

Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. В. Тарасевич,
Ж. Ж. Вольф^а, Ш. Андрэ^а

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

20*. ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ 7,12-ДИГИДРО-5Н-ИЗОХИНО[2,3-*a*]ХИНАЗОЛИН-5-ОНА В 6,11-ДИГИДРО-13Н-ИЗОХИНО[3,2-*b*]ХИНАЗОЛИН-13-ОН

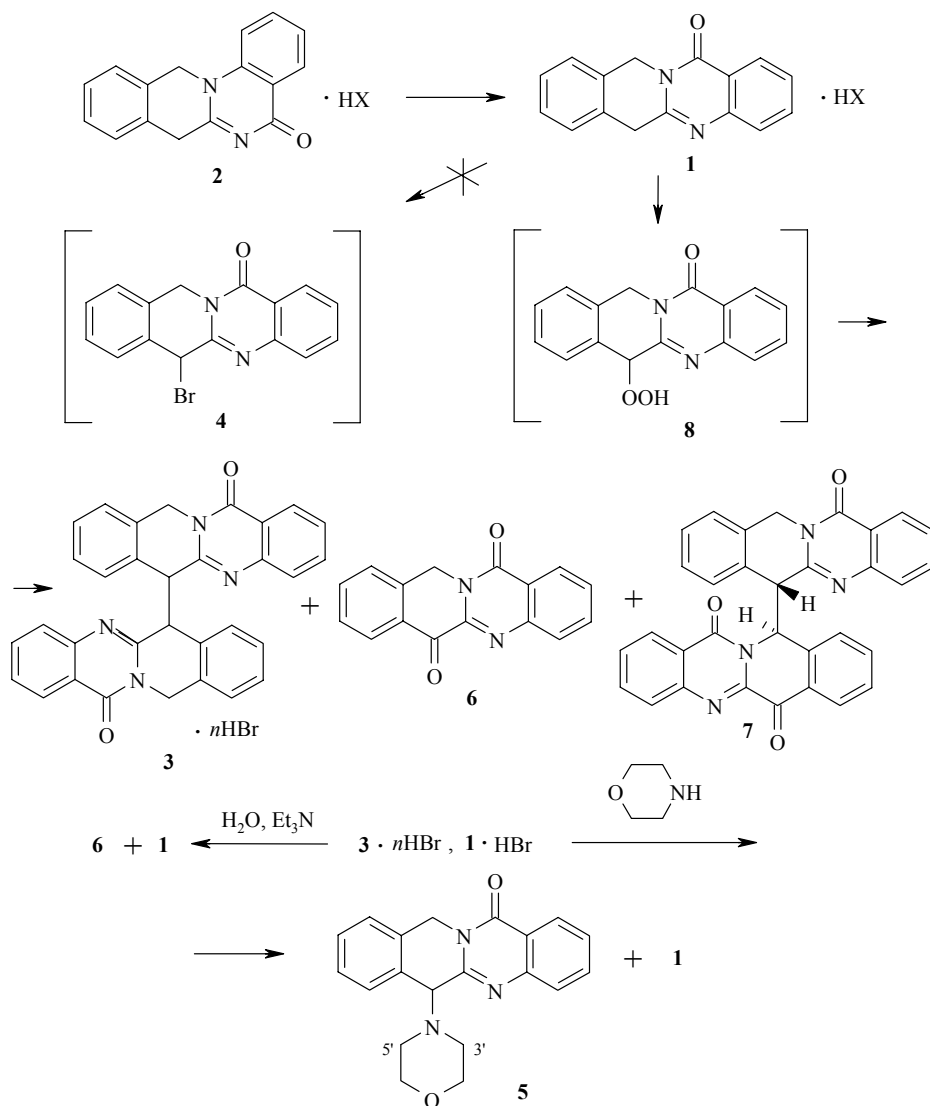
Изучена зависимость направления превращений солей ангулярного 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она от температуры и природы аниона: нагревание в высококипящих растворителях приводит либо к ароматизации гетеросистемы, либо к продукту перегруппировки – линейному 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-ону. При нагревании его гидробромида в высококипящих растворителях наряду с димеризацией линейного изомера протекают процессы окисления по положениям 6 и 11 гетеросистемы. Полученный димер при взаимодействии с морфолином легко расщепляется с образованием 6-(морфолил-4)замещенного линейного соединения.

Ключевые слова: 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он, 11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6,13-дион, окисление, перегруппировка.

Гетероциклическая система изохино[3,2-*b*]хиназолина объединяет в своей структуре два практически важных гетероцикла – изохинолин и хиназолин, производные которых широко распространены в природе, а среди производных, как синтетического, так и природного происхождения, большое количество веществ используется в качестве лекарственных средств. Однако в силу своей относительной малодоступности, свойства производных изохино[3,2-*b*]хиназолина до настоящего времени практически не изучались. Известны лишь несколько реакций его 11-оксопроизводного [2]. Биологическая активность изучалась только в случае 6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она (**1**), для которого обнаружен достаточно высокий уровень противогрибковой и противомикробной активности [3]. Ранее [4, 5] был разработан относительно простой метод получения хиназолинона **1** и его 6-алкилпроизводных, заключающийся в перегруппировке соответствующих изомерных производных ангулярного строения – 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов (**2**). В данной работе рассмотрены некоторые особенности этого процесса, а также реакции окисления соединения **1**.

Изомеризация соединения **2** в хиназолинон **1** происходит при температурах выше 140 °С. С целью оптимизации условий процесса были испытаны различные высококипящие растворители: N-метилпирролидон-2 [4], диметиламиноацетонитрил, бензонитрил, дихлорбензол. При этом реакция сопровождалась образованием побочных продуктов, количество

* Сообщение 19 см. [1].



которых увеличивалось пропорционально времени нагревания соли ангулярного изохинохиназолон. Так, нагревание гидробромида соединения **2** в N-метилпирролидоне-2 в течение 6 ч, а в бензонитриле в течение 3 ч привело к образованию смеси продуктов, содержащей (согласно данным ТСХ) лишь следы соединения **1**. При более длительном нагревании (~8 ч) образовалась сложная смесь соединений, разделить которые не удалось. Вероятнее всего при этом происходят дальнейшие превращения соединения **1**, о чем свидетельствует тождественный результат в эксперименте с его гидробромидом.

Из реакционной смеси нам удалось выделить несколько веществ. После ее охлаждения выпал осадок, который после перекристаллизации из уксусной кислоты, содержал ~ 15% гидробромида соединения **1**. Попытки

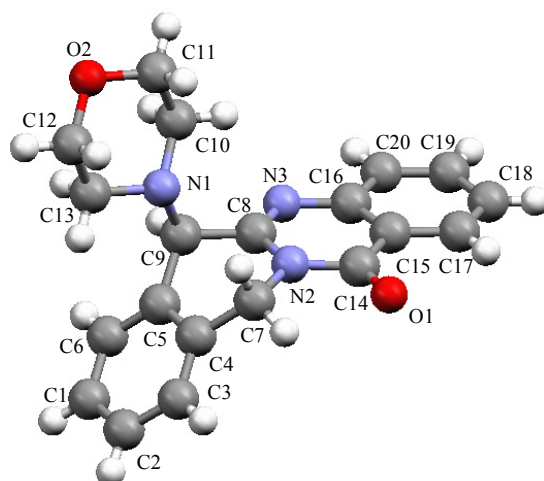
Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений 1, 3, 5–7, 11

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)				Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц)	
	ArH	$\text{C}_{(11)}\text{H}_2$	$\text{C}_{(6)}\text{H}$	Другие сигналы	C (sp^2)	C (sp^3)
1	8.15 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-1), 7.73 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-3), 7.57 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-4), 7.45 (3H, м, H-2,7,10), 7.30 (2H, м, H-8,9)	5.23 (2H, с)	4.15 (2H, с)	–	–	–
3	8.19 (2H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-1,1'), 7.78 (2H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-3,3'), 7.69 (2H, м, H-7,7'), 7.65 (2H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-4,4'), 7.57 (2H, м, H-10,10'), 7.52 (2H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-2,2'), 7.42 (4H, м, H-8,9,8',9')	5.87 (2H, д, $^2J=17.6$, $\text{C}_{(11)}\underline{\text{H}}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$, $\text{C}_{(11)'}\underline{\text{H}}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 4.68 (2H, д, $^2J=17.6$, $\text{C}_{(11)}\text{H}_{\text{A}}\underline{\text{H}}_{\text{B}}$, $\text{C}_{(11)'}\text{H}_{\text{A}}\underline{\text{H}}_{\text{B}}$)	6.51 (2H, с)	–	159.73 ($\text{C}_{(13)}$), 157.75 ($\text{C}_{(5a)}$), 136.28, 131.46 ($\text{C}_{(4a)}$), 130.92, 128.90, 128.37, 127.69, 127.58, 127.46, 126.89, 122.94 (уш.), 119.30	45.18 ($\text{C}_{(11)}$), 36.05 ($\text{C}_{(6)}$)
5	8.16 (1H, д, д, $^mJ=1.2$, $^{\circ}J=8.0$, H-1), 7.76 (1H, т, д, $^mJ=1.2$, $^{\circ}J=8.0$, H-3), 7.63 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-4), 7.48 (3H, м, H-2,7,10), 7.36 (2H, м, H-8,9)	5.70 (1H, д, $^2J=15.2$, $\text{C}_{(11)}\underline{\text{H}}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 4.99 (1H, д, $^2J=15.2$, $\text{C}_{(11)'}\text{H}_{\text{A}}\underline{\text{H}}_{\text{B}}$)	4.36 (1H, с)	3.47 (4H, м, $\text{C}_{(2)'}\text{H}_2$, $\text{C}_{(6)'}\text{H}_2$), 2.44 (2H, м, $\text{C}_{(3)'}\underline{\text{H}}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$, $\text{C}_{(5)'}\underline{\text{H}}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 2.33 (2H, м, $\text{C}_{(3)'}\text{H}_{\text{A}}\underline{\text{H}}_{\text{B}}$, $\text{C}_{(5)'}\text{H}_{\text{A}}\underline{\text{H}}_{\text{B}}$)	–	–
6	8.29 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-7), 8.14 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-1), 7.94 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-4), 7.90 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-9), 7.79 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-3), 7.71 (1H, д, $^{\circ}J=7.6$, H-10), 7.65 (1H, т, д, $^mJ=1.6$, $^{\circ}J=7.2$, H-8), 7.58 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-2)	5.39 (2H, с)	–	–	177.42 (C-6), 161.20 (C-13), 147.12 (C-5a), 145.29 (C-4a), 137.82, 135.27, 135.24, 129.97, 129.32, 129.06, 128.71, 127.67, 127.36, 126.67, 121.78	44.87 (C-11)
7	8.11 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-7'), 7.91 (4H, м, Ar-H), 7.67–7.45 (5H, м, Ar-H), 7.38–7.28 (3H, м, Ar-H), 7.01 (1H, т, $^{\circ}J=8.0$, H-8), 6.78 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-10'), 6.28 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-7)	5.34 (1H, д, $^3J=17.6$, $\text{C}_{(11)}\underline{\text{H}}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}$), 3.47 (1H, уш., $\text{C}_{(11)'}\text{H}_{\text{A}}\underline{\text{H}}_{\text{B}}$), 6.73 (1H, д, $^3J=6.8$, H-11')	4.65 (1H, д, $^3J=6.8$)	–	176.53 ($\text{C}_{(6)}$), 160.80 ($\text{C}_{(5a)}$), 160.41 ($\text{C}_{(13)}$), 152.12 ($\text{C}_{(13)}$), 147.34 ($\text{C}_{(5a)}$), 146.47 ($\text{C}_{(4a)}$), 145.35 ($\text{C}_{(4a)}$), 136.13, 135.70, 134.84, 134.28, 133.16, 131.56, 130.50, 129.88, 129.55, 129.47, 129.31, 128.81, 128.18 (уш., 2C), 127.60, 127.43, 127.00 (2C), 126.90, 126.60, 121.54, 119.98	56.28 ($\text{C}_{(11)}$), 54.90 ($\text{C}_{(6)}$), 44.33 ($\text{C}_{(11)}$)
11	8.26 (1H, д, $^{\circ}J=8.0$, H-7), 8.02 (1H, д, $^{\circ}J=7.6$, H-10), 7.92 (2H, м, H-3,4), 7.82 (1H, т, $^{\circ}J=7.2$, H-2), 7.78 (1H, д, $^{\circ}J=7.2$, H-1), 7.68 (2H, м, H-8, 9)	7.15 (1H, уш. с)	–	7.37 (1H, уш. с, OH)	178.25 ($\text{C}_{(6)}$), 160.53 ($\text{C}_{(13)}$), 146.71 ($\text{C}_{(3)}$), 144.89 ($\text{C}_{(5a)}$), 140.13 ($\text{C}_{(4a)}$), 135.89, 135.84, 130.30, 129.97, 129.83, 129.70, 129.18, 127.39, 127.18, 122.49	73.26 (д, $J_{\text{CH}}=162$, $\text{C}_{(11)}$)

повторной перекристаллизации смеси привели лишь к увеличению содержания этого соединения. В спектре ЯМР ^1H смеси неизвестному продукту соответствовали сигналы восьми ароматических и трех алифатических протонов: 6.51 (с), 5.87 (д) и 4.68 м. д. (д) с $^2J = 16.8$ Гц (табл. 1). Подобный набор сигналов и характер расщепления сигналов протонов метиленовой группы $\text{C}_{(11)}\text{H}_2$ наблюдались нами ранее в 6-бензилизохино[3,2-*b*]хиназолине [5]. Это позволило допустить, что в процессе перегруппировки соединения **2** в хиназолинон **1** имеет место замещение по одной из метиленовых групп в структуре **1**, приводящее к возникновению хирального центра, и, как следствие – проявлению диастереотопности. В спектре ЯМР ^{13}C полученной смеси также обнаружены сигналы 16 атомов углерода гетероароматической системы изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она и среди них 2 сигнала при 45.18 (CH_2) и 36.05 м. д. (CH). Учитывая известный факт, что метиленовая группа у бензилзамещенных весьма чувствительна к окислению кислородом воздуха [6] и на основании полученных спектральных данных для неизвестного соединения была предложена структура полигидробромида димера – 6,11,6',11'-тетрагидро-[6,6']би[изохино[3,2-*b*]хиназолин]-13,13'-дион (**3**) (схема 1). Основанием для данной гипотезы также послужил описанный ранее [7] пример окислительной димеризации бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она, приводящей к димеру симметричного строения. Половинный набор сигналов в спектрах ЯМР структуры **3** обусловлен высокой симметрией ее молекулы. Вместе с тем, мы не исключали также возможность образования 6-бром-6,11-дигидро-13H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она (**4**), как результат окислительного бромирования [8]. Однако веский довод в пользу структуры **3** был получен при анализе данных хромато-масс-спектрометрии смеси: основному ее компоненту соответствовали пики ионов с m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 495 $[\text{M}+1]^+$ (90), 249 $[\text{M}/2+2]^+$ (80) и 247 $[\text{M}/2]^+$ (100).

Дополнительное подтверждение строения димера **3** было получено при попытке перекристаллизации смеси гидробромидов соединений **1** и **3** из морфолина. При этом уже после кипячения в течение 5 мин раствора компонентов с выходом 38% был получен (схема 1) 6-морфолино-6,11-дигидро-13H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (**5**), строение которого помимо спектральных методов было установлено на основании данных РСА (рис. 1, табл. 2, 3). Изохинолиновый и хиназолиновый фрагменты молекулы не лежат в одной плоскости, а находятся под небольшим углом, обусловленным конформацией пиридинового цикла изохинолинового фрагмента – *ванны*, наиболее характерной конформации для гексадиенов-1,4 [9]. Морфолиновый цикл расположен в псевдоаксиальном положении, что вполне объяснимо взаимодействием диполей связей $\text{C}_{(9)}-\text{N}_{(1)}$ и $\text{C}_{(8)}-\text{N}_{(3)}$. Как известно [9], наиболее выгодно антиклинальное положение полярного заместителя на соседнем с карбонильной группой атоме, в данном случае кратной связью $\text{C}_{(8)}-\text{N}_{(3)}$, длина которой (1.294 Å) оказалась средней по значению со стандартными двойными связями $\text{C}=\text{N}$ (1.339 Å в пиридине) и $\text{C}=\text{O}$ (1.235 Å в амидах) [10].

В спектре ЯМР ^1H 6-морфолинозамещенного **5** присутствуют сигналы восьми протонов морфолинового фрагмента. При этом протоны метиленовых групп, связанных с атомом азота, оказались неэквивалентными и



Строение соединения 5

Т а б л и ц а 2

Некоторые валентные углы (ω) молекулы соединения 5

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₃₎ C ₍₄₎ C ₍₇₎	121.99(12)	C ₍₁₆₎ C ₍₁₅₎ C ₍₁₄₎	119.78(12)
C ₍₅₎ C ₍₄₎ C ₍₇₎	117.97(11)	N ₍₂₎ C ₍₁₄₎ C ₍₁₅₎	113.70(11)
C ₍₆₎ C ₍₅₎ C ₍₉₎	122.97(12)	N ₍₃₎ C ₍₁₆₎ C ₍₁₅₎	122.38(12)
C ₍₄₎ C ₍₅₎ C ₍₉₎	116.73(11)	N ₍₃₎ C ₍₁₆₎ C ₍₂₀₎	118.57(12)
N ₍₂₎ C ₍₇₎ C ₍₄₎	110.02(10)	C ₍₁₀₎ N ₍₁₎ C ₍₁₃₎	108.71(10)
N ₍₃₎ C ₍₈₎ N ₍₂₎	125.05(12)	C ₍₁₀₎ N ₍₁₎ C ₍₉₎	110.68(10)
N ₍₃₎ C ₍₈₎ C ₍₉₎	119.28(11)	C ₍₁₃₎ N ₍₁₎ C ₍₉₎	111.56(10)
N ₍₂₎ C ₍₈₎ C ₍₉₎	115.67(11)	C ₍₈₎ N ₍₂₎ C ₍₁₄₎	122.23(11)
N ₍₁₎ C ₍₉₎ C ₍₅₎	110.66(10)	C ₍₈₎ N ₍₂₎ C ₍₇₎	120.02(11)
N ₍₁₎ C ₍₉₎ C ₍₈₎	108.42(10)	C ₍₁₄₎ N ₍₂₎ C ₍₇₎	117.65(10)
C ₍₅₎ C ₍₉₎ C ₍₈₎	108.70(10)	C ₍₈₎ N ₍₃₎ C ₍₁₆₎	116.85(11)

Т а б л и ц а 3

Длины связей (l) молекулы соединения 5

Связь	l , нм	Связь	l , нм
C ₍₄₎ –C ₍₅₎	1.3965(18)	C ₍₁₁₎ –O ₍₂₎	1.4286(18)
C ₍₄₎ –C ₍₇₎	1.5040(18)	C ₍₁₂₎ –O ₍₂₎	1.4297(18)
C ₍₅₎ –C ₍₉₎	1.5131(18)	C ₍₁₂₎ –C ₍₁₃₎	1.514(2)
C ₍₇₎ –N ₍₂₎	1.4817(16)	C ₍₁₃₎ –N ₍₁₎	1.4702(17)
C ₍₈₎ –N ₍₃₎	1.2938(17)	C ₍₁₄₎ –O ₍₁₎	1.2239(16)
C ₍₈₎ –N ₍₂₎	1.3833(17)	C ₍₁₄₎ –N ₍₂₎	1.4002(16)
C ₍₈₎ –C ₍₉₎	1.5150(17)	C ₍₁₄₎ –C ₍₁₅₎	1.4614(18)
C ₍₉₎ –N ₍₁₎	1.4811(17)	C ₍₁₅₎ –C ₍₁₆₎	1.4012(19)
C ₍₁₀₎ –N ₍₁₎	1.4686(17)	C ₍₁₆₎ –N ₍₃₎	1.3955(17)
C ₍₁₀₎ –C ₍₁₁₎	1.510(2)		

наблюдаются в виде двух мультиплетов с разницей в химических сдвигах $\Delta\delta = 0.11$ м. д. (табл. 1), что свидетельствует о конформационной закреплённости положения морфолинового цикла. Протоны метиленовой группы $C_{(11)}H_2$, как и следовало ожидать [5], также магнитно-неэквивалентны и дают два дублета с $\Delta\delta = 0.71$ м. д. и $^2J = 15.5$ Гц.

Димер **3** оказался неустойчивым к действию не только морфолина, но и относительно более слабых оснований. Так, уже при взаимодействии смеси гидробромидов соединений **1** (~15%) и **3** с водой в присутствии Et_3N происходило нуклеофильное замещение изохинохиназолинового фрагмента по положению **6** и дальнейшее окисление продукта реакции, что привело к смеси 11Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-6,13-диона (**6**) и соединения **1** (~60%, согласно данным ЯМР 1H). Следует отметить, что образование соединения **6** было зарегистрировано спектрально (ЯМР 1H) также и в реакционной смеси при проведении перегруппировки, но в количествах не достаточных для идентификации. В его спектре ЯМР 1H в слабом поле найдены два дублета двух из восьми ароматических протонов при 8.29 (H-8), 8.14 м. д. (H-1), а в области поглощения алифатических протонов – лишь один сигнал при 5.39 м. д. (2H, c) метиленовой группы $C_{(11)}H_2$, которой в спектре ЯМР ^{13}C соответствует сигнал при 44.87 м. д. Атомы углерода карбонильных групп резонируют в области 177.42 ($C_{(6)}$), в области, характерной для атомов углерода карбонильных групп кетонов) и 161.20 м. д. ($C_{(13)}$). В ИК спектре найдены две полосы валентных колебаний карбонильных групп в области 1690 и 1670 cm^{-1} .

Помимо соединений **3** и **6**, образование которых при перегруппировке соли соединения **2** было зафиксировано спектральными методами, из реакционной смеси нами был выделен в чистом виде и охарактеризован еще один продукт (схема 1) – 6,11-дигидро-11'Н-[6,11']би[изохино[3,2-*b*]хиназолинил]-13,6',13'-трион (**7**). Это соединение в отличие от димера **3** оказалось устойчивым к действию нуклеофилов и при обработке морфолином не расщепляется. В спектре ЯМР 1H димера **7** наблюдалась весьма сложная картина поглощения в ароматической области (суммарная интегральная интенсивность 17H). Протоны метиленовой группы $C_{(11)}H_2$ неэквивалентны и образуют АВ-спиновую систему с разницей в химических сдвигах $\Delta\delta = 1.9$ м. д. При этом сигнал одного из протонов наблюдается в виде дублета с $^2J = 17.6$ Гц (5.34 м. д.), а второй – уширенного мультиплета при 3.47 м. д., который превращается в дублет (3.52 м. д.) с $^2J = 17.6$ Гц при 80 °С. Зависимость вида сигнала только одного протона из пары $C_{(11)}H_2$ от температуры объясняется конформационными изменениями пиридинового цикла изохинолинового фрагмента. Положение сигналов метиновых протонов, один из которых попадает в область поглощения ароматических протонов, установлено на основании данных COSY НН: два дублета с $\Delta\delta = 2.15$ м. д. и $^3J = 6.8$ Гц. Данной вицинальной КССВ могут соответствовать, как *цис*-, так и *транс*-расположение протонов [11]. На основании анализа пространственных моделей, наиболее вероятным нам представляется реализация структуры именно *транс*-изомера. Об этом косвенно свидетельствует положение двух дублетов ароматических протонов в сильном поле (6.76, H-10' и 6.27 м. д., H-7) по сравнению с остальными ароматическими протонами и соответствующими сигналами в исходном соединении **1**: только в *транс*-изомере эти протоны попадают

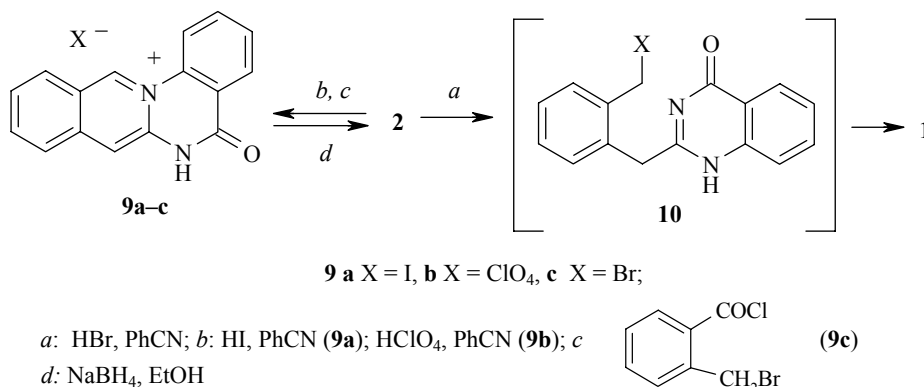
в область экранирования кратных связей $N_{(5)} = C_{(5a)}$ и $C_{(13)} = O$ соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C найдены сигналы 32 атомов углерода. Среди них сигнал в области 176.53 м. д. ($C_{(6)}$), характерной для поглощения атомов углерода карбонильных групп кетонов, и три сигнала в алифатической области – 56.28 ($C_{(11)}$), 54.90 ($C_{(6)}$), 44.33 м. д. ($C_{(11)}$). Сравнительный анализ электронных спектров 6,13-диоксоизохинохиназолина **6** и димера **7** также показал высокую степень их подобия.

Следует указать, что помимо соединений **3**, **6** и **7** в реакционной смеси спектрально фиксировалось наличие и других соединений, по всей видимости, димерного строения (~6:1:3), однако в количествах на порядок меньших, чем соединений **3**, **6** и **7**.

С целью выяснения особенностей механизма образования продуктов окисления **3**, **6** и **7** было изучено влияние протонирования и природы аниона в солях соединения **1** на итог реакции окисления. Длительное нагревание перхлората соединения **1** в бензонитриле также привело к смеси продуктов окисления, основным компонентом которой являлся димер **3**. Это свидетельствует о том, что вероятность образования 6-бром-изохинохиназолина **4** как промежуточного продукта в синтезе соединений **3**, **6** и **7** низка, а наиболее вероятный механизм, очевидно, включает стадию образования 6-пероксида **8** под действием кислорода воздуха [6]. Подтверждением этой гипотезы служит и тот факт, что соединение **6** было получено нами также и при длительном пропускании воздуха через раствор основания **1** в бензонитриле при нагревании. Таким образом, основными условиями окисления соединения **1** являются высокая температура ($>180\text{ }^\circ\text{C}$) и доступ кислорода воздуха.

Ранее [4] уже отмечалось, что перхлорат соединения **2** также легко перегруппировывается в линейный изомер при нагревании в N-метил-пирролидоне-2. Оказалось, что проведение этой реакции при более высокой температуре (в бензонитриле) приводит к иному результату – иодгидрат и перхлорат соединения **2** легко окисляются до соответствующих солей 5-оксо-5Н,6Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-13-иума **9a,b** (схема 2). Следует отметить, что попытки осуществить ароматизацию

Схема 2



изохино[2,3-*a*]хиназолиновой системы предпринимались нами и ранее

[13]. Положительный результат был получен лишь в случае нагревания перхлората 6-метил-7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она в нитробензоле, а гидробромид и перхлорат соединения **2** в этих условиях превращались в сложные смеси продуктов. Очевидно, что использование бензонитрила обеспечивает более мягкое протекание окисления (кислородом воздуха) в отличие от нитробензола, который сам является окислителем. Окисление упомянутых выше солей в бензонитриле, а не перегруппировка, как в случае гидробромидов, можно объяснить возникновением стерических препятствий для образования промежуточного соединения **10** [4] (схема 2) при атаке более объемными анионами по положению 12 соединения **2**. Бромид **9с** был получен при попытке ацилирования основания **2** при 150 °С хлорангидридом *o*-бромметилбензойной кислоты. Соли **9а–с** легко восстанавливаются NaBH₄ в этаноле до основания **2**, что доказывает сохранение углового строения продуктов окисления. Спектры ЯМР ¹H солей **9а–с** характеризуются наличием в слабом поле сигнала NH при 13.66 (уш. с) и H-12 в области 10.90–11.31 м. д. (с), характерной для протона H-12 гетероароматической 18-π-электронной системы изохино[2,3-*a*]хиназолина [12]. Положение сигналов протонов H-1 и H-11 оказалось чувствительным к природе аниона – у бромидов **9с** они наблюдаются в более слабом поле, чем у иодида и перхлората (см. экспериментальную часть), вследствие разной степени взаимодействия различных по объему ионов в растворе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на нагревательном приборе типа Voetius и не корректировались. ИК спектры таблеток соединений КВг зарегистрированы на приборе Pye Unicam SP3-300. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборе Varian Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-d₆, внутренний стандарт TMS; УФ спектры – на спектро- фотометре Specord M-400. Масс-спектры получены на ВЖХ-масс-спектрометре на AGILENT/100-Series (ХИ, ацетонитрил, содержащий 0.05% муравьиной кислоты). РСА проведен на приборе Bruker CCD detector (МоК α , графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\max} = 60^\circ$) с измерением интенсивностей 3397 независимых отражений ($R_{\text{all}} = 0.049$). Спектральные характеристики соединений **1**, **3**, **5–7**, **11** приведены в табл. 1.

Гидроид 7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она (2·НI). К раствору 1 г (4.03 ммоль) изохинохиназолина **2** в 10 мл уксусной кислоты прибавляют 3 мл HI. Выпавший через 30 мин осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. Выход 1.29 г (85%), т. пл. 335–338 °С (из AcOH). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3450 (NH), 3040, 1725 (C=O, C=N), 760. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 8.39 (1H, д, $^{\circ}J = 8.8$, H-4); 8.34 (1H, д, д, $^{\circ}J = 7.8$, $^mJ = 0.8$, H-1); 8.17 (1H, т, д, $^{\circ}J = 7.8$, $^mJ = 0.8$, H-2); 7.85 (1H, т, $^{\circ}J = 7.8$, H-3); 7.60 (1H, м, H-11); 7.46–7.41 (3H, м, H-8–H-10); 5.68 (2H, с, C₍₁₂₎H₂); 4.50 (2H, с, C₍₇₎H₂). Найдено, %: С 50.96; Н 3.30; N 7.47. C₁₆H₁₃N₂O. Вычислено, %: С 51.08; Н 3.48; N 7.45.

6,11-Дигидро-11'Н-6,11'-би(изохино[3,2-*b*]хиназолин)-13,6',13'-трион (7). Раствор 1 г (3.04 ммоль) гидробромидов **2·HBr** в 15 мл бензонитрила кипятят 1 ч, охлаждают и добавляют 30 мл ацетона. Выпавший на следующий день осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Твердое вещество, представляющее собой смесь гидробромидов соединений **1** и **3**, перекристаллизовывают из уксусной кислоты и получают 0.5 г смеси, содержащей ~15% гидробромидов соединений **1** и **3**. Ацетоновый фильтрат упаривают в вакууме, к остатку добавляют 2-пропанол. Образовавшийся бесцветный осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ДМФА и получают димер **7**. Выход 0.3 г (35%), т. пл. 279–281 °С (из ДМФА). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 1670 (уш., C=O), 1590 (уш., C=N), 1470, 1310, 768, 750. УФ спектр (MeOH), λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 276 (248.18),

284 (244.09), 309 (142.39), 320 (128.40), 355 (71.19). Найдено, %: С 75.12; Н 3.80; N 11.03. $C_{32}H_{20}N_4O_3$. Вычислено, %: С 75.58; Н 3.96; N 11.02.

6-Морфолино-6,11-дигидро-13Н-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-он (5). Смесь гидробромидов соединений **1** (15%) и **3** (2 г, 6.08 ммоль, из расчета на 2-NBr), растворяют при нагревании в 12 мл (14.0 ммоль) морфолина и кипятят в течение 5 мин. Растворитель упаривают в вакууме, к остатку прибавляют 20 мл воды, выпавшее твердое вещество, содержащее изохинохиназолин **1** и соединение **5**, отфильтровывают, промывают водой, 2-пропанолом и перекристаллизовывают из ДМФА. Полученную смесь кипятят в 10 мл As_2O в течение 5 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, перекристаллизовывают из ДМФА и получают соединение **5**. Выход 0.7 г (35%), т. пл. 248–250 °С (из ДМФА). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1678 (C=O), 1603 (C=N), 1110 (C–O), 870, 775, 755. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 334 $[M+1]^+$ (98), 247 $[M+1-C_4H_9NO]^+$ (100). Найдено, %: N 12.61. $C_{20}H_{19}N_3O_2$. Вычислено, %: N 12.60.

Кристаллографические данные. Кристаллы соединения **5** ($C_{20}H_{19}N_3O_2$), выращенные из $CHCl_3$, бесцветные, моноклинные. При 133 К: $a = 9.9221(7)$, $b = 14.800(1)$, $c = 12.0369(9)$ Å, $\beta = 110.739(1)^\circ$, $V = 1653.0(2)$ Å³, $d_{выч} = 1.340$ г/см³, пространственная группа $P2(1)/n$, $Z = 4$, $F(000) = 704$, $\mu = 0.088$ мм⁻¹. Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELXL-97 [13]. Значения 226 параметров корректировались МНК по F^2 [14]. $R_1 = 0.0489$, $wR_2 = 0.1007$.

11Н-Изохино[3,2-*b*]хиназолин-6,13-дион (6). Смесь гидробромидов соединений **1** (15%) и **3** (2 г, 6.08 ммоль) суспендируют в 30 мл 2-пропанола (водн.), добавляют 5 мл Et_3N и кипятят в течение 15 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом. Твердое вещество тщательно промывают водой и получают после перекристаллизации из ДМФА 0.75 г (50%) чистого изохино[3,2-*b*]хиназолинона **1**. Через 2 дня из фильтрата выпадает кристаллический осадок соединения **6** темно-розового цвета. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством 2-пропанола и перекристаллизовывают из диоксана. Выход 0.6 г (38%), т. пл. 209–210 °С (из диоксана). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1690 (C=O), 1670 (уш., C=O, C=N), 1305, 775, 750. УФ спектр (MeOH), λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$): 214 (29.97), 268 (10.62), 302 (8.12), 316 (8.43), 340 (7.80). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 263 $[M+1]^+$ (100). Найдено, %: С 73.13; Н 3.78; N 10.70. $C_{16}H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: С 73.27; Н 3.84; N 10.68.

Иодид 5-оксо-5Н,6Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-13-ия (9а). Кипятят 1 г (2.66 ммоль) гидроиодида изохино[2,3-*a*]хиназолина **2** в 15 мл бензонитрила в течение 40 мин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. Выход 0.61 г (61%), т. пл. 260–261 °С (из $AsOH$). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3450 (NH), 3040, 1690 (уш., C=O), 1645 (уш., C=N), 1330, 1135, 875, 755. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 13.67 (1H, уш. с, NH); 10.94 (1H, с, H-12); 8.97 (1H, д, $^oJ = 8.8$, H-1); 8.47 (2H, м, H-4,11); 8.22 (2H, м, H-3,8); 8.09 (2H, м, H-2,7); 7.99 (1H, т, $^oJ = 7.6$, H-9); 7.83 (1H, т, $^oJ = 7.6$, H-10). Найдено, %: С 51.27; Н 2.90; N 7.47. $C_{16}H_{11}IN_2O$. Вычислено, %: С 51.36; Н 2.96; N 7.49.

Перхлорат 5-оксо-5Н,6Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-13-ия (9б) получают аналогично из 1 г (2.87 ммоль) перхлората соединения **2**. Выход 0.68 г (68%), т. пл. 311–312 °С (из $AsOH$). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3450 (NH), 3040, 1700 (уш., C=O), 1648 (уш., C=N), 1233, 1080 (ClO_4^-), 890, 764, 615. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 13.66 (1H, уш. с, NH); 10.91 (1H, с, H-12); 8.95 (1H, д, $^oJ = 8.8$, H-1); 8.46 (2H, м, H-4, 11); 8.22 (2H, м, H-3,8); 8.09 (2H, м, H-2,7); 7.99 (1H, т, $^oJ = 7.6$, H-9); 7.82 (1H, т, $^oJ = 7.6$, H-10). Найдено, %: С 55.35; Н 3.11; Cl 10.24; N 8.10. $C_{16}H_{11}ClN_2O_5$. Вычислено, %: С 55.43; Н 3.20; Cl 10.23; N 8.08.

Бромид 5-оксо-5Н,6Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-13-ия (9с). Смесь 1 г (4.03 ммоль) изохинохиназолина **2** и 1.17 г (5.0 ммоль) хлорангидрида 2-бромметилбензойной кислоты сплавляют на масляной бане при 130–150 °С в течение 2 ч. После охлаждения сплав растирают с 10 мл ацетона. Твердое вещество отфильтровывают и промывают ацетоном. Выход 0.55 г (42%), т. пл. 307–309 °С (из $AsOH$). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3450 (NH), 3040, 1700 (уш., C=O), 1640 (уш., C=N), 1352, 1325, 890, 758. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 13.66 (1H, уш. с, NH); 11.32 (1H, с, H-12); 9.27 (1H, д, $^oJ = 8.8$, H-1); 8.73 (1H, д, $^oJ = 8.0$, H-11); 8.45 (1H, д, $^oJ = 7.6$, H-4); 8.24–8.18 (2H, м, H-3,8); 8.10 (1H, с, H-7); 8.08 (1H, м, H-2); 7.97 (1H, т, $^oJ = 7.6$, H-9); 7.82 (1H, т, $^oJ = 7.6$, H-10). Найдено, %: С 58.67; Н 3.29; Cl 24.43; N 8.60. $C_{16}H_{11}BrN_2O$. Вычислено, %: С 58.74; Н 3.39; Br 24.42; N 8.56.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, Р. М. Гуцул, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, *XTC*, 113 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 100 (2006)].
2. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 83 (1969).
3. W. Wendelin, H. Keimelmaug, M. Huber, *Sci. Pharm.*, **56**, 437 (1973).
4. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ДАН*, **306**, 628 (1989).
5. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 131 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 125 (2001)].
6. Х. Беккер, Г. Домшке, Э. Фангхенель и др., *Органикум*, Мир, Москва, 1992, т. 1, с. 245.
7. Л. М. Потиха, В. М. Кисель, Н. В. Шкильна, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 715 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 603 (2004)].
8. H. Gilman, J. Eisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3862 (1955).
9. В. Ковтуненко, *Общая стереохимия* (на укр. яз.), Кондор, Киев, 2005, с. 227.
10. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 127.
11. Х. Гюнтер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*, Мир, Москва, 1984, с. 114.
12. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, *XTC*, 522 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 457 (1995)].
13. G. M. Sheldrick, *SHELX-97*, PC Version, 1997.
14. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97*. Program for Crystal Structure, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.

Національний університет ім. Тараса Шевченка,
Киев 01033, Україна
e-mail: vkovtunenکو@univ.kiev.ua

Поступило 16.09.2005

^aPaul Sabatier University,
Toulouse, Cedex 9.31062, France
e-mail: wolf@chimie.ups-tlse.fr