

УДК 547.833.3:547.859

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРИМИДО[6,1-*a*]-ИЗОХИНОЛИНОВ РЕАКЦИЕЙ ЕНАМИНОАМИДОВ РЯДА 3,3-ДИАЛКИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА С ТРИЭТИЛОРТОФОРМИАТОМ

© 2019 г. А. Г. Михайловский\*, Д. А. Перетягин

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

Поступила в редакцию 21 сентября 2018 г.

После доработки 5 марта 2019 г.

Принята к публикации 15 марта 2019 г.

Кипячение (*Z*)-2-[3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден]ацетамидов с триэтилортоформиатом в среде AcOEt/Ac<sub>2</sub>O приводит к аннелированию пиримидинового цикла с образованием 6,6-диметил-6,7-дигидро-2*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-2-онов. Аналогично амиды бензо[*f*]изохинолина образуют в этой реакции 12,12-диалкил-11,12-дигидро-3*H*-бензо[*f*]пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-3-оны.

**Ключевые слова:** (*Z*)-2-[3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден]ацетамиды, аналогичные бензо[*f*]изохинолины, триэтилортоформиат, 6,6-диметил-6,7-дигидро-2*H*-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-2-оны.

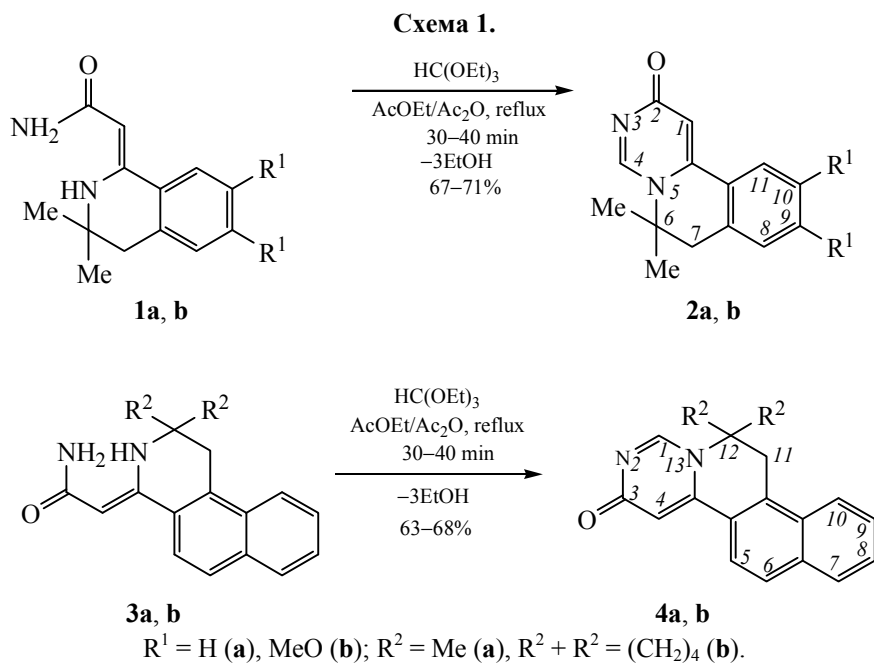
DOI: 10.1134/S0514749219050197

Енаминоамиды ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина известны в качестве активных реагентов и биологически активных веществ [1–5]. Недавно нами была изучена реакция этих соединений с нингидрином [6–8]. Показано, что образование цикла пиррола протекает как [2+3]-присоединение, затрагивающее β-С атом енаминового фрагмента и амидный атом азота. На основании этих данных можно предположить, что группа NH<sub>2</sub> в составе амидного фрагмента может выступать в качестве нуклеофила и с другими схожими по типу действия реагентами, например, триэтилортоформиатом. Последний известен своей активностью в отношении как СН-кислотных субстратов, так и первичной аминогруппы. В случае рассматриваемых енаминоамидов структура и пространственное расположение групп NH<sub>2</sub> амидного фрагмента и NH изохинолина благоприятны для замыкания шестичленного цикла. Целью данной работы является изучение реакции енаминоамидов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолина, имеющих первичную амидную группу CONH<sub>2</sub>, с триэтилортоформиатом.

Исследования показали, что енаминоамиды **1a**, **b** при кипячении в этилацетате с добавкой Ac<sub>2</sub>O в течение 30–40 мин образуют трициклическую систему пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-2-она (соединения **2a**, **b**). Ac<sub>2</sub>O добавляется для связывания образующегося в ходе реакции EtOH с целью смещения равновесия в сторону прямой реакции. Аналогично из бензо[*f*]изохинолинов **3a**, **b** образуются тетрациклические структуры **4a**, **b** (схема 1). Дальнейшие опыты показали, что в случае замещённой амидной группы реакция не наблюдается. Реакция также не протекает в отсутствие уксусного ангидрида, что свидетельствует об обратимости процесса.

Полученные кетоны **2a**, **b** и **4a**, **b** представляют собой жёлтые кристаллические вещества, трудно растворимые в спиртах и хлороформе, легко растворимые в ДМСО. Они образуют устойчивые



гидрохлориды, что благоприятно для фармакологических исследований.

ИК спектры полученных веществ содержат полосы поглощения в области 1665–1700 см<sup>-1</sup> (C=O) и 1635–1640 см<sup>-1</sup> (C=N). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2a, b**, в отличие от спектров исходных веществ, отсутствуют синглеты винильного протона в области 5 м.д. и группы NH цикла в интервале 10–11 м.д. и появляются синглеты протонов в области 6.64 и 6.53 м.д. (1- или 4-НС=), а также 8.61 и 8.31 м.д. (НС=N). Аналогично в спектрах соединений **4a, b** появляются синглеты группы НС= в положении 4 (оба 6.75 м.д.) и НС=N (8.68 и 8.63 м.д.). Спектры ЯМР <sup>13</sup>C содержат 3 сигнала в области 151.1–172.8 м.д., т.е. имеющих большие химические сдвиги по сравнению с ароматическими протонами. Эти сигналы соответствуют атомам углерода =C–N, НС=N и С=O. В спектре соединения **2b** два сигнала ароматического ядра MeOC<sub>аром</sub> также сдвинуты в более слабое поле (152.1 и 157.2 м.д.) [9].

Масс-спектры полученных кетонов содержат пик молекулярного иона, интенсивность которого составляет 62–100%. Для всех масс-спектров характерно наличие осколочного иона [M–CO]<sup>+</sup> с интенсивностью 27–100%. Также общим является пик изохинолинометиленовой частицы с потерей атома Н, например, для соединения **2a** это пик осколочного иона с массой 170 (26%), относящийся, вероятно, к частице (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N–1). Анало-

гичные пики наблюдаются в масс-спектрах остальных веществ: 230 (4%), частица (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>–1) для соединения **2b**, 220 (12%), частица (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N–1), 220(7) в спектре соединения **4a** и 246 (18%), осколок (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N–1) в спектре кетона **4b**.

Таким образом, реакцией енаминоамидов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их бензо[*f*]-аналогов с триэтилортоформиатом получены три- и тетрациклические пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-2-оны. Анализ литературных данных по природным и синтетическим конденсированным изохинолинам [11, 12] показывает, что гетероциклическая система пиримидо[6,1-*a*]изохинолина до настоящего времени практически неизвестна. Это открывает возможности для поиска новых реагентов и биологически активных веществ.

Исходные соединения **1a, b** и **3a, b** описаны ранее в соответствующих работах [1, 10.]

**6,6-Диметил-6,7-дигидро-2H-пиримидо[6,1-*a*]-изохинолин-2-он (2a).** Смесь 2.16 г (10 ммоль) амида **1a**, 1.8 мл (11 ммоль) свежеперегнанного триэтилортоформиата и 2.8 мл (30 ммоль) уксусного ангидрида в 50 мл безводного этилацетата кипятили в течение 30–40 мин (контроль ТСХ). Растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса, смесь охлаждали до 20°C, кристаллический остаток отфильтровывали, промывая гексаном, сушили и перекристаллизовывали. Выход 1.51 г (67%), желтые кристаллы, т.пл. 137–138°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1670 (C=O), 1635 (C=N). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.49 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.09 с (2H, H<sup>7</sup>), 6.64 с (1H, H<sup>1</sup>), 7.39–7.99 м (4H, Ar), 8.61 с (1H, H<sup>4</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 28.6 (2C), 41.6, 58.2, 82.9, 125.9, 127.7, 128.7, 129.2, 129.9 (2C), 151.1, 170.0, 172.6. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 226 (100) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 211 (6) [ $M - \text{CH}_3$ ]<sup>+</sup>, 198 (87) [ $M - \text{CO}$ ]<sup>+</sup>, 183 (76) [ $M - \text{CO} - \text{CH}_3$ ]<sup>+</sup>, 170 (26) [C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N–1], 28 (4) [CO]. Найдено, %: С 74.21; Н 6.18; N 12.43. С<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 74.31; Н 6.24; N 12.38. *M* 226.11.

**9,10-Диметокси-6,6-диметил-6,7-дигидро-2H-пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-2-он (2b)** получали аналогично соединению **2a** из 2.76 г (10 ммоль) амида **1b** и 1.8 мл (11 ммоль) триэтилортоформиата. Выход 2.03 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 160–161°C (ацетонитрил). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1665 (C=O), 1635 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.51 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.01 с (2H, H<sup>7</sup>), 3.86 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.53 с (1H, H<sup>1</sup>), 7.12 с (1H, H<sup>8</sup>), 7.52 с (1H, H<sup>11</sup>), 8.31 с (1H, H<sup>4</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 26.8 (2C), 42.6, 54.9, 55.0, 57.2, 84.1, 125.8, 127.6, 128.3, 130.0, 152.1, 157.8, 158.2, 170.4, 172.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 286 (100) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 258 (27) [ $M - \text{CO}$ ]<sup>+</sup>, 244 (14) [ $M - \text{CON}$ ]<sup>+</sup>, 230 (4) [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>–1]. Найдено, %: С 67.03; Н 6.18; N 9.93. С<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.12; Н 6.34; N 9.78. *M* 286.13.

**12,12-Диметил-11,12-дигидро-3H-бензо[*f*]пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-3-он (4a)** получали аналогично соединению **2a** из 2.66 г (10 ммоль) амида **3a** и 1.8 мл (11 ммоль) триэтилортоформиата. Выход 1.88 г (68 %), желтые кристаллы, т.пл. 153–155°C (ацетонитрил). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1670 (C=O), 1640 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.58 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.56 с (2H, H<sup>11</sup>), 6.75 с (1H, H<sup>4</sup>), 7.65–8.22 м (6H, Ar), 8.68 с (1H, H<sup>1</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 27.2(2C), 42.2, 57.6, 82.9, 121.6, 123.3, 125.6, 126.7, 127.2, 128.2 (2C), 130.4, 131.6, 133.5, 151.3, 169.9, 172.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 276 (80) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 261 (2) [ $M - \text{CH}_3$ ]<sup>+</sup>, 248 (100) [ $M - \text{CO}$ ]<sup>+</sup>, 233 (41) [ $M - \text{CO} - \text{CH}_3$ ]<sup>+</sup>, 220 (7) [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N–1]. Найдено, %: С 78.12; Н 5.84; N 10.27. С<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 78.24; Н 5.84; N 10.14. *M* 276.13.

**Спиро[бензо[*f*]пиримидо[6,1-*a*]изохинолин-12,1'-циклопентан]-3(11H)-он (4b)** получали аналогично соединению **2a** из 2.92 г (10 ммоль) амида **3b** и 1.8 мл (11 ммоль) триэтилортоформиата. Выход 1.90 г (63 %), желтые кристаллы, т.пл. 147–148°C (ацетонитрил). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1665 (C=O), 1640 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.32–1.98 с (8H, 4CH<sub>2</sub>), 3.35 с (2H, H<sup>11</sup>), 6.75 с (1H, H<sup>4</sup>), 7.31–8.15 м (6H, Ar), 8.63 с (1H, H<sup>1</sup>). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 25.3 (4C), 41.3, 58.7, 83.2, 121.8, 123.6, 125.7, 126.5, 127.4, 128.3 (2C), 130.7; 131.3, 133.4, 151.4, 170.2, 172.7. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 302 (62) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 274 (52) [ $M - \text{CO}$ ]<sup>+</sup>, 246 (18) [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N–1]. Найдено, %: С 79.32; Н 5.84; N 9.37. С<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 79.44; Н 6.00; N 9.26. *M* 302.14.

ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker AMX 500 (соответственно 500 и 125 МГц) в ДМСO-*d*<sub>6</sub>, внутренний эталон TMS. Масс-спектры сняты на приборе FINIGAN MAT INCOS 50 (70 эВ, ЭУ). Элементный анализ проведен на приборе CHNS-932 Leco Corporation.

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.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХГС*. **1989**, *25*, 1239. [Shklyayev V.S., Aleksandrov B.B., Mikhailovskii A.G. Vakhirin M.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 1038.] doi 10.1007/BF004873052
2. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Александров Б.Б. *ХГС*. **1990**, *26*, 808. [Mikhailovskii A.G., Shklyayev V.S., Aleksandrov B.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26*, 674.] doi 10.1007/BF00756422
3. Полюгалова Н.Н., Михайловский А.Г. *ХГС*. **2006**, *1108*. [Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 959.] doi 10.1007/s10593-006-0188-x
4. Михайловский А.Г., Полюгалова Н.Н., Исмаилова Н.Н., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И. *Хим.-фарм. ж.* **2008**, *42*, 18. [Mikhailovskii A.G., Polygalova N.N., Ismailova N.G., Syropyatov B.Ya., Vakhirin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 175.] doi 10.1007/s11094-006-0076-9
5. Лиманский Е.С., Михайловский А.Г., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И. *Хим.-фарм. ж.* **2009**, *43*, 5. [Limanskii E.S., Mikhailovskii A.G., Syropyatov B.Ya., Vakhirin M.I. *Pharm. Chem. J.* **2009**, *43*, 5.] doi 10.1007/s11094-009-0221-3
6. Михайловский А.Г., Корчагин Д.В., Гашкова О.В., Юсов А.С. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1351. [Mikhailovskii A.G.,

- Korchagin D.V., Gashkova O.V., Yusov A.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1339.] doi 10.1134/S1070428016090153
7. Михайловский А.Г., Юсов А.С., Корчагин Д.В., Гашкова О.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 774. [Mikhailovskii A.G., Yusov A.S., Korchagin D.V., Gashkova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 790.] doi 10.1134/S1070428017050232
  8. Михайловский А.Г., Корчагин Д.В., Гашкова О.В., Юсов А.С. *ХГС.* **2016**, *25*, 852. [Mikhailovskii A.G., Korchagin D.V., Gashkova O.V., Yusov A.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *25*, 852.] doi 10.1007/s10593-016-1977-5
  9. Преч Э., Бюльман Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, **2006**, 125. [Pretsch E., Buhlmann P., Affolter C.. Structure determination of organic compounds. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2000.]
  10. Александров Б.Б., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В. *ХГС.* **1992**, *28*, 373. [Aleksandrov B.B., Shklyayev V.S., Shklyayev Yu.V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **1992**, *28*, 314.] doi 10.1007/BF00529376
  11. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Ред. Карцев В.Г. М.: ICSPF, **2008**, 7 (Изохинолины: химия и биологическая активность).
  12. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Ред. Карцев В.Г. М.: ICSPF, **2011**, 8 (Природные изохинолины: химия и биологическая активность).

## Method of the Preparing for Pyrimido[6,1-*a*]isoquinolines by Reaction of 3,3-Dialkyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Series Enamines with Triethylorthoformiate

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

FPEI of Ministry of Health, RF «Perm State Pharmaceutical Academy», 614990 Russia, Perm, ul. Polevaya 2  
\*e-mail: neorghim@pfa.ru

Received September 21, 2018; revised March 05, 2019; accepted March 15, 2019

Boiling of (*Z*)-2-[3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2*H*)-ylidene] acetamides in medium of AcOEt/Ac<sub>2</sub>O leads to the annelation of pyrimidine cycle forming 6,6-dimethyl-6,7-dihydro-2*H*-pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline-2-ones. Similarly amides of benzo[*f*]isoquinoline form in this reaction 12,12-dialkyl-11,12-dihydro-3*H*-benzo[*f*]pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline-3-ones.

**Keywords:** (*Z*)-2-[3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2*H*)-ylidene]acetamides, similar benzo[*f*]isoquinolines, triethylorthoformiate, forming 6,6-dimethyl-6,7-dihydro-2*H*-pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline-2-ones