

Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, В. М. Кисиль

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

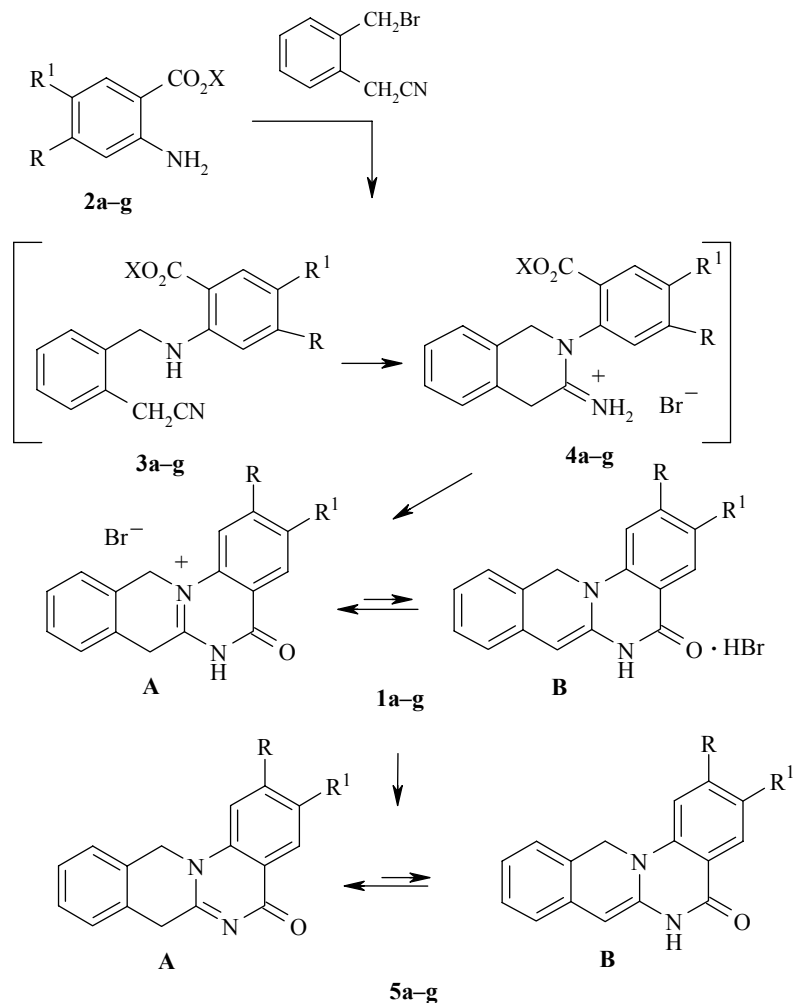
21*. КОНДЕНСАЦИЯ *o*-БРОММЕТИЛФЕНИЛАЦЕТОНИТРИЛА С ЗАМЕЩЕННЫМИ АНТРАНИЛОВЫМИ КИСЛОТАМИ

Взаимодействие замещенных антраниловых кислот и эфиров с *o*-бромметилфенилацетонитрилом приводит к гидробромидам 2,3-*R*,*R*¹-7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]-хиназолин-5-онов. Установлено, что 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]-хиназолин-5-оны могут существовать в двух таутомерных формах – "имина" и "енамина". Положение таутомерного равновесия зависит от природы и положения заместителей в хиназолиновом фрагменте молекулы. Изучено борогидридное восстановление, окисление и взаимодействие 2,3-*R*,*R*¹-7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]-хиназолин-5-онов с электрофильными реагентами.

Ключевые слова: антраниловая кислота, *o*-бромметилфенилацетонитрил, 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]-хиназолин-5-он, енамин.

Ранее [2, 3] был разработан относительно простой метод синтеза производных изохино[2,3-*a*]-хиназолиновой системы, состоящий во взаимодействии *o*-бромметилфенилацетонитрила (*o*-БМФА) с эфиром и нитрилом антраниловой кислоты. Свойства 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]-хиназолин-5-она (**1**), полученного этим методом, изучались в ряде работ [1, 4–10]. Изохинохиназолин **1** проявляет высокую реакционную способность при взаимодействии с электрофильными реагентами [4–8], легко восстанавливается NaBH₄ до 6,6а,7,12-тетрагидропроизводных [4, 9], а также легко окисляется с образованием ароматических производных [1, 5, 10]. Все эти реакции, затрагивающие преимущественно триаду атомов N₍₆₎–C_(6а)–C₍₇₎, позволили получить ряд замещенных изохино[2,3-*a*]-хиназолинов по положениям 6 и 7. Нами были предприняты попытки осуществить классические реакции ароматического электрофильного замещения. Однако, в силу высокой склонности соединения **1** к окислению, независимо от условий эти опыты приводили к осмолению или к сложным смесям неидентифицированных продуктов. Единственным решением этой проблемы было использование в синтезе изохинохиназолинов **1** замещенных исходных реагентов. С этой целью нами изучено взаимодействие *o*-БМФА с замещенными антраниловыми кислотами и их эфирами.

* Сообщение 20 см. [1].



1–5 a R = R¹ = OMe; b R = H, R¹ = Me; c R = R¹ = H; d R = Cl, R¹ = H; e R = H, R¹ = Cl; f R = H, R¹ = Br; g R = CO₂Me, R¹ = H; a, g X = OMe, b–f X = OH

Реакции проводили по описанному ранее методу [2] сплавлением эквимольной смеси реагентов при 130–150 °С или нагреванием их растворов в 2-пропанол. Использование незамещенной антраниловой кислоты **2c** приводит к гидробромиду 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]-хиназолин-5-она (**1c**) – соединению, идентичному по константам и спектральным характеристикам полученному ранее. Осуществление синтеза в этом случае требовало более длительного времени нагревания или более высокой температуры сплавления, а выход целевого продукта оказался несколько ниже (на 15–20%), чем при использовании эфира, что вполне объяснимо снижением реакционной способности кислоты в сравнении с эфиром. Взаимодействие *o*-БМФА с замещенными антраниловыми кислотами и их эфирами также приводит к целевым изохино[2,3-*a*]-хиназолинам **1b–g** с хорошими выходами (50–60%). При проведении реакции в 2-пропанол выход солей **1b–g** несколько ниже, но продукты реакции при этом, как правило, не нуждаются в дальнейшей очистке.

Заметное влияние на выход и строение продуктов реакции оказывает природа заместителей в антраниловых кислотах и эфирах. Ранее [3, 11] было показано, что образование изохино[2,3-*a*]хиназолинов – это многостадийный процесс, включающий образование продуктов алкилирования **3** и 2-арил-1,4-дигидро-3(2H)-изохинолиниминийбромидов **4**.

В случае эфира антраниловой кислоты выделение промежуточных продуктов структуры **3** и **4** было сопряжено с трудностями, обусловленными их высокой реакционной способностью, что приводило сразу к циклическому продукту **1c**. На примерах взаимодействия *o*-БМФА с другими аминами установлено [11], что определенное влияние на выход изохинолинимина **4** оказывает основность аминогруппы – выход соединения **4** снижается при увеличении основности. В свою очередь вероятность протекания циклизации **4** в **1** определяется реакционной способностью карбоксильной группы, которая зависит от электронных эффектов заместителей. Следствием этих факторов в нашем случае было образование смеси метил-2-{[2-(цианометил)бензил]амино}-4,5-диметоксибензоата (**3a**) и 2-[4,5-диметокси-2-(метоксикарбонил)фенил]-1,4-дигидро-3(2H)-изохинолиниминийбромида (**4a**) при проведении реакции с эфиром 4,5-диметоксиантраниловой кислоты **2a** в 2-пропаноле. Взаимодействие *o*-БМФА с эфиром **2a** протекает быстро – через 15 мин кипячения смеси выпадает осадок, содержащий соединения **3a** и **4a** (1:2), и дальнейшее нагревание смеси не приводит к существенным изменениям в ее составе. Образование продуктов **3a** и **4a** установлено на основании данных спектра ЯМР ¹H смеси, в котором наблюдаются сигналы протонов имониевой группы соединения **4a** (с, 9.51 и с, 8.27 м. д.) и протонов метиленовых групп C₍₁₎H₂ и C₍₄₎H₂ в виде АВ-спиновых систем с ²J = 15.2 (д, 4.98 и д, 4.72 м. д.) и ²J = 18.4 Гц (д, 4.22 и 4.06 м. д.) соответственно. Уширенный сигнал при 6.16 м. д. соответствует резонансу протона аминогруппы бензиламинобензоата **3a**, а двухпротонные синглеты при 4.54 и 4.08 м. д. – резонансу протонов метиленовых групп CH₂NH и CH₂CN. Также легко относятся сигналы ароматических протонов (7.57–7.26 м. д.) и метокси-групп (3.92–3.55 м. д.) обоих соединений. Положение и мультиплетность сигналов алифатических протонов полностью соответствуют характеристикам, установленным ранее для родственных структур [11]. Желаемый 2,3-диметоксиизохино[2,3-*a*]хиназолин **1a** был получен при попытке разделения смеси **3a**, **4a** кристаллизацией из уксусной кислоты или ДМФА.

Наличие сильных электроноакцепторных групп в антраниловой кислоте значительно снижает вероятность образования продукта алкилирования **3** и, соответственно, образования целевого изохинохиназолина **1**. Так, при проведении реакции *o*-БМФА с 5-нитроантраниловой кислотой в 2-пропаноле лишь через 30 ч кипячения было зафиксировано образование следов целевого 3-нитроизохино[2,3-*a*]хиназолина в реакционной смеси (согласно данным ТСХ и ЯМР ¹H). Дальнейшее нагревание приводило только к увеличению количества побочных продуктов, а сплавление реагентов при 150 °С – к осмолению.

Во всех остальных случаях (**2b,d–g**), приведенных на схеме, образование промежуточных продуктов типа **3** и **4** зафиксировано не было, а разница в выходах солей **1** составила не более 10%. Действием Et₃N на

соли **1a,b,d-g** получены их свободные основания **5a,b,d-g**.

Спектральные характеристики (данные спектров ИК, ЯМР ^1H растворов солей в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ и растворов оснований в CDCl_3) замещенных изохинохиназолинов **1a,b,d-g** в целом хорошо согласуются с таковыми для незамещенного изохинохиназолина **1c** [2]. Ранее [5–7] мы сообщали о наличии енаминных свойств у соединения **1c** (легкость дейтерообмена протонов при $\text{C}_{(6)}$, способность вступать в реакции $\text{C}_{(6)}$ -алкилирования и ацилирования и др.), однако зарегистрировать образование енаминной формы в явном виде не удавалось. Изучение спектров ЯМР ^1H растворов солей **1a-g** и их свободных оснований **5a-g** в DMSO-d_6 показало, что в полярных апротонных растворителях эти соединения могут существовать в двух таутомерных формах – иминной и енаминной, о чем свидетельствует двойной набор сигналов, отвечающий иминной (**A**) (преобладающая) и енаминной (**B**) форме (полные данные приведены в табл. 1). Более выраженной способностью к таутомеризации в этих условиях обладают основания **5**. Соотношение двух форм **A** и **B** зависит от природы и положения заместителей в хиназолиновом фрагменте, причем влияние последнего фактора оказалось различным для солей **1** и оснований **5**. В табл. 1 эти соединения расположены в порядке возрастания процентного содержания енаминной формы **B** в смеси. Количество формы **B** хорошо соотносится с величинами обычных гамметовских σ -констант заместителей [12]: для оснований – относительно узлового атома $\text{N}_{(13)}$, а для солей – относительно карбонильной группы $\text{C}_{(5)}=\text{O}$. На соотношение двух форм также влияет изменение температуры растворов – повышение температуры приводит к незначительному уменьшению содержания формы **B** в смеси. Подобное явление прототропии и соответствующая температурная зависимость для замещенных 2-алкилхиназолин-4-онов наблюдались и ранее [13], но в менее выраженной форме.

Спектры ЯМР ^1H протонных солей **1** в области ароматических протонов имеют некоторые отличия от спектров оснований **5**, состоящие в относительном положении сигналов протонов Н-1 и Н-4. В спектрах солей **1A** сигнал Н-1 наблюдается в более слабом поле, чем Н-4, а в форме **B** – наоборот. Это вполне объяснимо реализацией структуры 6Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она при протонировании **1A**, так как наиболее устойчивой для хиназолин-4-онов является именно форма 3Н [14]. В пользу 6Н-формы солей **1A** также свидетельствует наблюдаемая разница в химических сдвигах протонов Н-11 ($\Delta\delta \sim 0.45$ м. д.) и $\text{C}_{(12)}\text{H}_2$ ($\Delta\delta \sim 0.5$ м. д.) форм **A** и **B**, которые для **1A** находятся в более слабом поле, чем для **1B**.

Природа и положение заместителей в хиназолиновом фрагменте, как оказалось, существенно влияет на химические свойства полученных изохинохиназолинов **1a-g** и **5a-g**. Нами найдено, что соли **1d-g** в растворах DMSO неустойчивы и легко окисляются с образованием смеси продуктов, основным компонентом (~60–80%) которой является бромид 2-*R*- или 3-*R*-5-оксо-5Н,6Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-13-ия (**6a-d**). При этом скорость окисления (от ~3 ч для **1g** до ~8 ч для **1d**) полностью согласуется с зависимостью, найденной для соотношения таутомерных форм **A** и **B** в растворах солей (табл. 1). Заметим, что дегидрирование соли **1c**

Т а б л и ц а 1

Спектральные характеристики изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов 1а–г, 5а–г, 7а–с, 8а,б, 9а–д

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м. д. (J, Гц)				
		NH	ArH	C ₍₁₂₎ H ₂ , 2H, c	C ₍₇₎ H ₂ , 2H, c	другие сигналы
1	2	3	4	5	6	7
1a-A	3450 (NH), 1720 (C=O), 1640 (C=N), 1295 (C-O)	–	7.68 (1H, c, H-1), 7.61 (2H, м, H-4,11), 7.43 (3H, м, H-8,9,10)	5.69	4.45	4.16 (3H, c, 2-OCH ₃), 3.98 (3H, c, 3-OCH ₃)
1b-A	3390 (NH), 1720 (C=O), 1620 (C=N)	–	8.34 (1H, д, °J=9.2, H-1), 8.11 (1H, уш. c, H-4), 7.99 (1H, уш. д, °J=9.2, H-2), 7.61 (1H, м, H-11), 7.42 (3H, м, H-8,9,10)	5.69	4.53	2.57 (3H, c, CH ₃)
1c-A	–*	–	8.46 (1H, д, °J=8.0, H-1), 8.32 (1H, д, °J=7.8, H-4), 8.17 (1H, т, °J=7.8, H-3), 7.84 (1H, т, °J=7.8, H-2), 7.63 (1H, м, H-11), 7.43 (3H, м, H-8,9,10)	5.74	4.56	–
1d-A	3420 (NH), 1715 (C=O), 1610 (C=N)	–	8.52 (1H, уш. c, H-1), 8.31 (1H, д, °J=8.2, H-4), 7.82 (1H, уш. д, °J=8.2, H-3), 7.57 (1H, м, H-11), 7.43 (3H, м, H-8,9,10)	5.67	4.52	–
1d-B (22%)		9.60 уш.	7.78 (1H, д, °J=8.4, H-4), 7.31 (1H, c, H-1), 7.17 (1H, м, H-11), 6.97 (1H, д, J=8.4, H-3), 6.92 (2H, м, H-9,10), 6.61 (1H, м, H-8)	5.19 (3H, уш. c)		–
1e-A	(NH), 1730 (C=O), 1640 (C=N)	–	8.52 (1H, д, °J=9.0, H-1), 8.23 (1H, д, °J=2.0, H-4), 8.17 (1H, д, д, °J=9.0, °J=2.0, H-2), 7.61 (1H, м, H-11), 7.42 (3H, м, H-8,9,10)	5.72	4.55	–
1e-B (33%)		9.65 уш.	7.73 (1H, д, °J=2.0, H-4), 7.57 (1H, д, д, °J=9.0, °J=2.0, H-2), 7.30 (1H, д, °J=9.0, H-1), 7.14 (1H, м, H-11), 6.92 (2H, м, H-9,10), 6.61 (1H, д, °J=6.4, H-8)	5.20 (3H, уш. c)		–
1f-A	3420 (NH), 1700 (C=O), 1625 (C=N)	–	8.42 (1H, д, °J=9.0, H-1), 8.38 (1H, д, °J=2.0, H-4), 8.29 (1H, д, д, °J=9.0, °J=2.0, H-2), 7.62 (1H, м, H-11), 7.43 (3H, м, H-8,9,10)	5.70	4.53	–
1f-B (34%)		9.66 уш.	7.89 (1H, д, °J=2.5, H-4), 7.70 (1H, д, д, °J=8.8, °J=2.5, H-2), 7.30 (1H, д, °J=8.8, H-1), 7.15 (1H, м, H-11), 6.93 (2H, м, H-9,10), 6.63 (1H, м, H-8)	5.20 (3H, уш. c)		–
1g-A	3400 (NH), 1710 (уш., C=O, C=N), 1290 (C-O)	–	8.77 (1H, уш. C, H-1), 8.42 (1H, д, °J=8.0, H-4), 8.29 (1H, уш. Д, °J=8.0, H-3), 7.67 (1H, м, H-11), 7.42 (3H, м, H-8,9,10)	5.77	4.58	4.02 (3H, c, OCH ₃)
1g-B (40%)		9.72 уш.	7.89 (1H, д, °J=7.6, H-4), 7.68 (1H, c, H-1), 7.54 (1H, д, °J=7.6, H-3), 7.23 (1H, д, °J=6.4, H-11), 6.93 (2H, м, H-9,10), 6.64 (1H, д, °J=7.6, H-8)	5.24 (3H, уш. C)		3.94 (3H, c, OCH ₃)

5a-A	1600 (вш., C=O, C=N), 1500, 1250 (C-O)	–	7.53 (1H, д. д., $^{\circ}J = 7.2$, $^mJ = 2.0$, H-11), 7.47 (1H, с, H-4), 7.41 (1H, д. д., $^{\circ}J = 7.2$, $^mJ = 2.0$, H-8), 7.37–7.33 (3H, м, H-1,9,10)	5.41	4.13	4.05 (3H, с, 2-OCH ₃), 3.90 (3H, с, 3-OCH ₃)
5b-A	3420, 1630 (C=O), 1600 (C=N), 1520, 1470	–	7.91 (1H, с, H-4), 7.82 (1H, д., $^{\circ}J = 8.0$, H-1), 7.63–7.31 (5H**, м, H-2, H-8–H-11), 6.82 (1H, м, H-10), 6.71 (1H, м, H-8)	5.34	4.12	2.47 (3H, с, CH ₃)
5b-B (24%)		10.74	7.63–7.31 (2H**, м, H-1, H-4), 7.03 (3H, м, H-2,9,11), 6.82 (1H, м, H-10), 6.71 (1H, м, H-8)	4.91	4.89 (1H, с)	2.32 (3H, с, CH ₃)
5c-A	–*	–	8.10 (1H, д., $^{\circ}J = 7.6$, H-4), 7.97 (1H, д., $^{\circ}J = 8.0$, H-1), 7.86 (1H, т., $^{\circ}J = 8.0$, H-2), 7.52–7.31 (5H, м, H-3, H-8–H-11)	5.39	4.15	–
5c-B (31%)		10.83	7.80 (1H, д., $^{\circ}J = 7.2$, H-4), 7.58 (1H, т., $^{\circ}J = 8.0$, H-2), 7.20 (1H, д., $^{\circ}J = 8.0$, H-1), 7.08–7.00 (3H, м, H-3,9,11), 6.88 (1H, т., $^{\circ}J = 6.8$, H-10), 6.76 (1H, д., $^{\circ}J = 7.2$, H-8)	5.03	4.93 (1H, с)	–
5d-A	3440 (NH), 1635 (C=O), 1585 (C=N), 1510, 1440, 745	–	8.09 (2H, м, H-1, H-4), 7.51–7.45 (2H, м, H-3,11), 7.39 (1H, д., $^{\circ}J = 7.6$, H-8), 7.32 (2H, м, H-9,10)	5.37	4.15	–
5d-B (54%)		10.91	7.73 (1H, д., $^{\circ}J = 8.2$, H-4), 7.21 (1H, с, H-1), 7.06 (1H, д., $^{\circ}J = 8.0$, H-11), 7.02 (1H, т., $^{\circ}J = 8.0$, H-9), 6.94(1H, д., $^{\circ}J = 8.0$, H-3), 6.87 (1H, т., $^{\circ}J = 8.0$, H-10), 6.75 (1H, д., $^{\circ}J = 7.6$, H-8)	5.01	4.95 (1H, с)	–
5e-A	1645 (C=O), 1610 (C=N), 1510, 1475, 1345, 760	–	8.02 (1H, д., $^mJ = 2.8$, H-4), 7.80 (1H, д. д., $^{\circ}J = 8.8$, $^mJ = 2.8$, H-2), 7.49 (1H, д., $^{\circ}J = 8.8$, H-1), 7.39–7.27 (4H, м, H-8–H-11)	5.37	4.14	–
5e-B (35%)		10.96	8.02 (1H, д., $^{\circ}J = 8.2$, H-2), 7.49 (1H, д., $^mJ = 2.8$, H-4), 7.17 (1H, д., $^{\circ}J = 8.2$, H-1), 7.02 (2H, м, H-9,11), 6.86 (1H, т., $^{\circ}J = 7.6$, H-10), 6.74 (1H, д., $^{\circ}J = 7.6$, H-8)	4.99	4.94 (1H, с)	–

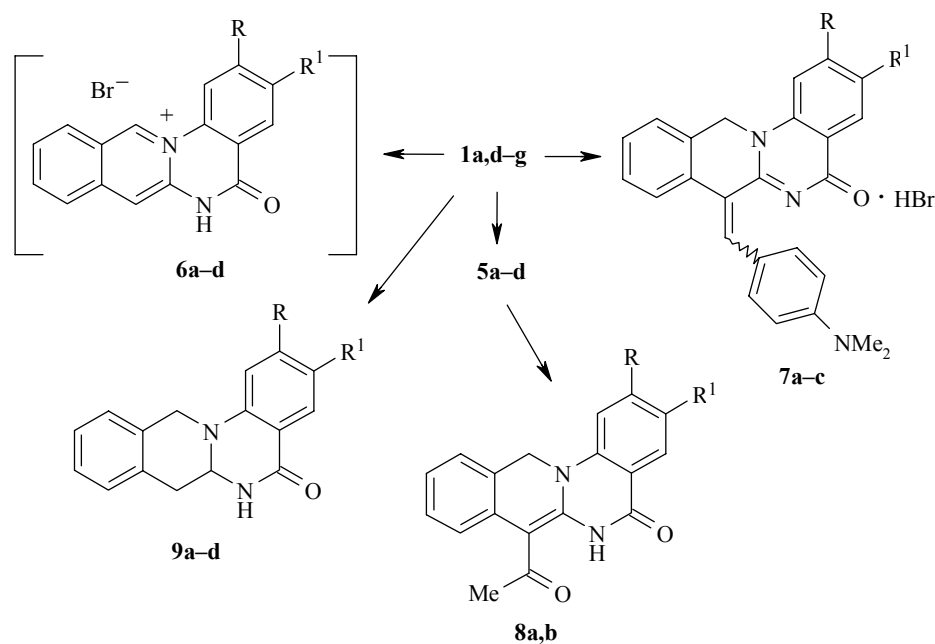
Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
5f-A	1623 (C=O), 1585 (C=N), 1510, 1485, 1460, 745	–	8.15 (1H, c, H-4), 7.92 (2H, м, H-1,2), 7.47 (1H, д, °J = 6.4, H-11), 7.38 (1H, д, °J = 6.8, H-8), 7.31 (2H, м, H-9,10)	5.35	4.12	–
5f-B (38%)		10.95	7.82 (1H, д, °J = 2.0, H-4), 7.62 (1H, д, °J = 8.8, °J = 2.0, H-2), 7.10 (1H, д, °J = 8.8, H-1), 7.01 (2H, м, H-9,11), 6.85 (1H, т, °J = 7.2, H-10), 6.73 (1H, д, °J = 6.8, H-8)	4.98	4.93 (1H, c)	–
5g-A	3420 (NH), 1720 (C=O), 1630 (C=O), 1590 (C=N), 1245 (C–O), 755	–	8.44 (1H, c, H-1), 8.19 (1H, д, °J = 7.6, H-4), 7.87 (1H, д, °J = 7.6, H-3), 7.57 (1H**, м, H-11), 7.39–7.30 (3H, м, H-8,9,10)	5.43	4.16	3.98 (3H, c, OCH ₃)
5g-B (46%)		11.01	7.99 (1H, д, °J = 7.2, H-4), 7.57 (1H**, м, H-1), 7.51 (1H, д, °J = 7.2, H-3), 7.12 (1H, д, °J = 6.0, H-11), 7.02 (1H, м, H-9), 6.87 (1H, м, H-10), 6.75 (1H, д, °J = 6.4, H-8)	5.04	4.94 (1H, c)	3.92 (3H, c, OCH ₃)
7a	1720 (C=O), 1605 (C=N), 1515, 1290 (C–O)	–	7.93 (1H, д, °J = 8.0, H-8), 7.74 (1H, c, H-1), 7.70 (1H, д, °J = 8.0, H-11), 7.60 (1H, c, H-4), 7.50 (2H, д, °J = 8.4, H-2',6'), 7.41 (1H, т, °J = 8.0, H-10), 7.33 (1H, т, °J = 8.0, H-9), 6.62 (2H, д, °J = 8.4, H-3',5')	5.76	–	7.78 (1H, c, =CHAr), 4.20 (3H, c, 2-OCH ₃), 3.99 (3H, c, 3-OCH ₃), 3.07 (6H, c, N(CH ₃) ₂)
7b	1720 (C=O), 1600 (C=N), 1515, 1325	–	8.38 (1H, д, °J = 9.0, H-1), 8.17 (1H, д, °J = 2.4, H-4), 8.05 (1H, д, °J = 9.0, °J = 2.4, H-2), 7.70 (2H, д, °J = 8.0, H-8,11), 7.51 (2H, д, °J = 8.8, H-2',6'), 7.39 (1H, т, °J = 8.0, H-10), 7.31 (1H, т, °J = 8.0, H-9), 6.64 (2H, д, °J = 8.8, H-3',5')	5.58	–	7.82 (1H, c, =CHAr), 3.07 (6H, c, N(CH ₃) ₂)
7c	1730 (C=O), 1640, 1590 (C=N), 1515, 1255 (C–O), 750	–	8.73 (1H, c, H-1), 8.37 (1H, д, °J = 8.0, H-4), 8.19 (1H, д, °J = 8.0, H-3), 7.79 (1H, д, °J = 8.0, H-8), 7.71 (1H, д, °J = 8.0, H-11), 7.53 (2H, д, °J = 8.8, H-2',6'), 7.41 (1H, т, °J = 8.0, H-10), 7.32 (1H, т, °J = 8.0, H-9), 6.65 (2H, д, °J = 8.8, H-3',5')	5.66	–	7.82 (1H, c, =CHAr), 4.03 (3H, c, OCH ₃), 3.06 (6H, c, N(CH ₃) ₂)

8a	1645 (C=O), 1615 (C=O), 1595, 1550, 1260 (C-O)	14.90	7.43 (1H, c, H-4), 7.40 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-8), 7.33 (1H, c, H-1), 7.27 (2H, м, H-10,11), 7.09 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-9)	5.15	–	4.04 (3H, c, 2-OCH ₃), 3.89 (3H, c, 3-OCH ₃), 2.47 (3H, c, -COCH ₃)
8b	1680 (C=O), 1595, 1550, 760	14.67	8.09 (1H, д, $^mJ=2.0$, H-1), 8.03 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-4), 7.39 (1H, д, $^{\circ}J=7.6$, H-8), 7.32 (1H, д, д, $^{\circ}J=8.2$, $^mJ=2.0$, H-3), 7.27 (2H, м, H-10,11), 7.11 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-9)	5.14	–	2.48 (3H, c, -COCH ₃)
9a	3220 (NH), 3100, 2940, 1675 (уш., C=O), 1250 (C-O)	8.09 уш.	7.24 (2H, м, H-4,11), 7.20–7.11 (3H, м, H-8,9,10), 6.55 (1H, c, H-1)	4.86 (д), 4.14 (д, $^2J=$ $=16.4$)	3.04 (1H, м)	4.79 (1H, м, H-6a), 3.87 (3H, c, 2-OCH ₃), 3.74 (3H, c, 3-OCH ₃)
9b	3220 (NH), 3100, 2940, 1675 (уш., C=O), 1500	8.31 уш.	7.56 (1H, уш. c, H-4), 7.22–7.07 (5H, м, H-2, H-8–H-11), 6.83 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-1)	4.77 (д), 4.15 (д, $^2J=$ $=16.8$)	3.02 (1H, м)	4.81 (1H, м, H-6a), 2.26 (3H, c, CH ₃)
9c	3200 (NH), 3100, 2950, 1675 (уш., C=O), 1490	8.45 уш.	7.80 (1H, уш. c, H-4), 7.44 (1H, уш. д, $^{\circ}J=8.8$, H-2), 7.23–7.08 (4H, м, H-8–H-11), 6.90 (1H, д, $^{\circ}J=8.8$, H-1)	4.80 (д), 4.23 (д, $^2J=$ $=16.6$)	3.03 (1H, м)	4.91 (1H, м, H-6a)
9d	3200 (NH), 3080, 2940, 1680 (уш., C=O), 1605, 755	8.45 уш.	7.70 (1H, д, $^{\circ}J=8.4$, H-4), 7.26–7.09 (4H, м, H-8–H-11), 6.96 (1H, уш. c, H-1), 6.77 (1H, уш. д, $^{\circ}J=8.4$, H-3)	4.84 (д), 4.25 (д, $^2J=$ $=16.6$)	3.04 (1H, м)	4.94 (1H, м, H-6a)

* Данные приведены в [2].

** Наложение сигналов форм **A** и **B**.



6 a R = CO₂Me, R¹ = H; **b** R = H, R¹ = Cl; **c** R = H, R¹ = Br; **d** R = Cl, R¹ = H;
7 a R = R¹ = OMe; **b** R = H, R¹ = Cl; **c** R = CO₂Me, R¹ = H; **8 a** R = R¹ = OMe; **b** R = Cl,
R¹ = H; **9 a** R = R¹ = OMe, **b** R = H, R¹ = Me; **c** R = H, R¹ = Br; **d** R = Cl, R¹ = H

наблюдалось в более жестких условиях (кипячение в бензонитриле) [1]. Об образовании соединений структуры **6** свидетельствуют найденные в спектрах ЯМР ¹H смеси синглеты протонов Н-12 (11.59, **6a**; 11.91, **6b,c**; 11.78 м. д., **6d**), Н-1 (9.70 м. д.), Н-11 (д, 8.60 м. д., **6a** и 9.0–9.12 м. д., **6b–d**) и Н-7 (8.3–8.5 м. д.) в областях, характерных для ароматических солей изохино[2,3-*a*]хиназолина [1, 10].

Найденная зависимость для скорости превращения солей **1d–g** соблюдается и при проведении конденсации их с *n*-(диметиламино)бензальдегидом в уксусном ангидриде. Непродолжительное нагревание смеси реагентов (3 мин – **1g**, 10 мин – **1e**, 30 мин – **1a**) приводит к образованию окрашенных в темно-фиолетовый цвет гидробромидов 7-[[4-(диметиламино)фенил]метилен}-7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов **7a–c**.

Ранее мы показали [5], что изохинохиназолин **5c** легко образует продукты С₍₇₎-ацилирования при нагревании с хлорангидридами карбоновых кислот в безводном пиридине, причем эта реакция может быть осуществлена и в более мягких условиях. Так, изохинохиназолины **5a,d** легко ацилируются уксусным ангидридом в присутствии AcONa и образуют 7-ацетилпроизводные **8a,b** с хорошими выходами. Реакция не сопровождается образованием побочных продуктов, а отличие в поведении оснований **5a** и **5d** состоит только во времени превращения – наибольшее для **5a** и меньшее для **5d** (см. экспериментальную часть), что коррелирует с содержанием формы енамина **B** для исходных оснований **5**.

Характерной, на наш взгляд, реакцией, указывающей на наличие структурного фрагмента имина в молекуле (форма **A**), является боро-

гидридное восстановление. Установлено, что кратная связь $C_{(6a)}=N_{(6)}$

Т а б л и ц а 2

Физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, % (метод)
		С	Н	Вг (Cl)	N		
1a	$C_{18}H_{17}BrN_2O_3$	<u>55.46</u>	<u>4.10</u>	<u>20.54</u>	<u>7.30</u>	272–273	50 (А)
		55.54	4.40	20.53	7.20		
1b	$C_{17}H_{15}BrN_2O$	<u>59.39</u>	<u>4.36</u>	<u>23.30</u>	<u>8.20</u>	> 300 p.	28 (А), 59 (Б)
		59.49	4.41	23.28	8.16		
1d	$C_{16}H_{12}BrClN_2O$	<u>52.74</u>	<u>3.28</u>	<u>22.00</u>	<u>7.80</u>	> 300 p.	48 (А), 67 (Б)
		52.85	3.33	21.97	7.70		
1e	$C_{16}H_{12}BrClN_2O$	<u>52.75</u>	<u>3.23</u>	<u>21.99</u>	<u>7.81</u>	> 300 p.	50 (А), 70 (Б)
		52.85	3.33	21.97	7.70		
1f	$C_{16}H_{12}Br_2N_2O$	<u>46.89</u>	<u>2.83</u>	<u>39.17</u>	<u>6.91</u>	> 300 p.	47 (А), 69 (Б)
		47.09	2.96	39.16	6.86		
1g	$C_{18}H_{15}BrN_2O_3$	<u>55.75</u>	<u>3.82</u>	<u>20.67</u>	<u>7.30</u>	127–219	48 (А)
		55.83	3.90	20.63	7.23		
5a	$C_{18}H_{16}N_2O_3$	<u>70.01</u>	<u>5.19</u>	–	<u>9.12</u>	263–265	69
		70.12	5.23		9.09		
5b	$C_{17}H_{14}N_2O$	<u>77.76</u>	<u>5.32</u>	–	<u>10.65</u>	215–217	70
		77.84	5.38		10.68		
5d	$C_{16}H_{11}ClN_2O$	<u>67.89</u>	<u>3.88</u>	<u>12.56</u>	<u>10.00</u>	250–253	85
		67.97	3.92	12.54	9.91		
5e	$C_{16}H_{11}ClN_2O$	<u>67.85</u>	<u>3.87</u>	<u>12.52</u>	<u>9.95</u>	235–237	80
		67.97	3.92	12.54	9.91		
5f	$C_{16}H_{11}BrN_2O$	<u>58.65</u>	<u>3.29</u>	<u>24.47</u>	<u>8.57</u>	226–229	82
		58.74	3.39	24.42	8.56		
5g	$C_{18}H_{14}N_2O_3$	<u>70.50</u>	<u>4.57</u>	–	<u>9.20</u>	206–208	79
		70.58	4.61		9.15		
7a	$C_{27}H_{26}BrN_3O_3$	<u>62.27</u>	<u>4.99</u>	<u>15.39</u>	<u>8.16</u>	249–251	70
		62.31	5.04	15.35	8.07		
7b	$C_{25}H_{21}BrClN_3O$	<u>60.62</u>	<u>4.19</u>	<u>16.16</u>	<u>8.52</u>	222–225	80
		60.68	4.28	16.15	8.49		
7c	$C_{27}H_{24}BrN_3O_3$	<u>62.48</u>	<u>4.60</u>	<u>15.41</u>	<u>8.12</u>	255–256	75
		62.56	4.67	15.41	8.11		
8a	$C_{20}H_{18}N_2O_4$	<u>68.49</u>	<u>5.10</u>	–	<u>8.10</u>	237–240	65
		68.56	5.18		8.00		
8b	$C_{18}H_{13}ClN_2O_2$	<u>66.50</u>	<u>3.99</u>	<u>10.96</u>	<u>8.65</u>	232–233	68
		66.57	4.03	10.92	8.63		
9a	$C_{18}H_{18}N_2O_3$	<u>69.60</u>	<u>5.79</u>	–	<u>9.10</u>	190–193	60
		69.66	5.85		9.03		
9b	$C_{17}H_{16}N_2O$	<u>77.19</u>	<u>6.09</u>	–	<u>10.62</u>	191–193	49
		77.25	6.10		10.60		
9c	$C_{16}H_{13}BrN_2O$	<u>58.26</u>	<u>3.89</u>	<u>24.28</u>	<u>8.60</u>	202–205	40
		58.38	3.98	24.27	8.51		
9d	$C_{16}H_{13}ClN_2O$	<u>67.39</u>	<u>4.56</u>	<u>12.47</u>	<u>9.89</u>	238–240	42
		67.49	4.60	12.45	9.84		

* Растворитель для перекристаллизации: ДМФА (соединения **1a**, **5a,d-f**, **8a,b**, **9a,c,d**); АсОН (соединения **1b,e,g**); АсОН–ДМФА, 3:1 (соединения **1d,f**); 1,4-диоксан (соединения

5g,b); *i*-PrOH (соединение **9b**); Ac₂O (соединение **7a**); ацетон (соединения **7b,c**).

в Ar-незамещенном изохинохиназолине **5c** легко восстанавливается NaBH₄ в метаноле, поэтому логично было предположить, что скорость этой реакции в изохинохиназолинах **5a–g** будет определяться соотношением двух таутомерных форм **A** и **B**. И действительно, время, необходимое для превращения **5a,b,d,e** в соответствующие 6,6a,7,12-тетрагидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-оны **9a–d**, уменьшалось в случае **5a,b** (содержание формы **B** меньше (или отсутствует), чем у **5c**) и увеличивалось в случае **5d,e** (содержание формы **B** больше, чем у **5c**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Pye Unicam SP3-300 (таблетки KBr). Спектры ЯМР ¹H получены на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц) в ДМСO-d₆, внутренний стандарт TMS, УФ спектры – на спектрофотометре Specord M400. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Гидробромид 2,3-диметокси-7,12-дигидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она (1a). Раствор 2.1 г (10 ммоль) *o*-БМФА и 2.11 г (10 ммоль) метил 2-амино-4,5-диметоксибензоата (**2a**) в 15 мл 2-пропанола нагревают 1 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают 2-пропанолом. Твердое вещество представляет собой смесь метил-2-{{[2-(цианометил)бензил]амино}-4,5-диметоксибензоата (**3a**) и 2-[[4,5-диметокси-2-(метоксикарбонил)фенил]-1,4-дигидро-3(2H)-изохинолиниминий]бромид (**4a**) в соотношении 1 : 2. Смесь соединений **3a** и **4a** растворяют при нагревании в диметилформамиде и кипятят 3 мин. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают диметилформамидом и спиртом.

Гидробромиды 2,3-R,R¹-7,12-дигидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов 1b–g. А. Гидробромиды изохинохиназолинов **1b–f** получают по методике, приведенной в работе [1], нагреванием смесей эквивалентных количеств *o*-БМФА и антралиловых кислот **2b–f** в 2-пропаноле. Гидробромид метил 5-оксо-7,12-дигидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-2-карбоксилата (**1g**) получают при использовании диметил-2-аминотерефталата (**2g**).

Б. Смесь 2.1 г (10 ммоль) *o*-БМФА и 10 ммоль антралиловой кислоты **2b–f** нагревают на масляной бане при температуре 130–150 °С в течение 4 ч. После охлаждения сплав растирают с 5 мл ацетона. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и получают гидробромиды изохинохиназолинов **1b–f**.

2,3-R,R¹-7,12-Дигидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-оны 5a,b,d–g. К суспензиям солей изохинохиназолинов **1a,b,d–g** в 10 мл 2-пропанола прибавляют 1.5 мл Et₃N и кипятят 10 мин. Растворитель и избыток Et₃N упаривают, к остатку прибавляют 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, спиртом и получают изохинохиназолины **5a,b,d–g**.

Гидробромиды 7-{{[4-(диметиламино)фенил]метилен}-2,3-R,R¹-7,12-дигидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов 7a–c. Смесь 2.57 ммоль гидробромид изохинохиназолина **1a,e,g** и 0.38 г (2.57 ммоль) *n*-диметиламинобензальдегида в 10 мл уксусного ангидрида кипятят 30 мин (для **1a**) или 10 мин (**1e**) и 3 мин (**1g**). Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. УФ спектр (MeOH), λ_{max}, нм (ε · 10⁻³): соединение **7a** – 204 (276.93), 232 (249.02), 265 (152.41), 328 (74.34), 415 (159.34); соединение **7b** – 205 (247.41), 242 (157.96), 328 (66.61), 423 (85.64); соединение **7c** – 250 (155.52), 320 (55.73), 423 (102.38).

7-Ацетил-2,3-R,R¹-6,12-дигидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-оны 8a,b. Смесь 0.1 ммоль изохинохиназолина **5a,d** и 0.1 г (0.12 ммоль) безводного ацетата натрия в 10 мл уксусного ангидрида нагревают 3 ч (**5a**) или 1 ч 30 мин (**5d**). Охлаждают и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном.

2,3-R¹-6,6a,7,12-Тетрагидро-5Н-изохино[2,3-а]хиназолин-5-оны 9a-d. К суспензии 10 ммоль гидробромида изохинохиназолина **1a,b,d,f** в 50 мл метанола прибавляют небольшими порциями 0.76 г (20 ммоль) NaBH₄. По окончании бурной реакции, в ходе которой происходило растворение исходной соли, смесь кипятят 15 мин. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток обрабатывают 20 мл 10% раствора NaOH, твердое вещество отфильтровывают, промывают водой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. В. Тарасевич, Ж. Ж. Вольф, Ш. Андрэ, *ХГС*, 430 (2007).
2. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ДАН*, **306**, № 3, 628 (1989).
3. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **56**, 749 (1990).
4. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 389 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 316 (1991)].
5. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, В. С. Никитченко, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **58**, 790 (1992).
6. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. О. Ковтуненко, О. В. Туров, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **59**, 1070 (1993).
7. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 423 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 372 (1995)].
8. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 643 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 560 (2000)].
9. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, А. В. Туров, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 1258 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1153 (2001)].
10. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, *ХГС*, 522 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 457 (1995)].
11. 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).
12. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 167.
13. Ю. М. Воловенко, О. В. Хиля, Т. А. Воловенко, Т. В. Шокол, *ХГС*, 350 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 314 (2002)].
14. S. C. Pakrashi, J. Bhattacharyya, L. F. Johnson, H. Budzikiewicz, *Tetrahedron*, **19**, 1011 (1963).

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

Поступило 01.12.2005