

На правах рукописи

Рожкова Ю.

РОЖКОВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

**СИНТЕЗ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ИЗОХИНОЛИНОВ,
СПИРОПИРРОЛИНОВ И ИНДОЛОВ ПО РЕАКЦИИ РИТТЕРА**

Специальность 02.00.03 - органическая химия

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Пермь - 2006

Работа выполнена в лаборатории синтеза активных реагентов Института технической химии УрО РАН, г. Пермь.

Научный руководитель: доктор химических наук
Шкляев Юрий Владимирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Абашев Георгий Георгиевич
доктор химических наук, профессор
Масливец Андрей Николаевич

Ведущая организация: Институт органического синтеза
им. И.Я. Пастовского УрО РАН,
г. Екатеринбург

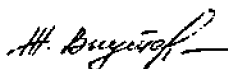
Защита состоится 27 декабря 2006г. в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 004.016.01 в Институте технической химии УрО РАН по адресу: 614013, г.Пермь, ул. Академика Королева, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института технической химии УрО РАН.

Отзывы просим направлять по адресу: 614013, г.Пермь, ул. Академика Королева, 3. Институт технической химии УрО РАН. Диссертационный совет.
Факс (342)237-82-62, e-mail:cheminst@mpm.ru

Автореферат разослан «23» ноября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



Внутских Ж.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Важнейшей задачей современной органической химии является разработка эффективных малостадийных методов синтеза разнообразных гетероциклических систем. Одним из таких методов является реакция Риттера, которая приводит к построению связи C-N, что открывает путь к получению таких гетероциклов как изохинолины и спиропирролины, обладающих практически полезными свойствами, в частности, ярко выраженной биологической активностью. Кроме того, подобные системы открывают путь к синтезу различных классов органических соединений.

Исследованию синтеза изохинолиновых и спиропирролиновых систем методом Риттера, как в двух- так и в трехкомпонентном вариантах, посвящено много работ. Однако, нет полной ясности в механизме реакции и не всегда можно предсказать направление внутримолекулярной циклизации нитрильного иона в зависимости от природы и положения заместителей в аренах и ароматической части карбинолов, что является необходимым этапом в понимании механизма реакции Риттера и возможности ее использования для синтеза соединений с заданной структурой, и соответственно, с заданными свойствами. Это свидетельствует об актуальности проведения исследований в данном направлении.

Цель работы состояла в исследовании поведения 1,2,3- и 1,2,4-триметилбензолов и соответствующих карбинолов в условиях реакции Риттера, в направленном синтезе замещенных 2-азаспиро[4.5]-дека-1,7,9-триен-6-онов и полигидроиндолов, изучении влияния заместителей в *пара*-замещенных алкоксибензолах на направление реакции каскадной *орто*-гетероспироциклизации.

Научная новизна. Выполнены исследования реакции Риттера в двух- и трехкомпонентном варианте с участием 2-метил-1-арилпропанолов-2 и 1,2,3- и 1,2,4-триметилбензолов, соответственно. Синтезирован ряд замещенных 2-азаспиро[4.5]-дека-1,7,9-триен-6-онов. Показана возможность целенаправленного синтеза реакцией Риттера биологически активных спиропроизводных полигидроиндола из соответствующих карбинолов.

Показан подход к синтезу S-метил-N-[1-(2'-гидрокси-4',5'-диметилфенил)-1,2-циклогексил-пропил-2]-, S-метил-N-[2-метил-1-(2'-гидрокси-4',5'-диметилфенил)-пропил-2]- и S-метил-N-[2-метил-1-(2'-гидрокси-5'-метил-3'-метоксифенил)-пропил-2]-тиокарбаматов через полученные спиросоединения. Исследовано влияние заместителей в *пара*-галогензамещенных алкоксибензолах на возможность протекания реакции каскадной *орто*-гетероспироциклизации. Взаимодействие *пара*-галогензамещенного алкоксибензола, α -разветвленного альдегида и нитрила в среде конц. H_2SO_4 приводит к образованию смеси 1-R-замещенных 3,3-диалкил-9-галоген-8-(5'-галоген-2'-алкоксифенил)-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-онов. В полученных соединениях не происходит миграции двойной связи из положения 9 в положение 7 в циклогексеноновом фрагменте молекул, что наблюдалось ранее в реакциях каскадной *орто*-гетероспироциклизации с участием *пара*-метиланизола.

Таким образом, миграция двойной связи зависит от природы заместителя в *para*-положении к алкокси группе в исходном арене.

При проведении реакции Риттера с участием карбинолов ряда 2-метил-1-фенилпропанола-1 в присутствии активированного арена, происходит межмолекулярный перенос карбинольного фрагмента на более активный арен.

Практическая значимость. Разработаны, простые в реализации и основанные на доступных исходных соединениях, эффективные методы синтеза новых 3,4-дигидроизохинолинов, замещенных 2-азаспиро[4.5]-дека-1,7,9-триен-6-онов и полигидроиндолов, проявляющих биологическую активность.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на итоговых конференциях Института Технической химии (г. Пермь, 2003-2005г.г.), международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» (Самара, 2004), VII-VIII молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург 2004, Казань 2005), международных конференциях по химии азотсодержащих гетероциклических соединений (Москва, 2005, Черногловка 2006), Всероссийской конференции «Техническая химия. Достижения и перспективы» (Пермь, 2006).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 8 статей и тезисы 6 докладов.

Работа выполнена в соответствии с темой «Прямая гетероциклизация функционально незамещенных арен», номер госрегистрации 01.2.00 314772 и гранту РФФИ Урал 04-03-96045 «Прямая и каскадные гетероциклизации функционально незамещенных арен: миграция алкильных групп и скелетные перегруппировки в синтезе изохинолинов и спиропродуктов».

Структура и объём диссертации. Работа изложена на 161 странице машинописного текста, включает 36 таблиц и состоит из введения, четырех глав, выводов и списка цитированной литературы (144 наименования).

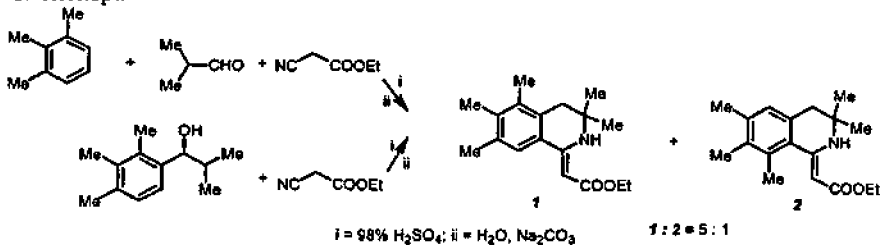
В первой главе приведен литературный обзор, посвященный реакции Риттера. Вторая глава представляет результаты проведенных исследований. В третьей главе приведены результаты биологических испытаний синтезированных соединений. Четвертая глава – экспериментальная часть.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

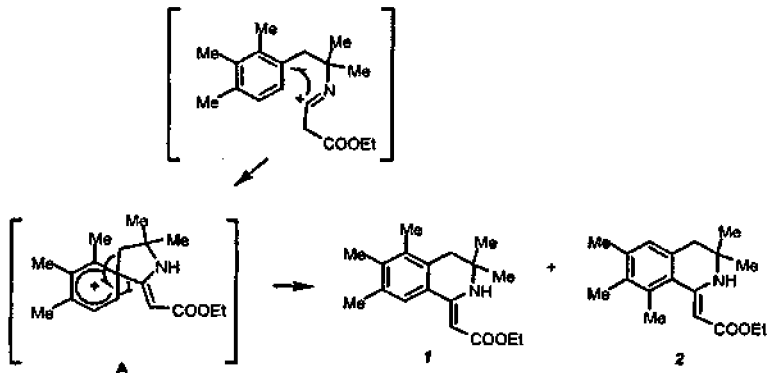
1. Региоизомерия в реакции Риттера. Синтез 1-R-замещенных 3,3,5,6,8-, 3,3,5,6,7- и 3,3,6,7,8-пентаметил-3,4-дигидроизохинолинов.

Было показано, что трехкомпонентный синтез с участием 1,2,3-триметилбензола, изомаляного альдегида и циануксусного эфира (ЦУЭ) или реакция 2-метил-1-(2,3,4-триметилфенил)пропанола-1 с ЦУЭ приводит к

выделению смеси соединений *1* и *2* в соотношении 5:1 согласно данным ЯМР ^1H спектра.

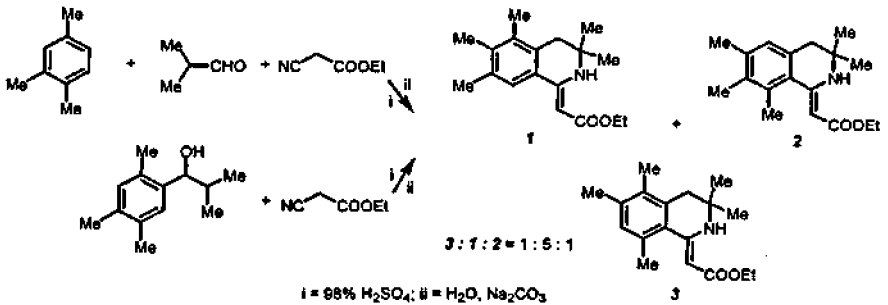


Образование *1* и *2* в данном случае можно объяснить тем, что реакция протекает через спироинтермеднат А, который может перегруппировываться по двум направлениям.

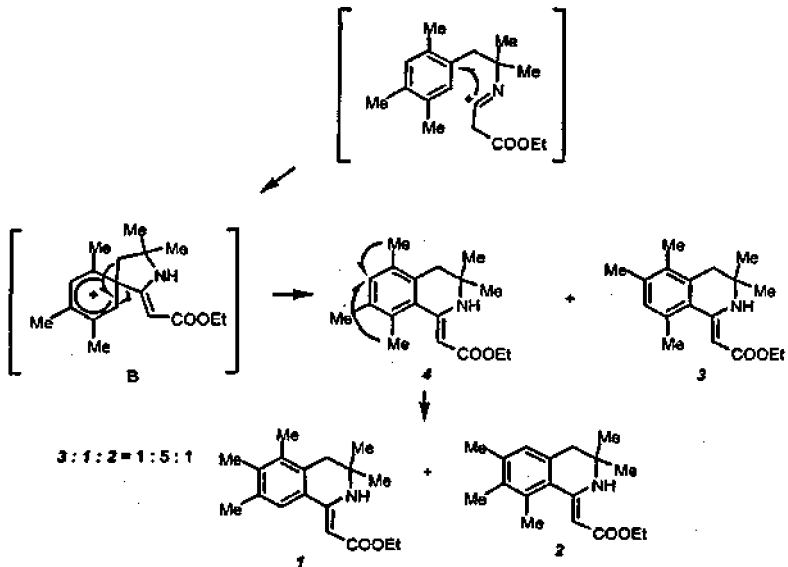


Аналогично протекает взаимодействие 1,2,3-триметилбензола или 2-метил-1-(2,3,4-триметилфенил)пропанол-1 с MeSCN в среде конц. серной кислоты.

Установлено, что в результате реакции 1,2,4-триметилбензола (псевдокумола), изомаляного альдегида и циануксусного эфира образуется смесь трех продуктов в соотношении 1:5:1 (по интегральной интенсивности сигналов в спектре ЯМР ^1H), которым было приписано строение этилового эфира 3,3,5,6,8-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты *3*, и изомерных ему эфиров 3,3,5,6,7-пентаметил-1 и 3,3,6,7,8-пентаметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты *2* с общим выходом 65%. Колоночной хроматографией выделили чистое соединение *1* с выходом 52% и соединение *2* (6%). Такие же результаты наблюдаются и в случае синтеза через 2-метил-1-(2,4,5-триметилфенил)пропанол-1.



Объяснить подобный результат можно тем, что взаимодействие протекает через стадию образования спироинтермедиата В, что должно приводить к изохинолинам 3 и 4, с преобладанием продукта 4, однако вследствие перегруппировки Якобсена, для которой характерна миграция алкильного заместителя из *орто*-положения по отношению к электроноакцепторной группе в *пара*-положение к ней, в изохинолине 4, протонированном в условиях реакции, происходит миграция Me-группы от С-8 к С-6 или от С-5 к С-8 изохинолинового ядра, в результате чего образуются продукты 1 и 2. При сокращении времени реакции до 2 минут удается выделить продукт 4, однако выход его не превышает 10%.



Таким образом, образование изохинолинов во всяком случае, триалкилзамещенных в ароматическом ядре, протекает через стадию *инситаки* с образованием промежуточного спироинтермедиата, и стабилизация

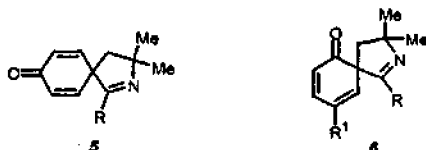
сигма-комплекса происходит за счет сигматропного сдвига с формированием изохинолиновых систем.

2. Получение сопряженных спироциклогексадиенонов.

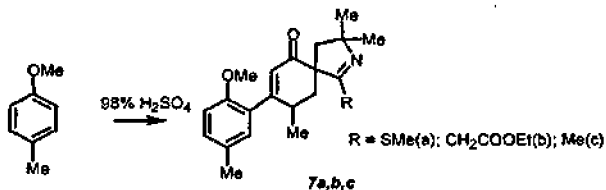
2.1. Синтез замещенных 2-азаспиро[4.5]-дека-1,7,9-триен-6-онов.

В зависимости от природы заместителя и его положения в ароматическом ядре, реакция Риттера, как в варианте трехкомпонентного синтеза, так и в случае линейного синтеза с использованием карбинолов, может протекать в двух направлениях – с образованием 1-*R*-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов, в результате предполагаемой внутримолекулярной *орто*-атаки нитрильного иона на бензольное кольцо, или же, например, в случае метокси заместителей в бензольном кольце, нитрильный ион может стабилизироваться путем *инсо*-атаки, в результате чего образуются спирановые системы и протекают реакции каскадной гетероспироциклизации. Основным фактором, влияющим на направление внутримолекулярной атаки нитрильного иона, является величина зарядов на атомах углерода в *орто*- и *инсо*-положениях аренов.

Как было показано ранее, реакция Риттера, в случае *инсо*-атаки нитрильного иона, может приводить к образованию несопряженных замещенных 2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-онов **5**. Данные о получении замещенных 2-азаспиро[4.5]дека-1,7,9-триен-6-онов **6** реакцией Риттера отсутствуют.

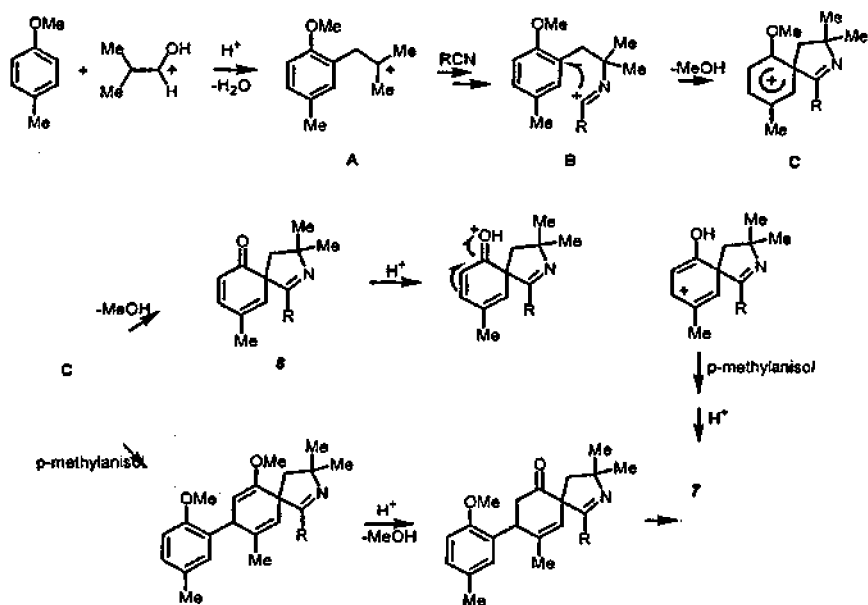


Одним из возможных путей получения сопряженных диеновых систем **6** является трехкомпонентное взаимодействие *пара*-метиланизола, изомаляльного альдегида и нитрила. Однако ранее было показано, что в этом случае протекает реакция каскадной *орто*-гетероспироциклизации, приводящая к образованию 1-*R*-замещенных (*R,S*)-3,3,9-триметил-8-(5'-метил-2'-метоксифенил-2'-)-2-азаспиро[4,5]дека-1,7-диен-6-онов **7a, b, c**.

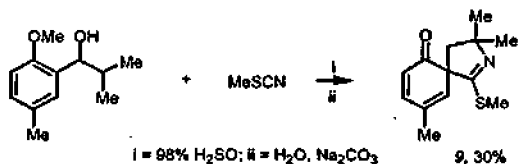


Механизм этой реакции заключается в следующем. Первоначально происходит протонирование изомаляльного альдегида, который затем атакует

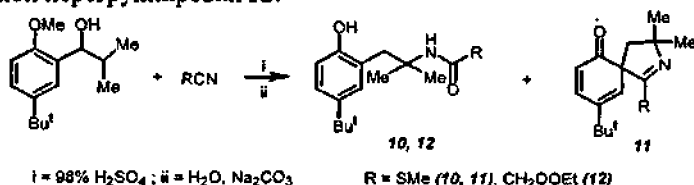
para-метиланизол, с образованием карбениевого иона А, после чего протекает нуклеофильное присоединение нитрила к карбокатиону А, с образованием нитрилиевого карбокатиона В. Затем происходит атака нитрилиевым карбокатионом бензольного кольца в *ipso*-положение, что связано с ориентирующим действием метокси-группы. В первом варианте, образовавшийся сигма-комплекс С, который можно рассматривать как циклогексаденильный карбокатион, вступает в реакцию электрофильного замещения с еще одной молекулой *para*-метиланизола, что приводит к образованию соединения D. Последующий гидролиз винилового эфира и изомеризация двойной связи приводят к образованию соединений 7. Другой механизм заключается в том, что сигма-комплекс С стабилизируется в результате выброса протона, переходя в соединение 8, которое в свою очередь, протонируется в условиях реакции и вступает реакцию с еще одной молекулой *para*-метиланизола. Последующая миграция двойной связи приводит к продукту 7.



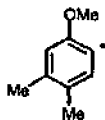
При проведении реакции каскадной *ortho*-гетероспироциклизации в условиях трехкомпонентного синтеза, при любых соотношениях реагентов, выделить соединение 8 не удалось. Двухкомпонентное взаимодействие 2-метил-1-(5-метил-2-метоксифенил)пропанола-1 с метилтиоцианатом приводит к 3,3,9-триметил-1-метилтио-2-азаспиро[4.5]дека-1,7,9-триен-6-ону 9.



Реакция 2-метил-1-(5-*трет*-бутил-2-метоксифенил)пропанола-1 с метилроданом приводит к выделению смеси открытоцепного продукта диенон-фенольной перегруппировки **10** и спирана **11**, выделенной после обработки сухим HCl, в соотношении 2:1, с общим выходом 45%. В случае циануксусного эфира наблюдалось образование продукта только диенон-фенольной перегруппировки **12**.



Представляло интерес изучить реакцию 3,4-диметиланизола с метилтиоцианатом и изомаляльным альдегидом. В этом случае атака арена протонированной формой изомаляльного альдегида должна протекать региоселективно в *орто*-положение к метокси-группе (C⁶), так как сказывается согласованное влияние стерических и электронных факторов.

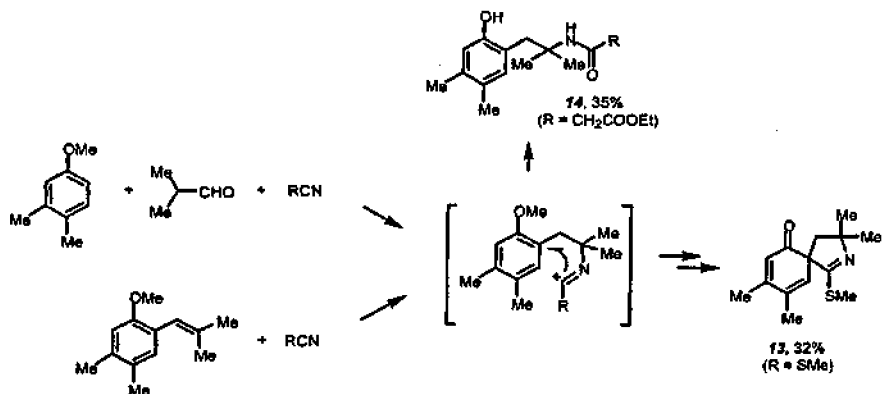


Значения зарядов на *орто*- и *инсо*- атомах углерода показывают, что внутримолекулярная атака нитрильного иона А должна идти в *инсо*-положение, в результате чего будет образовываться спираан.

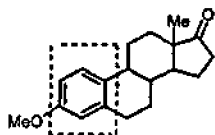
Синтез подобного спираана можно проводить в трехкомпонентном варианте, так как его взаимодействие с еще одной молекулой арена (аналогично трехкомпонентному синтезу с *пара*-метиланизолом) невозможно из-за того, что положение C⁸ заблокировано метильной группой.

В результате реакции, с выходом 32% был выделен 3,3,8,9-тетраметил-1-метилтио-2-азаспиро[4,5]дека-1,7,9-триен-6-он **13**. К этому же продукту приводит взаимодействие 2-метил-1-(4,5-диметил-2-метоксифенил)пропена-1 с MeSCN. Если в качестве нитрильной компоненты использовать циануксусный эфир, то образуется продукт диенон-фенольной перегруппировки эти-

ловый эфир N[1,1-диметил-2-(2'-гидрокси-4',5'-диметилфенил)этил] малонамной кислоты **14**.

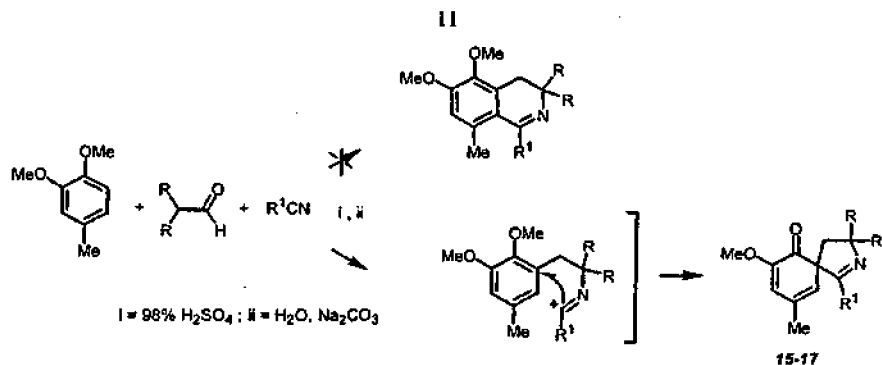


Подобные синтезы открывают путь к модифицированию метилового эфира эстрона, включающего фрагмент 3,4-диметиланизола.



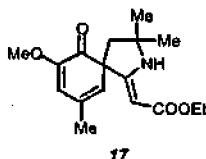
Трехкомпонентный синтез с участием 4-метилвератрола, вместо ожидаемого 1-R-замещенного 3,3-диалкил-5,6-диметокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолина приводит к спиропродуктам **15-17**. Первоначально, атака протонированной формой изомасляного альдегида или циклогексанкарбальдегида 4-метилвератрола происходит в *орто*-положение к менее стерически загруженной метокси-группе.

Образовавшийся нитрильный ион внутримолекулярно циклизуется в *инсо*-положение, что приводит к образованию спиропродуктов **15-17**. В данном случае был получен представительный ряд спиропирролинов.



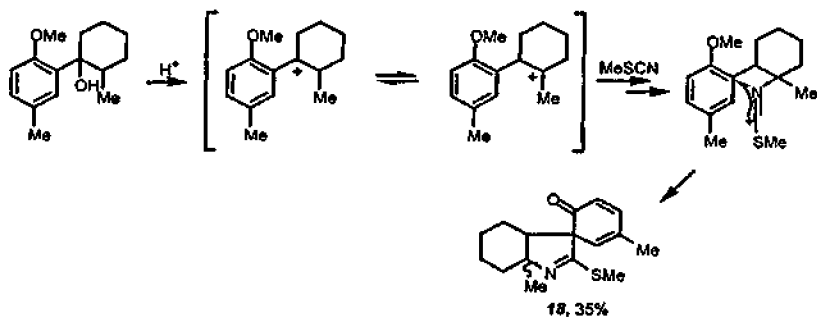
R, R¹ = Me, SMe (15, 43%); 2R=(CH₂)₅, SMe (16, 58%); Me, CH₂COOEt (17, 33%)

Необходимо отметить, что соединение 17 существует в енаминной форме, о чем свидетельствует сигнал в ЯМР ¹H при δ 8.39 м.д. (уш.с, 1H), относящийся к протону NH-группы и синглет, соответствующий винильному протону карбоксигруппы (δ 3.82).

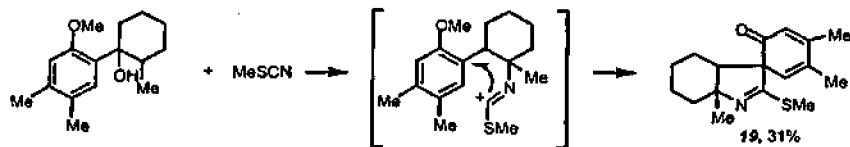


2.3. Синтез 4'-R-замещенных 7a,5'-диметил-2-метилтиспиро[3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-индол-3,1'-циклогекса-3',5'-диен]- и 4'-R-замещенных 7a,5'-диметил-2-метилтиспиро[3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-индол-3,1'-циклогекса-5'-ен]-2'-онов.

При проведении реакции между 2-метил-1-(5-метил-2-метоксифенил)циклогексанолом-1 и метилтиоцианатом в среде концентрированной серной кислоты в результате гетероспироциклизации образуется полигидроиндол 18.

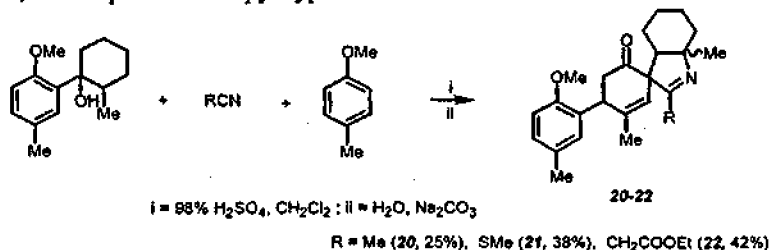


Аналогичная реакция Риттера с участием 2-метил-1-(4,5-диметил-1-метоксифенил)циклогексанола-1 с MeSCN приводит к спиропродукту **19**.



Интересно, что в этих реакциях реализован подход как к синтезу спиросоединений, так и к таким гетероциклам как полигидроиндолы.

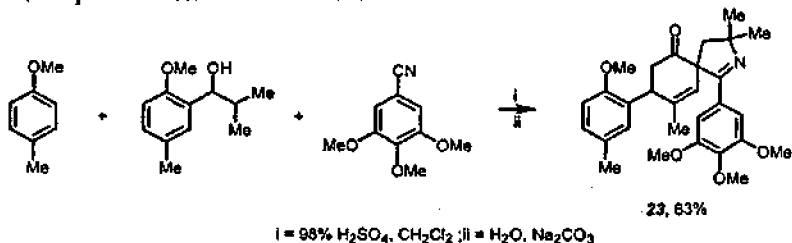
Реакция с участием 2-метил-1-(5-метил-2-метоксифенил)циклогексанола-1 и нитрила в присутствии *para*-метиланизола приводит к протеканию каскадной *ortho*-гетероспироциклизации, в результате чего удается выделить соединения, которым на основании спектральных исследований, была приписана структура **20-22**.



Особенностью данной реакции является то, что не происходит миграции двойной связи в циклогексеноновом фрагменте молекулы, как это наблюдалось ранее для соединений **7a, b, c**. Возможно, это связано с тем, что реакция проводится в CH₂Cl₂. При наличии в молекуле большого

углеводородного остатка, образующаяся в ходе реакции соль азотсодержащего гетероцикла находится не в кислом, а в органическом слое. Учитывая высокую липофильность подобных систем, можно предположить, что после протекания реакции гетероциклизации и алкилирования, соединения 20-22 экстрагируются в дихлорметан, вследствие чего протонирование и изомеризация двойной связи становятся возможными лишь на границе раздела фаз.

Аналогичный результат наблюдается и при использовании 3,4,5-триметоксибензонитрила в качестве нитрильной компоненты при проведении реакции трехкомпонентного синтеза.

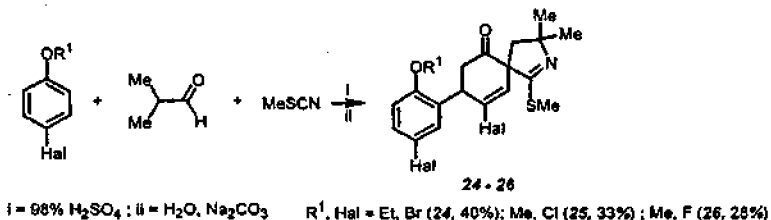


3. Исследование реакций каскадной *орто*-гетероспироциклизации.

Синтез 1-R-замещенных 9-галоген-3,3-диалкил-8-(5'-галоген-2'-алкоксифенил)-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-онов.

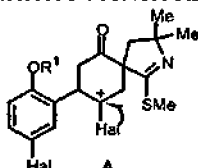
На этом этапе работы проводились исследования влияния заместителей в *para*-замещенных алкоксибензолах на возможность протекания реакции каскадной *орто*-гетероспироциклизации. В качестве объектов исследования были выбраны *para*-галогензамещенные алкоксиарены.

Взаимодействие *para*-галогензамещенного алкоксибензола, изомаляного альдегида и MeSCN в среде конц. H₂SO₄ приводит к образованию 9-галоген-3,3-диметил-1-метилтио-8-(5'-галоген-2'-алкоксифенил)-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-онов 24-26.



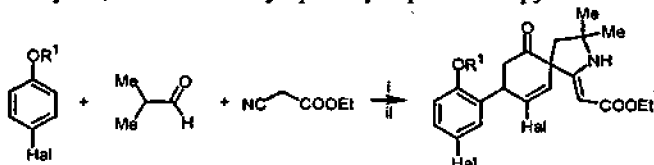
В масс-спектрах продуктов 24-26 присутствуют малоинтенсивные пики молекулярных ионов *m/z* 501, 397 и 365, что соответствует молекулярным массам соединений. На основании данных ЯМР ¹³C и ¹H спектров сделали

вывод о том, что в полученных соединениях не происходит миграции двойной связи из положения 9 в положение 7 в циклогексеновом фрагменте молекул, в отличие от аналогичной реакции каскадной *орто*-гетероспироциклизации с *para*-метиланизолом. Возможно, изомеризации двойной связи в данных соединениях в условиях реакции не происходит из-за того, что карбкатион А стабилизируется за счет положительного мезомерного эффекта, проявляемого атомом галогена.



Результатом трехкомпонентного взаимодействия *para*-галогеналкоксиарена, изомаляного альдегида и циануксусного эфира в среде конц. H_2SO_4 является образование этиловых эфиров (9-галоген-8-(5'-галоген-2'-алкоксифенил)-3,3-диметил-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-он)-илиден-1 уксусной кислоты 27-29.

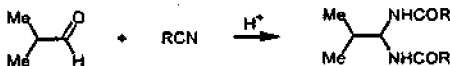
Соединения 27-29 существуют в енаминной форме, о чем свидетельствует наличие полосы поглощения NH при $3330-3325\text{ см}^{-1}$ в ИК-спектре. Кроме того, в ЯМР 1H спектрах присутствует синглет (δ 4.50), соответствующий винильному протону карбэтоксигруппы.



27 - 29

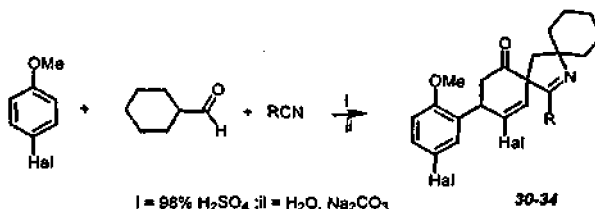
i = 98% H_2SO_4 ; ii = H_2O , Na_2CO_3 R¹, Hal = Et, Br (27, 35%); Me, Cl (28, 27%); Me, F (29, 17%)

Так как нуклеофильность кольца *para*-галогеналкоксиаренов снижена, то протекание реакции каскадной *орто*-гетероспироциклизации сопровождается образованием продукта взаимодействия нитрила и протонированной формы изомаляного альдегида – бис-амидов.



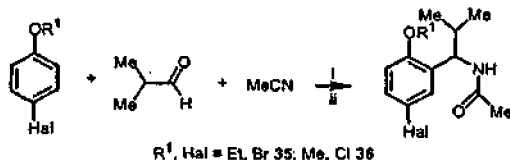
R = SMe; CH_2COOEt

Взаимодействие *para*-галогензамещенного анизола, циклогексанкарбальдегида и метилродана (циануксусного эфира) в среде конц. H_2SO_4 так же приводит к образованию 1-R-замещенных 9-галоген-8-(5'-галоген-2'-метоксифенил)-3-циклогексил-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-онов 30-34.

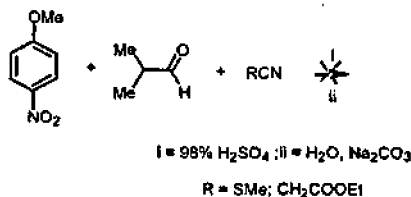


R, Hal = SMe, Br (30, 35%); SMe, Cl (31, 23%); SMe, F (32, 40%);
CH₂COOEt, Br (33, 33%); CH₂COOEt, Cl (34, 25%)

В том случае, когда в качестве нитрила использовали ацетонитрил, удалось выделить с низкими выходами лишь N-[2-метил-1-(5'-галоген-2'-метоксифенил)]пропилацетамиды **35**, **36**.

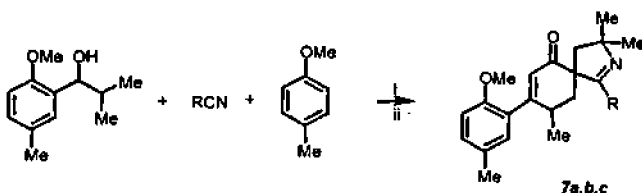


Для *para*-нитроанизола не удалось выделить каких-либо продуктов каскадной *ortho*-гетероспироциклизации из реакционной смеси, так как *нитро*-группа значительно дезактивирует бензольное кольцо. Единственным продуктом являлся *бис*-амид.



4. Межмолекулярный перенос карбинольного фрагмента в реакции Риттера.

Синтез соединений **7a**, **b**, **c** можно осуществить не только трехкомпонентной конденсацией, но и взаимодействием 2-метил-1-(5-метил-2-метоксифенил)пропанола-1 с нитрилом в присутствии *para*-метиланизола.

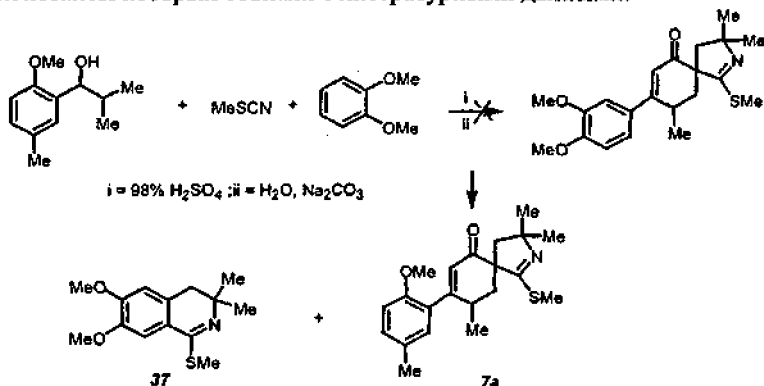


R = SMe(a); CH₂COOEt(b); Me(c)

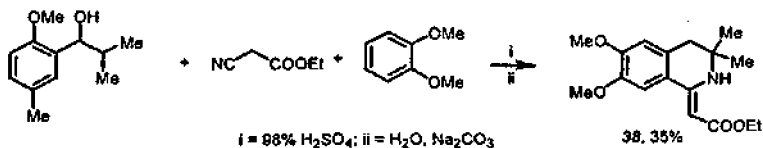
i = 98% H₂SO₄; ii = H₂O, Na₂CO₃

Возникла идея введения различных ароматических соединений в реакцию каскадной *орто*-гетероспироциклизации вместо молекулы *пара*-метиланизола. Разработка данного метода позволила бы, например, вводить в спирогетероцикл фрагменты бензо-краунэфиров.

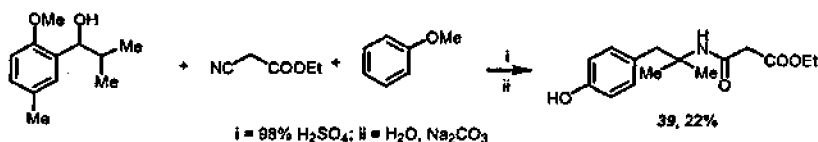
Модельная реакция взаимодействия 2-метил-1-(5-метил-2-метоксифенил)пропанола-1, MeSCN и вератрола приводит не к ожидаемому продукту алкилирования, а к образованию смеси соединений **37** и **7a** в соотношении 2:1, константы которых совпали с литературными данными.



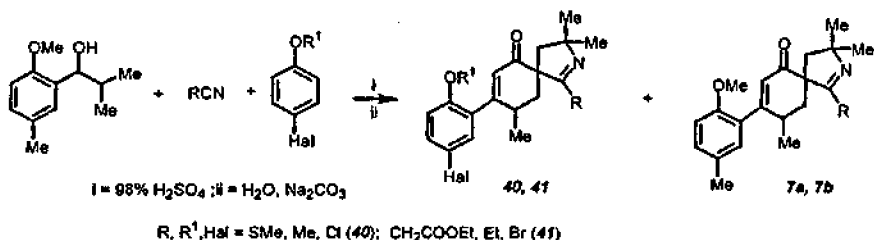
К аналогичному результату привело взаимодействие 2-метил-1-(5-метил-2-метоксифенил)пропанола-1 с цианкусным эфиром и вератролом. Единственным выделенным продуктом является этиловый эфир 3,3-диметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидронзохинолилиден-1-уксусной кислоты **38**.



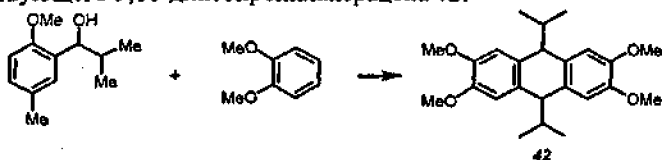
При проведении реакции с карбинолом, цианкусным эфиром и анисолом образуется 4-гидроксифенетиламид малонамовой кислоты **39**.



Однако нормальные продукты каскадной *орто*-гетероспироциклизации удалось выделить в случае с *para*-хлор и *para*-броманизолами. Выходы продуктов **40**, **41** составили 20-30%. Но как при реакции с метилроданом, так и с циануксусным эфиром образуются продукты **7a** и **7b**, соответственно.



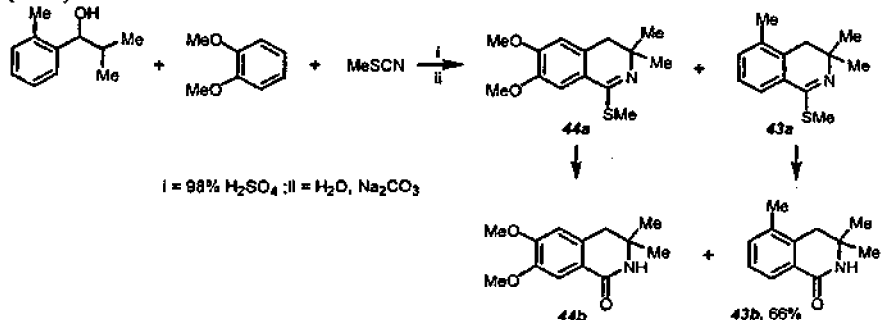
Таким образом, в вышерассмотренных реакциях наблюдается межмолекулярная перегруппировка, то есть перенос карбинольного фрагмента с исходного 2-метил-1-(5-метил-2-метоксифенил)пропанола-1 на присутствующие активированные арены: анизол, вератрол, *para*-хлор- и *para*-броманизолы. Возможно, перенос карбинольного фрагмента происходит на стадии образования карбенионного иона. Для доказательства этого предположения была проведена реакция между 2-метил-1-(5-метил-2-метоксифенил)пропанолом-1 и 1,2-диметоксибензолом в конц. H₂SO₄ без добавления нитрила, что привело к получению, с выходом порядка 25%, соответствующего 9,10-диизопропилаптрацена **42**.



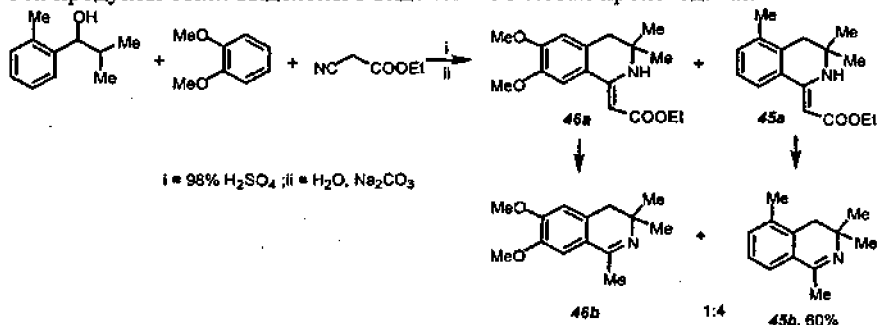
Было установлено, что межмолекулярный перенос карбинольного фрагмента на более активный арен является общим для карбинолов ряда 2-метил-1-фенилпропанола-1.

Показано, что взаимодействие 2-метил-1-(2-метилфенил)пропанола-1, метилродана и вератрола приводит к образованию основного продукта - 3,3,5-триметил-1-метилтио-1,2,3,4-тетрагидроизохинолину **43a**, который был выделен в виде производного - 3,3,5-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолона **43b**, в ЯМР ¹H спектре которого наблюдались примесные сигналы, соот-

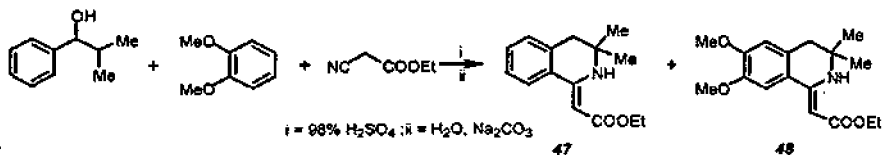
ветствующие 3,3-диметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолону **44b** (~5%).



Трехкомпонентный синтез с участием 2-метил-1-(2-метилфенил)пропанола-1, вератрола и циануксусного эфира приводит к образованию смеси двух изохинолинов – этиловых эфиров 3,3,5-триметил- и 3,3-диметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты **45a**, **46b**. Эти продукты были выделены в виде смеси 1-метил производных.



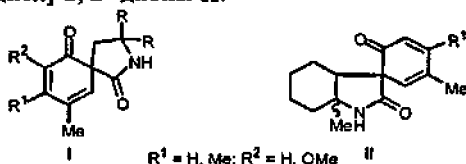
При взаимодействии 2-метил-1-фенилпропанола-1, вератрола и MeSCN наблюдается образование только 1-метилтио-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина, тогда как реакция 2-метил-1-фенилпропанола-1, циануксусного эфира и вератрола приводит к получению смеси продуктов – этиловых эфиров 3,3-диметил-6,7-диметокси- и 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты **47**, **48**.



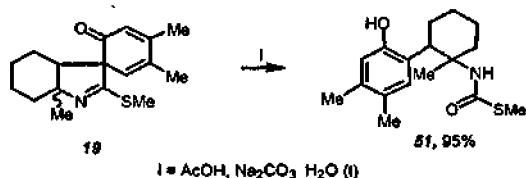
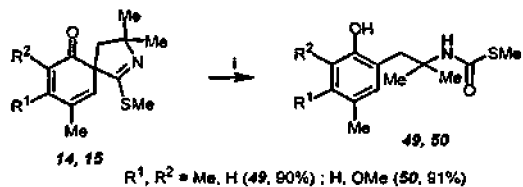
Таким образом, протекание рассматриваемой реакции зависит от наличия и типа заместителя в *орто*-положении к карбинольному фрагменту и нуклеофильности нитрила.

5. Свойства тиолактамных эфиров.

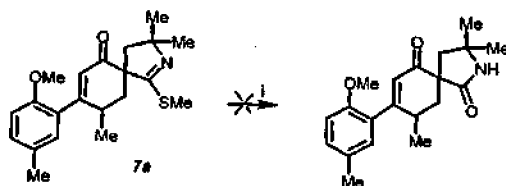
Ранее было показано, что тиолактамные эфиры 3,4-дигидроизохинолинов при нагревании в ледяной уксусной кислоте с каталитическими добавками воды и AcONa дают с хорошими выходами 3,4-дигидроизохинолоны. Представляло интерес проверить, возможен ли перевод полученных спиропродуктов, содержащих тиогруппу в соответствующие 7,8-*R*-замещенные 3,3-диметил-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-6,8-дионы I и 4'-*R*-замещенные 7а,5'-диметил-2-метилтиоспиро[3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-1Н-индол-3,2'-циклогекса-3',5'-диен]-2,2'-дионы II.



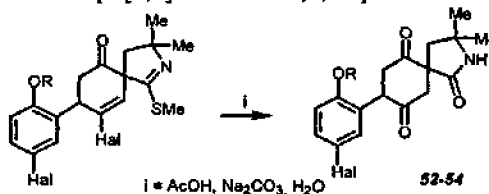
Во всех реакциях наблюдалось только раскрытие спиранового цикла с образованием *S*-метил-*N*-[1-(2'-гидрокси-4',5'-диметилфенил)-1,2-циклогексил-пропил-2]-, *S*-метил-*N*-[2-метил-1-(2'-гидрокси-4',5'-диметилфенил)-пропил-2]- и *S*-метил-*N*-[2-метил-1-(2'-гидрокси-5'-метил-3'-метоксифенил)-пропил-2]-тиокарбаматов 49-51.



Интересно отметить, что в 1-метилтио-(*R,S*)-3,3,9-триметил-8-(1'-метокси-4'-метилфенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,7-диен-6-оне 7а не происходит нуклеофильного замещения метилтио группы при длительном кипячении из реакционной смеси выделяют лишь исходное соединение.



Подобная реакция с 9-галоген-3,3-диметил-1-метилтио-8-(5'-галоген-2'-метоксифенил)-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-онами **24-26** приводит к образованию своеобразных систем - 3,3-диметил-9-галоген-8-(5'-галоген-2'-алкоксифенил)-2-азаспиро[4,5]дека-1-ен-1,6,9-трионов **52-54**.



R, Hal = Et, Br (**52**, 36%); Me, Cl (**53**, 30%); Me, F (**54**, 25%)

В данном случае наблюдается не только снятие тиолактамной группы, но и нуклеофильное замещение Br у винильного атома углерода. Возможно, образуется ацетокси-производное, которое затем гидролизуеться, давая продукты **52-54**.

Выводы

1. Показано, что реакция Риттера с участием 1,2,3- или 1,2,4-триметилбензолов с изомаляльным альдегидом и циануксусным эфиром (метилтиоцианатом) или соответствующих 1-арил-2-метилпропан-2-олов с нитрилами приводит к образованию смеси изомерных продуктов, что объясняется протеканием реакции через образование и раскрытие спиранивого интермедиата, с последующей перегруппировкой Якобсена.

2. Разработана методика синтеза ряда замещенных 2-азаспиро[4,5]дека-1,7,9-триен-6-онов реакцией Риттера.

3. Реакциями Риттера и каскадной орто-гетероспироциклизации получены ранее неопианные спиропроизводные полигидроиндолов.

4. Установлено, что взаимодействие *para*-галогензамещенного алкоксибензола, α -разветвленного альдегида и нитрила в среде $\text{H}_2\text{SO}_4(\text{конц})$ приводит к образованию 1-R-замещенных 9-галоген-3,3-диалкил-8-(5'-галоген-2'-алкоксифенил)-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-онов. *Para*-нитроанисол не вступает в реакцию каскадной орто-гетероспироциклизации.

5. Миграция двойной связи в продуктах каскадной орто-гетероспироциклизации из положения 9 в положение 7 зависит от природы заместителя в *para*-положении к алкоксигруппе.

6. При проведении Риттера с участием карбинолов ряда 2-метил-1-фенилпропанола-1 в присутствии активированного арена происходит межмолекулярный перенос карбинольного фрагмента на более активный арен. Данная реакция является общей для карбинолов ряда 2-метил-1-фенилпропанола-1 и зависит от наличия и типа заместителя в *орто*-положении к карбинольному фрагменту и нуклеофильности нитрила.

7. Показан подход к синтезу S-метил-N-[1-(2'-гидрокси-4',5'-диметилфенил)-1,2-циклогексил-пропил-2]-, S-метил-N-[2-метил-1-(2'-гидрокси-4',5'-диметилфенил)-пропил-2]- и S-метил-N-[2-метил-1-(2'-гидрокси-5'-метил-3'-метоксифенил)-пропил-2]-тиокарбаматов гидролизом полученных спиросоединений.

Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:

1. Ю.В. Шкляев, Р.Р. Исмагилов, Ю.С.Рожкова, А.А. Фатыхов, И.Б.Абдаракманов, А.Г. Толстиков. Региоизомерия в реакции Риттера. Сообщение 1. Синтез 3,3,5,6,7-, 3,3,6,7,8-, 3,3,5,7,8- и 3,3,5,6,8 – пентаметил-3,4-дигидроизохинолинов из 1,2,3- и 1,2,4-триметилбензолов. // Известия Академии Наук. Серия Химическая. – 2004. № 4. С. 869-873.

2. Yu.V.Shklyayev, M.A.Yeltsov, Yu.S.Rozkova, A.G.Tolstikov and V.M.Dembitsky. A new approach to synthesis of 3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline Derivatives. // J. Heteroatom Chemistry. – 2004. – Vol. 15. №7. – P. 486-493.

3. Yu.V.Shklyayev, R.R. Ismagilov, Yu.S.Rozkova, A.A. Fatykhov, I.B. Abdarakmanov, A.G.Tolstikov and V.M.Dembitsky. Nitrogen Heterocycles from trimethylbenzenes. // J. Heteroatom Chemistry. – 2004. – Vol. 15. № 6. – P. 471- 476.

4. Шкляев Ю.В., Рожкова Ю.С., Перевозчиков Л.А., Толстиков А.Г. Синтез (*R,S*)-1-замещенных-3,9-диметил-3,4-тетраметилен-8-(1'-метокси-4'-метилфенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-онов и (*R,S*)-1-карбэтоксиметилилиден-3,9-диметил-3,4-тетраметилен-8-(1'-метокси-4'-метилфенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-онов // В кн.: «Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов» Изд-во "IBS Press", Москва 2004. Т. 3. С. 584-585.

5. В.А.Глушкова, Ю.С.Рожкова, М.И.Вахрин, Ю.В.Шкляев. Синтез 1-R-3,3-диалкил-3,4-дигидро-6,7-этилендиоксиизохинолинов. // ХГС. – 2005. № 8. – С. 1198-1203.

6. Шкляев Ю.В., Рожкова Ю.С., Толстиков А.Г. 3,3,9-триметил-1-метилтио-2-азаспиро[4,5]дека-1,7,9-триен-6-он и 3,9-диметил-3,4-тетраметилен-1-метилтио-2-азаспиро[4,5]дека-1,7,9-триен-6-он. // В кн.: «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы». Изд-во "IBS Press", – Москва. 2006. Т. 2. С. 437.

7. Шкляев Ю.В., Глушков В.С., Стряпунина О.Г., Рожкова Ю.С., Ельцов М.А. Деароматизация метокси- и метилзамещенных аренов как новый метод синтеза спирогетероциклов. // В кн.: «Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы». Изд-во "IBS Press", Москва 2006 Т. 1. С. 490-498.

8. Рожкова Ю.С., Шкляев Ю.В. Переалкилирование в реакции Риттера // В кн: "Техническая химия. Достижения и перспективы". Пермь 2006 С. 181-184.

9. Шкляев Ю.В., Рожкова Ю.С., Толстиков А.Г. Синтез (*R,S*)-1-*R*-замещенных 3,3-диметил-9,4'-дибром-8-(1'-метоксифенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,7-диен-6-онов // Тезисы докладов международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» – Самара. 2004. С. 273.

10. Шкляев Ю.В., Рожкова Ю.С., Перевозчиков Л.А., Толстиков А.Г. Синтез региоизомерных 1-замещенных 3,9-диметил-3,4-тетраметил-8-(1'-метокси-4'-метилфенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,7-диен и 1,9-диен-6-онов // Тезисы докладов международной научно-технической конференции «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений» – Самара. 2004. С. 274.

11. Шкляев Ю.В., Рожкова Ю.С. Каскадная *орто*-гетероспироциклизация 1-(4'-метил-2'-метоксифенил)-2-метилциклогексанола в условиях реакции Риттера // Тезисы докладов VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург. 2004. С. 114.

12. Рожкова Ю.С., Гилев М.Ю., Толстиков А.Г., Шкляев Ю.В. Каскадная гетероциклизация мезителена // Тезисы докладов международной конференции по химии гетероциклических соединений. – Москва. 2005. С. 280.

13. Рожкова Ю.С., Кочнов Р.В., Шкляев Ю.В. Каскадная *орто*-гетероспироциклизация *пара*-галогензамещенных алкоксиаренов. // Тезисы докладов VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии. – Казань. 2005. С. 239.

14. Рожкова Ю.С., Толстиков А.Г., Шкляев Ю.В. Синтез 3-*R*-12-*R*-1-метилтио-3,9-диметил-3,4-тетраметил-8-(1'-метокси-4'-метилфенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-она и синтез 3-*S*-12-*R*-1-метилтио-3,9-диметил-3,4-тетраметил-8-(1'-метокси-4'-метилфенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,9-диен-6-она // Тезисы докладов международной конференции по химии гетероциклических соединений. – Москва. 2005. С. 365.

Подписано в печать 21.11.2006. Бумага ВХИ.
Формат 60X90/16. Набор компьютерный.
Тираж 100 экз. Усл. печ. л. 1,4. Заказ № 121к/2006.

Отпечатано в типографии ИД "Пресстайм"
Адрес: 614025, г. Пермь, ул. Героев Хасана, 105

