

УДК 547.833.9+547.775+547.415.3

М.К.Братенко, Н.В.Панасенко, М.В.Вовк

СИНТЕЗ 3-ПИРАЗОЛІЛЗАМІЩЕНИХ
1-ОКСОТЕТРАГІДРОІЗОХІНОЛІН-4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

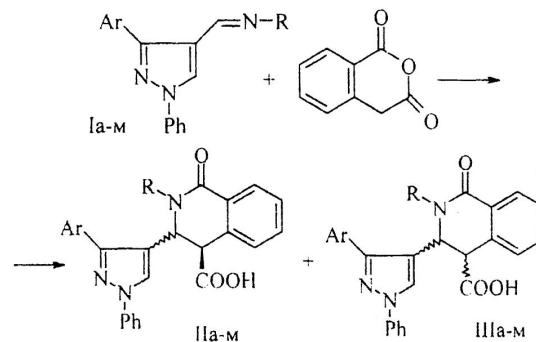
N-Заміщені іміни 4-піразолкарбальдегідів реагують з гомофталевим ангідридом з утворенням діастереомерних сумішей 3-(4-піразоліл)-1-оксотетрагідроізохінолін-4-карбонowych кислот, із яких були виділені *транс*- і частково *цис*-ізомери.

ВСТУП. Тетрагідроізохінолонові кислоти та їх похідні привертають значну увагу дослідників завдяки фармакологічній дії, яка виражається у прояві психотропних, протиалергійних, протизапальних та протиконвульсійних властивостей [1—3]. Вони також є важливими попередниками в тотальному синтезі фенантридинових алкалоїдів природного походження [4, 5] та інденоізохінолінів [2—6], які відзначаються значною протипухлинною активністю. Окрім цього, тетрагідроізохінолонові кислоти є привабливими об'єктами для стереохімічних досліджень, оскільки можуть змінювати конформацію в залежності від параметрів замісників [7].

Для отримання тетрагідроізохінолін-4-карбонowych кислот розроблено ряд методів, найефективнішим з яких є циклізація гомофталевого ангідриду з імінами ароматичних альдегідів, яка дозволяє в одну стадію добувати тризаміщені цільові сполуки [8—11]. При цьому використання імінів гетероциклічних альдегідів у такого типу реакції обмежене декількома прикладами [12—15], хоча видається досить ефективним для дизайну нових похідних ізохінолінових кислот із фармакофорними гетероциклічними фрагментами. Саме тому предметом нашої роботи стало вивчення взаємодії низки імінів 4-піразолкарбальдегідів із гомофталевим ангідридом.

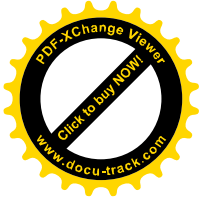
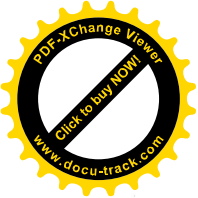
ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Раніше в роботах [16, 17] було показано, що циклоприєднання гомофталевого ангідриду до N-заміщених ароматичних альдімінів, як правило, відбувається в термічних або каталітичних умовах і у більшості випадків приводить до суміші *цис*- і *транс*-діастереомерів з перевагою перших. Ми дослідили взаємодію N-заміщених

амінів 3-арил-1-феніл-4-піразолкарбальдегідів (I а–м) з гомофталевим ангідридом у різних експериментальних умовах: в хлороформі при кип'ятінні та при кімнатній температурі в присутності каталітичних добавок йоду, а також при кип'ятінні в толуолі. Встановлено, що у всіх випадках реакція приводить до утворення суміші *транс*- (II а–м) та *цис*- (III а–м) діастереомерів 3-піразолілтетрагідроізохінолінових кислот. З'ясовано, що стереохімічний результат процесу контролюється умовами його перебігу (полярність розчинника, температура, наявність каталізатора) і меншою мірою характером замісників в імінах I а–м. Співвідношення ізомерних продуктів II а–м та III а–м у реакційній суміші визначалось методом ЯМР ¹H спектроскопії і базувалось на величинах КССВ між протонами Н³ і Н⁴ тетрагідроізохінолінового циклу. Згідно з літературними даними



I—III: R=Me, Ar=4-ClC₆H₄ (a), 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в); R=CH₂Ph, Ar=Ph (г), 4-ClC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е); R=(CH₂)₂NMe₂, Ar=Ph (е), 4-ClC₆H₄ (ж), 4-MeC₆H₄ (з), 4-MeOC₆H₄ (и); R=Ph, Ar=Ph (к), 4-ClC₆H₄ (л); 4-MeOC₆H₄ (м).

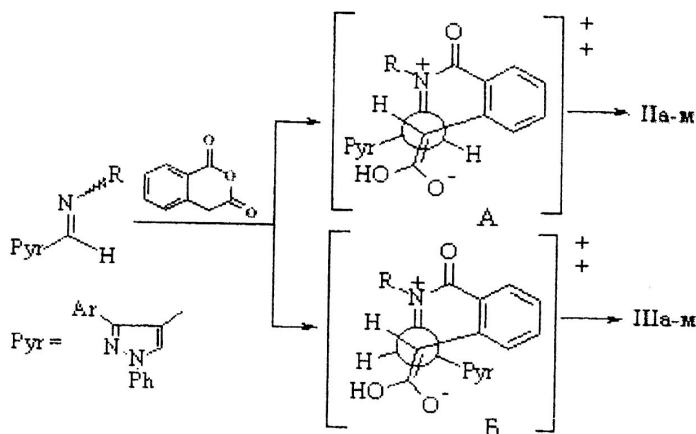
© М.К.Братенко, Н.В.Панасенко, М.В.Вовк, 2012



Органическая химия

Таблиця 1
Співвідношення ізомерів II а-м : III а-м (%)

Сполука	Умови перебігу реакції		
	Хлороформ. 61 °С, 2 год	Хлороформ - I ₂ (10 % мол.), 20 °С, 6 год	Толуол. 110 °С, 2 год
II, III а	68:32	56:44	46:54
б	65:35	59:41	33:67
в	60:40	62:38	51:49
г	70:30	60:40	47:53
д	62:38	58:42	53:47
е	67:33	55:45	51:49
є	65:35	56:44	45:55
ж	68:32	57:43	44:56
з	70:30	62:38	40:60
і	62:38	64:36	45:55
к	60:40	62:38	29:71
л	64:36	54:46	32:68
м	61:39	50:50	56:44



[18] для *транс*-ізомерів її значення становить 0–2.0 Гц, а для *цис*-ізомерів — 4.0–6.0 Гц.

Отримані експериментальні результати наведені у табл. 1 і засвідчують, що при проведенні реакції у киплячому хлороформі або при кімнатній температурі у хлороформі в присутності йоду, на відміну від арилальдімінів [16, 19], переважають *транс*-ізомери II а-м. Натомість, у киплячому толуолі *цис*- та *транс*-ізомери утворюються в приблизно однакових кількостях і тіль-

ки у разі піразоліальдімінів (I б,є,л) домінуючими є *цис*-ізомери (III б,к,л). Із ізомерних сумішей із вмістом одного з ізомерів 60–70 % (проведення експерименту в киплячому хлороформі або толуолі) вдається виділити індивідуальні сполуки II а-м та III б,к,л з виходами 30–42 % за допомогою кристалізації. Спроби отримати в чистому вигляді ізомери III а,в-і,м методом розділення на колонці не привели до успіху.

Стереохімічна картина досліджуваної реакції вписується в кінетично контрольовану схему діастереоселективності, яка передбачає участь у процесі ацилювання гомофталеєвим ангідридом *Z*- та *E*-конфігурацій імінів I [16]. При цьому, на відміну від арилальдімінів, у яких більш стабільним є *E*-ізомер, наявність у положенні 3 піразольного циклу імінів I об'ємного ароматичного замісника значно знижує стабільність *E*-ізомера, внаслідок чого домінуючим стає перехідний стан А, хоча достатньо вагомим є вклад перехідного стану Б, за рахунок участі *E*-ізомера (схема).

Структура ізомерних 1-оксотетрагідроізохінолін-4-карбонових кислот II а-м та III б,к,л (табл.

2, 3) узгоджується з результатами їх фізико-хімічних вимірів. Зокрема, в ІЧ-спектрах наявні смуги поглинання груп С=О ізохінолінового циклу при 1715–1735 см⁻¹ та карбоксильних груп у діапазоні 2540–2860 см⁻¹, що вказує на їх димерний характер у твердому стані. В спектрах ЯМР ¹H *транс*-ізомерів II а-м найбільш характерними є синглети протонів Н⁴ та Н³ ізохінолінового ядра при 3.56–4.25 та 5.50–5.89 м.ч., а *цис*-ізомерів III б,к,л — дублети цих протонів при 4.62–4.94 та 5.27–5.93 м.ч. із КССВ 4.8–5.2 Гц. Утворення ізохінолінового ядра також наглядно підтверджується спек-

трами ЯМР ¹³C із типовими сигналами атомів вуглецю в діапазонах 161–162 (С¹), 53–57 (С³) та 48–50 м.ч. (С⁴).

ІЧ-спектри сполук у КВг записані на приладі UR-20 в таблетках КВг. Спектри ЯМР ¹H та ¹³C в ДМСО-*D*₆ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт — ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SC-XAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

Таб
3-(3-А
та *цис*

Спо-
лука

II а

б

в

г

д

е

є

ж

з

і

к

л

м

III б

к

л

Таб
Спек

Спо-
лука

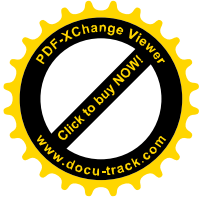
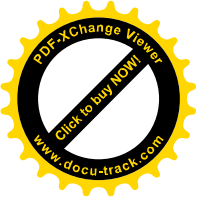
II а

б

в

г

д



Т а б л и ц я 2

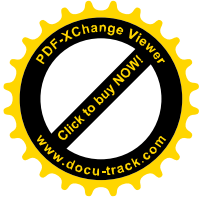
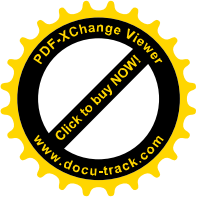
3-(3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-2-Р-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-ізохінолінкарбонові кислоти: *транс*- (II а-м) та *цис*-ізомери (III б,к,л)

Сполука	Вихід. %	$T_{\text{тонш.}}^{\circ}\text{C}$	Формула	Знайдено / розраховано. %			[M+1] ⁺
				C	H	N	
II а	42	273—275	$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$	68.51 / 68.20	4.27 / 4.40	9.00 / 9.18	458
б	38	285—287	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	73.84 / 74.13	5.39 / 5.30	9.74 / 9.60	438
в	39	264—266	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$	71.24 / 71.51	4.95 / 5.11	9.42 / 9.27	454
г	32	198—200	$\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	77.22 / 76.94	4.88 / 5.04	8.55 / 8.41	500
д	37	244—247	$\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$	71.64 / 71.97	4.43 / 4.53	7.95 / 7.87	532
е	30	274—277	$\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	77.42 / 77.17	5.18 / 5.30	8.93 / 8.18	514
є	35	249—252	$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$	72.16 / 72.48	6.02 / 5.87	11.42 / 11.66	481
ж	35	269—272	$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$	67.90 / 67.63	5.16 / 5.28	11.05 / 10.88	516
з	41	257—260	$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	72.59 / 72.85	6.25 / 6.11	11.16 / 11.33	495
і	39	248—250	$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	70.33 / 70.57	6.11 / 5.92	11.22 / 10.97	511
к	36	232—235	$\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	76.39 / 76.69	4.85 / 4.77	8.79 / 8.65	486
л	40	237—240	$\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$	71.79 / 71.61	4.20 / 4.26	7.91 / 8.08	520
м	30	221—223	$\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	74.79 / 74.55	5.07 / 4.89	8.36 / 8.15	516
III б	36	262—265	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	74.41 / 74.13	5.22 / 5.30	9.79 / 9.66	438
к	39	224—225	$\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	76.40 / 76.69	4.81 / 4.77	8.40 / 8.65	486
л	41	218—220	$\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$	71.68 / 71.61	4.40 / 4.26	8.35 / 8.08	520

Т а б л и ц я 3

Спектри ЯМР сполук II а-м та III б,к,л

Сполука	Спектри ЯМР ¹ H. δ , м.ч., J, Гц	Спектри ЯМР ¹³ C. δ , м.ч.
II а	3.11 с (3H, CH ₃ N), 3.95 с (1H, H ⁴), 5.61 с (1H, H ³), 7.19–7.94 м (13H _{Ar} +H ⁴ _{Pyr}), 13.06 ш.с (1H, COOH)	31.01 (NCH ₃), 48.64 (C ⁴), 55.57 (C ³), 118.34, 119.33, 120.26, 126.74, 127.81, 128.50, 128.75, 129.42, 129.47, 129.55, 130.68, 131.31, 131.68, 133.12, 133.47, 138.83, 148.56 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.36 (C ¹), 171.64 (COOH)
б	2.41 с (3H, CH ₃), 3.09 с (3H, NCH ₃), 3.96 с (1H, H ⁴), 5.59 с (1H, H ³), 7.17–7.70 м (13H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 7.95 д (1H _{Ar} , J=8.0), 13.14 ш.с (1H, COOH)	20.81 (CH ₃), 34.00 (NCH ₃), 48.60 (C ⁴), 55.65 (C ³), 118.22, 119.97, 126.33, 127.00, 127.16, 127.65, 127.81, 128.52, 129.31, 129.40, 129.57, 129.59, 131.68, 133.56, 137.75, 138.94, 149.76 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.36 (C ¹), 171.54 (COOH)
в	3.08 с (3H, CH ₃ N), 3.85 с (3H, CH ₃ O), 3.97 с (1H, H ⁴), 5.56 с (1H, H ⁵), 7.42–7.95 м (13H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.07 ш.с (1H, COOH)	34.03 (NCH ₃), 48.58 (C ⁴), 55.17 (CH ₃ O), 55.69 (C ³), 114.17, 118.17, 119.79, 124.81, 126.28, 127.03, 127.62, 127.83, 128.53, 129.12, 129.42, 129.54, 131.71, 133.64, 138.98, 149.66, 159.3 с (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.18 (C ¹), 171.43 (COOH)
г	4.01 с (1H, H ⁴), 4.22 д, 5.14 д (2H, CH ₂ Ph, J=15.0), 5.53 с (1H, H ⁵), 7.21–8.02 м (19H _{аром} +H ⁵ _{Pyr}), 12.97 ш.с (1H, COOH)	49.07 (CH ₂), 49.19 (C ⁴), 53.97 (C ³), 118.32, 120.40, 126.46, 126.66, 126.95, 127.25, 127.84, 120.90, 128.05, 128.31, 128.63, 128.75, 129.43, 129.53, 130.11, 131.90, 132.30, 133.69, 137.25, 138.91, 149.85 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.71 (C ¹), 171.66 (COOH)
д	4.02 с (1H, H ⁴), 4.23 д (2H, CH ₂ Ph, J=15.0), 5.19 д (2H, CH ₂ Ph, J=15.0), 5.54 с (1H, H ³), 7.22–8.03 м (18H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.05 ш.с (1H, COOH)	49.14 (CH ₂), 49.23 (C ⁴), 53.76 (C ³), 118.40, 120.42, 126.51, 126.70, 126.93, 127.20, 127.85, 120.93, 128.17, 128.64, 128.70, 128.87, 129.20, 129.64, 130.17, 131.97, 132.50, 133.17, 137.44, 138.80, 149.54 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.51 (C ¹), 171.66 (COOH)



Т а б л и ц я 2

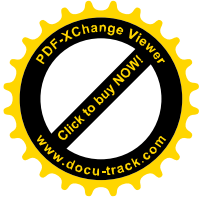
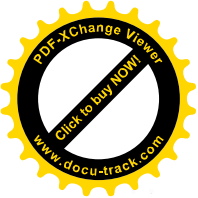
3-(3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-2-Р-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-ізохінолінкарбонові кислоти: *транс*- (II а-м) та *цис*-ізомери (III б,к,л)

Сполука	Вихід. %	$T_{\text{тонш.}}^{\circ}\text{C}$	Формула	Знайдено / розраховано. %			[M+1] ⁺
				C	H	N	
II а	42	273—275	$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$	68.51 / 68.20	4.27 / 4.40	9.00 / 9.18	458
б	38	285—287	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	73.84 / 74.13	5.39 / 5.30	9.74 / 9.60	438
в	39	264—266	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$	71.24 / 71.51	4.95 / 5.11	9.42 / 9.27	454
г	32	198—200	$\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	77.22 / 76.94	4.88 / 5.04	8.55 / 8.41	500
д	37	244—247	$\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$	71.64 / 71.97	4.43 / 4.53	7.95 / 7.87	532
е	30	274—277	$\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	77.42 / 77.17	5.18 / 5.30	8.93 / 8.18	514
є	35	249—252	$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$	72.16 / 72.48	6.02 / 5.87	11.42 / 11.66	481
ж	35	269—272	$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3$	67.90 / 67.63	5.16 / 5.28	11.05 / 10.88	516
з	41	257—260	$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	72.59 / 72.85	6.25 / 6.11	11.16 / 11.33	495
і	39	248—250	$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	70.33 / 70.57	6.11 / 5.92	11.22 / 10.97	511
к	36	232—235	$\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	76.39 / 76.69	4.85 / 4.77	8.79 / 8.65	486
л	40	237—240	$\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$	71.79 / 71.61	4.20 / 4.26	7.91 / 8.08	520
м	30	221—223	$\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	74.79 / 74.55	5.07 / 4.89	8.36 / 8.15	516
III б	36	262—265	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	74.41 / 74.13	5.22 / 5.30	9.79 / 9.66	438
к	39	224—225	$\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	76.40 / 76.69	4.81 / 4.77	8.40 / 8.65	486
л	41	218—220	$\text{C}_{31}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$	71.68 / 71.61	4.40 / 4.26	8.35 / 8.08	520

Т а б л и ц я 3

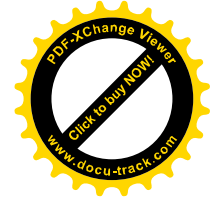
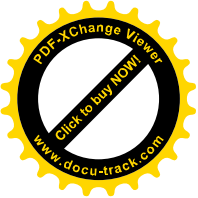
Спектри ЯМР сполук II а-м та III б,к,л

Сполука	Спектри ЯМР ¹ H. δ , м.ч., J, Гц	Спектри ЯМР ¹³ C. δ , м.ч.
II а	3.11 с (3H, CH ₃ N), 3.95 с (1H, H ⁴), 5.61 с (1H, H ³), 7.19–7.94 м (13H _{Ar} +H ⁴ _{Pyr}), 13.06 ш.с (1H, COOH)	31.01 (NCH ₃), 48.64 (C ⁴), 55.57 (C ³), 118.34, 119.33, 120.26, 126.74, 127.81, 128.50, 128.75, 129.42, 129.47, 129.55, 130.68, 131.31, 131.68, 133.12, 133.47, 138.83, 148.56 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.36 (C ¹), 171.64 (COOH)
б	2.41 с (3H, CH ₃), 3.09 с (3H, NCH ₃), 3.96 с (1H, H ⁴), 5.59 с (1H, H ³), 7.17–7.70 м (13H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 7.95 д (1H _{Ar} , J=8.0), 13.14 ш.с (1H, COOH)	20.81 (CH ₃), 34.00 (NCH ₃), 48.60 (C ⁴), 55.65 (C ³), 118.22, 119.97, 126.33, 127.00, 127.16, 127.65, 127.81, 128.52, 129.31, 129.40, 129.57, 129.59, 131.68, 133.56, 137.75, 138.94, 149.76 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.36 (C ¹), 171.54 (COOH)
в	3.08 с (3H, CH ₃ N), 3.85 с (3H, CH ₃ O), 3.97 с (1H, H ⁴), 5.56 с (1H, H ⁵), 7.42–7.95 м (13H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.07 ш.с (1H, COOH)	34.03 (NCH ₃), 48.58 (C ⁴), 55.17 (CH ₃ O), 55.69 (C ³), 114.17, 118.17, 119.79, 124.81, 126.28, 127.03, 127.62, 127.83, 128.53, 129.12, 129.42, 129.54, 131.71, 133.64, 138.98, 149.66, 159.3 с (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.18 (C ¹), 171.43 (COOH)
г	4.01 с (1H, H ⁴), 4.22 д, 5.14 д (2H, CH ₂ Ph, J=15.0), 5.53 с (1H, H ⁵), 7.21–8.02 м (19H _{аром} +H ⁵ _{Pyr}), 12.97 ш.с (1H, COOH)	49.07 (CH ₂), 49.19 (C ⁴), 53.97 (C ³), 118.32, 120.40, 126.46, 126.66, 126.95, 127.25, 127.84, 120.90, 128.05, 128.31, 128.63, 128.75, 129.43, 129.53, 130.11, 131.90, 132.30, 133.69, 137.25, 138.91, 149.85 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.71 (C ¹), 171.66 (COOH)
д	4.02 с (1H, H ⁴), 4.23 д (2H, CH ₂ Ph, J=15.0), 5.19 д (2H, CH ₂ Ph, J=15.0), 5.54 с (1H, H ³), 7.22–8.03 м (18H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.05 ш.с (1H, COOH)	49.14 (CH ₂), 49.23 (C ⁴), 53.76 (C ³), 118.40, 120.42, 126.51, 126.70, 126.93, 127.20, 127.85, 120.93, 128.17, 128.64, 128.70, 128.87, 129.20, 129.64, 130.17, 131.97, 132.50, 133.17, 137.44, 138.80, 149.54 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.51 (C ¹), 171.66 (COOH)



Органическая химия

Сполу-ка	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.ч., J, Гц	Продовження табл.3		со-1	
		Спектры ЯМР ¹³ C, δ, м.ч.			
II e	2.39 с (3H, CH ₃), 4.02 с (1H, H ³), 4.20 д, 5.18 д (2H, CH ₂ , J=14.8), 5.50 с (1H, H ₃), 7.22-7.68 м (17H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 8.04 д (1H _{Ar} , J=7.6), 12.96 ш.с (1H, COOH)	20.80 (CH ₃), 49.07 (CH ₂), 49.21 (C ⁴), 54.05 (C ³), 118.26, 120.31, 126.35, 126.93, 127.23, 127.70, 127.88, 128.04, 128.76, 129.03, 129.20, 129.39, 129.45, 129.53, 131.87, 133.69, 137.27, 137.67, 138.93, 149.81 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.73 (C ¹), 171.69 (COOH)	40.34 (CH ₂ N), 42.70 [(CH ₃) ₂ N], 50.95 (C ⁴), 54.02 (C ³), 54.38 (CH ₂ N), 118.18, 121.27, 126.31, 126.33, 126.54, 126.60, 127.40, 127.66, 128.27, 128.73, 129.41, 129.72, 131.63, 132.76, 136.93, 138.98, 149.53 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 163.23 (C ¹), 171.38 (COOH)	40.54 (CH ₂ N), 42.71 [(CH ₃) ₂ N], 50.96 (C ⁴), 53.91 (C ³), 54.39 (CH ₂ N), 118.23, 121.50, 126.41, 126.53, 126.62, 127.09, 127.44, 128.76, 129.38, 129.54, 129.69, 131.61, 132.99, 136.85, 138.90, 138.95, 148.24 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 163.21 (C ¹), 171.42 (COOH)	4-пиромоксон
ε	2.67 с [6H, (CH ₃) ₂ N], 3.19-3.26 м (3H, CH ₂ +CH), 3.56 с (1H, H ⁴), 4.53-4.59 м (1H, CH), 5.60 с (1H, H ³), 7.10-7.87 м (14H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.24 ш.с (1H, COOH)	20.83 (CH ₃), 40.53 (CH ₂ N), 42.79 [(CH ₃) ₂ N], 50.90 (C ⁴), 54.03 (C ³), 54.44 (CH ₂ N), 118.12, 121.12, 126.21, 126.50, 126.58, 127.35, 127.57, 127.84, 129.32, 129.39, 129.70, 129.91, 131.62, 136.90, 137.61, 139.00, 149.56 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 163.25 (C ¹), 171.32 (COOH)	40.64 (CH ₂ N), 42.64 [(CH ₃) ₂ N], 50.86 (C ⁴), 54.17 (C ³), 54.42 (CH ₂ N), 55.74 (CH ₃ O), 118.23, 121.39, 126.45, 126.64, 126.87, 127.23, 127.62, 127.91, 129.44, 129.45, 129.80, 129.96, 131.73, 136.95, 137.62, 139.17, 150.65 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.75 (C ¹), 171.44 (COOH)	40.64 (CH ₂ N), 42.64 [(CH ₃) ₂ N], 50.86 (C ⁴), 54.17 (C ³), 54.42 (CH ₂ N), 55.74 (CH ₃ O), 118.23, 121.39, 126.45, 126.64, 126.87, 127.23, 127.62, 127.91, 129.44, 129.45, 129.80, 129.96, 131.73, 136.95, 137.62, 139.17, 150.65 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.75 (C ¹), 171.44 (COOH)	tetrahydro
ж	2.69 с [6H, (CH ₃) ₂ N], 3.18-3.27 м (3H, CH ₂ +CH), 3.56 с (1H, H ⁴), 4.52-4.58 м (1H, CH), 5.60 с (1H, H ³), 7.10-7.89 м (13H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.09 ш.с (1H, COOH)	49.47 (C ⁴), 57.25 (C ³), 118.56, 119.52, 125.94, 126.43, 126.75, 127.13, 127.90, 128.13, 128.25, 128.33, 128.64, 128.91, 129.15, 129.64, 132.87, 132.95, 134.16, 138.70, 140.84, 152.11 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.93 (C ¹), 170.62 (COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	49.59 (C ⁴), 55.13 (CH ₃ O), 57.70 (C ³), 114.14, 118.25, 119.97, 124.49, 126.35, 126.75, 126.81, 127.67, 128.04, 128.35, 128.82, 128.90, 128.99, 129.40, 129.85, 132.22, 133.90, 138.95, 142.09, 149.26, 159.27 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.97 (C ¹), 171.83 (COOH)	1. C 2. E 3. E
з	2.40 с (3H, CH ₃), 2.69 с [6H, (CH ₂) ₂ N], 3.17-3.25 м (1H, CH), 3.59 с (1H, H ⁴), 5.61 с (1H, H ³), 7.08-7.87 м (14H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.18 ш.с (1H, COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	49.59 (C ⁴), 55.13 (CH ₃ O), 57.70 (C ³), 114.14, 118.25, 119.97, 124.49, 126.35, 126.75, 126.81, 127.67, 128.04, 128.35, 128.82, 128.90, 128.99, 129.40, 129.85, 132.22, 133.90, 138.95, 142.09, 149.26, 159.27 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.97 (C ¹), 171.83 (COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	Буков Інстит
i	2.69 с [6H, (CH ₃) ₂ N], 3.16-3.24 м (3H, CH ₂ +CH), 3.58 с (1H, H ⁴), 3.84 с (3H, CH ₃ O), 4.53-4.56 м (1H, CH), 5.61 с (1H, H ³), 7.09-7.90 м (14H _{Ar} +H _{Pyr}), 13.23 ш.с (1H, COOH)	49.47 (C ⁴), 57.25 (C ³), 118.56, 119.52, 125.94, 126.43, 126.75, 127.13, 127.90, 128.13, 128.25, 128.33, 128.64, 128.91, 129.15, 129.64, 132.87, 132.95, 134.16, 138.70, 140.84, 152.11 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.93 (C ¹), 170.62 (COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	49.59 (C ⁴), 55.13 (CH ₃ O), 57.70 (C ³), 114.14, 118.25, 119.97, 124.49, 126.35, 126.75, 126.81, 127.67, 128.04, 128.35, 128.82, 128.90, 128.99, 129.40, 129.85, 132.22, 133.90, 138.95, 142.09, 149.26, 159.27 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.97 (C ¹), 171.83 (COOH)	UDK
к	4.23 с (1H, H ⁴), 5.87 с (1H, H ³), 7.17-7.94 м (19H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.27 ш.с (1H, COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	49.59 (C ⁴), 55.13 (CH ₃ O), 57.70 (C ³), 114.14, 118.25, 119.97, 124.49, 126.35, 126.75, 126.81, 127.67, 128.04, 128.35, 128.82, 128.90, 128.99, 129.40, 129.85, 132.22, 133.90, 138.95, 142.09, 149.26, 159.27 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.97 (C ¹), 171.83 (COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	Л.Я.І КАТА
л	4.25 с (1H, H ⁴), 5.80 с (1H, H ³), 7.21-7.89 м (19H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.13 ш.с (1H, COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	49.59 (C ⁴), 55.13 (CH ₃ O), 57.70 (C ³), 114.14, 118.25, 119.97, 124.49, 126.35, 126.75, 126.81, 127.67, 128.04, 128.35, 128.82, 128.90, 128.99, 129.40, 129.85, 132.22, 133.90, 138.95, 142.09, 149.26, 159.27 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.97 (C ¹), 171.83 (COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	Р та в кс
м	3.82 с (3H, CH ₃ O), 4.19 с (1H, H ⁴), 5.89 с (1H, H ³), 7.01-8.08 м (18H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.31 ш.с (1H, COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	49.59 (C ⁴), 55.13 (CH ₃ O), 57.70 (C ³), 114.14, 118.25, 119.97, 124.49, 126.35, 126.75, 126.81, 127.67, 128.04, 128.35, 128.82, 128.90, 128.99, 129.40, 129.85, 132.22, 133.90, 138.95, 142.09, 149.26, 159.27 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.97 (C ¹), 171.83 (COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	© Л.Я
III б	2.31 с (3H, CH ₃), 2.80 с (3H, CH ₃ N), 4.62 д (1H, H ⁴ , J=5.2), 5.27 д (1H, H ³ , J=5.2), 7.19-7.75 м (13H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 7.98 (1H _{Ar} , J=8.0), 13.07 ш.с (1H, COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	49.59 (C ⁴), 55.13 (CH ₃ O), 57.70 (C ³), 114.14, 118.25, 119.97, 124.49, 126.35, 126.75, 126.81, 127.67, 128.04, 128.35, 128.82, 128.90, 128.99, 129.40, 129.85, 132.22, 133.90, 138.95, 142.09, 149.26, 159.27 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.97 (C ¹), 171.83 (COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	
к	4.89 д (1H, H ⁴ , J=4.8), 5.93 д (1H, H ³ , J=4.8), 7.14-8.09 м (19H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 13.07 ш.с (1H, COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	49.59 (C ⁴), 55.13 (CH ₃ O), 57.70 (C ³), 114.14, 118.25, 119.97, 124.49, 126.35, 126.75, 126.81, 127.67, 128.04, 128.35, 128.82, 128.90, 128.99, 129.40, 129.85, 132.22, 133.90, 138.95, 142.09, 149.26, 159.27 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.97 (C ¹), 171.83 (COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	
л	4.94 д (1H, H ⁴ , J=4.8), 5.55 д (1H, H ³ , J=4.8), 7.12-8.09 м (18H _{Ar} +H ⁵ _{Pyr}), 12.99 ш.с (1H, COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	49.59 (C ⁴), 55.13 (CH ₃ O), 57.70 (C ³), 114.14, 118.25, 119.97, 124.49, 126.35, 126.75, 126.81, 127.67, 128.04, 128.35, 128.82, 128.90, 128.99, 129.40, 129.85, 132.22, 133.90, 138.95, 142.09, 149.26, 159.27 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 161.97 (C ¹), 171.83 (COOH)	48.98 (C ⁴), 56.73 (C ³), 118.10, 118.43, 126.50, 126.77, 127.75, 127.89, 128.01, 128.30, 128.43, 128.65, 128.99, 129.26, 129.60, 130.14, 131.45, 132.54, 132.80, 134.79, 138.90, 141.54, 150.73 (C _{Ar} +C _{Pyr}), 162.47 (C ¹), 170.36 (COOH)	



3-(3-Арил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-2-*R*-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-ізохінолінкарбонові кислоти [транс- (II а-м)] та [цис- (II б,к,л)] (табл. 2, 3). До суспензії 0.1 ммоль іміну I а-м в 10 мл хлороформу (у випадку сполук III а-м) або 10 мл толуолу (у випадку сполук III б,к,л) додавали 0.16 г (0.1 ммоль) гомофталевого ангідриду і кип'ятили впродовж 2 год. Розчинник випарювали, залишок кристалізували. У разі сполук II а-м розчинник випарювали, твердий залишок кристалізували із толуолу. У випадку сполук III б,к,л реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували і кристалізували із толуолу.

РЕЗЮМЕ. Циклизацией N-замещенных иминов 4-пиразолкарбальдегидов с гомофталевым ангидридом синтезированы транс- и цис-3-(4-пиразолил)-1-оксотетрагидроизохинолин-4-карбоновые кислоты.

SUMMARY. *Trans*- and *cis*-3-(4-pyrazolyl)-1-oxotetrahydroisoquinoline-4-carboxylic acids were synthesized by cyclization of 4-pyrazolecarbaldehydes N-substituted imines with homophthalic anhydride.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gray N.M., Dappen M.S., Cheng B.K. et al. // J. Med. Chem. -1997. -34. № 4. -P. 1283—1292.
2. Bonnaud B., Carlessi A., Bigg D.C.H. // Ibid. -1993. -30. № 1-2. -P. 257—265.
3. Barreca M.L., Gitto R., Quattorone S. et al. // J.

- Chem. Inf. Comput. Sci. -2003. -43. -P. 651—655.
4. Cushman M., Chen J.K. // J. Org. Chem. -1987. -52. № 8. -P. 1517—1521.
5. Cushman M., Mohan P. // J. Med. Chem. -1985. -28. № 8. -P. 1031—1036.
6. Cushman M., Chen L. // J. Org. Chem. -1978. -33. № 2. -P. 286—288.
7. Stoyanova M.P., Angelova S.E., Kosev K.S. et al. // Tetrahedron Lett. -2006. -47. № 13. -P. 2119—2123.
8. Gonzalez-Lopez M., Shan J.T. // Chem. Rev. -2009. -109. № 1. -P. 164—189.
9. Haimova M.A., Mollov N.M., Ivanova S.C. et al. // Tetrahedron. -1977. -33. № 2. -P. 331—337.
10. Govindechari T.R., Cinnasamy P., Rajesvari S. et al. // Heterocycles. -1984. -22. № 3. -P. 585—655.
11. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Raj S.K., Prasad A.R. // Tetrahedron. -2003. -59. № 10. -P. 1805—1809.
12. Yu N., Poulain R., Gesquierre J.-C. // Synlett. -2000. -№ 3. -P. 355—356.
13. Humphries P.S., Beulov J.W., Bonin P.D. et al. // Biolog. Med. Chem. Lett. -2008. -19. № 9. -P. 2400—2403.
14. Kondinska M.I., Kozekov I.D., Palomareva M.P. // Molecules. -2006. -11. № 6. -P. 403—414.
15. Karimi A.R., Roshzadeh R. // Synthesis. -2010. -№ 3. -P. 437—442.
16. Cushman M., Modaj E.I. // J. Org. Chem. -1987. -52. № 5. -P. 907—915.
17. Cushman M., Gentry J., Dekov F.V. // Ibid. -1977. -42. № 7. -P. 1111—1116.
18. Yu N., Boutel L., Deprez B., Gesquire J.-C. // Tetrahedron Lett. -1998. -39. № 8. -P. 829—832.
19. Yadav J.S., Reddy S.B.V., Reddy A.R., Narsaih A.V. // Synthesis. -2007. -№ 20. -P. 3191—3194.

Буковинський державний медичний університет. Чернівці
Інститут органічної хімії НАН України. Київ

Надійшла 01.09.2011

УДК 547.551 : 541.128.1 : 542.951.1

Л.Я.Штейнберг, В.М.Диброва, С.М.Шейн

КАТАЛИЗ ФОСФОРИСТОЙ КИСЛОТОЙ В СИНТЕЗЕ БЕНЗАНИЛИДА

Исучено влияние концентрации катализатора — фосфористой кислоты — в реакции бензойной кислоты с анилином. Показано, что катализ эффективен в узком интервале концентраций фосфористой кислоты (от 2 до 5 % мол. от бензойной кислоты) при проведении реакции в орто-ксилоле при 145 °С. При дальнейшем увеличении концентрации катализатора возможно его связывание в соль с анилином, сопровождающееся снижением реакционной способности последнего по отношению к бензойной кислоте.

Ранее [1] показано, что фосфористая кислота в количестве 2 % мол. по отношению к бензойной кислоте катализирует образование с высоким выходом бензанилида реакцией бензойной

© Л.Я.Штейнберг, В.М.Диброва, С.М.Шейн. 2012