

Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул, В. А. Ковтуненко, Г. Г. Дубинина,
А. А. Толмачев

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

30.* АЦИЛИРОВАНИЕ И АЛКИЛИРОВАНИЕ 5,13-ДИГИДРО-11Н-ИЗОХИНО[3,2-*b*]ХИНАЗОЛИН-11-ОНА

Показано, что при нагревании 5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она с хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот в присутствии оснований (пиридин, NaOAc) образуются 6-ацил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны, а в присутствии NaH — 5-ацил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны. 6-Ацил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны в присутствии NaH образуют продукты ацилирования и алкилирования по положению 5. Нагревание 5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она в оксалилхлориде приводит к 7Н,8Н-2а,7а-диазаацклопента[*fg*]нафтацен-1,2,8-триону.

Ключевые слова: 2а,7а-диазаацклопента[*fg*]нафтацен, енамины, изохино[3,2-*b*]хиназолин, алкилирование, ацилирование.

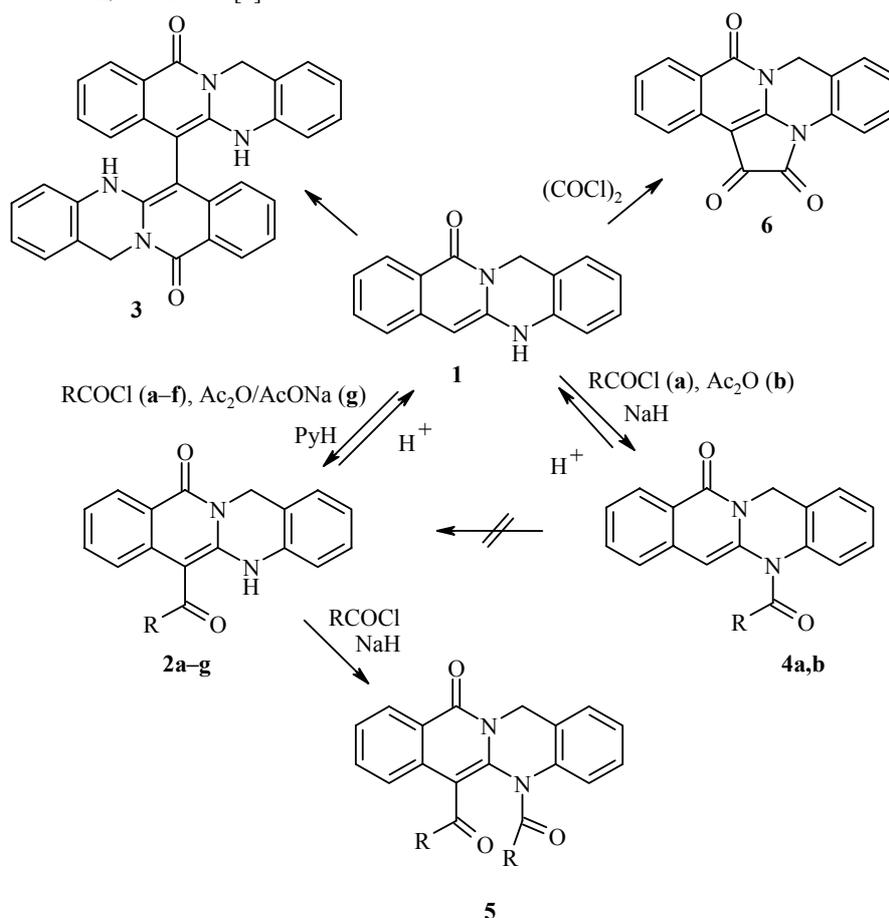
Исследования в области химии производных изокарбостирила весьма перспективны с фармакологической точки зрения. По данным базы данных MDDR [2] структурный фрагмент изохинолона-1 содержится в трех лекарственных препаратах, находящихся на фармацевтическом рынке: Diquinolol, Tilisolol и Palonosetron. запатентованы также производные 3-аминоизохинолона-1: ненаркотический анальгетик [3] и ингибитор поли(АДФ-рибозо)синтетазы [4].

Первые сведения о свойствах производных ряда изохино[3,2-*b*]хиназолина появились еще в середине прошлого века: в работе [5] упоминалось цианэтилирование и окисление 5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она (**1**), а в случае 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она обнаружена высокая противогрибковая и антибактериальная активность [6]. Перспективным в плане дальнейшей модификации структуры является наличие в молекуле изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **1** структурного фрагмента вторичного енамина, что позволяет ожидать характерные для последнего проявления высокой активности и хемоселективности в реакциях с электрофильными реагентами.

В настоящей работе нами изучены наиболее характерные реакции енаминов — ацилирование и алкилирование.

Ограниченная растворимость хиназолинона **1** в ряде растворителей (неполярные и низкокипящие полярные растворители), а также, отмечавшаяся нами ранее [7] его склонность к окислению в значительной степени

* Сообщение 29 см. [1].



2 a $\text{R} = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$, **b** $\text{R} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, **c** $\text{R} = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, **d** $\text{R} = 3,5\text{-(O}_2\text{N)}_2\text{C}_6\text{H}_3$,
e $\text{R} = 2\text{-фурил}$, **f** $\text{R} = 2\text{-тиенил}$, **g** $\text{R} = \text{Me}$; **4 a** $\text{R} = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$, **b** $\text{R} = \text{Me}$; **5** $\text{R} = 4\text{-EtOC}_6\text{H}_4$

предопределили выбор условий для ацилирования. Найдено, что при нагревании соединения **1** в безводном пиридине с хлорангидридами карбоновых кислот с высокими выходами (64–83%) образуются 6-ацил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны **2a–f**. Использование в этой реакции хлорангидридов 4-нитро- и 3,5-динитробензойных кислот приводит к смеси продуктов ацилирования **2b,d** и окисления (димера 5,13,5',13'-тетрагидро[6,6']би[изохино[3,2-*b*]хиназолин]-11,11'-диона (**3**) [7]), последний легко отделяется при перекристаллизации продуктов реакции из ДМФА. Кипячение изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **1** в уксусном ангидриде в присутствии избытка безводного ацетата натрия приводит к образованию 6-ацетил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она (**2g**).

Строение полученных ацилзамещенных изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-онов установлено на основании их спектральных характеристик (см. табл. 1). Сохранение в ИК и ЯМР ^1H спектрах сигнала группы $\text{N}_{(5)}\text{H}$ (ν_{NH} 3450 cm^{-1} и δ_{NH} в области 13.02–10.19 м. д. соответственно) и отсутствие резонанса протона Н-6 в спектрах ЯМР ^1H указывает на образование

продуктов C₍₆₎-замещения. Обращает на себя внимание положение сигнала протона Н-7 в спектрах ЯМР ¹Н продуктов **2a–g**. В случае 6-ацетилпроизводного **2g**, как и следовало ожидать, его резонанс наблюдается в более слабом поле (7.81 м. д.) по сравнению с исходным соединением **1** (7.36 м. д.) [7], а у 6-ароил- и 6-гетароилпроизводных **2a–f** – в более сильном поле (6.66–7.20 м. д.). Последний эффект мы связываем с относительным увеличением заселенности синперипланарной конформации продуктов ацилирования **2a–g**, как следствия затруднения вращения вокруг связи C₍₆₎–COR, обусловленного стерическими эффектами и образованием внутримолекулярной водородной связи между атомами N₍₅₎ и кислорода карбонильной группы ацильного заместителя.

Ранее [8–10] было установлено, что конденсированные производные 3-аминоизохинолин-1-она (также имеющие в своей структуре фрагмент вторичного енамина) в реакциях с электрофилами проявляют амбидентные свойства. Так, при ацилировании в присутствии оснований (пиридин, триэтиламин) 2,3-дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолин-5(1H)-она [8, 9] и бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она [10] были получены смеси продуктов C- и N-ацилирования, состав которых зависел от строения реагента. В случае же изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **1** образование заметных количеств изомерного продукта ацилирования (методами ТСХ и ЯМР) не обнаружено. В то же время, при использовании более сильного основания – гидрида натрия при нагревании в ДМФА, 5-ацил-5,13-дигидро-11H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны **4a,b** являются единственными продуктами реакции. В данном случае, очевидно, происходит ацилирование аниона, генерируемого из изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **1** под действием сильного основания. На образование N₍₅₎-ацилзамещенных изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-онов указывают отсутствие в их спектрах ЯМР ¹Н и ИК сигналов группы N₍₅₎H и наличие сигналов метинного протона в спектрах ЯМР ¹Н в области 6.68 (**4a**) и 6.85 м. д. (**4b**). Уширение сигнала протонов метиленовой группы Н-13 в спектре соединения **4b** свидетельствует об уменьшении конформационной подвижности изохино[3,2-*b*]хиназолинового цикла вследствие известного для амидов эффекта увеличения порядка амидной связи N–CO [11].

Наблюдаемые изменения химических сдвигов ароматических протонов, для точного отнесения которых был применен метод гомоядерной двумерной корреляционной спектроскопии COSY (на примерах **2a** и **4a**), полностью согласуются со строением соединений **2a–g** и **4a,b**. Отнесение структуры продуктов ацилирования к C₍₆₎- или N₍₅₎-ацилзамещенным изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-онам также подтверждено данными спектров ЯМР ¹³С и УФ (на примерах **2a,g** и **4a**, см. экспериментальную часть).

Известно [9, 12], что N-ацилзамещенные енамины способны к перегруппировке. В случае соединений **4a,b** образование изомерных 6-ацилизохино[3,2-*b*]хиназолин-11-онов **2a,g** при длительном нагревании их растворов в высококипящих растворителях (ДМФА, ДМСО) и пиридине не обнаружено (согласно данным ТСХ). Соединения **2a–g** и **4a,b** оказались неустойчивыми при нагревании в уксусной кислоте и легко гидролизуются с образованием изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **1**. В основной среде (пиридин) ацилпроизводные изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она вполне

Т а б л и ц а 1

Спектральные характеристики продуктов ацилирования и алкилирования изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она 1

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)				
		$N_{(s)H}$ (1H, c)	ArH	H-6 (1H, c)	H-13 (2H, c)	Другие сигналы
2a	3450 (NH), 1672 (C=O), 1606, 1591, 1564, 1323, 1255 (C–O), 1163, 785	10.81	8.12 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-10); 7.59 (2H, д, $^3J = 9.0$, H-2',6'); 7.35 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-1); 7.31 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-8); 7.21 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-3); 7.17 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-9); 7.02 (2H, м, H-2,4); 6.94 (3H, м, H-7,3',5')	–	5.22	4.07 (2H, к, $^3J = 7.0$, OCH ₂); 1.32 (3H, т, $^3J = 7.0$, CH ₃)
2b	3450 (NH), 1676 (C=O), 1585, 1558 (NO ₂), 1524, 1358, 1319 (NO ₂), 1236, 750	11.91	8.23 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-3',5'); 8.11 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.78 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2',6'); 7.38 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-1); 7.26 (2H, м, H-3,8); 7.19 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-9); 7.09 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-2); 7.04 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 6.84 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7)	–	5.25	–
2c	3450 (NH), 1672 (C=O), 1583, 1558, 1321, 760	13.02	8.08 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-10); 7.38 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-1); 7.35 (1H, м, H-4'); 7.31 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-6'); 7.29 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-8); 7.16–7.08 (6H, м, H-2,3,4,3',5'); 6.66 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7)	–	5.25	2.29 (3H, с, CH ₃)
2d	3450 (NH), 1674 (C=O), 1597, 1564 (NO ₂), 1543, 1340 (NO ₂), 750, 705	11.80	8.93 (1H, с, H-4'); 8.68 (2H, с, H-2',6'); 8.18 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.40 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-1); 7.31–7.22 (3H, м, H-3,8,9); 7.11 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-2); 7.05 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 6.98 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7)	–	5.28	–
2e	3450 (NH), 1666 (C=O), 1591, 1560, 1323	10.60	8.12 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-10); 7.88 (1H, с, H-3'); 7.45 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-8); 7.34 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-1); 7.21 (2H, м, H-3,9); 7.16 (1H, д, $^3J = 4.0$, H-5'); 7.06 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 7.02 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2); 6.99 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 6.66 (1H, д, $^3J = 1.5$, $^3J = 4.0$, H-4')	–	5.19	–
2f	3450 (NH), 1664 (C=O), 1591, 1560, 1487, 1319, 1240	10.19	8.12 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.97 (1H, уш.с, H-3'); 7.42 (2H, м, H-8,5'); 7.34 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-1); 7.25 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-7); 7.20 (2H, м, H-3,9); 7.07 (1H, м, H-4'); 7.00 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2); 6.96 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-4)	–	5.20	–
2g	3450 (NH), 1674 (C=O), 1583, 1560, 1500, 1317, 770	12.92	8.15 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-10); 7.81 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 7.66 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-8); 7.35 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-1); 7.31 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-9); 7.26 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-3); 7.07 (2H, м, H-2,4)	–	5.19	2.52 (3H, с, CH ₃)

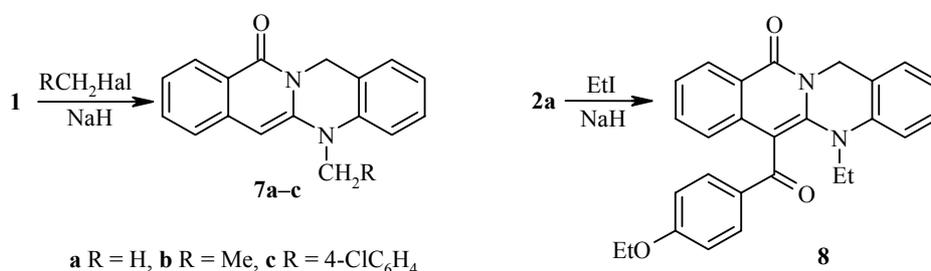
4a	1672 (C=O), 1630 (C=O), 1605, 1317, 1257 (C-O), 1176, 770, 750	–	8.19 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.61 (3H, м, H-1,4,8); 7.46 (3H, м, H-7,2',6'); 7.43 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-9); 7.33 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-3); 7.28 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-2); 6.82 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-3',5')	6.68	5.42	3.97 (2H, κ, $^3J = 6.5$, OCH ₂); 1.25 (3H, т, $^3J = 6.5$, CH ₃)
4b	1674 (C=O), 1635 (C=O), 1610, 1315, 770, 755	–	8.24 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.64 (3H, м, H-1,4,8); 7.50 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-7); 7.44 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-9); 7.40 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-3); 7.29 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-2)	6.85	5.15 (yш.)	2.39 (3H, c, CH ₃)
5	1675 (C=O), 1605, 1302, 1255 (C-O), 1157, 1040, 785, 760	–	8.10 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.63 (1H, д, $^3J = 6.5$, H-1); 7.59 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2",4"); 7.53 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-8); 7.35–7.27 (3H, м, H-3,2',6'); 7.18 (2H, м, H-2,9); 7.01 (2H, м, H-3",5"); 6.93 (2H, м, H-3',5'); 6.85 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 6.72 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7)	–	5.21	4.07 (4H, м, OCH ₂); 1.33 (6H, м, CH ₃)
6	1686 (C=O), 1628 (C=O), 1606, 1541, 1497, 1115, 775	–	8.35 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-12); 8.19 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-3); 8.15 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-9); 7.82 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-11); 7.53 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 7.45 (2H, м, H-4,10); 7.29 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-5)	–	–*	–
7a	1654 (C=O), 1617, 1592, 1551, 1474, 790, 758, 692	–	8.09 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.56 (1H, т, $^3J = 7.0$, H-8); 7.50 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 7.39 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-1); 7.34 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3); 7.22 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-9); 7.08 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 7.04 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-2)	6.10	5.08	3.34 (3H, c, CH ₃)
7b	1647 (C=O), 1583, 1554, 1475, 1387, 1259 (C-N), 745	–	8.07 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.57–7.51 (2H, м, H-7,8); 7.38–7.31 7.34 (2H, м, H-1,3); 7.22 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-9); 7.14 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 7.02 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-2)	6.18	5.07	4.00 (2H, κ, $^3J = 6.8$, OCH ₂); 1.38 (3H, т, $^3J = 6.8$, CH ₃)
7c	1655 (C=O), 1552, 1489, 1470, 1176, 780, 750	–	8.09 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.51 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-8); 7.43–7.32 (6H, м, H-1,7,2',3',5',6'); 7.22 (2H, м, H-3,9); 7.02 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-2); 6.84 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4)	5.97	5.20	5.22 (2H, c, CH ₂)
8	1665 (C=O), 1640, 1598, 1573, 1480, 1256 (C-O), 1170, 775	–	8.24 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-10); 7.65–7.57 (4H, м, H-1,8,2',6'); 7.45 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-4); 7.35 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-3); 7.25 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-9); 7.10 (1H, т, $^3J = 7.5$, H-2); 6.86 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-3',5'); 6.40 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7)	–	5.12 (yш.)	4.05 (2H, κ, $^3J = 7.0$, OCH ₂); 3.44 (2H, κ, $^3J = 6.7$, NCH ₂); 1.31 (3H, т, $^3J = 7.0$, OCH ₂ CH ₃); 0.95 (3H, т, $^3J = 6.7$, NCH ₂ CH ₃)

* δ 5.16 (2H, c, H-7).

устойчивы и инертны к действию ацилирующих реагентов. Однако при нагревании соединения **2a** в ДМФА с *n*-этоксibenзоилхлоридом в присутствии гидрида натрия нам удалось выделить и охарактеризовать продукт повторного ацилирования – 5,6-ди(4-этоксibenзоил)-5,13-дигидро-11H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он (**5**).

Очевидно, по той же схеме – С-ацилирование и дальнейшее N-ацилирование, происходит превращение изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **1** при нагревании его с оксалилхлоридом, которое приводит к 7H,8H-2a,7a-диазаациклопента[*fg*]нафтацен-1,2,8-триону (**6**). Производное этой гетеросистемы (7H,8H-2a,7a-диазаациклопента[*fg*]нафтацен-1,7(2H)-дион) было получено ранее [13] в сходных условиях при нагревании 6,11-дигидро-13H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она в хлорацетилхлориде. В случае соединения **1** нагревание в хлорацетилхлориде приводит к сложной смеси неидентифицированных продуктов. Строение продукта **6** подтверждено данными масс-спектрометрии и его ИК и ЯМР спектров. Две интенсивные полосы поглощения в области 1686 и 1628 см⁻¹ в ИК спектре соответствуют валентным колебаниям карбонильных групп сопряженных кетонов и амидов соответственно. В спектре ЯМР ¹³C наблюдаются три сигнала атомов углерода карбонильных групп при 173.15 (C-1), 161.34 (C-8) и 158.53 м. д. (C-2) Сигналы ароматических протонов, наблюдаемых в наиболее слабом поле, отнесены к H-12 (8.35), H-3 (8.19) и H-9 (8.16 м. д.). Дезэкранирование протонов H-12 и H-3 обусловлено, как увеличением электроноакцепторных свойств соседних атомов (C-12b и N-2a), так и анизотропным эффектом карбонильных групп C₍₁₎=O и C₍₂₎=O.

Далее нами было изучено алкилирование изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она **1**. Сплавление соединения **1** с алкилгалогенидами или алкилтозилатами при 120–160 °С приводит к сложной смеси продуктов, основным в которой является продукт окислительного сочетания – димер **3**. Аналогичный результат получен при нагревании раствора **1** в ацетонитриле с бромацетофеноном. Взаимодействие соединения **1** с алкилгалогенидами в присутствии оснований приводит к продуктам алкилирования лишь при нагревании смеси реагентов в ДМФА в присутствии гидрида натрия. В этих условиях образуются 5-алкил-5,13-дигидро-11H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны **7a–c** с высокими выходами. Спектры ЯМР ¹H соединений **7a–c**, как и в случае 5-ацилзамещенных **4a,b**, характеризуются наличием сигнала метинного протона H-6 и отсутствием сигнала N₍₅₎H (см. табл. 1).



Полученные 5-алкилзамещенные изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны **7a–c** инертны к действию алкилирующих и ацилирующих реагентов. В то же время, 6-ацилизохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он **2a** при нагревании с этилиодидом в ДМФА в присутствии NaH легко превращается в 6-(4-этоксibenзоил)-5-этил-5,13-дигидро-11H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он (**8**). Отнесение сигналов в спектре ЯМР ¹H соединения **8** сделано на основании данных экспериментов COSY и NOESY. Его спектр ЯМР ¹H имеет некоторые особенности. Наличие объемных заместителей в *пери*-положениях (5 и 6) приводит к затруднению вращения вокруг простых связей N₍₅₎–C и

Т а б л и ц а 2

Физико-химические свойства и данные элементного анализа

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C *	Выход, %
		C	H	N		
2a	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>75.65</u>	<u>4.98</u>	<u>7.10</u>	170–172	82
		75.74	5.08	7.07		
2b	C ₂₃ H ₁₅ N ₃ O ₄	<u>69.42</u>	<u>3.74</u>	<u>10.60</u>	226–227	85
		69.52	3.80	10.57		
2c	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>78.60</u>	<u>4.88</u>	<u>7.67</u>	206–208	67
		78.67	4.95	7.65		
2d	C ₂₃ H ₁₄ N ₄ O ₆	<u>62.37</u>	<u>3.13</u>	<u>12.67</u>	288–289	83
		62.45	3.19	12.66		
2e	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>73.61</u>	<u>4.04</u>	<u>8.21</u>	187–188	64
		73.68	4.12	8.18		
2f**	C ₂₁ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	<u>70.32</u>	<u>3.89</u>	<u>7.83</u>	175–176	78
		70.37	3.94	7.82		
2g	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>74.33</u>	<u>4.80</u>	<u>9.69</u>	209–211	83
		74.47	4.86	9.65		
4a	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>75.68</u>	<u>5.00</u>	<u>7.11</u>	205–207	78
		75.74	5.08	7.07		
4b	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>74.36</u>	<u>4.79</u>	<u>9.66</u>	204–206	58
		74.47	4.86	9.65		
5	C ₃₄ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>74.85</u>	<u>5.10</u>	<u>5.15</u>	152–154	53
		74.98	5.18	5.14		
6	C ₁₈ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>71.47</u>	<u>3.27</u>	<u>9.26</u>	318–320	69
		71.52	3.33	9.27		
7a	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O	<u>77.78</u>	<u>5.30</u>	<u>10.70</u>	123–124	58
		77.84	5.38	10.68		
7b	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O	<u>78.18</u>	<u>5.73</u>	<u>10.14</u>	156–158	53
		78.24	5.84	10.14		
7c***	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O	<u>73.97</u>	<u>4.55</u>	<u>7.54</u>	177–179	46
		74.09	4.60	.51		
8	C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>76.33</u>	<u>5.65</u>	<u>6.61</u>	148–149	75.5
		76.39	5.70	.60		

* Растворитель для кристаллизации: ДМФА (соединения **2a–f**, **4a,6**, **7a–c**), и ДМФА–2-пропанол, 1 : 1 (соединения **2g**, **4b**, **5**, **8**).

** Данные анализа на S: вычислено – 8.95%, найдено – 8.90%.

*** Данные анализа на Cl: вычислено – 9.51%, найдено – 9.55%.

C₍₆₎-C и, как следствие, к реализации заторможенных конформаций и увеличению асимметрии молекулы, что проявляется в уширении сигнала протонов метиленовой группы H-13. Еще одно следствие – сдвиг сигналов протонов группы N₍₅₎-C₂H₅ в сильное поле по сравнению с таковыми для соединения **7b**, не имеющего электрофильного заместителя при атоме C-6, которое обусловлено анизотропным влиянием карбонильной группы бензоильного остатка.

Анализ литературы по биологическим свойствам производных изохинолона-1 выявил в их фармакологическом профиле действия экстремум по отношению к трансмембранным рецепторам. С целью оценки биологического потенциала описанных в настоящей работе веществ был произведен расчет спектра биологической активности. В расчетах была использована программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [14–16]. В основу программы положено сравнение рассчитанных 2D дескрипторов для каждой молекулы (MNA – Multilevel Neighbourhoods of Atoms – многоуровневый метод ближайшего окружения атомов) с набором дескрипторов для выборки соединений с высокой активностью и выборки неактивных соединений соответственно. Конечный результат представляется программой как вероятность проявления соединением активности (P_a) и неактивности (P_i) в долях единицы.

В расчет включено более 3000 типов активностей для каждого соединения, порогом активности было выбрано $P_a > 0.75$; $P_i < 0.2$. Найдено, что наибольшим фармакологическим потенциалом обладают соединения **7b** и **8**. Среди предсказанных с высокой вероятностью активностей, характерных для большинства соединений, следует выделить ингибирование различных типов гидролаз и гидратаз, а также регуляторную активность по отношению к трансмембранным рецепторам. К ним относятся мускариновые ацетилхолиновые (тип M₁), ГАМК- и α_1 -адренорецепторы. Но если к первым двум рецепторам предсказывается антагонистическое действие, то по отношению к адренорецептору α_1 эти вещества должны проявлять свойства миметиков. Для них предполагаются также свойства ингибиторов выброса адреналина. Среди предсказанных фармакологических эффектов для данного типа соединений следует ожидать коррекцию нарушений сна, коронарной недостаточности, ишемии миокарда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений (таблетки KBr) зарегистрированы на приборе Hewlett Packard UR 20. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных продуктов и эксперименты по гомоядерной корреляции COSY произведены на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно), в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. УФ спектры записаны на приборе SHIMADZU UV-3100 UV-vis-NIR Recording spectrophotometre, в метаноле. Масс-спектры соединений получены методом ВЖХ-МС на приборе "AGILENT/100-Series" (ХИ, ацетонитрил, 0.05% муравьиной кислоты). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

6-Ацил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны 2а-f. Растворя-

ют 0.25 г (1 ммоль) изохинохиназолина **1** при нагревании в 15 мл безводного пиридина, добавляют 1.1 ммоль ароил(гетароил) хлорида. Смесь кипятят 3–5 ч, охлаждают и добавляют 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 2-пропанолом. Кристаллизуют из ДМФА.

Соединение 2а. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 193.37 (6-C=O); 162.28 (C-11); 161.37 (C-4''); 144.66 (C-5а); 137.03 (C-4а); 134.86 (C-1'); 133.26 (C-6а); 132.36 (C-8); 131.91 (C-2',6'); 129.01 (C-3); 127.83 (C-10); 126.97 (C-1); 125.25 (C-7); 123.66 (C-9); 123.32 (C-2); 120.47 (C-10а); 118.59 (C-13а); 115.57 (C-4); 114.58 (C-3',5'); 94.67 (C-6); 63.94 (OCH₂); 47.72 (C-13); 14.99 (CH₃). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-4}$, л·моль⁻¹·см⁻¹): 295 (2.47), 389 (1.66). Масс-спектр, m/z (I , %): 397 [M+1]⁺ (100).

6-Ацетил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он (2г). Смесь 0.25 г (1 ммоль) изохинохиназолина **1** и 0.12 г (1.5 ммоль) безводного ацетата натрия в 10 мл уксусного ангидрида кипятят 2 ч. Смесь охлаждают, добавляют 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают 2-пропанолом. Кристаллизуют из смеси 2-пропанол–ДМФА, 1 : 1. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 197.21 (6-C=O); 161.19 (C-11); 147.11 (C-5а); 136.33 (C-4а); 133.91 (C-6а); 133.26 (C-8); 129.13 (C-3); 128.14 (C-10); 126.99 (C-1); 125.03 (C-7); 124.04 (C-2,9); 121.08 (C-10а); 118.71 (C-13а); 115.87 (C-4); 96.06 (C-6); 42.65 (C-13); 32.11 (CH₃). Масс-спектр, m/z (I , %): 291 [M+1]⁺ (100).

5-Ацил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны 4а,б. Растворяют 0.25 г (1 ммоль) изохинохиназолина **1** при нагревании в 20 мл безводного ДМФА. К охлажденному раствору добавляют 0.03 г (1.2 ммоль) NaH. После прекращения выделения водорода добавляют 1.1 ммоль *n*-этоксибензоилхлорида или уксусного ангидрида. Смесь перемешивают 1.5 ч при 20 °С, отфильтровывают осадок. Фильтрат упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из ДМФА.

Соединение 4а. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 167.84 (5-C=O); 161.18 (C-11); 160.67 (C-4'); 138.12 (C-5а); 137.10 (C-4а); 136.32 (C-1'); 133.20 (C-6а,8); 131.44 (C-2',6'); 129.87 (C-3); 128.60 (C-10); 127.62 (C-1); 127.15 (C-7); 126.82 (C-4); 126.73 (C-2,9); 124.17 (C-13а); 122.98 (C-10а); 114.30 (C-3',5'); 101.21 (C-6); 63.78 (OCH₂); 42.58 (C-13); 14.91 (CH₃). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-4}$, л·моль⁻¹·см⁻¹): 276 (1.71), 335 (0.93). Масс-спектр, m/z (I , %): 397 [M+1]⁺ (100).

5,6-Ди(4-этоксибензоил)-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он (5) получают по описанной выше методике синтеза продуктов **4а,б**, используя 0.4 г (1 ммоль) 6-(4-этоксибензоил)изохинохиназолина **2а** вместо изохинохиназолина **1**. Время нагревания реакционной смеси – 7 ч, продукт очищают перекристаллизацией из смеси 2-пропанол–ДМФА, 1 : 1.

7Н,8Н-2а,7а-Диазациклопента[*fg*]нафтацен-1,2,8-трион (6). Смесь 0.25 г (1 ммоль) изохинохиназолина **1** и 10 мл оксалилхлорида кипятят 2 ч. Избыток оксалилхлорида упаривают в вакууме, остаток дважды перекристаллизовывают из ДМФА. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 173.15 (C-1); 161.34 (C-8); 158.53 (C-2); 157.98 (C-12с); 135.54 (C-11); 131.63 (C-2б); 129.35 (C-12а); 129.26 (C-4); 128.66 (C-9); 128.18 (C-6); 126.36 (C-12); 125.80 (C-10); 122.35 (C-5); 120.79 (C-8а); 117.81 (C-6а); 115.28 (C-3); 90.71 (C-12б); 42.87 (C-7). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-4}$, л·моль⁻¹·см⁻¹): 246 (1.74), 279 (2.11). Масс-спектр, m/z (I , %): 303 [M+1]⁺ (100).

5-Алкил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны 7а-с получают по описанной выше методике синтеза продуктов **4а,б**, используя 1.2 ммоль алкилгалогенида вместо *n*-этоксибензоилхлорида. Время нагревания реакционной смеси – 3–4 ч, продукт очищают перекристаллизацией из ДМФА.

6-(4-Этоксибензоил)-5-этил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-он (8) синтезируют по описанной выше методике синтеза продуктов **4а,б**, используя 0.4 г (1 ммоль) 6-(4-этоксибензоил)изохинохиназолина **2а** вместо изохинохиназолина **1** и 0.16 мл (2 ммоль) этилиодида вместо *n*-этоксибензоил-

хлорида. Время нагревания реакционной смеси – 7 ч, продукт очищают перекристаллизацией из смеси 2-пропанол–ДМФА, 1 : 1. Масс-спектр, m/z (I , %): 425 $[M+1]^+$ (100).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, В. М. Кисиль, А. В. Туров, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 428 (2008).
2. MDDR [Medline Drug Data Report], www.discoverygate.com.
3. H. Natsugari, H. Shirafudji, T. Doi, EP Pat. 566069 (1993).
4. M. Fujio et al, WO Pat. 0448339 (2004).
5. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 83 (1969).
6. W. Wendelin, H. Keimelmayr, M. Huber, *Sci. Pharm.*, **56**, 437 (1973).
7. Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул, А. В. Туров, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 273 (2008).
8. K. Nagarajan, V. R. Rao, R. K. Shah, *Indian J. Chem.*, **71**, 77 (1988).
9. M. Bollini, S. E. Asis, A. M. Bruno, *Synthesis*, 237 (2006).
10. Л. М. Потиха, В. М. Кисель, Н. В. Данилейко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 715 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 609 (2004)].
11. W. E. Stewart, T. H. Siddal, *Chem. Rev.*, **70**, 517 (1970).
12. A. R. Fersht, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5432 (1970).
13. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1509 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1280 (2007)].
14. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, Yu. V. Borodina, T. Glorizova, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 666 (1999).
15. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Yu. V. Borodina, A. A. Lagunin, A. Kos, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, 1349 (2000).
16. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, *J. Computer-Aided Mol. Design*, **16**, 819 (2002).

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

Поступило 29.05.2007