

В. М. Кисиль, В. А. Ковтуненко, Л. М. Потиха,
А. В. Туров

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

5*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАТИОНА 6-МЕТИЛ-5-ОКСОИЗОХИНО[2,3-*a*]ХИНАЗОЛИНИЯ С НЕКОТОРЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ

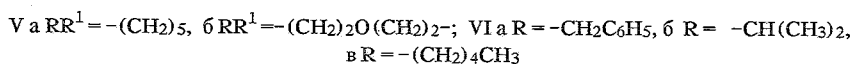
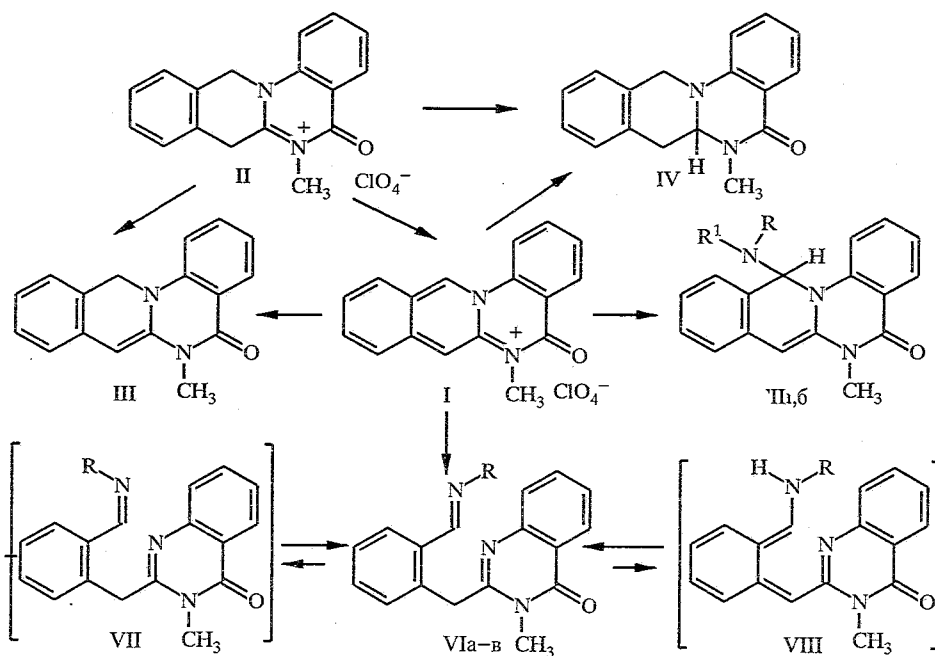
Показано, что нуклеофильные агенты взаимодействуют с катионом 6-метил-5-оксоизохино[2,3-*a*]хиназолиния по атому C₍₁₂₎. Строение продуктов реакции определяется типом реагента. При взаимодействии с боргидридом натрия и вторичными аминами образуются 12Н- и 12-диалкиламино-12Н-6-метил-5-оксо-5,6-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолины. В случае первичных аминов реакция сопровождается разрывом связи C₍₁₂₎—N₍₁₃₎ с образованием 2-[*o*-(*N*-алкилформимидил)-бензил]-3-метил-4-оксохиназолинов.

Ранее [1] сообщалось о синтезе перхлората 6-метил-5-оксоизохино[2,3-*a*]хиназолиния (I) окислением перхлората 6-метил-5-оксо-7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолиния (II). Катион соли I интересен тем, что он является первым представителем гетероароматической 18π-электронной изохино[2,3-*a*]хиназолиниевой системы. По этой причине, а также учитывая перспективность поиска новых биологически активных соединений среди производных изохино[2,3-*a*]хиназолина [2], мы изучили химические свойства соли I.

Взаимодействие перхлората I с боргидридом натрия в спиртовом растворе приводит к 6-метил-5-оксо-5,6-дигидро-12Н-изохино[2,3-*a*]хиназолину (III), идентичному по спектральным характеристикам и температуре плавления с веществом, полученным ранее [1] действием на соль II основаниями. Известно [3], что восстановление соли II боргидридом натрия в тех же условиях приводит к 6-метил-5-оксо-6,6а,7,12-тетрагидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолину (IV). Поэтому мы ожидали, что тетрагидроизохинохиназолин IV образуется при действии на соль I избытка боргидрида натрия. Однако и в этом случае единственным продуктом реакции явилось дигидропроизводное III. В то же время восстановление соли I в присутствии уксусной кислоты приводит к тетрагидропроизводному IV так же, как и восстановление в этих условиях основания III, которое не восстанавливается в нейтральной среде.

Образование соединения III при восстановлении соли I свидетельствует о том, что нуклеофильная атака боргидрид-аниона идет по атому C₍₁₂₎ гетероциклического катиона. Следует ожидать, что это положение будет также активным в реакциях соли I с другими нуклеофилами. На самом деле, непродолжительным нагреванием ее раствора в избытке вторичных аминов (пиперидин, морфолин) с последующей обработкой смеси водой получены 6-метил-5-оксо-12-диалкиламино-5,6-дигидро-12Н-изохино[2,3-*a*]хиназолины V, на что указывают их спектральные характеристики.

* Предыдущее сообщение см. [1].



В сильнополюльной части спектров ПМР этих соединений кроме сигналов протонов аминных остатков и метильной группы наблюдаются два однопротонных синглета в области 5,29...5,31 и 6,17...6,18 м. д. протонов 7- и 12-Н соответственно. Данное отнесение сделано на основании спектра структурно-подобного соединения III, в котором сигнал протона 7-Н находится при 5,25 м. д. [1]. Кроме того, в спектре пиперидинового производного Va отмечено возрастание на 31% интенсивности синглета протона 7-Н при облучении на частоте резонанса протонов метильной группы в условиях эксперимента по гомоядерному эффекту Оверхаузера (ЯЭО). В другом эксперименте при насыщении на частоте резонанса метинного протона 12-Н наблюдается увеличение на 13% интенсивности мультиплета протонов в положениях 2' и 6' пиперидинового цикла, что свидетельствует о пространственной близости пиперидинового цикла с этим протоном. Сравнение спектра ЯМР ^{13}C пиперидинового производного Va со спектром модельного соединения III также подтверждает предложенное строение веществ V. Различия в них ограничиваются только появлением сигналов пиперидинового цикла и закономерным слабополюльным сдвигом сигнала $C_{(12)}$ от 48,98 (в III) до 74,45 м. д. (в Va) с одновременным увеличением КССВ $C_{(12)}-H$ на 9 Гц, вызванным влиянием атома азота пиперидинового заместителя. Атом углерода $C_{(7)}$ дает в спектре соединения Va дублет при 84,14 м. д. с $J_{CH} = 166$ Гц, характерной для sp^2 -гибридизованных атомов углерода [5].

Взаимодействие соли I с первичными аминами (бензил-, изопропил- и амиламинами) в тех же условиях приводит к принципиально другому по структуре и соответственно по спектральным характеристикам типу веществ, а именно — 2-[o-(N-алкилформимидаил)бензил]-3-метил-4-оксохиназолиам (VI). В их спектрах ПМР кроме сигналов протонов заместителя R, метильной группы и ароматических протонов наблюдаются однопротонный слабополюльный синглет альдиминного протона в области 8,48...8,59 и двухпротонный синглет метиленовой группы в области 4,72 м. д. (в спектре соединения VIa положение последнего совпадает с положением

синглета метиленовой группы бензильного остатка). Наличие N-алкилальдиминного фрагмента подтверждают результаты эксперимента по ЯЭО. При насыщении на частоте резонанса метинного протона в области 8,48 м. д. в спектре соединения VIб наблюдается увеличение на 19% интенсивности мультиплета метинового протона изопропильной группы, что также указывает на *анти*-строение этого альдимины. Опосредованным свидетельством нарушения жесткой тетрациклической структуры в продуктах реакции является отсутствие заметных величин ЯЭО для сигнала метильной группы при облучении на частоте резонанса метиленовой группы при 4,72 м. д., поскольку межъядерное пространственное взаимодействие между протонами группы б-CH₃ и протонами при C(7) всегда наблюдалось для всех б-метилзамещенных изохино[2,3-*a*]хиназолинов (см., например, выше, а также работы [1, 3]). В слабых полях спектра ЯМР ¹³C соединения VIб наблюдается интенсивный дублет углерода альдиминной группы, а в сильных наряду с сигналами метильной и изопропильной групп — триплет метиленовой группы.

Очевидно, что хиназолины VI образуются вследствие ряда превращений, которые начинаются с нуклеофильной атаки первичного амина по атому C(12) катиона соли I с образованием аддуктов типа V (R¹ = H) подобно тому, как это происходит со вторичными аминами. Далее эти аддукты претерпевают расщепление по связи C(12)—N(13). Продукты этого превращения способны существовать в трех таутомерных формах VI—VIII, из которых реализуется только форма VI, поскольку в ней сохраняется высокая степень сопряжения как в бензольном, так и в хиназолиновом фрагментах. Для подтверждения предложенной схемы мы зарегистрировали спектр свежеприготовленного раствора соли I в смеси дейтерохлороформа с амиламином. При этом наряду с сигналами соединения VIв и избытка амиламина наблюдаются два одинаковых по интенсивности синглета при 5,39 и 6,32 м. д., которые на основании данных спектров модельных соединений V отнесены соответственно к резонансу протонов при 7- и 12-Н в промежуточном аддукте строения V (R = C₅H₁₁, R¹ = H). Интенсивность этих сигналов со временем уменьшается (что сопровождается увеличением интенсивности сигналов соединения VIв), и уже через 30 мин они исчезают полностью. Для доказательства того, что образование соединений VI сопровождается таутомерным прототропным переносом, нами проведен отдельный опыт. При обработке раствора соли I в ацетонитриле смесью изопропиламина с избытком D₂O выделено монодейтерированное по бензильному положению соединение VIб, в спектре ПМР которого интегральная интенсивность сигнала метиленовой группы при 4,72 м. д. составляет одну протонную единицу, а сам сигнал имеет вид дублета с J_{HD} = 2,5 Гц. Следует отметить, что при обработке избытком D₂O уже приготовленного раствора соли I в изопропиламинe введение дейтериевой метки не происходит. Отмеченные наблюдения указывают также на межмолекулярный характер прототропного переноса, происходящего при расщеплении изохинолинового цикла, в котором может участвовать как реагент (амин), так и растворитель (вода). Наиболее вероятный механизм превращения V → VI предполагает, на наш взгляд, последовательное протонирование ионом алкиламмония (образовавшегося на первой стадии) или гидроксония (в случае проведения реакции в воде) аддукта V по атому углерода C(7), расщепление связи C(12)—N(13) и дальнейшее депротонирование под действием избытка амина промежуточной иммониевой соли, завершающееся образованием альдиминов VI.

Как образование аддуктов V, так и расщепление изохинолинового цикла с образованием соединений VI являются обратимыми процессами. Оказалось, что при обработке уксусно-кислых растворов обоих соединений этих типов хлорной кислотой легко образуется исходная соль I с высокими выходами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры таблеток соединений в КВг зарегистрированы на приборе SP3-300 Pye Unicam. Спектры ЯМР растворов соединений в CDCl_3 получены на приборе Bruker WP-100 SY, внутренний стандарт ТМС. Описание сигналов ядер ароматических атомов углерода приведено со спектров, полученных в условиях полной развязки от протонов.

Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

6-Метил-5-оксо-5,6-дигидро-12Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин (III). К суспензии 0,72 г (2 ммоль) соли I в 20 мл этанола добавляют 0,15 г (4 ммоль) боргидрида натрия, смесь кипятят 1 ч, растворитель отгоняют на роторном испарителе, остаток обрабатывают 10% NaOH, осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством спирта, перекристаллизовывают из пропанола-2. Полученное при этом вещество оказалось идентичным по $T_{\text{пл}}$, отсутствию депрессии в смешанной пробе и спектральным характеристикам полученным ранее [4]. Спектр ЯМР ^{13}C : 29,47 (к, $J = 141$, N—CH₃), 48,98 (т, $J = 138$ Гц, C₍₁₂₎), 82,45 (д, $J = 164$ Гц, C₍₇₎), 110,66, 114,99, 120,18, 122,87, 123,1, 123,74, 124,62, 127,84, 128,48, 132,86, 134,43, 140,00 (ароматические атомы углерода), 141,50 (с, C_(13a)), 159,38 м. д. (с, C₍₅₎).

6-Метил-5-оксо-6,6а,7,12-тетрагидро-5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин (IV). К суспензии 0,72 г (2 ммоль) соли I и 0,23 г (6 ммоль) боргидрида натрия в 20 мл этанола добавляют по каплям смесь 3 мл уксусной кислоты и 7 мл этанола, смесь кипятят 1 ч, далее выделяют как в предыдущей методике. Получают соединение IV, идентичное полученному ранее [4].

Взаимодействие соли I с аминами. При нагревании растворяют 0,36 г (1 ммоль) соли I в 3 мл амина. Полученный раствор обрабатывают 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, тщательно высушивают, перекристаллизовывают из гексана.

Для получения монодейтерированного по бензильному положению соединения VIб соль I растворяют при нагревании в минимальном количестве ацетонитрила, полученный раствор обрабатывают раствором 3 мл изопропиламина в 30 мл D₂O, выпавший осадок отфильтровывают, промывают D₂O, сушат, перекристаллизовывают из гексана.

12-(Пиперид-1-ил)-6-метил-5-оксо-5,6-дигидро-12Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин (Va, C₂₂H₂₃N₃O). $T_{\text{пл}}$ 186...187 °С. ИК спектр: 1658 (C=O) (с), 1609 см⁻¹ (C=C) (ср.). Спектр ПМР: 1,33 (6H, м) и 2,46 (4H, м, протоны пиперидинового цикла), 3,44 (3H, с, N—CH₃), 5,29 (1H, с, 7-H), 6,17 (1H, с, 12-H), 6,9...7,6 (7H, м, 1-...3- и 8-...11-H), 8,12 м. д. (1H, д. д, $J_o = 7,5$ Гц, $J_m = 1,5$ Гц, 4-H). Спектр ЯМР ^{13}C : 23,8 (т, $J = 130,9$ Гц, C₍₄₎), 25,61 (т, $J = 128,0$ Гц, C_(3') и C_(5')), 29,31 (к, $J = 139,7$ Гц, N—CH₃), 48,10 (т, $J = 132,4$ Гц, C_(2') и C_(3')), 74,45 (д, $J = 147,1$ Гц, C₍₁₂₎), 84,14 (д, $J = 166,2$ Гц, C₍₇₎), 112,06, 115,57, 120,30, 122,23, 122,52, 123,16, 126,72, 127,95, 128,36, 133,03, 133,62, 139,99 (ароматические атомы углерода), 142,44 (с, C_(13')), 159,61 м. д. (с, C₍₅₎).

12-(Морфолин-4-ил)-6-метил-5-оксо-5,6-дигидро-12Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин (Vб, C₂₁H₂₁N₃O₂). $T_{\text{пл}}$ 149...151 °С. ИК спектр: 1645 (C=O) (с), 1611 см⁻¹ (C=C) (ср.). Спектр ПМР: 2,51 (2H, м) и 3,52 (2H, м, протоны морфолинового цикла), 3,44 (3H, с, N—CH₃), 5,31 (1H, с, 7-H), 6,18 (1H, с, 12-H), 6,9...7,6 (7H, м, 1-...3- и 8-...11-H), 8,12 м. д. (1H, д. д, $J_o = 7,5$ Гц, $J_m = 1,5$ Гц, 4-H).

2-[*o*-(N-Бензилформимидоил)бензил]-3-метил-4-оксохиназолин (VIa, C₂₄H₂₁N₃O). $T_{\text{пл}}$ 104...105 °С. ИК спектр: 1665 (C=O) (с), 1630 см⁻¹ (C=N) (ср.). Спектр ПМР: 3,42 (3H, с, N—CH₃), 4,72, 4,73 (4H, с, наложение сигналов протонов метиленовых групп), 7,0...8,8 (7H, м, ароматические протоны), 8,24 м. д. (1H, д. д, $J_o = 7,5$ Гц, $J_m = 1,5$ Гц, 4-H), 8,59 м. д. (1H, с, CH=N).

2-[*o*-(N-Изопропилформимидоил)бензил]-3-метил-4-оксохиназолин (VIб, C₂₀H₂₁N₃O). $T_{\text{пл}}$ 107...108 °С. ИК спектр: 1665 (C=O) (с), 1630 см⁻¹ (C=N) (ср.). Спектр ПМР: 1,11 (6H, д, $J = 7$ Гц, CH(CH₃)₂), 3,39 (1H, м, CH(CH₃)₂), 3,55 (3H, с, N—CH₃), 4,72 (2H, с, CH₂), 7,0...8,8 (7H, м, ароматические протоны), 8,26 м. д. (1H, д. д, $J_o = 7,5$ Гц, $J_m = 1,5$ Гц, 4-H), 8,48 м. д. (1H, с, CH=N). Спектр ЯМР ^{13}C : 23,86 (к, $J = 123,5$ Гц, C-(CH₃)₂), 30,17 (к, $J = 141,2$ Гц, N—CH₃), 39,92 (т, $J = 129,0$ Гц, CH₂), 62,06 (д, $J = 135$ Гц, CH), 119,77, 125,85, 126,00, 126,20, 126,84, 129,53, 129,78, 131,22, 133,33, 134,61, 146,88 (ароматические атомы углерода), 156,0 (с, C₍₂₎), 158,2 (д, CH=N), 162,18 м. д. (с, C₍₄₎).

2-[*o*-(N-Амилформимидоил)бензил]-3-метил-4-оксохиназолин (VIв, C₂₂H₂₅N₃O). $T_{\text{пл}}$ 92,5...94 °С. ИК спектр: 1655 (C=O) (с), 1640 см⁻¹ (C=N) (ср.). Спектр ПМР: 0,80 (3H, д, $J = 7$ Гц, CH₂CH₃), 1,19 (4H, м, CH₂CH₂CH₃), 1,56 (2H, м, N—CH₂CH₂), 3,54 (5H, с и т, N—CH₃ и N—CH₂—CH₂), 4,72 (2H, с, CH₂), 7,0...8,8 (7H, м, ароматические протоны), 8,26 (1H, д. д, $J_o = 7,5$ Гц, $J_m = 1,5$ Гц, 4-H), 8,47 м. д. (1H, с, CH=N).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Бабичев Ф. С., Громов Л. А., Ковтуненко В. А., Ищенко В. В., Кисель В. М. // Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ: Тез. докл. — Волгоград, 1989. — 206 с.
3. Кисель В. И., Ковтуненко В. А., Туров А. В., Тылтин А. К., Бабичев Ф. С. // ХГС. — 1991. — № 3. — С. 389.
4. Кисель В. М., Ковтуненко В. А., Туров А. В., Тылтин А. К., Бабичев Ф. С. // ДАН. — 1989. — Т. 306. — С. 628.
5. Леви Г., Нельсон Г. Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13. — М.: Мир, 1975. — 295 с.

Киевский университет им. Т. Г. Шевченко,
Киев 252017

Поступило в редакцию 24.03.95
