

Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

25.* АЛКИЛИРОВАНИЕ

6,11-ДИГИДРО-13Н-ИЗОХИНО[3,2-*b*]ХИНАЗОЛИН-13-ОНА

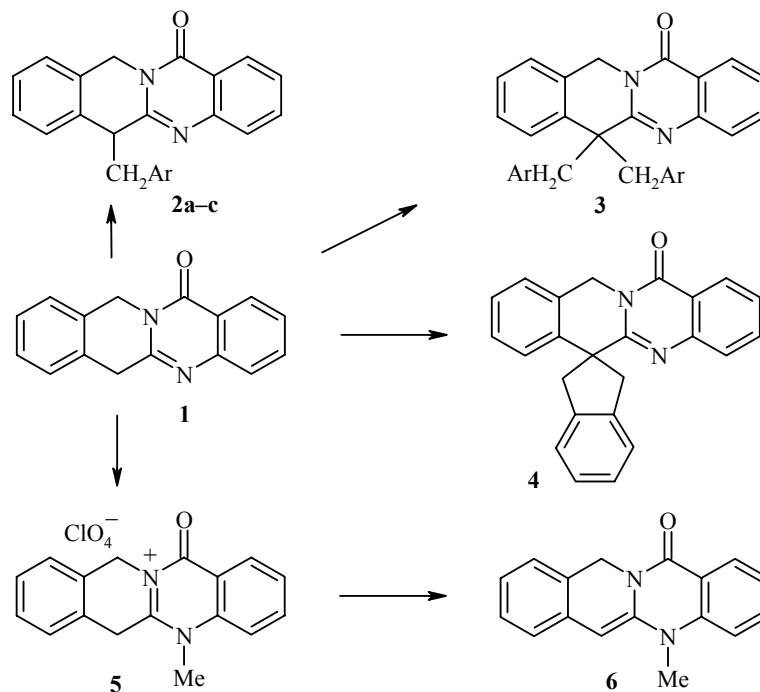
Взаимодействие 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она с алкилирующими реагентами в зависимости от их природы и условий реакции протекает по двум положениям системы – C₍₆₎ или N₍₅₎. Сплавление с метилтозилатом приводит к соли 5-метил-13-оксо-6,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-5-ия, а при взаимодействии с бензилгалогенидами в присутствии *i*-PrONa – к 6-бензил- и 6,6-добензил-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-онам. Алкилирование олефинами приводит к двум типам продуктов. В случае малеинимидов и ангидрида малеиновой кислоты образуются аддукты Михаэля по C₍₆₎, а в случае эфиров цианкоричных кислот реакция сопровождается внутримолекулярным ацилированием по N₍₅₎ и приводит к 1-арил-3,9-диоксо-3Н,9Н,11Н-бензо[5,6][1,8]нафтиридино[1,8-*ab*]хиназолин-2-карбонитрилам.

Ключевые слова: 3,9-диоксо-3Н,9Н,11Н-бензо[5,6][1,8]нафтиридино[1,8-*ab*]хиназолин-2-карбонитрил, изохино[3,2-*b*]хиназолин, спиро[6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6,2'-индан]-13-он, алкилирование.

Алкилирование, одна из характерных реакций енаминов, изучалось нами ранее на примерах бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-она [2, 3] и 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она [4, 5]. Представлялось интересным изучить закономерности протекания этих реакций и для линейного изомера – 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она (**1**), амбидентные свойства которого, как нуклеофильного реагента были показаны ранее [1] на примере реакций с карбонильными соединениями. Гидробромиды 6-бензилзамещенных соединения **1** были получены нами ранее [4] перегруппировкой соответствующих соединений угуглярного строения. Однако в условиях проведения реакции (170–180 °С) процесс сопровождался окислением как исходных, так и конечных продуктов реакции [6]. Кроме того, метод перегруппировки не пригоден для получения 5-замещенных и дизамещенных производных изохино[3,2-*b*]хиназолина.

В настоящей работе мы осуществили прямое алкилирование изохинохиназолина **1** нагреванием его с 1 экв. бензилгалогенидов в растворе 2-пропанола в присутствии *i*-PrONa. Выход соединений **2** достигал 70–80%. Использование двойного избытка бензилгалогенида в тех же условиях привело к образованию дизамещенного соединения **3** (табл. 1–3).

* Сообщение 24 см. [1].



2 a Ar = Ph, **b** Ar = 2-MeC₆H₄, **c** Ar = 3-O₂NC₆H₄; **3** Ar = Ph

Попытки осуществить синтез бензилпроизводных изохино[3,2-*b*]хиназолина в других условиях – сплавлением смеси реагентов и нагреванием в полярных растворителях (ацетонитрил и ДМФА) в присутствии или в отсутствие оснований – приводили к осмолению или образованию многокомпонентных смесей продуктов окисления.

Полученные нами 6-бензилизохино[3,2-*b*]хиназолины **2a–c** были идентичны полученным ранее [4]. В спектре ЯМР ¹H 6,6-дибензилизохино-[3,2-*b*]хиназолина **3** (табл. 2) протоны метиленовых групп бензильных заместителей не эквивалентны и наблюдаются в виде АВ-спиновой системы с ²*J* = 13.5 Гц. Это обусловлено, как и в случае изомерных 7,7-дибензил-7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов [4], пространственными ограничениями вращению объемных заместителей вокруг связей C₍₆₎–C_α' и C₍₆₎–C_α'.

Необходимость использования основания для синтеза бензилпроизводных **2** и **3** обусловлена природой изохино[3,2-*b*]хиназолина **1**, который представляет собой активированный "имин". В присутствии сильного основания алкилированию подвергается депротонированная форма – карбанион. Однако не исключено, что в полярных растворителях или при высоких температурах может происходить таутомерное превращение соединения **1** с образованием формы "енамина". Косвенным свидетельством в пользу этой гипотезы может служить результат алкилирования **1** *o*-ксилилендибромидом. При сплавлении (160–170 °С) эквимольной смеси реагентов нами получен с невысоким выходом (30%) спиро[6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6,2'-индан]-13-он (**4**). Значительно легче

и с большим выходом (63%) это соединение образуется при проведении

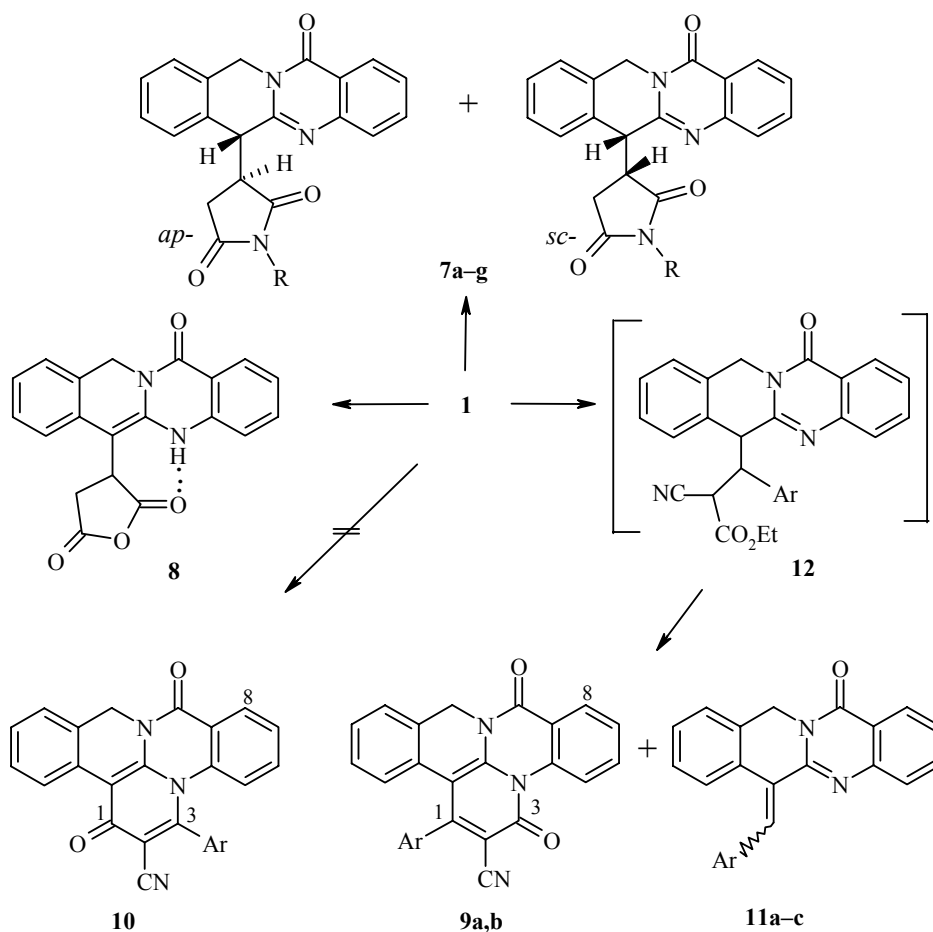
реакции в 2-пропаноле в присутствии *i*-PrONa. Как и в случае изомерного спиро[7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,2'-индан]-5-она [4], в спектре ЯМР ¹Н спироиндана **4** протоны метиленовых групп C₍₂₎H₂ и C₍₆₎H₂ наблюдаются в виде АВ-спиновой системы с ²*J* = 11.0 Гц и Δδ = 0.82 м. д.

Сплавление изохинохиназолина **1** с метилтозилатом также приводит к продукту алкилирования (с выходом 55%), который был выделен из реакционной смеси в виде перхлората 5-метил-13-оксо-6,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-5-ия (**5**). При действии морфолина на эту соль происходит депротонирование по положению 6, что приводит к 5-метил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-ону (**6**). Образование продукта N-алкилирования в реакции с метилтозилатом вполне закономерно, как в случае формы "имина" для изохинохиназолина **1**, так для формы "енамина" (согласно принципу ЖМКО). Строение соединений **5** и **6** подтверждено их спектральными данными. Следует отметить, что депротонирование соли **5** протекает достаточно легко уже под действием таких слабых оснований как полярные растворители. Так, спектр ЯМР ¹Н соли **5** в ДМСО-*d*₆ представляет собой спектр смеси двух соединений – соли **5** и ангидрооснования **6**, о чем свидетельствует наличие сигналов алифатических и ароматических протонов протонированной и депротонированной форм (табл. 2).

Т а б л и ц а 1

ИК спектры производных изохино[3,2-*b*]хиназолинов 3–8

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹
3	1663 (уш., C=O), 1600 (C=N), 1580, 1560, 1470, 1445, 778, 750, 720, 690	7c	1705 (C=O), 1687 (C=O), 1603 (C=N), 1400, 1250 (C-O), 1163, 1030, 730
4	1670 (C=O), 1590 (C=N), 1455, 1387, 1170, 755	7d	1713 (C=O), 1684 (C=O), 1600 (C=N), 1385, 1165, 770
5	1715 (C=O), 1620 (C=N), 1090, 755	7e	1710 (C=O), 1670 (C=O), 1590 (C=N), 1380, 1155, 760
6	1620 (C=N), 1565, 1490, 1455, 1380, 740	7f	1723 (C=O), 1687 (C=O), 1605 (C=N), 1382, 1345 (NO ₂), 1170
7a	3220 (NH), 1705 (C=O), 1670 (C=O), 1600 (C=N), 1190, 1165, 765	7g	1713 (C=O), 1680 (C=O), 1608 (C=N), 1405, 1197, 1166, 780
7b	1710 (C=O), 1670 (C=O), 1590 (C=N), 1380, 1190, 1155, 760	8	3420 (NH), 1725 (C=O), 1685 (C=O), 1590, 1520, 1495, 1475, 1500, 1370 (C-O), 847



7 a R = H, **b** R = CH₂Ph, **c** R = 4-MeOC₆H₄, **d** R = 4-MeC₆H₄, **e** R = Ph, **f** R = 4-O₂NC₆H₄,
g R = α-нафтил; **9, 11 a** Ar = 4-MeOC₆H₄, **b** Ar = 4-ClC₆H₄, **c** Ar = 4-Me₂NC₆H₄

Изохино[3,2-*b*]хиназолин **1** также легко образует продукты алкилирования при взаимодействии с активированными олефинами. Сплавление эквимольной смеси **1** с малеинимидами или ангидридом малеиновой кислоты приводит к аддуктам Михаэля – 3-(13-оксо-6,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6-ил)-1-*R*-2,5-пирролидиндионам **7a–g** и 3-(13-оксо-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6-ил)дигидро-2,5-фурандиону (**8**). Следует отметить, что в случае изохино[3,2-*b*]хиназолина **1** эта реакция протекает достаточно легко (20–40 мин при 120–150 °С) и с высоким выходом (60–80%). Тогда как для других конденсированных 3-аминоизохинолинов – бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-она, существующего преимущественно в форме "енамина" [3], и 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она, образующего смесь таутомеров [7], получить продукты алкилирования указанными олефинами не удалось. Одной из возможных причин такого поведения является различие в способности этих гетероциклов выступать в роли протонодонора в реакции с протоноакцепторами – ангидридом и имидами дикарбоновой кислоты. Строение

Спектры ЯМР ¹Н производных изохино[3,2-*b*]хиназолинов 3–8

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО-d ₆), δ, м. д. (J, Гц)			
	ArH	(2H, C ₍₁₁₎ H ₂)	(1H, H-6)	другие сигналы
3	8.12 (1H, д, ^o J = 7.6, H-1), 7.86 (1H, т, ^o J = 8.0, H-3), 7.82 (2H, м, H-4,10), 7.52 (1H, т, ^o J = 7.8, H-2), 7.42 (1H, т, ^o J = 8.0, H-8), 7.25 (1H, т, ^o J = 8.0, H-9), 7.05 (1H, д, ^o J = 8.0, H-7), 6.96 (2H, т, ^o J = 7.6, H-4'), 6.86 (4H, т, ^o J = 7.6, H-3',5'), 6.52 (4H, д, ^o J = 7.6, H-2',6')	4.02 (с)	–	4.08 (2H, д, ² J = 13.5, PhCH _A H _B), 3.52 (2H, д, ² J = 13.5, PhCH _A H _B)
4	8.17 (1H, д, д, ^m J = 1.6, ^o J = 8.0, H-1), 7.74 (1H, т, д, ^m J = 1.6, ^o J = 8.0, H-3), 7.59 (1H, д, ^o J = 8.0, H-4), 7.46 (2H, м, H-2,7), 7.24 (3H, м, H-8–10), 7.19–7.12 (4H, м, H-3'–6')	5.38 (с)	–	4.20 (2H, д, ² J = 11.0, H _A -1', H _A -3'), 3.38 (2H, д, ² J = 11.0, H _B -1', H _B -3')
5	[8.60 (1H, д, д, ^m J = 1.2, ^o J = 8.0, H-1), 8.21 (1H, т, д, ^m J = 1.2, ^o J = 8.0, H-3), 8.05 (1H, д, ^o J = 8.5, H-4), 7.93 (1H, т, ^o J = 8.0, H-2), 7.52 (4H, м, H-7–10)]*	[5.59 (с)]*	[4.83 (2H, с)]*	[4.44 (3H, с, CH ₃)]*
	8.39 (1H, д, ^o J = 7.6, H-1), 8.17 (2H, м, H-3,4), 7.86 (1H, т, ^o J = 7.6, H-2), 7.56 (2H, м, H-7,10), 7.42 (2H, м, H-8,9)	5.39 (с)	4.83 (2H, с)	4.24 (3H, с, CH ₃)
6	7.84 (1H, д, ^o J = 7.6, H-1), 7.48 (1H, т, ^o J = 8.0, H-3), 7.06 (3H, м, H-2,4,7), 6.91 (3H, м, H-8–10)	5.08 (с)	5.19 (с)	3.32 (3H, с, CH ₃)
7a	8.14 (1H, д, д, ^m J = 1.2, ^o J = 8.0, H-1), 7.76 (1H, т, д, ^m J = 1.2, J = 8.0, H-3), 7.52 (1H, д, ^o J = 7.2, H-10), 7.48–7.33 (5H, м, H-2,4,7–9)	5.86, 4.72 (д, д, ² J = 15.6)	4.78 (д, ³ J = 0.8)	11.24 (1H, с, NH), 3.95 (1H, м, H-3'), 3.05 (1H, д, д, ³ J = 8.0, ² J = 17.6, H _A -4'), 2.56 (1H, д, д, ² J = 17.6, ³ J = 4.4, H _B -4')
7b	8.07 (1H, д, ^o J = 7.6, H-1), 7.51–7.45 (5H, м, H-3,7,10,2'',6''), 7.41–7.30 (6H, м, H-2,8,9,3''–5''), 6.56 (1H, д, ^o J = 8.0, H-4)	5.85, 4.67 (д, д, ² J = 15.8)	4.86 (д, ³ J = 0.8)	4.82 (1H, д, ² J = 14.4, CH _A H _B Ph), 4.70 (1H, д, ² J = 14.4, CH _A H _B Ph), 4.07 (1H, м, H-3'), 3.15 (1H, д, д, ³ J = 9.0, ² J = 17.6, H _A -4'), 2.62 (1H, д, д, ² J = 17.6, ³ J = 4.8, H _B -4')

7c	8.16 (1H, д, $^{\circ}J=7.6$, H-1), 7.70 (1H, т, $^{\circ}J=7.2$, H-3), 7.54 (1H, д, $^{\circ}J=7.2$, H-10), 7.51 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-7), 7.44 (2H, м, H-8,9), 7.37 (1H, т, $^{\circ}J=7.6$, H-2), 7.30 (3H, м, H-4,2",6"), 7.04 (2H, д, $^{\circ}J=8.8$, H-3",5")	5.89, 4.74 (д. д, $^2J=15.6$)	4.95 (д, $^3J=0.8$)	3.83 (3H, с, OCH ₃), 4.15 (1H, м, H-3'), 3.29 (1H, д. д, $^3J=8.8$, $^2J=17.6$, H _A -4'), 2.72 (1H, д. д, $^2J=17.6$, $^3J=4.4$, H _B -4')
7d	8.16 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-1), 7.69 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-3), 7.55 (1H, д, $^{\circ}J=7.6$, H-10), 7.51 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-7), 7.45 (2H, м, H-8,9), 7.37 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-2), 7.33–7.26 (5H, м, H-4,2",3",5",6")	5.90, 4.74 (д. д, $J=15.6$)	4.97 (д, $^3J=0.8$)	2.44 (3H, с, CH ₃), 4.17 (1H, м, H-3'), 3.30 (1H, д. д, $^3J=7.6$, $^2J=17.6$, H _A -4'), 2.76 (1H, д. д, $^2J=17.6$, $^3J=4.4$, H _B -4')
7e	8.16 (1H, д, $^{\circ}J=7.6$, H-1), 7.70 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-3), 7.56–7.51 (4H, м, H-7,10,2",6"), 7.45 (5H, м, H-8,9,3"-5"), 7.38 (1H, т, $^{\circ}J=7.6$, H-2), 7.28 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-4)	5.90, 4.76 (д. д, $^2J=15.8$)	4.99 (д, $^3J=0.8$)	4.20 (1H, м, H-3'), 3.32 (1H, д. д, $^3J=8.0$, $^2J=17.6$, H _A -4'), 2.76 (1H, д. д, $^2J=17.6$, $^3J=4.4$, H _B -4')
7f _{ap}	8.42 (2H, д. д, $^mJ=0.8$, $^{\circ}J=8.0$, H-2",6"), 8.15 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-1), 7.78 (2H, д. д, $^mJ=0.8$, $^{\circ}J=8.0$, H-3",5"), 7.67 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-3), 7.55 (1H, д, $^{\circ}J=7.6$, H-10), 7.50 (1H, д, $^{\circ}J=7.6$, H-7), 7.45 (2H, м, H-8,9), 7.38 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-2), 7.17 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-4)	5.91, 4.75 (д. д, $^2J=15.8$)	5.02 (д, $^3J=1.0$)	4.26 (1H, м, H-3'), 3.38 (1H, д. д, $^3J=10.0$, $^2J=17.6$, H _A -4'), 2.74 (1H, д. д, $^2J=17.6$, $^3J=4.8$, H _B -4')
7f _{sc}	8.35 (2H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-2",6"), 8.15 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-1), 7.68–7.65 (4H, м, H-3,10,3",5"), 7.49–7.38 (4H, м, H-2,7-9), 7.32 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-4)	5.74, 4.80 (д. д, $^2J=16.0$)	4.73 (д, $^3J=3.0$)	4.33 (1H, м, H-3'), 3.25 (1H, д. д, $^3J=9.2$, $^2J=18.0$, H _A -4'), 3.04 (1H, д. д, $^2J=18.0$, $^3J=5.2$, H _B -4')
7g _{ap}		5.93, 4.78 (д. д, $^2J=15.6$)	5.02 (д, $^3J=1.0$)	4.51 (1H, м, H-3'), 3.60 (1H, д. д, $^3J=7.2$, $^2J=17.6$, H _A -4'), 2.87 (1H, д. д, $^2J=17.6$, $^3J=4.6$, H _B -4')
7g _{sc}	8.22–7.11 (15H, м)	5.91, 4.83 (д. д, $^2J=16.0$)	4.80 (м)	4.35 (1H, м, H-3'), 3.41 (1H, д. д, $^3J=9.2$, $^2J=17.6$, H _A -4'), 3.23 (1H, д. д, $^2J=17.6$, $^3J=5.2$, H _B -4')
8	8.04 (1H, д. д, $^mJ=1.6$, $^{\circ}J=8.0$, H-1), 7.88 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-7), 7.69 (1H, т. д, $^mJ=1.6$, $^{\circ}J=8.0$, H-3), 7.26–7.14 (4H, м, H-2,4,9,10), 7.02 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-8)	5.22 (с)	–	4.73 (1H, т, $^3J=6.5$, H-3'), 2.97 (2H, д, $^3J=6.5$, C _(4^o) H ₂)

* Спектр ЯМР ¹H снимали в CF₃CO₂D.

пирролидиндионов **7a–g** установлено на основании данных их спектров ЯМР ^1H . В области резонанса алифатических протонов наблюдаются сигналы 6 протонов в виде АВ- и АВХ-спиновых систем. Вицинальная КССВ Н-6' и Н-3 $J = 0.8\text{--}1.0$ Гц характерна [8] для не заслоненных конформаций с *транс*- или *цис*-расположением взаимодействующих протонов. Данные спектра ЯМР ^1H 1-бензил-2,5-пирролидиндиона **7b** позволяют сделать вывод о преимущественной заселенности именно антиперипланарной конформации для соединений **7a–g**. Особенностью спектра соединения **7b** является наличие в более сильном поле, по сравнению с сигналами остальных ароматических протонов, однопротонного дублета (6.56 м. д.), отнесенного нами к резонансу Н-4' на основании данных эксперимента COSY НН. Анализ молекулярных моделей **7b** показал, что структура, в которой протон Н-4' максимально сближен с бензильным заместителем и попадает в область экранирования бензольного кольца, соответствует форме *7ap*.

Максимальные выходы 1-(4-нитрофенил)-2,5-пирролидиндиона **7f** и 1-(α -нафтил)-2,5-пирролидиндиона **7g** получены сплавлением при более высокой температуре (140–150 °С), чем остальные пирролидиндионы. В спектрах ЯМР ^1H этих соединений наблюдается двойной набор сигналов алифатических и ароматических протонов, мало различающихся по химическим сдвигам и с близкими значениями КССВ (табл. 2). Подобную картину мы также наблюдали в спектрах, не кристаллизованных продуктов алкилирования остальными N-арилмалеинимидами **7c–e**. В случае 1-(4-нитрофенил)-2,5-пирролидиндиона **7f** при многократной перекристаллизации смеси из ДМФА также удалось получить один из компонентов смеси ($J_{6,3} = 1.0$ Гц) в чистом виде. Эти данные указывают на то, что продуктом реакции **1** с малеинимидами является смесь двух конформеров, с *транс*- и *цис*-расположением взаимодействующих протонов. Эта гипотеза была подтверждена данными хромато-масс-спектрометрических исследований смесей изомеров для соединений **7f,g**, показавших наличие единственного пика на хроматограмме, m/z которого соответствует ожидаемому значению. Вицинальная КССВ $J_{6,3} = 3.0$ Гц второго компонента смеси соответствует синклиальной конформации *7sc*. С помощью модифицированного уравнения Карплуса [9], по значениям КССВ нами определены значения двугранных углов Н- $\text{C}_{(6)}$ - $\text{C}_{(3)}$ -Н, составившие 173 ($J_{6,3} = 1.0$ Гц, *7ap*) и 49° ($J_{6,3} = 3.0$ Гц, *7sc*).

Наблюдаемое явление атропоизомерии обусловлено пространственными ограничениями вращению вокруг связи $\text{C}_{(6)}$ - $\text{C}_{(3)}$. Вероятно, температура перехода между двумя формами составляет 130–160 °С. Так, в спектре пирролидиндиона **7a** (*ap*-форма), который предварительно нагревали в кипящем нитробензоле в течение 20 мин, также наблюдали сигналы двух конформеров. Следует отметить, что в кислой среде переход между *ap*- и *sc*-формами происходит, очевидно, уже при более низкой температуре. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **7a–e** в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ (*7ap*, согласно данным спектров в DMSO-d_6) наблюдаются сигналы уже двух форм с содержанием *7sc* < 15%. Объяснение этому явлению было найдено при изучении структуры продукта сплавления соединения **1** с ангидридом

малеиновой кислоты (фурандионом) **8**. В спектре ЯМР ^1H соединения **8**

при 12.50 м. д. наблюдается уширенный сигнал протона, обменивающегося с D₂O, а в ИК спектре уширенная полоса в области 3450 см⁻¹, что указывало на наличие в структуре группы N₍₅₎H. А в области резонанса алифатических протонов – двухпротонный синглет метиленовой группы C₍₁₁₎H₂ и сигналы протонов фурандионного цикла в виде A₂X-спиновой системы. Образование формы "енамина" для 6-алкилизохино[3,2-*b*]хиназолина в этом случае обусловлено электроноакцепторным влиянием заместителя. Вероятно, подобная структура реализуется и при протонировании пирролидиндионов **7**, как промежуточное соединение при переходе между *ap*- и *sc*-формами.

При взаимодействии изохино[3,2-*b*]хиназолина **1** с эфирами цианкоричных кислот также происходит алкилирование олефином по атому C₍₆₎. Однако в этом случае реакция не останавливается на стадии образования аддукта Михаэля, а сопровождается внутримолекулярным ацилированием по атому N₍₅₎ и окислением циклического продукта, что приводит к производным новой гетероциклической системы – 1-(4-арил)-3,9-диоксо-3Н,9Н,11Н-бензо[5,6][1,8]нафтиридино[1,8-*ab*]хиназолин-2-карбонитрилам **9a,b**. Цианогруппа остается в продуктах реакции неизменной: в ИК спектрах наблюдаются полосы валентных колебаний в области 2210 см⁻¹. Отсутствие в их спектрах ЯМР ¹H сигналов протонов изохино[3,2-*b*]хиназолинового фрагмента при атомах C₍₆₎ и N₍₅₎ свидетельствует об образовании 5,6-дизамещенного производного. В области резонанса ароматических протонов мы наблюдали два дублета в слабом поле при 9.20 и 8.27 м. д. Последний (в области, характерной для Н-1 исходного изохинохиназолина **1**) отнесен к сигналу протона в *peri*-положении к карбонильной группе Н-8, а более слабopольный – к сигналу протона, попадающего в область дезэкранирования карбонильной группой пиридинового цикла, ацилированного к изохино[3,2-*b*]хиназолину. Отдельно стоящий дублет в сильном поле при 6.37 м. д. соответствует резонансу протона экранированного бензольным кольцом пиридинового фрагмента. Однако перечисленные данные не позволяли сделать однозначный вывод о структуре полученных соединений, как продуктов С-алкилирования и N-ацилирования. Хотя, как известно [3, 10, 11], алкилирование производными цианкоричных кислот в родственных структурах (гетероциклических "иминах" и "енаминах") преимущественно протекает по атому углерода, следовало также учесть и альтернативный вариант – структуру **10**, как продукт N-алкилирования и С-ацилирования. Выбор в пользу **9** был сделан при изучении строения побочных продуктов этой реакции. Нами были испытаны различные условия – сплавление или нагревание смеси реагентов в полярных растворителях, в присутствии или без основания. Во всех случаях образуются смеси продуктов реакции, содержание соединений **9** в которых зависело от применяемых условий и от природы заместителя в бензольном кольце эфира цианкоричной кислоты. Основными побочными продуктами этой реакции, а в случае этил-3-(4-диметиламино)фенил-2-циано-2-пропеноата основными, оказались 6-арилден-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны **11a-c**. Эти соединения были выделены из реакционной смеси и их спектральные

характеристики и физические константы полностью совпали с получен-

ными ранее [1]. Содержание 6-арилденпроизводных **11** в реакционной смеси возрастало с увеличением электронодонорности заместителя в бензольном кольце эфира цианкоричной кислоты, а также при проведении реакции сплавлением. В растворе в присутствии основания и с увеличением электроноакцепторности заместителя увеличивалась доля продуктов окисления изохино[3,2-*b*]хиназолина **1**. При сплавлении основания **1** с этил-3-(4-хлорфенил)-2-циано-2-пропеноатом при 150–160 °С была получена смесь, основными компонентами которой, согласно данным ЯМР ¹H, оказались соединения **9b**, **11b** и **12**. Об образовании 6-алкил-6,11-дигидро-13H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она **12** свидетельствовало наличие

Т а б л и ц а 2

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
3	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O	<u>84.00</u>	<u>5.61</u>	<u>6.56</u>	156–158	66
		84.08	5.65	6.54		
4	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O	<u>82.19</u>	<u>5.10</u>	<u>8.00</u>	231–232	30**
		82.26	5.18	7.99		
5	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₅ ***	<u>56.20</u>	<u>4.12</u>	<u>7.73</u>	224–226	55
		56.29	4.17	7.72		
6	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O	<u>77.78</u>	<u>5.32</u>	<u>10.70</u>	147–149	60
		77.84	5.38	10.68		
7a	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>69.51</u>	<u>4.33</u>	<u>12.17</u>	280–281	80
		69.56	4.38	12.17		
7b	C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>74.42</u>	<u>4.83</u>	<u>9.68</u>	211–213	85
		74.47	4.86	9.65		
7c	C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>71.80</u>	<u>4.65</u>	<u>3.32</u>	258–261	79
		71.83	4.69	3.31		
7d	C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>74.37</u>	<u>4.80</u>	<u>9.68</u>	274–276	85
		74.47	4.86	9.65		
7e	C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>74.04</u>	<u>4.50</u>	<u>10.00</u>	275–277	83
		74.10	4.54	9.97		
7f	C ₂₆ H ₁₈ N ₄ O ₅	<u>6.91</u>	<u>3.86</u>	<u>12.10</u>	253–255	85
		6.95	3.89	12.01		
7g	C ₃₀ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>76.37</u>	<u>4.42</u>	<u>8.93</u>	197–200	60
		76.42	4.49	8.91		
8	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>69.30</u>	<u>4.00</u>	<u>8.10</u>	175–178	75
		69.36	4.07	8.09		
9a	C ₂₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>75.12</u>	<u>3.91</u>	<u>9.76</u>	284–287	35
		75.16	3.97	9.74		
9b	C ₂₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ * ⁴	<u>71.60</u>	<u>3.19</u>	<u>9.63</u>	317–320	30
		71.65	3.24	9.64		

* Растворитель для кристаллизации: *i*-PrOH (соединение **3**), ДМФА (соединения **4**, **6–9**), MeCN (соединение **5**).

** Выход по методу Б 63%.

*** Найдено, %: Cl 8.15, вычислено, %: Cl 8.13.

*⁴ Найдено, %: Cl 9.78, вычислено, %: Cl 9.77.

в спектре ЯМР ^1H смеси сигналов 5 алифатических протонов, значения δ и КССВ которых, характерны для продуктов $\text{C}_{(6)}$ -алкилирования типа пирролидиндионов **7**. Так, протоны метиленовой группы $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$ наблюдались в виде двух дублетов с геминальной $^2J = 17.0$ Гц и $\Delta\delta = 0.63$ м. д. Образование соединения **12** в рассматриваемой реакции, по нашему мнению, можно считать доказательством в пользу структуры **9** для производных бензо[5,6][1,8]нафтиридино[1,8-*ab*]хиназолинов. Оптимальный выход соединения **9a** получен при проведении реакции в ДМФА в присутствии Et_3N , а **9b** – при сплавлении при 180–190 °С.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. ИК спектры таблеток соединений с КВг зарегистрированы на приборе Pye-Unicam SP3-300. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены методом ВЖХ на приборе AGILENT/100-Series (ХИ, ацетонитрил, 0.05% муравьиной кислоты). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа полученных соединений представлены в табл. 3.

6-Ариметил-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны 2a–c. К раствору 0.33 г (4.0 ммоль) *i*-PrONa в 15 мл 2-пропанола добавляют 1 г (4.03 ммоль) изохино[3,2-*b*]хиназолина **1**. Смесь нагревают при перемешивании, пока большая часть твердого вещества не растворяется. После этого добавляют по каплям раствор 4.0 ммоль бензилхлорида в 2 мл 2-пропанола и нагревают смесь при перемешивании 30 мин. Растворитель упаривают в вакууме роторного испарителя и к остатку прибавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и небольшим количеством 2-пропанола.

Соединение 2a. Выход: 1.09 г (80%), т. пл. 146–147 °С (из ДМФА, 148 °С [5]).

Соединение 2b. Выход 1.06 г (75%), т. пл. 170–172 °С (из ДМФА, 171 °С [5]).

Соединение 2c. Выход 1.07 г (69%), т. пл. 143–145 °С (из ДМФА, 145 °С [5]).

6,6-Дибензил-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (3). Реакцию проводят аналогично синтезу соединений **2a–c** с использованием 0.66 г (8.1 ммоль) *i*-PrONa и 1 мл (8.0 ммоль) бензилхлорида.

Спиро[6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6,2'-индан]-13-он (4). А. Смесь 1 г (4.03 ммоль) изохинохиназолина **1** и 1.06 г (4.0 ммоль) *o*-ксилилендибромида сплавляют на масляной бане при 160–170 °С в течение 5 ч. Сплав растирают с 10 мл 2-пропанола. Твердое вещество отфильтровывают и промывают 2-пропанолом.

Б. Получают по методике приведенной для соединений **2** с использованием 0.66 г (8.1 ммоль) *i*-PrONa и 1.06 г (4.0 ммоль) *o*-ксилилендибромида.

Перхлорат 5-метил-13-оксо-6,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолиния (5). Смесь 1 г (4.03 ммоль) изохинохиназолина **1** и 1.11 г (6.0 ммоль) MeOTs сплавляют на масляной бане при 135–140 °С в течение 2 ч. Сплав растворяют при нагревании в 2-пропаноле и добавляют 5 мл насыщенного раствора NaClO_4 , затем еще 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и ацетоном.

5-Метил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (6). Смесь 1 г (2.76 ммоль) перхлората **5** и 1.5 мл морфолина нагревают до полного растворения твердого вещества. Раствор охлаждают и добавляют 25 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и 2-пропанолом.

3-(13-Оксо-6,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6-ил)-1-*R*-2,5-пирролидиндионы 7a–g. Смесь 1 г (4.03 ммоль) изохинохиназолина **1** и 5.0 ммоль соответствующего малеинимида сплавляют на масляной бане при 120–130 °С (или 140–150 °С для **7f,g**) в течение 40 мин. Сплав растирают с 10 мл ацетона. Твердое вещество отфильтровывают и промывают ацетоном.

Соединение 7f. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 467 $[\text{M}+1]^+$ (100).

Соединение 7g. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 472 $[M+1]^+$ (100).

3-(13-Оксо-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6-ил)дигидро-2,5-фурандион (8) получают по методике, приведенной для соединений **7** с использованием 0.49 г (5.0 ммоль) малеинового ангидрида при 120–125 °С (20 мин).

1-(4-Метоксифенил)-3,9-диоксо-3Н,9Н,11Н-бензо[5,6][1,8]нафтиридино[1,8-*ab*]хиназолин-2-карбонитрил (9а). Смесь 1 г (4.03 ммоль) соединения **1**, 3 мл триэтиламина и 1.27 г (5.5 ммоль) этил-3-(4-метоксифенил)-2-циано-2-пропеноата в 10 мл ДМФА кипятят в течение 5 ч. Раствор охлаждают и добавляют 20 мл водного этанола. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают спиртом. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2210 (CN), 1700 (C=O), 1645 (C=O), 1600, 1505, 1445, 1253 (C–O), 1170, 773, 750. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.23 (1H, д, $^{\circ}J = 9.5$, H-5); 8.27 (1H, д, д, $^mJ = 1.6$, $^{\circ}J = 8.0$, H-8); 7.89 (1H, т. д., $^mJ = 1.6$, $^{\circ}J = 8.0$, H-6); 7.66 (1H, д, $^{\circ}J = 8.0$, H-7); 7.44 (2H, д, $^{\circ}J = 8.8$, H-2',6'); 7.38 (1H, д, $^{\circ}J = 7.6$, H-12); 7.11 (1H, т, $^{\circ}J = 7.6$, H-14); 7.02 (2H, д, $^{\circ}J = 8.8$, H-3',5'); 6.90 (1H, т, $^{\circ}J = 7.6$, H-13); 6.37 (1H, д, $^{\circ}J = 8.0$, H-15); 5.24 (2H, с, $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$); 3.88 (3H, с, OCH_3).

1-(4-Хлорфенил)-3,9-диоксо-3Н,9Н,11Н-бензо[5,6][1,8]нафтиридино[1,8-*ab*]хиназолин-2-карбонитрил (9б). Смесь 1 г (4.03 ммоль) изохинохиназолина **1** и 1.18 г (5.0 ммоль) этил-3-(4-хлорфенил)-2-циано-2-пропеноата сплавляют на масляной бане при 180–190 °С в течение 4 ч. Сплав растирают с 10 мл ацетона. Твердое вещество отфильтровывают и промывают ацетоном. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2210 (CN), 1695 (C=O), 1665 (C=O), 1340, 780, 758. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.20 (1H, д, $^{\circ}J = 9.5$, H-5); 8.27 (1H, д, д, $^mJ = 1.6$, $^{\circ}J = 8.0$, H-8); 7.91 (1H, т. д., $^mJ = 1.6$, $^{\circ}J = 8.0$, H-6); 7.72 (1H, д, $^{\circ}J = 8.0$, H-7); 7.58 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7.43 (1H, д, $^{\circ}J = 7.6$, H-12); 7.13 (1H, т, $^{\circ}J = 7.6$, H-14); 6.97 (1H, т, $^{\circ}J = 7.6$, H-13); 6.37 (1H, д, $^{\circ}J = 8.0$, H-15); 5.26 (2H, с, $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1509 (2007).
2. Л. М. Потиха, Н. В. Данилейко, В. М. Кисиль, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1214 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1052 (2004)].
3. Л. М. Потиха, В. М. Кисиль, Н. В. Шкільна, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1362 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 1179 (2004)].
4. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 643 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 560 (2000)].
5. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 131 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 125 (2001)].
6. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. В. Тарасевич, Ж. Ж. Вольф, Ш. Андрэ, *XTC*, 430 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 347 (2007)].
7. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, В. М. Кисиль, *XTC*, 562 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 460 (2007)].
8. Х. Гюнгер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*, Мир, Москва, 1984, с. 114.
9. С. А. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, *Tetrahedron*, **36**, 2783 (1980).
10. V. G. Granik, V. A. Makarov, C. Parkanyi, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **72**, 283 (1999).
11. P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, **38**, 3363 (1982).

Национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: vkovtunenko@univ.kiev.ua

Поступило 24.07.2006