.1–3.7 (4H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 4.9 (1H, с, OH)
6a	1.6 (с)	2.9 (с)	6.6 (с, H-4); 7.1 (с, H-1); 7.2–8.1 (4H, м)	3.7 с и 3.8 с (2CH ₃ O); 1.7–1.9 (4H, м, CCH ₂ CH ₂ C); 3.1–3.2 (4H, м, NCH ₂)	–
6b	1.6 (с)	3.1 (с)	7.2–7.9 (8H, м)	3.2–3.7 (8H, м, CH ₂ морфолина)	–
6c	1.5 (с)	2.9 (с)	6.9–7.9 (8H, м)	1.2 (3H, т, $J = 6.9$, CH ₃ CH ₂); 4.1 (2H, к, $J = 6.9$, CH ₃ CH ₂)	–
6d	1.5 (с)	2.9 (с)	7.1–7.9 (8H, м)	–	6.8 (1H, с, H-14)

* Протоны группы OH находятся в обмене с водой, содержащейся в растворителе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР ^1H соединения **4** зарегистрирован на приборе Varian Mercury-300 (300 МГц), спектры остальных веществ – на приборе Tesla BS 567 (100 МГц) в DMSO-d_6 , (амиды **2a,b**) и в CDCl_3 (**4**, **6a-d**), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры получены на спектрометре Specord-80 в вазелиновом масле. Масс-спектры записаны на приборе MAT-311 (70 эВ, ЭУ). Чистоту полученных веществ проверяли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление парами иода.

Соединение **2a,b** перекристаллизовано из ацетонитрила, хиноны **6a,d** – из петролейного эфира (фракция 70–100 °С), остальные – из изопропилового спирта.

Синтезы исходных веществ описаны в работах [9] (**5a-b**) и [10] (**5d**).

Пирролидид (2a), пиперидид (2b) 2-(2',2'-диметил-1',2'-дигидробензо[*f*]изохинолил-4')-2-(2'',5''-дигидроксифенил)этановой кислоты и 1-(3',4'-диэтоксифенил)-10,11-диэтоксип-7,8-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолин (4) (общая методика). К раствору 10 ммоль соответствующего исходного енамина в 50 мл сухого хлористого метилена добавляют раствор 1.08 г (10 ммоль) *n*-бензохинона в 20 мл того же растворителя. При этом возникает темно-синее окрашивание. Смесь кипятят 1 ч, растворитель отгоняют. При обработке остатка гексаном выпадает осадок, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

14-Пиперидинокарбонил- (6a), 14-морфолинокарбонил- (6b) и 14-этоксикарбонил-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*g*]нафто[2,3-*b*]индолизин-8,13-дион (6c) (общая методика). К смеси 10 ммоль соответствующего енамина **5a-c** с 2.80 мл (22 ммоль) триэтиламина в 100 мл бензола добавляют 2.27 г (10 ммоль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона. Полученный темно-синий раствор кипятят 1 ч, осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме и далее поступают, как в случае соединений **2a,b, 4**.

6,6-Диметил-5,6-дигидробензо[*g*]нафто[2,3-*b*]индолизин-8,13-дион (6d) К раствору 1.73 г (10 ммоль) енамина **5d** в 10 мл бензола прибавляют 2.27 г (10 ммоль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона. Образующийся темно-синий раствор оставляют на 3–4 ч при 20 °С, при этом выпадает осадок. Смесь разбавляют 50 мл гексана и далее поступают, как в случае соединений **2a,b, 4**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, В. С. Шкляев, *ХТС*, 291 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 243 (2005)].
2. К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, 253 с.
3. В. Г. Граник, *Органическая химия: реакция Неницеску*, Вузовская книга, Москва, 2003.
4. А. К. El-Shafei, A. Sultan, G. Vernin, *Heterocycles*, **19**, 333 (1982).
5. М. С. Гаврилов, Б. Б. Александров, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, в кн. *Енамины в органическом синтезе. Тез. докл. 2 региональной конф.*, ИТХ УрО АН СССР, Пермь, 1991, с. 31.
6. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, В. Л. Гейн, М. И. Вахрин, *ХТС*, 291 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 258 (2005)].
7. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, в кн. *Тез. докл. VIII научн. школы-конф. по органич. химии*, Казань, 2005, с. 235.
8. А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, В. С. Шкляев, Ю. П. Тимофеева, А. В. Долженко, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 21 (1998).
9. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХТС*, 1239 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 1038 (1989)].
10. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, Г. И. Леготкина, М. И. Вахрин, М. С. Гаврилов, А. Г. Михайловский, *ХТС*, 1560 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 1242 (1983)].

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

Поступило 14.07.2005