

Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул, А. В. Туров, В. А. Ковтуненко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

27*. СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ

5,13-ДИГИДРО-11Н-ИЗОХИНО[3,2-*b*]ХИНАЗОЛИН-11-ОНА

При конденсации 2-(цианометил)бензойной кислоты с 2-аминобензиламином образуется 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он. Его окисление в нитробензоле приводит к образованию 5,13,5',13'-тетрагидро[6,6']би[изохино[3,2-*b*]хиназолин]-11,11'-диола, а в дихлорбензоле в присутствии элементарной серы и иода – продукта перегруппировки 6Н-добензо[*b,f*][1,8]нафтиридин-5-она.

Ключевые слова: 2-аминобензиламин, [6,6']би[изохино[3,2-*b*]хиназолин], добензо[*b,f*][1,8]нафтиридин, изохино[3,2-*b*]хиназолин, 2-(цианометил)бензойная кислота, окисление, перегруппировка.

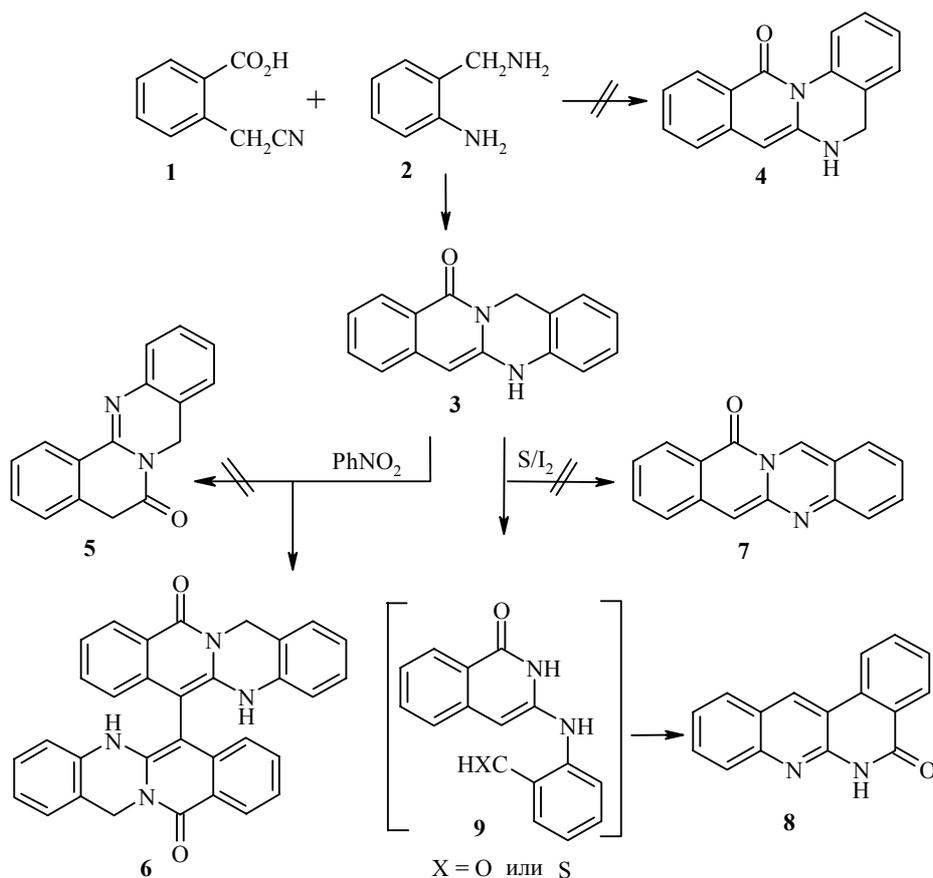
2-(Цианометил)бензойная кислота (**1**) при конденсации с бензиламином [2], анилином [3] и его замещенными [4] ведет себя как 1,5-дизлектрофильный синтон и дает производные 3-аминоизокарбостирила. При взаимодействии с антралиновой кислотой или ее эфирами кислота **1** выступает как многофункциональное соединение, образуя производные 2-[(3,4-дигидро-4-оксо-2-хиназолинил)метил]бензойной кислоты [5].

В настоящей работе мы исследовали конденсацию кислоты **1** с 2-аминобензиламином (**2**). Эта реакция проводилась ранее [6, 7], но строение продукта конденсации – 5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она (**3**) не было убедительно доказано.

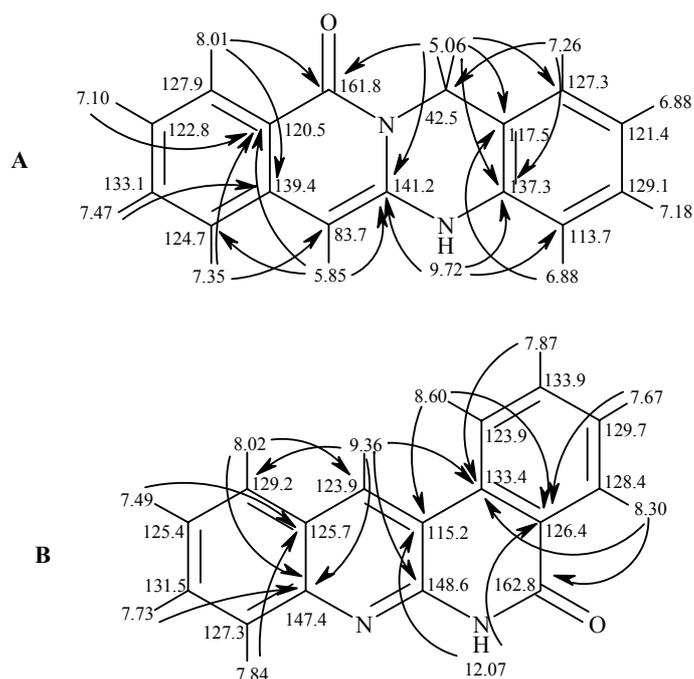
Нами найдено, что соединение **3** может быть получено с более высоким выходом (82%) при кипячении смеси реагентов в *n*-бутаноле (5 ч), чем при проведении реакции в амиловом спирте (6 ч, выход 68% [6, 7]). Продолжительность реакции значительно сокращается при использовании в качестве растворителя ДМФА (2 ч), и продукт реакции не требует дополнительной очистки. Однако из-за нежелательного окисления выход соединения **3** в последнем случае ниже (<50%).

Взаимодействие 2-(цианометил)бензойной кислоты с 2-аминобензиламином может привести к продуктам конденсации, имеющим либо углярное строение – 5,6-дигидро-12Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-12-ону (**4**), либо линейное строение – 5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-ону (**3**). На основании данных ИК и ЯМР ¹Н спектров невозможно сделать однозначный вывод в пользу строения **3** или **4**, а можно говорить лишь о наличии структурного фрагмента енамина: ν_{NH} 3250 см⁻¹, δ_{NH} 9.72 (с) и δ_{CH} 5.85 м. д. (с). Вместе с тем, отсутствие спин-спинового взаимодействия между протонами аминогруппы и метиленовой группы (5.06 м. д., 2H, с)

* Сообщение 26 см. [1].



свидетельствует в пользу образования соединения **3**. Для окончательного выяснения этого вопроса были измерены спектры ЯМР ^{13}C и NOESY, а также применены методы гомоядерной (COSY) и гетероядерной (HMBC и HMQC) двумерной корреляционной спектроскопии. Данные гетероядерной корреляции соединения **3** приведены в таблице. Полученные результаты позволяют осуществить полные отнесения сигналов в протонных и углеродных спектрах и сделать выводы о структуре изучаемого соединения. На рисунке приведены отнесения сигналов и стрелками показаны структурнозначимые корреляции HMBC. Так, для соединения **3** протоны метиленовой группы с химическим сдвигом 5.06 м. д. имеют корреляции с четырьмя четвертичными атомами углерода, поглощающими при 117.5, 137.3, 141.2 и 161.8 м. д., которые отвечают узловым атомам C-13a, C-4a, C-5a и C-11. Наличие заметной величины спин-спинового взаимодействия между протонами группы CH_2 и углеродом карбонильной группы свидетельствует о реализации структуры с линейным расположением циклов **3**. В альтернативной структуре **4** атом углерода группы $\text{C}=\text{O}$ отстоит от протонов метиленовой группы более чем на 4 связи, что практически исключает возможность наблюдения спин-спинового взаимодействия между ними. Кроме того, для протона вторичной аминогруппы (9.72 м. д.) имеются близкие по значению корреляции с сигналами двух четвертичных атомов C-4a и C-5a, а с атомом углерода



Структурно-значимые корреляции НМВС для соединений **3** (А) и **8** (В)

группы CH_2 (42.5 м. д.) корреляция отсутствует. Это полностью согласуется со строением изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **3**, тогда как в случае изохино[2,3-*a*]хиназолин-12-она **4** можно ожидать наличия заметных величин спин-спинового взаимодействия с атомом углерода метиленовой группы и с одним из четвертичных атомов С-6а, отстоящими от протона группы NH на 2 химические связи.

По данным работы [7], при нагревании изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **3** в нитробензоле образуется продукт с меньшей растворимостью и большей температурой плавления по сравнению с таковыми исходного соединения **3**. Для этого вещества как наиболее вероятный вариант автором предложена структура продукта перегруппировки – 5,8-дигидро-6Н-изохи-но[1,2-*b*]хиназолин-6-она (**5**), или изомерного ему (образующегося из со-единения **4**) – 6,13-дигидро-12Н-изохино[2,1-*a*]хиназолин-12-она. Ранее [8] нами было установлено, что при нагревании в нитробензоле родственного соединения бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-она образуется продукт окислительной димеризации 5,5'-дигидро[6,6']би[бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин]-11,11'-дион. Очевидно и в случае изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **3** реакция протекает так же и образуется продукт окисления – 5,13,5',13'-тетрагидро[6,6']би[изохино[3,2-*b*]хиназолин]-11,11'-дион (**6**).

Доказательством этому служат данные масс-спектра продукта реакции, зарегистрированного в условиях химической ионизации: наиболее интенсивные пики с m/z 494 и 496 соответствуют ионам $[\text{M}]^+$ и $[\text{M} + 2]^+$. В ИК спектре соединения **6** имеется уширенная полоса валентных колебаний группы NH (связанной водородной связью) в области 3256, а при частотах ниже 1700 см^{-1} спектральные характеристики продукта

окисления очень близки с таковыми исходного соединения. Различия найдены лишь в области "отпечатков пальцев". Изучение строения продукта **6** методом ЯМР затруднено вследствие его низкой растворимости. Нам удалось измерить только его спектр ЯМР ^1H , в котором наблюдаются сигналы 11 протонов, при этом один из них (синглет при 8.43 м. д.) обменивается с D_2O и соответствует протону группы NH. Половинный набор сигналов в спектре обусловлен высокой симметрией молекулы "димера" **6**. Отличие от спектра исходного соединения **3** состоит в отсутствии сигнала H-6 и в расщеплении сигнала протонов метиленовой группы, которые наблюдаются в виде АВ-спиновой системы с КССВ 15.0 Гц (д, 5.28 и д, 5.14 м. д.). Последнее мы объясняем явлением атропоизомерии, обусловленным пространственными затруднениями вращения вокруг связи C(6)–C(6').

Согласно данным работы [7], изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он **3** легко дегидрируется при нагревании его раствора в трихлорбензоле в присутствии элементарной серы и иода. По мнению автора, при этом образуется 11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он (**7**) или изомерный ему 12Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-12-он, образующийся из соединения **4**. Нами были воспроизведены условия этой реакции и получено вещество с температурой плавления, совпадающей с указанной в работе [7] для продукта реакции. Однако в ИК спектре продукта окисления наблюдалась уширенная полоса умеренной интенсивности в области 3446 см^{-1} , что соответствует валентным колебаниям связей типа NH, OH и противоречит структуре **7**. Полоса валентных колебаний карбонильной группы смещена по сравнению с таковой исходного соединения **3** в высокочастотную область на 19 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H продукта окисления, как и в спектре исходного соединения **3**, имеются две спиновые системы, состоящие из двух триплетов и двух дублетов каждая, которые отвечают двум 1,2-дизамещенным фенильным фрагментам. Кроме того, вместо сигнала метиленовой группы (при 5.08 м. д.) в спектре продукта реакции при 9.36 м. д. появился синглет ароматического протона, а при 12.07 м. д. – сигнал протона NH, который исчезает при добавлении D_2O . Для выяснения строения синтезированного соединения мы измерили его спектр на ядрах ^{13}C , а также выполнили эксперименты по двумерной гомоядерной (COSY, NOESY) и гетероядерной $^{13}\text{C}^1\text{H}$ корреляции (HMQC, HMBC). Эксперимент COSY позволил сделать надежные отнесения протонных сигналов. Наиболее интересным результатом, полученным из спектра NOESY, явилось то, что синглет при 8.36 м. д. имеет корреляции с дублетами, расположенными при 8.06 и 8.02 м. д. Это указывает на пространственную близость протонов, которым соответствуют данные сигналы. Полученный результат свидетельствует в пользу ангулярного строения молекулы. Исходя из имеющихся данных, мы предположили, что окисление изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **1** в присутствии серы и иода сопровождается перегруппировкой и приводит к 6Н-добензо[*b,f*][1,8]нафтиридин-5-ону (**8**).

Дальнейшее подтверждение этому дают спектры гетероядерной корреляции. В таблице для каждого из сигналов ^1H приведены положения кросс-пиков, найденные в двумерных спектрах HMQC и HMBC. На основании корреляций в спектре HMQC были установлены химические

сдвиги всех протонированных атомов углерода, а корреляции в спектре НМВС дали возможность отнести четвертичные атомы углерода. На рисунке приведены отнесения сигналов и стрелками показаны структурно-значимые корреляции НМВС. Наличие корреляций между протонным синглетом при 9.36 м. д. и атомами углерода обоих бензольных колец подтверждает ангулярное строение молекулы, так как в альтернативном, линейном (7) расположении шестичленных циклов протон, дающий в спектре синглет, отстоит от одного из бензольных колец более чем на 3 химических связи и не может дать корреляций в спектре НМВС. Имеющиеся корреляции между сигналом протона NH при 12.07 м. д. и узловыми атомами углерода, поглощающими при 126.4 и 115.2 м. д., свидетельствуют о том, что в молекуле имеется амидный фрагмент.

Известно [9], что бензильное положение в конденсированных циклических системах легко окисляется различными окислителями, кроме того к окислению чувствительны и метиленовые группы лактамов. При этом в присутствии кислородсодержащих окислителей метиленовая группа

Протон-углеродные корреляции для соединений 3, 8

Со-едине-ние	Химические сдвиги, δ , м. д.		
	прото-нов	атомов углерода, с которыми есть корреляция НМQC	атомов углерода, с которыми есть корреляции НМВС
3	9.72	–	141.2, 117.5, 113.7 (с)*, 83.7(с)
	8.01	127.9	139.4, 133.1, 161.8
	7.46	133.1	139.4, 127.9
	7.36	124.7	139.4 (с), 122.8, 120.5, 83.7
	7.26	127.3	137.3, 129.1, 42.5
	7.18	129.1	137.3, 127.3
	7.10	122.8	124.7, 120.5
	6.88	121.4, 113.7	121.4, 117.5, 113.7
	5.85	83.7	141.2, 124.7, 120.5
	5.06	42.5	141.2, 137.3, 129.1 (с), 127.3, 121.4 (с), 117.5, 161.8
8	12.07	–	126.4, 115.2
	9.36	132.9	148.6, 147.4, 129.2, 133.4
	8.60	123.9	162.8 (w), 129.7, 126.4, 115.2
	8.30	128.4	162.8, 133.4, 133.9
	8.02	129.2	147.4, 132.9, 131.5, 125.7 (с)
	7.87	133.9	133.4, 128.4
	7.84	127.3	125.7, 129.2
	7.73	131.5	147.4, 129.2
	7.67	129.7	133.9, 126.4, 123.9
	7.49	125.4	131.5, 127.3, 125.7

* Слабый сигнал.

преимущественно окисляется до карбонильной. Очевидно, и в нашем случае имеет место подобный механизм превращения изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **3** под действием серы и иода. Окисление по метиленовой группе C₍₁₃₎H₂ приводит к образованию промежуточного продукта – альдегида (тиоальдегида) (**9**). Дальнейшая внутримолекулярная конденсация по β-положению енаминного фрагмента молекулы приводит к циклическому продукту **8**. Подтверждением нашей гипотезы могут служить описанные ранее [10–12] методы получения производных 6*N*-дibenzo[*b,f*][1,8]нафтиридин-5-она, ключевой стадией которых является конденсация 2-амино- или 2-нитробензальдегидов с 4*N*-изохинолин-1,3-дионом.

Изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он **3** легко растворяется в присутствии кислот [7]. Нагревание (4 ч) его уксуснокислого раствора в присутствии соляной кислоты приводит преимущественно к окислению с образованием димера **6**, а не к расщеплению изохинолинового цикла по связи C(11)–N(12) подобно другим конденсированным производным 3-аминоизохинолин-1-она [13]. Соединение **3** оказалось также не устойчивым при нагревании (2 ч) в присутствии оснований (MeONa, *i*-PrONa), что приводит к его деструкции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений (таблетки KBr) зарегистрированы на приборе Hewlett Packard UR 20. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных продуктов получены и эксперименты по гетероядерной корреляции НМQC и НМBC проведены на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало ¹J_{CH} = 8 Гц. Количество экспериментов в спектрах НМQC составило 128, а в спектрах НМBC – 400. Во всех случаях растворитель ДМСО-*d*₆. УФ спектры записаны на спектрофотометре Spesord M-400 в метаноле. Масс-спектры соединений получены методом ВЖХ-МС на приборе AGILENT/100-Series (XI, ацетонитрил, 0.05% муравьиной кислоты). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

5,13-Дигидро-11*N*-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он (3). Растворяют 16.1 г (0.1 моль) 2-(цианометил)бензойной кислоты **1** в 40 мл *n*-бутанола и добавляют 12.2 г (0.1 моль) 2-аминобензиламина **2**. Смесь кипятят 5 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают 2-пропанолом. Дважды кристаллизуют из ДМФА. Выход 20.3 г (81.8%). Т. пл. 308–310 °С (из ДМФА), т. пл. 308–310 °С [7]. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3248 (NH), 1658 (C=O), 1577, 1552, 1490, 1334, 781, 754, 691. УФ спектр (MeOH), λ_{max}, нм (ε•10⁻³, см⁻¹): 320 (26), 377 (5.6). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.72 (1H, с, NH); 8.01 (1H, д, ³*J* = 7.5, H-10); 7.47 (1H, т, ³*J* = 7.5, H-8); 7.36 (1H, д, ³*J* = 8.0, H-7); 7.25 (1H, д, ³*J* = 7.5, H-1); 7.18 (1H, т, ³*J* = 7.5, H-3); 7.10 (1H, т, ³*J* = 7.5, H-9); 6.88 (2H, м, H-2,4); 5.85 (1H, с, H-6); 5.06 (2H, с, H-13). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 161.82 (C-11), 141.21 (C-5a), 139.38 (C-6a), 137.31 (C-4a), 133.13 (C-8), 129.12 (C-3), 127.90 (C-10), 127.30 (C-1), 124.70 (C-7), 122.81 (C-9), 121.35 (C-2), 120.46 (C-10a), 117.52 (C-13a), 113.68 (C-4), 83.69 (C-6), 42.48 (C-13). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 249 [M + 1]⁺ (100). Найдено, %: N 11.25. C₁₆H₁₂N₂O. Вычислено, %: N 11.28.

5,13,5',13'-Тетрагидро[6,6']би[изохино[3,2-*b*]хиназолин]-11,11'-дион (6) получа- ют по методике работы [7] из 0.25 г (1 ммоль) изохино[3,2-*b*]хиназолин-

11-она **3**. Выход 0.15 г (59%). Т. пл. 320–322 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3256 (NH), 1656 (C=O), 1577, 1544, 1484, 750. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.43 (1H, с, NH); 8.19 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.33 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-8); 7.29 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 7.14 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3); 7.04 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-9); 6.89 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1); 6.86 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2); 6.80 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 5.28 (1H, д, $^2J = 15.0$, H_A-13); 5.14 (1H, д, $^2J = 15.0$, H_B-13). Масс-спектр, m/z (I , %): 496 [$M + 2$]⁺ (40), 494 [M]⁺ (100), 492 (15), 158 (30). Найдено, %: N 11.30. $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: N 11.33.

6H-Дибензо[*b,f*][1,8]нафтиридин-5-он (8) получают по методике работы [7] и из 0.25 г (1 ммоль) изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **3** с использованием в качестве растворителя 1,2-дихлорбензола. Выход 0.19 г (76%). Т. пл. 250–252 °С (из этанола), т. пл. 246 °С [12], 257 °С [11]. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3446 (NH), 1677 (C=O, C=N), 1567, 1332, 786, 746. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.07 (1H, с, NH); 9.36 (1H, с, H-12); 8.60 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-1); 8.30 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-4); 8.02 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-11); 7.86 (2H, м, H-2,8); 7.73 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-9); 7.67 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-3); 7.49 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-10). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 162.82 (C-5), 148.63 (C-6a), 147.42 (C-7a), 133.86 (C-2), 133.38 (C-12b), 132.90 (C-12), 313.51 (C-9), 129.67 (C-3), 129.22 (C-11), 128.36 (C-4), 127.30 (C-8), 126.34 (C-4a), 125.68 (C 11a), 125.43 (C-10), 123.93 (C-1), 115.19 (C-12a). Масс-спектр, m/z (I , %): 247 [$M + 1$]⁺ (100). Найдено, %: N 11.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: N 11.38.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. В. Тарасевич, *XTC*, 1833 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1550 (2007)].
2. S. Goya, A. Takadate, T. Tanaka, Y. Tsuruda, H. Ogata, *Yakugaku Zasshi*, **100**, 826 (1980); *Chem. Abstr.*, **94**, 65446 (1981).
3. S. Goya, A. Takade, T. Tanaka, H. Nagayama, O. Teisuke, *Yakugaku Zasshi*, **95**, 333 (1975); *Chem. Abstr.*, **83**, 43153 (1975).
4. Т. Т. Кучеренко, R. Gutsul, V. M. Kisel, V. A. Kovtunencko, *Tetrahedron*, **60**, 211 (2004).
5. В. А. Ковтуненко, Т. Т. Кучеренко, О. В. Шишкин, В. М. Кисель, *XTC*, 1408 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 1242 (2002)].
6. E. Schefczik, Ger. Pat. 1951516; *Chem. Abstr.*, **75**, 37920 (1971).
7. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 83 (1969).
8. Л. М. Потиха, В. М. Кисель, Н. В. Данилейко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 715 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 603 (2004)].
9. X. Беккер, В. Бергер, Г. Домшке, Э. Фангхенель, Ю. Фауст, М. Фишер, Ф. Гентц, К. Говальд, Р. Глух, Р. Майер, К. Мюллер, Д. Павель, Г. Шмидт, К. Шольберг, К. Швеллик, Э. Зейлер, Г. Цеппенфельд, *Органикум*, Мир, Москва, 1992, т. 1, с. 245.
10. W. Borsche, M. Wagner-Roemmich, J. Barthenheier, *Liebigs Ann. Chem.*, **550**, 160 (1942).
11. M. A. Meyer, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **51**, 953 (1932).
12. R. D. Haworth, G. Sh. Pink, *J. Chem. Soc.*, 2348 (1927).
13. L. Johnson, *J. Org. Chem.*, **41**, 836 (1976).