

В. М. Кисель, Е. О. Костырко, М. О. Платонов, В. А. Ковтуненко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

12*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ СТРУКТУРНЫЙ ФРАГМЕНТ ЧАСТИЧНОГИДРИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ СПИРО[ИЗОХИНОЛИН-4,4'-(2Н)-ПИРАНА]

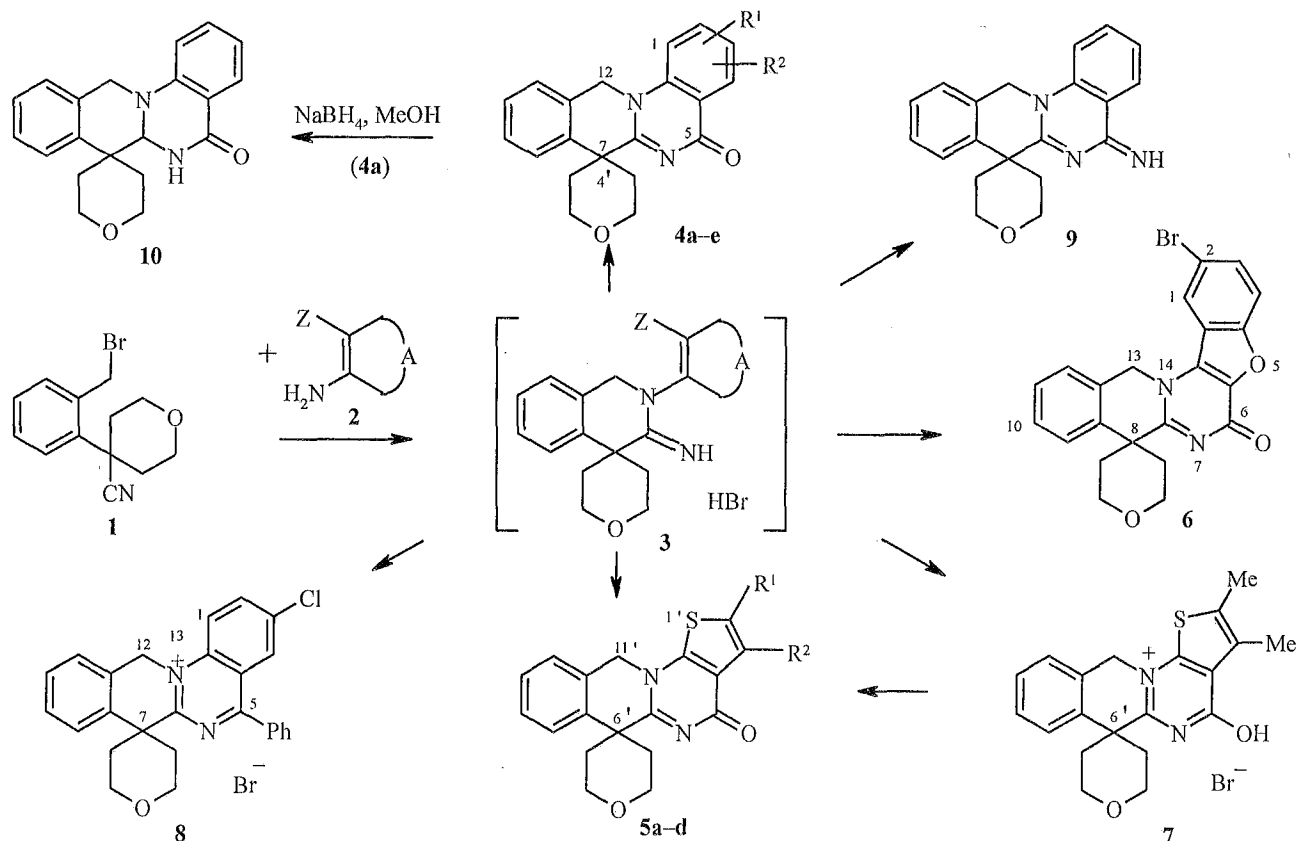
Конденсацией 4-(2-бромметил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила с антралиловой кислотой, ее замещенными в бензольном цикле и производными (эфирами, нитрилом), а также с эфирами 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот и 3-амино-5-бромбензофуранкарбоновой кислоты синтезированы производные новой системы, включающей спиро-сочлененные фрагменты тетрагидропирана и 5,10-дигидро-3Н-пиримидо[1,2-*b*]изохинолина, пиримидиновый цикл которой аннелирован замещенными бензольным, тиофеновым или 5-бромбензофурановым ядром.

Ключевые слова: бензофулопиримидин, изохинолин, конденсированные изохинолины, спироциклические соединения, тетрагидропиран, тиенопиримидин, хиназолин.

Ранее [2] нами было показано, что взаимодействие (2-бромметилфенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила (**1**) с первичными аминами приводит к производным системы спиро[изохинолин-4,4'-2Н-пирана]. Представлялось интересным исследовать возможности бромнитрила **1** как интермедиата для получения производных других гетероспирановых систем. С этой целью в настоящей работе изучена его конденсация с вицинально функционализированными ароматическими и гетероароматическими аминами типа **2** (где Z = COOH, COOEt, COOMe, Ac, CN; A – фрагмент Ar или Het). При этом предполагалось, что внутримолекулярное взаимодействие функции Z в промежуточно образующихся иминах типа **3** будет обеспечивать образование новых полициклических систем, в которых изохинолиновое ядро спиросочленено с тетрагидропирановым.

Нагревание бромнитрила **1** с этиловым эфиром антралиловой кислоты в диоксане приводит к 3',4',5',6',7,12-гексагидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]-хиназолин-7,4'-2Н-пиран]-5-ону (**4a**). Последний образуется также при нагревании бромнитрила **1** с самой антралиловой кислотой в ДМФА, хотя его выход в этом случае ниже. Использование указанной методики оказалось оправданным при проведении реакции с более доступными, чем соответствующие эфиры, замещенными в бензольном кольце антралиловыми кислотами. При этом с удовлетворительными выходами нами получены замещенные в хиназолиновом фрагменте соединения **4b–e**.

* Сообщение 11 см. [1].



4 a $R^1 = \text{H}$; **b** $R^1 = 3\text{-Me}$; **c** $R^1 = 2\text{-Cl}$; **d** $R^1 = 3\text{-Br}$; **e** $R^1 = 1\text{-Cl}$; **a-d** $R^2 = \text{H}$, **e** $R^2 = 3\text{-Cl}$; **5 a** $R^1 = \text{Me}$;
b $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$; **c** $R^1 R^2 = \text{---}(\text{CH}_2)_4\text{---}$; **d** $R^1 = \text{H}$; **a** $R^2 = \text{Me}$, **b** $R^2 = \text{H}$, **d** $R^2 = \text{Ph}$

Подобно этилантранилату вступают в реакцию с бромнитрилом **1** эфиры гетероциклических аналогов антраниловой кислоты. Так, исходя из этиловых эфиров ряда 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот синтезированы 3,4,5,6,6',11'-гексагидроспиро[2Н-пиран-4,6'-4Н-тиено[3',2':3,4]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин]-4-оны **5a-d**. В результате взаимодействия бромнитрила **1** с метиловым эфиром 3-амино-5-бромбензофуран-3-карбоновой кислоты получен 2-бром-3',4',5',6',8,13-гексагидроспиро[2Н-бензо[*b*]фуоро[3',2':3,4]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-8,4'-2Н-пиран]-7-он (**6**).

В ИК спектрах соединений **4-6** имеются полосы валентных колебаний групп С=О и С=N (см. табл. 2). В спектрах ЯМР ¹Н наблюдаются синглет метиленовой группы изохинолинового фрагмента и сложные мультиплеты метиленовых групп тетрагидропиранового цикла. Следует отметить, что аналогичные реакции структурного аналога исходного бромнитрила **1** — *o*-бромметилфенилацетонитрила — приводят к устойчивым гидробромидам соответствующих конденсированных изохинолинов в их N-протонированной форме [3, 4]. В случае бромнитрила **1** сырые продукты реакции представляют собой в основном смеси свободных оснований **5** с примесными количествами их гидробромидов. Очевидно, последние в силу стерического экранирования тетрагидропирановым циклом потенциального нуклеофильного центра — пиримидинового атома азота, являются слабыми основаниями и легко претерпевают депротонирование в условиях проведения реакции и/или при их очистке перекристаллизацией. Лишь в случае конденсации бромнитрила **1** с этиловым эфиром 2-амино-3,4-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты сырой продукт реакции оказался индивидуальным гидробромидом. В отличие от аналога, не имеющего спироциклического строения, это соединение существует в O-протонированной форме 4'-гидрокси-2',3'-диметил-3,4,5,6,6',11'-гексагидроспиро[2Н-пиран-4,6'-тиено[3',2':3,4]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-12-ий] бромида (**7**). На это указывает его ИК спектр, в котором отсутствует полоса С=О, характерная для N-протонированных солей. В то же время положение и форма наблюдающейся в высокочастотной области полосы более характерны для колебаний O—H. Факт выделения соли следует отнести не к особенностям строения сопряженного основания, а, скорее, к случаю, когда малорастворимая протонная соль в условиях проведения реакции выпадает в осадок раньше, чем происходит ее депротонирование (особо отметим в этой связи плохую воспроизводимость синтеза соли **7**). На самом деле, длительное нагревание реакционной смеси либо попытка перекристаллизации соли **7** из ДМФА приводит к свободному основанию **5a**.

Взаимодействие бромнитрила **1** с 2-амино-5-хлорбензофеноном завершается образованием 5-фенил-3-хлор-3',4',5',6',7,12-гексагидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,4'-2Н-пиран-13-ий] бромида (**8**), в ИК спектре этого соединения отсутствуют полосы валентных колебаний нитрильной, вторичной аминной, солевой иминной или карбонильной групп, которые следовало ожидать для каждого из возможных промежуточных продуктов реакции. Кроме того, спектральные характеристики этого соединения хорошо согласуются с полученными ранее [5] для перхлоратов 5-арил-7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолин-13-ия.

Таблица 1

Характеристики конденсированных спиро[изохинолин-4,4'-пиранов] 4-10

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N	Hal (S)		
4a	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>75.60</u>	<u>5.78</u>	<u>8.80</u>		247	73
		75.45	5.70	8.79			
4b	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>75.92</u>	<u>6.12</u>	<u>8.59</u>		248	63
		75.88	6.06	8.43			
4c	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	<u>68.15</u>	<u>4.95</u>	<u>8.00</u>	<u>10.15</u>	336	62
		68.09	4.86	7.94	10.05		
4d	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	<u>60.50</u>	<u>4.40</u>	<u>7.16</u>	<u>20.05</u>	310	58
		60.45	4.31	7.05	20.11		
4e	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	<u>62.08</u>	<u>4.20</u>	<u>7.30</u>	<u>18.28</u>	286	43
		62.03	4.17	7.23	18.31		
5a	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>68.32</u>	<u>5.93</u>	<u>8.44</u>	<u>(9.18)</u>	260	55
		68.16	5.72	7.95	(9.10)		
5b	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>68.20</u>	<u>5.80</u>	<u>8.06</u>	<u>(9.20)</u>	170	48
		68.16	5.72	7.95	(9.10)		
5c	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	<u>69.85</u>	<u>6.00</u>	<u>7.64</u>	<u>(8.52)</u>	249	35
		69.82	5.86	7.40	(8.47)		
5d	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>72.00</u>	<u>5.10</u>	<u>7.10</u>	<u>(8.14)</u>	265	45
		71.98	5.03	6.99	(8.01)		
6	C ₂₂ H ₁₇ BrN ₂ O ₃	<u>60.53</u>	<u>4.07</u>	<u>6.60</u>	<u>18.18</u>	>350	48
		60.41	3.92	6.41	18.27		
7	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ S•HBr			<u>6.24</u>	<u>18.16</u>	205	56
				6.46	18.44		
8	C ₂₆ H ₂₂ ClN ₂ O ⁻ •Br ⁺	<u>63.42</u>	<u>4.53</u>	<u>5.12</u>	<u>23.47</u>	173	62
		63.24	4.49	5.67	23.36		
9	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O	<u>75.78</u>	<u>6.12</u>	<u>13.70</u>		205	87
		75.69	6.03	13.24			
9•HBr	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O•HBr	<u>60.35</u>	<u>5.15</u>	<u>10.69</u>	<u>20.18</u>	303	53
		60.31	5.06	10.55	20.06		
10	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>75.00</u>	<u>6.24</u>	<u>8.65</u>		149	79
		74.98	6.29	8.74			

В результате взаимодействия бромнитрила **1** с нитрилом антраниловой кислоты получен гидробромид 3',4',5',6',7,12-гексагидроспиро[5H-изохино[2,3- α]хиназолин-7,4'-2H-пиран]-5-имина (**9•HBr**). Отсутствие поглощения в области 2200–2250 см⁻¹ и наличие сильных полос N⁺-H и C=N⁺ указывают на образование тетрациклической структуры. Основность традиционных органических оснований (триэтиламин, пиперидин) оказалась недостаточной для депротонирования этой соли в свободное основание. Лишь действием на ее суспензию в спирте водным раствором NaOH удалось получить свободный имин. Очевидно, наличие амидинового фрагмента в структуре этого соединения обуславливает его высокую основность по сравнению с оксопроизводными **4–6**.

Характеристики конденсированных спиро[изохинолин-4,4'-пиранов] 4–10

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., КССВ, J (Гц)			
	C=O	C=N	O(CH ₂) ₂ , 4H, м	C(CH ₂) ₂ , 4H, м	NCH ₂ , 2H, с	Другие сигналы
4a	1640	1600	3.65–4.10	1.90–2.50	5.51	8.12 (1H, д, $J = 8$, 4-H); 7.90 (2H, м, H _{аром}); 7.15–8.10 (5H, м, H _{аром})
4b	1640	1585	3.75–4.25	2.05–2.60	5.27	8.15 (1H, д, $J = 2.5$, 4-H); 7.20–7.70 (6H, м, H _{аром}); 2.45 (3H, с, CH ₃)
4c	1650	1590	3.80–4.25	2.05–2.60	5.24	8.34 (1H, д, $J = 8$, 4-H); 7.25–7.70 (6H, м, H _{аром})
4d	1640	1590	3.80–4.25	2.05–2.55	5.25	8.50 (1H, д, $J = 2.5$, 4-H); 7.86 (1H, д, д, $J = 8$, $J = 2.5$, 2-H); 7.15–7.70 (5H, м, H _{аром})
4e	1655	1570	4.20–4.50	2.70–3.05	6.15	8.42 (1H, д, $J = 2.5$, 4-H); 8.26 (1H, д, $J = 2.5$, 2-H); 7.5–7.9 (4H, м, H _{аром})
5a	1625	1580	3.60–4.15	1.85–2.50	5.43	7.10–7.75 (4H, м, H _{аром}); 2.41 (6H, с, 2-CH ₃ , 3-CH ₃)
5b	1620	1570	3.50–4.10	1.90–2.55	5.36	7.30–7.75 (4H, м, H _{аром}); 7.04 (1H, с, 3-H); 1.26 (3H, т, CH ₃); 2.85 (2H, м, 2-CH ₂)
5c	1625	1570	3.60–4.15	1.90–2.50	5.30	7.30–7.70 (4H, м, H _{аром}); 2.60–3.00 (4H, м, 2-CH ₂ -, 3-CH ₂ -); 1.78 [4H, м, -(CH ₂) ₂ -]
5d	1630	1560	3.70–4.10	1.95–2.45	5.43	7.30–7.70 (9H, м, H _{аром})
6	1635	1600	3.70–4.15	1.95–2.45	5.83	8.70 (1H, с, 11-H); 7.35–7.90 (6H, м, H _{аром})
7	2540 (O–H)	1580	3.60–4.20	1.90–2.35	5.42	7.30–7.75 (4H, м, H _{аром})
8		1575	3.70–4.10	2.20–2.70	6.41	8.83 (1H, д, $J_o = 9$, 1-H); 8.65 (1H, д, д, $J_o = 9$, $J_M = 2.5$, 2-H); 8.39 (1H, д, $J_M = 2.5$, 4-H); 7.40–8.10 (9H, м, H _{аром})
9		1600	3.65–4.05	1.85–2.45	5.24	8.13 (1H, д, $J = 8$, 4-H); 7.25–7.90 (7H, м, H _{аром})
9•HBr	3200, 3020 (N ⁺ –H)	1650, 1595	3.70–4.10	1.95–2.45	5.82	10.02 (1H, с, NH); 9.91 (1H, с, NH); 8.58 (1H, д, $J = 8$, 4-H); 8.10–8.40 (2H, м, H _{аром}); 7.40–7.95 (5H, м, H _{аром})
10	1645	3160 (N–H)	3.60–3.95	1.60–2.20	4.44; 4.59 (1H, д, $J_{\text{сш}} = 16$)	8.02 (1H, д, $J = 2$, N–H); 7.73 (1H, д, $J = 8$, 4-H); 6.80–7.65 (7H, м, H _{аром}); 5.04 (1H, д, $J = 2$, 7-H _{аром})

Найдено, что двойная связь $C_{(6a)}=N_{(6)}$ в соединении **4a** легко восстанавливается борогидридом натрия в метанольном растворе в присутствии ДМФА (для повышения растворимости исходного соединения) с образованием 5-оксо-3',4',5',6,6',6a,7,12-октагидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,4'-2Н-пирана] (**10**). Структура этого продукта подтверждает ИК спектр, в котором отсутствует, по сравнению с исходным соединением **4a**, полоса $C=N$, но появляется полоса $N-H$, а полоса $C=O$ претерпевает закономерный сдвиг в высокочастотную область. Наличие асимметрического атома $C_{(6a)}$ в молекуле этого соединения приводит к тому, что протоны метиленовой группы $C_{(12)}H_2$ в спектре ЯМР 1H проявляются в виде АВ-спиновой системы сигналов с геминальной константой $J = 16$ Гц. Структурный фрагмент $H-C_{(6a)}-N_{(6)}-H$ характеризуется АХ-спиновой системой ($J_{\text{вн}} = 2$ Гц); в присутствии D_2O сигнал группы NH отсутствует, а дублетный сигнал протона $C_{(6a)}H$ превращается в синглет.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений в таблетках КВт зарегистрированы на приборе SP3-300 Pye Unicam. Спектры ЯМР 1H растворов соединений **3b-d** в $CDCl_3$, **3e** в CF_3CO_2D , остальных в $DMCO-d_6$ получены на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц), внутренний стандарт ТМС. Соединения **8**, **10** перекристаллизованы из метанола, соединение **9** — из толуола, остальные — из ДМФА. Характеристики синтезированных соединений приведены в таблицах 1, 2.

3',4',5',6',7,12-Гексагидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,4'-2Н-пиран]-5-он (4a). Раствор 0.84 г (3 ммоль) бромнитрила **1** и 0.45 мл (3 ммоль) этилового эфира антраниловой кислоты в 10 мл пропанола-2 кипятят 8 ч. Осадок, выпавший из охлажденной реакционной смеси, отфильтровывают, промывают пропанолом-2, затем при нагревании суспендируют в 10 мл пропанола-2, добавляют избыток морфолина или пиперидина, смесь кипятят 15 мин, охлаждают, при перемешивании разбавляют вдвое водой, выпавший осадок бесцветного продукта **4a** отфильтровывают, тщательно промывают водой.

3,4,5,6,11'-Гексагидроспиро[2Н-пиран-4,6'-тиено[3',2':3,4]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин]-4'-оны (5a-d) и **2-бром-3',4,4',5',6',8,13-гексагидроспиро[2Н-бензо[*b*]фууро[3',2':3,4]-пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-8,4'-2Н-пиран]-7-он (6)** получают аналогично из этиловых эфиров замещенных 2-аминотиофен-3-карбоновых (**2f-i**) и 3-амино-5-бромбензофуран-2-карбоновой (**2j**) кислот соответственно.

3-Метил-3',4',5',6',7,12-гексагидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,4'-2Н-пиран]-5-он (4b). Смесь 0.84 г (3 ммоль) бромнитрила **1** и 0.45 г (3 ммоль) 5-метилантраниловой кислоты (**2b**) в 7 мл ДМФА кипятят 10 ч. Выпавший из охлажденной реакционной смеси осадок продуктов **4b** отфильтровывают, промывают на фильтре пропанолом-2, водой, пропанолом-2.

Аналогично из соответствующих антраниловых кислот **2e-e** получают соединения **4c-e**.

5-Фенил-3-хлор-3',4',5',6',7,12-гексагидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,4'-2Н-пиран-13-ий] бромид (8). Раствор 0.84 г (3 ммоль) бромнитрила **1** и 0.69 г (3 ммоль) 2-амино-5-хлорбензофенона в 10 мл пропанола-2 кипятят 8 ч. Осадок, выпавший из охлажденной реакционной смеси, отфильтровывают, промывают пропанолом-2.

4'-Гидрокси-2',3'-диметил-3,4,5,6,6',11'-гексагидроспиро[2Н-пиран-4,6'-тиено[3',2':3,4]-пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-12-ий] бромид (7) получают аналогично исходя из бромнитрила **1** и этилового эфира 2-амино-3,4-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты. Осадок, выпавший из кипящей реакционной смеси через 2 ч нагревания, представляет собой индивидуальную соль **7**. Поскольку при попытке проведения дополнительной очистки этой соли перекристаллизацией происходит ее депротонирование, аналитический образец получают непосредственно из реакционной смеси, используя исходные вещества и растворитель высокой степени очистки.

Гидробромид 3',4',5',6',7,12-гексагидроспиро[5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,4'-2H-пиран]-5-имина (9·HBr) получают аналогично соединению **4a** исходя из нитрила антрапириловой кислоты. Свободное основание получают добавлением к интенсивно перемешиваемой горячей суспензии соли в этаноле избытка 5% раствора NaOH с последующим перемешиванием в течение 20 мин, охлаждением и доосаждением свободного основания водой.

3',4',5',6',6a,7,12-Октагидроспиро[5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,4'-2H-пиран]-5-он (**10**). К суспензии 0.45 г (2 ммоль) соединения **4a** в 10 мл метанола добавляют 0.41 г (12 ммоль) NaBH₄ и 2 мл ДМФА. Реакционную смесь кипятят 2 ч 30 мин, охлаждают, разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, А. В. Туров, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 1279 (2000).
2. В. М. Кисель, М. О. Платонов, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 1035 (2000).
3. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ДАН*, **306**, 628 (1989).
4. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, Т. Т. Кучеренко, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 366 (1996).
5. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, С. М. Томачинский, Ф. С. Бабичев, *ХГС*, 664 (1995).

*Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: v kysil@mail.univ.kiev.ua*

Поступило в редакцию 06.03.2000