

Л. М. Потиха, Н. В. Школьная, В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

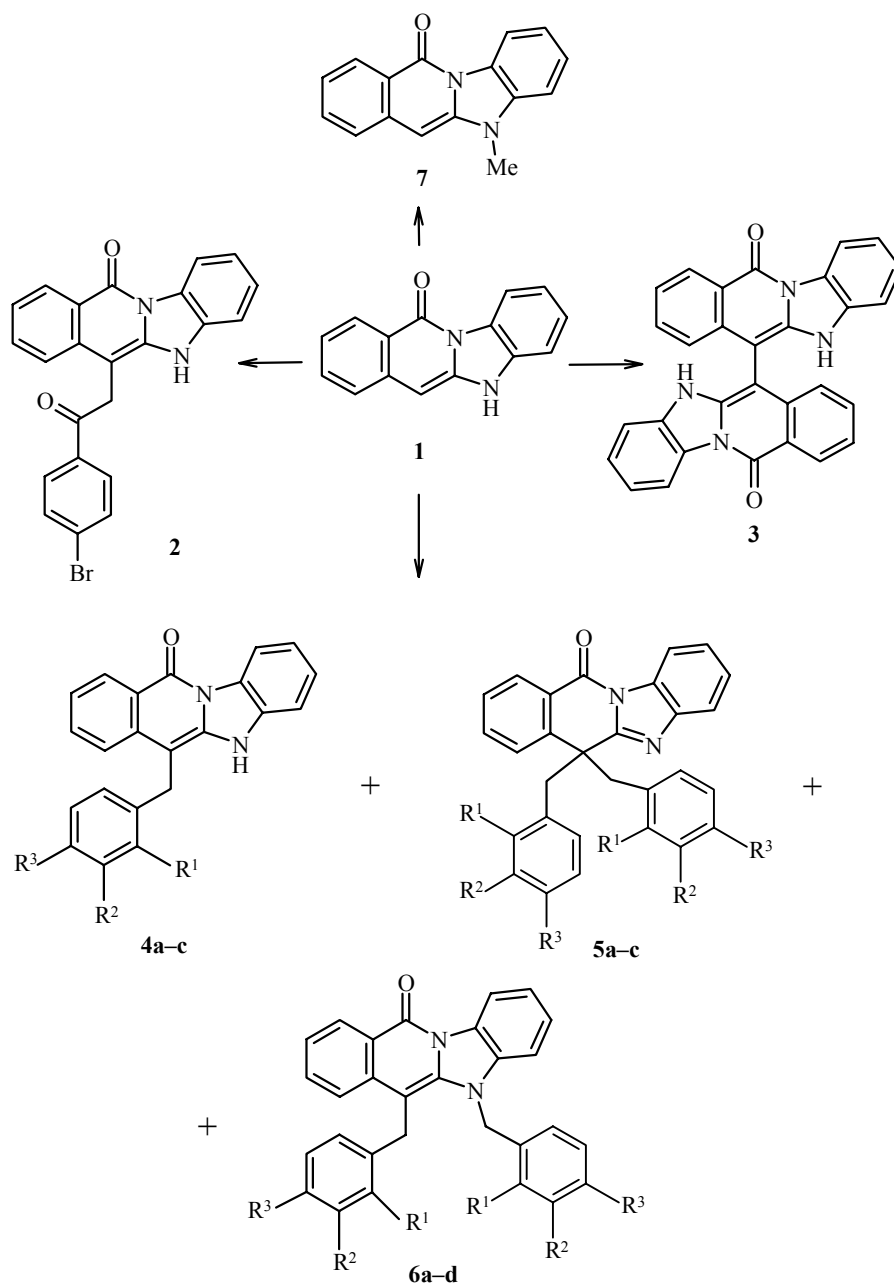
17*. ЕНАМИННЫЕ СВОЙСТВА БЕНЗИМИДАЗО[1,2-*b*]ИЗОХИНОЛИН-11(5H)-ОНА НА ПРИМЕРЕ РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ

Изучено алкилирование бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она, протекающее по N₍₅₎ или C₍₆₎ в зависимости от типа алкилирующего реагента и условий реакции. Показано, что в реакциях с реакционноспособными алкилгалогенидами реализуется C₍₆₎-алкилирование. По этому же положению преимущественно протекает и повторное алкилирование. Взаимодействие с *o*-ксилилендибромидом приводит к спиро[бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6,2'-индан]-11-ону и 1,6-дигидро-11H-6*a*,11*b*-диазабензо[*b*]бензо[5,6]циклогепта[1,2,3-*l,m*]-флуорен-11-ону, являющимся производными новых гетероциклических систем.

Ключевые слова: гетероциклические енамины, производные системы 1,6-дигидро-11H-6*a*,11*b*-диазабензо[*b*]бензо[5,6]циклогепта[1,2,3-*l,m*]флуорен-11-она, спиро[бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6,2'-индан]-11-она, алкилирование.

Ацилирование бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**1**) в зависимости от природы реагента приводит к образованию двух типов замещенных по положениям 5 или 6 бензимидазоизохинолинов [1]. Эти результаты вполне согласуются с поведением вторичных енаминов [2, 3], структурный элемент которых присутствует в молекуле соединения **1**. Но наиболее характерная реакция енаминов – алкилирование – в ряду производных **1** до настоящего времени практически не изучена. Известны лишь два примера этой реакции – N₍₅₎-метилирование [4, 5] и C₍₆₎-диаллилирование соединения **1** [5]. В продолжение исследований реакции алкилирования в ряду конденсированных изохинолинов [6, 7] в настоящей работе нами изучено алкилирование бензимидазоизохинолина **1** различными алкилирующими реагентами в различных условиях.

Направление алкилирования в енаминах определяется природой алкилирующего реагента, причем при взаимодействии с фенацил- или бензилгалогенидами предпочтительнее атака по β-углероду [2]. Действительно, взаимодействие соединения **1** с замещенными α-бромацетофенонами проходит весьма энергично с образованием сложной смеси продуктов. Только в случае реакции с *n*-бромфенацилбромидом удалось выделить и охарактеризовать продукт C₍₆₎-алкилирования – 6-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-он (**2**). В случаях фенацил- и *n*-метоксифенацилбромидов из смеси продуктов удалось идентифицировать только продукт окислительной димеризации соединения **1** – соединение **3**, легкость образования которого была отмечена нами ранее [1].



4a, 6b $R^1 = R^3 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$; **4b, 5b, 6c** $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{NO}_2$;
4c, 5c, 6d $R^1 = \text{CN}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, **5a, 6a** $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$

Основным критерием при установлении направления алкилирования соединения **1** во всех случаях было сохранение либо исчезновение в спектрах ЯМР ^1H сигналов протонов $\text{N}_{(5)}\text{H}$ или $\text{C}_{(6)}\text{H}$ протонов. Например, строение соединения **2**, как продукта $\text{C}_{(6)}$ -алкилирования, подтверждается наличием сигнала группы $\text{N}_{(5)}\text{H}$ в ИК и ЯМР ^1H спектрах (табл. 1), а также отсутствием резонанса в области 6.3 м. д. протона $\text{C}_{(6)}\text{H}$, наблюдаемого в исходном соединении **1**.

При проведении реакции гетероцикла **1** с бензилгалогенидами в 2-пропанол в присутствии *i*-PrONa образуются три типа продуктов алкилирования – 6-бензилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-оны (**4a,b**), 6,6-добензилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-оны (**5a–c**) и 5,6-добензилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-оны (**6a–d**). Количества алкилпроизводных **4–6** в образующейся смеси зависят от природы заместителя в бензильном радикале и от соотношения используемых в реакции реагентов. При эквивалентном соотношении реагентов (метод А) лишь в случае 2,4-диметилбензилхлорида получен единственный продукт реакции – монобензилпроизводное **4a**. В остальных опытах образуются смеси либо исходного **1** с добензилпроизводными (**5a, 6a** и **5c, 6d**), либо, как в случае 3-нитробензилхлорида, смесь моно- и добензилпроизводных (**4b, 5b**). Использование 2-кратного избытка алкилирующего реагента (метод Б) приводит к увеличению общего выхода по реакции алкилирования и росту доли продуктов добензилирования. Однако и в этом случае преобладающим продуктом взаимодействия с 2,4-диметилбензилхлоридом (смесь **4a, 6b**) остается 6-бензилпроизводное **4a**, что, вероятно, обусловлено пониженной реакционной способностью самого реагента, а также стерическими препятствиями со стороны *o*-заместителя для повторной атаки по положению 6. 5,6-Диалкилпроизводные **6a–d** образуются в небольших количествах (10–25%). При этом выделить и охарактеризовать удалось лишь 5,6-добензилпроизводное **6a**, а в остальных случаях присутствие соединений типа **6** в смеси регистрировалось с помощью спектров ЯМР ¹H неочищенных продуктов реакции.

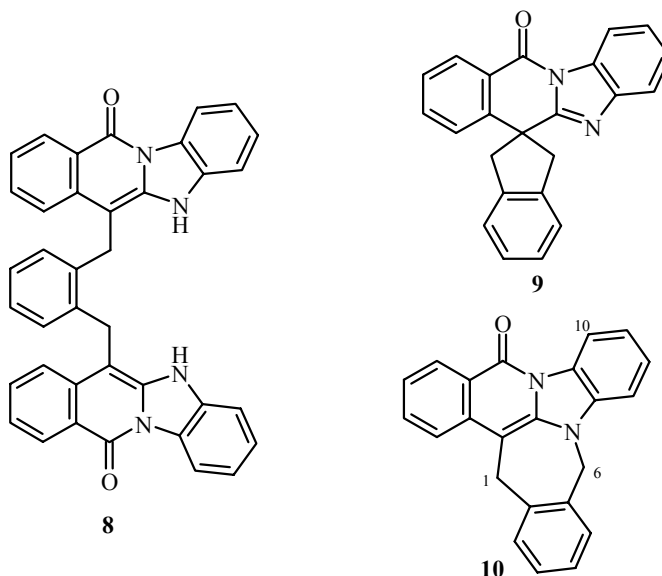
Бензилирование соединения **1** путем сплавления во многих случаях осложняется значительным осмолением. При сплавлении **1** с бензилхлоридом (180 °С) 6,6-добензилпроизводное **5a** получается с небольшим выходом (20%), а при использовании *o*-бромметилбензонитрила удается успешно выделить продукт монобензилирования **4c**. Попытки повторного алкилирования (без основания и при сплавлении) моно-6-бензилпроизводных **4a–c** до добензильных производных ведут к образованию смесей неидентифицированных продуктов. А при проведении бензилирования гетероцикла **1** без основания нагреванием смеси реагентов в ДМФА или MeCN наблюдается образование уже упоминаемого выше димера **3**.

Полученные данные указывают на участие в бензилировании в присутствии *i*-PrONa азотистых аналогов енолят-ионов, генерируемых как из исходного бензимидазоизохинолина **1**, так и соединений **4**. А невозможность образования такого аниона для 5-метилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**7**), полученного ранее [4, 5], объясняет инертность последнего в этой реакции. Таким образом, можно констатировать, что основным направлением алкилирования соединения **1** является положение C₍₆₎. По этому же положению протекает преимущественно и повторное алкилирование.

Строение продуктов бензилирования **4–6** установлено спектральными методами (табл. 1, 2). У всех трех типов бензилпроизводных в спектрах ЯМР ¹H отсутствует наблюдаемый у исходного соединения **1** сигнал метинового протона C₍₆₎H в области 6.3 м. д. В спектрах монобензилпроизводных **4a,b** есть сигнал группы N₍₅₎H (в области 11.7–11.9 м. д. в

ЯМР ^1H и 3100 см^{-1} в ИК спектрах), который отсутствует в спектрах дибензилпроизводных **5a–c**, **6a**. Наблюдаемые различия в форме сигналов и химических сдвигах метиленовых протонов бензильных заместителей дибензилпроизводных **5** и **6** также позволяют однозначно определить их структуру: метиленовые протоны 5,6-дибензилпроизводных **6a–d** наблюдаются в виде двух синглетов в области 3.8–4.4 ($\text{C}_{(6)}\text{—CH}_2$) и 5.0–5.6 м. д. ($\text{N}_{(5)}\text{—CH}_2$), а сигнал метиленовых групп в 6,6-дибензилпроизводных **5a–c** в области 3.9–4.2 м. д. – в виде АВ-спиновой системы с геминальной КССВ 13.2 Гц. Неэквивалентность протонов метиленовых групп при атоме $\text{C}_{(6)}$ в соединениях **5a–c** обусловлена, очевидно, стерической затрудненностью вращения вокруг простых связей $\text{C}_{(6)}\text{—CH}_2\text{—Ar}$.

Данные по бензилированию соединения **1**, а также обнаруженная нами ранее [1] на примере 6-(α -галоген)ацетилпроизводных **1** возможность внутримолекулярного алкилирования, позволили надеяться на успешное проведение гетероциклизаций с использованием реагента с двумя алкилирующими функциями – *o*-ксилилендибромида. При проведении реакции в присутствии эквивалентного количества *i*-PrONa нами получен продукт своеобразного моноалкилирования 6-{2-[(11-оксо-5,11-дигидробензо[4,5]-имидазо[1,2-*b*]-изохинолин-6-ил)метил]бензил}бензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]-изохинолин-11(5H)-он (**8**). Использование же 2-кратного избытка основания ведет к смеси производных двух новых гетероциклических систем – спиро[бензимидазо[1,2-*b*]-изохинолин-6,2'-индан]-11-ону (**9**) и 1,6-дигидро-11H-6a,11b-диазабензо[*b*]бензо[5,6]циклопента[1,2,3-*l,m*]флуорен-11-ону (**10**) в соотношении 1:5.



Спектральные характеристики 6-R-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-онов

Со- еди- нение	ИК спектр, ν , cm^{-1}			Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)											
				Сигналы бензимидазо[1,2- <i>b</i>]изохинолинового ядра									Сигналы заместителя		
	C=O	N–H	Другие сигна- лы	H-5, с	H-1, д, $J = 8.0$	H-10, д, $J = 8.0$	H-8, т, $J = 8.0$	H-7, д, $J = 8.0$	H-3, т, $J = 8.0$	H-4, д, $J = 8.0$	H-9, т, $J = 8.0$	H-2, т, $J = 8.0$	Ar–H	6-CH ₂ , 2H, с	Другие сигналы
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
2	1660, 1620	3280		11.72	8.65	8.37	7.60	7.50	7.41	7.31	7.28	7.22	8.12 (2H, д, $J = 8.0$, H-2', H-6'), 7.84 (2H, д, $J = 8.0$, H-3', H-5')	4.76	
4a	1650	3300		11.74	8.67	8.39	7.56	7.33	7.40	7.30	7.27	7.22	7.06 (1H, с, H-3'), 6.70 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'), 6.48 (1H, д, $J = 8.0$, H-6')	4.14	2.48 (3H, с, 2'-CH ₃), 2.19 (3H, с, 4'-CH ₃)
4b	1650	3200	1560, 1340 ($^{\nu, \text{as}}\text{NO}_2$)	11.97	8.65	8.37	7.63–7.57 (2H, м)		7.42	7.35	7.27	7.23	8.16 (1H, с, H-2'), 8.03 (1H, д, $J = 8.0$, H-4'), 7.67 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'), 7.52 (1H, т, $J = 8.0$, H-5')	4.46	

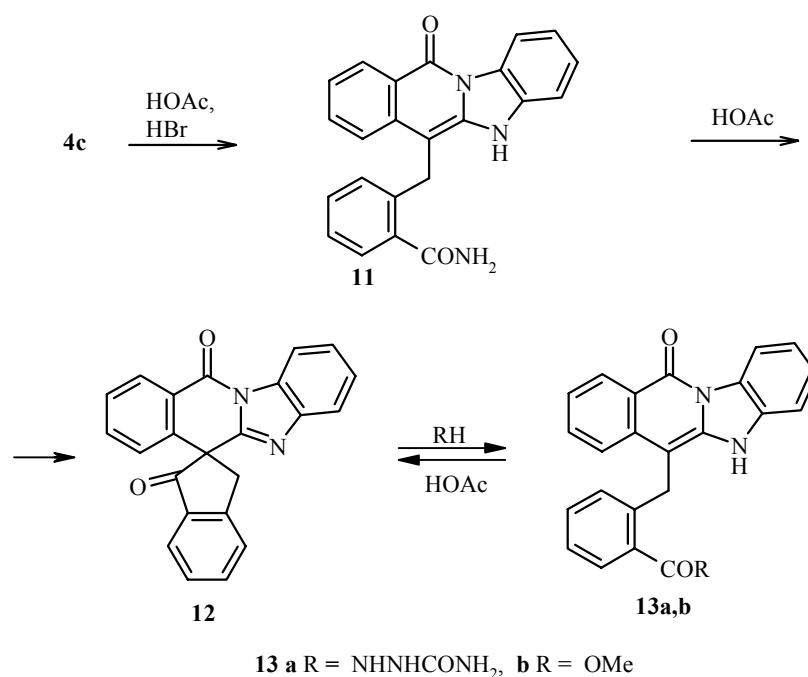
4c	1655	3180	2200 (CN)	11.92	8.67	8.40	7.59	—*	—*	7.34	7.28	7.24	7.89 (1H, д, $J=8.0$, H-3'), 7.47–7.37 (4H, м, H-3, H-7, H-4', H-5'), 7.03 (1H, д, $J=8.0$, H-6')	4.52	
8	1650	3200		11.69 (2H)	8.71 (2H)	8.45 (2H)	7.63 (2H)	7.59 (2H)	7.37 (2H)	7.34 (2H)	7.29 (2H)	7.19 (2H)	6.88 (2H, м, H-3', H-4'), 6.75 (2H, м, H-2', H-6')	4.54 (4H)	
11	1655	3180	3280, 3410 (^{s,as} NH ₂)	12.29	8.63	8.37	7.58	7.47	7.32	7.25–7.12 (5H, м, H-2, H-4, H-9, H-4', H-5')			7.71 (1H, д, $J=7.2$, H-3'), H-4', H-5' **, 6.98 (1H, д, $J=7.2$, H-6')	4.41	8.13 (1H, с, NH _A H _B), 7.74 (1H, с, NH _A H _B)
13a	1655	3200	3300, 3410 (^{s,as} NH ₂)	11.84	8.64	8.37	—*	—**	7.33	7.27–7.13 (5H, м, H-2, H-4, H-7, H-9, H-4')			7.58–7.54 (2H, м, H-8, H-5'), 7.67 (1H, д, $J=8.0$, H-3'), H-4' **, 6.95 (1H, д, $J=7.2$, H-6')	4.41	10.12 (1H, с, –N' <u>H</u> N''H–CONH ₂), 8.11 (1H, с, –N' <u>H</u> N''H–CONH ₂), 5.99 (2H, с, NH ₂)
13b	1640, 1710	3050	1230 (C–O)	11.63	8.66	8.39	8.49	—*	7.27–7.21 (4H, м, H-3, H-4, H-9, H-4')			7.15	7.94 (1H, м, H-3'), 7.37–7.30 (2H, м, H-7, H-5'), H-4' **, 6.90 (1H, м, H-6')	4.62	3.97 (3H, с, OCH ₃)

* Наложение сигналов бензимидазо[1,2-*b*]изохинолинового ядра и сигналов заместителя, см. колонку 14.

** Наложение сигналов бензимидазо[1,2-*b*]изохинолинового ядра и сигналов заместителя, см. колонки 11–13.

Строение продуктов **8–10** подтверждается их спектральными данными (табл. 1, 2), которые весьма подобны спектрам бензил- и дибензилпроизводных **4–6**. Среди их особенностей можно отметить положение сигнала протона $C_{(7)}H$ в спектре ЯМР 1H спиропродукта **9**, наблюдаемого вследствие экранирования бензольным кольцом спироинданового фрагмента в более сильных полях (7.34 м. д.) по сравнению с соответствующим сигналом 6,6-дибензилпроизводных **5a–c**.

В связи с легкостью ацилирования соединения **1**, представлялось интересным исследовать вопрос об ацилировании алкилзамещенных бензимидазоизохинолинов. Опыты по ацилированию соединения **7** показали его инертность. Если 6-бензилпроизводные **4a,b** в отсутствие оснований в диоксане с ацилирующими агентами не взаимодействовали, то в пиридине давали смесь неидентифицированных продуктов. В этом плане весьма интересными оказались превращения описанного выше 6-(2-цианобензил)-бензимидазоизохинолинила **4c**. При кипячении в уксусной кислоте в присутствии HBr это соединение гидролизуется до амида **11**, но при более длительном нагревании в уксусной кислоте можно получить продукт внутримолекулярного ацилирования – спиро[бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6(1*H*),2'-индан]-1',11-дион (**12**).



Вывод о спиростроении соединения **12** сделан нами на основании данных его спектра ЯМР 1H : помимо отсутствия в слабopольной области сигналов обменивающихся протонов типа NH , что соответствует как продукту $C_{(6)}$ -ацилирования, так и продукту $N_{(5)}$ -ацилирования, в первую очередь обращают на себя внимание положение и вид сигнала протонов метиленовой группы. В области 4.0 и 4.5 м. д. зарегистрированы два однопротонных дублета с $J = 18.0$ Гц, что соответствует по положению и

Спектральные характеристики 6,6-дибензилпроизводных 5а–с и спирозамещенных 9, 12

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)										
			Сигналы бензимидазо[1,2- b]изохинолинового ядра							Сигналы заместителя			
	C=O	Другие сигналы	H-1, д, $J = 8.0$	H-10, д, $J = 8.0$	H-4, д, $J = 8.0$	H-2, т, $J = 8.0$	H-7, д, $J = 8.0$	H-3, т, $J = 8.0$	H-8, т, $J = 8.0$	H-9, т, $J = 8.0$	Ar-H	6-CH ₂ NH ₂ , 2H, д	6-CH ₂ NH ₂ , 2H, д
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5a	1700		8.31	8.09	7.92	7.90–7.88 (2H, м)	7.48	7.46	7.35	6.86 (2H, т, $J = 8.0$, H-4'), 6.75 (4H, т, $J = 8.0$, H-3', H-5'), 6.39 (4H, д, $J = 8.0$, H-2', H-6')	4.02 ($J = 13.2$)	3.79 ($J = 13.2$)	
5b	1700	1510, 1340 ($\nu_{\text{as}}\text{NO}_2$)	8.53		8.07–8.00 (3H, м)	7.95	7.59	7.53	7.42	7.80 (2H, д, $J = 8.0$, H-4'), 7.29 (2H, с, H-2'), 7.15 (2H, т, $J = 8.0$, H-5'), 6.86 (2H, д, $J = 8.0$, H-6')	4.14 ($J = 13.2$)	4.06 ($J = 13.2$)	
5c	1700	2210 (CN)	8.22	8.11	8.07	7.84–7.80 (2H, м)	7.56	7.50–7.42 (4H, м, H-8, H-9, H-3')		7.18 (2H, т, $J = 8.0$, H-5'), 7.08 (2H, т, $J = 8.0$, H-4'), 6.31 (2H, д, $J = 8.0$, H-6')	4.26 ($J = 13.2$)	4.15 ($J = 13.2$)	
9	1695		8.38 (м)	8.31	7.64 (2H, м)	7.34	7.55	7.41–7.38 (2H, м)		7.30 (4H, м, H-4' – H-7')	4.11 ($J = 16.5$)	3.58 ($J = 16.5$)	
12	1710 (уш.)		8.43–8.40 (2H, м)		7.89 (2H, м, H-4, H-7')	7.74–7.61 (4H, м, H-2, H-3, H-7, H-5')		7.44	7.39	H-5', H-7'**, 7.58 (1H, т, $J = 8.0$, H-6'), 7.23 (1H, д, $J = 8.0$, H-4')	4.57 (1H, $J = 18.0$)	4.04 (1H, $J = 18.0$)	

* Наложение сигналов бензимидазо[1,2- b]изохинолинового ядра и сигналов заместителя, см. колонки 10, 11.** Наложение сигналов бензимидазо[1,2- b]изохинолинового ядра и сигналов заместителя, см. колонки 6–9.

виду протонам метиленовых групп спиросоединения **9**, также наблюдаемых в виде АВ-спиновой системы с $J = 16.5$ Гц (табл. 2). В спектре ЯМР ^{13}C в области поглощения алифатических атомов углерода наблюдаются два сигнала, отнесенные нами к резонансу $\text{C}_{(\text{spiro})}$ (56.68 м. д.) и $\text{C}_{(3)}\text{H}_2$ (42.55 м. д.), а в области, характерной для поглощения карбонильных атомов углерода кетонов [8], – сигнал $\text{C}_{(1)}$ (199.94 м. д.). В ИК спектре наблюдается уширенная полоса в области 1710 см^{-1} , соответствующая колебаниям двух карбонильных групп. Образование продукта внутримолекулярного ацилирования подтверждают и данные масс-спектра (350 [M]^+ , 39%).

Спироинданон **12**, будучи достаточно устойчивым в кислой среде, оказался весьма чувствительным к действию оснований: спироинданонный цикл легко размыкается с образованием производных 6-(2-карбоксобензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она. При попытке получить семикарбазон нами выделен ацилированный семикарбазид **13a**, а при кипячении в метаноле в присутствии Et_3N – метиловый эфир **13b**.

Т а б л и ц а 3

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С *	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
2**	$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$	<u>63.96</u>	<u>3.45</u>	<u>6.58</u>	248 (разл.)	65
		64.05	3.51	6.50		
4a	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	<u>81.69</u>	<u>5.65</u>	<u>8.01</u>	211	57 (А), 45 (Б)
		81.79	5.72	7.95		
4b	$\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>71.50</u>	<u>4.00</u>	<u>11.45</u>	270	31 (А)
		71.54	4.09	11.38		
4c	$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	<u>78.98</u>	<u>4.30</u>	<u>12.10</u>	201	75
		79.07	4.33	12.03		
5a	$\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	<u>83.92</u>	<u>5.48</u>	<u>6.86</u>	159	40 (А), 55 (Б)
		84.03	5.35	6.76		
5b	$\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$	<u>68.94</u>	<u>3.95</u>	<u>11.19</u>	195	34 (А), 55 (Б)
		69.04	4.00	11.11		
5c	$\text{C}_{31}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$	<u>80.07</u>	<u>4.26</u>	<u>12.10</u>	134	47 (А), 63 (Б)
		80.15	4.34	12.06		
8	$\text{C}_{38}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>79.88</u>	<u>4.50</u>	<u>9.85</u>	204	60
		79.98	4.59	9.82		
9	$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$	<u>82.10</u>	<u>4.72</u>	<u>8.35</u>	240	18
		82.12	4.79	8.33		
11	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>75.09</u>	<u>4.61</u>	<u>11.47</u>	294	76
		75.19	4.66	11.44		
12	$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>78.74</u>	<u>3.95</u>	<u>8.05</u>	282	63
		78.84	4.03	8.00		
13a	$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$	<u>67.74</u>	<u>5.54</u>	<u>16.43</u>	295	57
		67.76	5.50	16.46		
13b	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>75.30</u>	<u>4.68</u>	<u>7.37</u>	215	75
		75.38	4.74	7.33		

* Перекристаллизовали соединение **4a** – из MeCN, соединение **5a** – из EtOH, остальные соединения – из ДМФА.

** Данные анализа на Br: 18.56% (найдено), 18.53% (вычислено).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. ИК спектры (таблетки KBr) зарегистрированы на приборе Pye-Unicam SP3-300. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц – ^1H и 100 МГц – ^{13}C) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов ароматических протонов подтверждено данными спектров COSY ^1H соединений **2**, **5a**, **6a**, **10**, **12**. Масс-спектр получен на приборе Waters Integrity System, Thermabeam detector (подвижная фаза CH_3CN). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Характеристики полученных соединений представлены в табл. 1–3.

Бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-он (**1**) получен по методике [4], 5-метилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-он (**7**) – по методике [5].

6-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-он (2**)**. К раствору 2.34 г (10 ммоль) бензимидазоизохинолина **1** в 10 мл ДМФА прибавляют 3.61 г (13 ммоль) *n*-бромфенацилбромида и кипятят 40 мин. Охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок, промывают ацетоном. Перекристаллизовывают из ДМФА.

Алкилирование бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она бензилгалогенидами в растворе проводят, используя различные соотношения реагентов в расчете на 10 ммоль гетероцикла **1**. А. Используют 0.25 г (11 ммоль) натрия и 11 ммоль бензилгалогенида. Б. Используют 0.5 г (22 ммоль) натрия и 22 ммоль бензилгалогенида.

К раствору изопропилата натрия в 10 мл 2-пропанола прибавляют 2.34 г (10 ммоль) соединения **1** и растворяют при нагревании. К полученному раствору прибавляют соответствующий бензилгалогенид и кипятят 1.5–2 ч. После охлаждения реакционной смеси образовавшийся осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, спиртом и перекристаллизовывают из ДМФА. Дальнейшее выделение продуктов проводят отдельно из осадка и фильтрата.

При использовании бензилхлорида (метод А) получают 0.93 г осадка, состоящего, по данным ЯМР ^1H спектра*, из соединения **6a** и исходного **1**, в соотношении 1:1. При алкилировании по методу Б осадок составлял 1.03 г и состоял исключительно из **5,6-добензилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**6a**)**, выход которого по реакции составлял 25%. Т. пл. 242–244 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.79 (1H, д, $J = 8.0$, C_{(1)H}); 8.42 (1H, д, $J = 8.0$, C_{(10)H}); 7.56 (1H, т, $J = 8.0$, C_{(8)H}); 7.46 (1H, д, $J = 8.0$, C_{(7)H}); 7.37–7.23 (8H, м, C_{(2)H}–C_{(4)H}, C_{(9)H}, C_{(3)H}, C_{(5)H}); 7.19 (2H, м, C_{(4)H}); 7.10 (4H, м, C_{(2)H}, C_{(6)H}); 5.26 (2H, с, 5-CH₂); 4.18 (2H, с, 6-CH₂). Найдено, %: C 83.96; H 5.30; N 6.79. C₂₉H₂₂N₂O. Вычислено, %: C 84.03; H 5.35; N 6.76.

В случае алкилирования 2,4-диметилбензилхлоридом по методу А осадок состоял исключительно из NaCl. При алкилировании по методу Б осадок (0.25 г) содержал смесь **6-(2,4-диметилбензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**4a**)** и **5,6-ди(2,4-диметилбензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**6b**)**. По данным спектра ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.81 (м, ArH); 8.45 (м, ArH); 7.60–6.30 (м, ArH); 5.03 (с, 5-CH₂, **6b**); 4.15 (с, 6-CH₂, **4a**); 3.83 (с, 6-CH₂, **6b**); 2.49 (с, 2'-CH₃, **4a**); 2.23 (с, 5-[2',4'-(CH₃)₂C₆H₄CH₂], **6b**); 2.19 (с, 4'-CH₃, **4a**); 1.96 (с, 6-(2'-CH₃-4'-CH₃-C₆H₄CH₂), **6b**); 1.85 (с, 6-(2'-CH₃-4'-CH₃-C₆H₄CH₂), **6b**), соотношение **4a** : **6b**, 5 : 1.

По методу А из 3-нитробензилхлорида получают 0.22 г смеси, по данным спектра ЯМР ^1H , состоящей из **6-(3-нитробензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**4b**)** и исходного **1**, в соотношении 3:2. По методу Б получают 0.3 г смеси 6-бензилпроизводного **4b** и **5,6-ди(3-нитробензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**6c**)**. По данным спектра ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.96 (уш. с, NH, **4b**); 8.90–8.35 (м, ArH); 8.19–7.15 (м, ArH); 5.65 (с, 5-CH₂, **6c**); 4.47 (с, 6-CH₂, **4b** и 6-CH₂, **6c**), в смеси соотношение **4b** : **6c**, 5 : 1.

При использовании 2-цианобензилбромида (метод А) получают 0.23 г смеси, по данным спектра ЯМР ^1H , состоящей из **5,6-ди(2-цианобензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**6d**)** и исходного **1**, в соотношении 1 : 3. По методу Б получают 0.2 г смеси **6,6-ди(2-цианобензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (**5c**)** и 5,6-дибензилпроизводного **6d**. По данным спектра ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.85–8.05 (м, ArH); 7.90–7.10 (м, ArH); 6.30 (м, ArH); 5.46 (с, 5-CH₂, **6d**); 4.28–4.05 (м, 6-CH₂, **5c** и 6-CH₂, **6d**), в смеси соотношение **5c** : **6d**, 1 : 6.

* Данные спектра ЯМР ^1H исходного соединения **1** приведены в работе [1].

Фильтрат упаривают в вакууме, к оставшемуся маслу прибавляют 15 мл воды и оставляют на 1 день. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством 2-пропанола. При использовании бензилхлорида по методу А получают 1.65 г (40%), а по методу Б – 2.26 г (55%) **6,6-дибензилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(6H)-она (5a)**.

В случае использования 2,4-диметилбензилхлорида получают 2.0 г (57%, метод А) или 1.58 г (45%, метод Б) **6-[(2,4-диметилбензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (4a)** (табл. 1 и 3).

В случае применения 3-нитробензилхлорида получают смесь (метод А) **6-(3-нитробензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (4b)** и **6,6-ди(3-нитробензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (5b)**, которую разделяют перекристаллизацией из ДМФА (табл. 1–3). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и получают 1.14 г (31%) монобензилированного **4b**. К фильтрату добавляют воду и отфильтровывают осадок дибензилированного **5b**. Выход 1 г (34%). По методу Б получают 1.67 г (55%) 6,6-дибензилпроизводного **5b**.

Используя *o*-бромметилбензонитрил получают 2.18 (метод А) или 2.92 г (метод Б) соединения **5c** (табл. 2 и 3).

6-(2-Цианобензил)бензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-он (4c) (табл. 1 и 3). Смесь 2.34 г (10 ммоль) соединения **1** и 2.94 г (15 ммоль) 2-бромметилбензонитрила сплавляют на масляной бане при 135 °С в течение 40 мин. Охлаждают, добавляют 10 мл ацетона. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и растворяют при нагревании в 5 мл морфолина. После охлаждения добавляют 20 мл воды и отфильтровывают образовавшийся осадок.

6-{2-[(11-Оксо-5,11-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-6-ил)метил]бензил}бензо[4,5]имидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-он (8) (табл. 1 и 3). К раствору 0.9 г (11 ммоль) *i*-PrONa в 10 мл *i*-PrOH прибавляют 2.34 г (10 ммоль) соединения **1** и растворяют при нагревании. К полученному раствору прибавляют 3.16 г (12 ммоль) *o*-ксилилендибромида и кипятят 1.5–2 ч. Отфильтровывают образовавшийся осадок, фильтрат упаривают в вакууме. К оставшемуся маслу добавляют 15 мл воды и оставляют на 1 день. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, спиртом, перекристаллизуют из ДМФА.

1,6-Дигидро-11H-6a,11b-диазабензо[*b*]бензо[5,6]циклогепта[1,2,3-*l,m*]флуорен-11-он (10). К раствору 0.5 г (22 ммоль) натрия в 10 мл 2-пропанола прибавляют 2.34 г (10 ммоль) бензимидазоизохинолина **1** и растворяют при нагревании. К полученному раствору прибавляют 3.16 г (12 ммоль) *o*-ксилилендибромида и кипятят 1.5 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают после охлаждения. Дальнейшее выделение продуктов алкилирования проводят отдельно из осадка и фильтрата (см. ниже). Отфильтровывают образовавшийся осадок, тщательно промывают водой, перекристаллизуют из ДМФА. Выход: 2.18 г (65%). Т. пл. 246–248 °С (из ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6), δ , м. д. (*J*, Гц): 8.64 (1H, д, *J* = 8.0, C_{(10)H}); 8.36 (1H, д, *J* = 8.0, C_{(12)H}); 8.04 (1H, д, *J* = 8.0, C_{(15)H}); 7.70 (2H, м, C_{(7)H}, C_{(14)H}); 7.54 (1H, д, *J*_o = 8.0, *J*_m = 2.0, C_{(5)H}); 7.43 (2H, м, C_{(2)H}, C_{(8)H}); 7.30–7.22 (3H, м, C_{(3)H}, C_{(4)H}, C_{(13)H}); 7.16 (1H, т, *J* = 8.0, C_{(9)H}); 5.58 (2H, с, 6-CH₂); 4.50 (2H, с, 1-CH₂). Найдено, %: С 82.09; Н 4.70; N 8.32. C₂₃H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 82.12; Н 4.79; N 8.33.

Спиро[бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6,2'-индан]-11-он (9) (табл. 2 и 3). Выделяют из фильтрата оставшегося после отфильтровывания циклогептафлуорена **10**. Растворитель упаривают в вакууме, к оставшемуся маслу добавляют 10 мл воды и оставляют на 1 день. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и спиртом, перекристаллизуют из ДМФА.

6-(2-Аминокарбонилбензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-он (11) (табл. 1 и 3). Смесь 2.34 г (10 ммоль) бензимидазоизохинолина **1** и 2.94 г (15 ммоль) *o*-бромметилбензонитрила сплавляют на масляной бане при 135 °С в течение 40 мин. Охлаждают, добавляют 10 мл ацетона. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Полученное твердое вещество кипятят в 15 мл уксусной кислоты в течение 3 ч, при этом гидробромид 6-(2-цианобензил)замещенного соединения **4c** постепенно растворяется и выпадает осадок бензамида **11**. Осадок после охлаждения отфильтровывают, промывают AcOH и спиртом, перекристаллизуют из AcOH.

Спиро[бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6(11Н),2'-индан]-1',11-дион (12) (табл. 2 и 3). Суспензию 3.67 г (10 ммоль) бензамида **11** кипятят в 20 мл АсОН в течение 4 ч. При этом исходный бензамид постепенно растворяется. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают АсОН и спиртом, перекристаллизовывают из ДМФА. Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 199.94 (С-1'); 155.29 (С-3'а); 154.13 (С-5а); 142.73 (С-4а); 139.69 (С-6а); 137.33 (С-5'); 135.70 (С-8); 132.32 (С-7'а); 131.69 (С-11б); 129.41, 129.14, 127.75, 126.36, 126.17, 125.94, 125.85, 125.51 (С-2, С-3, С-7, С-9, С-10, С-10а, С-4', С-6', С-7'); 119.99 (С-4); 115.54 (С-1); 56.68 (С-6); 42.55 (С-3'). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 350 [M]⁺ (39), 321 (41), 292 (6).

6-(2-Семикарбазидокарбонилбензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-он (13а) (табл. 1 и 3). Смесь 2 г гидрохлорида семикарбазида и 2 г безводного ацетата натрия кипятят в 20 мл абсолютного этанола и фильтруют горячим. К фильтрату прибавляют 0.9 г (2.6 ммоль) спироинданона **12** и нагревают 1.5 ч на водяной бане до полного растворения исходного соединения. Прибавляют 10 мл воды и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и спиртом, перекристаллизовывают из ДМФА.

6-(2-Метоксикарбонилбензил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-он (13б) (табл. 1 и 3). К суспензии 1.75 г (5 ммоль) спироинданона **12** в 20 мл метанола прибавляют 2 мл Et₃N и кипятят 4 ч. При этом исходное соединение постепенно растворяется и выпадает осадок метил бензоата **13б**. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают метанолом, перекристаллизовывают из ДМФА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, Н. В. Данилейко, В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 715 (2004).
2. K. Blaha, O. Chervinka, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **6**, 147 (1966).
3. P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, **38**, 3363 (1982).
4. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 83 (1969).
5. K.-Q. Ling, X.-Y. Chen, H.-K. Fun, X.-Y. Huang, J.-H. Xu, *J. Chem., Perkin Trans. 1*, 4147 (1998).
6. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 423 (1995).
7. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 131 (2001).
8. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, 310.

Национальный университет
им. Тараса Шевченко,
Киев 01033, Украина
e-mail: vkovtunenکو@hotmail.com

Поступило в редакцию 12.07.2002