

Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский

РЕАКЦИЯ 2,3-ДИОКСОПИРРОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНОВ
С АКТИВНЫМИ N-НУКЛЕОФИЛАМИ

Показано, что 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины легко реагируют с алифатическими диаминами и гидроксиламином с раскрытием диоксопирролинового цикла с образованием соответствующих бисенаминокетоамидов и гидроксамовых кислот. Реакция с тиосемикарбазидом и гидразидами ароматических кислот протекает без раскрытия пиррольного цикла по кетонному карбонилу. При наличии в положении 1 карбэтоксигруппы в реакции с гидразином образуется производное гексагидропиридазина.

Ключевые слова: алифатические диамины, бисенаминокетоамиды, гидразиды ароматических кислот, гидразин, гидроксамовые кислоты, гидроксилламин, 5,5-диалкил-2,3-диоксо-пирроло[2,1-*a*]изохинолины, пергидропиридазин, тиосемикарбазид.

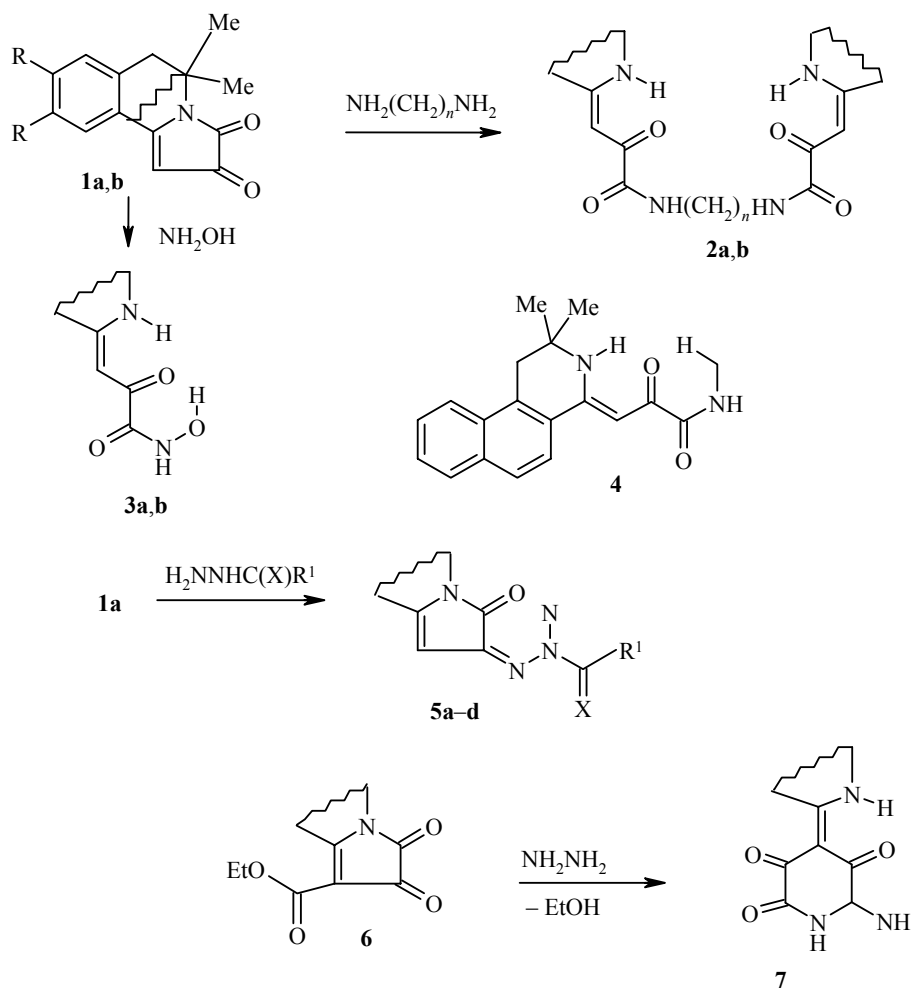
Ранее было показано, что 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины при взаимодействии с N-нуклеофилами раскрывают пирролдионовый цикл с образованием енаминокетогидразидов [1] или енаминокетоамидов [2–4].

Целью данной работы является исследование зависимости направления реакции от строения N-нуклеофилов, в качестве которых были выбраны наиболее реакционноспособные соединения, такие как алифатические диамины, гидроксилламин, гидразиды ароматических и гетероароматических кислот, гидразин.

Исследования показали, что при простом смешении соединения **1a** с этилендиамином или пентаметилендиамином при 20 °С в 2-пропанол образуются бисамиды **2a,b**. При кратковременном нагревании растворов веществ **1a,b** в том же растворителе с избытком гидроксилламина образуются гидроксамовые кислоты **3a,b**. Аналогично, взаимодействие с гидроксилламином производного бензо[*f*]изохинолина приводит к соединению **4**. При использовании в качестве нуклеофилов тиосемикарбазида, а также гидразидов бензойной, никотиновой и изоникотиновой кислот раскрытия диоксопирролинового цикла не происходит и образуются имины **5a–d**.

Диоксопирролин **6**, содержащий в положении 1 карбэтоксигруппу, образует при раскрытии пиррольного цикла производное пергидропиридазина **7**. Контроль за ходом реакций легко осуществляется по обесцвечиванию раствора исходного вещества, окрашенного в темно-красный цвет, за исключением веществ **5a–d**, имеющих оранжевую окраску, для которых протекание реакции контролируется с помощью ТСХ.

Тот факт, что в случае тиосемикарбазида и гидразидов (соединения **5a–d**) не происходит раскрытия диоксопирролинового цикла, объясняется меньшей активностью названных нуклеофилов по сравнению с алифатическими аминами, гидроксилламином и гидразином. Ранее было показано, что раскрытию диоксопирролинового цикла в соединениях **1a,b** под действием N-нуклеофилов способствует кислотный катализ (нагревание в ледяной



2 a $n = 2$, **b** $n = 5$; **3 a** $R = H$, **b** $R = MeO$; **5 a** $X = S$, **b-d** $X = O$; **a** $R^1 = NH_2$, **b** $R^1 = Ph$,
c $R^1 = 2$ -пиридил, **d** $R^1 = 4$ -пиридил

уксусной кислоте) [4]. Исследования показали, что при кипячении (2 ч) соединения **1a** в уксусной кислоте с нуклеофилами, взятыми для получения соединений **5a-d**, раскрытия цикла не происходит и образуются те же самые продукты, что и при простом кипячении в спирте (табл. 1).

В спектрах ЯМР 1H амидов **2a,b** (табл. 2), в отличие от спектров исходных соединений, присутствуют синглеты групп NH цикла (11.65 и 11.60 м. д.), основной характер которых подтверждается смещением в более слабое поле при добавлении CF_3COOH , а также синглеты амидных групп NH (8.50 и 8.47 м. д.) и соответствующие мультиплеты метиленовых звеньев. Спектры гидроксамовых кислот **3a,b**, **4** содержат синглет протона группы NH цикла (11.35–11.50 м. д.) и гидроксамового фрагмента NHOH (8.80–8.90 и 10.73–11.10 м. д.). В спектрах соединений **5a-d**

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₄	<u>69.9</u>	<u>6.6</u>	<u>11.0</u>	280 (разл.)	77
		70.1	6.7	10.9		
2b	C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₄	<u>71.1</u>	<u>7.1</u>	<u>10.2</u>	164–166	58
		71.2	7.2	10.1		
3a	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>64.5</u>	<u>6.1</u>	<u>15.9</u>	177–178	63
		64.6	6.2	16.1		
3b	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>59.8</u>	<u>6.2</u>	<u>8.9</u>	190–192	57
		60.0	6.3	8.8		
4	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>70.9</u>	<u>5.8</u>	<u>9.0</u>	260 (разл.)	74
		71.1	6.0	9.1		
5a*	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS	<u>59.8</u>	<u>5.3</u>	<u>18.8</u>	182–183	62
		60.0	5.4	18.7		
5b	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>72.8</u>	<u>5.3</u>	<u>12.1</u>	224–226	60
		73.0	5.5	12.2		
5c	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>69.1</u>	<u>5.1</u>	<u>16.3</u>	233–235	61
		69.3	5.2	16.2		
5d	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>69.1</u>	<u>5.0</u>	<u>16.1</u>	226–228	59
		69.3	5.2	16.2		
7	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>63.0</u>	<u>5.2</u>	<u>14.8</u>	189–191	76
		63.2	5.3	14.7		

* Найдено, %: S 10.6; вычислено, %: S 10.7.

синглет протона группы NH цикла отсутствует, но имеются синглеты протонов группы NH, находящейся между двумя акцепторными заместителями (13.85–14.0 м. д.). В спектре соединения **7**, в отличие от спектра исходного вещества, отсутствует сигнал этильной группы и появляется синглет протона группы NH изохинолинового цикла (10.50 м. д.). Протоны групп NH гексагидропиридазинового фрагмента проявляются в виде синглета (4.75 м. д.), который по интегральной интенсивности соответствует двум протонам и при добавлении CF₃COOH смещается в область 10.0 м. д.

Для ИК спектров кетоамидов **2a,b** и кетогидроксамовых кислот **3a,b, 4** характерно присутствие уширенных полос в области 3000–3070 (NH цикла) и кетонного карбонила (1615–1620 см⁻¹), что соответствует Н-хелатной форме. Вторичная амидная группа в спектрах соединений **2a,b** проявляется в виде полосы при 1670–1675 (C=O) и 3270–3280 см⁻¹ (NH). В спектрах гидроксамовых кислот **3a,b, 4** группа NH–O поглощает в области 3230–3270 см⁻¹. В спектрах соединений **5a–d** группа NH представлена полосой в области 3100–3120, лактамный карбонил – полосой 1690–1700 см⁻¹. Группа NHNH₂ тиосемикарбазидного фрагмента поглощает в области 3300 см⁻¹. ИК спектр вещества **7** содержит полосы валентных колебаний 3050 (NH цикла) и 3180 см⁻¹ (NH гексагидропиридазина).

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Со-едине-ние	Химические сдвиги, δ, м. д.						
	3(2)-(CH ₃) ₂ , с	4(1)-CH ₂ , с	1(4)-HC=, с	Ароматические протоны	NH цикла, с	Протоны других NH, с и OH, с	Другие протоны
2a	1.30	2.95	6.52	7.35–7.83 (4H, м)	11.65	8.50	3.33 (4H, м, 2CH ₂ -N)
2b	1.28	2.95	6.51	7.65–7.85 (4H, м)	11.60	8.47	3.15 (4H, м, 2CH ₂ -N); 2.93 (6H, м, C(CH ₂) ₃ C)
3a	1.23	2.90	6.30	7.10–7.65 (4H, м)	11.40	8.80 и 10.90	–
3b	1.25	2.87	6.25	6.80 (с, H-5), 7.13 (с, H-8)	11.50	8.90 и 10.73	3.75 (2с, 2CH ₃ O)
4	1.30	3.30	6.80	7.43–8.20 (6H, м)	12.35	8.90 и 11.10	–
5a	1.45	2.90	6.20	7.10–7.85 (4H, м)	–	8.50 (2H) и 11.00	–
5b	1.50	2.85	6.20	7.00–7.90 (9H, м)	–	13.85	–
5c	1.50	2.85	6.20	7.00–9.00 (8H, м)	–	14.00	–
5d	1.50	2.85	6.15	7.00–8.65 (8H, м)	–	14.00	–
7	1.25	2.90	–	7.10–8.10 (4H, м)	10.50	4.75	–

В масс-спектрах* амидов **2a,b** наиболее интенсивным (100%) является пик 200, соответствующий отрыву амидной группы, для соединения **2b** наблюдается пик молекулярного иона 557 (16%). В масс-спектре тиосемикарбазона **5a** пик молекулярного иона 300 является основным (100%). В масс-спектрах соединений **5b–d** также имеются пики молекулярных ионов 345 (**5b**) и 346 (**5c,d**), все с интенсивностью 100%.

Гидроксамовые кислоты **3a,b, 4** дают положительные качественные реакции комплексообразования на гидроксамовую группу [5]: бурое окрашивание с FeCl₃ и темно-зеленое с CuSO₄.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H соединений **2** и **5** зарегистрированы на приборе Bruker DRX 500 (500 МГц), всех остальных – на приборе Tesla BS 567 (100 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). ИК спектры получены на спектрометре Specord-80 в хлороформе (0.01 моль/л), за исключением соединений **5a** и **7**, спектры которых записаны в вазелиновом масле. Масс-спектры записаны на приборе MAT-311 (70 эв, ЭУ). Проверку чистоты полученных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление парами иода.

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

Соединение **5a** перекристаллизовали из бензола, вещества **3a, 4, 5b** – из ацетонитрила, остальные – из изопропилового спирта.

Синтезы исходных веществ описаны в работах [6] (**1a,b**) и [7] (**6**).

N,N'-Полиметилен-бис-3-[3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден]-2-оксопропанамиды 2a,b. К раствору 2.27 г (10 ммоль) соединения **1a** в 10 мл 2-пропанола добавляют при перемешивании 5 ммоль соответствующего диамина при 20 °С. При этом раствор, имеющий красную окраску, примерно в течение 10 мин обесцвечивается. При разбавлении смеси 100 мл воды выпадает осадок, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

N-Гидроксиамиды 3-[3,3-диметил-(R¹)₂-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден]-2-оксопропановой кислоты 3a,b и N-гидроксиамид 3-(2,2-диметил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*l*]изохинолин-4-иден)-2-оксопропановой кислоты 4. К 10 ммоль соединений **1a,b** или 5,5-диметил-2,3,5,6-тетрагидронафто[1,2-*g*]индолизин-2,3-диона [8] в 15 мл 2-пропанола прибавляют при кипячении 5 мл водного раствора 1.04 г (15 ммоль) гидрохлорида гидросиламина в смеси с 0.52 г (13 ммоль) NaOH. При этом красный раствор мгновенно обесцвечивается. Смесь охлаждают до 20 °С, разбавляют 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

5,5-Диметил-3-оксо-2-тиосемикарбазоно-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин (5a), 5,5-диметил-3-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолиниден-2-гидразида бензойной (5b), никотиновой (5c) и изоникотиновой (5d) кислот. К кипящему раствору 2.27 г (10 ммоль) соединения **1a** в 70 мл 2-пропанола (250 мл для соединения **5a**) добавляют 10 ммоль соответствующего N-нуклеофила и кипятят 2 ч–2 ч 30 мин (контроль ТСХ), охлаждают до 20 °С, разбавляют 150 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

4-(3,3-Диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)гексагидропиридазин-3,5,6-трион (7). К смеси 3.0 г (10 ммоль) эфира **6** в 15 мл 2-пропанола прибавляют 2 мл 70% (15 ммоль) раствора гидразингидрата. При этом раствор мгновенно обесцвечивается. Смесь разбавляют 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Г. Михайловский, М. О. Декаприлевич, *ХГС*, 1111 (1998).
2. А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, Т. С. Турова, Г. А. Лобашова, М. И. Вахрин, *ХГС*, 1357 (2004).
3. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1403 (2004).
4. Н. Н. Польшгалова, А. Г. Михайловский, *ХГС*, 1378 (2005).
5. Губен-Вейль, *Методы органической химии. Методы анализа*, Госхимиздат, Москва, 1963, 509.
6. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *ХГС*, 963 (1987).
7. Б. Б. Александров, В. С. Шкляев, Ю. В. Шкляев, *ХГС*, 854 (1991).

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

Поступило в редакцию 13.01.2005