

Л. М. Потиха,* В. В. Сыпченко, В. А. Ковтуненко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

36.* ЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ N-АЛКИЛ-3-(2-БЕНЗОИЛБЕНЗИЛ)АЗОЛИЯ – НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛО[*b*]ИЗОХИНОЛИНОВ

Предлагается новый способ получения производных азоло[*b*]изохинолинов, состоящий в алкилировании N-алкил-1,3-диазолов или 1,3-тиазола производными [2-(бромметил)фенил](фенил)метанона и последующей циклизации четвертичных солей азолия под действием оснований. Полученные таким образом 10(11)-гидроксипроизводные бромидов 5,10-дигидро-1H-имидазо[1,2-*b*]изохинолиния, 6,11-дигидро-5H-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолиния, 5,10-дигидро-1H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохинолиния и 5,10-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*]изохинолиния легко теряют молекулу воды при нагревании с HBr или в As₂O, образуя соответствующие квазиаромати-ческие соли азоло[*b*]изохинолиния.

Ключевые слова: бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин, бензофенон, имидазо[1,2-*b*]изохинолин, [1,3]тиазоло[3,2-*b*]изохинолин, [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохинолин.

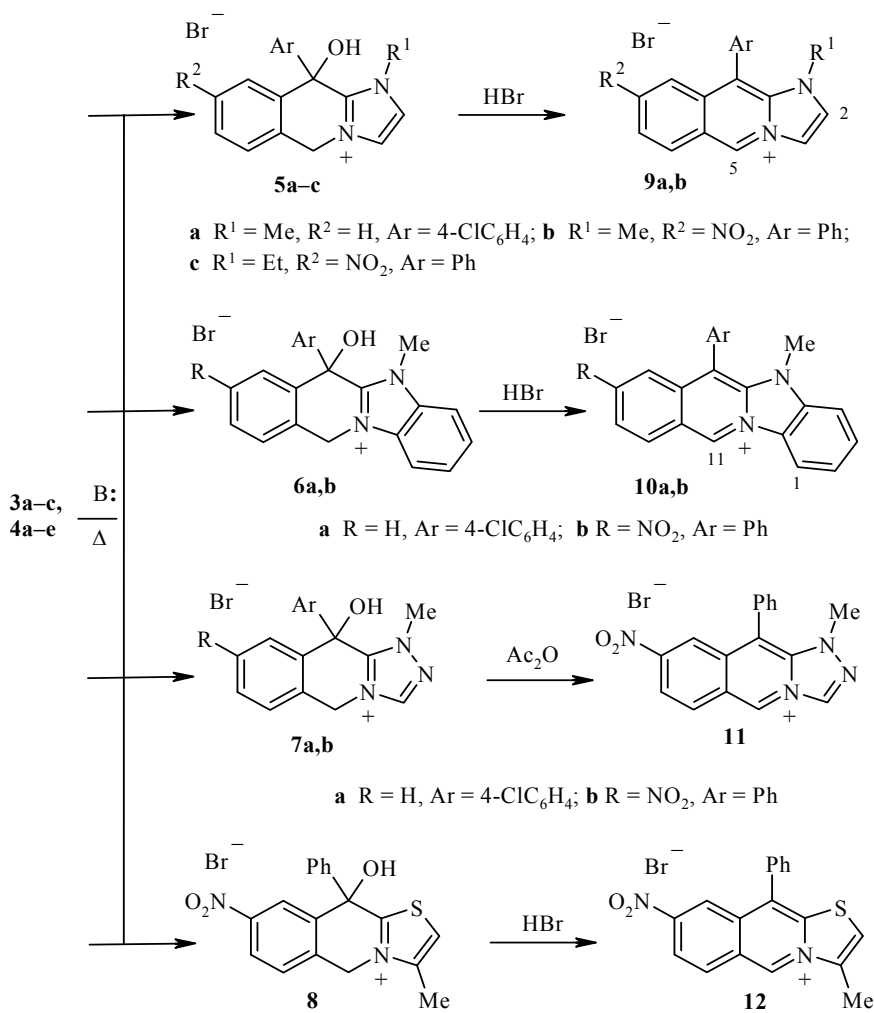
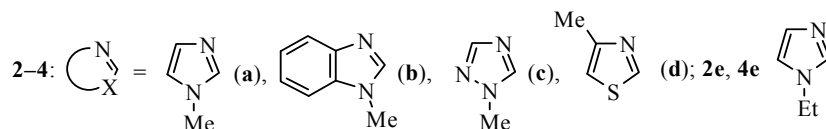
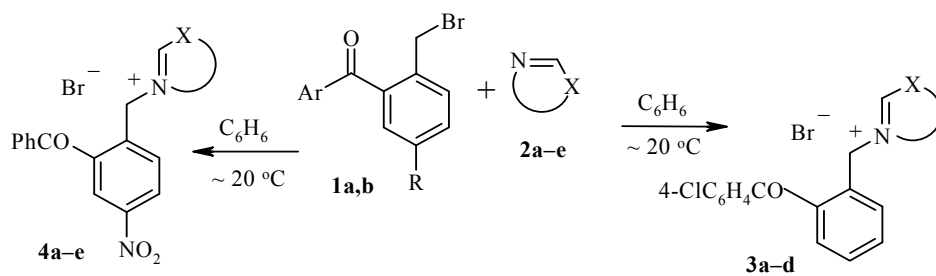
Взаимодействие аминов с эквивалентами 1,5-диэлектрофильных синтонов – одно из направлений в дизайне структур изохинолинового типа. Такой тип гетероциклизации был продемонстрирован нами ранее на основе *o*-бромметилфенилацетонитрила [2] и *o*-цианометилбензойной кислоты [3].

В настоящей работе мы предлагаем для получения конденсированных изохинолинов новый эквивалент 1,4-диэлектрофильных синтонов – производные [2-(бромметил)фенил](фенил)метанона (*o*-бромметилбензофенона) **1a,b**. Их структура винилогов [4] α-бромацетофенона [5] позволяет предположить возможность совместного участия карбонильной и бромметильной функций в циклизациях. Эти эквиваленты известны давно, но в силу труднодоступности их синтетический потенциал использован недостаточно.

Нами найдено, что взаимодействие *o*-бромметилбензофенонов **1a,b** с 1-алкил-1H-имидазолами **2a,e**, 1-метил-1H-бензимидазолом (**2b**), 1-метил-1H-1,2,4-триазолом (**2c**) и 4-метил-1,3-тиазолом (**2d**) в бензоле при комнатной температуре ведёт к бромидам N-(2-бензоилбензил)азолия **3a–d**, **4a–e** с высокими выходами (61–89%).

Скорость образования четвертичных солей **3**, **4** и их выход определяются преимущественно основностью азола: с её уменьшением время реакции возрастает (от 1–2 дней для имидазолов до 30 для тиазола), а выход – уменьшается (от 85–89% для имидазолов до 61% для тиазола).

* Сообщение 35 см. [1].



Спектральные данные соединений 3, 4

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)				Другие сигналы
		H-2 , (1H, c)	Ароматические протоны	CH_2 , (2H, c)		
3a	3064, 1650 (C=O), 1586, 1569, 1267, 1163, 1082, 929, 738, 632	9.18	7.74–7.65 (7H, м, H Ar); 7.57–7.52 (3H, м, H Ar)	5.53	3.83 (3H, c, NCH ₃)	
3b	3042, 2975, 1656 (C=O), 1583, 1566, 1272, 1091, 923, 761, 752	9.68	7.98 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 7.82 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 7.69–7.57 (9H, м, H Ar); 7.50 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-3)	5.88	4.05 (3H, c, NCH ₃)	
4a	3137, 3048, 1653 (C=O), 1527 (NO ₂), 1345 (NO ₂), 1320, 1155, 719	9.18	8.48 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 8.28 (1H, c, H-6); 7.82–7.72 (6H, м, H Ar); 7.61 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3", 5")	5.66	3.82 (3H, c, NCH ₃)	
4b	3081, 2992, 1656 (C=O), 1532 (NO ₂), 1449, 1351 (NO ₂), 1273, 747, 730	9.71	8.44 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 8.33 (1H, c, H-6); 7.97 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 7.79 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-7); 7.73–7.62 (6H, м, H Ar); 7.54 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3", 5")	6.02	4.03 (3H, c, NCH ₃)	
4c	3008, 2969, 1664 (C=O), 1524 (NO ₂), 1354 (NO ₂), 1320, 1267, 1147, 722, 691	10.15*	9.25 (1H, c, H-3); 8.52 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 8.31 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 7.91–7.82 (4H, м, H Ar); 7.63 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3", 5")	5.74	4.07 (3H, c, NCH ₃)	
4d	3052, 2980, 1659 (C=O), 1575, 1522 (NO ₂), 1449, 1348 (NO ₂), 1309, 1273, 957, 797, 744, 694, 646	10.13	8.48 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-4); 8.33 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-6); 8.09 (1H, c, H-5); 7.83 (2H, д, $^3J = 8.0$, H-2", 6"); 7.79 (1H, т, $^3J = 8.0$, H-4"); 7.62 (2H, т, $^3J = 8.0$, H-3", 5"); 7.47 (1H, д, $^3J = 8.0$, H-3)	6.02	2.36 (3H, c, 4-CH ₃)	

* 1H, c, H-5.

Результат реакции зависит и от строения используемого бензофенона **1**. В случае соединения **1a** не удалось получить в чистом виде соответствующие бромиды **3c** и **3d**, а выделены смеси четвертичных солей с гидробромидом исходного азола. Попытки увеличить выход четвертичных солей **3** и **4** путём нагревания или увеличения времени выдерживания смеси реагентов при комнатной температуре привели к появлению в реакционной смеси продуктов циклизации, инициируемой основанием – исходным азолом. Подобный результат (смесь четвертичной соли **4e** и продукта дальнейшей циклизации) получен и в реакции бензофенона **1b** с 2-этил-1H-имидазолом **2e**. Строение солей **3**, **4** определено методами ИК и ЯМР ^1H спектроскопии (табл. 1).

При нагревании в присутствии оснований (морфолин, триэтиламин) четвертичные соли азолия с высокими выходами (62–93%) циклизуются в бромиды 1-алкил-10-арил-10-гидрокси-5,10-дигидро-1H-имидазо[1,2-*b*]-изохинолин-4-ия **5a–c**, 6-арил-6-гидрокси-5-метил-6,11-дигидро-5H-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-12-ия **6a,b**, 10-арил-10-гидрокси-1-метил-5,10-дигидро-1H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохинолин-4-ия **7a,b** и 10-гидрокси-3-метил-8-нитро-10-фенил-5,10-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*]изохинолин-4-ия (**8**). Проведение реакции в ацетоне в присутствии морфолина ведёт к продуктам реакции **5–8** высокой степени чистоты и практически не нуждающимся в дальнейшей очистке. При использовании триэтиламина как основания (в ацетоне), или этанола как растворителя (морфолин или триэтиламин в качестве основания) наблюдается, согласно данным спектров ЯМР ^1H , образование до 30% продуктов дегидратации.

На структуру гидроксипроизводных 1,4-дигидроизохинолина указывает присутствие сигналов группы OH в ИК спектрах соединений **5–8** (табл. 2): уширенная полоса ν_{OH} 3171–3064 cm^{-1} и полоса средней интенсивности $\nu_{\text{C-O}}$ 1043–1049 cm^{-1} – в области, характерной для валентных колебаний связи C–O третичных спиртов. В спектрах ЯМР ^1H синглет группы OH (обменивающийся с D_2O) наблюдается в области 7.9–8.3 м. д., а сигнал метиленовой группы – при 5.6–6.4 м. д. в виде двух дублетов АВ-спиновой системы с $^2J = 16.5\text{--}19.0$ Гц.

Для доказательства строения солей **5–8** и точного отнесения сигналов в их спектрах ЯМР были измерены спектры ЯМР ^{13}C , COSY и NOESY соединения **5b**, а также применены методы гетероядерной (HMBC и HMQC) двумерной корреляционной спектроскопии. Представленные на рис. *a* результаты обработки двумерного спектра NOESY позволили надёжно отнести сигналы в протонном спектре соединения **5b**. Положение сигнала протона гидроксильной группы (8.11 м. д.) следует из наличия для него отрицательной корреляции в спектре NOESY с сигналом воды, присутствующей в растворителе. Эта корреляция свидетельствует о наличии протонного обмена. Строение углеродного скелета подтверждено на основании гетероядерных корреляций (рис. *b*).

Известно [6], что 1(4)-гидроксипроизводные 1,4-дигидроизохинолина легко ароматизируются в присутствии сильных кислот. И в нашем случае, при нагревании гидроксипроизводных бромидов азоло[*b*]изохинолина **5a,b**, **6a,b**, **8** в присутствии бромоводородной кислоты, происходит дегидратация

Данные спектров ЯМР ¹H и ИК спектров бромидов азоло[б]изохинолина 5–12

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСO-d ₆), δ , м. д. (J, Гц)		
		Ароматические сигналы	H-5 (H-11*)	Другие сигналы
5a	3137 (OH), 1494, 1197, 1096, 1043 (C–O), 820, 769	8.03 (1H, c, H-3); 7.90 (1H, c, H-2); 7.50–7.41 (8H, м, H Ar)	5.82 (1H, д, ² J = 18.0, H _A -5); 5.72 (1H, д, ² J = 18.0, H _B -5)	7.86 (1H, c, OH); 3.61 (3H, c, NCH ₃)
5b	3171 (OH), 3070, 1536 (NO ₂), 1356 (NO ₂), 1189, 1043 (C–O), 741, 702	8.27 (1H, д, ³ J = 8.5, H-7); 8.16 (1H, c, H-9); 8.09 (1H, c, H-3); 7.94 (1H, c, H-2); 7.83 (1H, д, ³ J = 8.5, H-6); 7.47 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6'); 7.45 (2H, т, ³ J = 8.0, H-3',5'); 7.37 (1H, т, ³ J = 8.0, H-4')	6.02 (1H, д, ² J = 18.0, H _A -5); 5.92 (1H, д, ² J = 18.0, H _B -5)	8.11 (1H, c, OH); 3.61 (3H, c, NCH ₃)
5c	3143 (OH), 3098, 1530 (NO ₂), 1351 (NO ₂), 1183, 1046 (C–O), 764, 741, 702	8.26 (1H, д, ³ J = 8.5, H-7); 8.16 (1H, c, H-9); 8.14 (1H, c, H-3); 8.07 (1H, c, H-2); 7.84 (1H, д, ³ J = 8.5, H-6); 7.49 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6'); 7.45 (2H, т, ³ J = 8.0, H-3',5'); 7.38 (1H, т, ³ J = 8.0, H-4')	6.04 (1H, д, ² J = 17.5, H _A -5); 5.94 (1H, д, ² J = 17.5, H _B -5)	8.22 (1H, c, OH); 4.14 (2H, м, CH ₂); 0.97 (3H, т, ³ J = 7.5, CH ₃)
6a	3064 (OH), 1541, 1485, 1066 (C–O), 1010, 831, 758	8.22 (1H, д, ³ J = 8.0, H-1); 8.07 (1H, д, ³ J = 8.0, H-4); 7.85–7.79 (2H, м, H-2,3); 7.60–7.56 (3H, м, H Ar); 7.51–7.47 (5H, м, H Ar)	6.10 (1H, д, ² J = 16.5, H _A -11); 6.04 (1H, д, ² J = 16.5, H _B -11)	8.12 (1H, c, OH); 3.88 (3H, c, NCH ₃)
6b	3109 (OH), 1546, 1533 (NO ₂), 1351 (NO ₂), 1049 (C–O), 755, 705	8.33 (1H, д, ³ J = 8.5, H-9); 8.23 (1H, c, H-7); 8.20 (1H, д, ³ J = 8.0, H-1); 8.09 (1H, д, ³ J = 8.0, H-4); 7.90–7.80 (3H, м, H-2,3,10); 7.61 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6'); 7.46 (2H, т, ³ J = 8.0, H-3',5'); 7.40 (1H, т, ³ J = 8.0, H-4')	6.32 (1H, д, ² J = 17.0, H _A -11); 6.23 (1H, д, ² J = 17.0, H _B -11)	8.38 (1H, c, OH); 3.89 (3H, c, NCH ₃)
7a	3092 (OH), 1494, 1178, 1097, 1057 (C–O), 822, 772	9.53 (1H, c, H-3); 7.56 (1H, д, ³ J = 7.5, H-9); 7.50–7.44 (7H, м, H Ar)	5.87 (1H, д, ² J = 17.0, H _A -5); 5.79 (1H, д, ² J = 17.0, H _B -5)	8.11 (1H, c, OH); 3.89 (3H, c, NCH ₃)

7b	3126 (OH), 3076, 1533 (NO ₂), 1354 (NO ₂), 1175, 1049 (C–O), 817, 741, 702, 649	9.58 (1H, c, H-3); 8.35 (1H, c, H-9); 8.32 (1H, д, ³ J = 8.5, H-7); 7.91 (1H, д, ³ J = 8.5, H-6); 7.52 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6'); 7.42 (2H, т, ³ J = 8.0, H-3',5'); 7.38 (1H, т, ³ J = 8.0, H-4)	6.07 (1H, д, ² J = 19.5, H _A -5); 5.97 (1H, д, ² J = 19.5, H _B -5)	8.20 (1H, c, OH); 3.90 (3H, c, NCH ₃)
8	3148 (OH), 3109, 1533 (NO ₂), 1351 (NO ₂), 1043 (C–O), 758, 738, 699	8.70 (1H, c, H-2); 8.40 (2H, м, H-7,9); 7.93 (1H, д, ³ J = 8.5, H-6); 7.40 (3H, м, H-3'-H-5'); 7.34 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6')	6.09 (1H, д, ² J = 19.0, H _A -5); 5.67 (1H, д, ² J = 19.0, H _B -5)	8.17 (1H, c, OH); 2.69 (3H, c, 3-CH ₃)
9a	3030, 2986, 1634 (C=N), 1510, 1399, 1088, 831, 750	8.68 (1H, д, ³ J = 2.0, H-3); 8.42 (1H, д, ³ J = 2.0, H-2); 8.31 (1H, д, ³ J = 8.0, H-6); 7.77 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6'); 7.74–7.69 (2H, м, H-7,8); 7.66 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3',5'); 7.43 (1H, д, ³ J = 8.0, H-9)	10.06 (1H, c, H-5)	3.43 (3H, c, NCH ₃)
9b	3025, 2992, 1620 (C=N), 1533 (NO ₂), 1340 (NO ₂), 1262, 1104, 405	8.88 (1H, c, H-3); 8.61 (1H, c, H-2); 8.57 (1H, д, ³ J = 9.0, H-6); 8.27 (1H, д, ³ J = 9.0, H-7); 8.22 (1H, c, H-9); 7.76 (3H, м, H-3'-H-5'); 7.70 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6')	10.26 (1H, c, H-5)	3.45 (3H, c, NCH ₃)
10a	3014, 2924, 1639 (C=N), 1617, 1508, 1396, 831, 738	8.90 (1H, д, ³ J = 8.0, H-1); 8.45 (1H, д, ³ J = 8.0, H-10); 8.09 (1H, д, ³ J = 8.0, H-4); 7.98 (1H, т, ³ J = 8.0, H-3); 7.92 (1H, т, ³ J = 8.0, H-2); 7.90–7.78 (4H, м, H-8,9,2',6'); 7.69 (2H, д, ³ J = 8.0, H-3',5'); 7.54 (1H, д, ³ J = 8.0, H-7)	11.03 (1H, c, H-11)	3.50 (3H, c, NCH ₃)
10b	3014, 2924, 1622 (C=N), 1608, 1536, 1508 (NO ₂), 1480, 1343 (NO ₂), 1329, 1080, 769, 710	8.90 (1H, д, ³ J = 8.0, H-1); 8.65 (1H, д, ³ J = 8.5, H-10); 8.39 (1H, д, ³ J = 8.5, H-9); 8.30 (1H, c, H-7); 8.16 (1H, д, ³ J = 8.0, H-4); 8.07 (1H, т, ³ J = 8.0, H-3); 7.89 (1H, т, ³ J = 8.0, H-2); 7.81 (3H, м, H-3'-H-5'); 7.72 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6')	11.10 (1H, c, H-11)	3.52 (3H, c, NCH ₃)
11	3042, 1617 (C=N), 1533 (NO ₂), 1345 (NO ₂), 831, 702	10.31 (1H, c, H-3); 8.68 (1H, д, ³ J = 9.0, H-6); 8.30 (1H, д, ³ J = 9.0, H-7); 8.26 (1H, c, H-9); 7.80 (3H, м, H-3'-H-5'); 7.70 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6')	10.27 (1H, c, H-5)	3.65 (3H, c, NCH ₃)
12	3048, 1603 (C=N), 1527 (NO ₂), 1334 (NO ₂), 1314, 1228, 1077, 853, 825, 699	8.90 (1H, д, ³ J = 9.0, H-6); 8.64 (1H, д, ³ J = 9.0, H-7); 8.53 (1H, c, H-2); 8.51 (1H, c, H-9); 7.83 (3H, м, H-3'-H-5'); 7.78 (2H, д, ³ J = 8.0, H-2',6')	10.68 (1H, c, H-5)	3.34 (3H, c, 3-CH ₃)

* Для производных бензимидазо[1,2-*b*]изохинолина **6a,b** и **10a,b**.

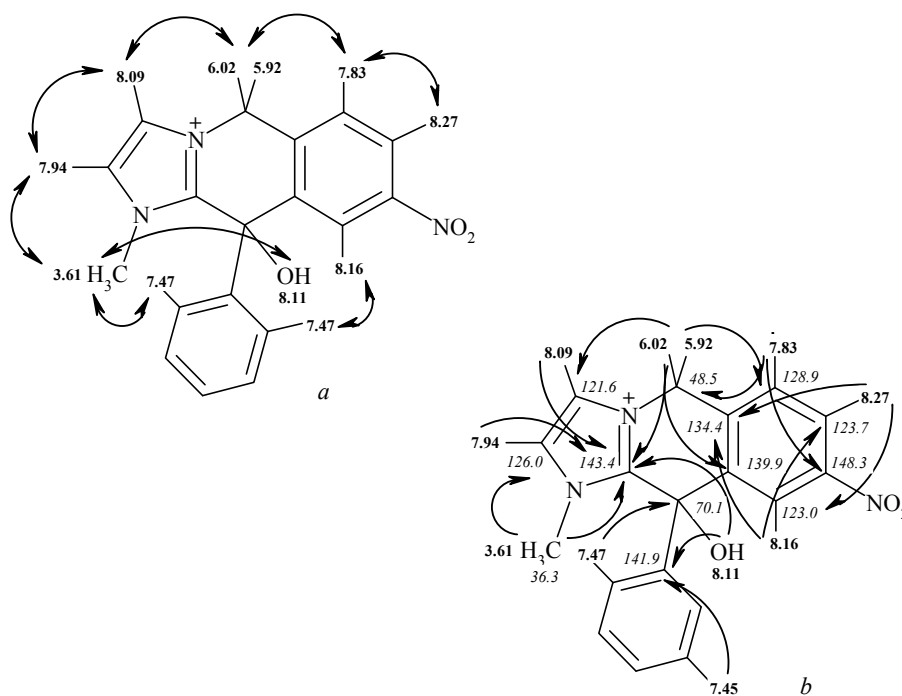
Таблица 3

Физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %						Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	Br	Cl	N	S		
3a	$C_{18}H_{16}BrClN_2O$	<u>55.22</u> 55.19	<u>4.09</u> 4.12	<u>20.42</u> 20.40	<u>9.04</u> 9.05	<u>7.18</u> 7.15		135–136	85
3b	$C_{22}H_{18}BrClN_2O$	<u>59.78</u> 59.82	<u>4.13</u> 4.11	<u>18.10</u> 18.09	<u>8.05</u> 8.03	<u>6.30</u> 6.34		220–221	77
4a	$C_{18}H_{16}BrN_3O_3$	<u>53.71</u> 53.75	<u>4.06</u> 4.01	<u>19.88</u> 19.86		<u>10.44</u> 10.45		160–162	89
4b	$C_{22}H_{18}BrN_3O_3$	<u>58.40</u> 58.42	<u>3.98</u> 4.01	<u>17.65</u> 17.67		<u>9.30</u> 9.29		171–172	63
4c	$C_{17}H_{15}BrN_4O_3$	<u>50.61</u> 50.64	<u>3.77</u> 3.75	<u>19.80</u> 19.82		<u>13.86</u> 13.89		184–186	67
4d	$C_{18}H_{15}BrN_2O_3S$	<u>51.50</u> 51.56	<u>3.62</u> 3.61	<u>19.07</u> 19.06		<u>6.67</u> 6.68	<u>7.60</u> 7.65	187–188	61
5a	$C_{18}H_{16}BrClN_2O$	<u>55.21</u> 55.19	<u>4.15</u> 4.12	<u>20.41</u> 20.40	<u>9.02</u> 9.05	<u>7.18</u> 7.15		> 300 (разл.)	89
5b	$C_{18}H_{16}BrN_3O_3$	<u>53.71</u> 53.75	<u>3.99</u> 4.01	<u>19.87</u> 19.86		<u>10.40</u> 10.45		280–282 (разл.)	87

5c	$C_{19}H_{18}BrN_3O_3$	<u>54.78</u> 54.82	<u>4.31</u> 4.36	<u>19.18</u> 19.20	<u>10.12</u> 10.09	229–230 (разл.)	80
6a	$C_{22}H_{18}BrClN_2O$	<u>59.80</u> 59.82	<u>4.15</u> 4.11	<u>18.11</u> 18.09	<u>8.05</u> 8.03	> 300 (разл.)	92
6b	$C_{22}H_{18}BrN_3O_3$	<u>58.38</u> 58.42	<u>4.02</u> 4.01		<u>17.65</u> 17.67	290–291 (разл.)	93
7a	$C_{17}H_{15}BrClN_3O$	<u>51.98</u> 52.00	<u>3.80</u> 3.85	<u>20.36</u> 20.35	<u>9.05</u> 9.03	> 300 (разл.)	87
7b	$C_{17}H_{15}BrN_4O_3$	<u>50.62</u> 50.64	<u>3.78</u> 3.75	<u>19.80</u> 19.82	<u>13.91</u> 13.89	241–243 (разл.)	88
8	$C_{18}H_{15}BrN_2O_2S$	<u>51.57</u> 51.56	<u>3.58</u> 3.61	<u>19.09</u> 19.06	<u>6.67</u> 6.68	264–265 (разл.)	62
9a	$C_{18}H_{14}BrClN_2$	<u>57.83</u> 57.86	<u>3.80</u> 3.78	<u>21.40</u> 21.38	<u>7.52</u> 7.50	> 300 (разл.)	82
9b	$C_{18}H_{14}BrN_3O_2$	<u>56.25</u> 56.27	<u>3.68</u> 3.67	<u>20.78</u> 20.80	<u>10.97</u> 10.94	298–300 (разл.)	90
10a	$C_{22}H_{16}BrClN_2$	<u>62.33</u> 62.36	<u>3.78</u> 3.81	<u>18.87</u> 18.86	<u>6.60</u> 6.61	> 300 (разл.)	90
10b	$C_{22}H_{16}BrN_3O_2$	<u>60.83</u> 60.84	<u>3.67</u> 3.71	<u>18.42</u> 18.40	<u>9.70</u> 9.68	> 300	93
11	$C_{17}H_{13}BrN_4O_2$	<u>53.02</u> 53.00	<u>3.43</u> 3.40	<u>20.77</u> 20.74	<u>14.51</u> 14.54	> 275 (разл.)	63
12	$C_{18}H_{13}BrN_2O_2S$	<u>53.85</u> 53.88	<u>3.28</u> 3.27	<u>19.93</u> 19.91	<u>7.00</u> 6.98	> 290 (разл.)	84
					<u>7.62</u> 7.65		
					<u>8.10</u> 7.99		

* Соединение **11** перекристаллизовали из 2-PrOH, остальные соединения из MeOH–гексан, 1 : 1.



Структурно-значимые корреляции NOESY (a) и HMBC (b) для соединения **5b**

и образуются бромиды 10-арил-1-метил-1H-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ия **9a,b**, 6-арил-5-метил-5H-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-12-ия **10a,b**, 3-метил-8-нитро-10-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]изохинолин-4-ия (**12**). В случае бромидов [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохинолиния **7b** эффективное превращение в бромид 1-метил-8-нитро-10-фенил-1H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохинолин-4-ия (**11**) удалось осуществить путём нагревания соли **7b** в уксусном ангидриде, так как при нагревании её в присутствии HBr дегидратация протекала медленнее и сопровождалась образованием побочных продуктов.

Особенностью спектров ЯМР ^1H (табл. 2) ароматических солей азоло[*b*]изохинолиния **9–12** является присутствие синглета ароматического протона H-5 (H-6 для **10a,b**) с химическим сдвигом $\delta > 10.0$ м. д. В их ИК спектрах, в отличие от ИК спектров дигидропроизводных **5–8**, наблюдается полоса средней интенсивности при $1603\text{--}1639\text{ см}^{-1}$, отнесённая к валентным колебаниям связи C=N. Все соли **9–12** окрашены и в их УФ спектрах присутствуют интенсивные максимумы поглощения в диапазоне λ 350–482 нм, что характерно для катионов азоло[*b*]изохинолиния [7–9].

С целью оценки биологического потенциала описанных в работе веществ был рассчитан спектр биологической активности. В расчётах была использована программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [10–12]. В основу выборки активных соединений положена многоуровневая оценка ближайшего окружения атомов и сравнение рассчитанных 2D дескрипторов с набором таковых, отвечающих либо высокой активности, либо её отсутствию. Конечный результат представляется

программой как вероятность проявления соединением активности (p_a) и неактивности (p_i) в долях единицы. Был рассчитан спектр для более 3000 типов активностей для каждого соединения, порогом активности было выбрано $p_a > 0.75$; $p_i < 0.2$. Среди активностей, характерных для соединений **3**, **4**, следует отметить предсказанное свойство антагонистов хемокинов подсемейства CC, вызывающих миграцию моноцитов из крови в ткани и их дифференцировку в макрофаги. Наиболее высокие показатели p_a для соединений **4a,b** составляют, соответственно, 0.854 [$p_i = 0.009$] и 0.862 [$p_i = 0.008$]. Заслуживает упоминания также предсказанная активность ароматических солей **9–12** в ингибировании пролиламинопептидазы, участвующей в процессе энзиматического разложения белков и отвечающей за вовлечение в метаболизм регуляторных пептидов для различных типов клеток: **9a** – $p_a = 0.821$, $p_i = 0.063$, **10a** – $p_a = 0.796$, $p_i = 0.073$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры (таблетки KBr) зарегистрированы на приборе Perkin–Elmer Spectrum BX. УФ спектры получены на приборе UV-vis Spectrometer Lambda 20 в метаноле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker Avance DRX 500 (500 МГц). Эксперименты по двумерной корреляционной спектроскопии выполнены на приборе Varian Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно ^1H и ^{13}C), внутренний стандарт TMS. 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 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, ионизация ЭУ).

Физико-химические характеристики и данные элементного анализа синтезированных соединений **3–12** представлены в табл. 3.

[2-(Бромметил)фенил](4-хлорофенил)метанол (**1a**) – по методике [13], [2-(бромметил)-5-нитрофенил](фенил)метанол (**1b**) – в виде смеси с содержанием соединения **1b** 70% по методике [14].

Бромиды **3**-(2-бензоилбензил)-1-метил-1H-имидазол-3-ия (**3a**, **4a**), 1-(2-бензоилбензил)-3-метил-3H-бензимидазол-1-ия (**3b**, **4b**), 4-(2-бензоил-4-нитробензил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-4-ия (**4c**), 3-(2-бензоил-4-нитробензил)-4-метил-1,3-тиазол-3-ия (**4d**) (общая методика). К раствору 0.5 г (1.6 ммоль) [2-(бромметил)фенил](4-хлорофенил)метанола **1a** (или 0.73 г смеси, содержащей 70% (1.6 ммоль) [2-(бромметил)-5-нитрофенил](фенил)метанола **1b**) в 10 мл безводного бензола прибавляют 1.7 ммоль соответствующего азола **2a–d** и выдерживают при комнатной температуре 1–2 дня в случае соединения **2a**, 4 дня – **2b**, 10 дней – **2c** и 30 дней – **2d**. Бесцветный осадок отфильтровывают, промывают ацетоном.

Бромиды **10**-арил-10-гидрокси-1-метил-5,10-дигидро-1H-имидазо[1,2-*b*]-изохинолин-4-ия **5a,b**, 6-арил-6-гидрокси-5-метил-6,11-дигидро-5H-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-12-ия **6a,b**, 10-гидрокси-1-метил-8-нитро-10-фенил-5,10-дигидро-1H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохинолин-4-ия (**7b**), 10-гидрокси-3-метил-8-нитро-10-фенил-5,10-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*b*]изохинолин-4-ия (**8**) (общая методика). Смесь 1.02 ммоль бромида азолия **3a,b**, **4a–d** и 0.5 мл морфолина в 10 мл ацетона кипятят 1.5 ч, а в случае бромида триазолия **4d** – 0.5 ч. Охлаждают, отфильтровывают осадок и промывают ацетоном.

Соединение 5b. Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: 148.3 (C-8); 143.4 (C-10a); 141.9 (C-1'); 139.9 (C-9a); 134.4 (C-5a); 130.0 (C-2',6'); 129.5 (C-4'); 128.9 (C-6); 126.0 (C-2); 125.8 (C-3',5'); 123.7 (C-7); 123.0 (C-9); 121.6 (C-3); 70.1 (C-10); 48.5 (C-5); 36.3 (CH_3).

Бромид 10-гидрокси-8-нитро-10-фенил-1-этилимидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ия (5c) получают по описанной выше методике синтеза бромидов азолия **3, 4** (время выдерживания раствора – 1 день) в виде смеси, содержащей бромид 3-(2-бензоил-4-нитробензил)-1-этил-1H-имидазол-3-ия (**4e**, 82%) и продукт циклизации **5c**. К этой смеси прибавляют 0.6 мл морфолина, 10 мл бензола и кипятят 1 ч. Охлаждают, отфильтровывают осадок и промывают ацетоном.

Бромид 10-(4-хлорфенил)-10-гидрокси-1-метил[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохинолин-4-ия (7a) получают по описанной выше методике синтеза бромидов азолия **3, 4** (время выдерживания раствора – 15 дней) в виде смеси, содержащей бромид 4-[2-(4-хлорбензоил)бензил]-1-метил-1H-1,2,4-триазол-4-ия (**3c**, 65%) и гидробромид 1-метил-1H-1,2,4-триазола **2c·HBr**. К этой смеси прибавляют 0.3 мл морфолина, 10 мл ацетона и кипятят 1.5 ч. Охлаждают, отфильтровывают осадок и промывают ацетоном.

Бромиды 10-арил-1-метил-1H-имидазо[1,2-*b*]изохинолин-4-ия 9a,b, 6-арил-5-метил-5H-бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-12-ия 10a,b, 3-метил-8-нитро-10-фенил[1,3]тиазоло[3,2-*b*]изохинолин-4-ия (12) (общая методика). Смесь 0.7 ммоль соли **5a,b, 6a,b, 8** и 5 мл 48% раствора HBr кипятят 4 ч. Упаривают растворитель в вакууме. К остатку прибавляют 20 мл воды, твёрдое вещество отфильтровывают, промывают водой и 2-пропанолом.

Соединение 9a. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 242 (4.55), 380 (4.22), 400 (4.21).

Соединение 9b. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 262 (4.44), 418 (4.21), 430 (4.22).

Соединение 10a. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 286 (4.55), 426 (3.88), 450 (3.85).

Соединение 10b. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 290 (4.65), 458 (3.88), 482 (3.89).

Соединение 12. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 270 (4.47), 412 (4.00), 428 (4.05).

Бромид 1-метил-8-нитро-10-фенил-1H-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]изохинолин-4-ия (11). Смесь 0.3 г (0.75 ммоль) соединения **7b** и 4 мл уксусного ангидрида кипятят 2 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают и промывают 2-пропанолом. УФ спектр (MeOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 260 (4.69), 350 (4.78), 410 (3.81).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Задорожный, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, *ХТС*, 1185 (2010).
2. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ДАН*, **306**, 628 (1989).
3. В. А. Ковтуненко, Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул, *Журн. орг. фарм. химии*, **7**, вып. 1(25), 17 (2009).
4. R. C. Fuson, *Chem. Rev.*, **16**, 1 (1935).
5. И. К. Моисеев, М. Н. Земцова, Н. В. Макарова, *ХТС*, 867 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 745 (1994)].
6. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *Успехи химии*, **78**, 558 (2009).
7. В. Н. Бубновская, Г. Н. Мискевич, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **39**, 188 (1973).
8. C. K. Bradsher, M. G. Frazer, W. S. Burnham, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 177 (1972).
9. A. Messmer, Gy. Hajós, A. Gelléri, L. Radics, *Tetrahedron*, **42**, 5415 (1986).
10. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, Yu. V. Borodina, T. Glorizova, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 666 (1999).

11. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Yu. V. Borodina, A. A. Lagunin, A. Kos, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, 1349 (2000).
12. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, *J. Computer-Aided Molecular Design*, **16**, 819 (2002).
13. D. H. Kim, A. A. Santilli, T. S. Sulkowski, S. J. Childress, *J. Org. Chem.*, **32**, 3720 (1967).
14. S. Gobbi, A. Cavalli, M. Negri, K. E. Schewe, F. Belluti, L. Piazzi, R. W. Hartmann, M. Recanatini, A. Bisi, *J. Med. Chem.*, **50**, 3420 (2007).

*Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: potikha_l@mail.ru*

Поступило 15.10.2009