

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЁННЫХ 1*H*-ПИРАЗОЛО[3,4-*c*]ИЗОХИНОЛИН-1-ОНОВ

© С.М.Сукач, В.Д.Дяченко[@]

Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко
91011, Луганск, ул. Оборонная, 2; e-mail: dyachvd@mail.ru

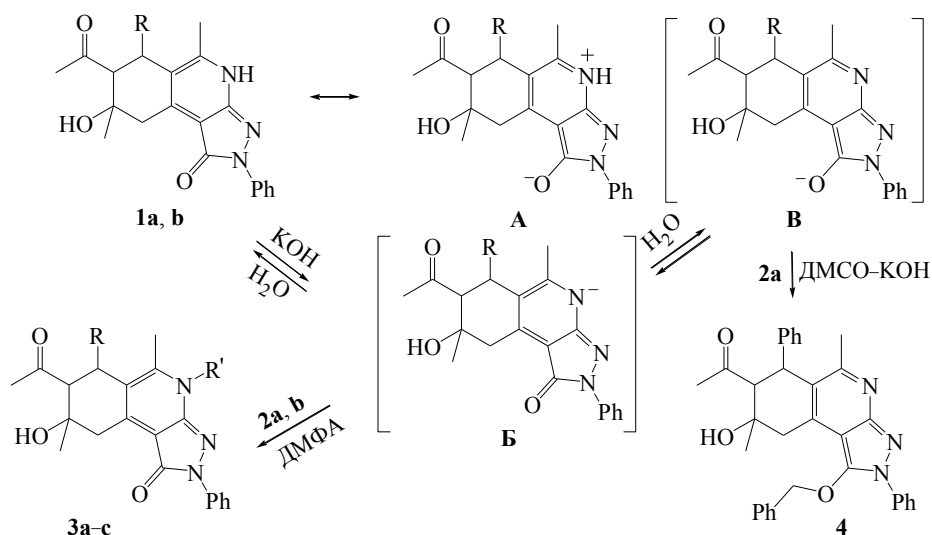
Поступила 14 января 2015 г.

Замещённые 1*H*-пиразоло[3,4-*c*]изохинолин-1-оны образуются при конденсации 2-ацетилциклогексанонов с 3-амино-1-фенил-1*H*-пиразол-5-оном [1] или по реакции нуклеофильного винильного замещения (*S_NVin*) при взаимодействии 1-[2-(морфолин-4-ил)-циклогексил]алканонов с этим же пиразолоном [2]. При алкилировании пиразолоизохинолинов, не содержащих в циклогексановом кольце функциональных заместителей, алкилгалогенидами в ДМФА в присутствии водного раствора КОН получены соответствующие *N*³-алкилпроизводные [2]. Других примеров алкилирования этой гетероциклической системы неизвестно.

Нами найдено, что в зависимости от условий алкилирования можно получать как *N*⁴-, так и *C*¹О-алкилпроизводные пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов **1a, b**, т.е.

синтез становится региоуправляемым. Соединения **1a, b**, для которых вклад цвиттер-ионной структуры **A** в строение молекулы, по данным РСА, значителен [1], в ДМФА в присутствии водного раствора КОН образуют, по-видимому, анион **B**, который способен к прототропной таутомерии, приводящей к новому аниону **B**. Внесение в реакционную смесь алкилгалогенидов **2a, b** заканчивается образованием *N*⁴-алкилпроизводных пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов **3a–c**.

Замена водного раствора щелочи на супероснование [3] (раствор безводного КОН в ДМСО) при соблюдении остальных условий изменяет направление алкилирования и приводит к *C*¹О-бензилпроизводному **4**. Исследуется механизм данной реакции и границы ее применимости.



1, R = Ph (**a**), фуран-2-ил (**b**); **2**, BnCl (**a**), IMe (**b**); **3**, R = Ph, R' = PhCH₂ (**a**); R = фуран-2-ил, R' = PhCH₂ (**b**); R = фуран-2-ил, R' = Me (**c**).

Замещённые *N*⁴-алкилпиразоло[3,4-*c*]изохинолин-1-оны (**3a–c**). **Общая методика.** К раствору 2 ммоль пиразолоизохинолина **1a, b** в 10 мл ДМФА при перемешивании при 20°C прибавляли 1.12 мл

(2 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и 2 ммоль алкилгалогенида **2a, b**. Реакционную смесь при перемешивании нагревали 30 мин до 50°C и оставляли на 2 сут, затем разбавляли равным объе-

мом воды и оставляли на сутки. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном.

7-Ацетил-4-бензил-8-гидрокси-5,8-диметил-2,6-дифенил-2H-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[3,4-с]-изохинолин-1(4H)-он (3a). Выход 0.55 г (63%), белый порошок, т.пл. 198°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3419 (ОН), 1689, 1673 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.24 с (3H, CH₃), 2.08 с (3H, CH₃), 2.10 с (3H, CH₃), 2.89 д (1H, H⁷, J 10.0 Гц), 3.03 д (1H, H⁹, 2J 18.1 Гц), 3.46 д (1H, H⁹, 2J 18.1 Гц), 4.53 д (2H, H⁶ и OH, J 9.4 Гц), 4.78 д (1H, NCH₂, 2J 14.9 Гц), 5.15 д (1H, NCH₂, 2J 14.9 Гц), 6.75 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 6.97 д (2H_{аром.}, J 7.1 Гц), 7.11 т (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.18 т (2H_{аром.}, J 6.9 Гц), 7.25 т (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.35 д (1H_{аром.}, J 7.1 Гц), 7.44 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.53 т (2H_{аром.}, J 7.4 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 517 (87) $[M]^+$, 516 (42) $[M - H]^+$, 499 (7) $[M - \text{H}_2\text{O}]^+$, 474 (8) $[M - \text{CH}_3\text{C}=\text{O}]^+$, 455 (28) $[M - \text{H} - \text{CH}_3\text{C}=\text{O} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 425 (33) $[M - \text{PhCH}_2]^+$, 383 (10), 365 (42) $[M - \text{CH}_3\text{C}=\text{O} - \text{H}_2\text{O} - \text{PhCH}_2]^+$, 91 (84) $[\text{PhCH}_2]^+$, 77 (46) $[\text{Ph}]^+$, 44 (100) $[\text{CH}_3\text{C}=\text{OH}]^+$. Найдено, %: С 76.50; Н 5.89; N 7.99. C₃₃H₃₁N₃O₃. Вычислено, %: С 76.57; Н 6.04; N 8.12.

7-Ацетил-4-бензил-8-гидрокси-5,8-диметил-2-фенил-6-(фуран-2-ил)-2H-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[3,4-с]изохинолин-1(4H)-он (3b). Выход 0.35 г (58%), белый порошок, т.пл. 160°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 (ОН), 1709, 1679 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.22 с (3H, CH₃), 2.22 с (3H, CH₃), 2.78 с (3H, CH₃), 2.98–3.04 м (2H, H⁷ и H⁹), 3.37 д (1H, H⁹, 2J 18.1 Гц), 4.66 д (1H, H⁶, J 8.6 Гц), 4.71 ш.с (1H, OH), 4.82 д (1H, NCH₂, 2J 15.0 Гц), 5.15 д (1H, NCH₂, 2J 15.0 Гц), 5.91 с (1H, H³ фурана), 6.31 с (1H, H⁴ фурана), 6.76 д (2H_{аром.}, J 7.7 Гц), 7.11 т (2H_{аром.}, J 7.4 Гц), 7.18 т (1H_{аром.}, J 7.3 Гц), 7.33 т (1H_{аром.}, J 7.3 Гц), 7.39–7.43 м (3H, 2H_{аром.} и H⁵ фурана), 7.52 т (2H, H_{аром.}, J 7.6 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 508 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 73.20; Н 5.48; N 8.14. C₃₁H₂₉N₃O₄. Вычислено, %: С 73.35; Н 5.76; N 8.28.

7-Ацетил-8-гидрокси-4,5,8-триметил-2-фенил-6-(фуран-2-ил)-2H-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[3,4-с]изохинолин-1(4H)-он (3c). Выход 0.38 г (73%), красный порошок, т.пл. 235°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3392 (ОН), 1709 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28 с (3H, CH₃), 2.17 с (3H, CH₃), 2.22 с (3H, CH₃), 3.07–3.22 м (5H, H⁷, H⁹, NCH₃), 3.54 д (1H, H⁹, 2J 17.9 Гц), 4.59 д (1H, H⁶, J 8.0 Гц), 4.79 ш.с (1H, OH), 5.96 с (1H, H³ фурана), 6.30 с (1H, H⁴ фурана), 7.15 т (1H, H_{аром.}, J 7.1 Гц), 7.41 т (3H, H_{аром.}, J 6.9 Гц), 7.95–8.02 м (2H, 1H_{аром.} и H⁵ фурана).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[M]^+$ отсутствует, 361 (38), 360 (100), 359 (90), 276 (11), 180 (7), 84 (10). Найдено, %: С 69.48; Н 5.70; N 9.65. C₂₅H₂₅N₃O₄. Вычислено, %: С 69.59; Н 5.84; N 9.74.

1-(1-Бензилокси-8-гидрокси-5,8-диметил-2,6-дифенил-2H-6,7,8,9-тетрагидропиразоло[3,4-с]-изохинолин-7-ил)этанон (4) получали аналогично соединениям **3**, используя в качестве растворителя 10 мл ДМСО, 0.06 г (1 ммоль) КОН и 0.12 мл (1 ммоль) бензилхлорида **2a**. Выход 0.4 г (77%), желтый порошок, т.пл. 160–162°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3422 (ОН), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.42 с (3H, CH₃), 2.08 с (3H, CH₃), 2.32 с (3H, CH₃), 2.67–2.73 м (2H, H⁷ и H⁹), 3.75 д (1H, H⁹, 2J 18.2 Гц), 4.72–4.86 м (2H, H⁶ и OH), 5.11 д (1H, OCH₂, 2J 14.5 Гц), 5.28 д (1H, OCH₂, 2J 14.5 Гц), 6.72–7.48 м (15H, H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.48, 20.41, 21.22, 34.58, 44.02, 45.79, 65.72, 70.04, 95.63, 115.23, 116.41, 118.83, 119.55, 120.87, 125.80, 127.29 (4C), 127.54, 129.15, 129.30 (4C), 129.59, 135.15, 142.66, 144.60, 144.86, 145.91, 148.73, 209.57 (CH₃CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 519 (16) $[M + 2H]^+$, 474 (2) $[M - \text{CH}_3\text{C}=\text{O}]^+$, 457 (27) $[M - \text{H} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{C}=\text{O}]^+$, 366 (21) $[M + \text{H} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{C}=\text{O} - \text{PhCH}_2]^+$, 276 (27), 199 (8), 105 (17), 91 (100) $[\text{PhCH}_2]^+$, 79 (9), 77 (41) $[\text{Ph}]^+$, 65 (13), 44 (30) $[\text{CH}_3\text{C}=\text{OH}]^+$, 33 (37) $[\text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3]^+$. Найдено, %: С 76.42; Н 5.92; N 7.95. C₃₃H₃₁N₃O₃. Вычислено, %: С 76.57; Н 6.04; N 8.12.

ИК спектры соединений записывали на приборе FIR-spectrometer Spectrum One (Perkin Elmer) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance 400 (399.95 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на спектрометрах MX-1321 (70 эВ) с прямым вводом вещества в ионный источник (для соединений **3a**, **4**) и Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDSL (образец вводили в матрице CF₃COOH, ионизация ЭУ) (для соединения **3b**). Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – смесь ацетон–гексан, 3:5, проявители – пары иода и УФ облучение.

Список литературы

1. Дяченко В.Д., Сукач С.М. *ЖОХ*. 2012, 82, 310.
2. Дяченко И.В., Русанов Э.Б., Вовк М.В. *ЖОрХ*. 2013, 49, 1379.
3. Пожарский А.Ф., Озерянский В.А., Филатова Е.А. *ХГС*. 2012, 208.