

В. А. Ковтуненко, Л. М. Потиха*, В. В. Сыпченко,
А. И. Дмуховский, А. В. Шелепюк

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

38*. АЗОЛО[*b*]ИЗОХИНОЛИНЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(ГАЛОГЕНМЕТИЛ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

При взаимодействии 2-(хлорметил)-, 2-(бромметил)бензонитрила или метил-2-(бромметил)бензоата с 1-*R*-1*H*-имидазолами и 1-*R*-1*H*-бензимидазолами образуются четвертичные соли диазолия, нагревание которых с основаниями (K_2CO_3 , Et_3N) приводит к продуктам внутримолекулярного ацилирования – галогенидам 1-алкил-10-амино-1*H*-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ия, 5-алкил-6-амино-5*H*-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-12-ия или 1-алкил-1*H*-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ий-10-олатам.

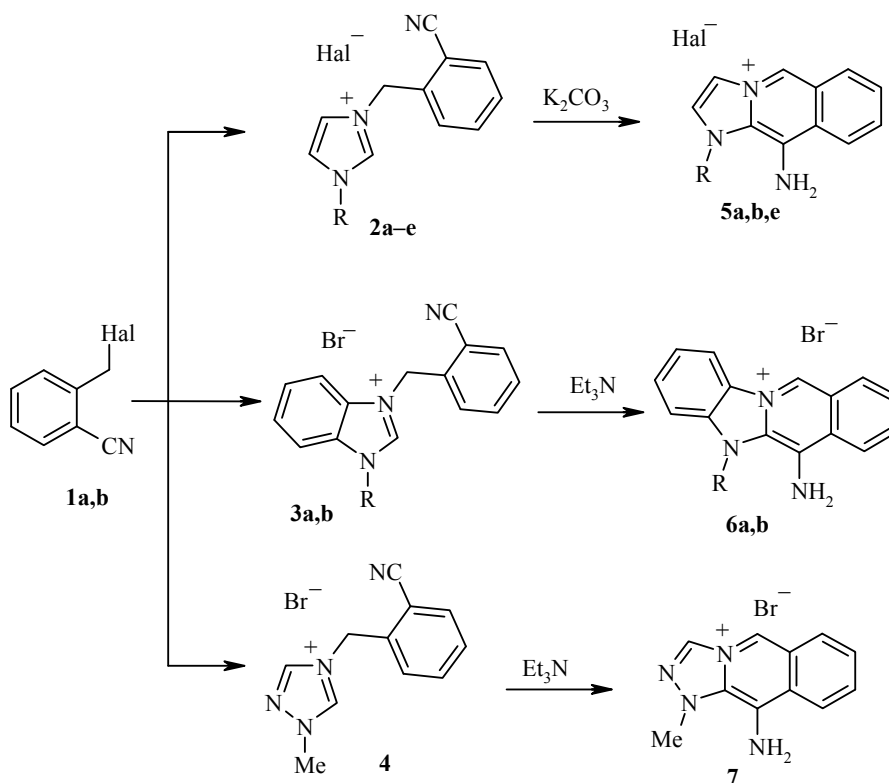
Ключевые слова: бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин, 2-(бромметил)бензоат, 2-(бромметил)бензонитрил, имидазо[1,2-*b*]изохинолин, циклизация.

Достройка изохинолинового фрагмента для синтеза конденсированных производных 3-аминоизохинолина как метод формирования трициклической системы азоло[*b*]изохинолинов применяется редко [2, 3]. Среди известных способов построения этих гетеросистем только в двух вариантах ключевой стадией циклизации является образование связи C(3)–C(4) изохинолинового цикла. Один из них состоит в конденсации фталоилдихлорида с бензимидазолом в присутствии основания [4], а второй, разработанный нами более общий метод, основан на циклизации четвертичных азолиевых солей, образующихся при взаимодействии *o*-бромметилбензофенонов с 1,3-диазолами [5]. В данной работе в указанной схеме синтеза азоло[*b*]изохинолинов использованы производные *o*-толуиловой кислоты – 2-(хлорметил)бензонитрил (**1b**), 2-(бромметил)бензонитрил (**1a**) и метил-2-(бромметил)бензоат (**8**). Последний часто используется в разнообразных гетероциклизациях, в том числе и для получения производных изохинолина [6–9], тогда как нитрилы **1a,b** с этой целью применяются реже, а схемы их превращений более сложны [10–13]. Предложенный нами относительно простой способ синтеза азоло[*b*]изохинолинов позволяет получать ранее не доступные их amino- и оксипроизводные.

При взаимодействии галогенонитрилов **1a,b** с 1-алкил-1*H*-имидазолами, 1-алкил-1*H*-бензимидазолами или 1-метил-1*H*-1,2,4-триазолом образуются четвертичные азолиевые соли **2a–e**, **3a,b** и **4** соответственно. Соли **2a–c** получены с высокими выходами (табл. 1) при умеренном нагревании (до 50 °C) реагентов в ацетонитриле.

С производными бензимидазола и 1,2,4-триазола в этих условиях реакция протекает медленнее и приводит к продуктам **3a,b** и **4** с меньшими выходами, увеличения которых можно достичь сплавлением реагентов

* Сообщение 37 см. [1].



1 a Hal = Br, **b** Hal = Cl; **2a-c**, **5a,b** Hal = Br, **2d,e**, **5e** Hal = Cl;
2, **5 a,d** R = Me, **b,e** R = Et, **c** = Bn; **3,6 a** R = Me, **b** R = Et

(110 °С, 5–10 мин). Природа галогена в исходном галогенонитриле не оказывает заметного влияния на скорость и выход продукта алкилирования, но, в отличие от бромидов **2a–c**, хлориды **2d,e** оказались гигроскопичными соединениями, что осложнило как получение их аналитических образцов, так и дальнейшее превращение в циклические продукты. Природа аниона незначительно влияет на спектральные свойства солей имидазолия **2a,d** и **2b,e**. Наиболее заметными изменениями в спектральной картине для хлоридов **2d,e**, по сравнению с бромидами **2a,b**, являются сдвиг сигнала протона Н-2 в спектрах ЯМР 1H на 0.25–0.27 м. д. в слабое поле (табл. 2) и высокочастотный сдвиг полосы валентных колебаний ν_{CN} на 5 см^{-1} в ИК спектрах (табл. 3). Это обусловлено изменениями в пространственной локализации аниона и степени связывания его с катионом.

Известны примеры внутримолекулярной циклизации четвертичных солей 1,3-диазолия по положению 2 при участии нитрильной [14, 15] или сложноэфирной [16] групп – внутримолекулярное ацилирование производных α -метилсульфонилацетонитрила или малонитрила при нагревании в ДМФА в отсутствие основного катализатора. Превращение солей диазолия **2–4** в таких условиях не происходит, а циклизация реализуется только при нагревании в присутствии основания (K_2CO_3 или Et_3N). Отметим, что существенную роль играет качество растворителя – продукты циклизации с хорошими выходами и высокой степенью чистоты образуются только при использовании безводного ДМФА. Бромиды 1-алкил-10-амино-1*H*-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ия **5a,b** получены при исполь-

зовании поташа. При нагревании бромида 1-бензилимидазолия **2c** с основаниями образуются сложные смеси продуктов реакции, что мы связываем с влиянием заместителя при атоме N(1). Продукт циклизации хлоридов **2d,e** в тех же условиях удалось выделить только в одном случае – хлорид 1-этил-1*H*-имидазо[1,2-*b*]изохинолиния (**5e**) получен при использовании менее гигроскопичной, чем **2d**, соли **2e**. Использование Et₃N при циклизации солей имидазолия **2** приводит к существенному увеличению времени реакции, снижению выхода целевых продуктов и накоплению побочных продуктов в реакционной смеси. В то же время, в случае солей бензилимидазолия **3a,b**, применение указанного основания более предпочтительно, чем поташа – выходы бромидов 5-алкил-6-амино-5*H*-бенз-

Таблица 1

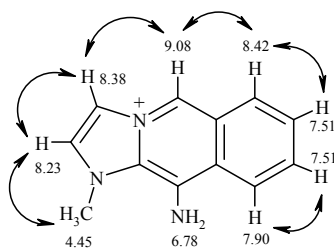
Физико-химические характеристики соединений **2–6, 9 и 10**

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C*	Выход, %
		C	H	Hal	N		
2a	C ₁₂ H ₁₂ BrN ₃	<u>51.78</u>	<u>4.30</u>	<u>28.76</u>	<u>15.14</u>	183–185	89
		51.82	4.35	28.73	15.11		
2b	C ₁₃ H ₁₄ BrN ₃	<u>53.37</u>	<u>4.86</u>	<u>27.38</u>	<u>14.35</u>	78–80	82
		53.44	4.83	27.35	14.38		
2c	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₃	<u>61.09</u>	<u>4.50</u>	<u>22.53</u>	<u>11.87</u>	186–187	78
		61.03	4.55	22.56	11.86		
3a	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃	<u>58.60</u>	<u>4.32</u>	<u>24.31</u>	<u>12.78</u>	251–252	80
		58.55	4.30	24.35	12.80		
3b	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₃	<u>59.70</u>	<u>4.69</u>	<u>23.37</u>	<u>12.30</u>	223–224	76
		59.66	4.71	23.35	12.28		
4	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₄	<u>47.38</u>	<u>4.00</u>	<u>28.62</u>	<u>20.06</u>	129–130	70
		47.33	3.97	28.63	20.07		
5a	C ₁₂ H ₁₂ BrN ₃	<u>51.80</u>	<u>4.37</u>	<u>28.75</u>	<u>15.09</u>	270–273 (разл.)	51
		51.82	4.35	28.73	15.11		
5b	C ₁₃ H ₁₄ BrN ₃	<u>53.49</u>	<u>4.86</u>	<u>27.31</u>	<u>14.39</u>	145–148 (разл.)	49
		53.44	4.83	27.35	14.38		
5e	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₃	<u>62.99</u>	<u>5.72</u>	<u>14.30</u>	<u>16.98</u>	251–254 (разл.)	25**
		63.03	5.70	14.31	16.96		
6a	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃	<u>58.60</u>	<u>4.31</u>	<u>24.38</u>	<u>12.79</u>	312–315 (разл.)	53
		58.55	4.30	24.35	12.80		
6b	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₃	<u>59.70</u>	<u>4.74</u>	<u>23.32</u>	<u>12.30</u>	309–311 (разл.)	50
		59.66	4.71	23.35	12.28		
9a	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂ O ₂	<u>50.21</u>	<u>4.85</u>	<u>25.69</u>	<u>9.01</u>	150–152	92
		50.18	4.86	25.68	9.00		
10a	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	<u>72.66</u>	<u>5.10</u>	–	<u>14.17</u>	> 300 (разл.)	32
		72.71	5.08		14.13		
10b	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O	<u>79.00</u>	<u>5.12</u>	–	<u>10.27</u>	> 250 (разл.)	35
		78.81	5.14		10.21		

* Растворители: MeCN (соединения **2a–c, 3a,b, 4, 9a**) и ДМФА (соединения **5a,b,e, 6a,b** и **10b**).

** Выход приведен из расчета на исходный хлорнитрил **1b**.

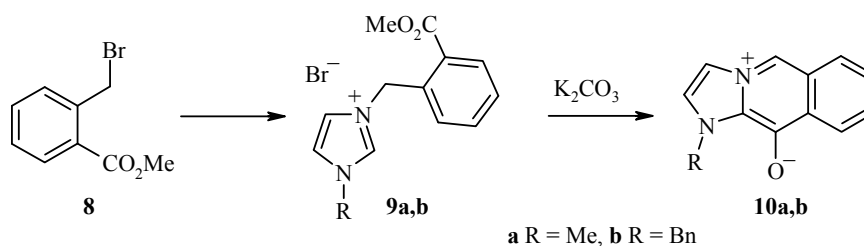
имидазо[1,2-*b*]изохиолин-12-ия **6a,b** выше именно при использовании Et₃N. Циклизация соли 1,2,4-триазиолия **4** сопровождается образованием большого количества побочных продуктов. Присутствие бромида 10-амино-1-метил-1*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохиолин-4-ия (**7**) в реакционной смеси удалось зарегистрировать методом ЯМР ¹H при непродолжительном нагревании соли **4** в присутствии Et₃N. Строение аминопроизводных азоло[*b*]изохиолинов **5–7** установлено на основании их спектральных данных. Сигнал первичной аминогруппы в спектрах ЯМР ¹H солей **5–7** наблюдается в области 6.7–7.3 м. д. в виде двухпротонного синглета, обменивающегося с D₂O, а в ИК спектрах этой группе соответствуют две полосы валентных колебаний при 3354–3307 (^{as}v) и 3307–3209 (^sv) см⁻¹. На образование ароматической системы азоло[*b*]изохиолиния указывает присутствие в их спектрах ЯМР ¹H в слабом поле однопротонного синглета при 10.5–9.1 м. д., отнесенного к сигналу протона Н-5 (для солей **5** и **7**) или Н-11 (для солей **6**) на основании данных эксперимента NOESY, выполненного для соединения **5a**:

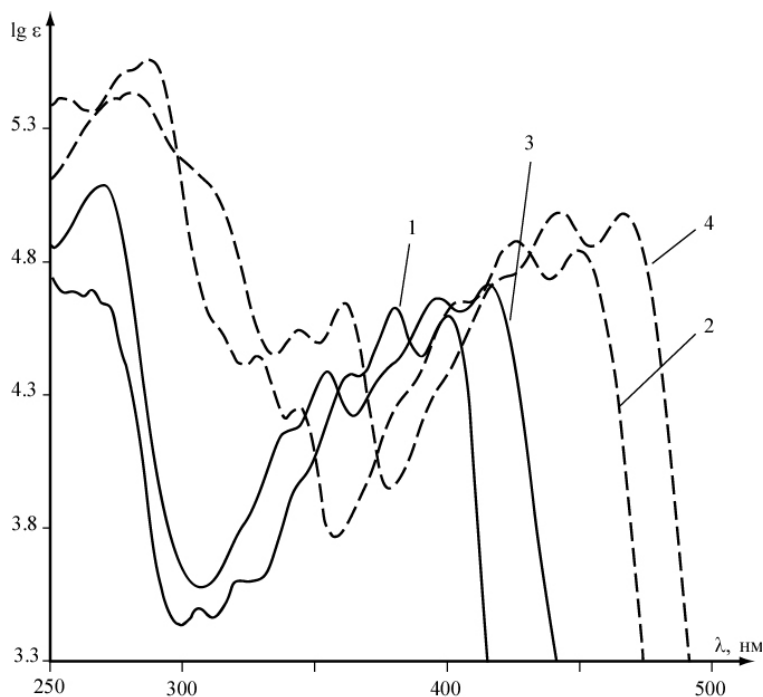


Структурно значимые корреляции NOESY для катиона соединения **5a**

Строение солей азоло[*b*]изохиолиния **5b** и **6a,b** подтверждено данными УФ спектров – вид кривой поглощения в длинноволновой области соответствует их 10-арил- и 6-арилзамещенным аналогам, полученным ранее [5] (рисунок), а наблюдаемый bathochromный сдвиг максимумов поглощения (на ~10–20 нм) в длинноволновую область согласуется с наличием более донорной группы NH₂ в хромофоре.

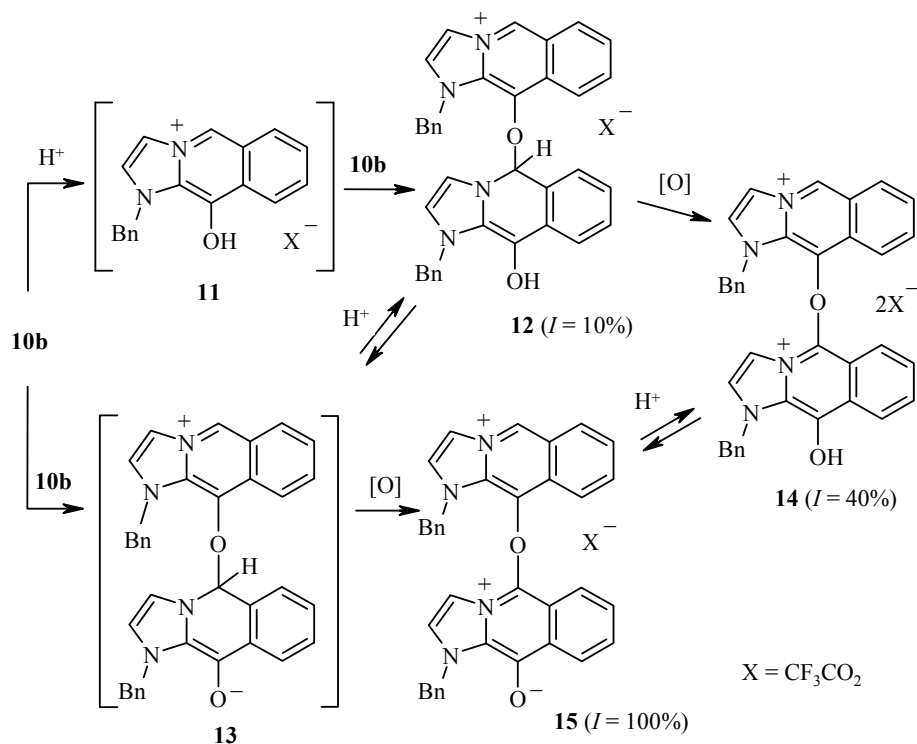
Последовательность превращений, которая приводит к производным азоло[*b*]изохиолинов, может быть реализована и при использовании эфира *o*-бромметилбензойной кислоты **8**. При взаимодействии эфира **8** с 1-алкилимидазолами в MeCN при комнатной температуре образуются соответствующие бромиды 1-алкил-3-[2-(метоксикарбонил)бензил]-1*H*-имидазол-3-ия **9a,b**. Соединение **9a** было выделено в индивидуальном состоянии, а соль **9b** содержала примеси продуктов дальнейших превращений.





Спектры поглощения (в MeOH) бромидов 1-метил-10-(4-хлорфенил)-1*H*-имидазо[1,2-*b*]-изохинолин-4-ия [5] – (1) и 5-метил-6-(4-хлорфенил)-5*H*-[3,1]бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-12-ия [5] – (2), бромидов 10-амино-1-этил-1*H*-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ия (**5b**) – (3) и 6-амино-5-метил-5*H*-[3,1]бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-12-ия (**6a**) – (4)

При нагревании бромидов имидазолия **9a,b** с основаниями происходит внутримолекулярная циклизация с образованием производных имидазо[1,2-*b*]изохинолина, структура которых зависит от условий реакции. Так, кипячение в течение 3 ч реакционной смеси в этаноле в присутствии поташа приводит к 1-алкил-1*H*-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ий-10-олатам **10a,b** – труднорастворимым соединениям, имеющим более глубокую окраску (оранжевый цвет) по сравнению с соответствующими аминопроизводными **5–7** (жёлтый цвет). Бетаиновая структура продуктов циклизации **10a,b** была установлена на основании данных их элементного анализа и спектральных характеристик. В частности, в спектрах ЯМР ^1H все сигналы ароматических протонов имидазо[1,2-*b*]изохинолинового трицикла смещены в сильное поле, а в ИК спектрах отсутствуют полосы при $\nu > 3100 \text{ см}^{-1}$, однако наблюдается сильная полоса в области 1477 см^{-1} , характерной для колебаний карбоксигрупп анионного типа (табл. 3). Структура соединения **10b** также подтверждается данными УФ спектров, снятых в метаноле в присутствии NaOH и HCl: прибавление основания не влияет на положение максимумов и форму кривой поглощения, тогда как в присутствии кислоты (HCl) наблюдается гипсохромный сдвиг длинноволнового максимума ($\lambda = 445 \text{ нм}$) на 35 нм, что является следствием образования протонированной формы типа **11**. Известно, что изохинолиновые соли легко присоединяют нуклеофилы по положению 1 [17]. Поскольку в случае солей азоло[*b*]изохинолина таким положением является атом C(5) [18], образование протонированной формы типа **11** способствует прохождению такой реакции.



Это подтверждается данными масс-спектра соединения **10b**, зарегистрированного методом ВЖХ (низкая растворимость метилпроизводного **10a** не позволила получить его качественный масс-спектр) при введении образца в растворе CF_3CO_2H . В его спектре наблюдаются сигналы катионов со значением m/z , соответствующим продуктам димеризации, а сигнал протонированной формы исходного соединения **11** отсутствует. Димеризация может осуществляться двумя путями: при участии протонированной формы **11** с образованием соединения **12**, которому в спектре соответствует малоинтенсивный сигнал (10%), или без её участия с образованием димера **13**. Окисление соединения **12** приводит к соли **14**, которой соответствует сигнал с $I_{отн} = 40\%$, а соединения **13** – к соли **15** с сигналом интенсивностью 100%. Дальнейшие превращения солей **12** и **14** также могут приводить к наиболее устойчивому продукту **15**. В спектре соединения **10b** также наблюдаются малоинтенсивные сигналы продуктов отщепления заместителя при атомах N(1) и N(1') в димере типа **15**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin–Elmer Spectrum BX в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H записаны на приборе Bruker Avance DRX 500 (500 МГц) внутренний стандарт ТМС. Эксперимент NOESY выполнен на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. УФ спектры получены на приборе Perkin–Elmer Lambda 20 UV-vis Spectrometer в метаноле.

Данные спектров ЯМР ^1H соединений 2–7, 9, 10

Соединение	Химические сдвиги (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)		
	Протоны при $C-sp^2$	Протоны при $C-sp^3$	NH_2
1	2	3	4
2a	9.51 (1H, c, H-2); 7.90 (1H, д, $^3J=7.8$, H-3'); 7.87 (1H, c, H-4); 7.79 (1H, c, H-5); 7.75 (1H, т, $^3J=8.0$, H-5'); 7.65 (1H, д, $^3J=8.0$, H-6'); 7.60 (1H, т, $^3J=8.0$, H-4')	5.76 (2H, c, 3- CH_2); 3.97 (3H, c, 1- CH_3)	–
2b	9.61 (1H, c, H-2); 7.96 (1H, c, H-4); 7.86 (1H, д, $^3J=7.8$, H-3'); 7.77 (1H, c, H-5); 7.75 (1H, т, $^3J=8.0$, H-5'); 7.66 (1H, д, $^3J=8.0$, H-6'); 7.60 (1H, т, $^3J=8.0$, H-4')	5.75 (2H, c, 3- CH_2); 4.31 (2H, к, $^3J=7.2$, 1- CH_2); 1.50 (3H, т, $^3J=7.2$, CH_3)	–
2c	9.75 (1H, c, H-2); 7.94 (1H, c, H-4); 7.86 (1H, д, $^3J=8.0$, H-3'); 7.81 (1H, c, H-5); 7.76 (1H, т, $^3J=8.0$, H-5'); 7.69 (1H, д, $^3J=8.0$, H-6'); 7.61 (1H, т, $^3J=8.0$, H-4'); 7.52 (2H, д, $^3J=7.0$, H-2'',6''); 7.38 (3H, м, H-3''–H-5'')	5.77 (2H, c, 3- CH_2); 5.55 (2H, c, 1- CH_2)	–
2d*	9.78 (1H, c, H-2); 7.87 (1H, c, H-4); 7.83 (1H, д, $^3J=7.8$, H-3'); 7.76 (3H, м, H-5,5',6'); 7.58 (1H, м, H-4')	5.80 (2H, c, 3- CH_2); 3.99 (3H, c, 1- CH_3)	–
2e*	9.86 (1H, c, H-2); 7.97 (1H, c, H-4); 7.86 (1H, д, $^3J=7.8$, H-3'); 7.78 (1H, c, H-5); 7.75 (1H, т, $^3J=8.0$, H-5'); 7.70 (1H, д, $^3J=8.0$, H-6'); 7.60 (1H, т, $^3J=8.0$, H-4')	5.78 (2H, c, 3- CH_2); 4.32 (2H, к, $^3J=7.2$, 1- CH_2); 1.51 (3H, т, $^3J=7.2$, CH_3)	–
3a	10.09 (1H, c, H-2); 8.08 (1H, д, $^3J=8.0$, H-4); 7.89 (1H, д, $^3J=8.0$, H-7); 7.86 (1H, д, $^3J=7.8$, H-3'); 7.73–7.57 (5H, м, H-5,6, H-4'–H-6')	6.07 (2H, c, 3- CH_2); 4.20 (3H, c, 1- CH_3)	–
3b	10.34 (1H, c, H-2); 8.14 (1H, д, $^3J=8.0$, H-4); 7.86 (1H, д, $^3J=7.8$, H-3'); 7.82 (1H, д, $^3J=8.0$, H-7); 7.72–7.57 (5H, м, H-5,6, H-4'–H-6')	6.10 (2H, c, 3- CH_2); 4.66 (2H, к, $^3J=7.2$, 1- CH_2); 1.64 (3H, т, $^3J=7.2$, CH_3)	–
4	10.42 (1H, c, H-5); 9.36 (1H, c, H-3); 7.88 (1H, д, $^3J=7.8$, H-3'); 7.77 (1H, т, $^3J=8.0$, H-5'); 7.72 (1H, д, $^3J=8.0$, H-6'); 7.62 (1H, т, $^3J=8.0$, H-4')	5.86 (2H, c, 4- CH_2); 4.13 (3H, c, 1- CH_3)	–
5a	9.08 (1H, c, H-5), 8.42 (1H, м, H-6); 8.38 (1H, д, $^3J=1.6$, H-3); 8.23 (1H, д, $^3J=1.6$, H-2); 7.90 (1H, м, H-9); 7.51 (2H, м, H-7,8)	4.45 (3H, c, 1- CH_3)	6.78 (2H, c)
5b	9.20 (1H, c, H-5); 8.48 (2H, м, H-3,6); 8.36 (1H, c, H-2); 7.91 (1H, м, H-9); 7.52 (2H, м, H-7,8)	4.89 (2H, к, $^3J=7.0$, 1- CH_2); 1.47 (3H, т, $^3J=7.0$, CH_3)	6.81 (2H, c)
5e	9.15 (1H, c, H-5); 8.52 (1H, м, H-6); 8.45 (1H, уш. c, H-3); 8.32 (1H, уш. c, H-2); 7.92 (1H, м, H-9); 7.53 (2H, м, H-7,8)	4.89 (2H, к, $^3J=7.0$, 1- CH_2); 1.47 (3H, т, $^3J=7.0$, CH_3)	6.91 (2H, c)
6a	10.54 (1H, c, H-11); 8.76 (1H, м, H-1); 8.58 (1H, м, H-10); 8.18 (1H, м, H-7); 8.06 (1H, м, H-4); 7.90 (1H, т, $^3J=8.0$, H-3); 7.73 (1H, т, $^3J=8.0$, H-2); 7.67 (2H, м, H-8,9)	4.54 (3H, c, CH_3)	6.98 (2H, c)

1	2	3	4
6b	10.12 (1H, c, H-11); 8.77 (1H, м, H-1); 8.61 (1H, м, H-10); 8.18 (1H, м, H-7); 8.06 (1H, м, H-4); 7.85 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-3); 7.72–7.69 (3H, м, H-2,8,9)	5.07 (2H, к, $^3J = 7.0$, CH ₂); 1.45 (3H, т, $^3J = 7.0$, CH ₃)	6.86 (2H, c)
7**	9.91 (1H, c, H-5); 9.21 (1H, c, H-3); 8.52 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 8.02 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-9); 7.57 (2H, м, H-7,8)	4.62 (3H, c, CH ₃)	7.23 (2H, c)
9a	9.23 (1H, c, H-2); 8.02 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-3'); 7.80 (1H, c, H-4); 7.78 (1H, c, H-5); 7.70 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-5'); 7.58 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4'); 7.41 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6')	5.76 (2H, c, 3-CH ₂); 3.90 (3H, c, 1-CH ₃); 3.88 (3H, c, OCH ₃)	–
9b***	9.54 (1H, c, H-2); 8.00 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-3'); 7.96 (1H, c, H-4); 7.80 (1H, c, H-5); 7.70 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-5'); 7.59 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4'); 7.49–7.36 (6H, м, H-6', H-2''–H-6'')	5.79 (2H, c, 3-CH ₂); 5.55 (2H, c, 1-CH ₂); 3.84 (3H, c, OCH ₃)	–
10a	8.31 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 7.95 (1H, c, H-5); 7.16–7.03 (4H, м, H-2,3,8,7); 6.74 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-9)	4.45 (3H, c, CH ₃)	–
10b	8.36 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 7.93 (1H, c, H-5); 7.52 (2H, д, $^3J = 7.5$, H-2',6'); 7.37 (3H, м, H-3,3',5'); 7.30 (1H, м, H-4'); 7.25 (1H, c, H-2); 7.18 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-8); 7.09 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-7); 6.76 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-9)	6.23 (2H, c, 1-CH ₂)	–

* Приведены спектры гидратов **2d** и **2e**.

** Смесь соединений **4** и **7**, содержание соли **7** в смеси – 18 %.

*** Спектр смеси, содержание соли **9b** – 85%.

Температуры плавления определены на нагревательном приборе Тиле. Контроль чистоты полученных соединений осуществлялся масс-спектрометрически методом ВЖХ на приборе Agilent 1100 Series, с селективным детектором Agilent LC/MSD SL (образец вводился в матрице CF₃CO₂H, ионизация ЭУ).

Бромиды 3-(2-цианобензил)-1-R-1H-имидазол-3-ия 2a–c (общая методика). К раствору 0.5 г (2.55 ммоль) 2-(бромметил)бензонитрила (**1a**) в 10 мл MeCN прибавляют (2.55 ммоль) 1-(R)-1H-имидазола. Смесь нагревают 10 ч на водяной бане при 50 °С. Растворитель упаривают в вакууме, к остатку прибавляют 10 мл диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром.

Хлориды 3-(2-цианобензил)-1-R-1H-имидазол-3-ия 2d,e получают по методике синтеза продуктов **2a–c** с использованием 2-(хлорметил)бензонитрила **1b**. Получают маслообразные продукты (**2d,e·nH₂O**) быстро расплывающиеся на воздухе, которые высушивают и хранят без доступа воздуха.

Бромиды 3-(2-цианобензил)-1-R-1H-бензимидазол-3-ия 3a,b и **1-метил-4-(2-цианобензил)-1H-1,2,4-триазол-4-ия (4)** (общая методика). Смесь 0.5 г (2.55 ммоль) бензонитрила **1a** и (2.55 ммоль) 1-R-1H-бензимидазола или 1-метил-1H-1,2,4-триазола нагревают на масляной бане 5–10 мин при 110 °С. К сляву прибавляют 10 мл ацетона, растирают и отфильтровывают кристаллический осадок, который промывают ацетоном.

Бромиды 1-алкил-10-амино-1H-имидазо[1,2-b]изохинолин-4-ия 5a,b (общая методика). К раствору (2.16 ммоль) соли **2a,b** в 10 мл безводного ДМФА

прибавляют 0.3 г (2.17 ммоль) K_2CO_3 . Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем нагревают 30 мин, постепенно повышая температуру до 100 °С. После охлаждения отфильтровывают осадок, промывают ацетоном и водой, а затем перекристаллизовывают из ДМФА.

Соединение **5b**. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (5.02), 270 (5.08), 341* (4.17), 354 (4.39), 378* (4.41), 396 (4.67), 415 (4.71).

Хлорид **10-амино-1-этил-1H-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ия (5e)** получают по методике синтеза продуктов **5a,b**, используя гидрат хлорида **2e**.

Бромиды **5-алкил-6-амино-5H-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-12-ия 6a,b** получают по методике синтеза продуктов **5a,b**, вместо K_2CO_3 используя 0.5 мл (3.6 ммоль) Et_3N .

Соединение **6a**. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 282 (5.44), 344 (4.55), 361 (4.65), 423* (4.76), 442 (4.99), 467 (4.99).

Соединение **6b**. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 280 (5.46), 342(4.56), 359 (4.65), 422* (4.80), 440 (5.03), 465 (5.03).

Таблица 3

Данные спектров ИК соединений 2–6, 9, 10

Соединение	ν , cm^{-1}
2a	3087, 2992, 2224 (CN), 1575, 1161, 778, 766, 755, 621
2b	3054, 3013, 2956, 2222 (CN), 1561, 1450, 1163, 765
2c	3075, 2227 (CN), 1566, 1556, 1455, 1359, 1212, 1150, 765, 713
2d*	3410 (H_2O), 3137, 3075, 2227 (CN), 1633, 1563, 1450, 1161, 765
2e*	3410 (H_2O), 3147, 3090, 2227 (CN), 1633, 1569, 1454, 1161, 765
3a	3008, 2222 (CN), 1571, 1486, 1445, 1367, 1347, 1217, 1130, 776, 758, 747
3b	3018, 2977, 2956, 2222 (CN), 1569, 1483, 1444, 1427, 1269, 1210, 778, 765, 755
4	3106, 3023, 2972, 2222 (CN), 1574, 1437, 1163, 985, 768, 626
5a	3322($^{as}NH_2$), 3221(sNH_2), 3081, 1636 ($C=N^+$), 1611, 1497, 1463, 1432, 1337, 797
5b	3307 (NH_2), 3209 (NH_2), 3054, 1636 ($C=N^+$), 1605, 1421, 1331, 1321, 1243, 820, 737
5e	3312 (NH_2), 3209 (NH_2), 3065, 1644 ($C=N^+$), 1604, 1494, 1421, 1334, 1323, 1243, 822, 737
6a	3354 (NH_2), 3307 (NH_2), 3173, 3018, 1638 ($C=N^+$), 1605, 1507, 1481, 1419, 1323, 737
6b	3328 (NH_2), 3271 (NH_2), 3178, 2980, 1638 ($C=N^+$), 1605, 1501, 1481, 1419, 1331, 1241, 758, 747
9a	3090, 3034, 1706 ($C=O$), 1429, 1269 (^{as}COC), 1197, 1166, 1080 (sCOC), 745, 625
9b**	3059, 2951, 1713 ($C=O$), 1558, 1455, 1437, 1272 (^{as}COC), 1148, 1083 (sCOC), 729, 716
10a	3086, 1569, 1545, 1504, 1477 ($C-O^-$), 1312, 754
10b	3064, 1566, 1543, 1509, 1477 ($C-O^-$), 1416, 1310, 760, 706

* Приведены спектры гидратов **2d** и **2e**.

** Спектр смеси, содержание соли **9b** – 85%.

* Здесь и далее в статье указаны точки перегиба.

Бромид 1-метил-3-[2-(метоксикарбонил)бензил]-1*H*-имидазол-3-ия (9a). К раствору 2.79 г (12.2 ммоль) эфира 2-(бромметил)бензойной кислоты **8** в 25 мл ацетонитрила прибавляют 1 мл (12.2 ммоль) 1-метил-1*H*-имидазола и выдерживают при комнатной температуре 2 дня. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством ацетонитрила и перекристаллизовывают из ацетонитрила.

1-Метил-1*H*-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ий-10-олат (10a). Растворяют при нагревании 3 г (9.64 ммоль) соли **9a** в 50 мл этанола и прибавляют 2.66 г (19.30 ммоль) K₂CO₃. Смесь кипятят 3.5 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок. Фильтрат упаривают, к остатку прибавляют 10 мл ацетонитрила и растирают. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают горячей водой и горячим ДМФА.

1-Бензил-1*H*-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ий-10-олат (10b). К раствору 1.45 г (6.32 ммоль) эфира 2-(бромметил)бензойной кислоты **8** в 25 мл ацетонитрила прибавляют 1 г (6.32 ммоль) 1-бензил-1*H*-имидазола. Раствор выдерживают при комнатной температуре 2 дня и упаривают растворитель на 50%. Прибавляют 20 мл диэтилового эфира и отделяют раствор от маслообразного осадка, содержащего соль имидазолия **9b** (85%). Остаток растворяют в 30 мл этанола и прибавляют 1.74 г (12.64 ммоль) K₂CO₃. Смесь кипятят 3 ч, после охлаждения отфильтровывают осадок. Фильтрат упаривают, к остатку прибавляют 10 мл ацетонитрила и растирают. Осадок отфильтровывают, тщательно промывают горячей водой и кристаллизуют из ДМФА.

УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 262 (5.23), 340* (4.82) 353 (5.00), 407* (4.91), 445 (5.06). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 549 (10), 548 (40), 547 [M]⁺ (100), 456 (10), 365 (15), 199 (11).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул, А. С. Пласконь, В. А. Ковтуненко, А. А. Толмачев, *XTC*, 417 (2011). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **47**, 342 (2011)].
2. А. Г. Немазаний, Ю. М. Воловенко, Т. А. Силаева, М. Ю. Корнилов, Ф. С. Бабичев, *XTC*, 1104 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 886 (1991)].
3. F. Tegtmeier, F. E. Janssens, J. E. Leenaerts, K. A. van Rossem, M. J. Alcazar-Vaca, P. Martinez-Jimenez, J. M. Bartolome-Nebreda, A. Gomez-Sanchez, F. J. Fernandez-Gadea, J. L. H. van Reempts, *Pat. Appl. WO2003044023; Chem. Abstr.*, **139**, 6872 (2003).
4. A. Johnson, *J. Org. Chem.*, **41**, 836 (1976).
5. Л. М. Потиха, В. В. Сыпченко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1360 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 1096 (2010)].
6. M. S. Allen, P. Skolnick, J. M. Cook, *J. Med. Chem.*, **35**, 368 (1992).
7. E. Reimann, F. Grasberger, *Monatsh. Chem.*, **136**, 193 (2005).
8. W.-D. Z. Li, H. Yang, *Tetrahedron*, **61**, 5037 (2005).
9. T. Shono, H. Hamaguchi, M. Sasaki, Sh. Fujita, K. Nagami, *J. Org. Chem.*, **48**, 1621 (1983).
10. K. Ando, T. Tokoroyama, T. Kubota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 2885 (1980).
11. E. Reimann, A. Hoeglmuller, *Arch. Pharm.*, **318**, 487 (1985).
12. K. Van Rompaey, I. Van den Eynde, N. De Kimpe, D. Tourwe, *Tetrahedron*, **59**, 4421 (2003).
13. P. G. Jagtap, E. Baloglu, G. Southan, W. Williams, A. Roy, A. Nivorozhkin, N. Landrau, K. Desisto, A. L. Salzman, C. Szabo, *Org. Lett.*, **7**, 1753 (2005).
14. С. В. Литвиненко, Ю. М. Воловенко, Ф. С. Бабичев, *XTC*, 1698 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 1415 (1990)].

15. С. В. Литвиненко, Ю. М. Воловенко, Ф. С. Бабичев, *XГС*, 224 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 194 (1993)].
16. С. В. Литвиненко, Ю. М. Воловенко, Ф. С. Бабичев, *XГС*, 1528 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 1307 (1992)].
17. R. F. Cookson, D. P. Nowotnik, R. T. Parfitt, J. E. Airey, A. S. Kende, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 201 (1976).
18. A. Messmer, Gy. Hajós, A. Gelléri, L. Radics, *Tetrahedron*, **42**, 5415 (1986).

*Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64,
Киев 01601, Украина
e-mail: potikha_l@mail.ru*

Поступило 19.02.2011