

В. М. Кисиль, В. А. Ковтуненко, Т. Т. Кучеренко,  
А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев

## КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

### 7\*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ТИЕНО[3',2' : 5,6]ПИРИМИДО[1,2-*b*]ИЗОХИНОЛИНА

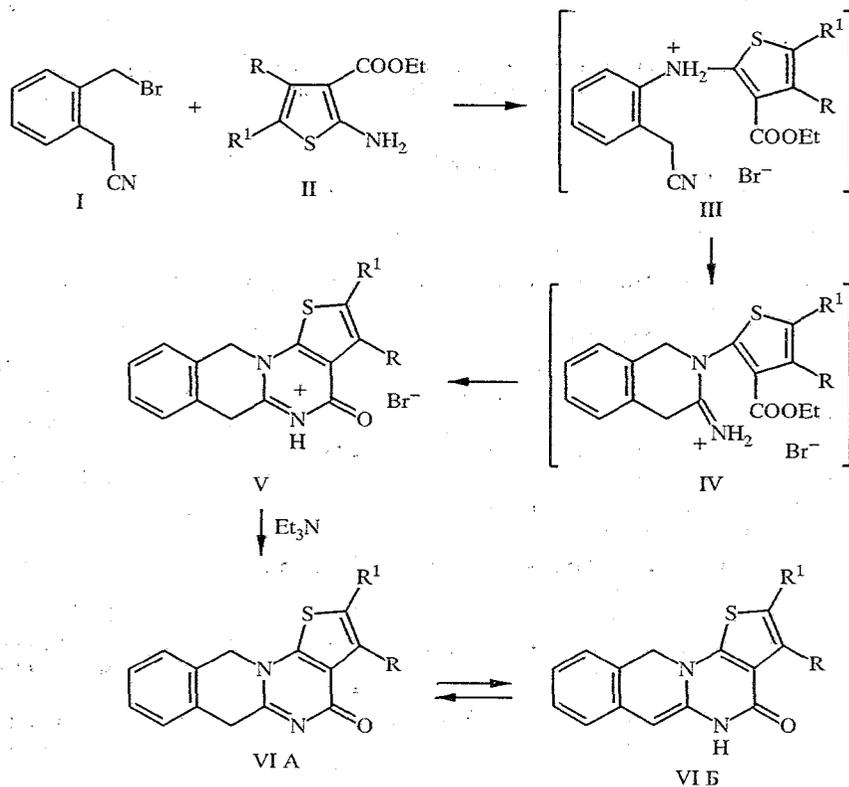
Взаимодействием *o*-бромметилфенилацетонитрила с эфирами замещенных 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот синтезированы 4-оксо-6,11-дигидро-4Н-тиено[3',2' : 5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолины, охарактеризованные в виде гидробромидов и свободных оснований. Обсуждается таутомерия оснований в растворах в ДМСО.

Ранее [2] мы показали, что взаимодействие *o*-бромметилфенилацетонитрила (I) с метиловым эфиром антраниловой кислоты приводит к 5-оксо-7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолину. Представлялось интересным распространить этот тип взаимодействия на гетероциклические аналоги антраниловой кислоты. С этой целью в настоящей работе изучено взаимодействие бромонитрила I с этиловыми эфирами ряда 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот II, поскольку по аналогии с отмеченной реакцией в этом случае следует ожидать образование производных новой гетероциклической системы тиенопиримидоизохинолина, сведения о которой в литературе отсутствуют. Кроме того, ожидаемые соединения должны содержать в своей структуре тиено[2,3-*d*]пиримидиновый фрагмент, перспективный в плане поиска новых биологически активных веществ (см., например, [3] и цитированную в ней литературу).

Найдено, что нагревание смеси эквимольных количеств аминоэфиров II с бромонитрилом I в пропаноле-2 приводит к гидробромидам 4-оксо-6,11-дигидро-4Н-тиено[3',2' : 5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолинов III. Очевидно, что реакция протекает как последовательная цепь превращений, включающая алкилирование бромонитрилом I аминоэфира II, внутримолекулярное присоединение аминогруппы к нитрильной в продукте алкилирования IV и амидирование сложноэфирной группы солевой иминогруппой в промежуточном изохинолинимине V. Отсутствие в ИК и ПМР спектрах полученных соединений сигналов нитрильной, сложноэфирной, солевых вторичной амино- и первичной иминогрупп исключает остановку процесса на стадии промежуточных соединений IV и V. В сильнополюсной части спектров ПМР соединений III наблюдаются сигналы алифатических протонов заместителей R и два двухпротонных синглета в области 4,54...4,78 и 5,60...5,65 м. д. метиленовых протонов соответственно при C(6) и C(11) (полные данные спектров ПМР приведены в табл. 1). ИК спектры полученных соединений характеризуются наличием сильных полос валентных колебаний групп C=O (1710), C=N<sup>+</sup> (1610) и N<sup>+</sup>—H (оч. ш. 2250 см<sup>-1</sup>).

Соли III под действием триэтиламина превращаются в свободные основания VI. Эти соединения имеют подобные солям III спектральные характеристики, за исключением закономерных изменений при переходе от солей к основаниям. Так, в ИК спектрах исчезает полоса ν<sub>N—H</sub>, а полосы ν<sub>C=O</sub> и ν<sub>C=N</sub> претерпевают низкочастотный сдвиг до 1630 и 1690 см<sup>-1</sup>

\* Сообщение 6 см. [1].



II—VI а  $R=R^1=CH_3$ , б  $R=R^1=-(CH_2)_4-$ , в  $R=R^1=-(CH_2)_3-$ , г  $R=H, R^1=C_2H_5$ ,  
 д  $R=C_6H_5, R^1=H$

соответственно. В более сильные поля смещаются синглеты обеих метиленовых групп в спектрах ПМР свободных оснований (в ДМСО- $D_6$ ), причем в большей степени депротонирование влияет на положение сигналов протонов группы  $C_{(12)}H_2$ . Интересной особенностью этих спектров оказалось наличие еще двух сигналов малой интенсивности в области 4,91...5,02 и 10,41...10,52 м. д., отнесенных к сигналам протонов при 7-Н и 5-Н N—H-таутомеров строения Б. Основанием для такого отнесения является меньшая интегральная интенсивность сигнала протонов при  $C_{(7)}$  таутомера А по сравнению с интенсивностью сигнала метиленовой группы при  $C_{(12)}$ , положение которого, очевидно, одинаково для обоих таутомеров. Определенное по интегральной интенсивности указанных сигналов содержание N—H-таутомеров Б в растворах в ДМСО составляет 10...15%. Наличие таутомерного равновесия в растворах соединений VI подтверждают спектры, зарегистрированные в присутствии  $D_2O$ . В результате дейтерообмена в них исчезают сигнал  $C_{(6)}H_2$  C—H-таутомера VIA и сигналы  $C_{(6)}H$  и  $N_{(5)}H$  N—H-таутомера VIБ. Следует отметить, что возможность таутомерного превращения структурно подобного 5-оксо-7,12-дигидро-5Н-изохино[2,3-а]хиназолина обсуждалась ранее [4] именно на основании легкости протекания аналогичного дейтерообмена, однако зарегистрировать наличие N—H-таутомера в растворах этого соединения не удалось.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры таблеток соединений в КВг зарегистрированы на приборе SP3-300 Pye Unicam. Спектры ЯМР растворов соединений в ДМСО- $D_6$  получены на приборе Bruker WP-100 SY, внутренний стандарт ТМС. Все соли III перекристаллизованы из смеси нитрометан—уксусная кислота, основания VI — из пропанола-2.

Характеристики 4-оксо-6,11-дигидро-4Н-тиено[3',2':5,6]-  
пиримидо[1,2-*b*]изохинолинов

Соединение	R	R <sup>1</sup>	пл- °С	Брутто- формула	Спектры ПМР °, м. д.			
					C(6)H <sub>2</sub> с	C(11)H <sub>2</sub> с	5-Н	г. R <sup>1</sup>
IIIa	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	250...253 (разл.)	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS	4,70	5,60	Обм.	с, 2,62 (6H)
IIIб	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —		348...350 (разл.)	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> OS	4,68	5,59	Обм.	м, 2,04 (4H); м, 3,03 (4H)
IIIв	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —		335...340 (разл.)	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS	4,45	5,49	Обм.	м, 2,51 (2H); м, 3,02 (4H)
IIIг	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	248...249 (разл.)	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS	4,78	5,65	Обм.	т, 1,51 (3H); к, 3,11 (2H)
IIIд	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	272...275 (разл.)	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS	4,54	5,63	Обм.	
VIa	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	233...235 (разл.)	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS	4,16, 4,94	5,23	с, 10,45	с, 2,43 (6H)
VIб	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —		290...295 (разл.)	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS	4,09, 4,91	5,15	с, 10,41	м, 1,74 (4H); м, 2,84 (4H)
VIв	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —		268...270 (разл.)	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS	4,11, 4,91	5,17	с, 10,40	м, 2,44 (2H); м, 2,89 (4H)
VIг	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	170...171	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS	4,12, 4,91	5,22	с, 10,51	т, 1,27 (3H), к, 2,87 (2H)
VIд	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	240...242	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS	4,16, 5,02	5,31	с, 10,52	

\* Описание сложных мультиплетов ароматических протонов опущено.

Таблица 2

## Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %		
			N	S	Br		N	S	Br
IIIa	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7,86	9,03	22,03	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS	7,71	8,83	22,00
IIIб	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —		7,14	8,20	20,24	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> OS	7,20	8,24	20,52
IIIв	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —		7,40	8,46	21,64	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS	7,46	8,54	21,29
IIIг	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	7,72	8,84	22,26	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS	7,71	8,83	22,00
IIIд	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6,63	7,84	19,46	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> OS	6,81	7,80	19,43
VIa	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10,21	11,34	—	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS	9,92	11,35	—
VIб	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —		9,11	10,61	—	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OS	9,08	10,40	—
VIв	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —		9,44	10,85	—	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS	9,52	10,89	—
VIг	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	10,09	11,60	—	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS	9,92	11,35	—
VIд	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8,32	9,93	—	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> OS	8,48	9,70	—

Характеристики соединений приведены в табл. 1. Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

Гидробромиды 4-оксо-6,11-дигидро-4Н-тиено[3',2' : 5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолинов (Ш). Раствор 0,01 моль бромонитрила I и 0,01 моль аминоэфира II в 30 мл пропанола-2 кипятят 4 ч. Выпавший из охлажденной реакционной смеси осадок отфильтровывают, промывают на фильтре пропанолом-2. Выход 77...85%.

Для получения свободных оснований VI соли Ш обрабатывают избытком триэтиламина, смесь доводят до кипения, упаривают в вакууме избыток триэтиламина, остаток обрабатывают водой, твердое вещество отфильтровывают, промывают водой, пропанолом-2.

*Авторы выражают благодарность Государственному фонду фундаментальных исследований Украины за финансовую поддержку проведенных исследований.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кисель В. М., Потиха Л. М., Ковтуненко В. А., Томачинский С. Н., Бабичев Ф. С. // ХГС. — 1995. — № 5. — С. 664.
2. Кисель В. М., Ковтуненко В. А., Туров А. В., Тылтин А. К., Бабичев Ф. С. // ДАН. — 1989. — Т. 306. — С. 628.
3. Гевальд К. // ХГС. — 1976. — № 10. — С. 1299.
4. Кисель В. М., Ковтуненко В. А., Потиха Л. М., Тылтин А. К., Никитченко В. С., Бабичев Ф. С. // Укр. хим. журн. — 1992. — Т. 58. — С. 790.

Киевский университет им. Тараса Шевченко,  
Киев 252017

Поступило в редакцию 09.09.95