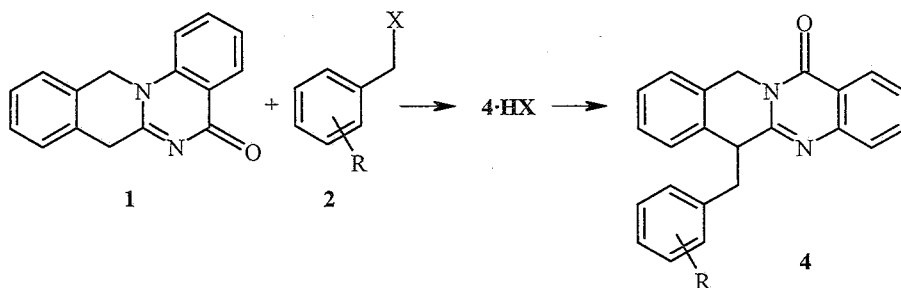


ПЕРЕГРУППИРОВКА В ПРОЦЕССЕ АЛКИЛИРОВАНИЯ 7,12-ДИГИДРО-5*H*-ИЗОХИНО[2,3-*a*]ХИНАЗОЛИН-5-ОНА

Ключевые слова: изохинохиназолин, алкилирование, перегруппировка.

Сплавление при 130 °С 7,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-она (1) с бензилгалогенидами 2 протекает как C₍₇₎-алкилирование с образованием соответствующих гидрогалогенидов 7-бензил-7,12-дигидро-5*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов (3·НХ), которые были охарактеризованы также в виде свободных оснований 3 [1]. Увеличение температуры и продолжительности реакции сопровождается перегруппировкой промежуточно образующихся солей 3·НХ в гидрогалогениды 6-бензил-6,13-дигидро-13*H*-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-онов (4·НХ).



2a, 4a R = H; 2b, 4b R = 3-NO₂; 2c, 4c R = 2-CH₃; 2a,b, 4a,b X = Cl; 2c, 4c X = Br

Выводы о перегруппировке в этих условиях и о строении продуктов реакции сделаны на основании данных [2] об аналогичном высокотемпературном превращении гидробромида изохинохиназолинона 1·НВг в гидробромид 6,13-дигидро-13*H*-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она (5·НВг). Сопоставление физических и спектральных свойств ангулярных изохинохиназолинонов 3 и их линейных изомеров 4 (как свободных оснований, так и соли 4·НХ) позволило установить, что наблюдаемые различия в парах изомеров 3 и 4 находятся в полном соответствии с наблюдавшимися для изомеров 1 и 5. Эти различия, с учетом выводов работы [3], послужили основанием для установления структуры соединения 5. Достоверность вывода о строении линейного изомера 5, кроме того, нашла подтверждение в работе [4], в которой описан независимый синтез этого соединения очевидным методом.

Установлено, что в указанных условиях алкилирование бензилгалогенидами линейного изохинохиназолинона 5 не происходит, но соли бензилзамещенных ангулярных изохинохиназолинонов 3·НХ при кипячении их растворов в диметилацетамиде подвергаются перегруппировке в линейные изомеры 4·НХ. Следовательно, в ходе превращения 1 → 4·НХ алкилирование предшествует перегруппировке.

В стандартном опыте смесь эквимольных количеств изохинохиназолинона 1 и бензилгалогенида выдерживают при температуре 160–190 °С до достижения полного превращения (1.5–2 ч, ТСХ контроль, пластины Silufol UV 254, элюент бензол–этанол, 9 : 1, в присутствии пиперидина), охлажденный плав растирают с ацетоном, полученное

кристаллическое вещество отфильтровывают, тщательно промывают ацетоном. По этой методике из изохинохиназолинона **1** и бензил-, 3-нитробензилхлоридов и 2-метилбензилбромиды получены следующие соединения.

Соединение 4a·HCl: т. пл. 169–170 °С (из AcOH). Выход 53%. Спектр ЯМР ¹H (CF₃CO₂D), δ, м. д., J (Гц): 8.5–6.7 (13H, м, H-Ar); 5.7 (1H, д, ²J = 16, 12-H_A); 4.0 (1H, д, ²J = 16, 12-H_B); 5.0 (1H, м, 7-H); 3.5 (1H, м, 7-CH₂). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1700 (C=O), 1642 (C=N), 2480 (N-H). Найдено, %: C 73.59; H 5.01; N 7.46; Cl 9.44. C₂₃H₁₈N₂O·HCl. Вычислено, %: C 73.69; H 5.11; N 7.47; Cl 9.46.

Соединение 4b·HCl: т. пл. 200–201 °С (из AcOH). Выход 46%. Спектр ЯМР ¹H (CF₃CO₂D), δ, м. д., J (Гц): 8.5–6.9 (12H, м, H-Ar); 6.0 (1H, д, ²J = 16, 12-H_A); 4.8 (1H, д, ²J = 16, 12-H_B); 5.0 (1H, м, 7-H); 3.6 (1H, м, 7-CH₂). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1700 (C=O), 1657 (C=N), 2540 (N-H), 1348, 1523 (NO₂). Найдено, %: C 65.85; H 4.22; N 10.36; Cl 8.54. C₂₃H₁₇N₃O₃·HCl. Вычислено, %: C 65.80; H 4.32; N 10.00; Cl 8.44.

Соединение 4c·HBr: т. пл. 254–255 °С (из AcOH). Выход 45%. Спектр ЯМР ¹H (CF₃CO₂D), δ, м. д., J (Гц): 8.6–6.8 (12H, м, H-Ar); 5.7 (1H, д, ²J = 16, 12-H_A); 4.1 (1H, д, ²J = 16, 12-H_B); 5.3 (1H, т, ³J = 6, 7-H); 3.6 (1H, д, ³J = 6, 7-CH₂); 1.8 (3H, с, CH₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1720 (C=O), 1636 (C=N), 2480 (N-H). Найдено, %: C 66.60; H 4.75; N 6.99; Br 18.80. C₂₄H₂₀N₂O·HBr. Вычислено, %: C 66.52; H 4.88; N 6.46; Br 18.44.

Непродолжительным нагреванием в избытке пиперидина или морфолина с последующей обработкой водой соли 4·HX переведены в свободные основания **4**.

Соединение 4a: т. пл. 147–148 °С (из *i*-PrOH). Выход 89%. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д., J (Гц): 8.2–6.8 (13H, м, H-Ar); 5.5 (1H, д, ²J = 16, 12-H_A); 4.4 (1H, д, ²J = 16, 12-H_B); 4.5 (1H, т, ³J = 6, 7-H); 3.3 (1H, м, 7-CH₂). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1670 (C=O), 1595 (C=N). Найдено, %: C 81.55; H 5.30; N 8.17. C₂₃H₁₈N₂O. Вычислено, %: C 81.63; H 5.36; N 8.28.

Соединение 4b: т. пл. 206–207 °С (из *i*-PrOH). Выход 91 %. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д., J (Гц): 8.2–7.1 (12H, м, H-Ar); 5.6 (1H, д, ²J = 16, 12-H_A); 5.0 (1H, д, ²J = 16, 12-H_B); 4.5 (1H, т, ³J = 6, 7-H); 3.3 (1H, м, 7-CH₂). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1660 (C=O), 1595 (C=N), 1520, 1345 (NO₂). Найдено, %: C 71.99; H 4.49; N 11.26. C₂₃H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: C 72.05; H 4.47; N 10.96.

Соединение 4c: т. пл. 170–171 °С (из *i*-PrOH). Выход 85%. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д., J (Гц): 8.2–6.7 (12H, м, H-Ar); 5.6 (1H, д, ²J = 16, 12-H_A); 4.6 (1H, д, ²J = 16, 12-H_B); 4.4 (1H, т, ³J = 6, 7-H); 3.2 (1H, д, ³J = 6, 7-CH₂); 2.0 (3H, с, CH₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1670 (C=O), 1592 (C=N). Найдено, %: C 81.65; H 5.68; N 8.20. C₂₄H₂₀N₂O. Вычислено, %: C 81.79; H 5.72; N 7.95.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 423 (1995).
2. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, О. В. Туров, А. К. Тылтин, Ф. С. Баби́чев, *ДАН*, 306, 628 (1989).
3. В. А. Ковтуненко, В. И. Ищенко, А. К. Тылтин, Ф. С. Баби́чев, *ДАН*, 294, 375 (1987).
4. W. Wendelin, H. Keimelmayr, M. Huber, *Sci. Pharm.*, 56, No. 3, 195 (1988).

В. М. Кисель, Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко

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

Поступило в редакцию 22.05.2000