

Л. М. Потиха,* Р. М. Гуцул^а, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ АЦИЛИРОВАНИЯ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНОИЗОКАРБОСТИРИЛА

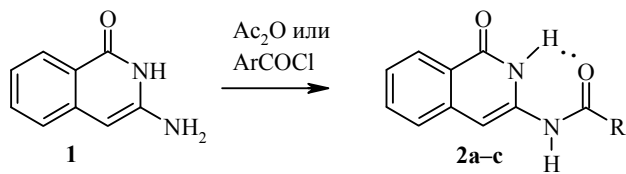
Ацилирование производных 3-амино-1(2H)-изохинолинона может протекать по трём направлениям – атому кислорода карбонильной группы, атому азота 3-аминогруппы и атому углерода в положении 4 изохинолинового фрагмента. Определены факторы, влияющие на результат реакций, и найдены условия синтеза трёх типов продуктов – 3-(R-амино)-4-(ацил)-1(2H)-изохинолинонов, N-(1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)-R-амидов и сложных эфиров 3-(R-амино)-1-изохинолинола.

Ключевые слова: 3-аминоизокарбостирин, 3-амино-1-изохинолинол, енамин, изохинолин, ацилирование.

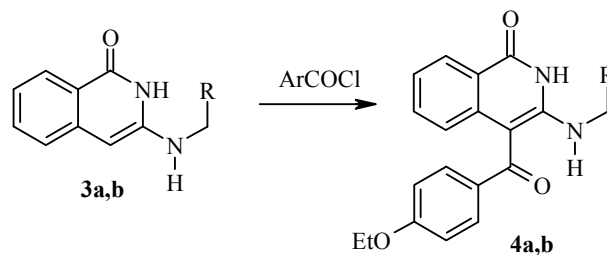
Систематическое изучение свойств производных 3-амино-1(2H)-изохинолинона (3-аминоизокарбостирин) было начато ещё в середине прошлого века, а в последние годы получило новый стимул в связи с обнаружением среди них веществ с высоким уровнем биологической активности [1]. Простейшие 3-аминоизокарбостирин изучены меньше, чем конденсированные производные. А данные об их химических свойствах ограничены несколькими примерами реакций ацилирования [2–5], конденсации [6–8] и присоединения олефинов по Михаэлю [8].

3-Аминоизокарбостирин, в которых все четыре нуклеофильных центра в молекуле (атомы кислорода, N(2), N-3 и C(4)) доступны для атаки электрофильных реагентов, составляют особую группу соединений, что обусловлено возможностью образования разных по строению продуктов реакций. В данной работе представлены результаты изучения реакций ацилирования 3-амино-1(2H)-изохинолинона (**1**) и его замещённых по 3-аминогруппе производных.

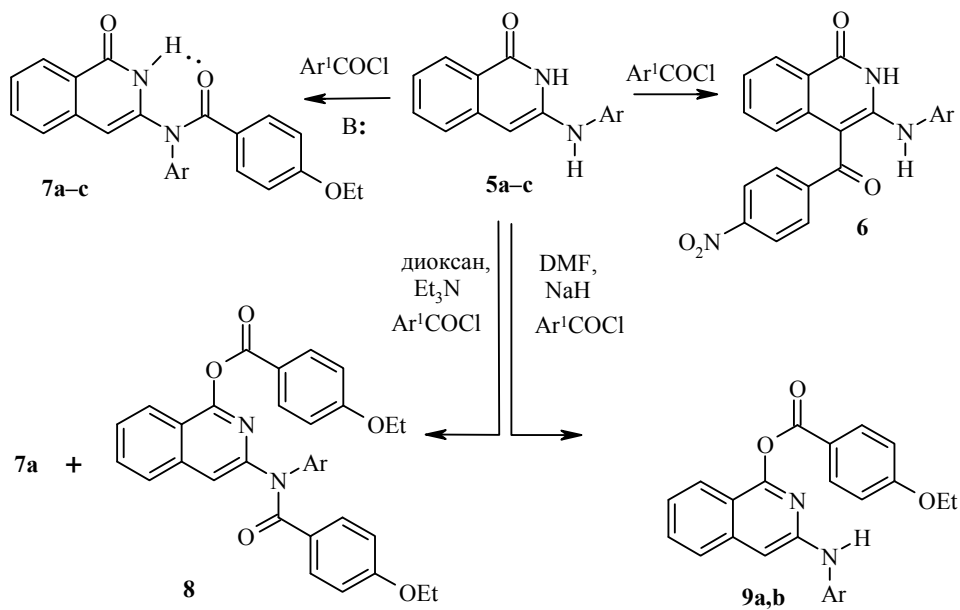
Нами установлено, что кипячение 3-аминоизокарбостирин **1** в диоксане с укусным ангидридом или хлорангидридами бензойных кислот приводит к образованию N-(1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)ацетамида (**2a**) и N-(1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)бензамидов **2b,c** с высокими выходами (71–89%). 3-(Алкиламино)-1(2H)-изохинолиноны **3a,b** в этих же условиях превращаются в C-ацилпроизводные – 4-(4-этоксибензил)-3-[(R-метил)амино]-1(2H)-изохинолиноны **4a,b**. На образование продуктов замещения по енаминному фрагменту молекулы соединений **1** и **3a,b**, а не по лактамному, указывает сохранение сигнала протона N(2)H в спектрах ЯМР ¹H при $\delta > 11.0$ м. д. (табл. 1). А критерием отнесения структуры продуктов **2a–c** и **4a,b** к N-ацил- или C-ацилпроизводным



a R = Me, **b** R = 4-EtOC₆H₄, **c** R = 4-O₂NC₆H₄



a R = , **b** R =



5, 7, 9 a Ar = 4-MeOC₆H₄, **b** Ar = 4-O₂NC₆H₄; **5, 7 c** Ar = 4-FC₆H₄;
6, 8 Ar = 4-MeOC₆H₄; Ar'¹ = 4-EtOC₆H₄; 4-O₂NC₆H₄

Данные ЯМР ¹H спектров ацилпроизводных 3-амино-1(2H)-изохинолинона

| Со-единение | Химические сдвиги (ДМСO-d ₆)*, δ, м. д. (J, Гц) | | | | |
|-------------|---|---------------|--|-------------|---|
| | N(2)H (1H) | 3-NH (1H) | ArH | H-4 (1H, c) | Другие сигналы |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 2a | 11.33 (с) | 10.45 (с) | 8.08 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.63 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.55 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.32 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7) | 6.35 | 2.09 (3H, с, CH ₃) |
| 2b | 11.19 (уш. с) | 10.34 (уш. с) | 8.11 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.95 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2', 6'); 7.63 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.58 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.35 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 7.08 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3', 5') | 6.89 | 4.13 (2H, к, ³ J = 7.0, OCH ₂); 1.36 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃) |
| 2c | 11.20 (уш. с) | 10.71 (уш. с) | 8.43 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3', 5'); 8.20 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2', 6'); 8.14 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.65 (2H, м, H-5, 6); 7.42 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7) | 6.93 | – |
| 4a | 11.38 (уш. с) | 9.65 (уш. м) | 7.99 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.60 (1H, с, H-5'); 7.40 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2'', 6''); 7.19 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.06 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 6.88 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3'', 5''); 6.80 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 6.40 (1H, д, ³ J = 3.0, H-4'); 6.33 (1H, д, ³ J = 3.0, H-3') | – | 4.74 (2H, д, ³ J = 6.0, NCH ₂); 4.05 (2H, к, ³ J = 7.0, OCH ₂); 1.32 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃) |
| 4b | 11.28 (уш. с) | 9.78 (уш. м) | 7.99 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.41 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2'', 6''); 7.20 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.06 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 6.90 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3'', 5''); 6.83–6.77 (4H, м, H-5, 5', 7', 8') | – | 4.59 (2H, д, ³ J = 6.0, NCH ₂); 4.21 (4H, с, O-(CH ₂) ₂ -O); 4.07 (2H, к, ³ J = 7.0, OCH ₂ CH ₃); 1.34 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃) |
| 6 | 11.17 (уш. с) | 9.84 (с) | 8.14 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3'', 5''); 8.09 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.77 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2'', 6''); 7.40 (2H, м, H-5, 7); 7.24 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 6.99 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2', 6'); 6.84 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3', 5') | – | 3.73 (3H, с, OCH ₃) |

| | | | | | |
|------------|------------------|--------------|--|---------------|---|
| 7a | 11.87 (c) | – | 8.15 (1H, д, ³ J = 7.8, H-8); 7.58 (1H, т, ³ J = 7.8, H-6); 7.45 (3H, м, H-5, 2" 6"); 7.40 (1H, т, ³ J = 7.8, H-7); 7.21 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2, 6); 6.82 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3', 5'); 6.74 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3", 5") | 6.29 | 3.98 (2H, κ, ³ J = 7.0, OCH ₂); 3.74 (3H, с, OCH ₃); 1.34 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃) |
| 7b | 12.11 (c) | – | 8.23 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3', 5'); 8.17 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.68 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.58 (3H, м, H-5, 2', 6); 7.48 (3H, м, H-7, 2", 6"); 6.90 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3", 5") | 6.61 | 4.01 (2H, κ, ³ J = 7.0, OCH ₂); 1.28 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃) |
| 7c | 11.98 (c) | – | 8.13 (1H, д, ³ J = 7.8, H-8); 7.66 (1H, т, ³ J = 7.8, H-6); 7.55 (1H, д, ³ J = 7.8, H-5); 7.47 (3H, м, H-7, 2", 6"); 7.38 (2H, м, H-2, 6); 7.20 (2H, м, H-3', 5'); 6.85 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3", 5") | 6.53 | 3.99 (2H, κ, ³ J = 7.0, OCH ₂); 1.28 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃) |
| 8** | – | – | 8.15 (2H, д, ³ J = 9.0, H-2", 6"); 8.01 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.93 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.82 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.66 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 7.42 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2", 6"); 7.16 (4H, м, H-2', 6', 3", 5"); 6.91 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3", 5"); 6.79 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3', 5") | 7.78 | 4.19 (2H, κ, ³ J = 7.0, 4"-OCH ₂); 4.01 (2H, κ, ³ J = 7.0, 4"-OCH ₂); 3.74 (3H, с, OCH ₃); 1.39 (3H, т, ³ J = 7.0, 4"-OCH ₂ CH ₃); 1.28 (3H, т, ³ J = 7.0, 4"-OCH ₂ CH ₃) |
| 9a | – | 8.69 (c) | 8.16 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2", 6"); 7.69 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.61 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.50 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.34 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2', 6"); 7.17 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 7.07 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3", 5"); 6.83 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3', 5") | 6.93 | 4.17 (2H, κ, ³ J = 7.0, OCH ₂); 3.75 (3H, с, OCH ₃); 1.44 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃) |
| 9b | – | 10.16 (c) | 8.22 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3', 5'); 8.16 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2", 6"); 7.96 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.90 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.74 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.69 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2', 6"); 7.48 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 7.18 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3", 5") | 7.42 | 4.18 (2H, κ, ³ J = 7.0, OCH ₂); 1.40 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃) |
| 11a | 11.78 (yш. c) | – | 8.15 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.65 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.62 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.45 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7) | 6.15 (yш.) | 3.67 (3H, с, NCH ₃); 2.23 (3H, с, 3'-CH ₃); 2.12 (3H, с, 5'-CH ₃); 1.90 (3H, yш. с, COCH ₃) |
| 11b | 11.88 (yш. c) | – | 8.26 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.79 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.72 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.61 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 7.43 (1H, д, ³ J = 5.0, H-5); 7.38 (1H, д, ³ J = 5.0, H-4') | 6.91 | 2.23 (3H, с, CH ₃) |
| 12a | – | 9.95 (c) | 8.34 (1H, д, ³ J = 4.0, H-6); 8.21 (2H, д, ³ J = 9.0, H-2", 6"); 7.91 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.84 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.70 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.66 (1H, т, ³ J = 7.0, H-4'); 7.41 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 7.20 (3H, м, H-3', 3", 5"); 6.90 (1H, т, ³ J = 6.0, H-5) | 8.59 | 4.20 (2H, κ, ³ J = 7.0, OCH ₂); 1.41 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃) |

Окончание таблицы 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------|------------------|-----------------|--|------|---|
| 12b | – | 10.32 (с) | 9.11 (1H, с, H-2); 8.37 (1H, д, ³ J = 8.0, H-4); 8.34 (1H, д, ³ J = 5.0, H-6); 8.23 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2", 6"); 7.97 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.93 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.83 (1H, м, H-5'); 7.76 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.48 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 7.20 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3", 5") | 7.36 | 4.21 (2H, к, ³ J = 7.0, OCH ₂); 1.41 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CCH ₃) |
| 13a | 10.53 (с) | 9.18 (с) | 8.02 (1H, д, ³ J = 7.8, H-8); 7.50 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2", 6"); 7.30 (1H, т, ³ J = 7.8, H-7); 7.12 (1H, т, ³ J = 7.8, H-6); 6.94 (3H, м, H-5, 3", 5") | – | 4.08 (2H, к, ³ J = 7.0, OCH ₂); 3.58 (3H, с, NCH ₃); 1.95 (3H, с, 3'-CH ₃); 1.89 (3H, с, 5'-CH ₃); 1.35 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CCH ₃) |
| 13b | 10.62 (уш. с) | 9.88 (уш. с) | 8.03 (1H, д, ³ J = 7.8, H-8); 7.55–7.49 (4H, м, H-2", 3", 5", 6"); 7.30 (1H, т, ³ J = 7.8, H-7); 7.14 (1H, т, ³ J = 7.8, H-6); 6.87 (1H, м, H-5) | – | 3.62 (3H, с, NCH ₃); 2.00 (3H, с, 3'-CH ₃); 1.92 (3H, с, 5'-CH ₃) |
| 13с | 13.77 (с) | 10.61 (с) | 8.34 (1H, д, ³ J = 4.8, H-6); 8.13 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 7.75 (1H, т, ³ J = 7.7, H-4); 7.63 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2", 6"); 7.40 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 7.25 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 7.10 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5); 7.05 (2H, м, H-3', 5'); 6.92 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3", 5") | – | 4.06 (2H, к, ³ J = 7.0, OCH ₂); 1.31 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CCH ₃) |
| 14a | 13.61 (с) | – | 8.39 (1H, д, ³ J = 7.8, H-8); 8.14 (1H, д, ³ J = 5.0, H-5); 7.70 (1H, т, ³ J = 7.8, H-7); 7.65 (1H, д, ³ J = 5.0, H-4); 7.58 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2", 6"); 7.51 (1H, т, ³ J = 7.8, H-6); 7.31 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3", 5"); 6.95 (1H, д, ³ J = 7.8, H-5) | – | 4.21 (2H, к, ³ J = 7.0, OCH ₂); 1.49 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CCH ₃) |
| 14b | 13.78 (с) | – | 8.73 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3", 5"); 8.41 (1H, д, ³ J = 7.8, H-8); 8.12 (1H, д, ³ J = 5.0, H-5); 7.99 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2", 6"); 7.81 (1H, д, ³ J = 5.0, H-4'); 7.77 (1H, т, ³ J = 7.8, H-7); 7.60 (1H, т, ³ J = 7.8, H-6); 6.83 (1H, д, ³ J = 7.8, H-5) | – | – |
| 14с | 13.65 (с) | – | 8.77 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3", 5"); 8.48 (1H, т, ³ J = 7.7, H-4'); 8.42 (1H, д, ³ J = 8.0, H-3'); 8.39 (1H, д, ³ J = 7.0, H-6'); 8.29 (1H, д, ³ J = 8.0, H-8); 8.00 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2", 6"); 7.78 (1H, т, ³ J = 7.7, H-5'); 7.70 (1H, т, ³ J = 8.0, H-7); 7.59 (1H, т, ³ J = 8.0, H-6); 6.68 (1H, д, ³ J = 8.0, H-5) | – | – |

* Спектры ЯМР ¹H соединений **7a**, **9a**, **14a** зарегистрированы в смеси ДМСО-d₆-CCl₄, 1 : 1.** Приведены данные ЯМР ¹H спектров соединения **8** в смеси (**7a** + **8**, 1 : 1).

являлось наличие или отсутствие не обменивающегося с D₂O сигнала протона Н-4 в диапазоне 5.0–7.0 м. д. Дополнительным доказательством строения соединений **4a,b** может служить характерная особенность спектров ЯМР ¹Н 3-[(R-метил)амино]-1(2H)-изохинолинонов [9], как производных вторичных алкиламинов – это наличие спин-спинового взаимодействия между протонами группы 3-NH и метиленовой группы, которое проявляется в уширении сигнала 3-NH и расщеплении сигнала группы СН₂ в дублет с КССВ 6.0 Гц (табл. 1).

Ранее [10–12] при изучении реакций электрофильного замещения в ряду конденсированных производных 3-аминоизокарбостирила (аналогов 2-алкил-3-(алкиламино)-1(2H)-изохинолинона) было установлено, что строение продуктов реакции ацилирования зависит от её условий, а именно – от основности среды. Нами найдено, что в случае ацилирования соединений **3a,b** использование основного катализатора (нагревание в диоксане в присутствии Et₃N, выдерживание при комнатной температуре в ДМФА в присутствии NaN) приводит только к снижению выхода продуктов типа **4** (до 55 и 20% соответственно).

3-(Ариламино)-1(2H)-изохинолиноны **5**, как и алкиламинопроизводные **3a,b** при нагревании в диоксане с изоникотиноилхлоридом с высокими выходами (61–85%) также превращаются в продукты С-ацилирования – 3-анилино-4-ацил-1(2H)-изохинолиноны [5]. Оказалось, что при использовании менее активных хлорангидридов бензойных кислот, реакция протекает сложнее. Во всех случаях, независимо от природы заместителя в бензольном цикле 3-ариламиногруппы соединений **5a–c**, при нагревании их в диоксане с ароилхлоридами образуются сложные смеси продуктов реакции. В случае реакции 3-(4-метоксианилино)изокарбостирила (**5a**) с 4-нитробензоилхлоридом нам удалось выделить один из основных компонентов смеси в индивидуальном состоянии – 3-(4-метоксианилино)-4-(4-нитробензоил)-1(2H)-изохинолинон (**6**). Строение соединения **6** установлено на основании данных его спектра ЯМР ¹Н, в котором отсутствует сигнал протона Н-4 и сохраняются сигналы N(2)H и 3-NH (табл. 1).

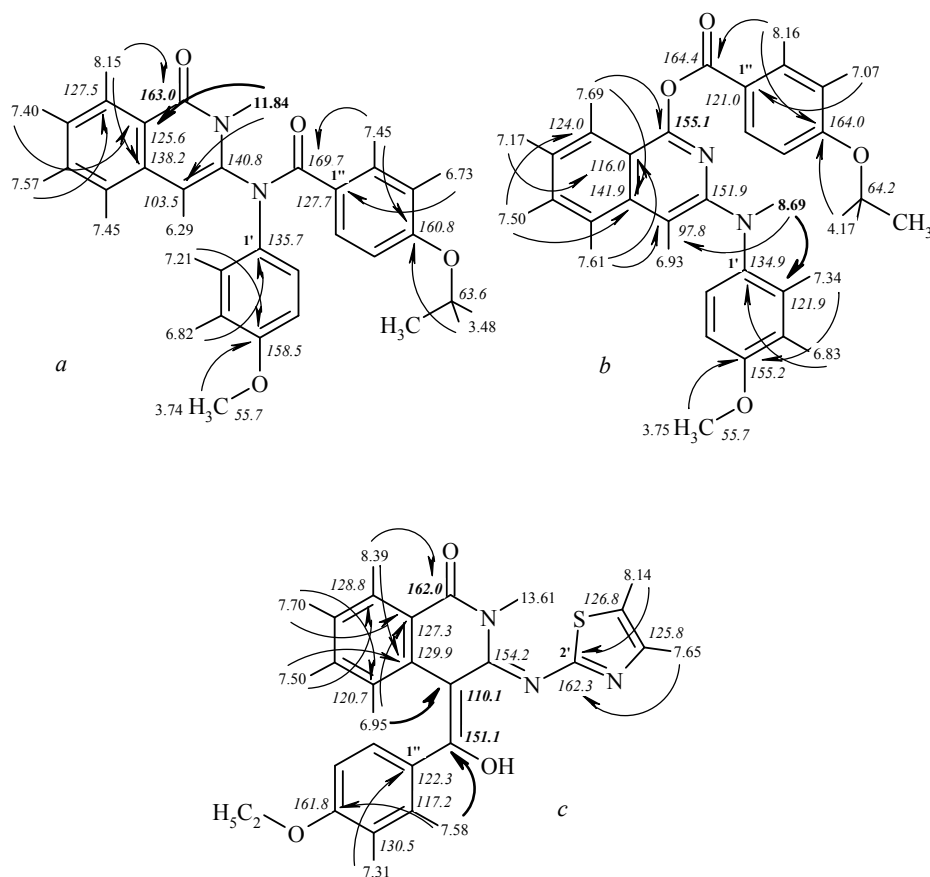
При ацилировании соединений **5a–c** ароилхлоридами в диоксане в присутствии Et₃N или в пиридине результат реакции зависит от строения хлорангидрида и длительности нагревания реакционной смеси. Так, взаимодействие с 4-нитробензоилхлоридом в этих условиях приводит к сложным смесям продуктов реакции. Основной компонент этих смесей, очевидно, гидролитически неустойчив и в процессе их разделения и очистки методом кристаллизации превращается в исходный 3-аминоизокарбостирил типа **5**. А в случае использования 4-этоксibenзоилхлорида при длительном нагревании (7 ч) соединений **5a–c** с избытком хлорангидрида с выходами 44–56% получены N-арил-N-(1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)-4-этоксibenзамиды **7a–c**. В их спектрах ЯМР ¹Н присутствует только один обменивающийся с D₂O сигнал – протона Н-2 в области 11.8–12.1 м. д., а резонанс метинового протона Н-4 наблюдается при 6.3–6.6 м. д. При сокращении времени нагревания (3 ч) реакционной смеси 3-аминоизокарбостирила **5a** с 4-этоксibenзоилхлоридом продукт взаимодействия

представляет собой смесь (1 : 1) N-ацилпроизводного **7a** и диацилпроиз-

водного – {3-[(4-метоксифенил)(4-этоксibenзоил)амино]-1-изохинолинил}-4-этоксibenзоата (**8**). Строение соединения **8** установлено на основании данных масс-спектрометрии (пик с m/z 563 соответствует иону $[M+1]^+$ продукта диацилирования) и спектральных данных продуктов ацилирования 3-аминоизокарбостиролов **5** в присутствии NaH. Попытки разделить смесь методом хроматографии оказались безуспешными, а при перекристаллизации из спиртовых растворов (2-пропанол, этанол) получен только N-арилбензамид **7a**.

Ранее [13–15], на примерах конденсированных по грани *c* производных 3-аминоизокарбостирола, было показано, что в присутствии сильных оснований могут образовываться продукты электрофильного замещения по лактамному фрагменту молекулы. Очевидно, что и в случае соединений типа **5**, не имеющих заместителей при атоме N(2), также возможен такой вариант превращения. 3-Аминоизокарбостиролы **5a,b** взаимодействуют с 4-этоксibenзоилхлоридом в ДМФА в присутствии NaH при комнатной температуре и превращаются в моно-ацилпроизводные с выходом 54–68%. В спектрах ЯМР ^1H продуктов реакции присутствует один сигнал протона, обменивающегося с D_2O , в диапазоне 8.6–10.2 м. д. и синглет метинового протона Н-4 при 6.9–7.4 м. д., что может соответствовать, как N-3- или N(2)-ацилпроизводному, так и O-ацилпроизводному. Кроме того, в отличие от спектров ЯМР ^1H соединений **4a,b**, **6** и **7a–c**, резонанс протона Н-8 этих продуктов наблюдается не в более слабом, как следовало ожидать при введении в молекулу электроноакцепторного заместителя, а в более сильном поле (при 7.7 и 7.9 м. д.) по сравнению с таковыми для исходных соединений **5a** (8.0 м. д.) и **5b** (8.11 м. д. [5]). Имеется также существенное различие и в ИК спектрах: полоса валентных колебаний карбонильных групп соединений **4a,b**, **6** и **7a–c** наблюдается в области 1650–1676 см^{-1} , а неизвестных продуктов – в области 1712–1738 см^{-1} , характерной для сложных эфиров. На основании этих данных мы предположили, что при ацилировании 3-аминоизокарбостиролов **5a,b** в присутствии NaH образуются (3-анилино-1-изохинолинил)-4-этоксibenзоаты **9a,b**.

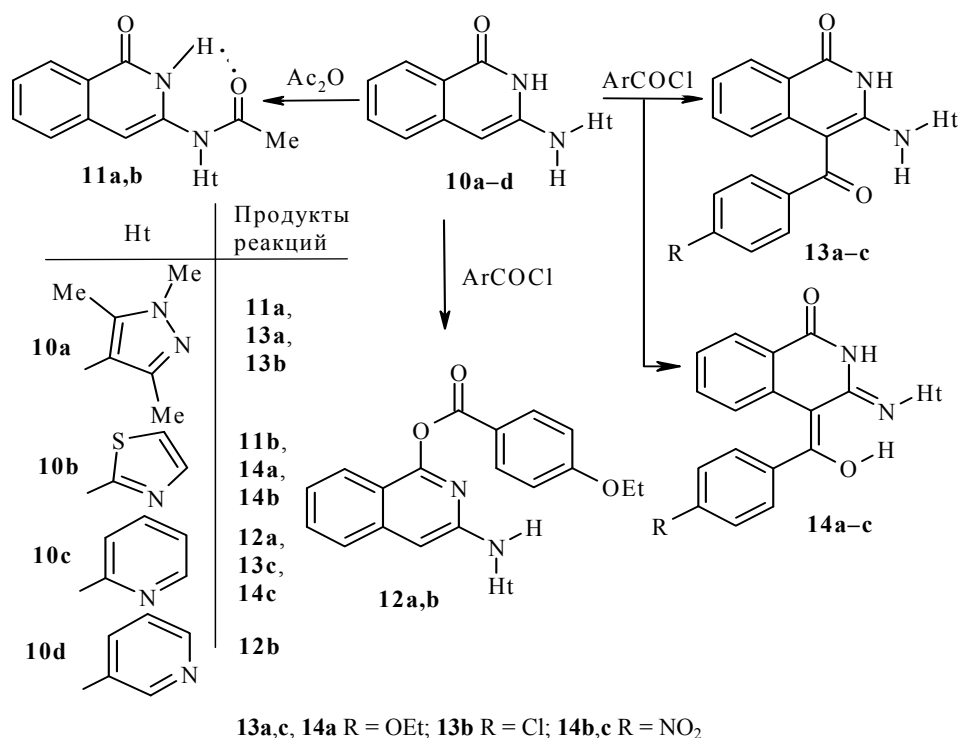
Окончательное подтверждение этой гипотезы получено при изучении спектров ЯМР ^{13}C , NOESY, HMQC и HMBC соединений **7a** и **9a** (рисунок, *a, b*). Наиболее существенное различие в спектрах ЯМР ^{13}C этих соединений состоит в значениях химических сдвигов атома C(1): для **9a** наблюдаемого в области, не характерной для углеродов карбонильных групп (155.1 м. д.), а для **7a** – при 163.0 м. д. Наличие корреляции между протоном группы NH (8.69 м. д.) в спектре HMBC соединения **9a** и атомами углерода в орто-положении бензольного цикла 3-ариламиногруппы C-2', C-6' (121.9 м. д.), а также пространственной близости между протонами NH и Н-4, Н-2', Н-6' (в спектре NOESY), однозначно указывает на образование ацилпроизводного по лактамному фрагменту молекулы, а в сочетании с данными спектров ИК и ЯМР ^1H – на образование O-ацилпроизводного.



Структурно значимые корреляции НМВС соединений **7a** (a), **9a** (b) и **14a** (c)

Ацилирование соединения **5a** 4-нитробензоилхлоридом в присутствии NaH сопровождается образованием большого количества побочных продуктов. А при попытке выделить ацилпроизводное в индивидуальном состоянии было получено исходное соединение **5a**, вероятно вследствие низкой гидролитической устойчивости 1-изохинолинил бензоатов типа **9**. Последнее, очевидно, объясняет зависимость результата ацилирования в системе диоксан–Et₃N от времени нагревания реакционной смеси: при более длительном нагревании выход продукта N-ацилирования типа **7** увеличивается вследствие гидролиза первоначально образующегося диацилпроизводного типа **8**.

Далее нами было изучено ацилирование 3-(гетариламино)-1(2H)-изохинолинонов **10a–d**. Нагревание производных 3-аминоизокарбостирила **1**, **3**, **5** и **10** в укусном ангидриде приводит к образованию сложных смесей продуктов, и лишь в случае соединений **10a,b** нам удалось выделить в индивидуальном состоянии N-(гетарил)-N-(1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)ацетамида **11a,b** с хорошим выходом (52 и 61%). Однако получить продукты ацилирования соединений **10a–d** хлорангидридами бензойных кислот в отсутствие основного катализатора нам не удалось.



В присутствии оснований ацилпроизводные образуются с высокими выходами (63–84%), но строение их зависит как от силы основания и длительности нагревания, так и от строения хлорангирида и гетероциклического заместителя в 3-аминогруппе исходного 3-аминоизокарбостирила **10**. Так, при непродолжительном нагревании (30 мин) соединения **10d** с 4-этоксibenзоилхлоридом в пиридине получен [3-(3-пиридиламино)-1-изохинолинил]-4-этоксibenзоат (**12b**). К аналогичному результату – O-ацилпроизводному **12a**, приводит реакция соединения **10c** в ДМФА в присутствии NaH при комнатной температуре. А длительное (7–8 ч) нагревание 3-аминоизокарбостиролов **10a–c** с ароилхлоридами в диоксане с Et₃N или в пиридине – к продуктам C-ацелирования 4-(ароил)-3-(гетариламино)-1(2H)-изохинолинонам **13a–c** и 4-[(Z)-ароил(гидрокси)метилден]-3-(гетарилимино)-1(2H)-изохинолинонам **14a–c**.

Для отнесения структуры ацилпроизводных 3-(гетариламино)изокарбостиролов **11–14** использовались спектральные критерии, определённые выше для соединений **2,4,6–9** (табл. 1, 2): в спектрах ЯМР – значение химического сдвига протона группы NH и атома C-1, наличие или отсутствие сигнала H-4, в ИК спектре – частота валентных колебаний карбонильной группы. Однако спектры ЯМР продуктов ацилирования ароилхлоридами 3-(1,3-тиазол-2-иламино)-1(2H)-изохинолинона (**10b**) и 4-нитробензоилхлоридом 3-(2-пиридиламино)-1(2H)-изохинолинона (**10c**), отвечая всем критериям для C-ацилпроизводных, имеют некоторые особенности. Так, в их спектрах ЯМР ¹H вследствие быстрого обмена отсутствует сигнал протона группы 3-NH, а резонанс протона H-5 наблюдается в более сильном поле (д, в области 6.5–6.9 м. д.) по сравнению с положением его в спектрах исходных 3-(гетариламино)изокарбостиролов **10b,c** [9].

Т а б л и ц а 2

Данные ИК спектров ацилпроизводных 3-амино-1(2H)-изохинолинона

| Соединение | ν , см ⁻¹ |
|------------|---|
| 2a | 3216 (NH), 3185 (NH), 3064, 3020, 1669 (C=O), 1600, 1497, 1348, 1287, 1144, 819, 750 |
| 2b | 3272 (NH), 3182 (NH), 2980, 1661 (C=O), 1608, 1287, 1256 (C–O), 1183, 1046, 814 |
| 2c | 3277 (NH), 3188 (NH), 3120, 1667 (C=O), 1611, 1597, 1521 (NO ₂), 1351 (NO ₂), 853, 816, 752, 710 |
| 4a | 3142 (NH), 2980, 1676 (уш., C=O), 1622, 1603, 1315, 1259 (C–O), 1175, 1158, 917, 775 |
| 4b | 3143 (NH), 2986, 1673 (уш., C=O), 1606, 1510, 1315, 1295 (C–O), 1245 (C–O), 1069, 778 |
| 6 | 3154 (NH), 3042, 1661 (C=O), 1614, 1564, 1513 (NO ₂), 1315 (NO ₂), 1253 (C–O), 825, 783, 763 |
| 7a* | 3057 (NH), 2983, 2840, 1667 (C=O), 1652 (C=O), 1641, 1607, 1510, 1305, 1253 (C–O), 1174, 1045, 840, 758, 626 |
| 7b | 3081 (NH), 2980, 2840, 1650 (C=O), 1606, 1510 (NO ₂), 1339 (NO ₂), 1295, 1256 (C–O), 1175, 848, 758, 660 |
| 7c | 3045 (NH), 2980, 2868, 1667 (C=O), 1648 (уш.), 1606, 1505, 1317, 1303, 1253 (C–O), 1174, 1043, 845, 758 |
| 9a | 3217 (NH), 3040, 2977, 1738 (C=O), 1632, 1595, 1535, 1512, 1248 (C–O), 1170, 1151, 1077 (C–O), 1034, 760 |
| 9b | 3344 (NH), 2980, 1712 (C=O), 1639, 1603, 1589 (NO ₂), 1326 (NO ₂), 1250 (C–O), 1077, 847, 750 |
| 11a | 3204 (NH), 1656 (C=O), 1625, 1555, 1494, 1379, 1278, 792, 747 |
| 11b | 3283 (NH), 3115, 2796, 1690 (C=O), 1661 (C=O), 1499, 1443, 1371, 1301, 1287, 755 |
| 12a | 3356 (NH), 3047, 2936, 1720 (C=O), 1603, 1589, 1527, 1480, 1452, 1253 (C–O), 1071 (C–O), 764, 752 |
| 12b | 3289 (NH), 3064, 2600, 1731 (C=O), 1639, 1605, 1555, 1474, 1449, 1253 (уш., C–O), 1169 (C–O), 1085, 833, 792, 760, 694 |
| 13a | 3193 (NH), 2975, 1656 (уш., C=O), 1606, 1564, 1292, 1253 (C–O), 1178, 1040, 783 |
| 13b | 3182 (NH), 3092, 1659 (уш., C=O), 1608, 1566, 1312, 1292, 1085, 783, 769 |
| 13c | 3000 (уш., NH), 2986, 1690 (C=O), 1687 (C=O), 1628, 1605, 1583, 1477, 1438, 1315, 1298, 1262 (C–O), 1150, 1035, 926, 786, 769 |
| 14a | 3417 (уш., OH), 3126 (NH), 3020, 2527 (уш., SH), 1692 (уш., C=O), 1611, 1589, 1564, 1438, 1320, 1292 (C–O), 1246, 1146, 1046, 764 |
| 14b | 3412 (уш., OH), 3126 (NH), 3031, 2583 (уш., SH), 1695 (C=O), 1611, 1586, 1524 (NO ₂), 1348 (NO ₂), 1320, 1292 (C–O), 1147, 836, 764 |
| 14c | 3143 (уш., NH, OH), 3064, 2740, 1695 (C=O), 1614, 1583, 1516 (NO ₂), 1351 (NO ₂), 1326, 1292 (C–O), 1130, 870, 775 |

* Данные ИК спектров соединения **8** приведены в смеси (**7a** + **8**, 1 : 1).

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

| Соединение* | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °С** | Выход, % |
|-------------|---|----------------------------|-------------|--------------|--------------------|----------|
| | | С | Н | N | | |
| 2a | C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ | <u>65.29</u> | <u>4.91</u> | <u>13.87</u> | 260–263 (разл.) | 71 |
| | | 65.34 | 4.98 | 13.85 | | |
| 2b | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ | <u>70.08</u> | <u>5.18</u> | <u>9.11</u> | 257–260 | 82 |
| | | 70.12 | 5.23 | 9.09 | | |
| 2c | C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₄ | <u>62.11</u> | <u>3.55</u> | <u>13.60</u> | > 300 | 89 |
| | | 62.14 | 3.58 | 13.59 | | |
| 4a | C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₄ | <u>71.09</u> | <u>5.15</u> | <u>7.20</u> | 260–262 | 76 |
| | | 71.12 | 5.19 | 7.21 | | |
| 4b | C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₅ | <u>71.00</u> | <u>5.36</u> | <u>6.17</u> | 238–239 | 48 |
| | | 71.04 | 5.30 | 6.14 | | |
| 5a | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ | <u>72.17</u> | <u>5.25</u> | <u>10.50</u> | 199–201 | 83 |
| | | 72.16 | 5.30 | 10.52 | | |
| 5c | C ₁₅ H ₁₁ FN ₂ O | <u>70.82</u> | <u>4.30</u> | <u>11.01</u> | 224–225 | 77 |
| | | 70.86 | 4.36 | 11.02 | | |
| 6 | C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₅ | <u>66.45</u> | <u>4.08</u> | <u>10.14</u> | > 300 | 67 |
| | | 66.50 | 4.12 | 10.12 | | |
| 7a | C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ | <u>72.40</u> | <u>5.31</u> | <u>6.78</u> | 162–164 | 44 |
| | | 72.45 | 5.35 | 6.76 | | |
| 7b | C ₂₄ H ₁₉ FN ₂ O ₃ | <u>71.59</u> | <u>4.74</u> | <u>6.96</u> | 207–209 | 56 |
| | | 71.63 | 4.76 | 6.96 | | |
| 7c | C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₅ | <u>67.08</u> | <u>4.42</u> | <u>9.81</u> | 167–168 | 42 |
| | | 67.13 | 4.46 | 9.79 | | |
| 9a | C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ | <u>72.42</u> | <u>5.30</u> | <u>6.78</u> | 184–185 | 68 |
| | | 72.45 | 5.35 | 6.76 | | |
| 9b | C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₅ | <u>67.09</u> | <u>4.43</u> | <u>9.78</u> | 174–175 | 54 |
| | | 67.13 | 4.46 | 9.79 | | |
| 11a | C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ | <u>65.76</u> | <u>5.83</u> | <u>18.08</u> | 201–202 | 52 |
| | | 65.79 | 5.85 | 18.05 | | |
| 11b | C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₅ S | <u>58.91</u> | <u>3.85</u> | <u>14.74</u> | 220–223 (разл.) | 61 |
| | | 58.93 | 3.89 | 14.73 | | |
| 12a | C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃ | <u>71.64</u> | <u>4.93</u> | <u>10.93</u> | 171–172 | 63 |
| | | 71.67 | 4.97 | 10.90 | | |
| 12b | C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃ | <u>71.62</u> | <u>4.94</u> | <u>10.92</u> | 227–228 | 66 |
| | | 71.67 | 4.97 | 10.90 | | |
| 13a | C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃ | <u>69.18</u> | <u>5.76</u> | <u>13.47</u> | 228–229 | 69 |
| | | 69.21 | 5.81 | 13.45 | | |
| 13b | C ₂₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ | <u>64.91</u> | <u>4.68</u> | <u>13.79</u> | 267–268 | 74 |
| | | 64.94 | 4.71 | 13.77 | | |
| 13c | C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃ | <u>71.63</u> | <u>4.92</u> | <u>10.92</u> | 202–203 | 71 |
| | | 71.67 | 4.97 | 10.90 | | |
| 14a | C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O ₄ | <u>65.22</u> | <u>3.63</u> | <u>14.50</u> | 290–293 (разл.) | 80 |
| | | 65.28 | 3.65 | 14.50 | | |
| 14b | C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ S | <u>64.38</u> | <u>4.35</u> | <u>10.75</u> | > 300 | 82 |
| | | 64.43 | 4.38 | 10.73 | | |
| 14c | C ₁₉ H ₁₂ N ₄ O ₄ S | <u>58.15</u> | <u>3.05</u> | <u>14.30</u> | > 300 | 84 |
| | | 58.16 | 3.08 | 14.28 | | |

* Соединение **11b**. Найдено, %: S 11.26. Вычислено, %: S 11.24. Соединение **14b**. Найдено, %: S 8.22. Вычислено, %: S 8.19. Соединение **14c**. Найдено, %: S 8.16. Вычислено, %: S 8.17. Соединение **13b**. Найдено, %: Cl 8.70. Вычислено, %: Cl 8.71.

** Растворители для кристаллизации: EtOH (соединения **2a–c**, **4a,b**, **7c**, **12a**, **14c**) и 2-пропанол (соединения **5a,c**, **6**, **7a,b**, **9a,b**, **11a,b**, **12d**, **13a–c**, **14a,b**).

Последнее можно объяснить экранированием протона H-5 бензольным

циклом ароильного заместителя, зафиксированным перпендикулярно к плоскости изохинолинового фрагмента. А в спектрах ЯМР ^{13}C отсутствуют сигналы атомов углерода в области $\delta > 165$ м. д., тогда как для ароматических кетонов, каковыми являются С-ацилзамещённые 3-аминоизокарбостирилы, характерно наличие сигнала углерода карбонильной группы при $\delta > 190$ м. д. (192.2–193.3 м. д. – **4a**, **13a–c**). Последний факт указывал, по нашему мнению, на образование енольной формы кетонов – структуры **14a–c**. С целью точного отнесения сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C этих соединений был записан двумерный спектр ацилпроизводного **14a** (метод НМВС). На основании наблюдаемых гетероядерных корреляций ^1H – ^{13}C (рисунок, *c*) определён химический сдвиг атома углерода бензоильного фрагмента, связанного с атомом С-4 изохинолинового цикла (151.1 м. д.), в области, не характерной для резонанса атомов углерода карбонильных групп, что подтверждает правильность нашего предположения об образовании енольной формы кетона. Образование енолов **14**, очевидно, является следствием повышения подвижности протона при атоме азота 3-аминогруппы с увеличением акцепторных свойств гетероциклического остатка и заместителя в бензоильном цикле ароильного фрагмента. Сравнение УФ спектров 3-аминоизокарбостиролов **13** и **14** позволяет заметить отличия в строении хромофора соединений **14**. В спектрах енолов полосы поглощения при 322 (для **14c**) и 362 нм (для **14a**) сдвинуты bathochromно относительно полосы при 290–296 нм (соединения **13**). Это мы объясняем увеличением системы сопряжённых связей в **14a,c** за счёт более эффективного вовлечения в сопряжение карбонильной группы при атоме С-1 с гетероциклическим фрагментом (2-пиридил- или 2-тиазолил-) при 3-иминогруппе.

Таким образом, результат реакции ацилирования производных 3-аминоизокарбостиролов определяется её условиями, строением заместителя при 3-аминогруппе и ацилирующего реагента. В присутствии сильного основания (NaH) преимущественно образуются О-ацилпроизводные. Уменьшение основности среды способствует замещению по енаминному фрагменту молекулы, и приводит к N-ацил- и (или) С-ацилзамещённым изокарбостирилам в зависимости от строения заместителя при 3-аминогруппе. В отсутствие основного катализатора направление замещения определяется строением ацилирующего реагента: более активные хлорангидриды атакуют положение 4 изохинолина, менее активные ацилирующие реагенты – атом азота 3-аминогруппы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin–Elmer Spectrum BX в таблетках KBr. УФ спектры записаны на спектрофотометре UV-vis Spectrometer Lambda 20 в метаноле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных продуктов и эксперименты по гетероядерной корреляции НМРС и НМВС проведены на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Во всех случаях растворитель DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Контроль чистоты полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и масс-спектрометрическим методом ВЭЖХ на приборе Agilent 1100 Series, с селективным детектором Agilent LC/MSD SL

(образец вводился в матрице TFA, ионизация ЭУ). Физико-химические характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 3.

3-Амино-1(2H)-изохинолинон (**1**) получен по методике [16], 3-(алкиламино)-1(2H)-изохинолиноны **3a,b** – [9], 3-(ариламино)-1(2H)-изохинолиноны **5b,d** – [5], 3-(гетариламино)-1(2H)-изохинолиноны **10a–d** – [9].

N-(1-Оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)ацетамид (2a). К раствору 0.8 г (5 ммоль) 3-амино-1(2H)-изохинолинона (**1**) в 80 мл диоксана прибавляют 0.7 мл (7 ммоль) As_2O и кипятят 4 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром.

N-(1-Оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)бензамиды 2b,c получают по методике синтеза продукта **2a**, используя избыток (7.5 ммоль) 4-этокси- или 4-нитробензоилхлорида.

3-[(R-Метил)амино]-4-(4-этоксibenzoил)-1(2H)-изохинолиноны 4a,b. К суспензии 5 ммоль 3-(алкиламино)-1(2H)-изохинолинона **3a** или **3b** в 50 мл диоксана прибавляют 1.38 г (7.5 ммоль) 4-этоксibenzoилхлорида и 1.15 мл Et_3N . Кипятят 3 ч. Охлаждают, упаривают растворитель в вакууме и прибавляют к остатку 100 мл воды. Твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и спиртом.

Соединение 4a. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 192.3 (4-C=O); 162.8 (C-1); 161.6 (C-4"); 152.0 (C-3); 151.3 (C-2"); 143.1 (C-5"); 139.3 (C-4a); 134.6 (C-1"); 131.6 (C-6); 131.3 (C-2",6"); 127.4 (C-8); 126.3 (C-5); 122.5 (C-7); 120.3 (C-8a); 114.3 (C-3",5"); 110.9 (C-4'); 108.1 (C-3'); 96.3 (C-4); 63.8 (OCH₂); 39.3 (NCH₂); 15.2 (CH₂C_H).

3-(Ариламино)-1(2H)-изохинолиноны 5a,c получают по методике синтеза 3-ариламиноизокарбостиролов **5b,d** [5].

Соединение 5a. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3378 (NH), 3247 (NH), 2885, 1673 (C=O), 1634, 1608, 1510, 1239 (C–O), 1029, 831, 778. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 10.64 (1H, с, N(2)H); 7.95 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-8); 7.58 (1H, с, 3-NH); 7.43 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-6); 7.27 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-5); 7.16 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-2',6'); 7.09 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-7); 6.93 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-3',5'); 5.68 (1H, с, H-4); 3.74 (3H, с, OCH₃).

Соединение 5c. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (уш., NH), 2980, 1667 (C=O), 1648, 1611, 1513, 1337, 1217, 811, 741. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 10.68 (1H, уш. с, N(2)H); 7.99 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-8); 7.89 (1H, с, 3-NH); 7.47 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-6); 7.34 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-5); 7.22–7.13 (5H, м, H-7,2',6',3',5'); 5.87 (1H, с, H-4).

3-(4-Метоксианилино)-4-(4-нитробензоил)-1(2H)-изохинолинон (6). К суспензии 1.33 г (5 ммоль) 3-(4-метоксианилино)-1(2H)-изохинолинона (**5a**) в 50 мл диоксана прибавляют 1.39 г (7.5 ммоль) 4-нитробензоилхлорида и кипятят 10 ч. Охлаждают и упаривают растворитель в вакууме. К остатку прибавляют 30 мл 2-пропанола, нагревают до кипения и отфильтровывают нерастворимый осадок.

N-Арил-N-(1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)-4-этоксibenзамиды 7a–c. А. К суспензии 1.33 г (5 ммоль) 3-(4-метоксианилино)-1(2H)-изохинолинона (**5a**) в 50 мл диоксана прибавляют 1.38 г (7.5 ммоль) 4-этоксibenzoилхлорида и 1.15 мл Et_3N . Кипятят 3 ч. Охлаждают, упаривают растворитель в вакууме и прибавляют к остатку 100 мл воды. Декантируют водный раствор и получают маслообразный остаток, который представляет собой смесь N-(1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)-N-(4-метоксифенил)-4-этоксibenзамиды (**7a**) и {3-[(4-метоксифенил)(4-этоксibenzoил)амино]-1-изохинолинил}-4-этоксibenзоата (**8**) (1 : 1). Масло растворяют в 2-пропаноле и кипятят 1–2 мин. После охлаждения отфильтровывают выпавший осадок продукта **7a**. Выход 0.83 г (40%). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 280 (16.28). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 169.7 (3-N–C=O); 163.0 (C-1); 160.8 (C-4"); 158.5 (C-4'); 140.8 (C-3); 138.2 (C-4a); 135.7 (C-1'); 132.7 (C-6); 131.2 (C-2",6"); 129.0 (C-2',6"); 127.7 (C-1"); 127.5 (C-8); 126.8 (C-5); 126.6 (C-7); 125.6 (C-8a); 114.8 (C-3',5'); 113.9 (C-3",5"); 103.5 (C-4); 63.6 (OCH₂); 55.7 (OCH₃); 15.2 (CH₂C_H).

Б. Проводят аналогично методу А, используя 1.33 г (5 ммоль) соединения **5a**

или 1.40 г (5 ммоль) 3-(4-нитроанилино)-1(2H)-изохинолинона (**5b**). Кипятят 3 ч. Охлаждают, упаривают растворитель в вакууме и прибавляют к остатку 100 мл воды. Твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и спиртом, получают продукты **7a,b**.

В. К раствору 1.27 г (5 ммоль) 3-(4-фторанилино)-1(2H)-изохинолинона (**5c**) в 30 мл пиридина прибавляют 1.38 г (7.5 ммоль) 4-этоксibenзоилхлорида и кипятят 7 ч. Охлаждают, упаривают растворитель в вакууме и прибавляют к остатку 100 мл воды. Твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и спиртом, получают продукт **7c**.

(3-Анилино-1-изохинолинил)-4-этоксibenзоаты 9a,b. К раствору 5 ммоль 3-ариламино-1(2H)-изохинолинона **5a,c** в 20 мл ДМФА прибавляют 2.4 г NaH и через 20 мин 1.38 г (7.5 ммоль) 4-этоксibenзоилхлорида. Перемешивают при комнатной температуре 10 ч и упаривают растворитель в вакууме. К остатку добавляют 50 мл воды и, в случае использования соединения **5a**, отфильтровывают твёрдое вещество – продукт **9a**. При использовании соединения **5c** декантируют водный раствор с маслообразного осадка, который затем растворяют при нагревании в 2-пропанол. При охлаждении раствора получают продукт **9b**.

Соединение 9a. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 286 (16.41). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 164.4 (–OC=O); 164.0 (C-4"); 155.2 (C-4"); 155.1 (C-1); 151.9 (C-3); 141.9 (C-4a); 134.9 (C-1'); 132.8 (C-2",6"); 131.3 (C-6); 125.6 (C-5); 124.0 (C-8); 123.6 (C-7); 121.9 (C-2',6"); 121.0 (C-1"); 116.0 (C-8a); 115.2 (C-3",5"); 114.6 (C-3',5"); 97.8 (C-4); 64.2 (OCH₂); 55.7 (OCH₃); 15.1 (CH₂CH₃).

N-(1-Оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинил)-N-(гетарил)ацетамиды 11a,b. Растворяют 5 ммоль 3-[(гетарил)амино]-1(2H)-изохинолинона **10a** или **10b** в 20 мл Ac₂O и кипятят 1–2 ч. Избыток Ac₂O упаривают в вакууме и прибавляют 50 мл воды. Твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и спиртом.

[3-(2-Пиридиниламино)-1-изохинолинил]-4-этоксibenзоат (12a) получают по методике синтеза продукта **9a**, используя 3-(2-пиридиламино)-1(2H)-изохинолинон **10c**. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 316 (25.77).

[3-(3-Пиридиниламино)-1-изохинолинил]-4-этоксibenзоат (12b) получают по методике синтеза продукта **7c** (метод В), используя 3-(3-пиридиламино)-1(2H)-изохинолинон (**10d**). Реакционную смесь нагревают 30 мин.

4-Ароил-3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)амино]-1(2H)-изохинолиноны 13a,b получают по методике синтеза продуктов **7a,b** (метод Б), используя 3-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)амино]-1(2H)-изохинолинон (**10a**).

Соединение 13a. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 290 (22.70), 378 (12.68). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 192.9 (4-C=O); 162.2 (C-1); 162.0 (C-4"); 149.5 (C-3); 143.0, 139.0, 137.3, 133.6, 132.5, 131.3 (C-2",6"); 127.3, 124.8, 123.0, 120.4, 114.6 (C-3",5"); 114.3, 93.8 (C-4); 63.9 (OCH₂); 36.6 (1'-CH₃); 15.0 (OCH₂CH₃); 11.3 (3'-CH₃); 9.2 (5'-CH₃).

Соединение 13b. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 296 (25.75), 380 (22.87). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 192.2 (4-C=O); 162.2 (C-1); 151.5 (C-3); 142.8, 140.5, 138.5, 137.3, 136.6, 132.5, 130.9 (C-2",6"); 129.1 (C-3",5"); 125.2, 123.3, 120.7, 113.8, 93.5 (C-4); 36.7 (1'-CH₃); 11.2 (3'-CH₃); 9.3 (5'-CH₃).

3-(2-Пиридиламино)-4-(4-этоксibenзоил)-1(2H)-изохинолинон (13c) и **4-[(Z)-ароил(гидрокси)метилен]-3-(гетарилимино)-1(2H)-изохинолиноны 14a–c** получают по методике синтеза продукта **7c** (метод В), используя 3-(гетариламино)-1(2H)-изохинолиноны **10c** или **10b**.

Соединение 13c. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 292 (14.50), 378 (10.54). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 193.3 (4-C=O); 162.5 (C-1); 161.2 (C-4"); 154.5 (C-3); 146.7, 145.0, 139.7, 138.0, 132.9, 132.6, 132.0 (C-2",6"); 127.4, 125.5, 124.3, 121.5, 118.3, 114.6 (C-3",5"); 114.0, 97.3 (C-4); 63.9 (OCH₂); 15.0 (OCH₂CH₃).

Соединение 14а. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 362 (20.64), 378 (15.50). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 162.3 (C-2'); 161.9 (C-1); 161.8 (C-4"); 154.2 (C-3); 151.1 (=COH); 133.5 (C-6); 130.7 (C-7); 130.5 (C-3",5"); 129.9 (C-4а); 128.8 (C-8); 127.3 (C-8а); 126.8 (C-5'); 125.8 (C-4'); 122.3 (C-1"); 120.7 (C-5); 117.2 (C-2",6"); 110.1 (C-4); 64.0 (OCH₂); 14.9 (CH₃).

Соединение 14б. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 162.1 (C-1,2'); 154.9 (C-3); 150.4 (=COH); 148.9 (C-4"); 136.8, 134.6, 131.6, 131.0 (C-3",5"); 129.2, 129.1, 127.2, 127.1 (C-2",6"); 127.0, 126.7, 121.0, 110.2 (C-4).

Соединение 14с. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 322 (13.21), 408 (11.20). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 162.1 (C-1); 154.1 (C-3); 150.4 (=COH); 148.5, 148.4, 141.8, 136.7, 134.4, 133.6, 132.0 (C-3",5"); 131.8, 129.2, 129.1, 128.0, 127.8, 127.3 (C-2",6"); 126.0, 121.7, 113.2 (C-4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Ковтуненко, Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул, *Журн. орг. фарм. хим.*, **7**(1), 17 (2009).
2. H. Natsugari, H. Shira, T. Doi, EP Pat. 566069; *Chem. Abstr.*, **120**, 134310 (1994).
3. S. Kimoto, M. Okamoto, T. Kawabata, S. Ohta, *Yakugaku Zasshi*, **94**, 55 (1974); *Chem. Abstr.*, **81**, 37521 (1974).
4. S. Kimoto, M. Okamoto, S. Ohta, *Yakugaku Zasshi*, **91**, 1279 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 85662 (1972).
5. Т. Т. Kucherenko, R. Gutsul, V. M. Kisel, V. A. Kovtunencko, *Tetrahedron*, **60**, 211 (2004).
6. S. Ohta, S. Kimoto, M. Okamoto, *Yakugaku Zasshi*, **92**, 1479 (1972); *РЖХим.*, **19**, Ж280 (1973).
7. S. Ohta, S. Kimoto, M. Okamoto, *Yakugaku Zasshi*, **92**, 1473 (1972); *Chem. Abstr.*, **78**, 97517 (1973).
8. L. W. Deady, N. H. Quazi, H. Nurul, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 793 (1994).
9. Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул, В. А. Ковтуненко, А. А. Толмачев, *ХТС*, 575 (2010).
10. K. Nagarajan, V. Ranga Rao, R. K. Shah, *Indian J. Chem.*, **8**, 663 (1970).
11. K. Nagarajan, V. Ranga Rao, R. K. Shah, S. J. Shenoy, H. Fritz, W. J. Richter, D. Muller, *Helv. Chim. Acta.*, **71**, 77 (1988).
12. M. Bollini, S. E. Asis, A. M. Bruno, *Synthesis*, 237 (2006).
13. J. P. Paolini, F. P. Palopoli, L. J. Lendvay, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 549 (1987).
14. G. Winters, N. Di Molla, M. Berti, V. Arioli, *Farmaco*, **34**, 507 (1979).
15. W. A. Bolhofer, E. J. Cragoe, J. M. Hoffman, Jr. US Pat. 4133885; *Chem. Abstr.*, **90**, 137793 (1979).
16. S. Goya, A. Takadate, T. Tanaka, Y. Tsuruda, H. Ogata, *Yakugaku Zasshi*, **100**, 819 (1980); *Chem. Abstr.*, **94**, 47098 (1981).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: potikha_l@mail.ru

Поступило 30.12.2009

^aТОВ НВП "Укроргсинтез",
Киев 01133, Украина
e-mail: rm80@mail.ru