

Л. М. Потиха

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

22*. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 6,11-ДИГИДРО-13Н-ИЗОХИНО[3,2-*b*]-ХИНАЗОЛИН-13-ОНОВ

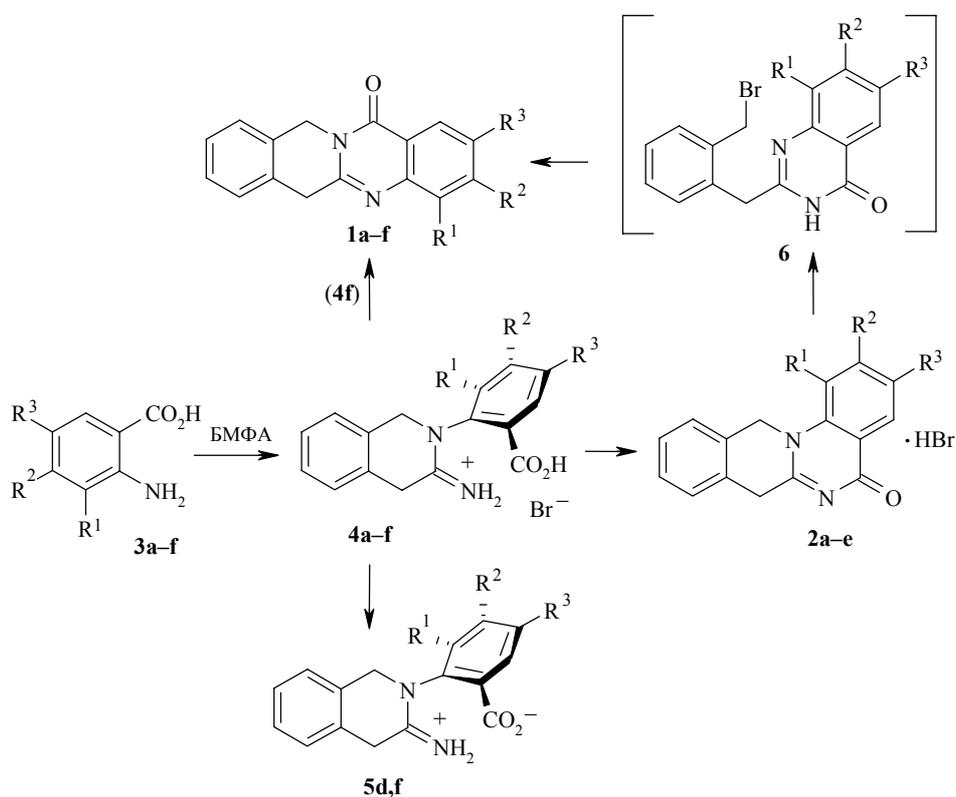
Взаимодействие 3-галогенантраниловых кислот с *o*-бромметилфенилацетонитрилом приводит к бромидам 2-(2-карбоксо-6-галогенфенил)-1,4-дигидро-3(2Н)-изохинолиниминия. Бромиды 2-хлорфенилизохинолиниминия легко превращаются в 4-*R*-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны при нагревании >145 °С, а бромид 2,4-дибромфенилизохинолиниминия только при сплавлении с антраниловыми кислотами. Изучено влияние природы и положения заместителей в хиназолиновом фрагменте 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов на скорость перегруппировки в 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны. Изучены реакции окисления и борогидридного восстановления 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-онов.

Ключевые слова: антраниловая кислота, *o*-бромметилфенилацетонитрил, 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он, перегруппировка.

Производные ряда изохино[3,2-*b*]хиназолина являются относительно малодоступными и, в силу этого, малоизученным классом соединений. На данный момент описаны синтезы только двух производных этой гетеросистемы – 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6-она [2] и 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она (**1**) [3, 4]. Для последнего обнаружена противогрибковая активность [3]. Относительно простой метод синтеза производных изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она **1** состоит в термической перегруппировке изомерных им производных 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она (**2**) [4, 5]. Ранее [1] нами было изучено взаимодействие *o*-бромметилфенилацетонитрила (*o*-БМФА) с антраниловыми кислотами и их эфирами, что позволило получить ряд *Ag*-замещенных изохино[2,3-*a*]хиназолинов. Это, в свою очередь, открывает путь к *Ag*-замещенным изохино[3,2-*b*]хиназолинам, трудно доступным другими методами. В данной работе изучены особенности протекания этой реакции, обусловленные строением замещенных антраниловых кислот **3a–f**.

Взаимодействие *o*-БМФА с антраниловыми кислотами и их функциональными производными, как было показано ранее [6, 7], это многостадийный процесс, включающий образование бромидов 2-арил-1,4-дигидро-3(2Н)-изохинолиниминия **4**. В случае эфиров антраниловых кислот выделение промежуточных продуктов структуры **4** было сопряжено с трудностями, обусловленными их высокой реакционной способностью, что приводило сразу к циклическому продукту **2a**. А в случае кислот **3a–c** образования изохинолинимининов **4a–c** вообще не удавалось зафиксировать [1].

* Сообщение 21 см. [1].



1-5 a $R^1 = R^2 = R^3 = H$, **b** $R^1 = R^2 = H, R^3 = Br$, **c** $R^1 = R^3 = H, R^2 = Cl$, **d** $R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H$,
e $R^1 = R^3 = Cl, R^2 = H$, **f** $R^1 = R^3 = Br, R^2 = H$

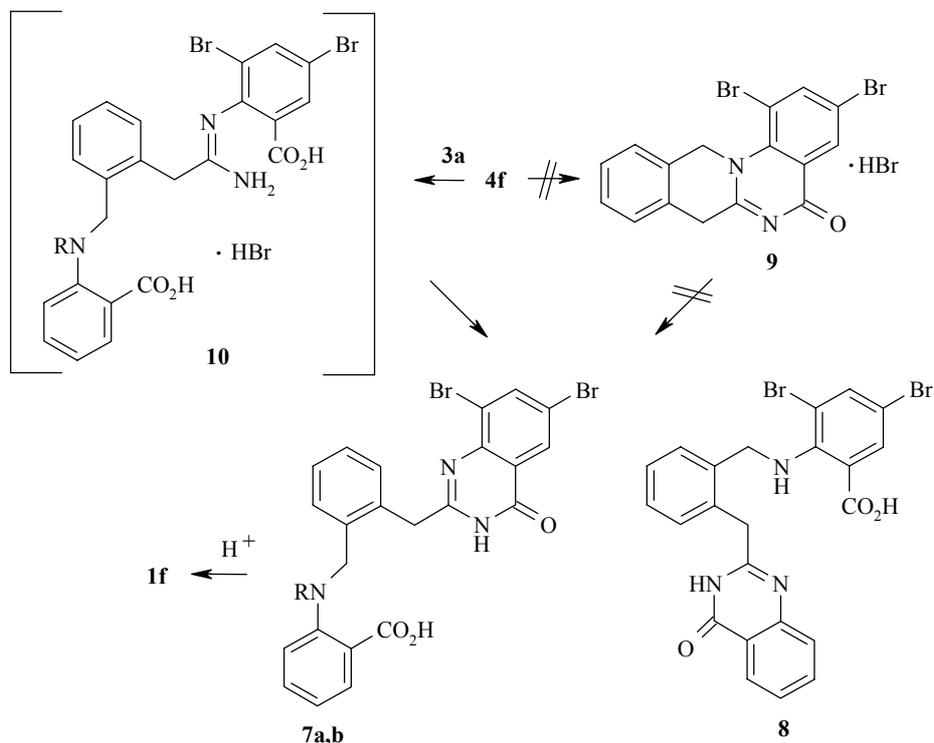
Однако оказалось, что при взаимодействии *o*-БМФА с 3-галогензамещенными антралиновыми кислотами **3d-f** реакция останавливается на стадии образования бромидов 2-арил-1,4-дигидро-3(2H)-изохинолиниминия **4d-f**. Соли **4d-f** образуются при сплавлении эквимолярной смеси реагентов при 120–140 °С, или при длительном (~10 ч) кипячении смеси в 2-пропанол. Выход соединений **4e** и **4f** при проведении реакции в растворе ниже, но не требуется их дальнейшая очистка. Гидробромид изохинолинимина **4d** оказался менее устойчивым, чем соли **4e** и **4f**, и все попытки получить **4d** в чистом виде перекристаллизацией приводили к дальнейшим его превращениям. Тем не менее, нам удалось подтвердить строение продукта реакции *o*-БМФА с 3-хлорантралиновой кислотой, как бромида 2-(2-карбокси-6-хлорфенил)-1,4-дигидро-3(2H)-изохинолиниминия **4d**. При перекристаллизации реакционной смеси из морфолина был получен 3-хлор-2-[3-имино-3,4-дигидро-2(1H)-изохинолинил]бензоат (**5d**). Также легко образует внутреннюю соль структуры **5f** и бромид 4,6-дибромфенилизохинолиниминия **4f** при взаимодействии с морфолином.

Спектральные характеристики изохинолиниминиев **4e,f** и **5d,f** в целом хорошо согласуются с таковыми для полученных ранее 2-арилпроизводных [6, 7]. Протоны имониевой группы неэквивалентны и в спектрах ЯМР 1H солей **4e,f** наблюдаются в виде узких синглетов при 10.0 и 8.9 м. д.,

а в спектрах бензоатов **5a,b** – в виде сильно уширенных мультиплетов. Наличие объемных *o*-заместителей в 2-арильном фрагменте приводит к значительному снижению вращения вокруг связи N₍₂₎–Ag и, как следствие, к асимметрии молекулы и неэквивалентности протонов метиленовых групп C₍₁₎H₂ и C₍₄₎H₂, наблюдаемых в виде АВ-спиновых систем с ²J = 15.2 (C₍₁₎H₂) и ²J = 18.4 Гц (C₍₄₎H₂). Разница в химических сдвигах протонов обеих метиленовых групп для солей **4e,f** составила Δδ ~ 0.18 м. д., а у бензоатов **5a,b** для пары протонов C₍₁₎H₂ Δδ больше (~ 0.3–0.6 м. д.), чем для пары C₍₄₎H₂ (~0.1 м. д.). Последнее объясняется взаимодействием полярных групп =NH₂⁺ и –CO₂[–], что приводит к дополнительной фиксации 2-арильного заместителя. ИК спектры бромидов **4e,f** и бензоатов **5a,b** закономерно различаются положением полос валентных колебаний карбонильных групп ν_{C=O} (1700–1712 для **4e,f** и 1600 см^{–1} для **5a,b**) а также наличием в спектрах последних характерной для карбоксилат-анионов сильной полосы в области 1350–1360 см^{–1}.

Бромиды изохинолиниминия **4e,f** – устойчивые соединения и не изменяются при длительном кипячении в уксусной кислоте или ДМФА – условиях, в которых бромиды 2-[2-(2-метоксикарбонил)фенил]-1,4-дигидро-3(2H)-изохинолиниминия легко превращались в циклические продукты **2** [1, 6]. Это обусловлено, в первую очередь, пространственными препятствиями со стороны *o*-заместителей для оптимального расположения реагирующих групп, а также, снижением карбонильной активности у кислот. Мы попытались уменьшить влияние последнего фактора, используя в реакции метиловые эфиры 3,5-дигалогенантралиловых кислот. Однако в условиях синтеза (описанных выше) легко протекал гидролиз и образовывались соли **4e,f**. Продукты циклизации бромидов **4d,e** были получены при сплавлении *o*-БМФА с кислотами **3d,e** при температурах выше 145 °С. Однако, в результате выделенные нами соединения оказались не изохинохиназолинами ангулярного строения **2d,e**, а продуктами их перегруппировки – 2,4-R²,R¹-6,11-дигидро-13H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-онами **1d,e**.

Осуществить подобное превращение 2,6-дибромизохинолинимина **4f** в **1f** этим методом не удалось. Повышение температуры плавления реакционной смеси (>150 °С) или проведение реакции в высококипящих растворителях приводило к смолообразованию. Ранее [4] для объяснения перегруппировки изохино[2,3-*a*]хиназолинов **2** в изохино[3,2-*b*]хиназолины **1** был предложен механизм, включающий стадию образования промежуточного продукта строения 2-[2-(бромметил)бензил]-4(3H)-хиназолинона (**6**). Мы надеялись снизить температуру расплава введением добавок, которые, в силу своей основной природы, могут участвовать в образовании промежуточного продукта строения **6**. С этой целью были испытаны различные амины и их гидрогалогениды и, неожиданно, успех был достигнут при сплавлении соли **4f** с N-метилантралиловой кислотой. Сплавление соли **4f** с антралиловой кислотой **3a**, в зависимости от времени проведения реакции, приводило к образованию соединения **1f** с меньшим выходом (3 ч, 15%) либо смеси (1.5 ч), содержащей изохинохиназолин **1f** и 2-({2-[(6,7-дибром-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолин)метил]бензил}амино)бензойную кислоту (**7a**) (схема 2).



a R = H, b R = Me

Соединение **7a** было выделено из смеси в чистом виде и строение его доказано спектральными методами. В спектре ЯМР ^1H кислоты **7a** наблюдаются три сигнала протонов, обменивающихся с D_2O – узкий синглет $-\text{NHCO}-$ (12.79 м. д.) и два уширенных сигнала протонов $-\text{CO}_2\text{H}$ (12.35) и $-\text{CH}_2\text{NHAr}$ (8.18 м. д.), а в ИК спектре – полосы валентных колебаний соответствующих им групп в области $3380\text{--}3180\text{ см}^{-1}$. Двухпротонные синглеты в алифатической части спектра ЯМР ^1H отнесены к резонансу протонов метиленовых групп. Однако следует отметить, что эти данные могут соответствовать также соединению изомерного строения **8**, образование которого теоретически возможно при условии, что реакционным центром при взаимодействии с антралиловой кислотой выступает иминогруппа соли **4f**. При сравнительном анализе поглощения ароматических протонов кислоты **7a**, антралиловых кислот **3a,f** и 2-алкилхиназолинов [8] найдено соответствие сигналов в сильном поле при 6.68 (1H, д) и 6.52 м. д. (1H, т) ароматическим протонам Н-3 и Н-5 антралиловой кислоты **3a**, что указывает на реализацию структуры **7a**. Отдельным опытом было установлено, что нагревание соединения **7a** в N-метилпирролидоне-2 в присутствии бромоводорода приводит к изохинохиназолину **1f**.

Образование изохинохиназолина линейного строения и кислоты **7a** в реакции с антралиловой кислотой – нуклеофилом, пространственные параметры которого снижают вероятность атаки по положению 12,

экранированному объемным атомом брома (1-Br), в промежуточном изохино[2,3-*a*]хиназолине **9**, мы объясняем изменением последовательности стадий циклизации и расщепления изохинолинового цикла при образовании изохино[3,2-*b*]хиназолина **1f**. Расщепление на начальной стадии с образованием промежуточного продукта **10** снимает пространственные ограничения для циклизации в хиназолин **7** и дальнейшего образования **1f**.

Протонные соли 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она **2a** легко перегруппировываются в **1a** при нагревании в N-метилпирролидоне-2 [4]. Нами были применены эти условия для перегруппировки полученных ранее [1] Ag-замещенных изохино[2,3-*a*]хиназолинов. Продолжительное кипячение гидробромидов изохино[2,3-*a*]хиназолинов, содержащих электронодонорные заместители (3-Me, 2,3-(OMe)₂), приводило лишь к смеси продуктов их окисления. А при наличии электроноакцепторных групп перегруппировка протекала значительно быстрее, чем у незамещенного производного **2a**. При этом реакция сопровождалась образованием побочных продуктов окисления, как изохино[2,3-*a*]хиназолина так и продукта его перегруппировки. В случае 3-бром- и 2-хлоризохино[2,3-*a*]хиназолинов **2b,c** были получены продукты их перегруппировки 2-бром- и 3-хлор-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны (**1b** и **1c**) в чистом виде при нагревании в N-метилпирролидоне-2 в течение 2–5 мин. Увеличение времени нагревания приводило к повышению содержания продуктов окисления соединений **1b** и **1c** в реакционной смеси.

О линейном строении полученных соединений **1b–f** свидетельствуют их спектральные характеристики (табл. 1), соответствующие критериям, установленным ранее [4] для различия изомеров линейного и ангулярного строения. Валентные колебания карбонильных групп $\nu_{C=O}$ наблюдаются в более высокочастотной области (1670–1690 cm^{-1}), а резонанс протонов метиленовых групп в спектрах ЯМР ¹H в более сильном поле, чем данные для ангулярных изомеров [1, 4]. Сравнительный анализ электронных спектров изохинохиназолина **1a** и полученных соединений также подтвердил правильность сделанного вывода. Следует отметить, что изохинохиназолины ангулярного строения **2a–f** при наличии электроноакцепторных заместителей в хиназолиновом фрагменте могут существовать в полярных растворителях в двух таутомерных формах "имина" и "енамина" [1]. Для их линейных изомеров в этих условиях зафиксирована только форма "имина".

Ранее [9] нами уже сообщалось, что 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он **1a** достаточно легко окисляется кислородом воздуха с образованием 11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6,13-диона (**11a**) и димеров 6,11,6',11'-тетрагидро[6,6']би[изохино[3,2-*b*]хиназолинил]-13,13'-диона (**12a**) и 6,11-дигидро-11Н-[6,11']би[изохино[3,2-*b*]хиназолинил]-13,6',13'-триона (**13a**). В случае галогензамещенных изохино[3,2-*b*]хиназолинов соединения строения **11–13** образуются в более мягких условиях. Так, при сплавлении *o*-БМФА с кислотами **3e** и **3f** уже при температурах >155 °С были получены смеси изохино[3,2-*b*]хиназолинов **1e,f** с продуктами

Спектральные характеристики изохино[3,2-*b*]хиназолинов 1b–f, 11e, 12d,f, 14a,b

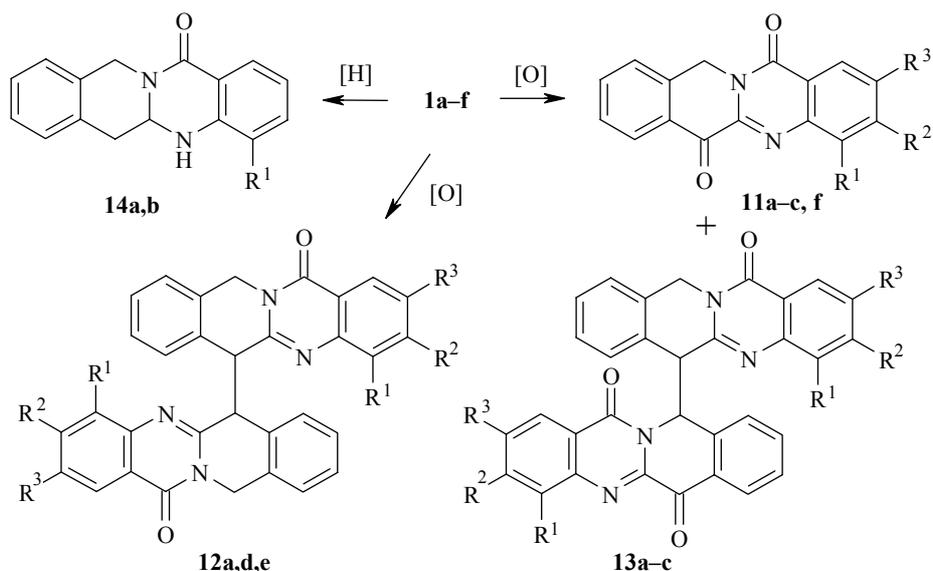
Соединение*	ИК спектр, ν , cm^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^3$)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)			
			ArH	$\text{C}_{(11)}\text{H}_2$	$\text{C}_{(6)}\text{H}_2$	другие сигналы
1b	1690 (C=O), 1605 (C=N), 1480, 835, 745	275 (68.4), 315** (29.7), 328 (26.8), 355** (16.3)	8.22 (1H, с уш., H-1), 7.84 (1H, д уш., $^{\circ}J = 8.2$, H-3), 7.51 (1H, д, $^{\circ}J = 8.2$, H-4), 7.45 (1H, д, $^{\circ}J = 7.2$, H-10), 7.39 (1H, д, $^{\circ}J = 7.2$, H-7), 7.32–7.25 (2H, м, H-8,9)	5.23 (2H, c)	4.15 (2H, c)	–
1c	1672 (C=O), 1601 (C=N), 1582, 777, 745	270** (19.2), 277 (20.2), 305 (9.6), 318 (8.6)	8.10 (1H, д, $^{\circ}J = 8.2$, H-1), 7.54 (1H, с уш., H-4), 7.44–7.37 (3H, м, H-3,7,10), 7.29 (2H, м, H-8,9)	5.19 (2H, c)	4.13 (2H, c)	–
1d	1670 (C=O), 1601 (C=N), 1440, 755	273 (33.2), 280** (32.6), 312 (14.7), 325 (12.0)	8.10 (1H, д, $^{\circ}J = 8.0$, H-1), 7.84 (1H, д, $^{\circ}J = 6.8$, H-3), 7.48–7.39 (3H, м, H-2,7,10), 7.31 (2H, м, H-8,9)	5.24 (2H, c)	4.24 (2H, c)	–
1e	1677 (C=O), 1590 (C=N), 1453, 748	280 (9.1), 322 (3.5), 335 (2.0)	8.03 (1H, д, $^mJ = 2.4$, H-1), 7.86 (1H, д, $^mJ = 2.4$, H-3), 7.46 (1H, д, $^{\circ}J = 7.2$, H-10), 7.43 (1H, д, $^{\circ}J = 6.8$, H-7), 7.31 (2H, м, H-8,9)	5.23 (2H, c)	4.2 (2H, c)	–
1f	1680 (C=O), 1595 (C=N), 1450, 740	282 (8.6), 325 (4.2), 340 (2.9)	8.23 (1H, д, $^mJ = 2.0$, H-1), 8.16 (1H, д, $^mJ = 2.0$, H-3), 7.48 (1H, д, $^{\circ}J = 6.8$, H-10), 7.45 (1H, д, $^{\circ}J = 7.0$, H-7), 7.32 (2H, м, H-8,9)	5.24 (2H, c)	4.23 (2H, c)	–

11f (85)	–	–	8.35 (1H, д, $^mJ = 2.0$, H-1), 8.20 (1H, д, $^mJ = 2.0$, H-3), 8.14 (1H, д, $^oJ = 8.0$, H-7), 7.80 (1H, т, $^oJ = 8.0$, H-9), 7.72 (1H, д, $^oJ = 8.0$, H-10), 7.59 (1H, т, $^oJ = 8.0$, H-8)	5.36 (2H, с)	–	–
12d (75)	–	–	8.16 (1H, д, д, $^oJ = 8.0$, $^mJ = 1.2$, H-1), 7.92 (1H, д, д, $^oJ = 8.0$, $^mJ = 1.2$, H-3), 7.53 (1H, т, $^oJ = 8.0$, H-2), 7.44 (2H, м, H-8,9), 7.75 (1H, м, H-10), 7.60 (1H, м, H-7)	5.86, д; 4.72, д; $^2J = 16.8$	6.70 (1H)	–
12e (80)	–	–	8.09 (1H, д, $^mJ = 2.0$, H-1), 7.97 (1H, д, $^mJ = 2.0$, H-3), 7.74 (1H, м, H-10), 7.59 (1H, м, H-7), 7.44 (2H, м, H-8,9)	5.84, д; 4.72, д; $^2J = 17.2$	6.69 (1H)	–
14a	3390 (NH), 1605 (C=O), 1480, 1455, 1415, 753	–	7.63 (1H, д, $^oJ = 8.0$, H-1), 7.23–7.17 (5H, м, H-2–H-4, H-8,9), 6.69 (2H, м, H-7,9)	4.97, д; 4.58, д; $^2J = 16.5$	3.20 (1H, д, д, $^2J = 15.5$, $^3J = 10.0$); 3.00 (1H, д, д, $^2J = 15.5$, $^3J = 4.5$)	6.85(1H, с, N ₍₅₎ H); 5.04 (1H, д, д, $^3J = 4.5$, $^3J = 10.0$, H-5a)
14b	3280 (NH), 1630 (C=O), 1590, 1490, 1440, 1415, 740	–	7.64 (1H, д, $^oJ = 8.0$, H-1), 7.35 (1H, д, д, $^oJ = 8.0$, $^mJ = 1.2$, H-3), 7.24–7.13 (4H, м, H-2,7,8,10), 6.68 (1H, т, $^oJ = 8.0$, H-9)	5.14 ***, м; 4.49, д; $^2J = 16.5$	3.19 (1H, д, д, $^2J = 15.2$, $^3J = 9.6$); 3.12 (1H, д, д, $^2J = 15.2$, $^3J = 4.4$)	6.70 (1H, с, N ₍₅₎ H); 5.14 *** (1H, м, H-5a)

* Для соединений **11f**, **12d,e** в скобках приведено содержание в смеси, %.

** Указаны точки перегиба.

*** Наложение сигналов H_A-11 и H-5a.



11–13 a $R^1 = R^2 = R^3 = H$, **b** $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Br$, **c** $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = Cl$, **d** $R^1 = Cl$, $R^2 = R^3 = H$, **e** $R^1 = R^3 = Cl$, $R^2 = H$, **f** $R^1 = R^3 = Br$, $R^2 = H$; **14 a** $R^1 = H$, **b** $R^1 = Cl$

Таблица 2

Физико-химические свойства **1b–f**, **4e,f**, **5a,b**, **14a,b**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	Hal	N		
1b	$C_{16}H_{11}BrN_2O$	<u>58.67</u>	<u>3.34</u>	<u>24.45</u>	<u>8.60</u>	178–180	28
		58.74	3.39	24.42	8.56		
1c	$C_{16}H_{11}ClN_2O$	<u>67.90</u>	<u>3.83</u>	<u>12.57</u>	<u>9.98</u>	151–153	35
		67.97	3.92	12.54	9.91		
1d	$C_{16}H_{11}ClN_2O$	<u>67.89</u>	<u>3.88</u>	<u>12.53</u>	<u>9.92</u>	166–168	70
		67.97	3.92	12.54	9.91		
1e	$C_{16}H_{10}Cl_2N_2O$	<u>60.52</u>	<u>3.10</u>	<u>22.38</u>	<u>8.86</u>	220–223	65
		60.59	3.18	22.36	8.83		
1f	$C_{16}H_{10}Br_2N_2O$	<u>47.28</u>	<u>2.40</u>	<u>39.39</u>	<u>6.98</u>	225–228	40
		47.32	2.48	39.35	6.90		
4e**	$C_{16}H_{13}BrCl_2N_2O_2$	<u>46.10</u>	<u>3.09</u>	<u>19.22</u>	<u>6.78</u>	214–215	55
		46.18	3.15	19.20	6.73		
4f	$C_{16}H_{13}Br_3N_2O_2$	<u>39.98</u>	<u>2.50</u>	<u>47.45</u>	<u>5.61</u>	223–225	60
		38.05	2.59	47.47	5.55		
5a	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$	<u>63.84</u>	<u>4.28</u>	<u>11.81</u>	<u>9.38</u>	243–245	56
		63.90	4.36	11.79	9.31		
5b	$C_{16}H_{12}Br_2N_2O_2$	<u>45.25</u>	<u>2.76</u>	<u>37.70</u>	<u>6.63</u>	216–217	70
		45.31	2.85	37.68	6.61		
7a	$C_{23}H_{17}Br_2N_3O_3$	<u>50.80</u>	<u>3.10</u>	<u>29.48</u>	<u>7.79</u>	299–301	25
		50.85	3.15	29.42	7.74		
14a	$C_{16}H_{14}N_2O$	<u>76.69</u>	<u>5.58</u>	–	<u>11.20</u>	190–192	47
		76.78	5.64		11.19		
14b	$C_{16}H_{13}ClN_2O$	<u>67.40</u>	<u>4.55</u>	<u>12.45</u>	<u>9.86</u>	165–167	40
		67.49	4.60	12.45	9.84		

* Перекристаллизовывали из ДМФА (соединения **1b–f**, **5b**, **7a**, **14a,b**) и АсОН (соединения **4e,f**, **5a**).

** Данные анализа на Cl: найдено, %: 17.02, вычислено, %: 17.04.

окислительной димеризации **12d,e**, содержание которых в реакционной смеси составило 75–80%, согласно данным ЯМР ^1H . А нагревание изохино[2,3-*a*]хиназолинов **2b,c** в *N*-метилпирролидоне-2 более 5 мин приводило уже к смесям продуктов окисления **11b**, **13b** и **11c**, **13c**. Наиболее легко из всех полученных изохино[3,2-*b*]хиназолинов **1b–f** подвергался окислению 2,4-дибромизохинохиназолин **1f**. В большинстве случаев были получены сложные смеси с содержанием продуктов окисления не более 50%. И только при сплавлении изохинолинимина **4f** с салициловой кислотой (165–170 °С, 2 ч) содержание продукта окисления **11f** в смеси составило 85% (в табл. 1 приведены данные спектров ЯМР ^1H для некоторых продуктов окисления). К сожалению, все попытки разделить полученные смеси не привели к успеху.

Ранее [1, 10] было установлено, что 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-оны **2** легко восстанавливаются NaBH_4 в метаноле до 6,6а,7,12-тетрагидропроизводных и скорость этой реакции зависит от доли "имино"-формы в смеси таутомеров. Нами установлено, что линейные изохинохиназолины также могут быть восстановлены NaBH_4 , однако в этом случае реакция протекает значительно медленнее и в более жестких условиях, чем с соответствующими ангулярными изомерами. При использовании 10-кратного избытка NaBH_4 и нагревании в уксусной кислоте в течение 10–15 ч лишь в двух случаях (**1a** и **1d**) были получены 5,5а,6,11-тетрагидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны **14a,b**. Спектральные характеристики соединений **14a,b** соответствуют таковым для изомерных тетрагидроизохино[2,3-*a*]хиназолинов: протоны метиленовых групп не эквивалентны и в спектрах ЯМР ^1H наблюдаются в виде АВ-спиновой системы для $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$ с $^2J = 16.5$ Гц и $\Delta\delta \sim 0.5$ м. д. и АВХ-спиновой системы для $\text{C}_{(6)}\text{H}_2$ с $^2J = 15.5$ Гц и $\Delta\delta \sim 0.2$ м. д. (полные данные приведены в табл. 1). При попытке получить тетрагидропроизводные дигалогенизохино[3,2-*b*]хиназолинов **1e,f** были получены сложные смеси, содержащие лишь следы желаемых продуктов восстановления.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. ИК спектры таблеток соединений 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. УФ спектры зарегистрированы на спектрофотометре Spesord M-400 в метаноле. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Физико-химические характеристики и данные элементного анализа представлены в табл. 2.

2-Бром-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (1b). Растворяют 1 г (2.45 ммоль) гидробромида 3-бром-7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она **2b** при нагревании в 10 мл *N*-метилпирролидин-2-она и кипятят в течение 3–4 мин. Охлаждают и добавляют 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом.

3-Хлор-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (1c) получают аналогично соединению **1b**, используя 1 г (2.75 ммоль) гидробромида 2-хлор-7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она **2c**. Время кипячения раствора 2 мин.

4-Хлор-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (1d). Смесь 2.1 г (10 ммоль) *o*-бромметилфенилацетонитрила и 1.72 г (10 ммоль) 3-хлорантраниловой кислоты (**3d**) нагревают на масляной бане при температуре 120–130 °С в течение 2 ч. Температуру бани повышают до 175 °С, при этом затвердевший расплав вновь расплавляется. Нагревают еще

3.5 ч до полного затвердения расплава. После охлаждения сплав растворяют при нагревании в 5 мл ацетона. Осадок, выпавший при охлаждении в течение 2–3 ч, отфильтровывают, промывают ацетоном (дополнительное количество вещества можно получить через 1 день после испарения ацетона). Твердое вещество, содержащее соединение **1d** и 4,4'-дихлор-6,11,6',11'-тетрагидро[6,6']би[изохино[3,2-*b*]хиназолинил]-13,13'-дион (**12d**), растворяют при нагревании в смеси 3 мл Et₃N и 5 мл 2-пропанола. Растворитель упаривают в вакууме и добавляют 10 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и 2-пропанолом.

2,4-Дихлор-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (1e). Смесь 2.1 г (10 ммоль) *o*-бромметилфенилацетонитрила и 2.06 г (10 ммоль) 3,5-дихлорантраниловой кислоты (**3e**) нагревают на масляной бане при 125–130 °С в течение 2 ч. Температуру повышают до 145 °С и нагревают еще 2 ч. После охлаждения сплав растирают с 5 мл ацетона. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Твердое вещество растворяют при нагревании в смеси 3 мл Et₃N и 5 мл 2-пропанола. Растворитель упаривают в вакууме и добавляют 10 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и ацетоном.

2,4-Дибром-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (1f). Смесь 1 г (1.98 ммоль) бромиды 2-(2-карбоксо-4,6-дибромфенил)-1,4-дигидро-3(2Н)-изохинолиниминия (**4f**) и 0.38 г (2.5 ммоль) *N*-метилантраниловой кислоты нагревают на масляной бане при 165–170 °С в течение 2 ч. После охлаждения сплав растирают с 5 мл ацетона. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном.

Бромиды 2-(2-карбоксо-4,6-*R*³,*R*¹-фенил)-1,4-дигидро-3(2Н)-изохинолиниминия 4e,f. Смесь 2.1 г (10 ммоль) *o*-бромметилфенилацетонитрила и 10 ммоль 3,5-дигалогенантраниловой кислоты **3e,f** нагревают на масляной бане при 125–135 °С в течение 3 ч. После охлаждения сплав растирают с 5 мл ацетона. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и получают бромиды изохинолиниминия **4e,f**.

Соединение 4e. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3190 и 3020 (NH₂), 1712 (C=O), 1670 (C=N), 1605, 1212, 766, 679. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 9.99 (1H, с, NH), 8.94 (1H, с, NH), 8.10 (1H, д, ^{*m*}*J* = 2.0, H-6'), 8.07 (1H, д, ^{*m*}*J* = 2.0, H-5'), 7.44–7.33 (4H, м, H-5–H-8), 4.88 (1H, д, ²*J* = 15.2, C₍₁₎H_AH_B), 4.71 (1H, д, ²*J* = 15.2, C₍₁₎H_AH_B), 4.25 (1H, д, ²*J* = 18.4, C₍₄₎H_AH_B), 4.06 (1H, д, ²*J* = 18.4, C₍₄₎H_AH_B).

Соединение 4f. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3200 и 3040 (NH₂), 1715 (C=O), 1665 (C=N), 1210, 730, 669. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 10.02 (1H, с, NH), 8.94 (1H, с, NH), 8.31 (1H, д, ^{*m*}*J* = 2.0, H-6'), 8.24 (1H, д, ^{*m*}*J* = 2.0, H-5'), 7.44–7.34 (4H, м, H-5–H-8), 4.88 (1H, д, ²*J* = 15.2, C₍₁₎H_AH_B), 4.69 (1H, д, ²*J* = 15.2, C₍₁₎H_AH_B), 4.26 (1H, д, ²*J* = 18.4, C₍₄₎H_AH_B), 4.07 (1H, д, ²*J* = 18.4, C₍₄₎H_AH_B).

3-Хлор-2-[3-имино-3,4-дигидро-2(1Н)-изохинолинил]бензоат (5a). Смесь 2.1 г (10 ммоль) *o*-бромметилфенилацетонитрила и 1.72 г (10 ммоль) 3-хлорантраниловой кислоты (**3d**) нагревают на масляной бане при 120–130 °С в течение 2 ч. После охлаждения сплав растворяют при нагревании в 5 мл ацетона. Осадок, выпавший при охлаждении через несколько часов, отфильтровывают, промывают ацетоном. Твердое вещество, содержащее бромид 2-(2-карбоксо-6-хлорфенил)-1,4-дигидро-3(2Н)-изохинолиниминия (**4d**) растворяют в ДМФА, отфильтровывают нерастворимые примеси и добавляют 3 мл морфолина. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают ДМФА и ацетоном. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420 (уш., NH₂), 1650 (C=N), 1579 (CO₂⁻), 1553, 1362 (CO₂⁻), 763, 734. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 7.95 (1H, д, ^{*o*}*J* = 8.0, H-6), 7.76 (1H, д, ^{*o*}*J* = 8.0, H-4), 7.57 (1H, т, ^{*o*}*J* = 8.0, H-5), 7.36 (4H, м, H-5'–H-8'), 5.00 (1H, д, ²*J* = 15.2, C₍₁₎H_AH_B), 4.62 (1H, д, ²*J* = 15.2, C₍₁₎H_AH_B), 4.10 (1H, д, ²*J* = 18.4, C₍₄₎H_AH_B), 4.00 (1H, д, ²*J* = 18.4, C₍₄₎H_AH_B).

3,5-Дибром-2-[3-имино-3,4-дигидро-2(1Н)-изохинолинил]бензоат (5b). Растворяют 1 г (2.0 ммоль) соединения **4f** при нагревании в 10 мл морфолина. После охлаждения добавляют 30 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и ацетоном. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420 (уш., NH₂), 1650 (C=N), 1580 (CO₂⁻), 1350 (CO₂⁻), 735, 715. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 10.00 (1H, уш., NH), 8.65 (1H, уш., NH), 8.07 (1H, уш. д, H-6), 7.85 (1H, д, ^{*m*}*J* = 2.4, H-4), 7.31 (4H, м, H-5'–H-8'), 5.13 (1H, д, ²*J* = 15.2, C₍₁₎H_AH_B), 4.43 (1H, д, ²*J* = 15.2, C₍₁₎H_AH_B), 4.15 (1H, д, ²*J* = 18.4, C₍₄₎H_AH_B), 3.96 (1H, д, ²*J* = 18.4, C₍₄₎H_AH_B).

2-({2-[(6,7-Дибром-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)метил]бензил}амино)бензойная кислота (7a). Получают по методике, приведенной для дибромизохинохиназолина **1f**, с использованием 0.34 г (2.5 ммоль) антраниловой кислоты **1a**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3380–3180 (NH, OH), 1670 (уш., C=O), 1610 (C=N), 1570, 1445, 1255 (C–O), 740. Спектр ЯМР ¹H,

δ , м. д. (J , Гц): 12.79 (1H, с, NHC=O), 12.35 (1H, уш. с, OH), 8.18 (1H, уш. с, CH₂NH), 8.14 (1H, д, mJ = 2.0, H-5"), 8.10 (1H, д, mJ = 2.0, H-7"), 7.80 (1H, д, oJ = 7.6, H-6), 7.43 (1H, м, H-5'), 7.30 (1H, м, H-4'), 7.20 (3H, м, H-4,3',6'), 6.68 (1H, д, oJ = 8.5, H-3), 6.52 (1H, т, oJ = 8.0, H-5), 4.80 (2H, с, CH₂NH), 4.08 (2H, с, CH₂C=N).

4-R-5,5a,6,11-Тетрагидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-оны (14a,b). К раствору 4.02 ммоль изохино[3,2-*b*]хиназолина **1a,d** в 15 мл AcOH добавляют порциями при перемешивании и нагревании 1.5 г NaBH₄ в течение 5 ч и нагревание продолжают еще 5 ч. Растворитель упаривают в вакууме. К остатку прибавляют 15 мл воды и образовавшийся осадок отфильтровывают. Промывают водой, 20% раствором соды и ацетоном.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, В. М. Кисель, *XГС*, 562 (2007).
2. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 83 (1969).
3. W. Wendelin, H. Keimelmaug, M. Huber, *Sci. Pharm.*, **56**, No. 3, 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, *XГС*, 131 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 125 (2001)].
6. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **56**, 749 (1990).
7. Ф. С. Бабичев, В. К. Патратий, В. А. Ковтуненко, Н. Г. Проданчук, В. Г. Зинченко, В. М. Кисель, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 5, 32 (1990).
8. В. А. Ковтуненко, Т. Т. Кучеренко, О. В. Шишкин, В. М. Кисель, *XГС*, 1408 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 1242 (2002)].
9. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. В. Тарасевич, Ж. Ж. Вольф, Ш. Андрэ, *XГС*, 430 (2007).
10. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *XГС*, 389 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 316 (1991)].

Національний університет ім. Тараса Шевченка,
Київ 01033, Україна
e-mail: potiha_l@mail.ru

Поступило 28.03.2006