

Посвящается академику Б. А. Трофимову  
в связи с 70-летним юбилеем

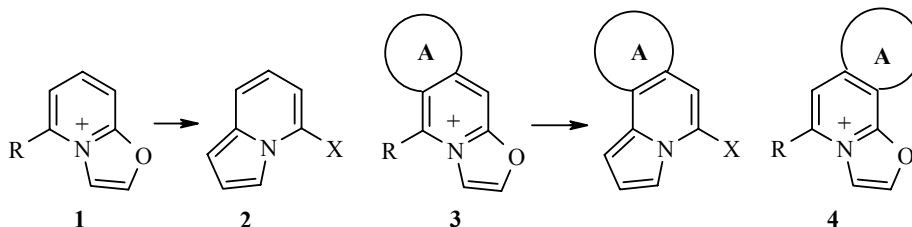
Е. В. Бабаев\*, А. А. Невская, И. В. Длинных, В. Б. Рыбаков

ГЕТЕРОЦИКЛЫ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА  
19.\* РАЗРАБОТКА ПУТЕЙ СИНТЕЗА СОЛЕЙ  
ОКСАЗОЛОИЗОХИНОЛИНИИ НА ОСНОВЕ ФЕНАЦИЛИРОВАНИЯ  
 $\alpha$ -МЕТИЛИЗОХИНОЛОЛОНОВ-1(3)

Алкилирование 3-метилизохинолона-1 и 1-метилизохинолона-3 фенацилбромидами протекает региоселективно с образованием в первом случае только N-фенацилпроизводного, а во втором – только O-производного соответственно. Синтезирована соль 5-метил[1,3]оксазоло[3,2-*a*]изохинолин-4-ия и исследованы ее реакции с аммиаком, морфолином и метилатом натрия.

**Ключевые слова:** изохинолин-1-он, изохинолин-3-он, мостиковые оксазолохинолины, O,N-алкилирование.

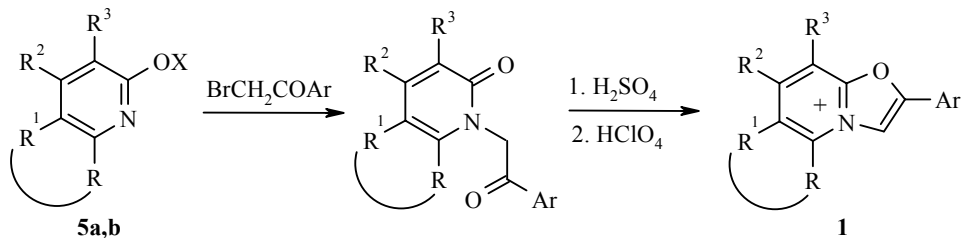
В реакциях солей оксазолопиридиния **1** с нуклеофилами раскрытию могут подвергаться как шести-, так и пятичленный фрагменты бицикла, см. обзор [2]. Наибольший интерес представляет обнаруженная нами рециклизация оксазольного ядра в пиррольное в солях 5-метилоксазолопиридиния (**1**, R = Me), приводящая к 5-замещенным индолизинам **2** [2–5].



Мы попытались расширить круг субстратов, способных к аналогичным превращениям, используя трициклические системы **3**, **4**. Ранее нам удалось успешно синтезировать соль оксазолопиридиния **3** (R = Me), в которой аннелированным циклом **A** являлся циклогексан; такой линейный трицикл в реакциях с вторичными аминами [6] или алкоголями [7] легко превращался в ангулярные трициклические индолизины. Настоящая работа посвящена проблеме синтеза и исследованию возможности рециклизации трициклических бензоаналогов – линейного типа **3** и ангулярного типа **4** (R = Me, A – бензо), в которых оксазольное ядро разными способами сочленено с кольцом изохинолина.

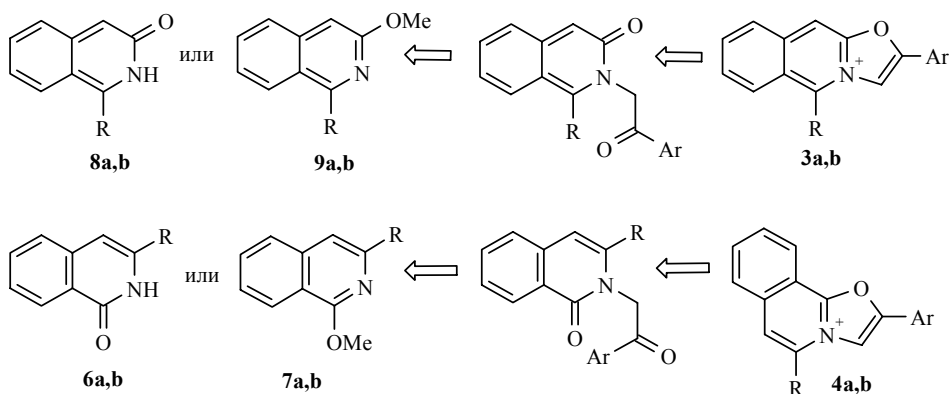
\* Сообщение 18 см. [1]

Стандартный путь надстройки оксазольного кольца к пиридиновому по связи С–N включает N-фенацилирование щелочных солей пиридона **5a** [8, 9] или метоксипиридинов **5b** [2, 10] (по Брэдшеру) с последующей кислотной циклоконденсацией:



Таким путем можно получать бициклические соли **1** и их (цикло)-гомологи ( $R = H, Me$ ;  $RR^1$  – фрагмент циклоалкана) [2]; при использовании 2-метоксиизохинолина был синтезирован трициклический оксазолохинолин [10].

Использование аналогичной стратегии для синтеза солей оксазолоизохинолина **3, 4** исследовано слабо. Описан единичный пример синтеза ангулярной соли **4a** при использовании 1-метоксиизохинолина (**7a**) [10]. Гомологичная соль **4b** неизвестна, а сведения о линейной трициклической системе **3** в литературе вообще отсутствуют.



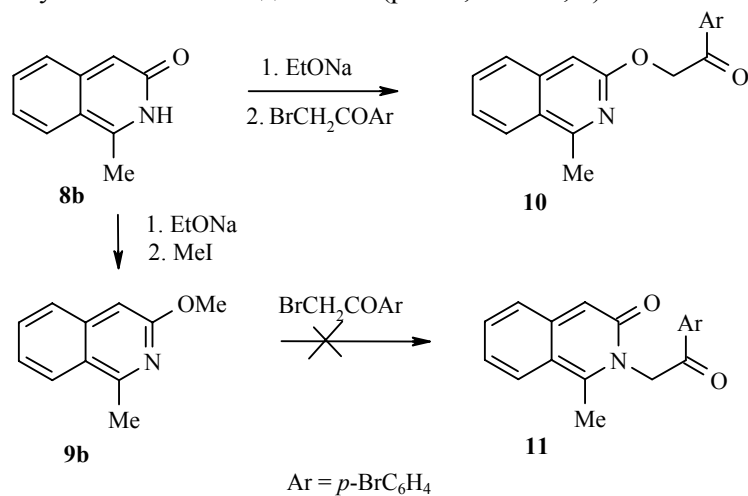
Для синтеза солей **3b, 4b** по такой схеме требуется, очевидно, осуществить региоселективное N-фенацилирование метилизохинолонов **8b, 6b** (или их щелочных солей) либо соответствующих  $\alpha$ -метил- $\alpha'$ -метоксипроизводных **9b, 7b**. В литературе имеются данные по N-алкилированию 1(3)-метоксиизохинолинов **7a, 9a** и простейших изохинолонов-1(3) **6a, 8a**, однако сведения об аналогичных реакциях их гомологов **6b–9b** весьма скудны.

Известно, что щелочные соли изохинолона-1 **6a** можно подвергнуть селективному N-алкилированию различными алкилирующими агентами [11–13], включая фенацилбромид [14]; описано N-фенацилирование 1-метоксиизохинолина **7a**, протекающее с низким выходом (~8%) [10].

Примеров N-алкилирования гомологичного изохинолона **6b** или метокси-производного **7b** неизвестно, хотя для структурно аналогичного 1-метокси-3-( $\omega$ -бромпропил)изохинолина описано необычное внутримолекулярное N-алкилирование [15], сопровождающееся O-деметилированием.

В ряду производных изохинолона-3 **8a**, а также 3-метоксиизохинолина **9a** примеры N-алкилирования единичны. Реакции алкилирования простейших изохинолонов-3 **8a,b**, как ни странно, подробно не изучались (возможно потому, что такие N-алкилпроизводные удобнее получать рециклизациями бензопиранов), хотя примеры O-ацилирования [16] (а также O-силилирования и O-тозилрования) соединений **8a,b** в литературе описаны. 3-Этоксиизохинолин (с дополнительными заместителями в бензольном цикле) удастся подвергнуть N-алкилированию [17]. Интересно, что при метилировании натриевой соли 3-оксопаверина (производного 1-бензилизохинолона-3), в котором атом азота стерически затруднен, была получена смесь продуктов N- и O-алкилирования (43:10) с явным преобладанием N-изомера [18]. Имеется упоминание о региоселективном N-метилировании 1,4-дизамещенного изохинолона-3 [19].

**Изучение фенацилирования производных 1-метилизохинолона-3 **8b**, **9b** и попытка синтеза линейной системы **3b**.** Нами обнаружено, что нагревание эквимольных количеств натриевого производного 1-метилизохинолона-3 **8b** и *n*-бромфенацилбромида в ДМФА приводит к образованию единственного продукта O-алкилирования **10**, строение которого однозначно установлено методом РСА (рис. 1, табл. 2, 3).



Попытка селективного N-фенацилирования по Брэдшеру 3-метокси-производного **9b** оказалась безуспешной: исходные соединения возвращались из реакционной смеси даже после многочасового кипячения в ацетонитриле или нагревания в ДМФА.

Селективное O-алкилирование изохинолона **8b** можно объяснить не только стерическим эффектом двух заместителей в  $\alpha$ -положениях к атому азота. Весьма вероятно, что образованию N-изомера **11** может препятствовать еще и термодинамический фактор, связанный с хиноидным типом строения всего класса N-алкилизохинолонов-3.

**Кристаллографические характеристики, детали рентгенодифракционного эксперимента и уточнения структуры соединений 10, 13 и 14**

Соединение	10	13	14
Эмпирическая формула	$C_{18}H_{14}BrNO_2$	$C_{19}H_{13}ClN_2O_2$	$C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_5$
<i>M</i>	356.21	336.76	460.26
Сингония	Триклинная	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	8.285(4)	4.6601(18)	7.5329(10)
<i>b</i> , Å	8.11.559(3)	11.786(3)	9.6985(14)
<i>c</i> , Å	11.559(3)	14.764(5)	14.521(4)
$\alpha$ , град.	83.015(18)	82.91(2)	98.165(16)
$\beta$ , град.	86.40(3)	81.09(4)	101.181(17)
$\gamma$ , град.	69.59(3)	83.51(3)	95.752(11)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	752.7(5)	791.3(4)	1021.2(4)
<i>Z</i>	2	2	2
$\rho_{\text{выч}}$ , мг/м <sup>3</sup>	1.572	1.413	1.497
Коэффициент поглощения, мм <sup>-1</sup>	3.775	2.252	3.215
Размеры кристалла, мм	0.2 × 0.2 × 0.2	0.2 × 0.2 × 0.2	0.2 × 0.2 × 0.2
Область углов $\theta$ , град.	3.85–74.91	3.04–74.73	3.15–73.97
Область индексов	$-10 \leq h \leq 10,$ $-10 \leq k \leq 10,$ $0 \leq l \leq 14$	$-5 \leq h \leq 5,$ $-14 \leq k \leq 14,$ $0 \leq l \leq 18$	$-9 \leq h \leq 9,$ $-12 \leq k \leq 11,$ $0 \leq l \leq 17$
Объем эксперимента	3161	3261	4163
Количество независимых отражений	2995	3261	3987
уточняемых параметров	200	218	282
Goof	1.009	0.899	0.820
<i>R</i> -фактор [ $I > 2\sigma(I)$ ], $R_1/wR_2$	0.0379/0.0916	0.0436/0.1012	0.0635/0.0857
<i>R</i> -фактор по всем данным $R_1/wR_2$	0.0408/0.0936	0.0473/0.1020	0.2569/0.1494
$\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ , э/Å <sup>3</sup>	0.268/–0.481	0.235/–0.201	0.262/–0.251

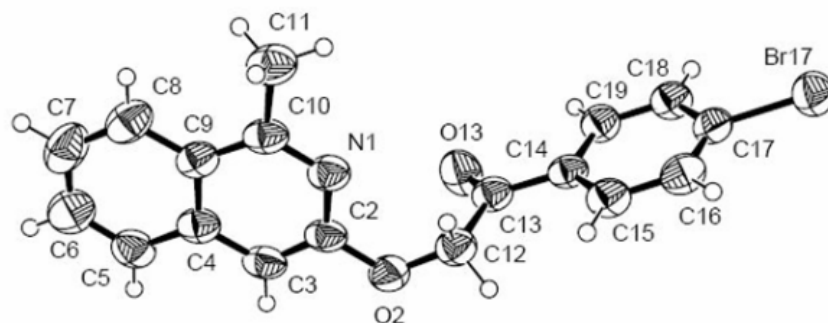


Рис. 1. Нумерация атомов и пространственное строение соединения **10**. Эллипсоиды тепловых колебаний даны с вероятностью 50%. Нумерация атомов не соответствует номенклатуре IUPAC

Теоретически, изохинолин **10** мог бы служить предшественником искомого трицикла **3b**. (Известен пример подобного процесса – синтез тиоаналога системы **3** кислотной циклизацией 3-(фенацилтио)изохинолина [20].) Между тем, все попытки замкнуть оксазолиевый цикл в О-фенацилпроизводном **10** действием конц.  $H_2SO_4$  или олеума оказались безуспешны и привели лишь к солям исходного изохинолина **10**.

**Синтез ангулярной системы 4b на основе фенацилирования производного 3-метилизохинолона-1 6b.** Наиболее доступным\* представителем ряда 3-метилизохинолонов-1 является 4-цианопроизводное **12**, которое было синтезировано из доступных реагентов в три стадии по известным

Т а б л и ц а 2

Длины связей (*d*) в структуре **10**

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
Br(17)–C(17)	1.886(2)	C(8)–C(9)	1.413(3)
N(1)–C(10)	1.323(2)	C(9)–C(10)	1.416(3)
N(1)–C(2)	1.357(2)	C(10)–C(11)	1.500(2)
C(2)–C(3)	1.360(3)	C(12)–C(13)	1.505(3)
C(2)–O(2)	1.363(2)	C(13)–O(13)	1.211(3)
O(2)–C(12)	1.411(3)	C(13)–C(14)	1.482(3)
C(3)–C(4)	1.399(3)	C(14)–C(19)	1.391(3)
C(4)–C(9)	1.426(2)	C(14)–C(15)	1.396(3)
C(4)–C(5)	1.433(3)	C(15)–C(16)	1.398(3)
C(5)–C(6)	1.343(4)	C(16)–C(17)	1.372(3)
C(6)–C(7)	1.394(4)	C(17)–C(18)	1.371(3)
C(7)–C(8)	1.373(4)	C(18)–C(19)	1.391(3)

\* Синтез простейшего изохинолона **6b** гидролизом нитрила **12** в серной кислоте описан в [21]. Нами обнаружено, однако, что в этой реакции образуется заметное количество побочного продукта сульфирования, поэтому в дальнейших экспериментах было использовано соединение **12**.

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре 10

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
C(10)–N(1)–C(2)	118.21(18)	N(1)–C(10)–C(11)	115.64(19)
N(1)–C(2)–C(3)	124.68(17)	C(9)–C(10)–C(11)	121.83(18)
N(1)–C(2)–O(2)	117.78(18)	O(2)–C(12)–C(13)	112.92(17)
C(3)–C(2)–O(2)	117.53(15)	O(13)–C(13)–C(14)	121.84(17)
C(2)–O(2)–C(12)	119.42(14)	O(13)–C(13)–C(12)	120.94(19)
C(2)–C(3)–C(4)	118.10(16)	C(14)–C(13)–C(12)	117.22(16)
C(3)–C(4)–C(9)	118.75(18)	C(19)–C(14)–C(15)	119.03(18)
C(3)–C(4)–C(5)	122.21(17)	C(19)–C(14)–C(13)	118.94(17)
C(9)–C(4)–C(5)	119.02(18)	C(15)–C(14)–C(13)	122.03(16)
C(6)–C(5)–C(4)	119.6(2)	C(14)–C(15)–C(16)	119.70(17)
C(5)–C(6)–C(7)	122.3(3)	C(17)–C(16)–C(15)	119.98(18)
C(8)–C(7)–C(6)	119.7(2)	C(18)–C(17)–C(16)	121.10(19)
C(7)–C(8)–C(9)	121.0(2)	C(18)–C(17)–Br(17)	119.44(15)
C(8)–C(9)–C(10)	123.95(17)	C(16)–C(17)–Br(17)	119.44(16)
C(8)–C(9)–C(4)	118.3(2)	C(17)–C(18)–C(19)	119.46(17)
C(10)–C(9)–C(4)	117.70(17)	C(14)–C(19)–C(18)	120.71(18)
N(1)–C(10)–C(9)	122.52(16)		

методикам. Его алкилирование *n*-хлорфенацилбромидом мы проводили в условиях, аналогичных фенацилированию соединения **8b**. В качестве единственного продукта реакции с выходом 25% было выделено N-алкилпроизводное **13**. Совокупность данных ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектроскопии позволила установить направление алкилирования. Структурное исследование монокристалла соединения **13** методом РСА (рис. 2, табл. 4 и 5) окончательно подтвердило эти выводы.

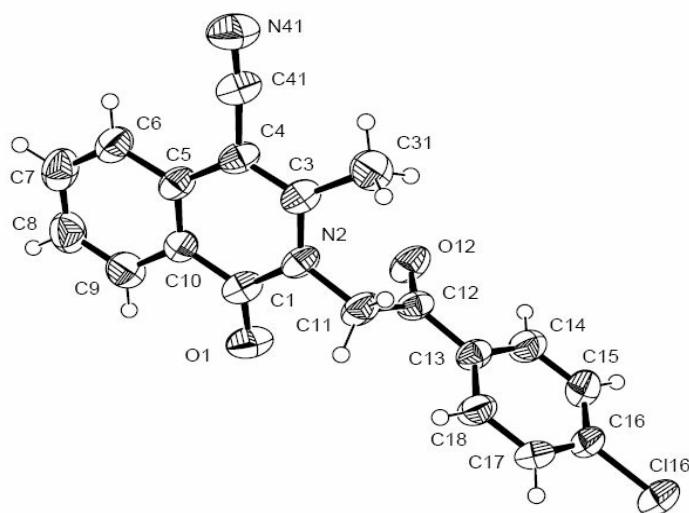


Рис. 2. Нумерация атомов и пространственное строение соединения **13**. Эллипсоиды тепловых колебаний даны с вероятностью 50%. Нумерация атомов не соответствует номенклатуре IUPAC

Т а б л и ц а 4

Длины связей (*d*) в структуре 13

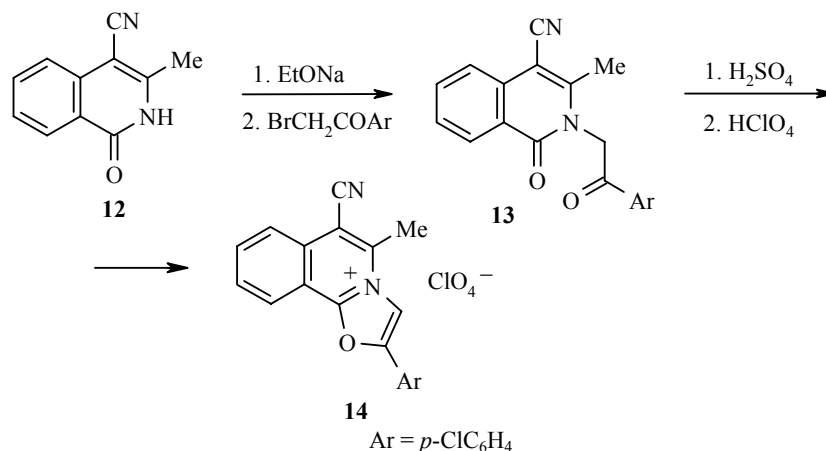
Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
C(1)–O(1)	1.2294(18)	C(7)–C(8)	1.403(3)
C(1)–N(2)	1.414(2)	C(8)–C(9)	1.363(3)
C(1)–C(10)	1.439(2)	C(9)–C(10)	1.410(2)
N(2)–C(3)	1.389(2)	C(11)–C(12)	1.509(2)
N(2)–C(11)	1.4614(18)	C(12)–O(12)	1.2243(18)
C(3)–C(4)	1.368(2)	C(12)–C(13)	1.4837(19)
C(3)–C(31)	1.493(2)	C(13)–C(14)	1.382(2)
C(4)–C(41)	1.432(2)	C(13)–C(18)	1.401(2)
C(4)–C(5)	1.444(2)	C(14)–C(15)	1.373(2)
C(41)–N(41)	1.142(2)	C(15)–C(16)	1.386(3)
C(5)–C(10)	1.375(2)	C(16)–C(17)	1.345(3)
C(5)–C(6)	1.416(2)	C(16)–Cl(16)	1.7321(16)
C(6)–C(7)	1.371(3)	C(17)–C(18)	1.386(2)
C(7)–C(8)	1.403(3)		

Т а б л и ц а 5

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре 13

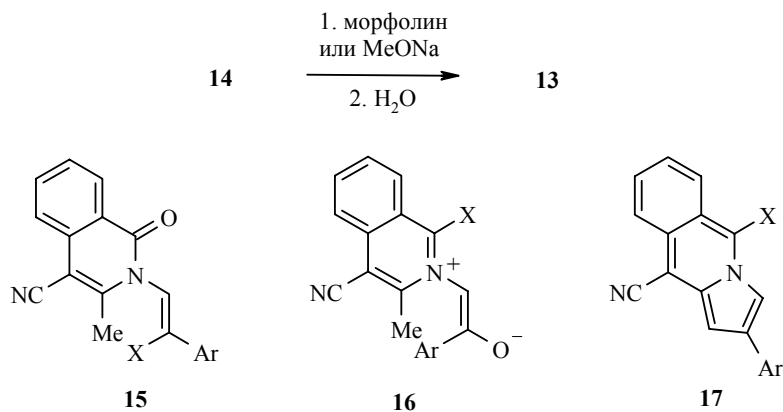
Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
O(1)–C(1)–N(2)	117.51(14)	C(8)–C(9)–C(10)	118.47(17)
O(1)–C(1)–C(10)	125.58(15)	C(5)–C(10)–C(9)	121.05(14)
N(2)–C(1)–C(10)	116.91(13)	C(5)–C(10)–C(1)	120.90(14)
C(3)–N(2)–C(1)	123.16(12)	C(9)–C(10)–C(1)	118.05(14)
C(3)–N(2)–C(11)	121.59(13)	N(2)–C(11)–C(12)	113.16(12)
C(1)–N(2)–C(11)	115.19(13)	O(12)–C(12)–C(13)	122.01(14)
C(4)–C(3)–N(2)	118.29(14)	O(12)–C(12)–C(11)	120.47(13)
C(4)–C(3)–C(31)	123.46(15)	C(13)–C(12)–C(11)	117.52(12)
N(2)–C(3)–C(31)	118.17(13)	C(14)–C(13)–C(18)	119.16(14)
C(3)–C(4)–C(41)	118.26(15)	C(14)–C(13)–C(12)	119.00(13)
C(3)–C(4)–C(5)	121.74(14)	C(18)–C(13)–C(12)	121.83(14)
C(41)–C(4)–C(5)	119.99(14)	C(15)–C(14)–C(13)	121.15(16)
N(41)–C(41)–C(4)	175.1(2)	C(14)–C(15)–C(16)	118.71(16)
C(10)–C(5)–C(6)	118.90(15)	C(17)–C(16)–C(15)	121.12(15)
C(10)–C(5)–C(4)	118.88(13)	C(17)–C(16)–Cl(16)	119.49(14)
C(6)–C(5)–C(4)	122.22(15)	C(15)–C(16)–Cl(16)	119.28(14)
C(7)–C(6)–C(5)	120.75(17)	C(16)–C(17)–C(18)	120.88(16)
C(6)–C(7)–C(8)	118.74(16)	C(17)–C(18)–C(13)	118.81(15)
C(9)–C(8)–C(7)	122.08(17)		

Циклизацию полученного N-фенацилоизохинолона-1 **13** осуществляли действием конц.  $H_2SO_4$ , продукт реакции выделяли в виде перхлората.



Нами обнаружено, что циклизация не протекает при кратковременном воздействии кислоты (15 мин), однако полностью завершается в течение 1 сут. В этих условиях гидролиза цианогруппы не происходит, и перхлорат трициклического оксазолизохинолиния **14** образуется с выходом 72%. Результаты РСА монокристалла этого соединения, полученного из раствора в ацетонитриле, представлены на рис. 3 и в табл. 6, 7.

**Реакция соли 14 с нуклеофилами.** Реакция перхлората **14** с морфолином при кипячении полностью проходила за 15 мин. После обработки реакционной смеси водой было выделено соединение, которое по спектральным данным имело строение N-фенацилоизохинолона-1 **13**. Взаимодействие соли **14** с метанольным раствором метилата натрия привело к тому же соединению **13**.



**13–17**  $Ar = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ,  $X = OMe$ , морфолинил



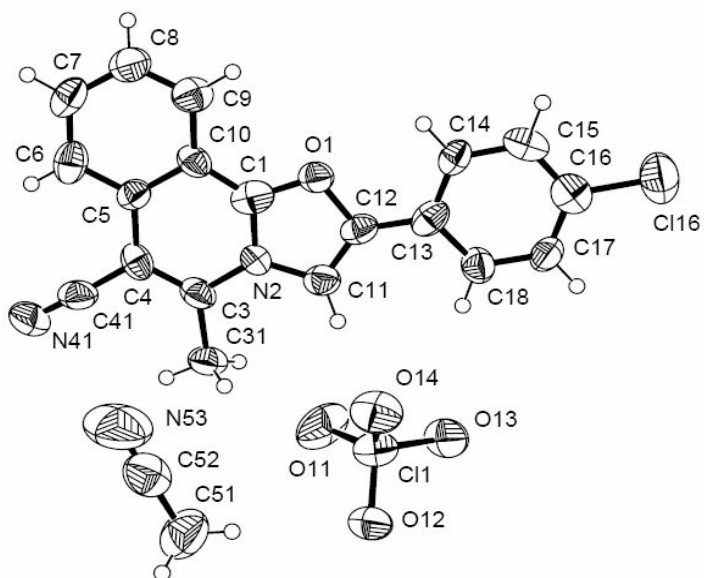


Рис. 3. Нумерация атомов и пространственное строение соединения **14**. Эллипсоиды тепловых колебаний даны с вероятностью 50%. Нумерация атомов не соответствует номенклатуре IUPAC

Длины связей ( $d$ ) в структуре **14**

Т а б л и ц а 6

Связь	$d$ , Å	Связь	$d$ , Å
C(1)–O(1)	1.341(9)	C(9)–C(10)	1.414(9)
C(1)–N(2)	1.353(9)	C(13)–C(14)	1.381(10)
C(1)–C(10)	1.371(10)	C(13)–C(18)	1.390(9)
O(1)–C(12)	1.381(8)	C(13)–C(12)	1.422(10)
N(2)–C(11)	1.382(9)	C(11)–C(12)	1.332(9)
N(2)–C(3)	1.389(9)	C(14)–C(15)	1.403(10)
C(3)–C(4)	1.384(10)	C(15)–C(16)	1.374(10)
C(3)–C(31)	1.513(9)	C(16)–C(17)	1.389(10)
C(4)–C(41)	1.422(10)	C(16)–Cl(16)	1.722(9)
C(4)–C(5)	1.454(9)	C(17)–C(18)	1.366(10)
C(41)–N(41)	1.119(10)	Cl(1)–O(14)	1.444(5)
C(5)–C(6)	1.412(9)	Cl(1)–O(11)	1.464(5)
C(5)–C(10)	1.413(9)	Cl(1)–O(12)	1.498(5)
C(6)–C(7)	1.388(10)	Cl(1)–O(13)	1.561(5)
C(7)–C(8)	1.404(10)	C(51)–C(52)	1.446(12)
C(8)–C(9)	1.361(10)	C(52)–N(53)	1.158(12)

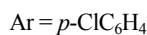
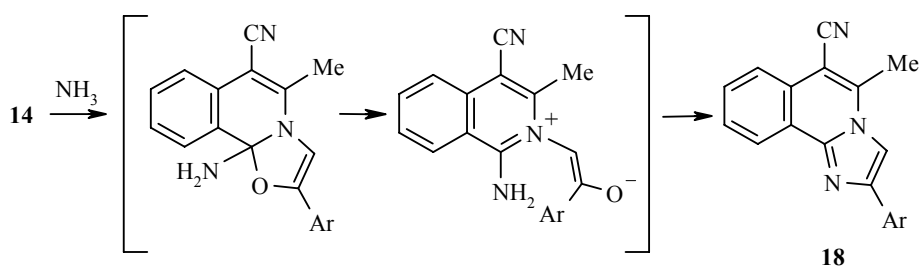
Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре 14

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
O(1)–C(1)–N(2)	107.7(8)	C(9)–C(10)–C(5)	120.6(8)
O(1)–C(1)–C(10)	126.9(8)	C(14)–C(13)–C(18)	117.2(8)
N(2)–C(1)–C(10)	125.4(9)	C(14)–C(13)–C(12)	121.0(8)
C(1)–O(1)–C(12)	108.2(6)	C(18)–C(13)–C(12)	121.6(8)
C(1)–N(2)–C(11)	108.5(7)	C(12)–C(11)–N(2)	107.1(7)
C(1)–N(2)–C(3)	120.3(8)	C(11)–C(12)–O(1)	108.4(7)
C(11)–N(2)–C(3)	131.0(7)	C(11)–C(12)–C(13)	134.5(8)
C(4)–C(3)–N(2)	118.5(7)	O(1)–C(12)–C(13)	117.1(7)
C(4)–C(3)–C(31)	125.5(8)	C(13)–C(14)–C(15)	121.8(8)
N(2)–C(3)–C(31)	116.0(7)	C(16)–C(15)–C(14)	118.7(8)
C(3)–C(4)–C(41)	119.5(8)	C(15)–C(16)–C(17)	120.4(8)
C(3)–C(4)–C(5)	120.2(8)	C(15)–C(16)–Cl(16)	119.9(7)
C(41)–C(4)–C(5)	120.3(8)	C(17)–C(16)–Cl(16)	119.5(7)
N(41)–C(41)–C(4)	176.1(10)	C(18)–C(17)–C(16)	119.4(8)
C(6)–C(5)–C(10)	120.0(7)	C(17)–C(18)–C(13)	122.3(8)
C(6)–C(5)–C(4)	120.3(9)	O(14)–Cl(1)–O(11)	113.7(4)
C(10)–C(5)–C(4)	119.7(8)	O(14)–Cl(1)–O(12)	110.8(3)
C(7)–C(6)–C(5)	118.7(9)	O(11)–Cl(1)–O(12)	111.3(4)
C(6)–C(7)–C(8)	119.9(9)	O(14)–Cl(1)–O(13)	109.0(3)
C(9)–C(8)–C(7)	123.0(8)	O(11)–Cl(1)–O(13)	105.7(3)
C(8)–C(9)–C(10)	117.8(8)	O(12)–Cl(1)–O(13)	105.8(3)
C(1)–C(10)–C(9)	123.4(8)	N(53)–C(52)–C(51)	179.1(14)
C(1)–C(10)–C(5)	115.9(7)		

В обоих случаях образования бензоиндолизиновой структуры **17** не наблюдалось. Поскольку изохинолиновый фрагмент остается неизменным, наблюдаемое превращение, очевидно, связано с атакой нуклеофила по оксазольному циклу, например, по положению 2. Образующаяся раскрытая форма **15** при последующей обработке водой превращается в N-фенацил-изохинолон **13**. Разрыв связи C(2)–O под действием метилата натрия наблюдался нами ранее для соли оксазолопиридиния **1** (R = H) [22]. Аналогичное направление раскрытия азольного цикла наблюдалось и для реакции соли тиазоизохинолиния (изоструктурной соли **14**) со вторичным амином [20].

Взаимодействие соли **14** с аммиаком в безводной среде приводило к образованию нового соединения – имидазоизохинолина **18**.

В этом случае механизм рециклизации, по-видимому, включает атаку молекулы аммиака в мостиковое положение катиона оксазолоизохинолиния, раскрытие цикла и последующее его замыкание на вошедшую аминогруппу.



Результат, полученный в реакции с аммиаком, не исключает альтернативного объяснения превращению соли **14** под действием морфолина и алкоголята. Интермедиатом раскрытия трицикла при действии вторичного амина или алкоголята может служить нестабильный илид **16**, который легко подвергается последующему гидролизу. Ожидавшееся нами замыкание пиррольного цикла в илиде **16** (аналогичное рециклизациям солей **1**) привело бы к трициклическому индолизину **17**. Возможно, такая рециклизация не протекает из-за низкой ароматичности индолизина **17**, имеющего отчетливое хиноидное строение.

Таким образом, попытка обобщить стратегию рециклизации оксазольного ядра в пиррольное (**1** → **2**) путем перехода от системы оксазолопиридиния **1** к ее бензологам **3b**, **4b** (содержащим в трицикле изохинолиновый фрагмент) встречается с двумя естественными затруднениями. Ангулярный трициклический катион **4b** удалось синтезировать, однако он оказался не способен к рециклизациям в линейные трициклические индолизины **17**. Линейный трициклический катион **3b** вообще не удается получить (по стандартной стратегии синтеза солей **1**), поскольку вместо ключевого полупродукта **11** образуется изомерное *O*-алкилпроизводное **10**. Интересно, что в обоих случаях ключевым фактором отличия изохинолиновых систем от пиридиновых может являться неустойчивость производных **11**, **17**, имеющих хиноидный мотив в изохинолиновом фрагменте.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе Bruker AC 400 (400 и 90 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр получен на масс-спектрометре Finnigan MAT Incos 50 с прямым вводом образца в ионный источник, энергия ионизации 70 эВ.

**Рентгеноструктурное исследование соединений 10, 13 и 14.** Экспериментальные интенсивности дифракционных соединений получали на дифрактометре CAD4 [23] (CuKα-излучение, λ = 1.5418 Å, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Параметры элементарных ячеек определяли и уточняли по 25 рефлексам в интервале углов θ 34.97–36.74°, 30.03–31.91° и 25.05–26.60°. Для соединения **10** вводили поправку на поглощение по Норту–Филипсу–Метьюзу [24]. Для соединений **13** и **14** поправку на поглощения не вводили, поскольку они имеют низкие коэффициенты поглощения и малые линейные размеры. Первичную обработку массивов дифракционных данных проводили по комплексу программ WinGX [25]. Все последующие расчеты выполняли в рамках

программного комплекса SHELX97 [26]. Кристаллические структуры определены прямыми методами с последующим уточнением позиционных и тепловых параметров в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода рассчитывались из геометрических соображений и уточнялись в рамках модели "атома-наездника". Отдельные кристаллографические характеристики и параметры экспериментов, межатомные расстояния и валентные углы в исследованных соединениях систематизированы в табл. 1–7. Пространственное расположение атомов в молекулах соединений **10**, **13** и **14**, их нумерация показаны на рис. 1–3, полученных с использованием программы ORTEP-3 [27]. Кристаллографическая информация по соединениям **10**, **13** и **14** депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC № 687065, 687066, 687067 соответственно) [28].

**1-Метилизохинолон-3 (8b)**. В раствор 6.2 г (155 ммоль) гидроксида натрия в этаноле вносят 27 мл (150 ммоль) этилдиэтоксиацетата. Смесь кипятят 1 ч, растворитель удаляют в вакууме. Полученный диэтоксиацетат натрия суспендируют в 120 мл безводного эфира, к нему при охлаждении и перемешивании порциями прибавляют 11 мл (150 ммоль) тионилхлорида, поддерживая температуру реакции ниже 0 °С. После окончания прибавления реакцию смесь кипятят 40 мин, затем выливают в охлажденную на ледяной бане смесь 75 мл бензола, 45 мл пиридина и 19 мл (150 ммоль)  $\alpha$ -метилбензиламина. Полученную смесь снова кипятят 40 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. Органический слой отделяют, водный – дополнительно экстрагируют бензолом. Объединенные органические экстракты промывают 1 л 2% раствора соляной кислоты и упаривают в вакууме. Выход **2,2-диэтокси-N-(1-фенилэтил)ацетамида** 16 г (42%),  $n_D^{19}$  1.5016. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.72 (1H, д,  $J = 7.96$ , NH); 7.18–7.32 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4.98 (1H, м, CH); 4.68 (1H, с,  $\text{CH}(\text{OEt})_2$ ); 3.58 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.45 (3H, д,  $J = 7.08$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.20 (6H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**2,2-Диэтокси-N-(1-фенилэтил)ацетамид** без дополнительной очистки вводят в кислотную циклизацию по методике [29]. Таким путем получают **1-метилизохинолон-3 (8b)** с выходом 64%.

**1-Метил-3-метоксиизохинолин (9b)**. Кипятят 0.5 г (3.14 ммоль) соединения **8b** 30 мин с раствором 3.14 ммоль этилата натрия в этаноле. Растворитель упаривают в вакууме. К полученной сухой натриевой соли добавляют 0.6 мл (9.4 ммоль) метилиодида и 10 мл абсолютного ДМФА. Смесь выдерживают 16 ч при 40 °С, затем выливают в воду, экстрагируют четыреххлористым углеродом. Растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке (силикагель, элюент хлороформ). Выход 0.12 г (22%),  $R_f$  0.6, масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.01 (1H, д,  $J = 8.85$ , H-8); 7.68 (1H, д,  $J = 7.96$ , H-5); 7.54 (1H, м, H-6); 7.34 (1H, м, H-7); 6.85 (1H, с, H-4); 3.96 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 2.87 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ).

**3-Метил-4-цианизохинолон-1 (12)** получают по методике [30].

**1-(4-Бромфенил)-2-[(1-метилизохинолин-3-ил)окси]этанон (10)**. Кипятят 2 г (13 ммоль) 1-метилизохинолона-3 **9b** 30 мин с раствором 13 ммоль этилата натрия в этаноле. Растворитель удаляют в вакууме. К полученной натриевой соли добавляют 3.6 г (13 ммоль) 4-бромфенацилбромида и 50 мл абсолютного ДМФА. Реакционную смесь нагревают на водяной бане 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. Продукт реакции экстрагируют хлороформом, экстракт промывают водой и упаривают в вакууме. Сухой остаток кристаллизуют из этанола. Выход 3.6 г (78%). Т. пл. 123–125 °С (из этанола). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1700, 1630, 1590. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.00 (1H, д,  $J = 7.96$ , H-8); 7.94 (2H, д,  $J = 8.0$ , ArH); 7.73 (1H, д,  $J = 8.84$ , H-5); 7.69 (2H, д,  $J = 8.0$ , ArH); 7.56 (1H, м, H-6); 7.36 (1H, м, H-7); 7.03 (1H, с, H-4); 5.62 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.74 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: C 60.75; H 3.91; N 4.02.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ . Вычислено, %: C 60.69; H 3.96; N 3.93. PCA см. рис. 1, монокристалл выращен из ацетонитрила.

**2-[2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтил]-3-метил-4-цианизохинолон-1 (13)** получают аналогично соединению **10** из 1 г (5 ммоль) 3-метил-4-цианизохинолона-1 (**12**) и 1.3 г (5 ммоль) *n*-хлорфенацилбромида. Время реакции 5 ч. Выход 0.63 г (32%). Т. пл. 247–249 °С (из этанола). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2260, 1680 (1660 пл.), 1600. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.24 (1H, д,  $J = 7.96$ , H-8); 8.14 (2H, д,  $J = 7.96$ , ArH); 7.86 (1H, м, H-7); 7.78 (1H, д,  $J = 7.96$ , H-5); 7.56–7.61 (3H, м, H-6, ArH); 5.77 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 2.63 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С 67.64; Н 3.78; N 8.34.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 67.76; Н 3.89; N 8.32. РСА см. рис. 2, монокристалл выращен из ацетонитрила.

**Перхлорат 2-(4-хлорфенил)-6-циано-5-метил[1,3]оксазоло[2,3-*a*]изохинолин-4-ия (14)**. К 0.5 г (1.5 ммоль) соединения **13** добавляют 20 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и оставляют на ночь. Реакционную смесь выливают в воду и отфильтровывают нерастворимую примесь, к фильтрату добавляют 3 мл 70% хлорной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат в вакууме и кристаллизуют из ацетонитрила. Выход 0.68 г (72%). Т. пл. 298–299 °С (из ацетонитрила). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 9.79 (1H, с, H-3); 9.00 (1H, д,  $J = 7.96$ , H-10); 8.36 (2H, м, H-7,8); 8.25 (2H, д,  $J = 7.96$ , ArH), 8.21 (1H, м, H-9); 7.71 (2H, д,  $J = 7.96$ , ArH); 3.20 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С 54.60; Н 3.16; N 8.99.  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 54.80; Н 3.28; N 8.99. РСА см. рис. 3 (сольват с ацетонитрилом), монокристалл выращен из ацетонитрила.

**2-(4-Хлорфенил)-5-метилимидазо[2,1-*a*]изохинолин-6-карбонитрил (18)**. Через суспензию 60 мг (0.13 ммоль) перхлората оксазолоизохинолиния **14** в 3 мл ацетонитрила в течение 2 ч пропускают ток сухого аммиака. Суспензия быстро переходит в раствор, а затем образуется белый осадок. Смесь оставляют стоять на 5 дн без доступа воздуха. Растворитель удаляют в вакууме, твердый остаток экстрагируют хлороформом, экстракт упаривают. Выход 20 мг (40%). Т. пл. 222–225 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 8.58 (1H, д,  $J = 7.05$ , H-10); 8.29 (1H, с, H-3); 8.10 (2H, д,  $J = 7.58$ , ArH); 7.90 (1H, м, H-8); 7.80 (2H, м, H-9,7); 7.54 (2H, д,  $J = 7.58$ , ArH); 2.93 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 317/319  $[\text{M}]^+$  (100/35), 282 (6), 153 (8), 140 (32), 126 (12), 113 (16), 101 (13), 87 (14), 75 (40). Найдено, %: С 71.64; Н 3.65; N 13.44.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ . Вычислено, %: С 71.81; Н 3.81; N 13.22.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Бабаев, В. Л. Алифанов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1611 (2007).
2. Е. В. Бабаев, В. Л. Алифанов, А. В. Ефимов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 831 (2008).
3. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, *ХГС*, 998 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 875 (1997)].
4. E. V. Babaev, A. V. Efimov, D. A. Maiboroda, K. Jug, *Eur. J. Org. Chem.*, 193 (1998).
5. P. Tielmann, C. Hoenke, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 261 (2006).
6. Е. В. Бабаев, А. А. Цисевич, Д. В. Альбов, В. Б. Рыбаков, Л. А. Асланов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 253 (2005).
7. E. V. Babaev, A. V. Efimov, A. A. Tsisevich, A. A. Nevskaya, V. B. Rybakov, *Mendeleev Commun.*, **17**, 130 (2007).
8. E. V. Babaev, N. I. Vasilevich, A. S. Ivushkina, *Beilstein J. Org. Chem.*, 9 (2005). (<http://bjoc.beilstein-journals.org/content/pdf/1860-5397-1-9.pdf>).
9. О. С. Мазина, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, Е. В. Бабаев, Л. А. Асланов, *Кристаллография*, **49**, 1095 (2004).
10. C. K. Bradsher, M. F. Zinn, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 66 (1967).
11. L. W. Deady, W. L. Finlayson, C. H. Potts, *Aust. J. Chem.*, **30**, 1349 (1977).

12. R. Fujita, N. Watanabe, H. Tomisawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, No. 2, 225 (2002).
13. A. Walser, T. Flynn, C. Mason, H. Crowley, C. Maresca, *J. Med. Chem.*, **34**, 1209 (1991).
14. P. Singh, K. Deep, H. Singh, *J. Chem. Res. Miniprint.*, No. 3, 0636 (1984).
15. M. Shirikawa, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2275 (1983).
16. R. M. Kanojia, J. B. Press, O. W. Lever, L. Williams, J. J. McNally, A. J. Tobia, R. Falotico, J. B. Moore, *J. Med. Chem.*, **31**, 1363 (1988).
17. N. G. Kundu, B. Nandi, J. Chang, P. H. Boehme, *J. Indian Chem. Soc.*, **74**, 877 (1997).
18. W. E. Kreighbaum, W. F. Kavanaugh, W. T. Comer, D. Deitchman, *J. Med. Chem.*, **15**, 1131 (1972).
19. L. Hazai, G. Deak, A. Szoelloesy, G. Toth, I. Bitter, *Acta Chim. Hung.*, **121**, 263 (1986).
20. G. Hajos, A. Messmer, T. Koritsanszry, *J. Org. Chem.*, **52**, 2015 (1987).
21. S. Gabriel, A. Neumann, *Ber.*, **25**, 3563 (1892).
22. E. V. Babaev, S. V. Bozhenko, D. A. Maiboroda, V. B. Rybakov, S. G. Zhukov, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **106**, 631 (1997).
23. Enraf-Nonius // CAD4 Software, Version 5.0, Delft. The Netherlands, 1989.
24. A. C. T. North, D. C. Phillips, F. S. Mathews, *Acta Crystallogr.*, **A24**, 351 (1968).
25. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 837 (1999).
26. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).
27. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **C30**, 565 (1997).
28. F. H. Allen, *Acta Crystallogr.*, **B52**, 380 (2002).
29. B. Alpha, E. Anklam, R. Deschenaux, J.-M. Lehn, M. Pietraskiewicz, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 1042 (1988).
30. L. W. Deady, N. H. Quazi, *Synth. Commun.*, **25**, 309 (1995).

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Химический факультет,  
Москва 119992, Россия  
e-mail: babaev@org.chem.msu.ru

Поступило 06.05.2008