

Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

24*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

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

Взаимодействие 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она с карбонильными соединениями в зависимости от природы реагента и условий происходит по его атомам C₍₆₎ и (или) N₍₅₎. При конденсации с альдегидами образуются 6-арилиден-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны. Ацилированием ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот в зависимости от условий реакции получены 5-ацил-, 6-ацил- и 5,6-диацил-5,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны. Ацилирование хлорацетилхлоридом сопровождается внутримолекулярным алкилированием и приводит к 7Н,8Н-2а,7а-диазациклопента[*f,g*]нафтацен-1,7(2Н)-диону. С фенилизоцианатом получено производное, содержащее в положении 6 группу CONHPh.

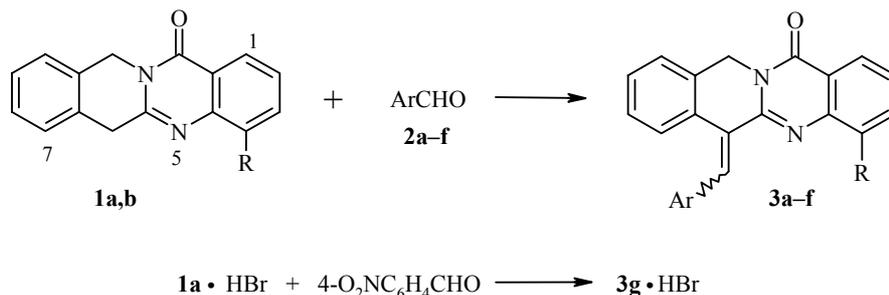
Ключевые слова: 7Н,8Н-2а,7а-диазациклопента[*f,g*]нафтацен-1,7(2Н)-дион, изохино[3,2-*b*]хиназолин, ацилирование.

Первое сообщение о синтезе производных ряда изохино[3,2-*b*]хиназолина появилось еще в конце 60-х гг. прошлого века [2]. Однако в связи с малой доступностью указанных соединений их свойства до настоящего времени планомерно не изучались. В работе [2] описаны лишь цианэтилирование и окисление изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она. Вместе с тем высокая противогрибковая и противомикробная активность, обнаруженная у 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она (**1a**) [3], указывает на перспективность изучения свойств родственных ему веществ.

Ранее [4–6] был разработан относительно простой метод получения производных соединения **1a**, основанный на перегруппировке соответствующих изомеров ангулярного строения – 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов. При изучении особенностей этой реакции отмечалась повышенная склонность дигидро-13Н-изохинохиназолина **1a** к окислению кислородом воздуха, приводящему к образованию 6-оксопроизводных и продуктов димеризации [1, 6, 7]. Нами также исследован дейтерообмен у соединения **1a**, свидетельствующий об активности метиленовой группы в шестом положении тетрацикла к электрофильным агентам [4].

В настоящей работе мы исследовали взаимодействие дигидро-13Н-изохинохиназолинонов **1a,b** с ароматическими альдегидами **2a–f** с целью получения ряда 6-арилиден-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-онов **3a–f** (табл. 1–3). При этом были изучены три методики синтеза

* Сообщение 23 см. [1].



1 a R = H, **b** R = Cl; **2 a** Ar = 4-Me₂NC₆H₄, **b** Ar = Ph, **c** Ar = 4-MeOC₆H₄, **d** Ar = 4-BrC₆H₄,
e Ar = 4-ClC₆H₄, **f** Ar = 4-O₂NC₆H₄; **3 a** R = H, Ar = 4-Me₂NC₆H₄; **b** R = Cl, Ar = 4-Me₂NC₆H₄;
c-g R = H, **c** Ar = Ph, **d** Ar = 4-MeOC₆H₄, **e** Ar = 4-BrC₆H₄, **f** Ar = 4-ClC₆H₄, **g** Ar = 4-O₂NC₆H₄

соединений типа **3**: А – кипячение указанных реагентов в уксусном ангидриде; Б – кипячение в тех же условиях гидробромидов оснований **1a,b** с альдегидами; В – кипячение указанных реагентов в 2-пропанол в присутствии оснований. Методика А оказалась эффективной только при использовании *n*-(диметиламино)бензальдегида: продукты **3a** и **3b** были получены с выходами 50 и 65% соответственно. Применение в этих условиях альдегидов **2b-f** приводило к образованию лишь следовых количеств соответствующих целевых веществ **3**. В условиях методики Б реакция протекала быстрее, но сопровождалась образованием значительных количеств побочных продуктов. Только в случае гидробромид **1a**•HBr и *n*-нитробензальдегида **2f** удалось получить с выходом 45% соответствующий продукт **3g**•HBr. Использование методики В позволило синтезировать из основания **1a** и альдегидов **2b-e** продукты **3c-f** с умеренными выходами (30–37%) при длительном (3–10 ч) кипячении реагентов в 2-пропанол только в присутствии сильного основания – *t*-BuOK. Ранее [8, 9] было показано, что изомерный соединению **1a** 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-он (**4**) в реакциях с замещенными бензальдегидами легко за 30 мин образует с выходами ~60% арилиденпроизводные при проведении процесса в 2-пропанол в присутствии морфолина или пиперидина. Полученные нами результаты, вероятно, связаны с меньшей реакционной способностью линейного изомера **1a** (по сравнению с ангулярным **4**), а также с его склонностью к образованию продуктов окисления. Попытки получить продукты конденсации 4-хлордигидроизохинохиназолинона **1b** с альдегидами **2b,d** в условиях методики В были безуспешны в силу [6] более легкого окисления галогензамещенных дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолинонов, чем незамещенного **1a**.

Строение продуктов **3a-f**, **3g**•HBr подтверждается данными их спектров ЯМР ¹H (табл. 3), в которых присутствуют характерные сигналы групп C₍₁₁₎H₂ (в области 5.1–5.2 м. д.) и =C_HAr (в области 7.8–7.9 м. д.), а также сигналы протонов заместителей R, Ar и ароматических протонов тетрациклической системы.

Нами изучено также ацилирование дигидро-13Н-изохинохиназолинона

1a хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот. Ранее мы совместно с другими авторами сообщали об ацилировании соединения **4** [8] и бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**5**) [10]. Было отмечено, что соединение **4** присутствует в ДМСО в таутомерных формах имина и енамина, а соединение **5** – только в енаминной форме.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	Hal	N		
3a	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O	<u>79.00</u>	<u>5.50</u>	–	<u>11.12</u>	233–235	50
		79.13	5.58		11.07		
3b	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₃ O	<u>72.49</u>	<u>4.80</u>	<u>8.57</u>	<u>10.19</u>	222–224	65
		72.55	4.87	8.57	10.15		
3c	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O	<u>82.08</u>	<u>4.72</u>	–	<u>8.37</u>	200–203	37
		82.12	4.79		8.33		
3d	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>78.59</u>	<u>4.89</u>	–	<u>7.70</u>	210–213	35
		78.67	4.95		7.65		
3e	C ₂₃ H ₁₅ BrN ₂ O	<u>66.48</u>	<u>3.60</u>	<u>19.26</u>	<u>6.76</u>	222–225	35
		66.52	3.64	19.24	6.75		
3f	C ₂₃ H ₁₅ ClN ₂ O	<u>74.42</u>	<u>4.00</u>	<u>9.55</u>	<u>7.55</u>	225–228	30
		74.49	4.08	9.56	7.55		
3g•HBr	C ₂₃ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>59.69</u>	<u>3.43</u>	<u>17.29</u>	<u>9.11</u>	233–235	45
		59.76	3.49	17.28	9.09		
6	C ₂₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	<u>71.37</u>	<u>3.87</u>	<u>9.15</u>	<u>7.28</u>	196–199	65
		71.41	3.91	9.16	7.24		
7a	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>72.20</u>	<u>4.80</u>	–	<u>8.45</u>	193–195	70
		72.28	4.85		8.43		
7b	C ₃₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>78.89</u>	<u>4.40</u>	–	<u>6.16</u>	233–235	65
		78.93	4.42		6.14		
7c	C ₃₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>79.28</u>	<u>4.92</u>	–	<u>5.80</u>	268–270	67
		79.32	4.99		5.78		
9a	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>74.40</u>	<u>4.81</u>	–	<u>9.66</u>	221–223	47
		74.47	4.86		9.65		
9b	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>74.90</u>	<u>5.27</u>	–	<u>9.23</u>	187–190	35
		74.98	5.30		9.20		
10	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>74.91</u>	<u>4.18</u>	–	<u>9.74</u>	293–294	45
		74.99	4.20		9.72		
13	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>75.12</u>	<u>4.60</u>	–	<u>11.45</u>	> 300	25
		75.19	4.66		11.44		

* Растворитель для перекристаллизации: ДМФА (соединения **3a–f**, **6**, **7a–c**, **9a,b**, **10**, **13**) и AcOH (соединение **3g•HBr**).

Т а б л и ц а 2

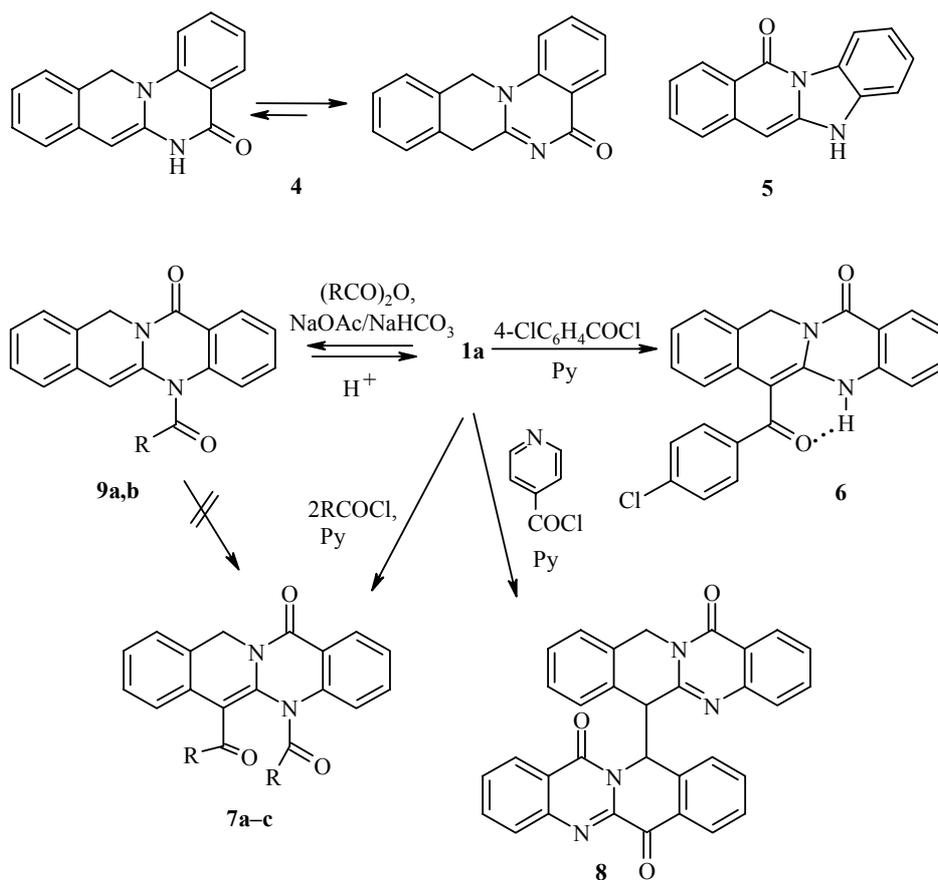
ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	ν , cm^{-1}	Соединение	ν , cm^{-1}
3a	1665 (C=O), 1595 (C=N), 1545, 1465, 1180, 765	7a	1743 (C=O), 1670 (C=O), 1655 (C=O), 1580, 1215, 1165, 775
3b	1665 (C=O), 1590 (C=N), 1510, 1425, 1180, 750	7b	1723 (C=O), 1660 (C=O), 1580, 1230, 1050, 760
3c	1668 (уш., C=O, C=N), 1550, 1463, 770	7c	1730 (C=O), 1670 (C=O), 1580, 1235, 1060, 765, 745
3d	1660 (C=O), 1570 (C=N), 1550, 1450, 1248 (C-O), 770	9a	1640 (C=O), 1623 (C=O), 1595, 750
3e	1665 (уш., C=O), 1575 (C=N), 1550, 1465, 763	9b	1650 (C=O), 1625 (C=O), 1600, 745
3f	1668 (уш., C=O, C=N), 1550, 1465, 765	10	1690 (C=O), 1655 (C=O), 1590, 1540, 1480, 1275, 1140, 750
3g·HBr	1710 (C=O), 1620 (C=N), 1510 ($\nu^{\text{as}}\text{-NO}_2$), 1335 ($\nu^{\text{s}}\text{-NO}_2$), 765	13	3100 (NH), 1717 (C=O), 1680 (C=O), 1650, 1540, 1315, 745
6	3040 (NH), 1680 (уш., C=O), 1613, 767, 750		

Это различие влияет на их реакционную способность и результаты ацилирования: более высокая активность и проявление амбидентных свойств наблюдаются только для енамина **5** в реакциях с замещенными бензальдегидами. Для изученного в настоящей работе дигидро-13Н-изохиноназолинона **1a** спектральными методами зафиксирована форма имина [6], и, как оказалось, он значительно уступает по реакционной способности в реакции ацилирования обоим соединениям **4** и **5**.

Найдено, что в отличие от успешного ацилирования дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолинона **4** (происходящего за 15 мин) [8], продолжительное (4 ч) кипячение его линейного изомера **1a** с хлорангидридами карбоновых кислот в безводном пиридине приводит к образованию продуктов, строение которых зависит от природы ацилирующего реагента. Существенное влияние на результат реакции оказывает и соотношение реагентов. При использовании эквимольных количеств соединения **1a** и ацилхлорида ацилирование протекает не полностью: по данным спектра ЯМР ^1H реакционной смеси, в ней присутствует заметное количество исходного имина **1a**. Использование двукратного избытка ацилирующего реагента приводит к образованию продуктов реакции с хорошими выходами (65–70%). В случае хлорангидрида *n*-хлорбензойной кислоты получено моноацилпроизводное **6** (выход 65%), а из хлорангидридов уксусной, бензойной и *n*-толуиловой кислот – диацилпроизводные **7a–c** (выходы 65–70%), на что указывают результаты их элементного анализа и данные спектров ЯМР ^1H .

Ранее [8, 10] на примере ацилзамещенных соединений **4** и **5** нами были определены критерии отнесения структур продуктов ацилирования: наличие в спектрах ЯМР ^1H и ИК характерных сигналов групп =CH, CH₂



7 a R = Me, b R = Ph, c R = 4-MeC₆H₄; 9 a R = Me, b R = Et

и NH, а также закономерности сдвигов ароматических протонов бензольных циклов, аннелированных к гетероциклической системе. Для 6-(4-хлорбензоил)-5,11-дигидро-13H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она (**6**) найдено полное соответствие его спектральных характеристик таковым *S*-ацилзамещенных соединений **4** и **5**: в спектре ЯМР ¹H соединения **6** отсутствует сигнал протонов при атоме C₍₆₎, а в слабом поле наблюдается сигнал протона группы N₍₅₎H, сильно уширенный вследствие обмена. Фиксирование бензоильного заместителя (за счет образования внутримолекулярной водородной связи между атомом кислорода карбонильной группы и атомом N₍₅₎) приводит к экранированию протона H-7 бензольным кольцом, расположенным из-за пространственных ограничений в плоскости, ортогональной изохинохиназолиновому фрагменту, вследствие чего этот протон резонирует в более сильном поле (6.49 м. д., д) по сравнению с протоном H-7 исходного соединения **1a** [7] ($\Delta\delta = 0.9$ м. д.). В ИК спектре продукта **6** в области, характерной для амидов и сопряженных систем C=C-C=O, наблюдается одна уширенная полоса валентных колебаний карбонильных групп $\nu_{C=O}$ (1680 см⁻¹, уш.).

Т а б л и ц а 3

Спектр ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО-d ₆), δ , м. д. (J , Гц)			
	Н аром.	C ₍₁₁₎ H ₂ (2H, c)	C ₍₆₎ H (1H, c)	другие сигналы
3a	8.14 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1), 7.75 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-3), 7.66 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-4), 7.62 (1H, д, $^3J = 7.4$, H-10), 7.51 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-7), 7.43–7.40 (3H, м, H-2,2',6'), 7.29 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-8), 7.20 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-9), 6.58 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3',5')	5.21	–	7.79 (1H, c, =CHAr), 3.01 (6H, c, N(CH ₃) ₂)
3b	8.08 (1H, д, д, $^4J = 1.4$, $^3J = 8.0$, H-1), 7.85 (1H, д, д, $^4J = 1.4$, $^3J = 8.0$, H-3), 7.64 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-10), 7.52 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-7), 7.42 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-2',6'), 7.38 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2), 7.30 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-8), 7.21 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-9), 6.60 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3',5')	5.21	–	7.87 (1H, c, =CHAr), 3.01 (6H, c, N(CH ₃) ₂)
3c	8.17 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1), 7.78 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-3), 7.70 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-4), 7.54 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-10), 7.47 (3H, м, H-7,2',6'), 7.34–7.30 (5H, м, H-2,8,3'-5'), 7.13 (1H, т, $^3J = 7.2$, H-9)	5.27	–	7.89 (1H, c, =CHAr)
3d	8.17 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-1), 7.78 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3), 7.69 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4), 7.54 (1H, д, $^3J = 7.2$, H-10), 7.45 (4H, м, H-2,7,2',6'), 7.32 (1H, т, $^3J = 7.2$, H-8), 7.18 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-9), 6.85 (2H, д, $^3J = 8.8$, H-3',5')	5.25	–	7.84 (1H, c, =CHAr), 3.82 (3H, c, OCH ₃)
3e	8.18 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-1), 7.79 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3), 7.70 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4), 7.56 (1H, д, $^3J = 7.2$, H-10), 7.49 (1H, д, $^3J = 7.0$, H-7), 7.47 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-2',6'), 7.42 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-3',5'), 7.34 (2H, м, H-2,8), 7.17 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-9)	5.28	–	7.83 (1H, c, =CHAr)
3f	8.18 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-1), 7.79 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3), 7.70–7.53 (3H, м, H-4,7,10), 7.49 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-2',6'), 7.40 (2H, д, $^3J = 8.2$, H-3',5'), 7.37 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2), 7.26 (2H, м, H-8,9)	5.29	–	7.86 (1H, c, =CHAr)
3g•HBr	8.18 (3H, м, H-1,3',5'), 7.82 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-3), 7.74 (3H, м, H-4,2',6'), 7.60 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-10), 7.51 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-2), 7.38 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-9), 7.23 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7), 7.16 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-8)	5.33	–	7.97 (1H, c, =CHAr)
6	8.08 (1H, д, $^3J = 8.4$, H-1), 7.75 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-3), 7.61 (2H, д, $^3J = 8.4$, H-2',6'), 7.55 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-4), 7.35 (3H, м, H-2,3',5'), 7.27 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-10), 6.97 (1H, т, $^3J = 7.2$, H-8), 6.89 (1H, т, $^3J = 7.2$, H-9), 6.49 (1H, д, $^3J = 7.6$, H-7)	5.51	–	15.10 (1H, уш. с, NH)

	[8.62 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1), 8.15 (2H, д, д, $^4J = 2.0$, $^3J = 8.5$, H-2',6'), 7.93 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3), 7.62 (2H, д, д, $^4J = 2.0$, $^3J = 8.5$, H-3',5'), 7.50 (6H, м, H-2,4,7-10)]*	6.14 (д, $^2J = 16.5$), 5.27 (д, $^2J = 16.5$), 5.65 (уш.)		–
7a	8.17 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1), 7.77 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-3), 7.65 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-4), 7.55 (1H, д, $^3J = 7.2$, H-10), 7.49 (2H, м, H-2,7), 7.37 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-8), 7.32 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-9)	5.17	–	2.46 (3H, с, 5-COCH ₃), 2.14 (3H, с, 6-COCH ₃)
	[8.55 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1), 8.18 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3), 7.99 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4), 7.94 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2), 7.70 (1H, д, $^3J = 7.5$, H-10), 7.59 (3H, м, H-7,8,9)]*	6.16 (уш. с), 4.77 (уш. с)	–	2.66 (3H, с, 5-COCH ₃), 2.36 (3H, с, 6-COCH ₃)
7b	8.15 (3H, м, H-1,2',6'), 7.67 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-3), 7.58–7.49 (7H, м, H-2,4,10,4',2'',4'',6''), 7.39–7.26 (5H, м, H-7,8,9,3',5'), 7.07 (2H, м, H-3'',5'')	5.35	–	–
7c	8.15 (3H, м, H-1,2',6'), 7.97 (2H, д, $^3J = 7.2$, H-2'',6''), 7.87 (1H, м, H-6'), 7.64 (1H, т, $^3J = 7.2$, H-3), 7.53 (1H, д, $^3J = 7.2$, H-4), 7.48–7.41 (3H, м, H-2,7,10), 7.35 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-3',5'), 7.29–7.21 (2H, м, H-8,9), 7.04 (2H, д, $^3J = 7.2$, H-3'',5'')	5.33	–	2.46 (3H, с, 4'-CH ₃), 2.31 (3H, с, 4''-CH ₃)
9a	8.21 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1), 7.98 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4), 7.72 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3), 7.36 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2), 7.22 (1H, д, $^3J = 7.2$, H-7), 7.16 (2H, м, H-9,10), 7.00 (1H, т, $^3J = 7.2$, H-8)	5.30	6.43	2.76 (3H, с, CH ₃)
9b	8.17 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-1), 7.89 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4), 7.72 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3), 7.36 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-2), 7.18 (3H, м, H-7,9,10), 7.05 (1H, т, $^3J = 7.2$, H-8)	5.23	6.46	2.66 (2H, м, CH ₂), 2.54 (3H, д, $^3J = 7.0$, CH ₃)
10	8.02 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6), 7.91 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-12), 7.69 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4), 7.17 (4H, м, H-3,5,9,10), 7.02 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-11)	–		5.22 (2H, с, C ₍₈₎ H ₂), 4.39 (2H, с, C ₍₂₎ H ₂)
13	8.53 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7), 8.35 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-2'), 8.15 (1H, д, $^3J = 7.2$, H-1), 7.73 (1H, т, $^3J = 7.6$, H-3), 7.54 (2H, м, H-10,6'), 7.48 (2H, м, H-2,4), 7.37–7.32 (3H, м, H-3',4',5'), 7.28–7.22 (2H, м, H-8,9)	5.22	–	4.50 (уш., NH + H ₂ O)

* Спектр получен в CF₃CO₂D.

В спектрах ЯМР ^1H 5,6-диацил-5,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-онов **7a–c** имеются разные сигналы протонов двух ацильных заместителей, свидетельствующие об ацилировании по двум положениям соединения **1a** – атомам $\text{C}_{(6)}$ и $\text{N}_{(5)}$. Сигналы групп $\text{N}_{(5)}\text{H}$ и $\text{C}_{(6)}\text{H}_2$, характерные для исходного **1a**, отсутствуют. Строение соединений **7a–c** подтверждается и данными их ИК спектров. Так, в спектре продукта **7a** наблюдаются три полосы валентных колебаний карбонильных групп: две амидного типа в области $1650\text{--}1670\text{ см}^{-1}$ (в случае соединений **7b,c** одна уширенная полоса) и одна – кетонного типа в характерной области $1730\text{--}1740\text{ см}^{-1}$. Последний факт может указывать на отсутствие сопряжения между карбонильной группой и кратной связью $\text{C}_{(5a)}=\text{C}_{(6)}$, что объясняется пространственными препятствиями, которые оказывает ацильный заместитель при атоме $\text{N}_{(5)}$ на расположение ацильной группы при атоме $\text{C}_{(6)}$ в плоскости изохинохиназолинового фрагмента.

Упомянутая выше склонность соединения **1a** к окислению стала причиной неудачных попыток его ацилирования в пиридине *n*-нитробензоилхлоридом и *изо*-никотиноилхлоридом. При этом в последнем случае с неожиданно высоким выходом (65%) был получен продукт окислительной димеризации – 6,11-дигидро-11'Н-[6,11'']би[изохино[3,2-*b*]хиназолинил]-13,6',13'-трион (**8**), по спектральному поведению и физическим константам не отличающийся от его образца, полученного ранее [7].

Несколько отличные результаты получены нами при исследовании ацилирования соединения **1a** ангидридами карбоновых кислот. Показано, что его кипячение в уксусном ангидриде или ангидриде пропионовой кислоты в присутствии основания NaOAc (в первом случае) или NaHCO_3 (во втором) приводит к $\text{N}_{(5)}$ -ацилзамещенным **9a,b** с выходами 47 и 35% соответственно. В спектрах ЯМР ^1H этих продуктов отсутствует сигнал протонов группы $\text{C}_{(6)}\text{H}_2$, но имеется сигнал при 6.43–6.45 м. д., отнесенный к метиновому протону Н-6 (табл. 2). Диамагнитный сдвиг сигнала протона Н-4 на $\Delta\delta \sim 0.3\text{--}0.4$ м. д. по сравнению с положением сигнала Н-4 в спектре исходного **1a** также указывает на наличие электрофильного заместителя при соседнем атоме $\text{N}_{(5)}$. Использование более сильного основания (пиридина) в случае реакции с Ac_2O приводит к смеси (5:1, согласно данным ЯМР ^1H) моно- и диацилзамещенных продуктов **9a** и **7a**.

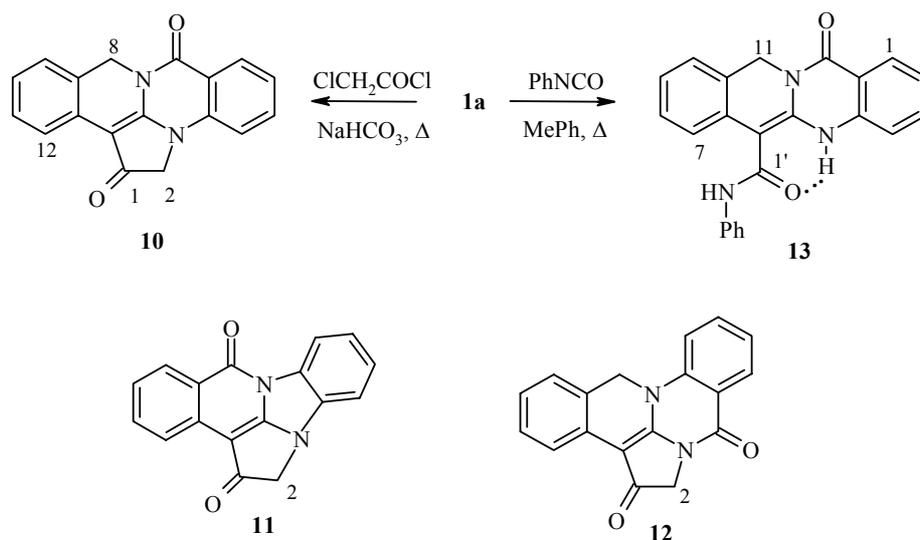
При изучении ацилирования бензимидазо[1,2-*b*]изохинолинона **5** ангидридами и хлорангидридами кислот в присутствии оснований (NaOAc и пиридина) [10] было показано, что в реакции с ангидридами образуются исключительно С-ацилзамещенные соединения, а в присутствии оснований – смеси С- и N-ацилзамещенных продуктов. При этом доля последних в указанных смесях возрастала с увеличением основности реакционной среды. Согласно полученным нами результатам, в случае дигидроизохинохиназолинона **1a** ацилирование ангидридами протекает по нуклеофильному центру имина – атому $\text{N}_{(5)}$. Присутствие в реакционной смеси слабых оснований (NaOAc и NaHCO_3), вероятно, необходимо для стабилизации продукта реакции за счет $\text{C}_{(6)}$ -депротонирования, причем β -положение образующихся N-ацилзамещенных енаминов **9** дезактивировано N-ацильной группой для дальнейшего ацилирования. Последнее

подтверждается высокой устойчивостью соединения **9a**, не претерпевающего изменений после продолжительного нагревания с ацетилхлоридом в пиридине. В условиях генерирования аниона (присутствие пиридина) ацилирование протекает, в первую очередь, по атому C₍₆₎ и далее по атому N₍₅₎. При наличии электроно-акцепторного заместителя в 6-ацильной группе (атом Cl в соединении **6**) вероятность дальнейшего ацилирования по атому N₍₅₎ значительно уменьшается. Так, нагревание в пиридине соединения **6** с избытком бензоилхлорида, по данным ТСХ, приводит к диацилзамещенному строению **7**, однако, реакция сопровождалась образованием большого количества побочных продуктов и выделить диацилпроизводное из реакционной смеси не удалось. Мы не исключали также возможность перегруппировки соответствующих N-ацилзамещенных строения **9**. Однако продолжительное нагревание в пиридине или ДМФА соединения **9a** не вызвало никаких изменений в структуре последнего.

Как уже отмечалось при изучении реакции ацилирования изомерного соединению **1a** дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолинона **4**, его 7-ацилзамещенные неустойчивы в кислой среде и легко гидролизуются с образованием протонных солей дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолиния **4**•HClO₄ [8]. Оказалось, что C-ацилзамещенные дигидроизохино[3,2-*b*]хиназолинона **6**, **7** значительно более резистентны к действию кислот. Так, нагревание уксуснокислых растворов соединений **6** и **7a-c** в присутствии хлорной кислоты приводило к перхлорату **1a**•HClO₄ только после кипячения в течение 3–5 ч. N-Ацилзамещенные **9** менее устойчивы и гидролизуются без нагревания в течение 8 ч. Протонирование во всех случаях происходит по атому C₍₆₎, о чем свидетельствуют данные спектров ЯМР ¹H соединений **6** и **7a** в CF₃CO₂D (табл. 2): протоны при атоме C₍₆₎ наблюдаются в виде АВ-спиновой системы, или в виде двух сигналов с Δδ = 1.39 м. д., сильно уширенных вследствие конформационных превращений в молекуле **7a**. Спектр N-ацетилзамещенного **9a** в CF₃CO₂D отражает спектр смеси дейтерированного по атому C₍₆₎ дигидро-13Н-изохинохиназолинона **1a** и уксусной кислоты.

При нагревании соединения **1a** с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в присутствии NaHCO₃ нами получен представитель новой гетероциклической системы 7Н,8Н-2а,7а-диазациклопента[*f,g*]нафтацен-1,7(2Н)-дион (**10**) – продукт одновременного ацилирования и внутримолекулярного N-алкилирования.

Эта же реакция в пиридине проходит менее гладко и приводит к соединению **10**, но с меньшим выходом. В спектре ЯМР ¹H последнего наблюдаются синглетные сигналы двух метиленовых групп, причем сигнал, расположенный в более сильном поле (4.39 м. д.), отнесен к группе C₍₂₎H₂ на основании сравнительного анализа спектров ЯМР ¹H полученных ранее в сходных условиях родственных соединений 7Н-2а,6b-дизабензо[*b*]циклопента[*l,m*]флуорен-1,7(2Н)-диона (**11**, δ_{C(2)H2} 4.75 м. д.) [11] и 7Н,12Н-6а,11b-дизабензо[*e*]ацеантрилен-5,7(6Н)-диона (**12**, δ_{C(2)H2} 4.26 м. д.) [8]. Резонанс протона Н-12 наблюдается при 7.91 м. д. (в более слабом поле по сравнению с соответствующим сигналом Н-7 в соединении **1a** [7]) вследствие дезэкранирования магнитноанизотропной



карбонильной группой. В ИК спектре обнаружены две полосы валентных колебаний групп С=О при 1690 и 1655 см⁻¹. Соединение **10** вполне устойчиво к действию кислот: продолжительное (8 ч) нагревание его уксуснокислого раствора в присутствии хлорной кислоты не приводит к изменениям в структуре.

Длительное кипячение соединения **1a** с 5-кратным избытком фенил-изоцианата в безводном толуоле приводит к образованию с невысоким выходом (25%) 13-оксо-N-фенил-5,13-дигидро-11H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6-карбоксамид (**13**). Данные его спектра ЯМР ¹H подтверждают образование продукта замещения по атому С₍₆₎: в спектре наблюдается только сигнал протонов группы С₍₁₁₎Н₂. Вращение вокруг связей С₍₆₎–СО и С₍₁₁₎–N ограничено из-за образования внутримолекулярной водородной связи и высокой степени сопряжения во фрагменте непредельного амида. В результате этого протоны Н-7 (8.53 м. д., д) и Н-2' (8.37 м. д., д) находятся в области дезэкранирования карбонильной группой. Сигналы протонов групп NH вследствие их быстрого обмена с Н₂О наблюдаются в виде одного сильно уширенного суммарного сигнала при 4.5 м. д. Наблюдение полос поглощения этих групп в ИК спектре (в области 3100 см⁻¹) также затруднено, как и в случае соединения **6**, из-за их уширения за счет образования водородных связей.

Таким образом, рассмотренные выше результаты ацилирования указывают на то, что дигидро-13H-изохино[3,2-*b*]хиназолин **1a**, имеющий в растворах форму имина с одним нуклеофильным центром (атомом азота), при ацилировании демонстрирует свойства амбидентного вещества, образуя в зависимости от условий продукты N- и C-ацилирования. Такое химическое поведение характерно для вторичных енаминов. Ацилирование соединения **1a** по атому С₍₆₎ является следствием его превращения под влиянием основания в мезомерный анион с возросшей нуклеофильностью именно атома углерода, а не с имин–енаминным равновесием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры (таблетки KBr) зарегистрированы на приборе Pye-Unicam SP3-300. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр соединения **10** получен методом ВЖХ на приборе AGILENT/100-Series (ХИ, ацетонитрил, 0.05% муравьиной кислоты). Температуры плавления определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Соединения **1a,b** получены по методике работы [5].

6-[[4-(Диметиламино)фенил]метилен]-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны 3a,b. Смесь 4.03 ммоль соединения **1a,b** и 0.60 г (4.06 ммоль) альдегида **2a** в 10 мл уксусного ангидрида кипятят 40 мин. Растворитель упаривают в вакууме роторного испарителя, к остатку (маслу) добавляют 10 мл ацетона. Выпавший осадок продукта **3a,b** отфильтровывают, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из ДМФА.

Гидробромид 6-[(4-нитрофенил)метилен]-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она (3g•HBr) получают по методике синтеза соединений **3a,b** из 1 г (3.04 ммоль) гидробромид **1a•HBr** и 0.53 г (3.5 ммоль) альдегида **2f**, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из AcOH.

6-(Арилиден)-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны 3c–f. В. К суспензии 1 г (4.03 ммоль) соединения **1a** в 10 мл 2-пропанола добавляют 0.7 мл (8.12 ммоль) морфолина, нагревают смесь до кипения, после чего добавляют 5.0 ммоль альдегида **2b–e** и кипятят реакционную массу 6 ч. Далее к ней добавляют 0.45 г (4.06 ммоль) *t*-BuOK, 5.0 ммоль соответствующего альдегида **2b–e** и кипятят еще 5 ч. Растворитель упаривают, к остатку добавляют 10 мл воды, образовавшийся осадок продукта **3c–f** отфильтровывают, промывают водой, 2-пропанолом и перекристаллизовывают из ДМФА.

6-(4-Хлорбензоил)-5,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (6). Растворяют при нагревании 1 г (4.03 ммоль) соединения **1a** в 5 мл безводного пиридина, к раствору добавляют 1.02 мл (8.0 ммоль) хлорангидрида *n*-хлорбензойной кислоты и смесь кипятят 4 ч. К охлажденной реакционной массе добавляют 20 мл воды, выпавший осадок продукта **6** отфильтровывают, тщательно промывают водой, 2-пропанолом и перекристаллизовывают из ДМФА.

5,6-Диацил-5,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны 7a–c. По методике синтеза продукта **6** из соединения **1a** и хлорангидридов уксусной, бензойной или *n*-толуиловой кислот получают продукты **7a–c** соответственно.

6,11-Дигидро-11'Н-[6,11'би]изохино[3,2-*b*]хиназолинил]-13,6',13'-трион (8) получают по методике синтеза соединений **6, 7** из соединения **1a** и хлорангидрида *изо*-никотиновой кислоты. Выход 65%. Т. пл. 280–281 °С (из ДМФА) (т. пл. 279–281 °С [6]).

5-Ацетил-5,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (9a). Смесь 1 г (4.03 ммоль) соединения **1a** и 0.41 г (5.1 ммоль) безводного NaOAc в 10 мл уксусного ангидрида кипятят 3 ч, далее охлаждают и выдерживают при комнатной температуре 16 ч. Выпавший осадок продукта **9** отфильтровывают, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из ДМФА.

5-Пропионил-5,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (9b) получают по методике синтеза продукта **9a**, используя вместо уксусного ангидрида 10 мл пропионового ангидрида и 0.42 г (5.1 ммоль) NaHCO₃.

7Н,8Н-2a,7a-Диазациклопента[*f,g*]нафтацен-1,7(2Н)-дион (10). Нагревают смесь 1 г (4.03 ммоль) соединения **1a** и 0.82 г (10.0 ммоль) NaHCO₃ в 10 мл хлорангидрида хлоруксусной кислоты до образования прозрачного раствора, который кипятят 10 мин. Избыток хлорангидрида упаривают в вакууме, остаток (масло) промывают 20 мл воды и добавляют к нему 10 мл 2-пропанола. Образовавшийся осадок продукта **10** отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и перекристаллизовывают из ДМФА. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 288 [M]⁺ (100).

13-Оксо-N-фенил-5,13-дигидро-11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6-карбоксамид (13). Смесь 1 г (4.03 ммоль) соединения **1a** и 0.87 мл (8.0 ммоль) фенилизоцианата в 15 мл безводного толуола кипятят 10 ч. Выпавший после охлаждения осадок продукта **13** отфильтровывают, промывают толуолом и перекристаллизовывают из ДМФА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 1059 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 893 (2007)].
2. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 83 (1969).
3. W. Wendelin, H. Keimelmaug, M. Huber, *Sci. Pharm.*, **56**, 437 (1973).
4. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ДАН*, **306**, 628 (1989).
5. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 131 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 125 (2001)].
6. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 899 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 759 (2007)].
7. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. В. Тарасевич, Ж. Ж. Вольф, Ш. Андрэ, *ХГС*, 430 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 347 (2007)].
8. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, В. С. Никитченко, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **58**, 790 (1992).
9. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, А. В. Туров, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 1258 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1153 (2001)].
10. Л. М. Потиха, Н. В. Школьная, В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 715 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 603 (2004)].
11. K. Blaha, O. Chervinka, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **6**, 147 (1966).

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

Поступило 26.06.2006
После доработки 07.11.2006