

На правах рукописи

Сурикова

Сурикова Ольга Викторовна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЕНАМИНОВ И ЦИКЛИЧЕСКИХ
АЗОМЕТИНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА**

02.00.03. – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



003481719

Пермь 2009

Работа выполнена в Пермской государственной фармацевтической академии.

Научный руководитель: доктор фармацевтических наук,
Михайловский Александр Георгиевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Масливец Андрей Николаевич
(Пермский государственный университет)

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Баранин Сергей Викторович
(ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва)

Ведущая организация: Санкт-Петербургский государственный
технологический институт

Защита состоится 20 ноября 2009г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 004.016.01 в Институте технической химии Уральского отделения РАН по адресу: 614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИТХ УрО РАН.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3, Институт технической химии УрО РАН.

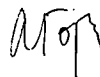
Диссертационный совет Д 004.016.01.

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

Автореферат разослан «13» октября 2009г.

Автореферат размещён на сайте Института технической химии УрО <http://itch.perm.ru/> 20 октября 2009г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Горбунов А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Енамины и циклические азометины, производные изохинолина широко используются в органическом синтезе, так как представляют интерес в качестве реагентов для получения биологически активных соединений и конденсированных производных изохинолина.

Подавляющее большинство публикаций в области химии циклических азометинов посвящено 3,4-дигидроизохинолинам. Достаточно хорошо исследованы реакции этих соединений с различными нуклеофилами и реакции циклоприсоединения, но химические свойства 3,4-дигидроизохинолинов, содержащих в положении 3 алкильные заместители, изучены недостаточно.

В химии енаминов особый интерес представляют реакции с электрофильными реагентами. Например, возможен поиск ацилирующих реагентов, приводящих к образованию новых конденсированных систем.

Широкие возможности для синтетической органической химии имеют также 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолины, получаемые из енаминов ряда 3,4-дигидроизохинолина. Наличие дикарбонильного фрагмента и электронодефицитной двойной связи, а также особенности структуры боковой цепи этих соединений делают исследования их реакций с различными C-, N- и бинуклеофилами весьма перспективными.

Производные изохинолина являются важной группой природных и биологически активных соединений. Многие из них обладают разнообразным фармакологическим действием. Поэтому актуальным является целенаправленный синтез новых соединений для широкого фармакологического скрининга.

Цель работы. Синтез ранее неизвестных производных енаминов и циклических азометинов ряда 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина. Изучение зависимости структуры продуктов от строения реагентов и от условий реакции; изучение полезных свойств синтезированных соединений.

Научная новизна работы. Изучены химические свойства 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов без заместителя в положении 1, а именно реакции этих соединений с нуклеофилами, а также возможности использования солей названных циклических иминов в качестве потенциальных диполей в реакциях [3+2] циклоприсоединения.

Показано, что основание дротаверина и 1-бензил-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин реагируют с солями диазония с образованием гидразонов.

Показана возможность построения системы хинолизина реакцией енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с малонилдихлоридом.

Обнаружено, что реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с такими бинуклеофилами, как о-аминофенол, 2-амино-4-метилфенол, о-аминотиофенол, гидразидин капролактама и о-фенилендиамин протекают с раскрытием диоксопирролинового цикла и сопровождаются циклизацией с образованием гетероароматических систем бензоксазола, бензотиазола, 1,2,4-триазола и хиноксалона, а при взаимодействии с о-гидроксibenзиламином, о-

аминобензиловым спиртом и гидразидом антралиновой кислоты образуются соответствующие линейные структуры: N-бензиламид, бензиловый эфир и диацилгидразид.

Предложен синтез систем бензо[g]хиноксалино[2,3-b]индолизина и 2-спиро-(1,2-дигидро-перимидил-2)-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло-[2,1-a]изохинолина.

Обнаружено, что реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-a]изохинолинов с C-нуклеофилами могут идти как без раскрытия цикла по кетонному карбонилу, так и с раскрытием пирролдионного цикла.

Впервые показано, что реакции этилового эфира и амидов 2,3-диоксопирроло[2,1-a]изохинолинкарбоновых кислот с активными N-нуклеофилами (фенилгидразин, бензиламин) протекают с раскрытием диоксопирролинового цикла и образованием соответственно фенилгидразида и N-бензил-ε-аминокетоамидов. Реакции с более слабыми нуклеофилами, такими как семикарбазид и тиосемикарбазид, идут без раскрытия диоксопирролинового цикла и приводят к обычным семикарбазонам и тиосемикарбазонам. Реакция метилового эфира 2-оксо-3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиниден-1)-пропановой кислоты с тиосемикарбазидом в среде ледяной уксусной кислоты ведет к гетероциклизации с образованием производного 1,2,4-триазол-5-тиона, а взаимодействие названного кетозэфира с семикарбазидом в тех же условиях приводит к аннелированию пиррольного цикла.

Практическая ценность. Предложены пути синтеза соединений, содержащих одновременно в своей структуре изохинолиновый и бензоксазольный, бензотиазольный, 1,2,4-триазольный либо хиноксалоновый циклы, а также соединения в которых изохинолиновый цикл аннелирован с ядром пиридина или индола.

Изучена связь строения с фунгицидной активностью в отношении грибка *Candida albicans* в ряду амидов 3-гидрокси-7,7-диалкил-7,8-дигидроиндола[2,1-a]изохинолинкарбоновых кислот, а также в ряду амидов и гидразидов 2-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)-2-оксопропановой кислоты.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 27 работ, из них 10 в изданиях, рекомендованных ВАК, 7 статей в сборниках, 10 тезисов докладов.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены на конференциях различного уровня: X и XI молодежных школах по органической химии – Уфа, 2007 и Екатеринбург, 2008; 18 Менделеевский съезд по общей и прикладной химии – Москва, 2007; конференция «Фармация из века в век» – Санкт-Петербург, 2008; международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» - Кисловодск, 2009.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа общим объёмом 160 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований,

экспериментальной части, приложения, выводов, списка литературы из 174 наименований, 19 схем и 38 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Синтез и свойства енаминов и циклических азометинов, производных изохинолина.

В главе приводятся обобщённые литературные данные по способам синтеза, строению и химическим превращениям енаминов и циклических азометинов, производных изохинолина.

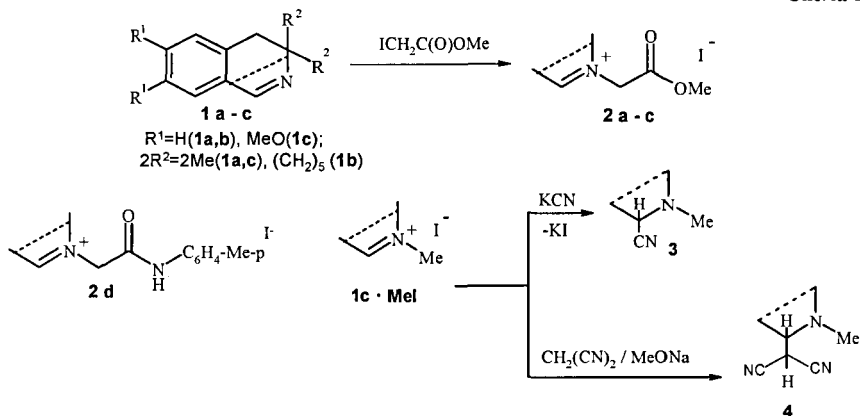
Глава 2. Синтез и реакционная способность енаминов и циклических азометинов, производных изохинолина.

В главе представлены результаты собственных исследований по изучению химических свойств 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов (циклических азометинов) и изучению реакций электрофильного замещения в енаминах: азосочетание 1-бензил-3,4-дигидроизохинолинов с солями диазония, реакции енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с малонилдихлоридом и *n*-бензохиноном. Также приведены результаты исследования реакционной способности 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов и их производных: реакции с различными С- и N-нуклеофилами, а также бинуклеофилами.

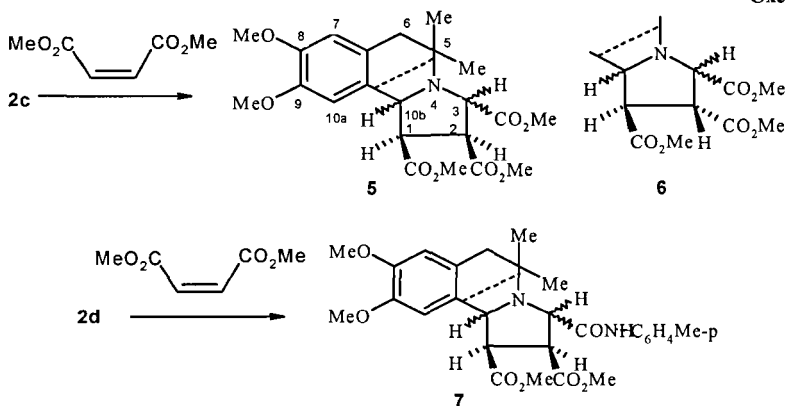
2.1. Азометины

Свойства циклических азометинов – 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов

Исходные циклические азометины **1a – c** – получены циклоконденсацией соответствующих карбинолов с HCN. Исследования показали, что соединения **1a – c** в реакции с метиловым эфиром йодуксусной кислоты образуют устойчивые иодиды **2a – c**. Аналогично основание **1c** с *n*-толуидидом йодуксусной кислоты образует соль **2d**. Изучение свойств соединений **1a – c** показало, что основания этих циклических азометинов в реакциях с такими С-нуклеофилами, как KCN и малондинитрил в отсутствие активации не протекает. Требуемый результат достигается с помощью активации иминогруппы путем иодметилирования. Например, реакция иодметилата имина **1c** с цианидом калия в спирте приводит к тетрагидроизохинолину **3**, который охарактеризован в форме гидройодида. Реакция этого соединения с малондинитрилом протекает в присутствии метилата натрия в метаноле, при этом образуется динитрил **4**.



Полученные четвертичные соли **2a – d** были исследованы в качестве источников диполей в реакциях циклоприсоединения. Для генерирования илидов использован пиридин в среде хлористого метилена. Реакции илидов, полученных из соли **2c**, с диметилмалеатом и диметилфумаратом приводят к соответствующим производным пирроло[2,1-а]изохинолина **5,6**. Аналогично взаимодействие илида, получаемого из йодида **2d**, с диметилмалеатом приводит к амиду **7**.

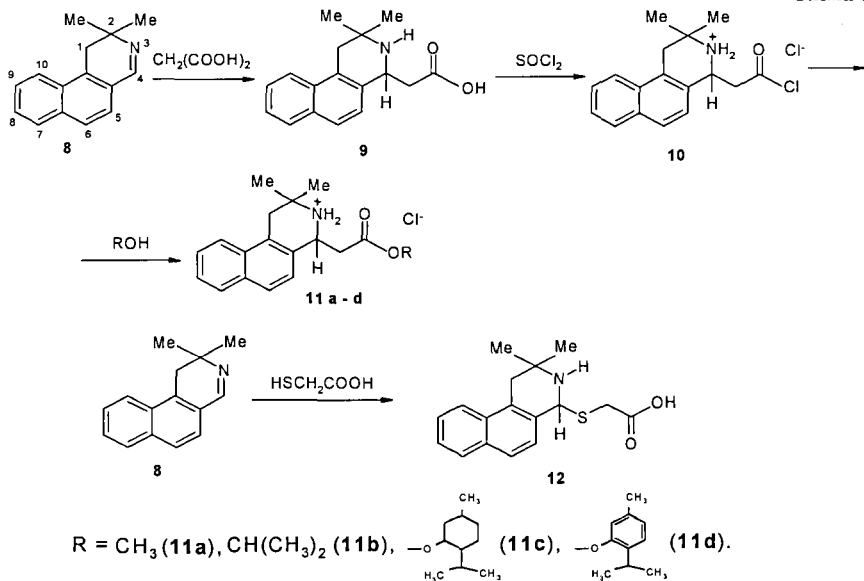


Ранее было показано, что при использовании в качестве исходного карбинола производного нафталина образуются соответствующие бензо[*f*]изохинолины, например, соединение **8**. Нами изучены реакции этого азометина с некоторыми нуклеофилами.

В реакции 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина **8** с малоновой кислотой последняя активирует иминогруппу. При этом наблюдается декарбоксилирование, а в качестве продукта реакции образуется кислота **9**, хлорангидрид **10** которой можно рассматривать в качестве нового синтона в реакциях с нуклеофилами. Так, при взаимодействии его с метанолом, 2-

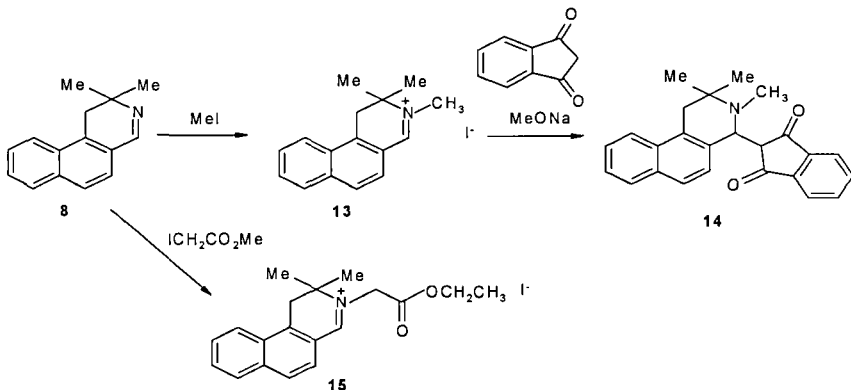
пропанолом, 2-изопропил-5-метилциклогексанолом (ментолом), 2-изопропил-5-метилфенолом (тимолом) наблюдается образование соответствующих сложных эфиров **11**. Исследования показали, что достаточно легко осуществляется присоединение к азотину **8** и тиогликолевой кислоты. При этом образуется кислота **12**.

Схема 3



Реакция 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[f]изохинолина **8** с такой СН-кислотой, как 1,3-индандион, при активации иминогруппы путём йодметилирования (йодид **13**) приводит к продукту **14**. В реакции с этиловым эфиром йодуксусной кислоты образуется устойчивый илид **15**, который представляет собой потенциальный диполь.

Схема 4



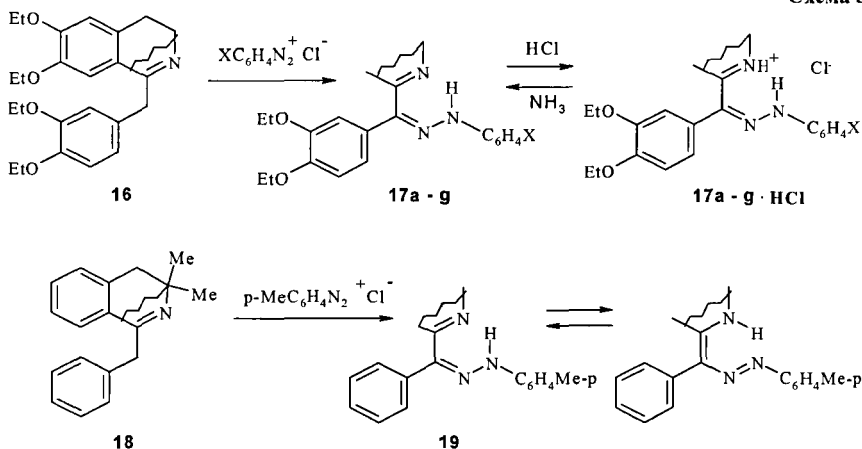
2.2. Енамины

Реакция азосочетания 1-бензил-3,4-дигидроизохинолинов с солями диазония и свойства её продуктов

При сочетании основания основания дротаверина **16** с солями диазония образуются гидразоны **17a – g**. Аналогичное взаимодействие основания **18** с хлоридом *n*-толилдиазония приводит к гидrazону **19**.

Продукты азосочетания представляют собой оранжевые или красные кристаллические вещества, идентифицированные в виде гидрохлоридов, за исключением *n*-нитропроизводного **17b**. Все гидрохлориды трудно растворимы в воде.

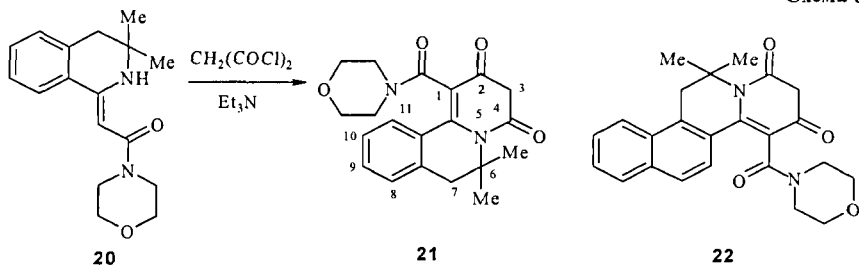
Схема 5



X = H (**17a**), *p*-NO₂ (**17b**), *m*-NO₂ (**17c**), *p*-CO₂Et (**17d**), *m*-Cl (**17e**), *p*-Me (**17f**), *p*-MeO (**17g**).

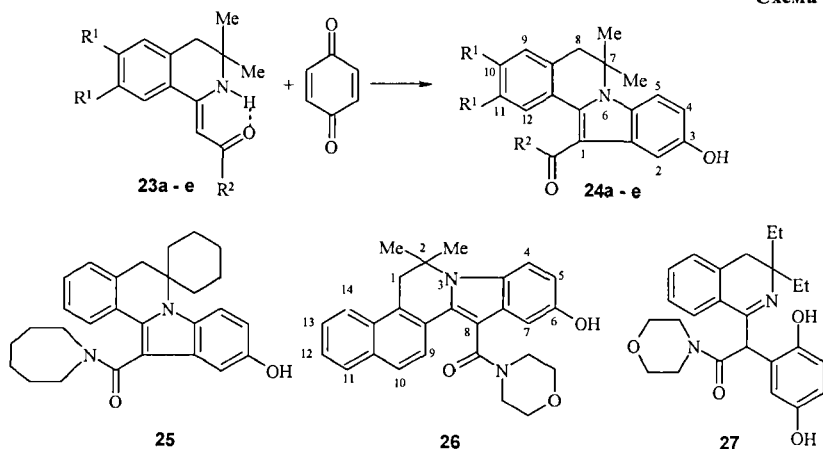
Реакция енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с малонилдихлоридом

Ранее была показана возможность построения системы азахризена реакцией енаминов ряда бензо[*f*]изохинолина с акрилоилхлоридом. Продолжая наши исследования в данной области, мы решили использовать в качестве ацилирующего средства малонилдихлорид. Реакции этого хлорангидрида с енаминами до настоящего времени практически неизвестны. Исследования показали, что енаминоамид **20** при кипячении с малонилдихлоридом в бензоле в присутствии триэтиламина образует трициклический дикетон **21**. Реакция малонилдихлорида с аналогичным соединением ряда бензо[*f*]изохинолина приводит к тетрациклическому дикетону **22**.



Взаимодействие енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с *n*-бензохиноном

Синтез тетрациклических конденсированных производных индола[2,1-*a*]изохинолина осуществлен известным методом, который заключается во взаимодействии енаминоамидов **23a – e** с *n*-бензохиноном (реакция Неницеску). Соединения **24a – e** образуются при кипячении в бензоле. Исследования показали, что анелирование индольного цикла в названных условиях возможно также в случае 3-*стиро*-циклогексильного остатка (соединение **25**). При использовании в качестве енамина соответствующего морфолида ряда бензо[*f*]изохинолина получена малоизвестная пентациклическая система (соединение **26**), что свидетельствует о том, что объемистая молекула исходного енамина не является препятствием для индолизации.



$\text{R}^1 = \text{H}$ (**23a – c**, **24a – e**), MeO (**23d,e**; **24d,e**);
 $\text{R}^2 =$ морфолин (**24a**), 4- $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{Me}$ (**24b**), 2,4- $\text{NHC}_6\text{H}_3(\text{Me})_2$ (**24c,d**),
 2,4- $\text{NHC}_6\text{H}_2(\text{Me})_3$ (**24e**).

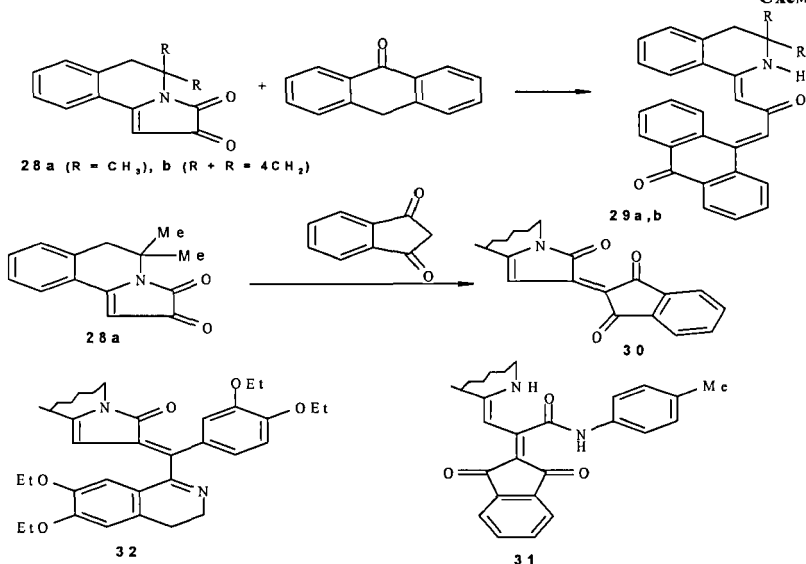
В то же время реакция с енамином, содержащим в положении 3 изохинолинового цикла этильные группы приводит к двухатомному фенолу **27**, представляющему собой продукт обычного присоединения по Михаэлю. В последнем случае имеет место явное влияние стерического фактора, связанного с увеличением радикалов в положении 3.

2.3. Свойства 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов и их производных

Реакции с С-нуклеофилами

В качестве примера реакции с СН-кислотами выбрана реакция Кневенагеля. В роли метиленовой компоненты использованы антрон и 1,3-индандион. Исследования показали, что конденсация легко протекает при использовании в качестве катализатора ацетата пиперидиния. Так, при кипячении 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов **28a,b** в бензоле с антроном происходит раскрытие пирролдионного цикла с образованием енаминокетонов **29a** ($R = Me$) и **29b** ($R + R = 4CH_2$). При взаимодействии 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолина **28a** с 1,3-индандионом образуется продукт конденсации по кетонному карбонилу **30**, реакция которого с *n*-толуидином ведёт к раскрытию диоксопирролинового цикла с образованием амида **31**.

Схема 8



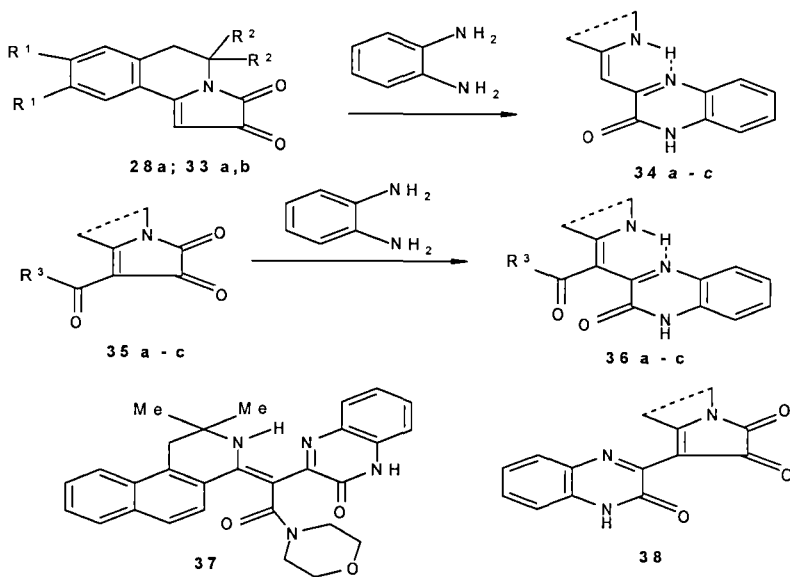
Енамины, которые можно рассматривать в качестве СН-кислот, также могут быть в данной конденсации метиленовой составляющей. Так, взаимодействие соединения **28a** с основанием дротаверина (ношпы) приводит к лактаму **32**. В этом случае приемлемым катализатором оказалась *n*-толуолсульфокислота, в присутствии ацетата пиперидиния реакция не наблюдалась.

Реакции с бинуклеофилами, сопровождающиеся гетероциклизацией о-Фенилендиамин

Целью данной работы является исследование структуры продуктов реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с о-фенилендиамином в условиях катализа HCl и TsOH.

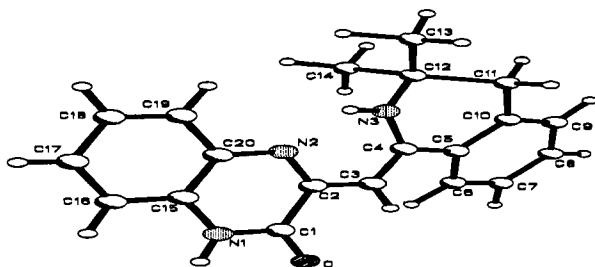
Исследования показали, что в отсутствие названных катализаторов при кипячении исходных реагентов в изопропанол новых веществ не образуется (контроль ТСХ). В присутствии каталитических количеств HCl или TsOH направление реакции является иным, чем в среде ледяной уксусной кислоты: вместо конденсированных хиноксалинов образуются хиноксалоны **34a – c**. Аналогично реагируют с о-фенилендиамином амиды **35a - c**, при этом образуются енаминоамиды **36a - c**. Соответствующее производное бензо[*f*]изохинолина образует в этих условиях амид **37**. Енаминовая структура полученных соединений подтверждается реакцией аннелирования пиррольного цикла под действием оксалилхлорида. Так, соединение **34a** при обработке оксалилхлоридом дает конденсированный продукт **38**, окрашенный в ярко-красный цвет.

Схема 9



$R^1 = \text{MeO}$ (**33a, 34b**), H (все остальные); $R^2 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$ (**33b, 34c**), 2CH_3 (все остальные); $R^3 = \text{морфолин}$ (**35a, 36a**), пиперидин (**35b, 36b**), гексаметиленимин (**35c, 36c**).

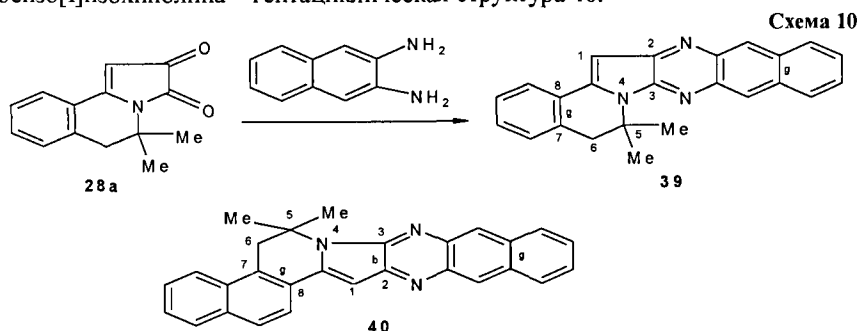
Окончательное установление структуры здесь возможно лишь на основании РСА, который выполнен на примере соединения **34a**.



Структура молекулы 3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-1-метилдено)-1H-хиноксалин-2-она (34a) по данным PCA.

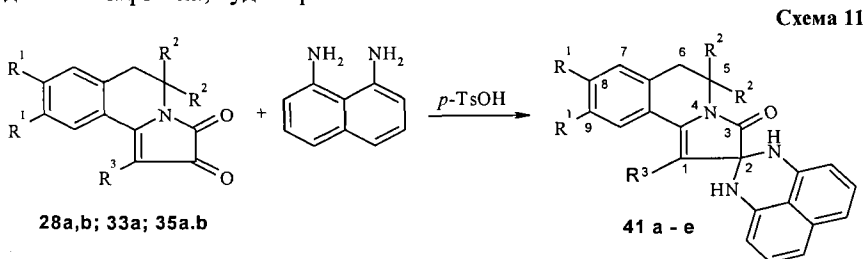
2,3-Нафтилендиамин

При кипячении диоксопирролина **28a** с 2,3-нафтилендиамином в среде ледяной уксусной кислоты образуется конденсированная гексациклическая система **39**, а в реакции с аналогичным соединением ряда бензо[*f*]изохинолина – гептациклическая структура **40**.



1,8-Нафтилендиамин

Исходя из результатов исследований реакций 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с 2,3-диаминонафталином и *o*-фенилендиамином можно было предположить, что реакция с таким ароматическим диамином, как 1,8-диаминонафталин, будет протекать аналогично.



$R^1 = \text{MeO}$ (**41c**), H (все остальные); $R^2 = (\text{CH}_2)_4$ (**41b**), 2CH_3 (все остальные);
 $R^3 = \text{H}$ (**41a - c**), $\text{C(O)N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$ (**41d**), $\text{C(O)N}(\text{CH}_2)_5$ (**41e**).

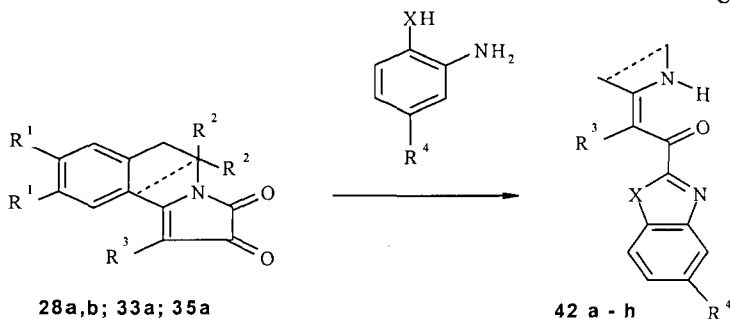
Исследования показали, что при кипячении диоксопирролинов с 1,8-нафтилендиамином в условиях кислотного катализа действием *m*-толуолсульфокислоты образуются спиропроизводные **41a – e**. В условиях кипячения в среде ледяной уксусной кислоты в качестве продукта реакции было идентифицировано исходное вещество. Установление структуры здесь возможно также лишь на основании РСА. Структура доказана на примере соединения **41c**, т.к. для него были получены монокристаллы.

о-Аминофенолы и о-аминотиофенол

Продолжая исследования в области реакций 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с бинуклеофилами, мы обнаружили, что данные соединения при кипячении с *o*-аминофенолом и 2-амино-4-метилфенолом в среде 2-пропанола раскрывают диоксопирролиновый цикл с образованием енаминокетонов, содержащих остаток бензоксазола. Известно, что ацилирование ароматических аминов диоксопирроло[2,1-а]изохинолинами требует кислотного катализа. Реакции с *o*-аминофенолами протекают в отсутствие кислот. Возможно, что здесь каталитическое действие проявляет достаточно кислый фенольный гидроксил. Следует также учитывать образование ароматической системы бензоксазола, что энергетически выгодно.

Реакция с *o*-аминотиофенолом в среде ледяной уксусной кислоты приводит к производным бензотиазола.

Схема 12



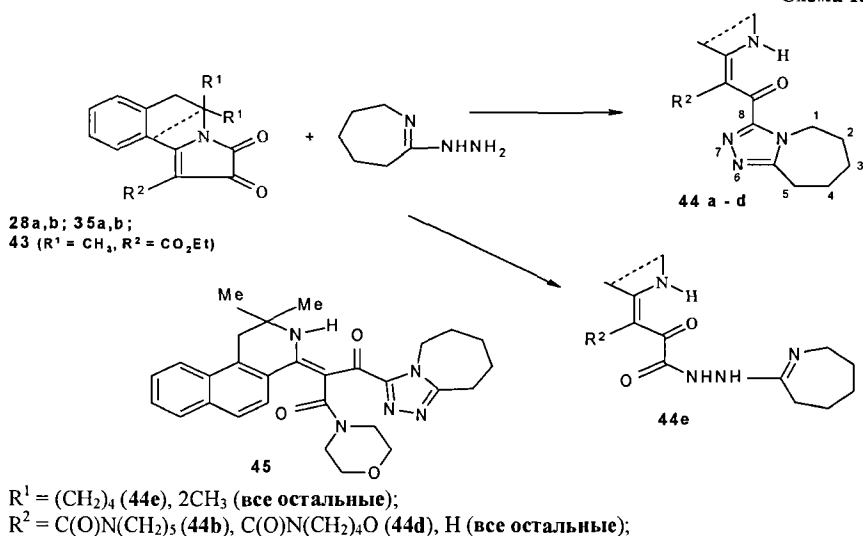
$R^1 = \text{MeO}$ (**42b, f**), H (все остальные); $R^2 = (\text{CH}_2)_4$ (**42b, g**), 2CH_3 (все остальные);
 $R^3 = \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$ (**42h**), H (все остальные);
 $R^4 = \text{CH}_3$ (**42c, d**), H (все остальные); X = O (**42a – d**), S (**42e – h**).

Гидразидин капролактама

Реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с циклическими гидразидами до настоящего времени неизвестны. Продолжая исследования химических свойств этих веществ, мы обнаружили, что диоксопирролины **28a** и **35b** при слабом нагревании в бензоле легко раскрывают диоксопирролиновый цикл с образованием енаминокетонов **44a, b**.

При использовании в этой реакции в качестве исходных реагентов амида **35a** или сложного эфира **43** реакция протекает аналогично с образованием соответствующих амида **44c** и сложного эфира **44d**. В последнем случае гидразидин капролактама не затрагивает сложноэфирную группу, сохранение которой дает потенциальные возможности для дальнейших химических превращений. При наличии в структуре исходного дикарбонильного соединения спиро-циклопентильного заместителя (соединение **44e**) аннелирования триазольного цикла не наблюдается, что может быть объяснено большим объемом спиро-циклопентильного заместителя по сравнению с двумя метильными группами. В то же время объемистая структура бензо[*f*]изохинолина не является препятствием для аннелирования триазольного цикла при образовании морфолида **45**.

Схема 13

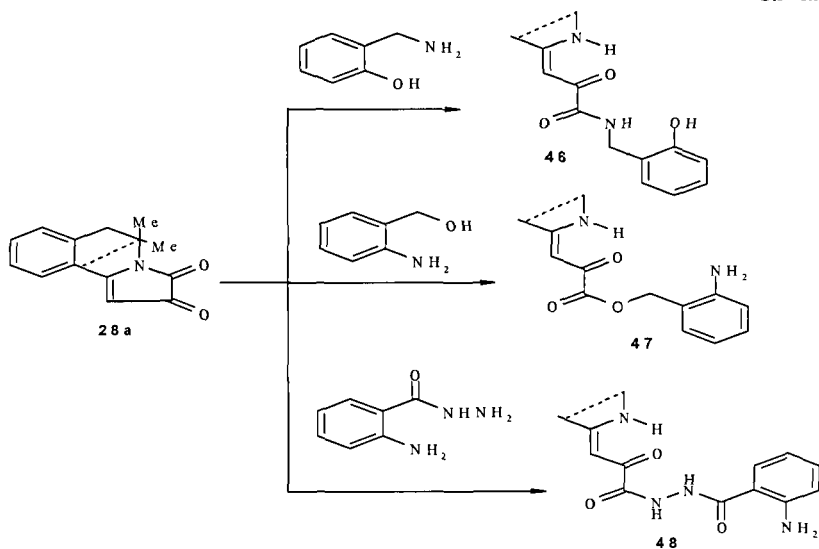


Реакции с бинуклеофилами образованием линейных структур

Реакции 2,3-диокспирроло[2,1-*a*]изохинолинов с бинуклеофилами такой структуры, при которой прямое образование ароматической системы невозможно, протекают иначе. Так, при смешении диоксопирролина **28a** с *o*-гидроксибензиламином в 2-пропаноле образуется енаминокетоамид **46**. При попытке гетероциклизации соединения **46** действием TsOH или AcOH в качестве продукта реакции, по данным ТСХ и смешанной пробы плавления, выделено исходное вещество. *o*-Аминобензиловый спирт при простом смешении с раствором вещества **28a** в 2-пропаноле или бензоле новых продуктов не образует. Реакция протекает в бензоле в присутствии эквимолярного количества натрия, что согласуется с ранее полученными данными, согласно которым расщепление диоксопирролинового цикла в соединении **28a** легко осуществляется действием алкоголятов. Дальнейшее

нагревание эфира **47** в присутствии TsOH или AcOH не приводит к изменению в структуре этого соединения. Гидразид антралиновой кислоты при кипячении в 2-пропанол также легко раскрывает пирролдионный цикл с образованием N-ацилированного енаминокетогидразида **48**. Контроль за ходом реакций легко осуществляется по цвету раствора: красная окраска исходного диоксопирролина переходит в желтую.

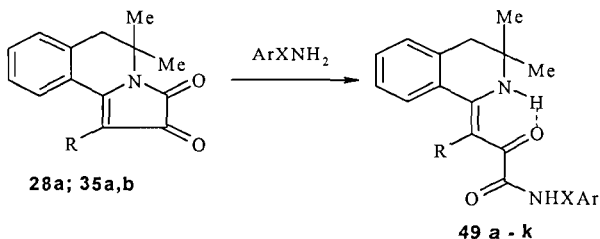
Схема 14



Амины и гидразины

Продолжая изучать реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с N-нуклеофилами, мы получили ряд амидов и гидразидов 2-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)-2-оксо-пропановой кислоты, которые представляют интерес в качестве новых лекарственных веществ.

Схема 15



$\text{R} = \text{H}$ (**49a,b,f,i**), $\text{C(O)N(CH}_2)_4\text{O}$ (**49d,e,h,k**), $\text{C(O)N(CH}_2)_5$ (**49c,g,j**);

$\text{NHXAr} =$ (**49a**), (**49b - d**), (**49e**),

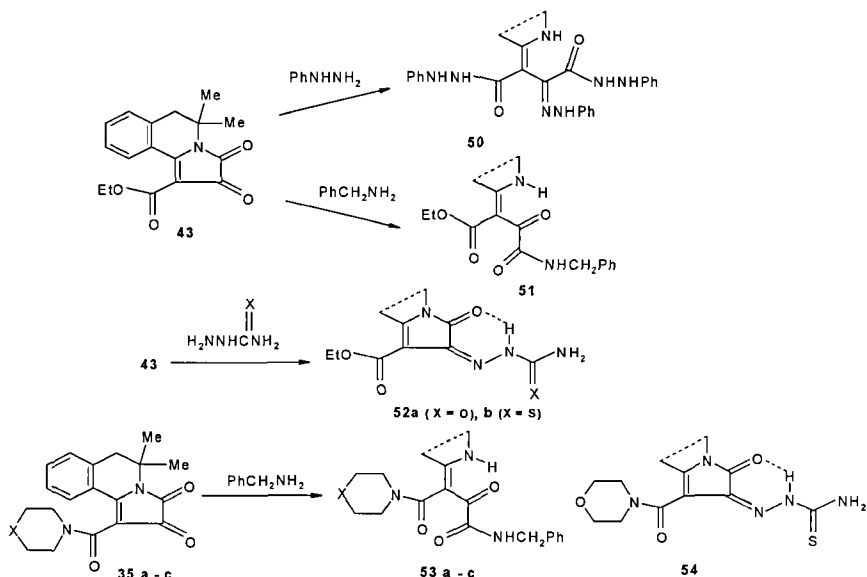
NHNHPh (**49f - h**), $\text{NHNHC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ (**49i - k**).

Исследования показали, что ароматические амиды **49a - d** образуются при кипячении исходных соединений в ледяной уксусной кислоте, амид **49e** и фенилгидразиды **49f - h** – при простом смешении спиртовой суспензии исходных диоксопирролинов с соответствующим нуклеофилом при 20°C. Менее активен в качестве нуклеофила 2,4-динитрофенилгидразин: в этом случае реакция наблюдается лишь при кипячении в ледяной уксусной кислоте (гидразиды **49i - k**). Ход реакции легко контролируется по изменению окраски раствора: исходные диоксопирролины окрашены в красный цвет, при раскрытии пирролдионного цикла раствор становится желтым, за исключением производных 2,4-динитрофенилгидразина **49i - k**, имеющих свойственную исходному гидразину малиновый цвет.

Реакция эфиров и амидов 2,3-диоксопирроло-[2,1-а]изохинолинкарбоновых кислот с N-нуклеофилами

Данный раздел посвящён исследованию строения продуктов реакции в зависимости от структуры субстратов, в качестве которых выбраны эфиры и амиды 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинкарбоновых кислот.

Растворы исходных диоксопирролинов окрашены в ярко-красный цвет. При раскрытии пиррольного цикла раствор обесцвечивается, что делает удобным контроль протекания реакции. Исследования показали, что структура продуктов реакций сложного эфира формулы **43** с N-нуклеофилами зависит от активности последних. Так, фенилгидразин реагирует сразу по всем трем карбонильным группам с образованием гидразида **50**. Реакция с бензиламином, являющимся менее активным нуклеофилом, приводит к амиду **51**. При взаимодействии сложного эфира **43** с аммиаком и низшими алифатическими аминами (метиламин, этиламин) наблюдали обесцвечивание раствора, что свидетельствует о раскрытии цикла, т.е. об обычном течении реакции. Идентифицировать маслообразные продукты в этом случае не удалось, т.к. они не образовывали устойчивых солей, вероятно, вследствие пониженной основности изохинолинового атома азота. Реакция данного эфира с ароматическими аминами в отсутствие кислотного катализа не наблюдалась (контроль ТСХ). При кипячении соединения **43** с ароматическими аминами в среде ледяной уксусной кислоты ожидаемые амиды также выделены не были. Последний факт можно объяснить повышенной склонностью сложного эфира к декарбонилированию, чего не наблюдается в отсутствие электроноакцепторной карбэтокси-группы. Пирролдионный цикл в амидах **35a** – с легко раскрывается действием бензиламина с образованием соответствующих енаминокетоамидов **53a - c**. В реакции с тиосемикарбазидом раскрытия пирролдионного цикла не наблюдалось (соединение **54**).

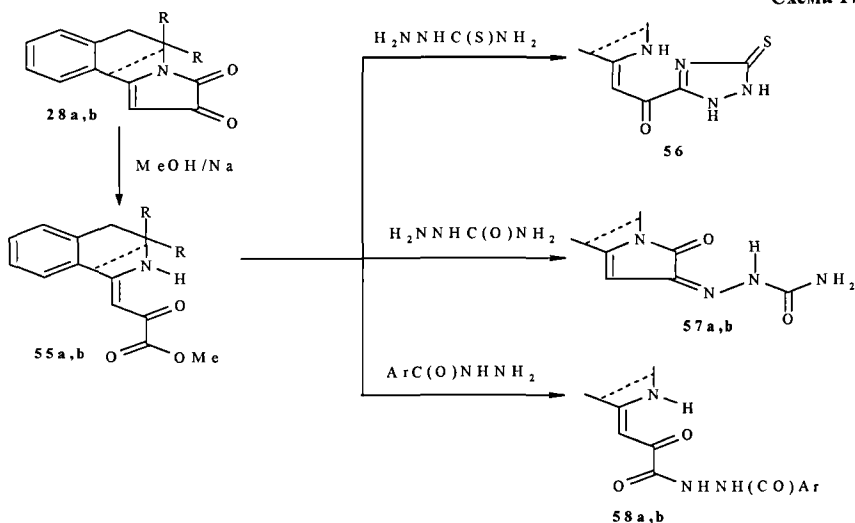


Енаминокетозфиры ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в реакциях с нуклеофилами

Данный раздел работы посвящён исследованиям реакций енаминокетозфигов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с нуклеофилами.

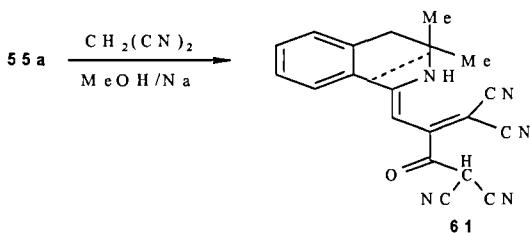
Синтез исходных енаминокетозфигов **55a,b** осуществлен известным методом с использованием в качестве исходных веществ диоксопирролинов **28a,b**. Исследования реакций эфиров **55a,b** с ароматическими аминами показали, что при кипячении в спирте или ледяной уксусной кислоте аминолиз не наблюдается. В то же время при кипячении соединения **55a** с тиосемикарбазидом в среде ледяной уксусной кислоты имеет место гетероциклизация с образованием кетона **56**, имеющего в своей структуре систему триазола. Кипячение соединений **55a,b** в ледяной уксусной кислоте с солянокислым семикарбазидом приводит к аннелированию пиррольного цикла с образованием веществ **57a,b**. В аналогичных условиях эфир **55a** взаимодействует с гидразидом изоникотиновой кислоты с образованием диацилгидразида **58a**. Соединение **58b** образуется при кипячении эфира **55a** с гидразидом *n*-аминобензойной кислоты в изопропанол.

При взаимодействии эфира **55a** с другими гидразидами, например, цианоацетилгидразидом и гидразидом бензойной кислоты в кипящей ледяной уксусной кислоте или изопропанол новых продуктов выделено не было, что может быть объяснено слабостью нуклеофильных свойств используемых реагентов.



Ar = 4-пиридил (58a), *n*-аминофенил (58b).

Реакция сложноэфирной конденсации эфира 55a с малондинитрилом приводит к тетрацианокетону 61.



Глава 3. Экспериментальная часть.

В третьей главе приведены методики синтеза. Представлены также условия снятия спектров ЯМР, ИК, УФ, масс-спектров и РСА.

Приложение. Некоторые аспекты практического применения синтезированных соединений

Исследование фунгицидной активности в отношении грибка *Candida albicans* было проведено на базе Естественнонаучного института при Пермском Госуниверситете под руководством зав. Лабораторией «Бактерицид» Александровой Г.А.

Результаты исследований показали, что в ряду амидов 3-гидрокси-7,7-диалкил-7,8-дигидроиндоло[2,1-а]изохинолинкарбоновых кислот наиболее активным оказался гексаметиленимид 25, проявивший фунгицидное

действие в концентрации 500 мкг/мл, а в ряду амидов и гидразидов 3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)-2-оксо-пропановой кислоты самым активным оказался амид **49b**, имеющий при амидном атоме азота остаток тимола без заместителя R, активный в концентрации 125 мкг/мл.

Выводы

1. Показано, что четвертичные аммониевые соли, полученные в реакции метилового эфира йодуксусной кислоты с 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолином могут выступать в качестве диполей в реакции [3 + 2] циклоприсоединения.

2. Установлено, что в реакции 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолина с тиогликолевой и малоновой кислотами образуются соответствующие карбоновые кислоты, которые могут служить синтонами для дальнейших превращений.

3. Найдено, что основание дротаверина и 1-бензил-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин реагируют с солями диазония с образованием гидразонов.

4. Представлена возможность построения системы хинолизина реакцией енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с малонилдихлоридом.

5. Показано, что реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с *S*-нуклеофилами протекают по-разному в зависимости от природы последних: в случае 1,3-индандиона и основания дротаверина имеет место обычная реакция Кневенагеля, антрон раскрывает пирролдионовый цикл с образованием енаминокетона.

6. Обнаружено, что реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолинов с такими бинуклеофилами, как *o*-аминофенолы, *o*-аминотиофенол, гидразидин капролактама и *o*-фенилендиамин протекают с раскрытием диоксопирролинового цикла и сопровождаются циклизацией с образованием гетероароматических систем, а при взаимодействии с *o*-гидроксипензиламином, *o*-аминобензиловым спиртом и гидразидом антраниловой кислоты, гетероциклизации не происходит, а образуются соответствующие линейные структуры.

7. Установлено, что 2,3-диоксопирроло[2,1-*a*]изохинолины реагируют с 1,8-нафтилендиамином с образованием 2-*стиро*-(1,2-дигидро-перимидил-2)-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-3-онов.

8. Метилловый эфир 2-оксо-3-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)-пропановой кислоты образует с тиосемикарбазидом продукт гетероциклизации – производное 1,2,4-триазол-5-тиона. Взаимодействие названного кетозфира с семикарбазидом в тех же условиях приводит к аннелированию пиррольного цикла.

9. У ряда веществ определена фунгицидная активность в отношении грибка *Candida albicans*. Предварительные результаты скрининга показывают, что исследования в данной области перспективны.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. Синтез производных 3,3-диметил-1-[метилиден-(2'-бензоксазолокарбонил)]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, П.Г. Нейфельд, М.И. Вахрин // Журн. органич. химии. – 2007. – Т.44. – №9. – С.1416 – 1417.
2. Сурикова, О.В. Реакция 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с антроном / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский // Химия гетероцикл. соедин. – 2007. – №10. – С.1585 – 1586.
3. Реакция азосочетания 1-бензил-3,4-дигидроизохинолинов с солями диазония и свойства её продуктов / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Е.В. Вихарева, М.И. Вахрин // Химия гетероцикл. соедин. – 2008. – №2. – С.246 – 251.
4. Сурикова, О.В. Гетероциклизация гидразидина капролактама действием 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин // Химия гетероцикл. соедин. – 2008. – №2. – С.298 – 299.
5. Реакция эфиров и амидов 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинкарбоновых кислот с N-нуклеофилами / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // Журн. органич. химии. – 2008. – Т.44. – №6. – С.852 - 855.
6. Реакция 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с C-нуклеофилами / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // Журн. органич. химии. – 2008. – Т.44. – №6. – С.856 - 858.
7. Синтез изохинолиновых производных 2-хиноксалона из 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов и о-фенилендиамин / О.В. Сурикова, З.Г. Алиев, Н.Н. Польшгалова, А.Г. Михайловский, М. И. Вахрин // Журн. органич. химии. – 2008. – Т.44. – №6. – С.909 – 913.
8. Сурикова, О.В. Реакция енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с малонилдихлоридом / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин // Химия гетероцикл. соедин. – 2008. – №10. – С.1586 – 1587.
9. Сурикова, О.В. Синтез 2-спиро-(1,2-дигидроперимидил-2)-5,5-диалкил-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-а]изохинолин-3-онов / О.В. Сурикова, З.Г. Алиев, А.Г. Михайловский // Химия гетероцикл. соедин. – 2008. – №12. – С.1849 – 1854.
10. Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. Реакция 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с бинуклеофилами / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин // Химия гетероцикл. соедин. – 2009. – №9. – С.1412 – 1418.
11. Синтез и свойства производных конденсированных изохинолинов / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // Вестник ПГФА. – 2007. – №2. – С.181 – 184.
12. Реакции производных 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с бинуклеофилами / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин, О.В. Цепилов // Разработка, исследование и маркетинг новой

фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск. – 2007. – Вып.62. – С.382 – 383.

13. Реакция производных 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинкарбоновых кислот с N-нуклеофилами / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // Сборник материалов Российской научно-практической конференции, посвящённой 70-летию ПГФА.- Пермь. – 2007. – С.125 – 127.

14. Реакция основания дротаверина с солями диазония и свойства её продуктов / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Е.В. Вихарева, М.И. Вахрин // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. – Пятигорск. – 2008. – Вып.63. – С.337 – 339.

15. 2,3-Диоксопирроло[2,1-а]изохинолины в реакциях гетероциклизации и аннелирования гетероциклов / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Е.В. Вихарева, З.Г. Алиев, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // Фармация из века в век: сборник научных трудов. Часть V. Синтез биологически активных веществ для создания фармацевтических субстанций. – СПб.: Изд-во СПХФА. – 2008. – С.170 – 172.

16. Енамины ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производные в реакциях аннелирования и гетероциклизации / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // Материалы устных докладов XI школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург. – 2008. – С.153. – 155.

17. Карбонильные производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в синтезе гетероциклических систем / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // Новые направления в химии гетероциклических соединений: Материалы Международной конференции. – Кисловодск. – 2009. – С.168 – 169.

18. Целенаправленный синтез азахризенов и конденсированных индолизинов – новых синтетических аналогов алкалоидов и потенциальных психотропных средств / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин, О.В. Цепилов // Сборник материалов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва. – 2007. – С.514.

19. Природные и лекарственные гидроксисоединения как фармакологические матрицы в синтезе новых труднодоступных веществ с потенциальной психотропной активностью / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Е.В. Вихарева, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин, О.В. Цепилов // Сборник материалов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва.– 2007. – С.850

20. Реакция эфиров 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинкарбоновых кислот с N-нуклеофилами / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // V Всеукраинская конференция молодых учёных и студентов по актуальным проблемам химии. – Днепропетровск: ДНУ. – 2007. – С.43.

21. Реакции 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с N-нуклеофилами / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, П.Г. Нейфельд, М.И. Вахрин // Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии: В 5 т.; т.5. – М.: Граница. – 2007. – С.201.

22. 2,3-Диоксопирроло-изохинолины в реакциях с N- и O-нуклеофилами / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // Енамины в органическом синтезе: IV Всероссийская конференция, посвящённая 90-летию со дня рождения Шкляева В.С. – Пермь. – 2007. – С.270 – 272.

23. 2,3-Диоксопирроло-изохинолины и енамины изохинолинового ряда как фармакологические матрицы в синтезе новых производных гетероциклов / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин // 8-ой Международный конгресс «Здоровье и образование в 21 веке». М.: РУДН. – 2007. – С.39.

24. Реакция 2,3-диоксопирроло[2,1-а]изохинолинов с о-фенилендиамином и структура её продуктов / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Н.Н. Польшгалова, М.И. Вахрин, З.Г. Алиев // Тез. докл. X Молодёжной конференции по органической химии. – Уфа: изд-во Реактив. – 2007. – С.60.

25. Сурикова, О. В. Синтез и свойства азометинов ряда 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский // Новые направления в химии гетероциклических соединений: Материалы Международной конференции. – Кисловодск. – 2009. – С.445.

26. Синтез и фунгицидная активность производных изохинолина / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, Г.А. Александрова, Н.Н. Кирьянова, В.В. Семерико // Тез. докл. XVI Российского национального конгресса (РНК) «Человек и лекарство». – Москва. – 2009. – С.742 – 743.

27. Синтез енаминокетозифиров ряда изохинолина и их синтетические возможности / О.В. Сурикова, А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій // Матеріали Української науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті доктора хімічних наук, професора Павла Олексійовича Петюніна. – Харків. – 2009. – С.89.

Подписано в печать 09.10.2009
Формат 60*84/16. Набор компьютерный. Бумага ВХИ.
Тираж 110 экз. Усл. печ. л. 1,4 Заказ № 245/2009.

Отпечатано на ризографе в типографии ГОУ ВПО ПГФА
614070, г. Пермь, ул. Крупской, 46,
тел./факс. 8-901-266-59-37