

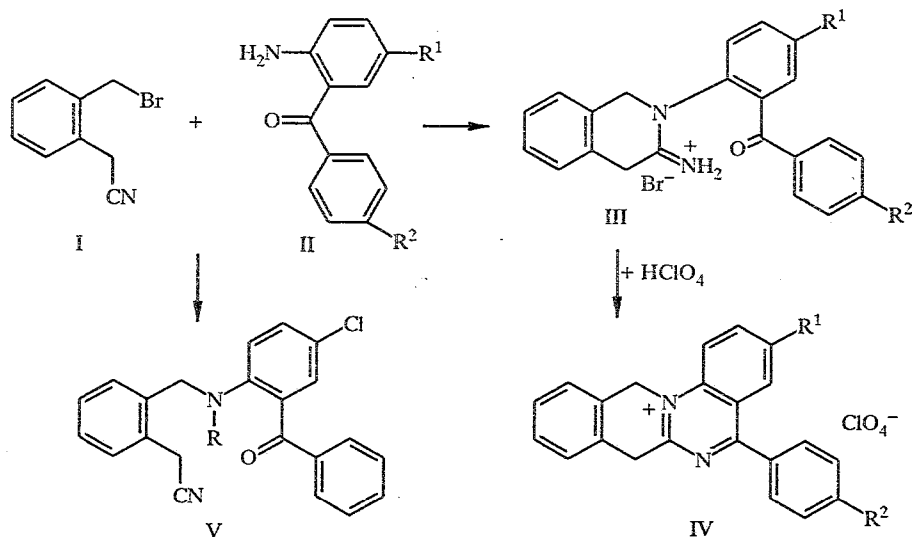
В. М. Кисиль, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко,
С. Н. Томачинский, Ф. С. Бабичев

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

6*. СИНТЕЗ СОЛЕЙ
5-АРИЛ-7,12-ДИГИДРОИЗОХИНО[2,3-*a*]ХИНАЗОЛИНИЯ

Взаимодействием *o*-бромметилфенилацетонитрила с *o*-аминобензофенонами синтезированы гидробромиды 2-(*o*-арил)фенил-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-иминов, которые при действии хлорной кислоты циклизируются в перхлораты 5-арил-7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолиния.

Несмотря на то, что гетероциклическая система изохино[2,3-*a*]хиназолина стала известна недавно [2, 3], уже имеются сведения [4, 5] о перспективности поиска новых биологически активных соединений среди ее производных. Описано только два подхода к синтезу этой системы. В одном из них [2], используя в качестве исходного соединения 4-фенилхиназолин, получают 5-фенил-12-оксоизохино[2,3-*a*]хиназолин — единственный представитель указанной системы, который был получен данным методом. Другой подход базируется на взаимодействии *o*-(бромметил)фенилацетонитрила (I) с эфирами и нитрилом антралиновой кислоты и приводит к 5-оксо- и 5-имино-7,12-дигидро-5H-изохино[2,3-*a*]хиназолинам [3, 6]. Считая перспективным расширение границ последнего подхода на другие *o*-аминокарбонильные соединения, в настоящей работе мы изучили взаимодействие бромнитрила I с *o*-аминобензофенонами II.



II-IV а R¹ = Cl, R² = H; б R¹ = R² = Br; в R¹ = Br, R² = NO₂;
V а R = H; б R = COCH₃

* Сообщение 5 см. [1].

Найдено, что нагревание смеси бромнитрила I с аминобензофенонами II в ацетонитриле приводит к гидробромидам соответствующих 2-(*o*-ароилфенил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-иминов (III). В ИК спектрах этих соединений отсутствует полоса валентных колебаний нитрильной группы, но наблюдаются интенсивные полосы симметричных (2930 см^{-1}) и асимметричных (3155 см^{-1}) валентных колебаний группы $=\text{N}^+\text{H}_2$, а также интенсивная полоса в области 1630 см^{-1} , являющаяся, очевидно, наложением полос валентных колебаний групп $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}^+$. Подобная картина наблюдалась раньше [7] в ИК спектрах структурно-подобных солей 2-арил-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-иминов. Нам не удалось зарегистрировать спектры ПМР солей изохинолиниминов III, что связано, с одной стороны, с их крайне неудовлетворительной растворимостью в большинстве растворителей и, с другой — их лабильностью в тех растворителях, в которых они способны растворяться. Так, в ДМСО- D_6 происходит неожиданное превращение этих солей: уже в первый момент добавления растворителя окрашенные в светло-желтый цвет кристаллы приобретают интенсивно-синюю окраску. Следовательно, и спектры полученных растворов не соответствуют индивидуальным веществам. В то же время в сильнополярной части спектров свежеприготовленных растворов этих соединений можно легко выявить сигналы протонов метиленовых групп в виде двух АВ-спиновых систем. Протоны при $\text{C}(1)$ дают два дублета в области 5,3 и 5,6 м. д. с КССВ 14 Гц, а протоны при $\text{C}(4)$ — два дублета при 4,2 и 4,5 м. д. с КССВ 18 Гц. Диастереотопность в указанных парах протонов и вызванная этим их магнитная неэквивалентность являются характерными для солей 2-арил-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-иминов с несимметричным замещением в 2-арильном радикале и обусловлены затрудненностью свободного вращения вокруг связи $\text{N}(2)-\text{C}_{\text{Ar}}$ [6].

Также неудачными оказались попытки зарегистрировать спектры изохинолиниминов III в дейтеротрифторуксусной кислоте, поскольку в ней очень легко происходит циклизация этих соединений в соли 5-арил-7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолиния IV. Препаративно данное превращение осуществлено кратковременным нагреванием растворов изохинолиниминов III в смеси уксусной и хлорной кислот, что приводит к перхлоратам изохинохиназолинов IV. В их ИК спектрах отсутствует поглощение карбонильной и протонированной иминогрупп. Спектры ПМР, зарегистрированные в CD_3CN , характеризуются наличием двух дупротонных триплетов в области 4,9 и 6,0 м. д. соответственно, протонов при $\text{C}(7)$ и $\text{C}(12)$, взаимодействующих между собой по гомоаллильному типу с дальней (через 5 связей) КССВ 2,5 Гц. Особенностью спектров, зарегистрированных в дейтеротрифторуксусной кислоте, оказалось значительное уменьшение интенсивности сигнала метиленовых протонов при $\text{C}(7)$, причем через некоторое время происходит полный обмен этих протонов на дейтерий.

С целью поиска оптимальной одностадийной методики синтеза изохиноазолиниевых солей IV нами изучено взаимодействие бромнитрила I с аминобензофеноном IIa в разных условиях, которые, однако, не привели к желаемому результату. Так, при замене ацетонитрила на уксусную кислоту нами с неудовлетворительным выходом получен гидробромид изохинолинимина IIIa. Реакция в пропанол-2 в присутствии ацетата натрия как вспомогательного основания приводит к 2-[*o*-(цианометил)бензиламино]-5-хлорбензофенону (Va), который охарактеризован *N*-ацетильным производным Vб.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений в KBr зарегистрированы на приборе SP3-300 Pye Unicam. Спектры ЯМР получены на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц), внутренний стандарт TMC.

Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным.

Гидробромиды 2-(*o*-ароилфенил)-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-иминов (IIIa, $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HBr}$; IIIб, $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HBr}$; IIIв, $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HBr}$). К раствору 3 ммоль аминобензофенона II в 10 мл ацетонитрила добавляют 3,7 ммоль бромнитрила I, смесь кипятят

12 ч. Выпавший из охлажденной смеси осадок отфильтровывают, промывают ацетонитрилом, перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 65...70%.

IIIa: $T_{пл}$ 293...295 °C; IIIб: $T_{пл}$ 304,5...307 °C (разл.); IIIв: $T_{пл}$ 252...253 °C (разл.).

Перхлораты 3-R-5-арил-7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолиниев (IVa, $C_{22}H_{16}Cl_2N_2O_4$; IVб, $C_{22}H_{15}Br_2ClN_2O_4$; IVв, $C_{22}H_{15}BrClN_3O_6$). Раствор 2 ммоль изохинолинимина III в 30 мл уксусной кислоты и 3 мл 70% раствора хлорной кислоты кипятят 10 мин, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой, перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 85...88%.

IVa: $T_{пл}$ 205...207 °C; IVб: $T_{пл}$ 334...337 °C; IVв: $T_{пл}$ > 350 °C (разл.).

2-[*o*-(цианометил)бензиламино]-5-хлорбензофенон (Va, $C_{22}H_{17}ClN_2O$). К раствору 0,69 г (3 ммоль) аминбензофенона IIa в 20 мл пропанола-2 добавляют 0,74 г (9 ммоль) плавленого ацетата натрия и 0,79 г (3,7 ммоль) бромнитрила I. Смесь кипятят 20 ч, фильтруют горячей, осадок, выпавший из охлажденного фильтрата, отфильтровывают, промывают пропанола-2. Выход 0,54 г (50%). $T_{пл}$ 83...84 °C (из пропанола-2). Спектр ПМР (DMCO-D₆): 4,16 (2H, с, $\underline{CH_2CN}$), 4,60 (2H, д, $\underline{CH_2-NH}$, $J=5,5$ Гц), 6,81 (1H, д, 3- \underline{H} , $J=8,5$ Гц), 7,3...7,7 (11H, м, аром.), 8,65 м. д. (1H, т, $\underline{NH-CH_2}$, $J=5,5$ Гц, в D₂O обменивается, при этом дублет 6,81 превращается в синглет). ИК спектр: 3300 (NH), 2245 (C≡N), 1620 cm^{-1} (C=O).

N-Ацетил-2-[*o*-(цианометил)бензиламино]-5-хлорбензофенон (Vб, $C_{24}H_{19}ClN_2O_2$) получают действием ацетилхлорида на амин Va в присутствии избытка плавленого ацетата натрия в безводном диоксане. $T_{пл}$ 161...162 °C (из пропанола-2). Спектр ПМР (DMCO-D₆): 1,84 (3H, с, $\underline{COCH_3}$), 3,75 (1H, д), 3,98 (1H, д, $\underline{CH_2CN}$, $J=18$ Гц), 4,29 (1H, д), 5,01 (1H, д, $\underline{CH_2-N}$, $J=14$ Гц), 6,8...7,8 м. д. (12H, м, аром.). ИК спектр: 2245 (C≡N), 1660 cm^{-1} (C=O).

Авторы выражают благодарность Государственному фонду фундаментальных исследований Украины за финансовую поддержку проведенных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кисель В. М., Ковтуненко В. А., Потиха Л. М., Туров А. В. // ХГС. — 1995. — № 4. — С. 522.
2. Uff V. C., Joshi B. L., Popp F. D. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1986. — N 12. — P. 2295.
3. Кисель В. М., Ковтуненко В. А., Туров А. В., Тылтин А. К., Бабичев Ф. С. // ДАН. — 1989. — Т. 306. — С. 628.
4. Бабичев Ф. С., Патратий В. К., Ковтуненко В. А., Проданчук Н. Г., Синченко В. Г., Кисель В. М. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — Т. 5, № 1. — С. 32.
5. Бабичев Ф. С., Громов Л. А., Ковтуненко В. А., Ищенко В. В., Кисель В. М. // Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ: Тез. докл. — Волгоград, 1989. — 206 с.
6. Кисель В. М., Ковтуненко В. А., Тылтин А. К., Бабичев Ф. С. // Укр. хим. журн. — 1990. — Т. 56. — С. 749.
7. Ковтуненко В. А., Кисель В. М., Туров А. В. и др. // Укр. хим. журн. — 1988. — Т. 54. — С. 967.

Киевский университет им. Т. Г. Шевченко,
Киев 252017

Поступило в редакцию 15.04.95