

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЕНАМИНОКЕТОАМИДОВ РЯДА 2,2-ДИМЕТИЛ-2,3-ДИГИДРОБЕНЗО[*f*]ИЗОХИНОЛИНА

© 2023 г. А. Г. Михайловский*, Д. А. Перетягин

ФГБОУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России,
Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2
*e-mail: neorghim@pfa.ru

Поступила в редакцию 27.10.2022 г.

После доработки 11.11.2022 г.

Принята к публикации 12.11.2022 г.

Реакция 1-*R*-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-8,9-дионов (*R* = H, *N*-морфолинокарбонил) с аммиаком, морфолином, анилином и 1-нафтиламином протекает с раскрытием диоксопирролинового цикла и образованием енаминокетамидов. Условия реакции зависят от природы нуклеофила: аммиак и морфолин легко реагируют при 20°C, реакция с ароматическими аминами требует кипячения в ледяной уксусной кислоте.

Ключевые слова: 1-*R*-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-8,9-дионы, реакция с аминами, раскрытие диоксопирролинового цикла, зависимость от природы нуклеофила, енаминокетамиды

DOI: 10.31857/S051474922307008X, EDN: HTLEUB

ВВЕДЕНИЕ

Ранее были изучены реакции 2,3-диоксо-пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с *N*-нуклеофилами [1–10]. Показано, что в реакциях с аминами эти дикарбонильные соединения проявляют себя в качестве ацилирующих средств, реагирующих с раскрытием пиррольного цикла и образованием соответствующих енаминокетамидов.

Такой подход к синтезу енаминокетокрбонильных соединений можно считать оправданным, т.к. получить подобные структуры прямым замыканием изохинолинового цикла затруднительно. Это связано с тем, что замыкание цикла осуществляют в присутствии кислот, а в этих условиях дикарбонильные и трикарбонильные соединения склонны к декарбонилированию. Кроме того, необходимые для реакции исходные нитрилы будут в этом случае практически недоступны.

Отметим, что для бензо[*f*]изохинолинов эти реакции мало исследованы. В данном случае возможно пространственное влияние конденсирован-

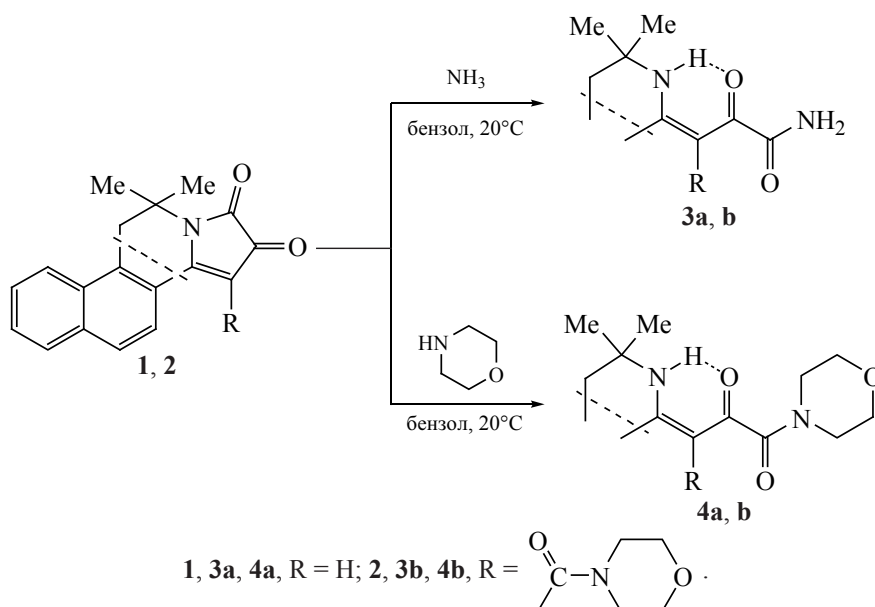
ного изохинолина, а также природы нуклеофила. Также следует учесть, что конденсированные изохинолины перспективны в качестве новых лекарственных веществ. Целью данной работы является исследование реакции 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-8,9-дионов с различными по структуре аминами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные соединения **1**, **2** (схема 1), имеющие ярко-красную окраску, получены ранее реакцией соответствующего енамина с оксалилхлоридом [10, 11]. В качестве *N*-нуклеофилов выбраны аммиак, морфолин, анилин и 1-нафтиламин.

Как и следовало ожидать, наиболее активным нуклеофилом оказался аммиак. При пропускании газообразного аммиака через раствор соединений **1**, **2** в бензоле происходит обесцвечивание раствора с образованием амидов **3a**, **b**. Аналогичный эффект наблюдается при смешении тех же растворов с морфолином, продуктами реакции в этом случае являются морфолиды **4a**, **b**. В случае аро-

Схема 1



матических аминов, таких как анилин и 1-нафтиламин, реакция раскрытия пиррольного цикла даже при кипячении не наблюдается (контроль ТСХ), раствор сохраняет ярко-красную окраску. Раскрытие цикла под действием названных нуклеофилов происходит при кипячении в течение 30 мин в ледяной уксусной кислоте, при этом образуются амиды **5a–d** (схема 2).

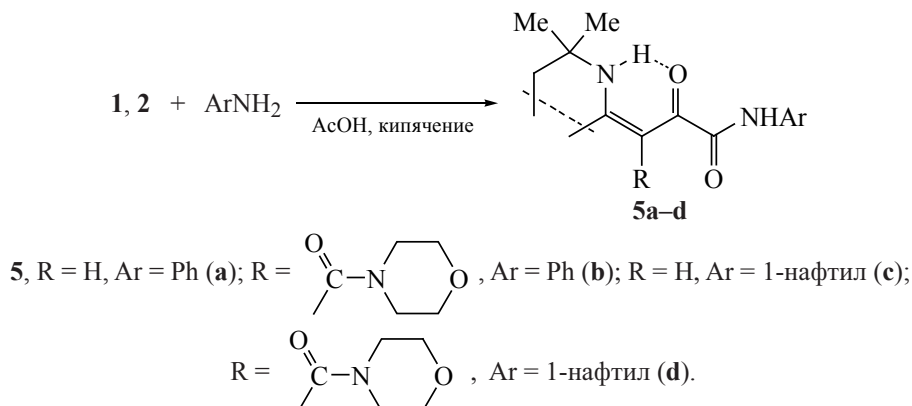
Изучалась также возможность раскрытия диоксопирролинового цикла действием 9-аминоакридина. При попытке кипячения раствора соединения **1** с 9-аминоакридином в среде ледяной уксусной кислоты было выделено исходное вещество (данные ТСХ и ЯМР ^1H).

Полученные амиды **3–5** представляют собой желтые кристаллические вещества. Все они труднорастворимы в спирте, растворимы в хлороформе, ДМСО и ДМФА.

ИК спектры соединений **3–5**, имеющих в своей структуре фрагмент енаминокетона, содержат уширенные Н-хелатные полосы поглощения групп NH ($3140\text{--}3120\text{ см}^{-1}$) и C=O ($1615\text{--}1610\text{ см}^{-1}$), что подтверждает Z-конфигурацию, стабилизированную внутримолекулярной водородной связью. Имеются также полосы поглощения амидной группы в областях около $3380\text{--}3210$ (NH) и $1645\text{--}1630$ (C=O амида) см^{-1} .

Спектры ЯМР ^1H енаминокетоамидов **3a, 4a, 5a, c**, полученных из соединения **1**, содержат син-

Схема 2



глет протона группы HC= в области 6.24–7.04 м.д. В спектрах соединений, полученных из амида **2**, этот сигнал отсутствует. Все спектры содержат синглет хелатированного протона группы NH изохинолинового цикла в области 11.62–12.67 м.д. В спектрах амидов, имеющих в своей структуре морфолиновый цикл, имеются мультиплеты сигналов 8 протонов 4 метиленовых групп (3.41–3.95 м.д.). Амидная группа NH_2 (амиды **3a, b**) проявляется в виде дублета (соответственно 7.43 и 5.43 м.д.), что свидетельствует о магнитной неэквивалентности двух протонов. Здесь следует учесть замедленное вращение атома азота в амидной группе. В спектрах *N*-ариламидов **5a–d** синглет протонов амидной группы NH находится в более слабом поле по сравнению с группой NH_2 (9.36–10.20 м.д.).

Результатом исследований является разработка способа получения енаминокетоамидов ряда 2,2-диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолина. Данный подход к конструированию молекул может быть расширен с использованием большого разнообразия алифатических и ароматических аминов. Дополнительную возможность модификации молекулы даёт имеющийся фрагмент енамина. Используемые методы открывают путь к получению обширного банка веществ для биологического скрининга.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 (400 МГц), внутренний стандарт ГМДС (0.05 м.д. относительно ТМС). Спектр амида **3a** снят в $\text{DMSO}-d_6$, остальных веществ в CDCl_3 . ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в таблетках КВг. Элементный анализ проводили на автоматическом анализаторе Perkin Elmer 2400 II. Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома.

Все вещества перекристаллизованы из пропан-2-ола.

(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден}-2-оксопропанамид (3a). В 100 мл бензола растворили при нагревании 2.77 г (10 ммоль) соединения **1**. Полученный рас-

твор имеет ярко-красную окраску. При пропускании через раствор газообразного аммиака окраска исчезает. Использован аммиак, образующийся при нагревании эквимольных количеств гидроксида кальция и сульфата аммония. После полного обесцвечивания смесь оставляли до достижения температуры 20°C, затем разбавляли 100 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.83 г (63%), жёлтые кристаллы, т.пл. 171–173°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (NH амида), 3120 (NH хелат), 1645 (C=O амида), 1610 (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.37 с (6H, 2CH_3), 3.28 с (2H, H^1), 6.63 с (1H, CH=), 7.43 д (2H, NH_2), 7.54–7.93 м (6H_{аром}), 11.64 (NH цикла). Найдено, %: C 73.32; H 6.08; N 9.81. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.45; H 6.16; N 9.52. *M* 294.14.

(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден}-4-морфолино-2,4-диоксобутанамид (3b) получили аналогично амиду **3a** из 3.23 г (10 ммоль) соединения **2**. Выход 1.95 г (63%), жёлтые кристаллы, т.пл. 143–145°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350 (NH амида), 3140 (NH хелат), 1640 и 1630 (2C=O амида), 1610 (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.38 с (6H, 2CH_3), 3.38 с (2H, H^1), 3.49–3.91 м (8H, 4CH_2), 5.43 д (2H, NH_2), 7.18–8.09 м (6H_{аром}), 11.68 (NH цикла). Найдено, %: C 67.68; H 6.11; N 10.53. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.80; H 6.18; N 10.31. *M* 407.18.

(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден}-1-морфолинопропан-1,2-дион (4a). К 2.77 г (10 ммоль) соединения **1**, растворённого в 100 мл бензола, прибавляют 1.3 мл (15 ммоль) морфолина. При перемешивании в течение 5 мин ярко-красная окраска раствора исчезает. Далее поступают аналогично методике синтеза амида **3a**. Выход 2.47 г (68%), жёлтые кристаллы, т.пл. 161–162°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3140 (NH хелат), 1640 (C=O амида), 1615 (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.47 с (6H, 2CH_3), 3.46 с (2H, H^1), 3.56–3.78 м (8H, 4CH_2), 6.62 с (1H, HC=), 7.28–8.11 м (8H_{аром}), 11.62 (NH цикла). Найдено, %: C 72.37; H 6.42; N 7.81. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.50; H 6.64; N 7.69. *M* 364.18.

(E)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1*H*)-илиден}-1,4-диморфолинобутан-1,2,4-трион (4b) получили аналогично амиду

4a из 3.23 г (10 ммоль) амида **2** и 1.3 мл (15 ммоль) морфолина. Выход 2.72 г (57%), желтые кристаллы, т.пл. 137–139°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3120 (NH хелат), 1640 и 1635 (2C=O амида), 1610 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.61 с (6H, 2CH₃), 3.48 с (2H, H¹), 3.54–3.95 м (16H, 8CH₂), 7.53–8.15 м (8H_{аром}), 12.11 (NH цикла). Найдено, %: C 67.73; H 6.41; N 8.92. C₂₇H₃₁N₃O₅. Вычислено, %: C 67.91; H 6.54; N 8.80. *M* 477.23.

(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден}-2-оксо-N-фенилпропанамид (5a). Смесь 2.77 г (10 ммоль) соединения **1** и 1.0 мл (11 ммоль) анилина в 50 мл ледяной уксусной кислоты кипятили в течение 30 мин. Раствор охлаждали до 20°C, разбавляли 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывая 50 мл 25% раствора аммиака, а затем снова водой, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.92 г (52%), жёлтые кристаллы, т.пл. 196–197°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3380 (NH амида), 3130 (NH хелат), 1635 (C=O амида), 1610 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.50 с (6H, 2CH₃), 3.27 с (2H, H¹), 6.24 с (1H, HC=), 7.32–8.11 м (11H_{аром}), 9.47 (NH амида), 11.72 с (NH цикла). Найдено, %: C 77.70; H 5.93; N 7.71. C₂₄H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 77.81; H 5.99; N 7.56. *M* 370.17.

(E)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден}-4-морфолино-2,4-диоксо-N-фенилбутанамид (5b) получили аналогично амиду **5a** из 3.23 г (10 ммоль) амида **2** и 1.0 мл (10 ммоль) анилина. Выход 2.22 г (46%), желтые кристаллы, т.пл. 152–153°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3380 (NH амида), 3120 (NH хелат), 1635 и 1630 (2C=O амида), 1615 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.46 с (6H, 2CH₃), 3.38 с (2H, H¹), 3.52–3.82 м (8H, 4CH₂), 7.14–8.07 м (11H_{аром}), 9.36 с (NH амида), 12.67 (NH хелат). Найдено, %: C 71.94; H 5.95; N 8.74. C₂₉H₂₉N₃O₄. Вычислено, %: C 72.03; H 6.04; N 8.69. *M* 483.22.

(Z)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден}-N-(нафтаден-1-ил)-2-оксо-пропанамид (5c) получили аналогично амиду **5a** из 2.77 г (10 ммоль) амида **1** и 1.43 г (10 ммоль) 1-нафтиламина. Выход 2.74 г (65%), жёлтые кристаллы, т.пл. 211–212°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3210 (NH амида), 3120 (NH хелат), 1640 и 1630 (2C=O амида), 1615 (C=O хелат). Спектр

ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.53 с (6H, 2CH₃), 3.40 с (2H, H¹), 7.04 с (HC=), 7.32–8.40 м (13H_{аром}), 10.20 с (NH амида), 11.82 (NH хелат). Найдено, %: C 79.98; H 5.75; N 6.78. C₂₈H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: C 79.98; H 5.75; N 6.66. *M* 420.18.

(E)-3-{2,2-Диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден}-4-морфолино-N-(нафтаден-1-ил)-2,4-диоксобутанамид (5d) получили аналогично амиду **5a** из 3.23 г (10 ммоль) амида **2** и 1.43 г (10 ммоль) 1-нафтиламина. Выход 2.77 г (52%), желтые кристаллы, т.пл. 207–208°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3210 (NH амида), 3130 (NH хелат), 1635 и 1630 (2C=O амида), 1615 (C=O хелат). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.47 с (6H, 2CH₃), 3.41 с (2H, H¹), 3.61–3.80 м (8H, 4CH₂), 7.33–8.41 м (13H_{аром}), 10.20 с (NH амида), 11.85 (NH хелат). Найдено, %: C 74.13; H 5.73; N 7.95. C₃₃H₃₁N₃O₄. Вычислено, %: C 74.28; H 5.86; N 7.87. *M* 533.23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реакции 1-R-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*f*]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-8,9-дионов с аммиаком, морфолином, анилином и 1-нафтиламином исходные дикарбонильные соединения выступают в качестве ацилирующих средств, реагируя с раскрытием диоксопирролинового цикла и образованием енаминокетамидов. Полученные амиды можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных соединений. Метод оправдан, т.к. в результате образуются молекулы, имеющие в своей структуре два фармакологически активных фрагмента: изохинолиновый цикл и амидные группы. С учётом наличия в их молекуле химически активных фрагментов (фрагмент енамина, карбонильные группы) их также можно использовать в качестве синтонов для дальнейших химических превращений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 год.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайловский Александр Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5104-4877>

Перетягин Дмитрий Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0010>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Польшгалова Н.Н., Михайловский А.Г. *ХТС*. **2005**, *14*, 1378–1382. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1173–1177.] doi 10.1007/s10593-005-0298-x
2. Польшгалова Н.Н., Михайловский А.Г. *ХТС*. **2005**, *41*, 1383–1387. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1178–1182.] doi 10.1007/s10593-005-0299-9
3. Польшгалова Н.Н., Михайловский А.Г. *ХТС*. **2004**, *40*, 1403–1404. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1220–1221.] doi 10.1023/b:cohc.0000048300.55262.cd
4. Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Александрова Г.А., Кирьянова И.Н., Вахрин М.И. *Хим.-фарм. ж.* **2010**, *44*, 10–12. [Surikova O.V., Mikhailovskii A.G., Aleksandrova G.A., Kiryanova I.N., Vakhnin M.I. *Pharm.Chem. J.* **2010**, *44*, 58–60.] doi 10.1007/s11094-010-0397-6
5. Михайловский А.Г., Сурикова О.В., Чугайнов П.А., Вахрин М.И. *ХТС*. **2013**, *49*, 1046–1051. [Mikhailovskii A.G., Surikova O.V., Chugainov P.A., Vakhnin M.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 974–979.] doi 10.1007/s10593-013-1334-x
6. Михайловский А.Г., Юсов А.С., Гашкова О.В. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 240–244. [Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Gashkova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 223–227.] doi 10.1134/s1070428016020111
7. Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Польшгалова Н.Н., Вахрин М.И. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 852–856. [Surikova O.V., Mikhailovskii A.G., Polygalova N.N., Vakhnin M.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 840–844.] doi 10.1134/s1070428008060109
8. Михайловский А.Г., Декаприлевич М.О. *ХТС*. **1998**, *34*, 1111–1117. [Mikhailovskii A.G., Dekaprilevich M.O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 957–963.] doi 10.1007/BF02311333
9. Михайловский А.Г., Юсов А.С., Гашкова О.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1207–1210. [Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Gashkova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1222–1225.] doi 10.1134/s1070428017080103
10. Михайловский А.Г., Перетягин Д.А., Дмитриев М.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 729–736. [Mikhailovskii A.G., Peretyagin D.A., Dmitriev M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 633–639.] doi 10.1134/S1070428019050087
11. Александров Б.Б., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В. *ХТС*. **1992**, *28*, 373–374. [Aleksandrov B.B., Shklyayev V.S., Shklyayev Yu.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 314–315.] doi 10.1007/BF00529376

Synthesis and Properties for Enaminoketoamides of 2,2-Dimethyl-2,3-dihydrobenzo[f]isoquinoline series

A. G. Mikhailovskii* and D. A. Peretyagin

Perm State Pharmaceutical Academy, ul. Plevaya, 2, Perm, 614990 Russia

**e-mail: neorghim@pfa.ru*

Received October 27, 2022; revised November 11, 2022; accepted November 12, 2022

The reaction of 1-R-6,6-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8,9-diones (R = H, morpholinocarbonyl) with ammonia, morpholine, aniline and 1-naphthylamine proceeds with opening of dioxopyrroline cycle and forming enaminoketoamides. The conditions of reaction depends on the nature of nucleophile: ammonia and morpholine readily react at 20°C, the reaction with aromatic amines requires reflux in glacial acetic acid.

Keywords: 1-R-6,6-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8,9-diones, reaction with amines, opening of dioxopyrroline cycle, dependence on nature of nucleophile, enaminoketoamides