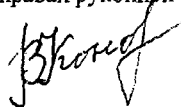


ИНСТИТУТ ТЕХНИЧЕСКОЙ ХИМИИ УРО РАН

На правах рукописи



Коновалова Валерия Владиславовна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ФУРАН-2,3-ДИОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ С
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ЕНАМИНАМИ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата химических наук



Пермь-2009

310

Работа выполнена в лаборатории синтеза активных реагентов ИТХ УрО РАН и на кафедре органической химии Пермского государственного университета.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шкляев Юрий Владимирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Гейн Владимир Леонидович
(Пермская фармацевтическая академия)

доктор химических наук, профессор
Машевская Ирина Владимировна
(Пермская сельскохозяйственная академия)

Ведущая организация: Российский университет
дружбы народов (РУДН)
г. Москва

Защита состоится «16» октября 2009 г. В 13 часов на заседании диссертационного совета Д 004.016.01 в Институте технической химии УрО РАН по адресу: 614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3.

Факс (3422) 237-82-72, e-mail: cheminst@mpm.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИТХ УрО РАН.

Автореферат разослан «15» сентября 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Горбунов А.А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Одним из важнейших направлений развития современной органической химии является поиск новых функциональнозамещенных гетероциклов, на основе которых разрабатываются методы получения различных классов органических соединений, в том числе обладающих выраженной биологической активностью. Этим требованиям во многом удовлетворяют 1-метил-3,4-дигидроизохинолины и фуран-2,3-дионы.

Наши исследования посвящены изучению взаимодействия представителей больших классов органических соединений, а именно 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов и 5-арилфуран-2,3-дионов и ароилкетенов на их основе. 1-Метил-3,4-дигидроизохинолины в большинстве реакций выступают в качестве нуклеофильных реагентов, подвергающихся электрофильным атакам преимущественно по β -С-атому енаминовой системы. 5-Арилфуран-2,3-дионы и ароилкетены на их основе известны как высокоэлектрофильные реагенты, для которых характерны реакции ацилирования с образованием соответственно ароилпирувоильных и ароилацетильных производных. Кроме того, для ароилкетенов возможны реакции циклоприсоединения по кратным связям, приводящие к образованию соответствующих гетероциклических систем. Химическое поведение этих классов соединений хорошо изучено по отдельности, в то время как их реакции друг с другом не подвергались систематическим исследованиям.

Представлялось также перспективным исследовать дальнейшие превращения первоначально образующихся в реакциях 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов и 5-арилфуран-2,3-дионов и ароилкетенов поликарбонильных производных изохинолина с бинуклеофильными реагентами.

Цель работы. 1. Исследование взаимодействия 4-незамещенных и 4-бензоил-5-арилфуран-2,3-дионов, алкиловых эфиров ароилпирувоиновых кислот и ароилкетенов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами. 2. Исследование взаимодействия 5-арилфуран-2,3-дионов и их производных с 3,4-дигидроизохинолинилами и ацетамидами. 3. Исследование взаимодействия 5-арилфуран-2,3-дионов и их производных с индолом Фишера. 4. Изучение реакций первоначально образующихся в реакциях 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов и 5-арилфуран-2,3-дионов и ароилкетенов поликарбонильных производных изохинолина с NH_2NH 1,2- и 1,4-бинуклеофильными реагентами.

Научная новизна. В изучаемых нами реакциях в качестве электрофильных реагентов были использованы 5-арилфуран-2,3-дионы, 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-дион, 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-оны, термолит которых приводит к генерированию ароилкетенов, а в качестве нуклеофильных реагентов - замещенные 1-метил-3,4-дигидроизохинолины, как не содержащие дополнительных функциональных групп, так и содержащие дополнительную карбамидную группу - (3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)илиден)ацетамиды, а также индол Фишера.

Установлено, что взаимодействие 5-арилфуран-2,3-дионов и алкиловых эфиров ароилпирувоиновых кислот с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами приводит к образованию ароилпирувоилзамещенных 1-метил-3,4-

дигидроизохинолинов, а взаимодействие 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами – ароилацетилзамещенных 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов – (2*Z*,5*Z*)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-пент-2-ен-1,4-дионов и (1*Z*,3*Z*)-4-арил-4-гидрокси-1-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-бут-3-ен-2-онов соответственно.

Найдено, что взаимодействие 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами приводит к образованию 2-[(*Z*)-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)метил]-4-бензоил-2-гидрокси-5-фенилфуран-3(2*H*)-онов.

Показано, что взаимодействие 5-арифуран-2,3-дионов и 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона с 3,4-дигидроизохинолинилиденацетамидами приводит к образованию 3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиденпирролидин-2,4-дионов – (3*E*,5*Z*)-5-(2-арил-2-оксоэтилиден)-3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)пирролидин-2,4-дионов и (3*E*)-3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-5-(1,3-диоксо-1,3-дифенилпропан-2-илиден)пирролидин-2,4-дионов соответственно.

Установлено, что взаимодействие 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов с 3,4-дигидроизохинолинилиденацетамидами приводит к образованию 4-арил-3-[3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиденпиридин-2,6(1*H*,3*H*)]-дионов.

Найдено, что взаимодействие 5-арифуран-2,3-дионов с индолом Фишера (2-метилен-1,3,3-триметилиндолином) приводит к образованию ароилпирувоилзамещенных индола Фишера, а взаимодействие 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онов с индолом Фишера – ароилацетилзамещенных индола Фишера – (2*Z*)-1-арил-3-гидрокси-5-(1,3,3-триметилиндолин-2-илиден)пент-2-ен-1,4-дионов и (3*Z*)-4-арил-4-гидрокси-1-(1,3,3-триметилиндолин-2-илиден)бут-3-ен-2-онов соответственно.

Практическая ценность. Разработаны препаративные методы синтеза неописанных ранее ароилпирувоилзамещенных 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов, ароилацетилзамещенных 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов, (3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)метил-5-фенилфуран-3(2*H*)-онов, 3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиденпирролидин-2,4-дионов, 3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиденпиридин-2,6-дионов, ароилпирувоилзамещенных индола Фишера, ароилацетилзамещенных индола Фишера.

Предлагаемые методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в центральной печати, 7 тезисов докладов конференций в сборниках научных трудов, получено 2 положительных решения о выдаче патентов РФ.

Апробация. Результаты работы доложены на Всероссийской конференции «Енамины в органическом синтезе» (Пермь 2007), региональной научной конференции «35 Лет синтеза фурандионов» (Пермь, 2008),

Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2008), XI Всероссийской конференции «Жарбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2008), XI молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2008), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 74 страницы машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, приложения и выводов, содержит 7 рисунков, 2 таблицы. Список литературы включает 39 работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность к.ф.-м.н. Алиеву Зайнутдину Гасановичу за проведение рентгеноструктурных исследований (Институт проблем химической физики РАН, г. Черноголовка Московской обл.), к.х.н. Кодессу Михаилу Исааковичу за проведение исследований спектроскопии ЯМР (Институт органического синтеза, ЦКП «Урал-ЯМР», г. Екатеринбург), к.фарм.н. Махмудову Рамизу Рагибовичу за проведение скрининга биологической активности ряда синтезированных соединений (Естественно-научный институт, г. Пермь).

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты №№ 07-03-96036, 08-03-01032, 07-03-00001).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

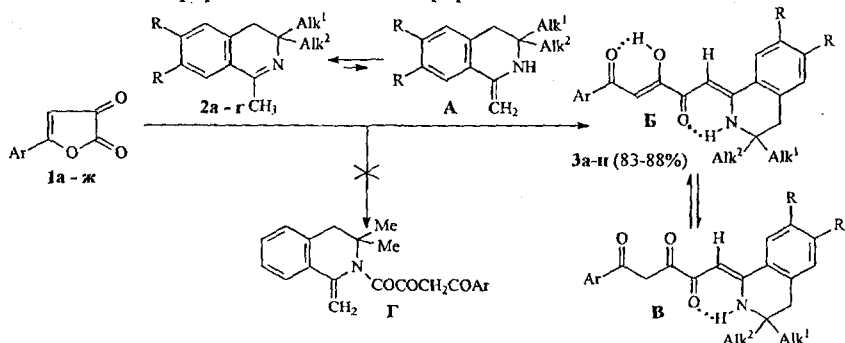
В *первой главе* приводятся литературные данные по взаимодействию диоксогетероциклов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами и их замещенными, на основании которых сделан выбор объектов исследований.

Во *второй главе* описаны результаты проведенных исследований.

Взаимодействие 5-арилфуран-2,3-дионов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами

В литературе имеются противоречивые сведения о реакциях 5-арилфуран-2,3-дионов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами. Описано ацилирование 5-арилфуран-2,3-дионами группы NH енаминоформы 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина с образованием N-арилпирувоил-3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-2-метиленизохинолинов [Андрейчиков Ю.С., Шкляев В.С., Александров Б.Б., Ионов Ю.В., Вахрин М.И. *ХТС*, 1982, 420] и ацилирование 5-фенилфуран-2,3-дионом группы β -СН енаминоформы 1-метил-3,3-пентаметилен-3,4-дигидроизохинолина с образованием (2Z,5Z)-3-гидрокси-5-(3,3-пентаметилен-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-1-фенилпент-2-ен-1,4-диона [Шкляев Ю.В., Масливец А.Н. *ЖОРХ*, 1996, 32, 319]. Нами предпринято исследование указанных реакций для определения структуры образующихся продуктов современными физико-химическими методами.

При взаимодействии 5-арилфуран-2,3-дионов (1а-ж) с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (2а-г) в соотношении 1:1 при кипячении в абсолютном бензоле или в абсолютном хлороформе в течение 2-30 мин (до исчезновения ярко-желтой окраски исходных фурандионов) с хорошими выходами получены продукты ацилирования группы β -СН таутомерной енаминоформы А изохинолинов (2а-г) карбонильной группой в положении 2 5-арилфуран-2,3-дионов (1а-ж) с последующим раскрытием фурандионного цикла по связи $O'-C^2$ - (2Z,5Z)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-пент-2-ен-1,4-дионы (3а-н). Спектральные характеристики соединений (3а-н) свидетельствуют о их существовании в ДМСО- d_6 в виде смеси енольной формы Б и diketонной формы В в соотношении ~9:1.



1: Ar = Ph (а), C_6H_4Me-n (б), C_6H_4Cl-n (в), C_6H_4OMe-n (г), $C_6H_4NO_2-n$ (д), C_6H_4F-n (е), C_6H_4Br-n (ж); 2: R = H, $Alk^1 = Alk^2 = Me$ (а), $Alk^1 = Me$, $Alk^2 = Bu$ (б), R = OMe, $Alk^1 = Alk^2 = Me$ (в), R+R = OCH_2CH_2O , $Alk^1 = Alk^2 = Me$ (г); 3: R = H, $Alk^1 = Alk^2 = Me$, Ar = Ph (а), Ar = C_6H_4Me-n (б), Ar = C_6H_4Cl-n (в), Ar = C_6H_4F-n (г), Ar = C_6H_4Br-n (д), $Alk^1 = Me$, $Alk^2 = Bu$, Ar = C_6H_4Me-n (е), R = OMe, $Alk^1 = Alk^2 = Me$, Ar = Ph (ж), Ar = C_6H_4Me-n (з), Ar = C_6H_4Cl-n (и), Ar = C_6H_4OMe-n (к), Ar = $C_6H_4NO_2-n$ (л), Ar = C_6H_4F-n (м), R+R = OCH_2CH_2O , $Alk^1 = Alk^2 = Me$, Ar = Ph (н)

Структура соединения (3н) подтверждена данными РСА.

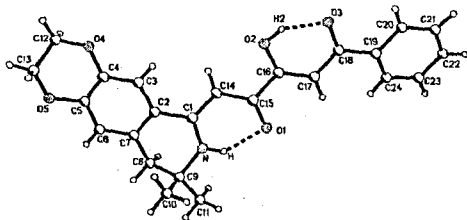


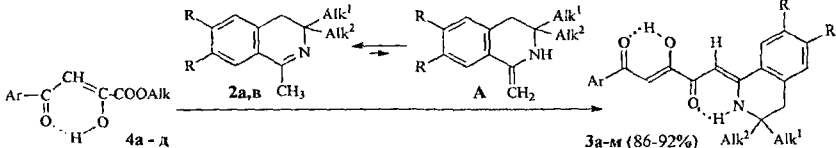
Рис. 1. Молекулярная структура соединения 3н.

Ранее приписываемую для соединений (3а-д) структуру N-ароилпирувил-1,2,3,4-тетрагидро-2-метиленизохинолинов Г следует считать ошибочной.

Взаимодействие алкиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами

В продолжение исследований реакции 5-арилфуран-2,3-дионов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами изучено взаимодействие (Z)-алкил 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов (алкиловых эфиров ароилпировиноградных кислот) (4а-д) с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (2а,в). Интерес к указанному взаимодействию вызван тем, что эфиры (4) – продукты раскрытия цикла фурандионов (1) спиртами – обычно проявляют отличные от фурандионов (1) химические свойства. Следует также отметить, что эфиры (4) могут быть синтезированы конденсацией Кляйзена ацетофенонов с диалкилксалатами и являются более доступными соединениями, чем фурандионы (1).

При нагревании в среде абсолютного хлороформа (Z)-алкил 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов (4а-д) с изохинолинами (2а,в) в соотношении 1:1 в течение 5-7 ч (контроль ТСХ) образуются соединения (3а-м), идентифицированные путем сравнения с заведомо известными образцами.



4: Alk = Me, Ar = Ph (а), C₆H₄OMe-*n* (б), C₆H₄F-*n* (в); C₆H₄NO₂-*n* (г), Alk = Et, Ar = C₆H₄NO₂-*n* (д); 2: R = H, Alk¹ = Alk² = Me (а), R = OMe, Alk¹ = Alk² = Me (в); 3: R = H, Alk¹ = Alk² = Me, Ar = Ph (а), Ar = C₆H₄F-*n* (г), R = OMe, Alk¹ = Alk² = Me, Ar = Ph (ж), Ar = C₆H₄OMe-*n* (к), Ar = C₆H₄NO₂-*n* (л), Ar = C₆H₄F-*n* (м)

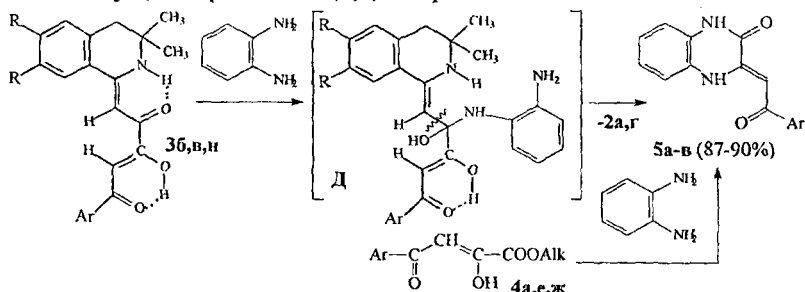
По-видимому, при указанном взаимодействии происходит ацилирование группы β-СН таутомерной енаминоформы А изохинолинов (2а,в) сложноэфирной группой эфиров ароилпировиноградных кислот (4а-д), что является для них нехарактерным – обычно при реакциях эфиров ароилпировиноградных кислот (4а-д) с нуклеофилами происходит замещение у наиболее электрофильного α-углеродного атома этих эфиров.

Взаимодействие (2Z,5Z)-1-арил-3-гидрокси-5-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-пент-2-ен-1,4-дионов с о-фенилендиамином и гидразином

Ранее для соединений (3) постулировалась структура продуктов NH-ацилирования енаминоформы изохинолинов – N-ароилпирувоил-1,2,3,4-тетрагидро-2-метиленизохинолинов – в основном на основании легкого отщепления изохинолина под действием о-фенилендиамина, что характерно для N-ароилпирувоиламинов. С целью объяснения наблюдаемых результатов нами изучены реакции соединений (3) с бинуклеофильными реагентами – о-фенилендиамином и гидразином.

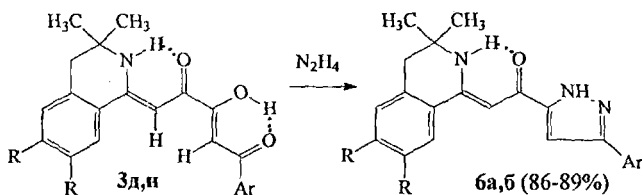
При нагревании в этаноле или уксусной кислоте соединений (3б,в,и) с о-фенилендиамином в соотношении 1:1 в течение 1-1.5 ч (контроль ТСХ) образуются (Z)-3-фенацилиден-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалоны (5а-в),

идентифицированные путём сравнения с заведомо известными образцами, полученными встречным синтезом из эфиров ароилпириновиноградных кислот и *o*-фенилендиамин. По-видимому, на первой стадии взаимодействия происходит атака аминогруппой *o*-фенилендиамина атома углерода в положении 4 боковой цепи соединения (3) с образованием циклического полуаминала Д с последующим разрывом связи C⁴-C⁵ и гидролитическим отщеплением молекулы изохинолина (2а,г). Ранее подобный легкий разрыв углерод-углеродной связи под действием бинуклеофильных реагентов наблюдался у 1,6-диарилгексан-1,3,4,6-тетраэнов.



3: R = H, Ar = C₆H₄Me-*n* (б), Ar = C₆H₄Cl-*n* (в), R+R = OCH₂CH₂O, Ar = Ph (и); 5: Ar = C₆H₄Me-*n* (а), Ar = C₆H₄Cl-*n* (б), Ar = Ph (в); 2: R = H (а), R+R = OCH₂CH₂O (г); 4: Alk = Me, Ar = Ph (а), C₆H₄Me-*n* (е), C₆H₄Cl-*n* (ж)

При взаимодействии соединений (3д,и) с гидразином в соотношении 1:1 при нагревании в этаноле в течение 30 мин образуются типичные для взаимодействия β-дикарбонильных соединений с гидразином продукты атаки аминогруппами гидразина атомов углерода сфолизованного β-дикетонного фрагмента соединений (3д,и) – (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-1-(3-арил-1*H*-пиразол-5-ил)этаноны (6а,б).



3: R = H, Ar = C₆H₄Br-*n* (а), R+R = OCH₂CH₂O, Ar = Ph (и); 6: R = H, Ar = C₆H₄Br-*n* (а), R+R = OCH₂CH₂O, Ar = Ph (б)

Структура соединения (6б) подтверждена данными РСА.

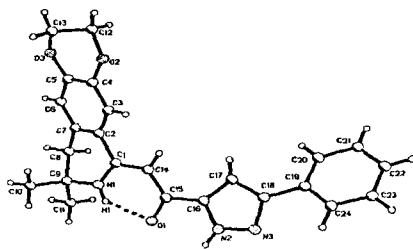


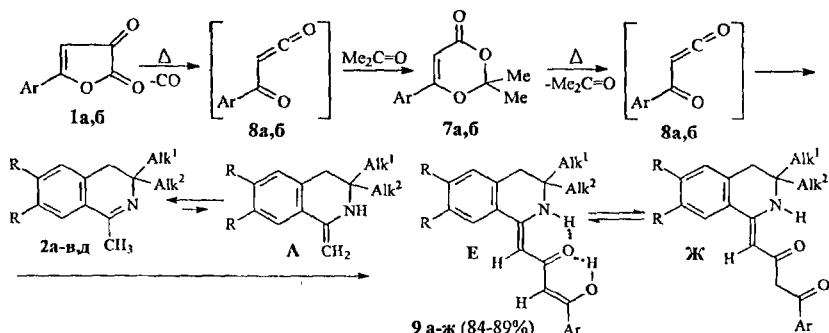
Рис. 2. Молекулярная структура соединения 6б.

Взаимодействие 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами

В продолжение исследований взаимодействия 5-арилфуран-2,3-дионов и алкиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с енаминами класса изохинолина нами предприняты попытки изучения реакций ароилкетенов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами.

Известно, что 5-арилфуран-2,3-дионы при нагревании претерпевают термическое декарбонилирование с образованием ароилкетенов, участвующих в межмолекулярных реакциях циклоприсоединения с активными диенофилами и ацилирующих слабые нуклеофилы с образованием ароилацетильных производных. В то же время, сами фурандионы могут ацилировать нуклеофильные реагенты при температуре, ниже требуемой для генерирования ароилкетенов, с образованием ароилпирувоильных производных. 6-Арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-оны – продукты реакции [4+2]циклоприсоединения ароилкетенов, генерируемых термическим декарбонилированием 5-арилфуран-2,3-дионов, по связи C=O ацетона – могут при нагревании претерпевать ретро-реакцию Дильса-Альдера и служить «источником» ароилкетенов.

При нагревании в абсолютном толуоле 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов (7а,б) с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (2а-в,д) в соотношении 1:1 в течение 60-90 мин (контроль ТСХ) с хорошими выходами получены продукты ацилирования группы β-СН таутомерной енаминоформы А изохинолинов (2а-в,д) ароилкетенами (8а,б), генерируемыми при термическом элиминировании молекулы ацетона из 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов (7а,б) – (1Z,3Z)-4-арил-4-гидрокси-1-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-илиден)-бут-3-ен-2-оны (9а-ж). Спектральные характеристики соединений (9а-ж) свидетельствуют о их существовании в ДМСО-d₆ в виде смеси кетоенольной формы Е и дикетонной формы Ж в соотношении ~9:1.



1,7,8: Ar = Ph (а), C₆H₄Me-*n* (б); 2: R = H, Alk¹ = Alk² = Me (а), Alk¹ = Me, Alk² = Bu (б), R = OMe, Alk¹ = Alk² = Me (в), R = OEt, Alk¹ = Alk² = Me (д); 9: R = H, Alk¹ = Alk² = Me, Ar = Ph (а), Ar = C₆H₄Me-*n* (б), Alk¹ = Me, Alk² = Bu, Ar = Ph (в), Ar = C₆H₄Me-*n* (г), R = OMe, Alk¹ = Alk² = Me, Ar = Ph (д), Ar = C₆H₄Me-*n* (е), R = OEt, Alk¹ = Alk² = Me, Ar = Ph (ж)

Структура соединения (9д) подтверждена данными РСА.

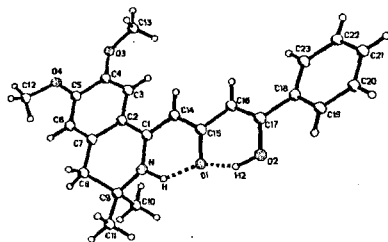
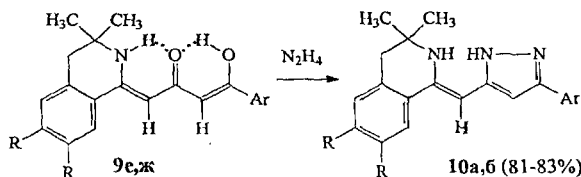


Рис. 3. Молекулярная структура соединения 9д.

Молекула (9д) стабилизирована двумя прочными внутримолекулярными водородными связями с участием одного и того же атома кислорода!

Взаимодействие (1Z,3Z)-4-арил-4-гидрокси-1-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-бут-3-ен-2-онов с гидразином

При взаимодействии соединений (9е,ж) с гидразином в соотношении 1:1 при нагревании в этаноле в течение 30 мин образуются типичные для взаимодействия β-дикарбонильных соединений с гидразином продукты атаки аминогруппами гидразина атомов углерода енолизованного β-дикетонного фрагмента соединений (9е,ж) – 3,3-диметил-1-[3(5)-арил-1H-пиразол-5(3)-ил]метиле[н]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (10а,б).

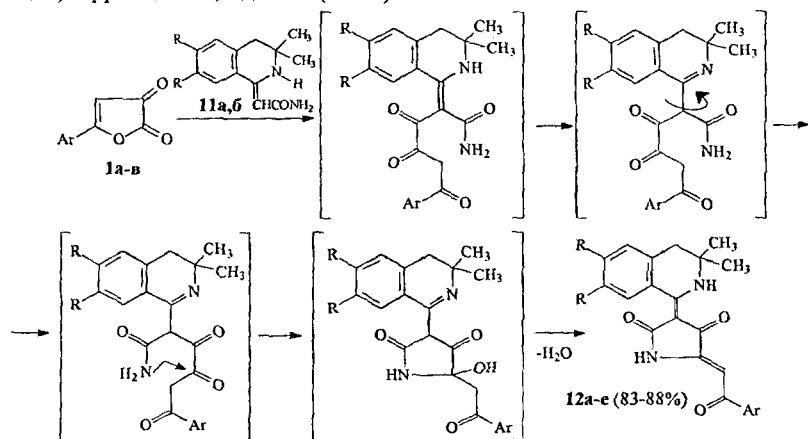


9: R = OMe, Ar = C₆H₄Me-*n* (e); R = OEt, Ar = Ph (ж); 10: R = OMe, Ar = C₆H₄Me-*n* (a); R = OEt, Ar = Ph (б)

Взаимодействие 5-арилфуран-2,3-дионов с (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)ацетамидами

В продолжение исследований реакций 5-арилфуран-2,3-дионов с замещенными 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами, не содержащими дополнительных функциональных групп, а также с целью установления общности реакций фурандионов с производными 3,4-дигидроизохинолина, нами изучено взаимодействие 5-арилфуран-2,3-дионов с замещенными 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами, содержащими дополнительную амидную группу, — замещенными (3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)ацетамидами. Эти соединения имеют три нуклеофильных центра — группу β-СН и группу NH енаминофрагмента, а также ацетамидную группу NH₂, и направление первоначальной атаки одного из них при ацилировании могло определяющим образом сказаться на структуре образующихся веществ.

При нагревании в абсолютном бензоле 5-арилфуран-2,3-дионов (1а-в) с (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)ацетамидами (11а,б) в соотношении 1:1 в течение 1-2 ч (контроль ТСХ) образуются (3E,5Z)-5-(2-арил-2-оксоэтилиден)-3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)пирролидин-2,4-дионы (12а-е).



1: Ar = Ph (a), C₆H₄Me-*n* (б), C₆H₄Cl-*n* (в); 11: R = H (a), OMe (б); 12: Ar = Ph, R = H (a), OMe (б); Ar = C₆H₄Me-*n*, R = H (в), OMe (г); Ar = C₆H₄Cl-*n*, R = H (д), OMe (е)

Образование соединений (12) происходит вследствие ацилирования группы β -СН енаминофрагмента соединений (11) карбонильной группой в положении 2 фурандионов (1) с последующим раскрытием фурандионного цикла по связи $O-C^2$, как описано для реакций этих фурандионов с OH, SH и NH моно- и бинуклеофилами, с дальнейшей (*Z-E*)-изомеризацией и внутримолекулярной циклизацией с отщеплением молекулы воды.

Структура соединения (12а) подтверждена данными РСА.

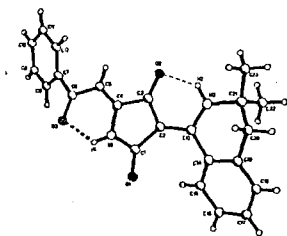
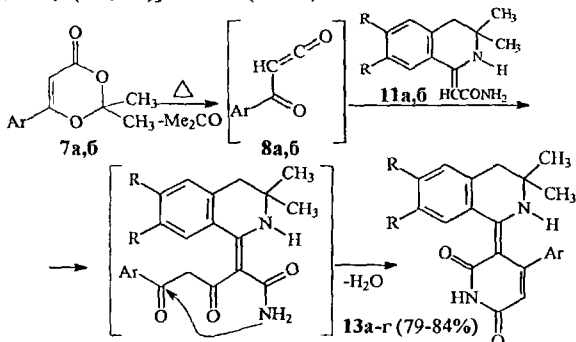


Рис. 4. Молекулярная структура соединения 12а.

Взаимодействие 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов с (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)илиден)ацетамидами

В продолжение исследований взаимодействия 5-арилфуран-2,3-дионов с (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)илиден)ацетамидами (11) нами предприняты попытки изучения реакций ароилкетенов с (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)илиден)ацетамидами (11).

При нагревании 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов (7а,б) с (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)илиден)ацетамидами (11а,б) в соотношении 1:1 в абсолютном толуоле в течение 30-60 мин (контроль ТСХ) образуются 4-арил-3-[3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)илиден]пиридин-2,6(1Н,3Н)-дионы (13а-г).



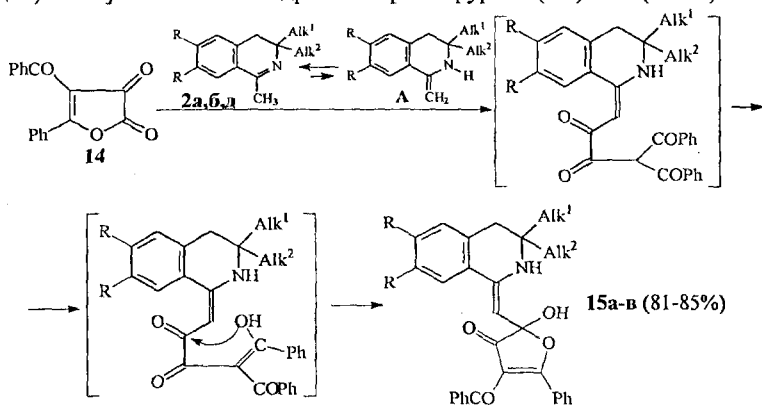
7,8: Ar = Ph (а), C_6H_4Me-n (б); 11: R = H (а), OMe (б); 13: Ar = Ph, R = H (а), OMe (б), Ar = C_6H_4Me-n , R = H (в), R = OMe (г)

Образование соединений (13) происходит вследствие ацилирования группы β -СН енаминофрагмента (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*))илиден)ацетамидов (11) ароилкетонами (8), генерируемыми при термическом отщеплении молекулы ацетона из диоксимонов (7), с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Взаимодействие 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами

Нами предприняты попытки модификации структуры фуран-2,3-дионов с целью изменения регионарности их взаимодействия с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами. Как оказалось, введение дополнительной бензоильной группы в положение 4 фуран-2,3-дионов не меняет направление указанного взаимодействия.

При взаимодействии 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона (14) с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами (2а,б,д) в соотношении 1:1 при нагревании в абсолютном бензоле в течение 1-2 мин до исчезновения окраски исходного фурандиона, образуются 2-[(*Z*)-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*))илиден)метил]-4-бензоил-2-гидрокси-5-фенилфуран-3(2*H*)-оны (15а-в).



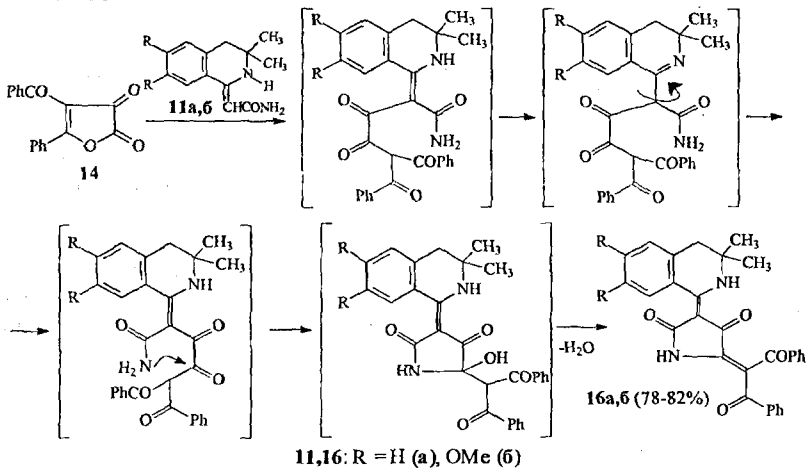
15: R = H, Alk¹ = Alk² = Me (а), Alk¹ = Me, Alk² = Bu (б), R = OEt, Alk¹ = Alk² = Me (в)

Образование соединений (15а-в) происходит, по-видимому, вследствие ацилирования группы β -СН енаминофрагмента таутомерной енаминоформы изохинолина А карбонильной группой в положении 2 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона (14) с последующим раскрытием фурандионного цикла по связи O¹-С² и дальнейшей кольчато-цепной изомеризацией.

Взаимодействие 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона с (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*))илиден)ацетамидами

При взаимодействии 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона (14) с (*Z*)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*))илиден)ацетамидами (11а,б) в соотношении 1:1 при нагревании в абсолютном бензоле в течение 30-60 мин до

исчезновения окраски исходного фурандиона, образуются (3*E*)-3-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-5-(1,3-диоксо-1,3-дифенилпропан-2-илиден)пирролидин-2,4-дионы (16а,б).



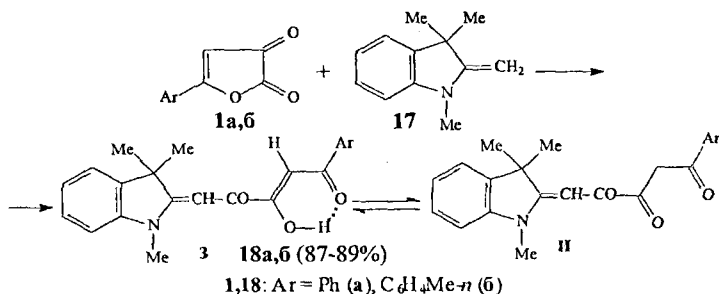
Образование соединений (16) происходит по схеме, близкой к вышеописанной, вследствие ацилирования группы β -CH енаминофрагмента соединений (11) карбонильной группой в положении 2 фурандиона (14) с последующим раскрытием фурандионного цикла по связи O-C², дальнейшей (*Z-E*)-изомеризацией и внутримолекулярной циклизацией с отщеплением молекулы воды.

Взаимодействие 5-арилфуран-2,3-дионов с индолом Фишера

В результате исследования взаимодействия фуран-2,3-дионов и их производных с замещенными 3,4-дигидроизохинолинами разработаны препаративные способы модификации их структуры, в том числе введения арилпирувоильного и ароилуксусного фрагментов в молекулы 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов.

Нами предприняты попытки расширения круга гетероциклических енаминов с целью использования изученной методологии введения арилпирувоильного и ароилуксусного фрагментов в их структуру.

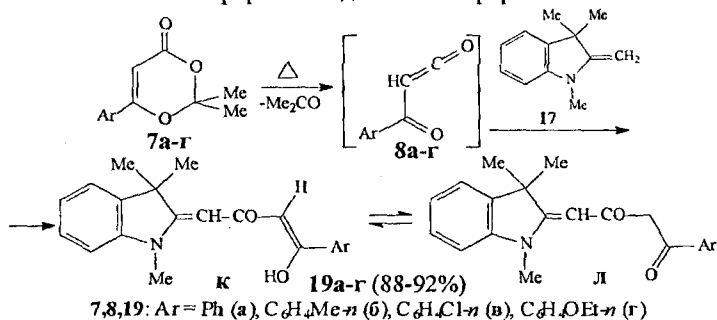
При нагревании 5-арилфуран-2,3-дионов (1а,б) с 2-метил-1,3,3-триметилиндолином (индолом Фишера) (17) в соотношении 1:1 в абсолютном бензоле в течение 1-2 мин (до исчезновения ярко-желтой окраски исходных фурандионов) с хорошими выходами получены (2*Z*)-1-арил-3-гидрокси-5-(1,3,3-триметилиндолин-2-илиден)пент-2-ен-1,4-дионы (18а,б). Спектральные характеристики соединений (18а,б) весьма близки к таковым модельного соединения (3н), структура которого подтверждена данными РСА (рис.1) и свидетельствуют о их существовании в ДМСО-*d*₆ в виде смеси кетоенольной формы **З** и diketонной формы **И** в соотношении ~5:1.



По-видимому, при описываемом взаимодействии происходит ацилирование группы β -CH₂ индола Фишера (17) карбонильной группой в положении 2 5-арилфуран-2,3-дионов (1а,б) с последующим раскрытием фурандионного цикла по связи O'-C², как это описано для реакций 5-арилфуран-2,3-дионов с 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами.

Взаимодействие 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов с индолом Фишера

При взаимодействии 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов (7а-г) с 2-метилен-1,3,3-триметилиндолином (индолом Фишера) (17) в соотношении 1:1 при нагревании в абсолютном толуоле в течение 5-10 мин при хроматографическом контроле за ходом реакции с хорошими выходами получены (3Z)-4-арил-4-гидрокси-1-(1,3,3-триметилиндолин-2-илиден)бут-3-ен-2-оны (19а-г). Спектральные характеристики соединений (19а-г) весьма близки к таковым модельного соединения (9д), структура которого подтверждена данными РСА (рис.3), и свидетельствуют о их существовании в ДМСО-*d*₆ в виде смеси кетоенольной формы К и diketонной формы Л в соотношении ~9:1.



По-видимому, при описываемом взаимодействии происходит ацилирование группы β -CH₂ индола Фишера (17) арилкетонами (8), генерируемыми при термическом отщеплении молекулы ацетона из диоксинонов (7).

В третьей главе приведены методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

В *приложении* приведены данные о биологической активности синтезированных соединений.

Анальгетическую активность соединений (3а-к, 9г-ж, 21а,б) изучали на беспородных мышах массой 18-22 г по методу «горячая пластинка» по Эдди и Лейбах, в соответствии с существующими методиками. Испытуемые соединения проявили умеренное анальгетическое действие в дозе 50 мг/кг, достоверно снижая (по сравнению с контролем – крахмальной слизью) порог болевой чувствительности, а соединения 3а-в,д,к, 9г,д, 21а,б показали выраженный анальгетический эффект, превышающий таковой препарата сравнения - аналгина.

Противовоспалительную активность соединений (3а,б,з,9г,е) изучали на беспородных белых крысах обоего пола массой 180-220 г. Соединение 9г проявило выраженное противовоспалительное действие в дозе 50 мг/кг. Степень ингибирования воспалительного отека к контролю (по каррагениновой модели воспаления) составила 49%, что находится примерно на уровне препарата сравнения - ортофена.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что 5-арилфуран-2,3-дионы и 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-дион ацилируют группу β -СН enaminoфрагмента таутомерной enaminoформы 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов с раскрытием фурандионного цикла по связи O^1-C^2 и образованием соответствующих ароилипирувоильных производных.
2. Найдено, что алкиловые эфиры ароилипировиноградных кислот ацилируют группу β -СН enaminoфрагмента таутомерной enaminoформы 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов сложнэфирной карбонильной группой.
3. Показано, что ароилкетены, генерируемые при термоллизе 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов, ацилируют группу β -СН enaminoфрагмента таутомерной enaminoформы 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов с образованием соответствующих ароилацетильных производных.
4. Установлено, что 5-арилфуран-2,3-дионы и 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-дион ацилируют группу β -СН enaminoфрагмента (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)ацетамидов с раскрытием фурандионного цикла по связи O^1-C^2 и дальнейшей внутримолекулярной циклизацией и образованием 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиденпирролидин-2,4-дионов.
5. Найдено, что ароилкетены, генерируемые при термоллизе 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов, ацилируют группу β -СН enaminoфрагмента (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)ацетамидов с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией и образованием 3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиденпиридин-2,6-дионов.
6. Показано, что 5-арилфуран-2,3-дионы и ароилкетены ацилируют группу β -СН₂ enaminoфрагмента индола Фишера с образованием соответствующих ароилипирувоильных и ароилацетильных производных индола Фишера.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. В.В. Халтурина, Ю.В. Шкляев, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец / Взаимодействие 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов с 5-арилфуран-2,3-диолами и (Z)-алкил 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатами. Кристаллическая и молекулярная структура (2Z,5Z)-3-гидрокси-5-(8,8-диметил-2,3,8,9-тетрагидро-[1,4]диоксино[2,3-g]изохинолин-6(7H)-илиден)-1-фенилпент-2-ен-1,4-диола // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып. 5. С. 743-748.
2. В.В. Халтурина, С.Н. Шуров, А.Н. Масливец / Мягкое ацилирование индола Фишера 5-арилфуран-2,3-диолами // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып. 6. С. 958-959.
3. В.В. Халтурина, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец / Взаимодействие 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов с алкиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот // ЖОрХ. 2009. Т. 45. Вып. 6. С. 965-966.
4. В.В. Халтурина, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец / Взаимодействие енаминов класса изохинолина с фурандиолами и их производными // Докл. IV Всероссийской конференции «Енамины в органическом синтезе». Пермь. 2007. С. 307-311.
5. В.В. Халтурина, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец / Взаимодействие енаминов класса изохинолина с фурандиолами и их производными // Тез. региональной научной конференции «35 Лет синтеза фурандионолов». Пермь. 2008. С. 69.
6. В.В. Халтурина, Р.А. Шамсиев, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец / Исследование взаимодействия амида изохинолинкарбоновых кислот и с фурандиолами и их производными // Тез. региональной научной конференции «35 Лет синтеза фурандионолов». Пермь. 2008. С. 70.
7. В.В. Халтурина, Ю.В. Шкляев, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец / Взаимодействие замещенных изохинолинов с фуран-2,3-диолами и их производными // Докл. Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике». Пермь. 2008. С. 389-393.
8. В.В. Халтурина, Ю.В. Шкляев, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец / Карбонильные производные изохинолинов в синтезе гетеродиклических систем // Докл. XI Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов». Саратов. 2008. С. 293-295.
9. В.В. Халтурина, Ю.В. Шкляев, А.Н. Масливец / Взаимодействие енаминов класса изохинолина с фурандиолами и их производными // Докл. XI молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург. 2008. С. 210-212.
10. В.В. Халтурина, Ю.В. Шкляев, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец / Взаимодействие замещенных изохинолинов с фуран-2,3-диолами и их производными // Докл. Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Кисловодск. 2009. С. 216-218.

Подписано в печать 11.09.09, Формат 60x84/16
Усл. печ. л. 1,16 . Тираж 100 экз. Заказ 289 .

Типография Пермского государственного университета
614990. г. Пермь, ул. Букирева, 15