

Л. М. Потиха, Н. В. Школьная, В. М. Кисиль, В. А. Ковтуненко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

18*. ЕНАМИННЫЕ СВОЙСТВА БЕНЗИМИДАЗО[1,2-*b*]ИЗОХИНОЛИН-11(5Н)-ОНА НА ПРИМЕРЕ РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ

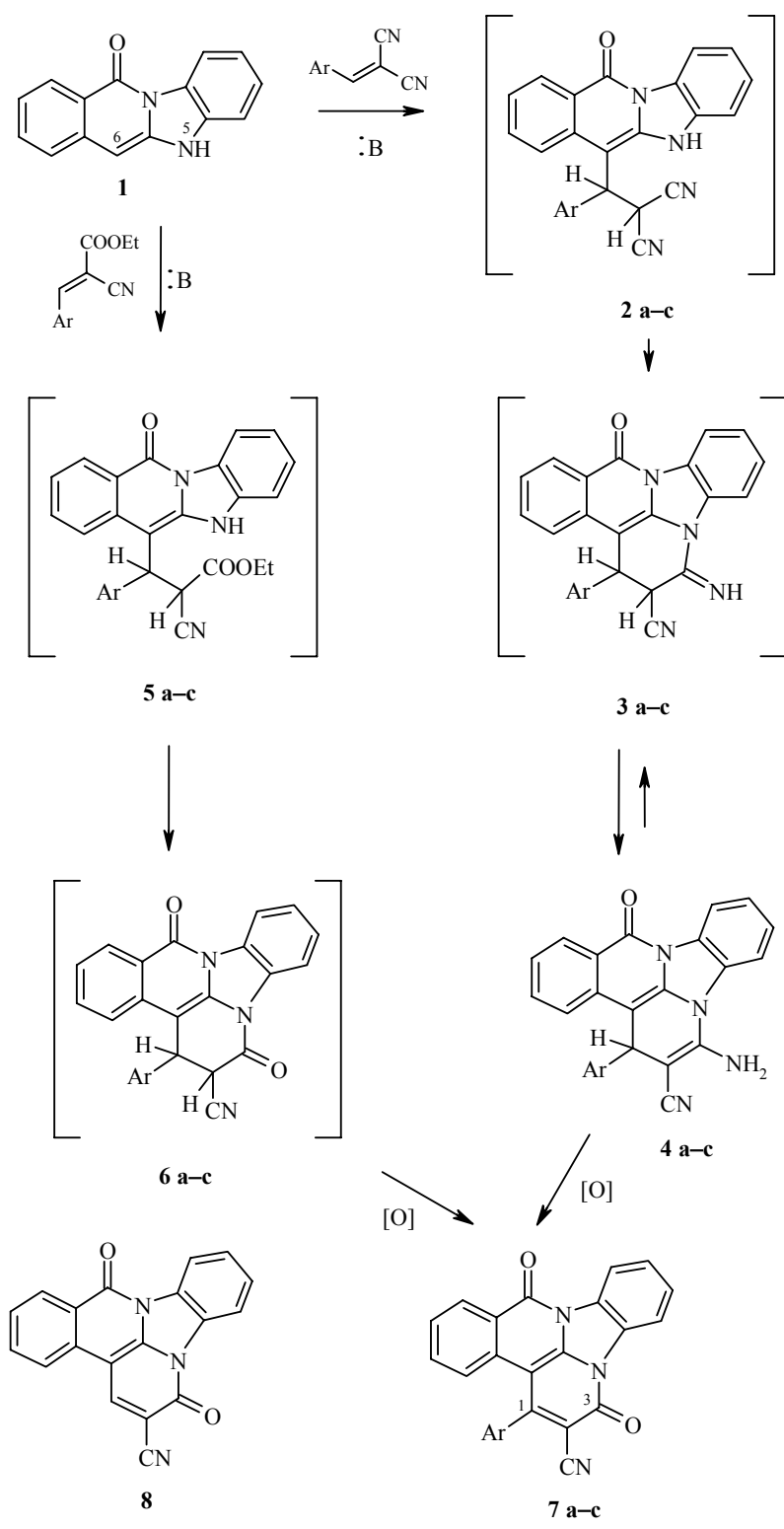
Изучено взаимодействие бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-она с активированными олефинами. Показано, что при этом образуются производные 3,10-диоксо-3Н,10Н-бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридина, являющиеся результатом первоначального протекания реакции Михаэля по атому C₍₆₎ системы и последующей внутримолекулярной гетероциклизации.

Ключевые слова: гетероциклические енамины, производные системы 3,10-диоксо-3Н,10Н-бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридина, реакция Михаэля.

Изучение свойств и химических превращений енаминов является одним из активно развивающихся направлений органической химии. Среди факторов, обуславливающих интерес химиков к этой теме, особое место занимает возможность гетероциклизаций на их основе [2–4], но сопряженное присоединение активированных олефинов к гетероциклическим енаминам (реакция Михаэля) как метод гетероциклизации исследовано недостаточно [5, 6]. Ранее [1, 2] нами были исследованы реакции ацилирования и алкилирования алкилгалогенидами бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-она (**1**) и показано, что атака проходит по енаминному фрагменту структуры с образованием продуктов замещения по положениям 5 и 6 в зависимости от природы реагента и условий реакции. В настоящем исследовании показано, что енаминный фрагмент тетрацикла **1** вступает в сопряженное присоединение с активированными олефинами с достройкой пиридинового цикла к системе, и предлагается удобный одностадийный метод синтеза ранее недоступных 1-арилзамещенных производных бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридина из бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-она **1**. Первые представители бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридинов получены [7] путем конденсации 6-формилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5Н)-она с метиленактивными сложными эфирами и кислотами.

При кипячении соединения **1** в 2-пропаноле в присутствии Et₃N с нитрилами и эфирами цианкоричных кислот получены соединения **4a–c** и **7a–c** (метод А). Они являются продуктами последовательных реакций: сопряженного присоединения по Михаэлю (атака по атому C₍₆₎ системы через интермедиаты типа **2** и **5**) и последующего внутримолекулярного ацилирования в интермедиате по атому N₍₅₎ (соединения типа **3** ⇌ **4** и **6**).

* Сообщение 17 см. [1].



a Ar = 4'-ClC₆H₄; **b** Ar = 4'-MeOC₆H₄; **c** Ar = 4'-Me₂NC₆H₄

Таблица 1

Спектральные характеристики соединений 4а–с

Со- еди- нение	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц)										
				Сигналы протонов бензимидазо[1,2,3- <i>ij</i>]бензо[<i>c</i>][1,8]нафтиридинового ядра									Сигналы заместителей	
	C=O	CN	Другие сигналы	H-8, д, $J = 8.0$	H-11, д, $J = 8.0$	H-5, д, $J = 8.0$	H-13, т, J $= 8.0$	H-6, т, $J = 8.0$	H-14, д, $J = 8.0$	H-7, т, $J = 8.0$	H-12, т, $J = 8.0$	H-1, с	NH ₂ , с	Ar
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4а	1698	2180	3440, 3300 ($^{s,as}\text{NH}_2$)	8.60	8.32	7.94	7.59	7.47	7.41–7.38 (4H, м, H-7, H-14, H-3', H-5')		7.35	5.33	6.49	H-3', H-5'* 7.30 (2H, д, $J = 8.0$, H-2', H-6')
4б	1695	2180	3440, 3300 ($^{s,as}\text{NH}_2$), 1025 (C–O–C)	8.63	8.34	7.93	7.54	7.42	7.38–7.30 (3H, м)			5.17	6.24	7.20 (2H, д, $J = 8.0$, H-2', H-6'), 6.76 (2H, д, $J = 8.0$, H-3', H-5'), 3.70 (3H, с, OCH ₃)
4с	1695	2180	3440, 3300 ($^{s,as}\text{NH}_2$)	8.62	8.33	7.94	7.59	7.47 (2H, м)	7.39		7.35	5.15	6.35	7.14 (2H, д, $J = 8.0$, H-2', H-6'), 6.58 (2H, д, $J = 8.0$, H-3', H-5'), 2.80 (6H, с, N(CH ₃) ₂)

* Наложение сигналов бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридинового ядра и сигналов заместителя, см. колонки 10, 11.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений 7а–с и 8

Со- еди- нение	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)									Сигналы заместителей, Ar
	C=O	CN	Другие сигналы	Сигналы протонов бензимидазо[1,2,3- ij]бензо[c][1,8]нафтиридинового ядра									
				H-5, д, $J = 8.0$	H-8, д, $J = 8.0$	H-11, д, $J = 8.0$	H-7, т, $J = 8.0$	H-6, т, $J = 8.0$	H-13, т, J $= 8.0$	H-12, т, $J = 8.0$	H-14, д, $J = 8.0$	H-1, с	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
7а	1697 1663	2227		8.79	8.75	8.52	7.84–7.76 (2H, м)		7.58–7.49 (4H, м, H-12, H-13, H-3', H-5')		6.86		7.73 (2H, д, $J = 8.0$, H-2', H-6'), H-3', H-5' *
7б	1700 1659	2220	1035 (C–O–C)	8.79	8.75	8.51	7.83–7.75 (2H, м)		7.54	7.48	6.92		7.39 (2H, д, $J = 8.0$, H-2', H-6'), 7.21 (2H, д, $J = 8.0$, H-3', H-5'), 3.95 (3H, с, OCH ₃)
7с	1694 1659	2222		8.77	8.74	8.50	7.81–7.74 (2H, м)		7.53	7.48	7.10		7.26 (2H, д, $J = 8.0$, H-2', H-6'), 6.91 (2H, д, $J = 8.0$, H-3', H-5'), 3.30 (6H, с, N(CH ₃) ₂)
8	1700 1668	2232		8.72	8.68	8.47 (2H, H-11, H- 14)	7.80–7.72 (2H, м)		7.66	7.94	–**	9.39	

* Наложение сигналов бензимидазо[1,2,3- ij]бензо[c][1,8]нафтиридинового ядра и сигналов заместителя, см. колонки 10, 11.** Наложение сигналов бензимидазо[1,2,3- ij]бензо[c][1,8]нафтиридинового ядра, см. колонку 7.

В случае эфиров цианкоричных кислот реакция на этом не останавливается, а происходит дальнейшее окисление интермедиата **6** до **7**.

Учитывая опыт изучения ацилирования и алкилирования бензимидазоизохинолина **1** [1, 2], мы не исключали возможность присоединения олефина и по положению N₍₅₎. Для доказательства строения 3-амино-1-арил-10-оксо-1Н,10Н-бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридин-2-карбонитрилов (**4a–c**) и 1-арил-3,10-диоксо-3Н,10Н-бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридин-2-карбонитрилов (**7a–c**) было использовано модельное соединение 3,10-диоксо-3Н,10Н-бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридин-2-карбонитрил (**8**) [7]. При этом в ИК спектрах (табл.2) обнаружена высокая степень подобия картины поглощения карбонитрила **8** и соединений **7a–c**. Для них характерно присутствие двух полос валентных колебаний карбонильных групп (1700, 1660 см⁻¹), а также полосы ν_{CN} средней интенсивности (2222–2237 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H соединений **7a–c** отсутствует сигнал протона C₍₁₎H (в области 9.3 м. д.), характерный для структуры **8**, а сигналы ароматических протонов C₍₁₂₎H и C₍₁₄₎H у соединений **7a–c** наблюдаются в более сильных полях (7.48 и 6.90 м. д., соответственно, см. табл. 2), чем у соединения **8** (7.94 и 8.47 м. д.). Последний факт вполне объясним как электронным влиянием арильного заместителя при C₍₁₎ на C₍₁₂₎H и C₍₁₄₎H, так и дополнительным воздействием магнитной анизотропии 1-арильного заместителя на резонанс C₍₁₄₎H.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–c** аминогруппа проявляется в области 6.2–6.4 м. д. в виде двухпротонных уширенных синглетов, а в ИК спектрах – как две полосы ν_{NH2}^s (3440 см⁻¹) и ν_{NH2}^{as} (3300 см⁻¹). В области валентных колебаний карбонильной группы у них наблюдается одна полоса (1695 см⁻¹), а низкочастотный сдвиг полосы колебаний нитрильной группы (2180 см⁻¹, относительно таковой для **7a–c**) согласуется с уменьшением электроакцепторных свойств заместителя при C₍₃₎. Однопротонный синглет в области 5.1–5.3 м. д. (табл. 1) в спектрах ЯМР ¹H **4a–c** нами отнесен к резонансу протона C₍₁₎H. По данным спектральных исследований, таутомерная иминоформа **3** отсутствует. При продолжительном кипячении 3-аминопроизводных **4a–c** в уксусной кислоте с хорошим выходом (50–60%) получены 3,10-диоксопроизводные **7a–c** (метод Б), что доказывает связь полученных систем между собой и со структурой **8**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. ИК спектры таблеток соединений КВг зарегистрированы на приборе Pye-Unicam SP3-300. Спектры ЯМР ¹H растворов соединений в DMSO-d₆ получены на приборе Mercury 400 (Varian) (400 МГц), внутренний стандарт TMS. Отнесение сигналов ароматических протонов подтверждено данными спектров COSY HH соединений **4c**, **8**. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

5,11-Дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-он **1** получен по методике [8], 2-арил-иденмалонитрилы и этил-3-арил-2-циано-2-пропеноаты – [9], 3,10-диоксо-3Н,10Н-бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридин-2-карбонитрил **8** – [7], константы соответствуют описанным.

3-Амино-1-арил-10-оксо-1Н,10Н-бензимидазо[1, 2, 3-ij]бензо[с][1, 8]нафтиридин-2-карбонитрилы (4а-с). Смесь 2.34 г (10 ммоль) бензимидазоизохинолина **1**, 15 ммоль 2-арилденмалонитрила и 2 мл Et₃N в 20 мл 2-пропанола кипятят 6 ч. Охлаждают, желтый осадок отфильтровывают и тщательно промывают спиртом. Перекристаллизовывают из ДМФА.

Соединение 4а. Выход 3.08 г (73%), т. пл. 335–337 °С (из ДМФА). Найдено, %: С 70.93; Н 3.60; Cl 8.30; N 13.26. C₂₅H₁₅ClN₄O. Вычислено, %: С 71.01; Н 3.58; Cl 8.38; N 13.25.

Соединение 4б. Выход 3.09 г (74%), т. пл. 283–285 °С (из ДМФА). Найдено, %: С 74.60; Н 4.28; N 13.41. C₂₆H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 74.63; Н 4.34; N 13.39.

Соединение 4с. Выход 2.50 г (58%), т. пл. 270–272 °С (из ДМФА). Найдено, %: С 75.06; Н 4.83; N 16.29. C₂₇H₂₁N₅O. Вычислено, %: С 75.16; Н 4.91; N 16.23.

1-Арил-3,10-диоксо-3Н,10Н-бензимидазо[1,2,3-ij]бензо[с][1,8]нафтиридин-2-карбонитрилы (7а-с) (общая методика). А. Смесь 2.34 г (10 ммоль) бензимидазоизохинолина **1**, 15 ммоль этил-3-арил-2-циано-2-пропеноата и 2 мл Et₃N в 20 мл 2-пропанола кипятят 3 ч. Охлаждают, осадок желтого цвета отфильтровывают и тщательно промывают спиртом. Перекристаллизовывают из ДМФА.

Соединение 7а. Выход 2.15 г (51%), т. пл. >340 °С (из ДМФА). Найдено, %: С 71.10; Н 2.77; Cl 8.32; N 10.00. C₂₅H₁₂ClN₃O₂. Вычислено, %: С 71.18; Н 2.87; Cl 8.40; N 9.96.

Соединение 7б. Выход 2.21 г (53%), т. пл. 326–328 °С (из ДМФА). Найдено, %: С 74.72; Н 3.59; N 10.10. C₂₆H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 74.81; Н 3.62; N 10.07.

Соединение 7с. Выход 2.02 г (47%), т. пл. 325–326 °С (из ДМФА). Найдено, %: С 75.35; Н 4.11; N 13.03. C₂₇H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 75.34; Н 4.21; N 13.02.

Б. Суспензию 4.31 г (10 ммоль) 3-амино-1-(4-диметиламинофенил)нафтиридина **4с** в 25 мл АсОН кипятят в течение 10 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают АсОН и спиртом, перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 1-(4-диметиламинофенил)-3,10-диоксонафтиридин **7с**.

Аналогично получают 3,10-диоксонафтиридины **7а,б**.

Соединение 7а. Выход 2.44 г (58%).

Соединение 7б. Выход 2.09 г (50%).

Соединение 7с. Выход 2.37 г (55%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. М. Потиха, Н. В. Данилейко, В. М. Кисиль, В. А. Ковтуненко, *ХТС*, 1214 (2004).
2. Л. М. Потиха, Н. В. Школьная, В. М. Кисиль, В. А. Ковтуненко, *ХТС*, 715 (2004).
3. V. G. Granik, V. A. Makarov, C. Parkanyı, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **72**, 283 (1999).
4. В. П. Литвинов, Я. Ю. Якунин, В. Д. Дяченко, *ХТС*, 41 (2001).
5. K. Nagarajan, V. R. Rao, R. K. Shah, S. J. Shenoy, H. Fritz, W. J. Richter, D. Muller, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 77 (1988).
6. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиныш, З. А. Калме, Ю. Э. Пелчер, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 1504 (1984).
7. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 97 (1969).
8. E. Schefczik, *Liebigs Ann. Chem.*, **729**, 83 (1969).
9. J. Zabicky, *J. Chem. Soc.*, 683 (1961).

Національний університет
ім. Тараса Шевченка,
Київ 01033, Україна
e-mail: vkovtunenکو@hotmail.com

Поступило в редакцію 03.12.2002