

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ

© 2022 г. И. В. Дяченко^a, В. Д. Дяченко^a, П. В. Дороватовский^b,
В. Н. Хрусталева^{c, d}, В. Г. Ненайденко^{e, *}

^a Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^b НИЦ «Курчатовский институт», Россия, 123182 Москва, ул. Акад. Курчатова, 1

^c ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^d ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

^e ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»,

Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 23.11.2021 г.

После доработки 12.12.2021 г.

Принята к публикации 14.12.2021 г.

Изучена реакция циклогексиденцианотиоацетамида с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида. Данное превращение в зависимости от условий реакции приводит к различным результатам: при кипячении исходных реагентов без растворителя образуется 3-метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил, а кипячение в бензоле заканчивается образованием 3-диметиламино-2-цианопрор-2-ентиоамида. Строение этих продуктов изучено методом РСА.

Ключевые слова: тиоамид, диметилацеталь *N,N*-диметилформамида, тетрагидроизохинолин, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749222050032, **EDN:** STUTIT

ВВЕДЕНИЕ

Производные частично гидрированного изохинолина являются структурными фрагментами алкалоидов [1, 2], оптическим материалом для пленок Ленгмюра–Блоджетт [3–5], антагонистами калиевых рецепторов [6] и противомикробными средствами [7]. Основные методы их синтеза сводятся к 2 направлениям: достройке циклогексанового фрагмента к пиридиновому или пиридинового фрагмента к циклогексановому. Функционализированные изохинолины с тиоэфирной группой остаются до настоящего времени малоизученными [8].

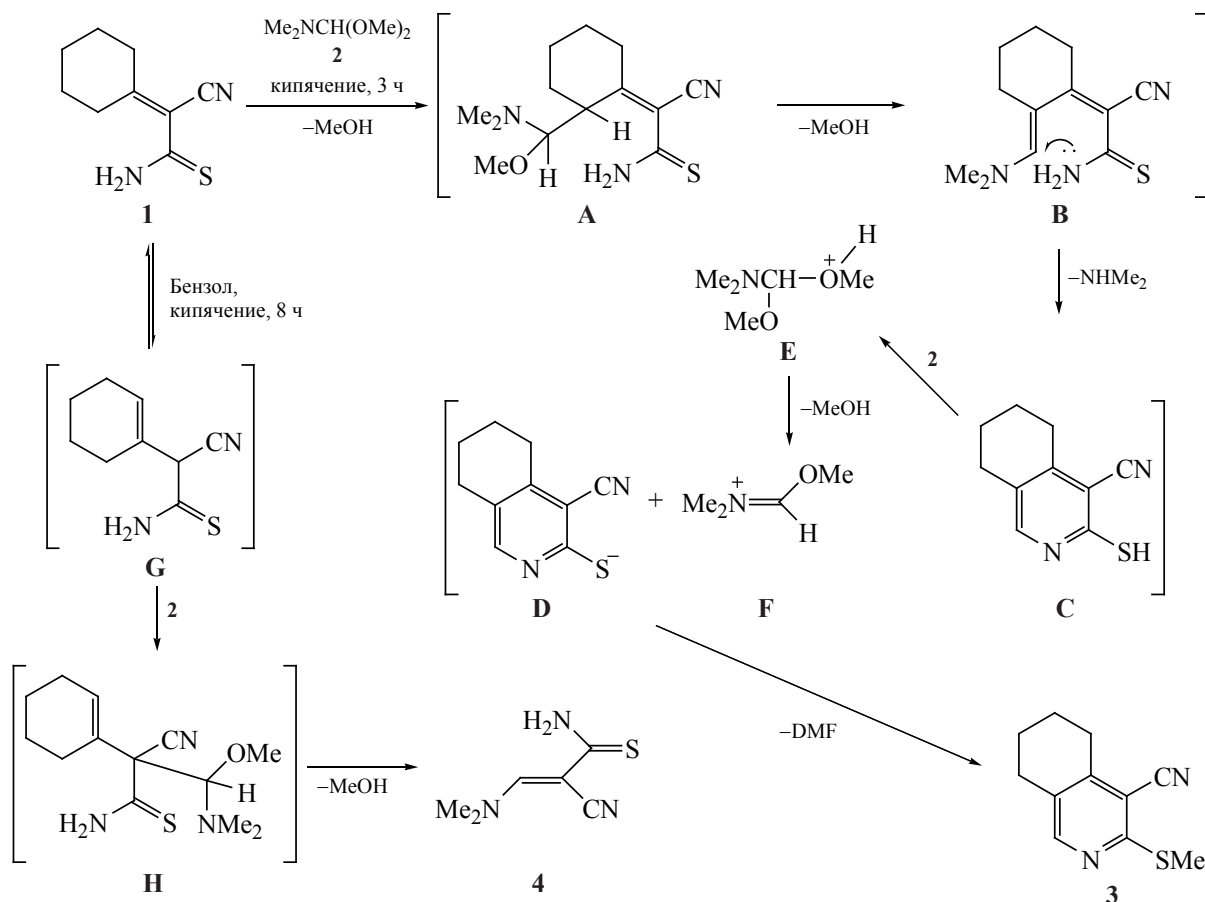
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследований по химии частично гидрированных функционализированных изохинолинов [9–11] нами изучена конденсация ци-

клогексиденцианотиоацетамида (**1**) с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида (**2**). Обнаружено, что при кипячении в течение 3 ч исходных реагентов (**1**) и (**2**) образуется 3-метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (**3**), а восьмичасовое кипячение в бензоле заканчивается образованием 3-диметиламино-2-цианопрор-2-ентиоамида (**4**) (схема 1) – перспективного реагента для синтеза функционализированных азинов [12].

Вероятный механизм образования соединения **3** изображен на схеме 1. Первоначально реализуется алкилирование циклогексанового кольца по положению 2 с образованием интермедиата **A**, трансформирующегося далее в енамин **B**. Затем следует внутримолекулярное нуклеофильное винильное замещение ($S_N Vin$) [13, 14] (или переаминирование), приводящее к замыканию изохинолинового цикла и образованию структуры **C**. Будучи доста-

Схема 1



точно сильной, кислота **C** выступает в качестве источника протона, в результате чего возникают тиолат **D** и оксонийкатион **E**. В дальнейшем оксониевый катион **E** элиминирует молекулу метанола и превращается в иминиевый катион **F**, способный к метилированию анионов [15], что приводит к образованию конечных соединений – тиоэфира **3** и ДМФА.

Проведение конденсации соединений **1** и **2** в кипящем бензоле изменяет ее направление. По-видимому, в ходе данной реакции реализуется прототропная таутомерия соединения **1**, что приводит к замещенному циклогексену **G**, в дальнейшем подвергшемуся формилированию по атому C^2 цианотиоацетамидного фрагмента молекулы **G** с образованием интермедината **H**. Последний в условиях реакции трансформируется в конечное соединение **4**, полученное нами ранее, исходя из циклопентилиденцианотиоацетамида и диметилацеталя *N,N*-диметилформаида в аналогичных

условиях [16]. Таким образом хемоселективность реакции удастся переключить за счет растворителя.

Строение соединений **3** и **4** подтверждено спектральными данными и методом РСА. Циклогексеновый цикл в соединении **3** принимает конформацию *полукресло* с выходом атомов углерода C^6 (C^6) и C^7 (C^7) из базальной плоскости $\text{C}^5/\text{C}^{4\text{A}}/\text{C}^{8\text{A}}/\text{C}^8$ на $0.434(5)$ [$-0.481(6)$] и $-0.372(5)$ [$0.295(6)$] Å, соответственно (рис. 1). Вследствие стерических эффектов метилтиозаместитель слегка скручен относительно плоскости пиридинового цикла [торсионный угол $\text{N}^2\text{-C}^3\text{-S}^1\text{-C}^9$ равен $10.10(19)^\circ$]. В кристалле молекулы **3** образуют зигзагообразные цепочки вдоль кристаллографической оси *c* за счет слабых межмолекулярных водородных связей $\text{C-H}\cdots\text{N}$ (см. таблицу, рис. 1). Цепочки расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

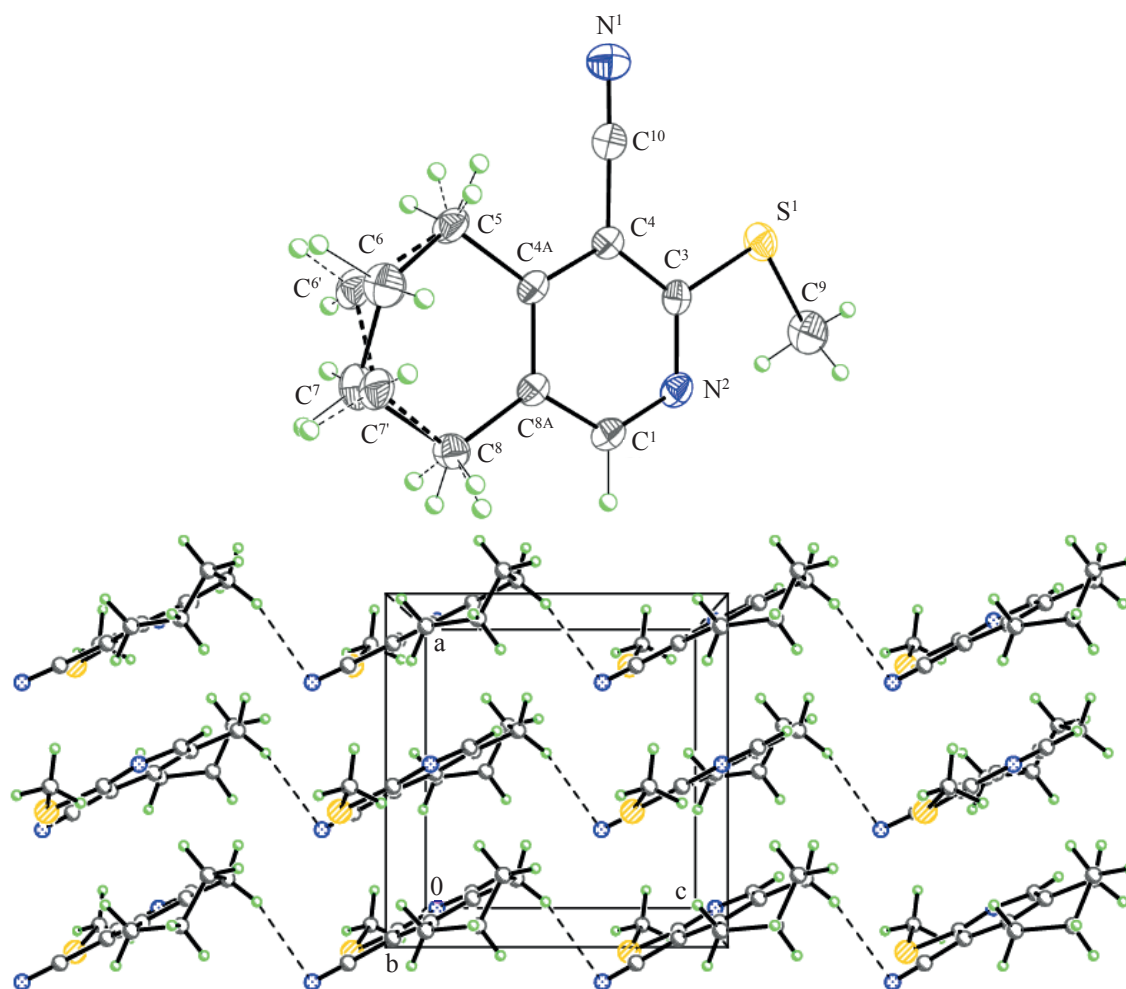


Рис. 1. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Альтернативная конформация циклогексенового цикла показана толстыми штриховыми линиями. Тонкими штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

Молекула соединения **4** практически плоская (среднеквадратичное отклонение атомов, исключая атомы водорода метильных групп, от средней плоскости равно 0.046 Å) и представляет *E*-изомер относительно центральной двойной связи C²=C³ (рис. 2). В кристалле молекулы **4** образуют центр-

симметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей N–H⋯S (см. таблицу, рис. 2). Димеры далее связаны в гофрированные слои, параллельные плоскости (100), посредством слабых межмолекулярных водородных связей N–H⋯N (см. таблицу, рис. 2).

Водородные связи в структурах соединений **3** и **4**

Соединение	D–H А, Å	d(D–H), Å	d(H⋯А), Å	d(D⋯А), Å	Угол(DHA), град
3	C ⁸ –H ^{8A} ...N ^{1a}	0.99	2.60	3.541(3)	158
4	N ¹ –H ^{1A} ...N ^{3b}	0.84(2)	2.62(2)	3.0958(18)	117.9(14)
	N ¹ –H ^{1B} ...S ^{1c}	0.84(2)	2.60(2)	3.4102(16)	163.2(16)

^a Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x, y, z+1$

^b $x, -y+1/2, z+1/2$

^c $-x+1, -y+1, -z+2$

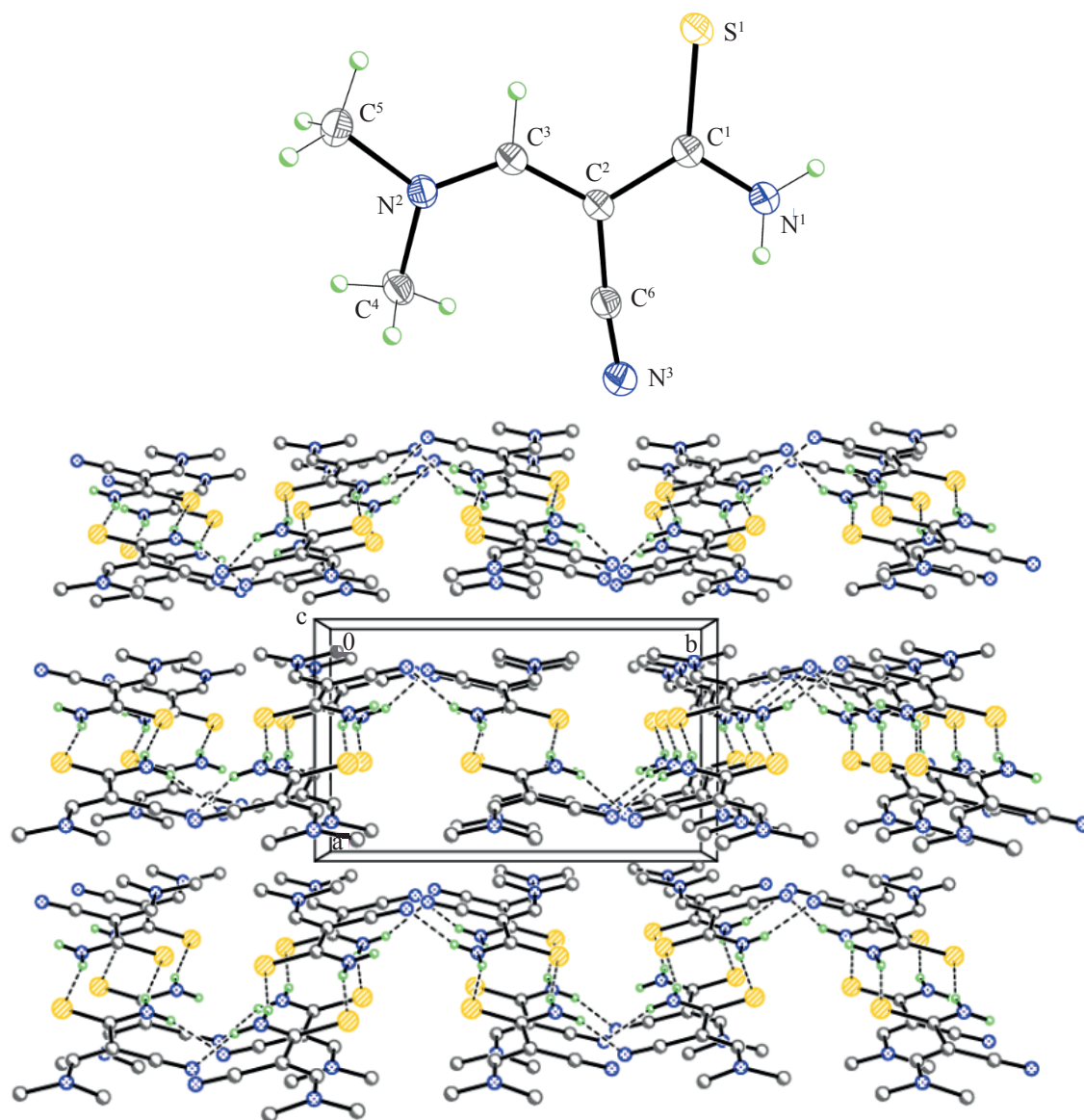


Рис. 2. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **4** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений измерены на трехкружном рентгеновском дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III CCD (предприятие-изготовитель – фирма «Bruker AXS Inc.», США) ($T = 100$ К, MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, ω - и φ -сканирование с шагом 0.5°) (соединение **3**) и синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» с использованием двухкоординатного детектора Rayonix SX165 CCD ($T = 100$ К, $\lambda =$

0.78790 Å, φ -сканирование с шагом 1.0°), (страна-производитель – США) (соединение **4**). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT (соединение **3**) [17] и iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 (соединение **4**) [18]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS (соединение **3**) [19] и Scala (соединение **4**) [20]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в приложении (табл. S1, дополнительные материалы). Структуры определены прямыми методами и

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 5 2022

уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Циклогексеновый цикл в соединении (**3**) разупорядочен по 2 положениям с заселенностями позиций 0.55:0.45. Атомы водорода аминогруппы в соединении (**4**) выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$]. Положения остальных атомов водорода в обоих соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездник*) и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [21]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений **3** и **4** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования – CCDC 2123695 (соединение **3**) и CCDC 2123696 (соединение **4**).

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (предприятие-изготовитель – фирма «Varian», США), (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах $\text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометре Agilent 1100 Series (страна-производитель – США) с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице CH_3COOH , ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser (страна-производитель – США). Температуру плавления определяли на блоке Кофлера (страна-производитель – США). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 3:5, проявление парами йода и УФ-облучением.

3-Метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (3). Смесь 1.8 г (10 ммоль) циклогексилиденцианотиоацетамида (**1**) [22] и 20 мл диметилацетата *N,N*-диметилформамида (**2**) (Aldrich, 94%) кипятили 3 ч и оставляли на 48 ч при комнатной температуре. Образовавшийся оса-

док отфильтровывали и промывали этанолом и гексаном. Выход 1.3 г (63%), желтые кристаллы, т.пл. 80–82°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2202 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.64–1.82 уш.с [4H , $(\text{CH}_2)_2$], 2.51 с (3H, Me), 2.65 т (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 2.75 т (2H, CH_2 , J 5.1 Гц), 8.34 с (1H, H^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205.2 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 64.50; H 5.86; N 13.68. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 64.67; H 5.92; N 13.71. M 204.3.

3-Диметиламино-2-цианопрор-2-ентиоамид (4). Смесь 1.8 г (10 ммоль) циклогексилиденцианотиоацетамида (**1**) и 1.3 мл (10 ммоль) диметилацетата *N,N*-диметилформамида (**2**) в 30 мл бензола кипятили с обратным холодильником 8 ч. После остывания реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок в виде темно-красных кристаллов отфильтровывали и промывали гексаном. Выход 1.1 г (73%) т.пл. 193–195°C (бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3338, 3247, 3142 (NH_2), 2172 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1115 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.24 с (3H, Me), 3.30 с (3H, Me), 7.94 уш.с (1H, NH_2), 8.36 с (1H, $\text{CH}=\text{}$), 8.81 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 44.75, 53.25, 81.87, 118.96, 157.44, 188.16. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 156.2 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 46.31; H 5.76; N 26.99. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 46.43; H 5.84; N 27.07. M 155.21.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие циклогексилиденцианотиоацетамида с диметилацетатом *N,N*-диметилформамида при кипячении без растворителя приводит к образованию 3-метилтио-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрила. Однако в кипящем бензоле происходит образование 3-диметиламино-2-цианопрор-2-ентиоамида.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-3446>

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-4091>

Хрусталева Виктор Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9162-5169>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shi J. *Baran Group Meeting*. **2006**, *10*, 1–11.
- Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Изохинолины. Химия и биологическая активность*. Ред. В.Г. Карцев. М.: МБФНС (ICSPF) Фонд: Научное партнерство, **2008**, *7*.
- Ashwell G.J., Ranjan R., Whittam A.J., Gandolfo D.S. *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 63–68. doi 10.1039/a902954k
- Ashwell G.J., Maxwell A.A., Green A. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2192–2196. doi 10.1039/B200565B
- Ashwell G.J., Gandolfo D.S. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 411–415. doi 10.1039/B109872C
- Hsin L.-W., Chang L.-T., Rothman R.B., Dersch C.M., Fishback J.A., Matsumoto R.R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1392–1396. doi 10.1021/jm901503e
- Kamal A.M., Radwan S.M., Zaki R.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 567–578. doi 10.1016/j.ejmech.2010.11.036
- Дяченко И.В., Дяченко В.Д. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1735–1754. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1769–1787.] doi 10.1134/s1070428017120016
- Дяченко И.В., Вовк М.В. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 771–772. [Dyachenko I.V., Vovk M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 787–788.] doi 10.1134/s107042801305028x
- Дяченко И.В., Русанов Э.Б., Вовк М.В. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1364–1368. [Dyachenko I.V., Rusanov E.B., Vovk M.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1379–1383.] doi 10.1134/s1070428013090224
- Сукач С.М., Дяченко В.Д. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 919–920. [Sukach S.M., Dyachenko V.D. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 903–905.] doi 10.1134/s1070428015060160
- Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2018**, *87*, 1–27. [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 1–27.] doi 10.1070/rcr4760
- Смит М. *Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение: углубленный курс для университетов и химических вузов*. М.: Лаборатория знаний, **2020**, *2*.
- Литвинов В.П., Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д. *ХГС*. **2001**, 41–80. [Litvinov V.P., Yakunin Ya.Yu., Dyachenko V.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 37–76.] doi 10.1023/A:1017536700235
- Пушкарева Т.И., Зенкевич И.Г. *Вестн. СПбГУ*. **2015**, Сер. 4, 2, 269–284.
- Дяченко И.В. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 701–706. [Dyachenko I.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 896–900.] doi 10.1134/S1070363219050062
- Bruker, *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2012**.
- Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr., Sect. D.* **2011**, *67*, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
- Sheldrick G.M. *SADABS*, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program; Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2003**.
- Evans P.R. *Acta Crystallogr., Sect. D.* **2006**, *62*, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
- Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
- Abdel-Latif F.F. *Pharmazie*. **1990**, *45*, 283–284.

New Synthesis of Tetrahydroisoquinolines

I. V. Dyachenko^a, V. D. Dyachenko^a, P. V. Dorovatovsky^b,
V. N. Khrustalev^{c, d}, and V. G. Nenajdenko^{e, *}

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine

^b National Research Center "Kurchatov Institute", ul. Akad. Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

^c Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

^d Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

^e Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received November 23, 2021; revised December 12, 2021; accepted December 14, 2021

The reaction of cyclohexylidene cyanothioacetamide with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal was studied. This transformation, depending on the reaction conditions, leads to different results: when the starting reagents are boiled without a solvent, 3-methylthio-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline-4-carbonitrile is formed, and boiling them in benzene ends with the formation of 3-dimethylamino-2-cyanoprop-2-enamide. The structure of these products was studied by X-ray.

Keywords: thioamide, *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal, tetrahydroisoquinoline, X-ray structural analysis