

Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловненко, Ф. С. Бабичев

ПРЕВРАЩЕНИЯ В РЯДУ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ 3-АМИНО-1(2Н)ИЗОХИНОЛОНОВ

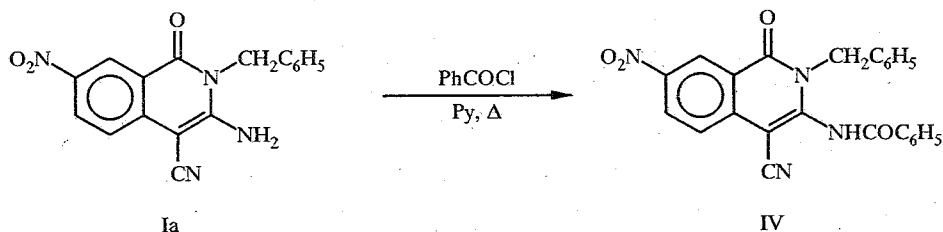
Изучено ацилирование 3-амино-4-циано-1(2Н)изохинолонов хлористым бензоилом, приводящее к образованию производных 1,3-оксазино[4,5-с]изохинолонов-6. Получены ранее не описанные 1-аминопиримидо[4,5-с]изохинолин-6-оны взаимодействием соответствующих 3-амино-1(2Н)изохинолонов и формамида. Проведено нуклеофильное замещение в 3-амино-1-хлоризохинолине при действии гидроксида натрия, первичных спиртов, гидразингидрата и различных аминов. Конденсацией 2,3-диамино-1(2Н)изохинолона с этиловым эфиром мезоксалевоы кислоты синтезирован 1,2,4-триазино[2,3-*b*]изохинолон.

Многие производные изохинолина получили широкое применение в качестве высокоэффективных лекарственных средств [1], в связи с чем синтез и изучение свойств новых соединений этого ряда является актуальной задачей.

Ранее [2—4] нами были синтезированы полифункциональные 3-амино-1(2Н)изохинолоны I—III, которые обладают высокой биологической активностью (противомикробной, аналептической, седативной). Полифункциональный характер этих соединений открывает возможность дальнейшей целенаправленной модификации их структуры для поиска новых веществ, обладающих комплексом полезных свойств.

Реакционная способность 3-амино-4-циано-1(2Н)изохинолонов I [1] определяется, в первую очередь, основностью, которая зависит от электронной плотности на атоме азота аминогруппы, его пространственной доступностью и весьма чувствительна даже к небольшим изменениям структуры.

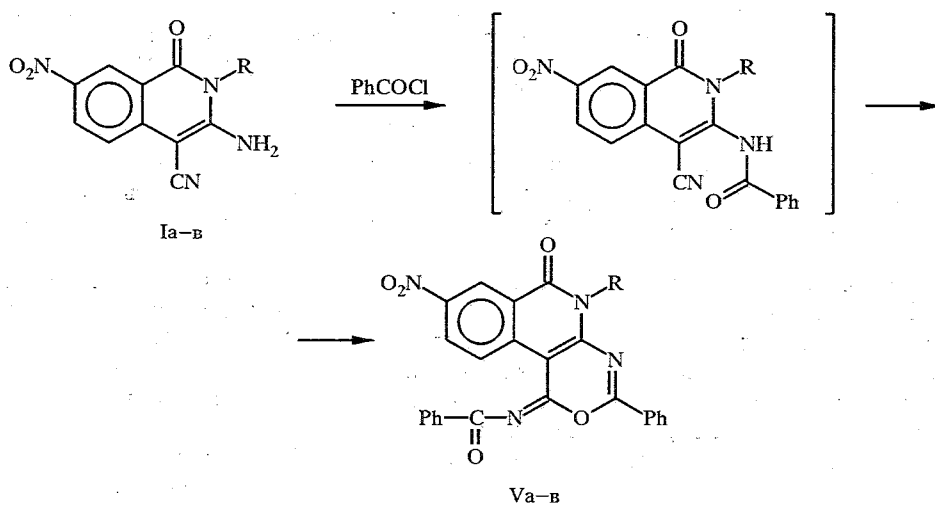
Известно [5—7], что из смеси изомерных аминоизохинолинов наименее основен 3-аминоизохинолин ($pK_a = 5,0$). Наличие в изучаемых нами 3-аминоизохинолинах I электроноакцепторных заместителей, в частности нитрильной и карбонильной групп, приводит к дальнейшему снижению основных свойств аминогруппы. Действительно, ацилирование аминогруппы протекает в жестких условиях — при кипячении реагентов в пиридине в течение 10...40 ч. Только 3-амино-2-бензил-4-циано-1(2Н)изохинолон (Ia) при кипячении с избытком хлористого бензоила в пиридиновом растворе в течение 10 ч дает бензоиламинопроизводное IV.



В ИК спектре валентные колебания амидной группы представлены полосами при 3200 и 1680, полоса в области 2210 см^{-1} принадлежит нитрильной группе. В спектре ПМР в ДМСО- D_6 сигнал протона амидной

группы наблюдается в слабом поле при 11,45 м. д. Добавление в образец дейтерированной воды приводит к исчезновению данного сигнала. В исходном 3-аминоизохинолоне-1 Ia сигналы протонов аминогруппы проявляются при 8,05 м. д.

Соседство amino- и нитрильной групп приводит к тому, что в основном реакция ацилирования не останавливается на первой стадии. Избыток ацилирующего реагента в реакционной смеси провоцирует дальнейшее ацилирование имина и образование производных новой гетероциклической системы — 1,3-оксазино[4,5-с]изохинолина. Действительно, 3-амино-1(2H)изохинолоны Ia—в в данных условиях образуют 1,3-оксазино[4,5-с]изохинолоны-6 Va—в.

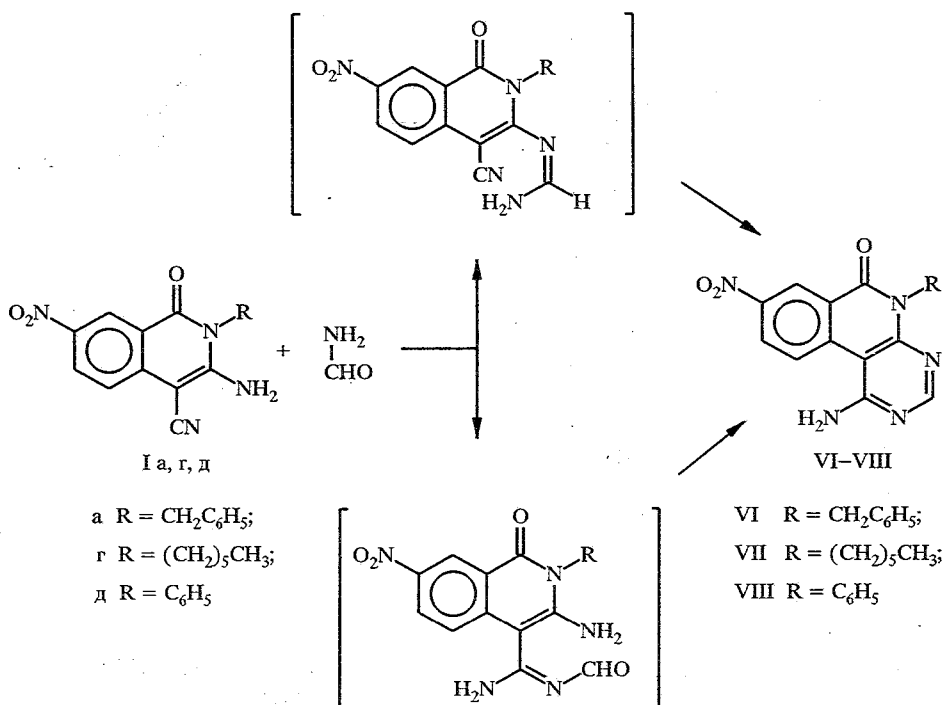


I, V a R = CH₂C₆H₅; б R = CH₃; в R = CH(CH₃)₂

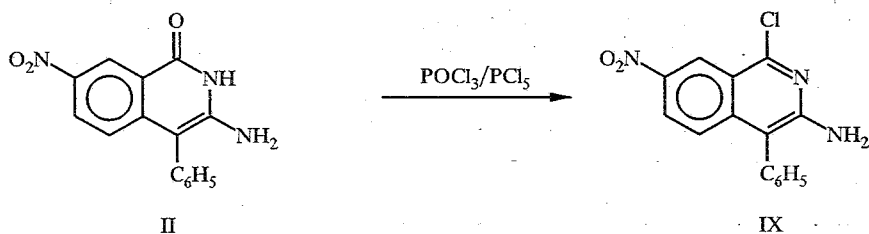
В ИК спектрах соединений Va—в отсутствует поглощение, характерное для валентных колебаний нитрильной группы. В спектре ПМР соединения Vb в CF₃CO₂D имеются следующие сигналы: слабопольный дублет при 9,41 протона 7-Н, сигнал при 8,7 принадлежит протонам 9-Н и 10-Н, дублет метильных групп изопропильного заместителя наблюдается при 1,92 (*J* = 6,84 Гц), метиновый протон дает гептет при 6,18 м. д.

Соединения I являются, по сути, гетероциклическими енаминонитрилами. При непродолжительном кипячении соединений Ia,г,д в формамиде легко и с хорошими выходами образуются 1-аминопиримидо[4,5-с]изохинолин-6-оны VI—VIII. Возможны два пути превращений, приводящие к одинаковым соединениям VI—VIII (см. ниже).

Эта реакция по существу является качественной на вицинальные аминонитрилы и хорошо изучена применительно ко многим структурно-подобным азинам [8]. В пользу образования соединений VI—VIII говорят следующие данные. В ИК спектрах полоса валентных колебаний связей N—H первичной аминогруппы лежит в области 3300 см⁻¹, а полоса колебания нитрильной группы отсутствует. Изучение спектров ПМР показало, что протоны аминогруппы проявляются в виде двух сигналов в области 7,49...7,51 и 10,61...10,63 м. д., которые исчезают при добавлении тяжелой воды. Характерным для этих продуктов является синглет протона 3-Н при 8,29...8,32 м. д.

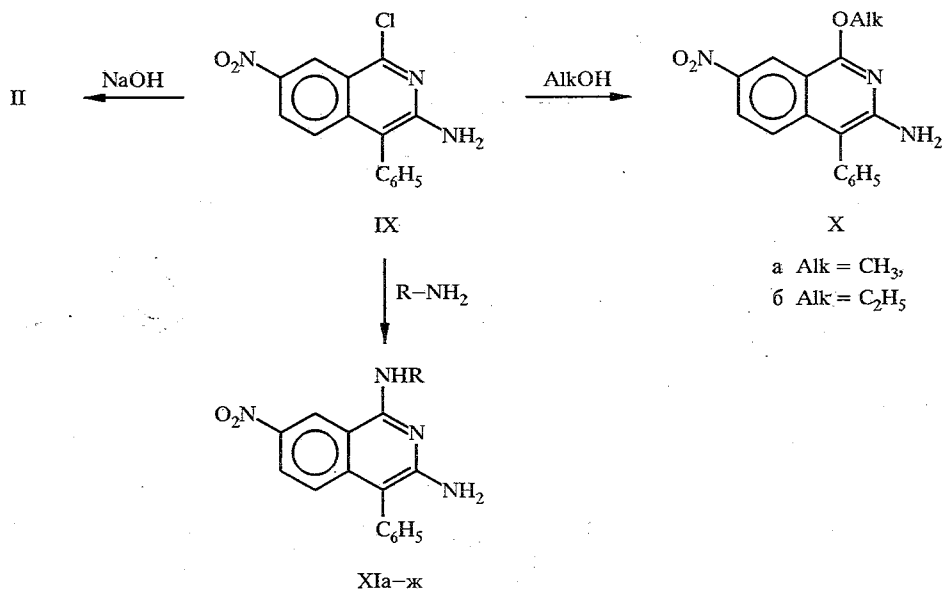


Обработка 3-амино-1(2H)изохинолона II [2] смесью POCl₃ и PCl₅ приводит к образованию хлорпроизводного IX.



Данные элементного анализа и отсутствие в ИК спектре соединения IX поглощения, характерного для валентных колебаний карбонильной группы, подтверждает образование 3-амино-1-хлоризохинолина IX. В спектре ПМР хлорпроизводного в ДМСО-D₆ наблюдаются следующие сигналы: дупротонный синглет при 6,50, исчезающий при обработке образца тяжелой водой, соответствующий протонам аминогруппы, слабопольный дублет при 8,84 протона 8-Н, а также дублет протона 5-Н, который попадает в область диамагнитного экранирования кольцевыми *л*-электронными токами фенильного заместителя и поглощает при 7,18 м. д.

Атом хлора в соединении IX находится в сопряжении с азотом изохинолинового ядра, подвижен и легко замещается на различные нуклеофильные группы. Кипячение спиртовых растворов хлорпроизводного в присутствии карбоната калия приводит к образованию алкоксипроизводных Ха,б, а обработка хлорпроизводного водным раствором диоксиана в присутствии NaOH сопровождается гидролизом и приводит к исходному 3-амино-1(2H)изохинолону II. При действии первичных аминов или гидразингидрата на хлорпроизводное проходит нуклеофильное замещение атома хлора и образуются аминопроизводные XIа—ж.



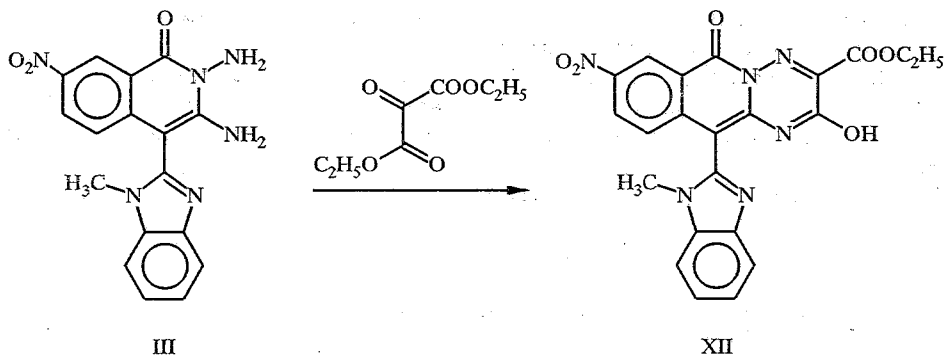
а R = NH₂, б R = (CH₂)₃CH₃, в R = (CH₂)₃OH, г R = CH₂C₆H₅, д R = (CH₂)₃N(CH₃)₂,
 е R = 2-(3,4-диметилорксифенил)этил, ж R = 2-пиперидиноэтил

Полученные аминопроизводные XIa—ж — кристаллические вещества коричнево-красного цвета, в УФ спектрах которых присутствует длинноволновый максимум в видимой области при 485...500 нм ($\lg \varepsilon = 4,01...4,1$). В спектрах ПМР в ДМСО-D₆ сигналы протонов первичной аминогруппы представлены двупротонным синглетом в области 5,52...5,65, протон N—H проявляется в виде уширенного триплета в области 8,07...8,10 м. д. Алифатические протоны соединений XI представлены характерными сигналами при 1,8...4,8 м. д.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Растворитель для кристаллизации	Выход, %
IV	C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₄	282	ДМФА	82
Va	C ₃₁ H ₂₀ N ₄ O ₅	>300	ДМФА	60
Vб	C ₂₅ H ₁₆ N ₄ O ₅	296	ДМФА	80
Vв	C ₂₇ H ₂₀ N ₄ O ₅	274	ДМФА	75
VI	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O ₃	294	Диоксан	62
VII	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃	244	Диоксан	60
VIII	C ₁₇ H ₁₁ N ₅ O ₃	>300	Диоксан	60
IX	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	195	Диоксан	82
Xa	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	175	Бензол	62
Xб	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	168	Диоксан	62
XIa	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₂	250	Диоксан	70
XIб	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂	152	Ацетонитрил	75
XIв	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃	157	Толуол	75
XIг	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₂	162	Бензол	70
XId	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂	170	Бензол	60
XIe	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄	218	Толуол	55
XIж	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂	204	Бензол	55
XII	C ₂₂ H ₁₆ N ₆ O ₆	260	ДМФА	78

Синтезированный 2,3-диамино-1(2H)изохинолон III [4] реагирует с α -дикарбонильными соединениями. При взаимодействии с этиловым эфиром мезоксалевой кислоты образуется 1,2,4-триазино[2,3-*b*]изохинолин-6-он XII.



В спектре ПМР соединения XII ДМСО- D_6 присутствует однопротонный синглет в области 10,14 м. д., который исчезает при обработке образца D_2O . Мы относим его к протону гидроксильной группы. Протоны сложноэфирной группы проявляются в виде триплета при 1,32 и квадруплета при 4,37, ароматические протоны дают сложный мультиплет в области 7,6...8,20 м. д. В ИК спектре валентные колебания группы OH образуют широкую полосу при 3600...3400 cm^{-1} . Карбонил сложноэфирной группы представлен интенсивной полосой поглощения в области 1725 cm^{-1} .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Pye Unicam SP 3-300 в таблетках KBr. Спектры ПМР сняты в ДМСО- D_6 и дейтеротрифторуксусной кислоте на спектрометре Bruker WP-100 с рабочей частотой 100,13 МГц с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Однородность всех веществ контролировалась хроматографически на пластинках Silufol UV-254. Элюент — хлороформ—метанол, 9:1.

Данные элементного анализа на С, Н, N и Cl синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

2-Бензил-3-бензоиламино-7-нитро-4-циано-1(2H)изохинолон (IV). К раствору 0,8 г (0,0025 моль) соединения Ia в 30 мл пиридина добавляют 0,73 г (0,005 моль) хлористого бензоила и кипятят в течение 10...15 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ. Упаривают растворитель в вакууме, к остатку добавляют 30 мл воды, отфильтровывают осадок, сушат.

1,3-Оксазино[4,5-*c*]изохинолин-6-оны (Va—v). К раствору 0,0025 моль соответствующего 3-амино-4-циано-1(2H)изохинолона Ia—в в 30 мл пиридина добавляют 0,005 моль хлористого бензоила и кипятят в течение 30...40 ч. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ. Упаривают растворитель в вакууме, к остатку добавляют 40 мл воды, отфильтровывают осадок, сушат.

Пиримидо[4,5-*c*]изохинолин-6-оны (VI—VIII). Раствор 0,0025 моль соответствующего 3-амино-1(2H)изохинолона Ia, г, д в 30 мл формамида кипятят в течение 2 ч. Формамид упаривают в вакууме до 10 мл, добавляют 30 мл воды, отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат.

3-Амино-7-нитро-4-фенил-1-хлоризохинолин (IX) получен при кипячении 1,4 г (0,005 моль) 3-амино-7-нитро-4-фенил-1(2H)изохинолона (II) в 50 мл $POCl_3$ в присутствии 0,5 г (0,0025 моль) PCl_5 в течение 2 ч. Упаривают $POCl_3$ в вакууме, к остатку добавляют 50 мл воды, отфильтровывают, сушат.

Гидролиз соединения IX проводили в водном растворе диоксана в присутствии NaOH в течение 4 ч. Растворитель упаривают в вакууме, добавляют 20 мл воды, нейтрализуют уксусной кислотой до pH 7, отфильтровывают осадок, сушат. Выход соединения II 0,56 г (80%).

1-Алкокси-3-амино-7-нитро-4-фенилизохинолины Ха,б. Раствор 0,75 г (0,0025 моль) хлорпроизводного IX в 50 мл соответствующего спирта кипятят в присутствии 0,35 г (0,005 моль)

K₂CO₃ в течение 2 ч. Спирт упаривают в вакууме, добавляют 30 мл воды, нейтрализуют уксусной кислотой до pH 7, отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат.

Аминопроизводные XI. К раствору 0,75 г (0,0025 моль) хлорпроизводного IX в 50 мл диоксана прибавляют 0,005 моль гидразингидрата. При получении соединений XIб—ж используют 0,0025 моль амина и 0,0025 моль K₂CO₃. Смесь кипятят в течение 1...3 ч, растворитель упаривают в вакууме, остаток растирают с 50 мл воды, отфильтровывают и сушат.

1,2,4-Триазино[2,3-*b*]изохиолин (XII). К раствору 0,88 г (0,0025 моль) соединения III в 30 мл ДМФА прибавляют 0,38 мл (0,0025 моль) этилового эфира мезоксалевоы кислоты. Смесь кипятят 3 ч, растворитель упаривают в вакууме, добавляют 30 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Характеристики синтезированных соединений представлены в таблице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Merck Index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. — USA. Publ. by Merck and Co., Inc. 1983. — 1463 p.
2. Немазаний А. Г., Воловенко Ю. М., Силаева Т. А., Бабичев Ф. С. // ДАН УССР. — 1989. — Сер. Б, № 12. — С. 36.
3. Немазаний А. Г., Воловенко Ю. М., Силаева Т. А., Корнилов М. Ю. // ХГС. — 1991. — № 3. — С. 378.
4. Немазаний А. Г., Воловенко Ю. М., Силаева Т. А., Корнилов М. Ю., Бабичев Ф. С. // ХГС. — 1992. — № 1. — С. 86.
5. Джоуль Дж., Смит Г. Основы химии гетероциклических соединений. — М.: Мир. — 1975. — 131 с.
6. Elliott J., Mason S. F. // J. Chem. Soc. — 1959. — July-Aug. — P. 2352.
7. Brown E. V., Mitchell S. R. // J. Org. Chem. — 1972. — Vol. 37. — P. 1053.
8. Robey S. K. // Tetrah. Lett. — 1980. — Vol. 21. — P. 2097.

Киевский университет им. Тараса Шевченко,
Киев 252017

Поступило в редакцию 3.03.94