

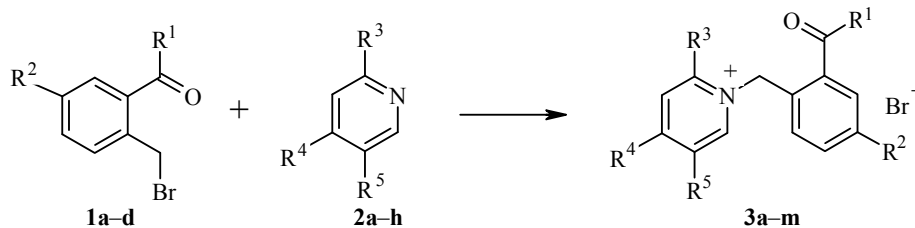
Л. М. Потиха^{1*}, В. В. Сыпченко¹, В. А. Ковтуненко¹НОВЫЕ СОЛИ АКРИДИЗИНИЯ НА ОСНОВЕ
[2-(БРОММЕТИЛ)ФЕНИЛ]КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Предложен новый способ получения бромидов 1-гидроксипиридо[1,2-*b*]изохинолиния на основе реакции внутримолекулярного ароматического электрофильного замещения в бромидах 3-гидрокси-1-(2-формилбензил)пиридиния, 3-гидрокси- и 3-амино-1-[2-(4-хлорбензоил)бензил]пиридиния. Изучено алкилирование пиридина и некоторых его замещённых 2-(бромметил)бензальдегидом, производными 2-(бромметил)бензофенона и метил 2-(бромметил)бензоатом.

Ключевые слова: 2-(бромметил)бензальдегид, 2-(бромметил)бензофенон, метил-2-(бромметил)бензоат, пиридо[1,2-*b*]изохинолин, ароматическое электрофильное замещение, циклизация.

Соли пиридо[1,2-*b*]изохинолиния (акридизиния) известны своей способностью вступать в реакции циклоприсоединения типа Дильса–Альдера и являются базовыми в синтезе ряда биологически активных соединений. На их основе созданы медицинские препараты для лечения хронических нейродегенеративных состояний, нейротоксических повреждений и СПИДа [1–3]. Высокая фотохимическая активность указанных солей обуславливает их применение в качестве эффективных флуоресцентных проб в биологических [4] и химических исследованиях [2–5]. Методы синтеза солей акридизиния с момента открытия их Брадшером [6] интенсивно разрабатывались многими авторами. Все эти методы (за исключением одного примера) базируются на предложенной Брадшером [7, 8] достройке изохинолинового фрагмента к 2-карбонил-, 2-циано- или 2-бензилпроизводным пиридина. Аннелирование пиридинового цикла к изохинолиновому фрагменту было использовано для получения только одного соединения – соли 3-гидроксипиридо[1,2-*b*]изохинолиния [1, 2]. Каждый из указанных путей имеет свои ограничения обусловленные механизмом реакции циклизации или трудной доступностью 2-замещённых пиридинов. В настоящей работе предложен ещё один способ получения солей пиридо[1,2-*b*]изохинолиния на основе пиридина и его доступных замещённых.

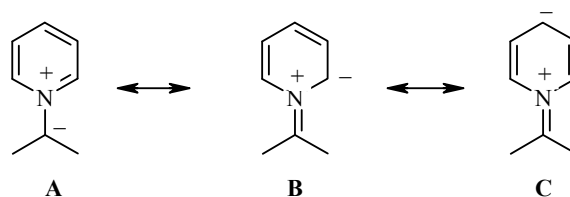
γ -Галогенкарбонильные соединения как 1,4-диэлектрофильные реагенты являются удобными строительными блоками для получения разнообразных гетероциклических систем, в том числе и производных изохинолина. Ранее [9, 10] нами было показано, что конденсированные изохинолины легко образуются при циклизации четвертичных солей 1,3-диазолия на основе 2-(бромметил)бензальдегида (**1a**), производных 2-(бромметил)бензофенона **1b,c** и метил-2-(бромметил)бензоата (**1d**). В данной работе изучено взаимодействие соединений **1a–d** с пиридином (**2d**) и некоторыми его замещёнными **2a–c,e–h** с целью получения новых солей пиридиния **3a–m** – потенциальных прекурсоров в предполагаемом синтезе новых производных пиридо[1,2-*b*]изохинолина.



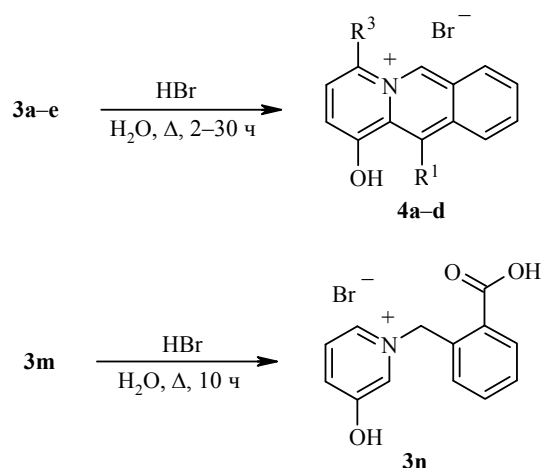
Исходные	Продукт	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1a, 2a	3a	H	H	H	H	OH
1a, 2b	3b	H	H	Me	H	OH
1b, 2a	3c	4-ClC ₆ H ₄	H	H	H	OH
1b, 2b	3d	4-ClC ₆ H ₄	H	Me	H	OH
1b, 2c	3e	4-ClC ₆ H ₄	H	H	H	NH ₂
1a, 2d	3f	H	H	H	H	H
1b, 2d	3g	4-ClC ₆ H ₄	H	H	H	H
1b, 2e	3h	4-ClC ₆ H ₄	H	H	H	Me
1b, 2f	3i	4-ClC ₆ H ₄	H	H	H	Br
1a, 2g	3j	H	H	H	NH ₂	H
1b, 2h	3k	4-ClC ₆ H ₄	H	H	NMe ₂	H
1c, 2c	3l	Ph	NO ₂	H	H	NH ₂
1d, 2a	3m	OMe	H	H	H	OH

Нами обнаружено, что выдерживание γ -галогенкарбонильных соединений **1a–d** в бензоле или ацетоне с пиридинами **2a–h** приводит к образованию с высокими выходами (58–91%) четвертичных солей пиридиния **3a–m**. Продукты **3a–f, h–l** были получены уже при комнатной температуре, а соли **3g, m** – при нагревании (см. экспериментальную часть). Соли **3** легко растворимы в воде и умеренно – в спиртах (метанол, этанол). Физико-химические и спектральные характеристики полученных новых солей **3a–m** приведены в табл. 1 и 2.

Известно [11], что четвертичные соли пиридиния при действии оснований способны образовывать широко используемые в синтетической практике илиды пиридиния, которые обычно изображаются в виде набора резонансных структур **A**, **B**, **C**.



В нашем случае при добавлении оснований (NaOH, Et₃N) к растворам солей **3** наблюдалось углубление их окраски, однако попытки выделить и охарактеризовать продукты превращения указанных солей оказались безуспешными, а длительное нагревание этих солей (в течение 3–10 ч) приводило к сложным смесям неидентифицированных веществ. В то же время при кипячении в 48% HBr растворов солей **3a–e** были получены продукты циклизации последних – бромиды 1-гидропиридо[1,2-*b*]изохинолиния **4a–d**.



4 a $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$; **b** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$; **c** $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{H}$; **d** $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{Me}$

Строение бромидов **4a-d** было установлено на основании их спектральных и аналитических данных (табл. 1, 2). Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H этих солей является присутствие в слабом поле (> 10 м. д.) однопротонного синглета Н-6. Наличие 4-хлорофенильного заместителя в положении 11 соединений **4c,d** приводит к смещению сигналов гидроксильного протона и протона Н-10 в сильное поле на 0.6–1.0 м. д. по сравнению с положением сигналов аналогичных протонов незамещённых солей **4a,b**. Наблюдаемый сдвиг, очевидно, является следствием экранирующего эффекта бензольного цикла, расположенного перпендикулярно плоскости трициклической системы пиридо[1,2-*b*]изохинолина.

Выход продуктов циклизации **4a-d** зависит от строения исходной соли пиридиния **3**. Так, выходы бромидов **4a,b** из формилпроизводных **3a,b** выше, чем бромидов **4c,d** из соответствующих бензоилпроизводных **3c,d**; выходы продуктов **4a,c** из незамещённых в положении 2 пиридинового цикла солей **3a,c** выше, чем продуктов **4b,d** из соответствующих 2-метилзамещённых **3b,d**. Аминозамещённая соль **3e** циклизуется значительно легче её гидроксизамещённого аналога **3c**. Процесс циклизации соли **3e** сопровождается гидролизом, в результате чего из обоих соединений **3e,c** получается один и тот же продукт **4c** с выходами 68 и 10% соответственно. Такие результаты можно было ожидать на основании данных работы [12] о превращениях структурно близких солей 8-аминохинолизиния. Наблюдаемая зависимость выхода циклических продуктов от строения исходных солей пиридиния обусловлена механизмом реакции циклизации – электрофильным ароматическим замещением в пиридиновом цикле с участием активированного в кислой среде карбонильного фрагмента молекулы соли **3**.

Подобный тип превращения ранее был использован для получения солей 8-аминохинолизиния [12]: циклизация *N*-аллилилидов 3-аминопиридиния на основе производных алкил-бут-2-еноата в кислой среде. При этом, механизм реакции (back-donated 1,6-cyclization), по мнению авторов, включает участие на стадии циклизации резонансной формы **B** иллада пиридиния. Очевидно, что реализации такого механизма должны способствовать факторы, стабилизирующие указанную резонансную форму. Изучая закономерности сходной реакции, в которой реализуется илдный механизм, – циклизацию *N*-аллил-

илидов 1,3-диазолия на основе производных дипнона (генерируемых из соответствующих *N*-аллил-1,3-диазолиевых солей) [13], было установлено, что с увеличением акцепторных свойств заместителей в 1,3-диазольном фрагменте скорость реакции и выходы продуктов циклизации (азоло[*a*]пиридинов) возрастают.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений 3–6

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл. *, °С	Выход, %
		C	H	Br	Cl	N		
3a	C ₁₃ H ₁₂ BrNO ₂	<u>53.10</u>	<u>4.15</u>	<u>27.14</u>	–	<u>4.73</u>	170–171	86
		53.08	4.11	27.16		4.76		
3b	C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₂	<u>54.53</u>	<u>4.55</u>	<u>25.96</u>	–	<u>4.56</u>	201–202	74
		54.56	4.58	25.93		4.55		
3c	C ₁₉ H ₁₅ BrClNO ₂	<u>56.42</u>	<u>3.75</u>	<u>19.72</u>	<u>8.80</u>	<u>3.45</u>	226–227	90
		56.39	3.74	19.74	8.76	3.46		
3d	C ₂₀ H ₁₇ BrClNO ₂	<u>57.40</u>	<u>4.11</u>	<u>19.04</u>	<u>8.48</u>	<u>3.39</u>	199–200	69
		57.37	4.09	19.08	8.47	3.35		
3e	C ₁₉ H ₁₆ BrClN ₂ O	<u>56.50</u>	<u>3.97</u>	<u>19.81</u>	<u>8.75</u>	<u>6.92</u>	188–189	91
		56.53	3.99	19.79	8.78	6.94		
3f	C ₁₃ H ₁₂ BrNO	<u>56.13</u>	<u>4.37</u>	<u>28.75</u>	–	<u>5.05</u>	181–182	89
		56.14	4.35	28.73		5.08		
3g	C ₁₉ H ₁₅ BrClNO	<u>58.70</u>	<u>3.91</u>	<u>20.58</u>	<u>9.10</u>	<u>3.59</u>	203–205	87
		58.71	3.89	20.56	9.12	3.60		
3h	C ₂₀ H ₁₇ BrClNO	<u>59.67</u>	<u>4.23</u>	<u>19.83</u>	<u>8.82</u>	<u>3.50</u>	204–205	88
		59.65	4.25	19.84	8.80	3.48		
3i	C ₁₉ H ₁₄ Br ₂ ClNO	<u>48.80</u>	<u>3.05</u>	<u>34.20</u>	<u>7.60</u>	<u>3.02</u>	190–191	71
		48.81	3.02	34.18	7.58	3.00		
3j	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O	<u>53.30</u>	<u>4.50</u>	<u>27.30</u>	–	<u>9.55</u>	176–177	91
		53.26	4.47	27.26		9.56		
3k	C ₂₁ H ₂₀ BrClN ₂ O	<u>58.40</u>	<u>4.65</u>	<u>18.55</u>	<u>8.20</u>	<u>6.45</u>	195–196	87
		58.42	4.67	18.51	8.21	6.49		
3l	C ₁₉ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>55.11</u>	<u>3.91</u>	<u>19.32</u>	–	<u>10.13</u>	168–169	58
		55.09	3.89	19.29		10.14		
3m	C ₁₄ H ₁₄ BrNO ₃	<u>51.84</u>	<u>4.36</u>	<u>24.62</u>	–	<u>4.35</u>	196–198	60
		51.87	4.35	24.65		4.32		
3n	C ₁₃ H ₁₂ BrNO ₃	<u>50.30</u>	<u>3.91</u>	<u>25.79</u>	–	<u>4.51</u>	211–213	55
		50.34	3.90	25.76		4.52		
4a	C ₁₃ H ₁₀ BrNO	<u>56.56</u>	<u>3.67</u>	<u>28.93</u>	–	<u>5.06</u>	> 235 (с разл.)	69
		56.55	3.65	28.94		5.07		
4b	C ₁₄ H ₁₂ BrNO	<u>57.98</u>	<u>4.19</u>	<u>27.53</u>	–	<u>4.85</u>	> 250 (с разл.)	74
		57.95	4.17	27.54		4.83		
4c	C ₁₉ H ₁₃ BrClNO	<u>59.07</u>	<u>3.41</u>	<u>20.65</u>	<u>9.18</u>	<u>3.64</u>	> 300	10 (68)**
		59.02	3.39	20.66	9.17	3.62		
4d	C ₂₀ H ₁₅ BrClNO	<u>59.98</u>	<u>3.80</u>	<u>19.96</u>	<u>8.88</u>	<u>3.48</u>	> 300	38
		59.95	3.77	19.94	8.85	3.50		
5	C ₁₉ H ₁₂ ClNO	<u>74.66</u>	<u>3.97</u>	–	<u>11.63</u>	<u>4.57</u>	> 235 (с разл.)	72
		74.64	3.96		11.60	4.58		
6	C ₂₁ H ₁₅ BrClNO ₂	<u>58.85</u>	<u>3.57</u>	<u>18.66</u>	<u>8.23</u>	<u>3.26</u>	> 260 (с разл.)	64
		58.83	3.53	18.64	8.27	3.27		

* Растворители для перекристаллизации: MeNO₂ (соединения **3a–e, h–n**), 2-PrOH–*n*-гексан, 1:1 (соединения **3f, g**), MeOH (соединения **4a–d**), 2-PrOH (соединения **5, 6**).

** Выход при циклизации соли **3e**.

Спектральные характеристики соединений 3–6

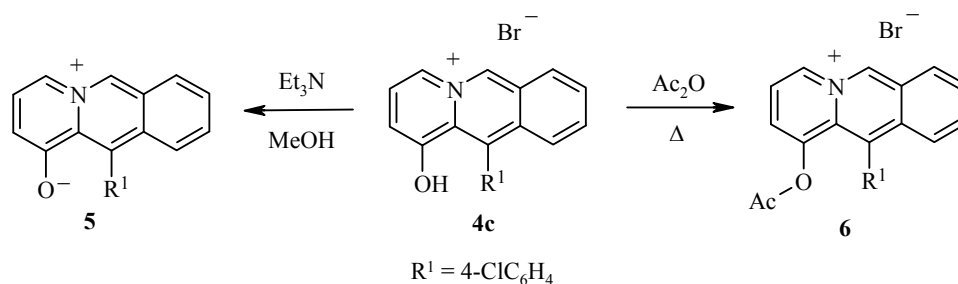
Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
3a	3054, 2909, 1693 (C=O), 1579, 1509, 1310, 1194 (C–O), 1145, 758, 680	11.90 (1H, уш. с, OH); 10.15 (1H, с, CHO); 8.60–8.59 (2H, м, H-2,6); 8.14–8.11 (1H, м, H-3'); 8.04 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^4J = 2.0$, H-4); 7.97 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^3J = 6.0$, H-5); 7.77–7.74 (2H, м, H-4',5'); 7.40 (1H, м, H-6'); 6.19 (2H, с, CH ₂)
3b	3054, 2863, 1695 (C=O), 1579, 1525, 1473, 1442, 1305 (C–O), 1150, 856, 758, 740	11.58 (1H, уш. с, OH); 10.17 (1H, с, CHO); 8.37 (1H, д, $^4J = 2.8$, H-6); 8.18–8.16 (1H, м, H-3'); 8.03 (1H, д, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.8$, H-4); 7.98 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-3); 7.72–7.71 (2H, м, H-4',5'); 6.83–6.82 (1H, м, H-6'); 6.17 (2H, с, CH ₂); 2.60 (3H, с, CH ₃)
3c	3012, 2904, 2848, 1646 (C=O), 1589, 1514, 1315, 1269 (C–O), 1155, 1088, 923, 742	11.91 (1H, уш. с, OH); 8.61–8.59 (2H, м, H-2,6); 7.98 (1H, д, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 1.5$, H-4); 7.95 (1H, д, д, $^3J = 8.8$, $^3J = 5.0$, H-5); 7.74 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2'',6''); 7.70 (1H, т. д., $^3J = 8.0$, $^4J = 1.6$, H-5'); 7.63–7.57 (3H, м, H-4',3'',5''); 7.54 (1H, д, д, $^4J = 1.6$, $^3J = 8.0$, H-3'); 7.51 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6'); 5.94 (2H, с, CH ₂)
3d	3432, 3018, 2900, 1659 (C=O), 1584, 1530, 1315, 1269 (C–O), 930, 742	11.60 (1H, уш. с, OH); 8.35 (1H, д, $^4J = 2.7$, H-6); 7.93 (1H, д, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 2.7$, H-4); 7.89 (1H, д, $^3J = 8.5$, H-3); 7.75 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2'',6''); 7.66 (1H, м, H-5'); 7.63–7.57 (4H, м, H-3',4',3'',5''); 7.11 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6'); 5.92 (2H, с, CH ₂); 2.59 (3H, с, CH ₃)
3e	3421 (NH ₂), 3251 (NH ₂), 3132, 1659 (C=O), 1584, 1509, 1269, 1088, 941, 745	8.13 (1H, д, $^3J = 6.0$, H-6); 8.04–8.03 (1H, м, H-2); 7.74–7.70 (3H, м, H-4,2'',6''); 7.65 (1H, д, д, $^3J = 8.5$, $^3J = 6.0$, H-5); 7.63–7.59 (3H, м, H-5',3'',5''); 7.58–7.50 (3H, м, H-3',4',6'); 6.67 (2H, уш. с, NH ₂); 5.80 (2H, с, CH ₂)
3f	3049, 1693 (C=O), 1625, 1579, 1476, 1300, 1194, 1158, 786, 770, 755, 685	10.13 (1H, с, CHO); 9.09 (2H, д, $^3J = 6.0$, H-2,6); 8.66 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4); 8.19 (2H, д, д, $^3J = 6.0$, $^3J = 8.0$, H-3,5); 8.14–8.13 (1H, м, H-3'); 7.78–7.77 (2H, м, H-4',5'); 7.42–7.41 (1H, м, H-6'); 6.25 (2H, с, CH ₂)
3g	3042, 2969, 1647 (C=O), 1589, 1488, 1309, 1267, 1085, 929, 783, 738, 688, 657	9.07 (2H, д, $^3J = 6.0$, H-2,6); 8.63 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4); 8.17 (2H, д, д, $^3J = 6.0$, $^3J = 8.0$, H-3,5); 7.75–7.73 (3H, м, H-5',2'',6''); 7.66–7.58 (4H, м, H-3',4',3'',5''); 7.52 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6'); 6.09 (2H, с, CH ₂)
3h	3002, 1656 (C=O), 1584, 1266, 1086, 933, 747, 662	9.04 (1H, с, H-2); 8.93 (1H, д, $^3J = 6.0$, H-6); 8.47 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 8.06 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^3J = 6.0$, H-5); 7.75 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2'',6''); 7.72 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-5'); 7.63–7.58 (3H, м, H-4',3'',5''); 7.55–7.52 (2H, м, H-3',6'); 5.98 (2H, с, CH ₂); 2.51 (3H, с, CH ₃)
3i	3028, 1654 (C=O), 1584, 1266, 1085, 928, 750, 739, 659	9.59 (1H, с, H-2); 9.14 (1H, д, $^3J = 6.0$, H-6); 8.92 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 8.15 (1H, д, д, $^3J = 8.0$, $^3J = 6.0$, H-5); 7.77 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2'',6''); 7.70 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-5'); 7.64–7.54 (5H, м, H-3',4',6',3'',5''); 6.03 (2H, с, CH ₂)
3j	3354 (NH ₂), 3158 (NH ₂), 1700 (C=O), 1654, 1543, 1207, 1171, 835	10.16 (1H, с, CHO), 8.25 (2H, уш. с, NH ₂), 8.19 (2H, д, $^3J = 6.8$, H-2,6), 8.07 (1H, д, $^3J = 7.2$, H-3'), 7.70–7.68 (2H, м, H-4',5'), 7.25 (1H, д, $^3J = 7.2$, H-6'), 6.90 (2H, д, $^3J = 6.8$, H-3,5), 5.79 (2H, с, CH ₂)
3k	3452, 3380, 3007, 1649 (C=O), 1571, 1266, 1171, 931, 840, 744	8.27 (2H, д, $^3J = 7.5$, H-2,6); 7.71 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-2'',6''); 7.65 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-5'); 7.60 (2H, д, $^3J = 8.5$, H-3'',5''); 7.52 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4'); 7.49 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-3'); 7.37 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6'); 7.00 (2H, д, $^3J = 7.5$, H-3,5); 5.56 (2H, с, CH ₂); 3.19 (6H, с, N(CH ₃) ₂)

3l	3287 (NH ₂), 3132 (NH ₂), 1669 (C=O), 1581, 1525, 1501 (NO ₂), 1354 (NO ₂), 1300, 1261, 723, 649	8.49 (1H, д, д, ³ J = 8.5, ⁴ J = 2.5, H-5'); 8.26 (1H, д, ⁴ J = 2.5, H-3'); 8.18 (1H, д, ³ J = 6.0, H-6); 8.13–8.12 (1H, м, H-2); 7.78 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2'',6''); 7.77–7.73 (2H, м, H-4,4''); 7.67 (1H, д, д, ³ J = 8.5, ³ J = 6.0, H-5); 7.62–7.55 (3H, м, H-6',3'',5''); 6.71–6.70 (2H, уш. с, NH ₂); 5.96 (2H, с, CH ₂)
3m	3140 (OH), 2894, 1718 (C=O), 1579, 1506, 1486, 1437, 1308 (C–O), 1277 (C–O), 1142 (C–O), 1088, 807, 736, 685	11.79 (1H, уш. с, OH); 8.59–8.57 (2H, м, H-2,6); 8.07 (1H, д, д, ³ J = 8.0, ⁴ J = 1.6, H-3'); 8.02 (1H, д, ³ J = 8.0, H-4); 7.95 (1H, д, д, ³ J = 8.5, ³ J = 6.0, H-5); 7.70 (1H, т, д, ³ J = 8.0, ⁴ J = 1.2, H-5'); 7.59 (1H, т, д, ³ J = 8.0, ⁴ J = 1.2, H-4'); 7.47 (1H, д, ³ J = 8.0, H-6'); 6.14 (2H, с, CH ₂); 3.88 (3H, с, OCH ₃)
3n	3442 (OH), 3039, 2946, 1718 (C=O), 1579, 1509, 1484, 1207 (C–O), 1155 (C–O), 1067, 770, 737, 680, 647	11.75 (1H, уш. с, OH); 8.60–8.58 (2H, м, H-2,6); 8.06 (1H, д, ³ J = 8.0, H-3'); 8.02 (1H, уш. д, ³ J = 8.0, H-4); 7.94 (1H, д, д, ³ J = 8.0, ³ J = 6.0, H-5); 7.64 (1H, т, ³ J = 8.0, H-5'); 7.55 (1H, т, ³ J = 8.0, H-4'); 7.47 (1H, д, ³ J = 8.0, H-6'); 6.17 (2H, с, CH ₂)
4a	3437 (OH), 3292, 1638, 1563, 1396, 1318 (C–O), 910, 760, 724	12.40 (1H, уш. с, OH); 10.64 (1H, с, H-6); 9.29 (1H, с, H-11); 8.95 (1H, д, ³ J = 7.5, H-4); 8.46 (1H, д, ³ J = 8.0, H-10); 8.42 (1H, д, ³ J = 8.0, H-7); 8.05 (1H, т, ³ J = 8.0, H-9); 7.96 (1H, т, ³ J = 8.0, H-8); 7.80 (1H, т, ³ J = 7.5, H-3); 7.36 (1H, д, ³ J = 7.5, H-2)
4b	–	12.28 (1H, уш. с, OH); 10.28 (1H, с, H-6); 9.41 (1H, с, H-11); 8.67 (1H, д, ³ J = 8.0, H-7); 8.50 (1H, д, ³ J = 8.0, H-10); 8.09 (1H, т, ³ J = 8.0, H-9); 8.00 (1H, т, ³ J = 8.0, H-8); 7.78 (1H, д, ³ J = 8.0, H-3); 7.32 (1H, д, ³ J = 8.0, H-2); 3.00 (3H, с, CH ₃)
4c	3431 (OH), 3023, 2961, 1535, 1385, 1297 (C–O), 1155, 1088, 783, 729	11.76 (1H, уш. с, OH); 10.72 (1H, с, H-6); 9.00 (1H, д, ³ J = 6.5, H-4); 8.47 (1H, д, ³ J = 7.5, H-7); 7.97–7.95 (2H, м, H-8,9); 7.81 (1H, т, ³ J = 8.0, H-3); 7.60 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6'); 7.49 (1H, д, ³ J = 8.0, H-10); 7.42 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3',5'); 7.19 (1H, д, ³ J = 8.0, H-2)
4d	3421 (OH), 2863, 1561, 1383, 1349, 1145 (C–O), 1083, 801, 791, 750	11.60 (1H, уш. с, OH); 10.39 (1H, с, H-6); 8.80 (1H, д, ³ J = 8.0, H-7); 7.99–7.97 (2H, м, H-8,9); 7.82 (1H, д, ³ J = 8.0, H-3); 7.60 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6'); 7.51 (1H, д, ³ J = 8.0, H-10); 7.39 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3',5'); 7.18 (1H, д, ³ J = 8.0, H-2); 3.07 (3H, с, CH ₃)
5	3059, 3018, 1597 (C–O), 1491, 1377, 1346, 1328, 1088, 817, 757, 721	10.32 (1H, с, H-6); 8.57 (1H, д, ³ J = 6.5, H-4); 8.26 (1H, д, ³ J = 8.0, H-7); 7.80 (1H, т, ³ J = 8.0, H-9); 7.73 (1H, т, ³ J = 8.0, H-8); 7.65–7.50 (3H, м, H-3,2',6'); 7.40 (1H, д, ³ J = 8.0, H-10); 7.30 (2H, д, ³ J = 8.5, H-3',5'); 6.33 (1H, д, ³ J = 8.0, H-2)
6	3008, 2992, 2966, 1770 (C=O), 1382, 1362, 1315, 1184 (C–O), 1163, 788	10.97 (1H, с, H-6); 9.45 (1H, д, ³ J = 6.5, H-4); 8.26 (1H, м, H-7); 8.08–8.05 (3H, м, H-3,8,9); 7.88 (1H, д, ³ J = 8.0, H-10); 7.74 (2H, д, ³ J = 8.5, H-2',6'); 7.47–7.45 (3H, м, H-2,3',5'); 1.60 (3H, с, CH ₃)

С целью проверки вероятности реализации илидного механизма циклизации солей **3a–e** нами было изучено поведение солей **3f–k** с разными по природе и положению заместителями в пиридиновом цикле и в различных условиях. В основной среде – стандартных условиях образования илидов [11], как было указано выше, получены смеси неидентифицированных продуктов, однако и в кислой среде независимо от условий (кислотности среды и температурного режима реакции) также не было зафиксировано образования целевых солей акридиния. Неудачной оказалась и попытка циклизации соли **3l**, а в случае бромида 3-гидрокси-1-[2-(метоксикарбонил)-бензил]пиридиния (**3m**) был получен только продукт его гидролиза – кислота **3n**.

Таким образом, факторами, определяющими успешное образование солей акридиния типа **4**, являются присутствие сильных донорных заместителей в *meta*-положении пиридинового цикла исходной соли пиридиния **3** и проведение реакции в кислой среде. Циклизации также способствуют присутствие других донорных заместителей в пиридиновом цикле и увеличение карбонильной активности заместителя в *N*-бензильном фрагменте молекулы. Эти факты, по нашему мнению, однозначно указывают на реализацию механизма ароматического электрофильного замещения при циклизации солей **3a–e**.

Химические свойства солей 1-гидроксиакридиния ранее практически не изучались. В литературе упоминается лишь реакция циклоприсоединения перхлората 1-гидроксипиrido[1,2-*b*]изохинолиния, который был получен гидролизом соответствующего 1-метоксипроизводного [1, 2]. Известно [8], что структурно близкие 1(3)-гидроксипроизводные хинолидиния проявляют кислотные свойства и при взаимодействии с основаниями легко образуют депротонированные формы, существующие в виде бетаинов. Взаимодействие бромида 11-арил-1-гидроксиакридиния **4c** с Et₃N при комнатной температуре также приводит к образованию бетаина **5**, что подтверждается его спектральными данными: отсутствием в спектре ЯМР ¹H сигнала группы OH и сдвигом всех сигналов протонов трициклического фрагмента в сильное поле. Обращает на себя внимание также положение сигнала протона H-2 в наиболее сильном поле (при 6.33 м. д.), что обусловлено влиянием анионного центра молекулы. В ИК спектре соединения **5** отсутствует полоса колебаний группы OH, тогда как в характеристичной для олатов области [14] наблюдаются колебания связи C–O (1597 см⁻¹).



Соли 1-гидроксиакридиния **4** проявляют свойства типичных фенолов: в нейтральных водных растворах с FeCl₃ они дают красно-фиолетовое окрашивание, возможно также их ацилирование по кислородному атому. Так, при нагревании соли **4c** в уксусном ангидриде получен бромид 1-ацетокси-пиrido[1,2-*b*]изохинолиния **6**, на что указывают значение химического сдвига

H-4 (9.45 м. д.) и присутствие сигнала ацетильной группы (при 1.60 м. д.) в его спектре ЯМР ^1H , а также полосы валентных колебаний $\nu_{\text{C=O}}$ при 1770 см^{-1} в ИК спектре.

Таким образом, нами найден новый способ достройки изихинолинового цикла к пиридиновому на основе реакции ароматического электрофильного замещения, позволяющий получать соли 1-гидроксиакридизиния.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin Elmer Spectrum BX в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Mercury 400 (Varian) (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMS. Температуры плавления определены на нагревательном приборе Тиле. Контроль чистоты полученных соединений осуществлялся методом ВЭЖХ на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSDSL (градиентное элюирование: фаза А – $\text{H}_2\text{O} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$, фаза В – $\text{MeCN} + 0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$; метод ионизации – APCI, 400 В). Элементный анализ выполнен на универсальном CHNS-анализаторе vario MICRO cube, для определения галогенов использован метод Шенигера. 2-(Бромметил)бензальдегид (**1a**) получен согласно методике [15], [2-(бромметил)фенил](4-хлорофенил)метанон (**1b**) – по методике [16], [2-(бромметил)-5-нитрофенил](фенил)метанон (**1c**) получен в виде смеси с содержанием соединения **1c** 70% согласно методике [17], метил-2-(бромметил)бензоат (**1d**) – по методике [18]. Пиридины **2a–h** – реактивы фирмы Sigma-Aldrich.

Бромиды 1-бензилпиридиния 3a–e, h–l (общая методика). К раствору 5.0 ммоль бензилбромида **1a–e, h–l** в 10 мл безводного ацетона добавляют 5.5 ммоль пиридина **2a–e, h–l** и выдерживают полученную смесь в течение 3 сут при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Все соединения **3** здесь и далее промывают ацетоном.

Бромид 1-(2-формилбензил)пиридиния (3f). К раствору 1.00 г (5.0 ммоль) альдегида **1a** в 10 мл безводного бензола добавляют 0.44 г (5.5 ммоль) пиридина **2d** и выдерживают смесь в течение 1 сут при комнатной температуре. Осадок продукта **3f** отфильтровывают.

Бромид 1-[2-(4-хлорбензоил)бензил]пиридиния (3g). Смесь 0.5 г (1.6 ммоль) кетона **1b** и 0.15 мл (1.8 ммоль) пиридина (**2d**) в 10 мл безводного ацетона выдерживают в течение 2 ч при $40\text{--}50\text{ }^\circ\text{C}$, затем кипятят ещё в течение 1 ч. После охлаждения осадок продукта **3g** отфильтровывают.

Бромид 3-гидрокси-1-[2-(метоксикарбонил)бензил]пиридиния (3m). Продукт **3m** получают по методике синтеза соединения **3f** из эфира **1d** и пиридина **2a**, выдерживая реакционную смесь при $60\text{--}70\text{ }^\circ\text{C}$.

Бромид 3-гидрокси-1-(2-карбоксібензил)пиридиния (3n). Получают по методике синтеза продуктов **4a–d** из соли **3m**, выдерживая реакционную смесь в течение 10 ч.

Бромиды 1-гидроксипиридо[1,2-*b*]изохинолиния 4a–d (общая методика). Раствор 2.5 ммоль соли **3a–e** в 20 мл водного раствора HBr (концентрация 48%) кипятят в течение 2–3 ч (соли **3b, e**), 6 ч (соль **3a**), 30 ч (соли **3c, d**). После охлаждения выпавший осадок соответствующего продукта **4** отфильтровывают, промывают ацетоном.

11-(4-Хлорфенил)пиридо[1,2-*b*]изохинолиний-1-олат (5). Раствор 0.39 г (1 ммоль) соли **4c** в смеси 0.5 мл (3.6 ммоль) Et_3N и 20 мл MeOH перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель упаривают в вакууме, к остатку добавляют 15 мл 2-пропанола и нагревают смесь до кипения. После охлаждения образовавшийся осадок продукта **5** отфильтровывают, промывают 2-пропанолом.

Бромид 1-(ацетокси)-11-(4-хлорфенил)пиридо[1,2-*b*]изохинолиния (6). Смесь 0.3 г (0.8 ммоль) соли **4c** и 10 мл уксусного ангидрида кипятят в течение 20 мин. После охлаждения добавляют 50 мл диэтилового эфира. Образовавшийся осадок продукта **6** отфильтровывают, промывают 2-пропанолом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. G. Earley, V. Kumar, J. P. Mallamo, C. Subramanyam, J. A. Dority, Jr., M. S. Miller, D. L. DeHaven-Hudkins, L. D. Aimone, M. D. Kelly, B. Ault, *J. Med. Chem.*, **38**, 3586 (1995).
2. D. L. DeHaven-Hudkins, J. A. Dority, W. G. Earley, V. Kumar, J. P. Mallamo, M. S. Miller, C. Subramanyam. US Pat. Appl. 5554620.
3. D. L. DeHaven-Hudkins, W. G. Earley, V. Kumar, J. P. Mallamo, M. S. Miller. US Pat. Appl. 5380729.
4. H. Ihmels, B. Engels, K. Faulhaber, C. Lennartz, *Chem.–Eur. J.*, **6**, 2854 (2000).
5. H. Ihmels, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8641 (1998).
6. C. K. Bradsher, L. E. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4812 (1955).
7. C. K. Bradsher, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1985, vol. 2, p. 525.
8. G. Jones, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **31**, 2 (1982).
9. Л. М. Потиха, В. В. Сыпченко, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 1360 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1096 (2010).]
10. В. А. Ковтуненко, Л. М. Потиха, В. В. Сыпченко, А. И. Дмуховский, А. В. Шелепюк, *ХГС*, 1212 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 996 (2011)].
11. A. W. Johnson, *Ylide Chemistry*, Academic Press, New York, 1966.
12. Y. Matsuda, K. Katou, T. Nishiyori, T. Uemura, M. Urakami, *Heterocycles*, **45**, 2197 (1997).
13. Л. М. Потиха, А. Р. Турелик, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, *ХГС*, 95 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 82 (2010).]
14. A. Gebert, M. Barth, A. Linden, U. Widmer, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, **95**, 737 (2012).
15. X. X. Zhang, S. J. Lippard, *J. Org. Chem.*, **65**, 5298 (2000).
16. D. H. Kim, A. A. Santilli, T. S. Sulkowski, S. J. Childress, *J. Org. Chem.*, **32**, 3720 (1967).
17. S. Gobbi, A. Cavalli, M. Negri, K. E. Schewe, F. Belluti, L. Piazzzi, R. W. Hartmann, M. Recanatini, A. Bisi, *J. Med. Chem.*, **50**, 3420 (2007).
18. T. S. Osdene, G. M. Timmis, *J. Chem. Soc.*, 2214 (1955).

¹ Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01033, Украина
e-mail: potikha_l@mail.ru

Поступило 12.09.2012