



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57800

(13) C2

(51) 7 C07D471/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 6-БЕНЗИЛ-6,13-ДИГІДРО-11Н-ІЗОХІНО[3,2-В]ХІНАЗОЛІН-13-ОНІВ

1

2

(21) 2000031370

(22) 09 03 2000

(24) 15 07 2003

(46) 15 07 2003, Бюл. №7, 2003 р

(72) Кисіль Володимир Михайлович, Потіха Людмила Михайлівна, Ковтуненко Володимир Олексійович

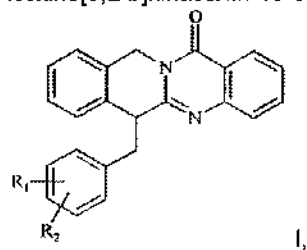
(73) КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

(56) SU, A1, 1558914, 1987

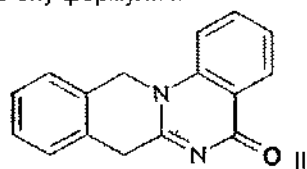
WO, 95/09842, C07D217/24, 237/32, 1995

JP, 11144871, A, 1999

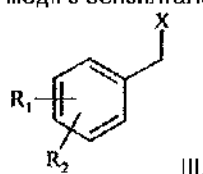
(57) Спосіб одержання 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-в]хіназолін-13-онів загальної формули I

де (а) $R_1=R_2=H$,(б) $R_1=2-CH_3$, $R_2=H$,(в) $R_1=2-CH_3$, $R_2=4-CH_3$,(г) $R_1=4-Cl$, $R_2=H$,(д) $R_1=3-NO_2$, $R_2=H$,(е) $R_1=3-CO_2H$, $R_2=H$,

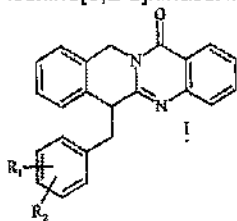
виходячи з 7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-а]хіназолін-5-ону формули II



який відрізняється тим, що його піддають взаємодії з бензилгалогенідами загальної формули III

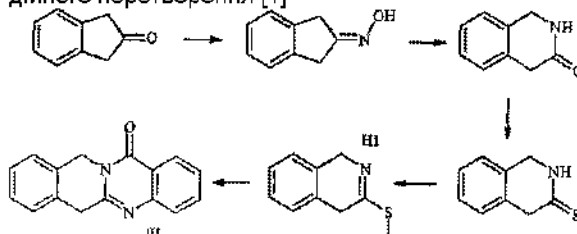
де R_1 та R_2 мають наведені вище значення, $X=Cl$, Br , при температурі 160-210°C

Даний винахід стосується галузі органічної хімії, зокрема хімії гетероциклічних сполук, а саме способу одержання 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-в]хіназолін-13-онів загальної формули I,

де $R_1=R_2=H$ (а), $R_1=2-CH_3$, $R_2=H$ (б), $R_1=2-CH_3$, $R_2=4-CH_3$ (в), $R_1=4-Cl$, $R_2=H$ (г), $R_1=3-NO_2$, $R_2=H$ (д), $R_1=3-CO_2H$, $R_2=H$ (е)

та їх протонних солей, які можуть знайти застосування як біологічно активні речовини та напівпродукти їх синтезу

Відомий спосіб одержання 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-в]хіназолін-13-ону формули II, що виявив протимікробну та протигрибкову активність, який реалізується через наступну схему п'ятистадійного перетворення [1]



Інданон-2 перетворюють на його оксим, який піддають перегрупуванню Бекмана у 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-он. Останній тують пентасульфідом фосфору у 1,2,3,4-

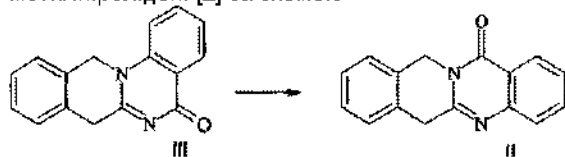
(13) C2

(11) 57800

(19) UA

тетрагідроізохінолін-3-тіон, який далі метилують, а одержуваний при цьому гідроїдид ажилмеркапто-похідної вводять у конденсацію з метилпнтрапілатом, що приводить до цільової сполуки формули II. Недоліком цього методу є багатостадійність. Крім того, цей метод неможливо застосувати для добування похідних 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-ону.

Відомий спосіб одержання 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-ону формули II полягає у термічному перегрупуванні протонних солей (гідроброміду або перхлорату) 7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-*a*]хіназолін-5-ону формули III, яке відбувається при нагріванні їх розчинів у *N*-метилпіролідоні [2] за схемою

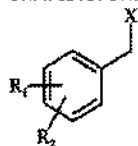


У свою чергу, 7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-*a*]хіназолін-5-он одержують у вигляді гідроброміду конденсацією *o*-(бромометил)фенілацетонітрилу з метиловим або етиловим естером антранілової кислоти. Отже, за цим методом кількість стадій при добуванні цільової сполуки скорочується до двох, однак він не дозволяє одержувати інші похідні 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-ону.

Найбільш близьким за технічним рішенням спосіб одержання 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-ону формули II (прототип) полягає у взаємодії *o*-(бромометил)фенілацетонітрилу з етиловим естером антранілової кислоти при 140-210°C, і дозволяє одержувати цільову сполуку за одну стадію [3]. Як і обидва попередні, цей спосіб неможливо застосувати для одержання інших похідних 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-ону II, зокрема, таких, що мають замісники у 6 положенні.

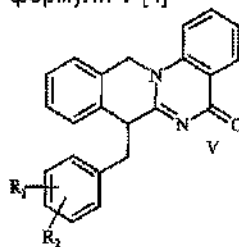
В основу винаходу поставлено задачу розширення асортименту 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-онів, які неможливо одержати іншими відомими способами.

Поставлена задача вирішується тим, що в спосіб одержання 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-онів загальної формули I, виходячи з 7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-*a*]хіназолін-5-ону формули III, його вводять у взаємодію з бензилгалогенідами загальної формули IV



де R мають наведені вище значення, X=Cl, Br, сплавлянням суміші вихідних речовин за температур 160-210°C. Утворювані при цьому гідрогалогеніди загальної формули I HX можуть бути виділені безпосередньо, або переведені у вільні основи загальної формули I стандартними прийомами, зокрема дією органічних основ (триетиламін, морфолін, диетиламін, піперидин тощо). При проведенні взаємодії за низьких температур продуктами реакції є відомі гідрогалогеніди 7-бензил-7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-*a*]хіназолін-5-онів загальної

формули V [4]



де R мають наведені вище значення.

За даними тонкошарової хроматографії, ці сполуки є проміжними при реалізації способу, що заявляється, й за відповідних умов (зазначені вище температури та час проведення взаємодії 2-4 год.) вони зазнають повного перетворення на цільові сполуки загальної формули I. Проведення реакції за температур 140-160°C приводить до суміші сполук формули I та формули V, а повне перетворення сполук формули V на цільові сполуки формули I за цих умов потребує багато часу, за який утворюються бічні продукти реакції, що утруднює виділення цільових сполук у чистому вигляді. Кількість бічних продуктів зростає також при значному збільшенні температури проведення реакції, хоча й швидкість утворення цільових продуктів формули I також зростає. Оптимальним температурним режимом проведення взаємодії є інтервал 170-180°C, час проведення реакції 2,5-3 год.

Перевага цього способу полягає в тому, що він надає можливість одержання в одну стадію нових, раніше невідомих 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-онів загальної формули I, які неможливо добути іншими відомими методами синтезу 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-онів. Спеціально проведеними додатковими дослідженнями також встановлено, що ці сполуки не можуть бути одержаними безпосередньо алкілюванням 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-ону формули II.

Знайдено також альтернативний спосіб одержання 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-онів загальної формули I, який полягає у термічному перегрупуванні протонних солей

7-бензил-7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-*a*]хіназолін-5-онів загальної формули VHX, що відбувається при тривалому (4 год.) нагріванні їх розплавів. Однак цей спосіб є менш сприятливим, оскільки передбачає виділення проміжних солей VHX, а сумарний вихід за двома стадіями, як це було встановлено на прикладі сполуки формули Ia, значно нижчий.

Винахід може бути проілюстровано наведеними нижче прикладами.

Приклад 1. Гідрохлорид 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-ону Ia HCl. Суміш 1,24 г (0,005 моль) 7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-*a*]хіназолін-5-ону формули III та 0,65 мл (0,0055 моль) бензилхлориду нагрівають на масляній бані при температурі 170-175°C протягом 3-х годин. Охолоджений плав розтирають з 10 мл ацетону. Тверду речовину відфільтровують, промивають ацетоном. Одержують 0,99 г (53%) гідрохлориду Ia HCl. Для одержання вільної основи Ia одержану сіль суспендують у киплячому спирті, додають 3-разовий надлишок будь-якого з органічних аліфа-

тичних амінів (триетиламін, морфолін, пиперидин, диетиламін тощо), суміш нагрівають при кипінні протягом 10-15хв, охолоджують, при перемішуванні додають по краплям воду до повного осадження вільної основи I, осад відфільтровують, промивають водою

За цією методикою, виходячи зі сполуки формули III та заміщених бензилгалогенідів, також одержують речовини Ib-e HX. Виходи, фізичні константи та спектральні характеристики сполук I та їх солей I HX наведені в таблицях 1 та 2 відповідно, виходи вільних основ наведено у розрахунку на вихідну сполуку формули I

Приклад 2 Гідрохлорид 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-б]хіназолін-13-ону Ia HCl Використовують процедуру як в прикладі 1, однак температуру бані при проведенні реакції підтримують в інтервалі 160-165°C, час проведення реакції скорочують до 4,5год. Вихід 0,73г (39%)

Приклад 3 Гідрохлорид 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-б]хіназолін-13-ону Ia HCl Використовують процедуру як в прикладі 1, однак температуру бані при проведенні реакції підтримують в інтервалі 205-210°C, час проведення реакції скорочують до 2год. Вихід 0,37г (20%)

Приклад 4 Проведення реакції за високих температур Використовують процедуру як в прикладі 1, однак температуру бані при проведенні реакції підтримують в інтервалі 210-215°C, час проведення реакції скорочують до 0,5год. Реакційна суміш, що утворюється при цьому, являє собою багатокомпонентну (за даними ТШХ) смолоподібну речовину, що не піддається очистці

Приклад 5 Проведення реакції за низьких температур Використовують процедуру як в при-

кладі 1, однак температуру бані при проведенні реакції підтримують в інтервалі 150-155°C, час проведення реакції збільшують до 5год. Тверда речовина, яку одержують після розтирання реакційної суміші з ацетоном, являє собою (за даними ТШХ та спектру ПМР) Гідрохлорид 7-бензил-7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-а]хіназолін-5-ону формули Va HCl з невеликою домішкою гідрохлориду 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-б]хіназолін-13-ону Ia HCl

Приклад 6 Невдала спроба алкилювання 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-б]хіназолін-13-ону II Суміш 0,62г (0,0025 моль) сполуки II та 0,38мл (0,003 моль) бензилхлориду нагрівають на масляній бані при температурі 170-200°C протягом 3-х годин. Охолоджений плав розтирають з 10мл ацетону. Тверду речовину відфільтровують, промивають ацетоном. Вихід 0,6г гідрохлориду 6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-б]хіназолін-13-ону

Приклад 7 Гідрохлорид 7-бензил-7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-а]хіназолін-5-ону I HCl 0,8г (0,0021 моль) Сіль Va HCl нагрівають на масляній бані при температурі 180-190°C протягом 4-х годин. Охолоджений плав розтирають з 10мл ацетону. Тверду речовину відфільтровують, промивають ацетоном. Вихід 0,4г (50%) (сумарний вихід за двома стадіями виходячи з 7,12-дигідро-5Н-ізохіно[2,3-а]хіназолін-5-ону формули III складає 31%)

Таким чином, результатом винаходу є створення зручного одностадійного способу добування раніше невідомих 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-б]хіназолін-13-онів загальної формули I та їх гідрогалогенідів, які неможливо одержати іншими способами

Таблиця 1

Константи гідрогалогенідів 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-б]хіназолін-13-онів загальної формули I HX

Сполук а	Т топл , °C	Розчинник для кри- сталізації	Знайдено ,%		Брутто-формула	Вихід, (%)
			(Розраховано, %)			
			N	Hal		
Ia HCl	170, (роз- кл)	оцтова кислота	<u>7,46</u> 7,47	<u>9,44</u> 9,46	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O HCl	53
Iб HBr	255	диметилформамід	<u>6,99</u> 6,46	<u>18,80</u> 18,44	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O HBr	45
Iв HCl	162	оцтова кислота	<u>7,07</u> 6,95	<u>8,95</u> 8,80	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O HCl	63
Iг HCl	201	оцтова кислота	<u>6,66</u> 6,84	<u>17,34</u> 17,32	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ HCl	57
Iд HCl	201	оцтова кислота	<u>10,36</u> 10,00	<u>8,54</u> 8,44	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ HCl	46
Iе HBr	247	диметилформамід	<u>6,21</u> 6,05	<u>17</u> 17,25	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ HBr	51

Таблиця 2

Константи 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-онів загальної формули I

Сполука	Т топлм°С	Розчинник для кристалізації	Знайдено, %			Брутто-формула	Вихід,(%)
			(Розраховано, %)				
			C	H	N		
Ia	148	пропанол-2	81,55	5,30	8,17	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O	49
Iб	171	пропанол-2	81,63	5,36	8,28	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	37
			81,65	5,68	8,20		
Iв	145, розкл	пропанол-2	81,79	5,72	7,95	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O	57
			81,99	6,00	7,60		
Iг	202	пропанол-2	81,94	6,05	7,64	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O	50
			74,01	4,55	7,56		
Iд	207	диметилформамід -пропанол-2	74,09	4,60	7,51	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₃	41
			71,99	4,49	11,26		
Ie	253, розкл	диметилформамід	72,05	4,47	10,96	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	43
			75,25	4,62	7,47		
			75,38	4,74	7,32		

Таблиця 3

Спектральні характеристики 6-бензил-6,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-*b*]хіназолін-13-онів I та їх гідрогалогенідів I ·HX

Сполука	14 спектри, ν, см ⁻¹				Спектри ПМР ¹² , δ, м ч					
	C=O	C=N	N-H	інші сигнали	ArH, м	12-H _A , Д, ² J=16Гц	12-H _B , Д, ² J=16Гц	7-H, τ, ³ J=6Гц	7-CH ₂ , Д, ³ J=6Гц	інші сигнали
Ia HCl	1700	1642	2480		8,55 6,73(13H)	5,69	3,99	5,01, м	3,53, м	
Iб HBr	1720	1636	2480		8,57 6,82(12H)	5,74	4,14	5,26	3,60	1,80(с, CH ₃)
Iв HCl	1710	1640	2480		8,58 6,50(11H)	5,75	4,16	4,89	3,52	2,27(с, 2'-CH ₃), 1,81(с, 4'-CH ₃)
Iг HCl	1710	1636	2460		8,49 6,70(12H)	5,76	4,24	4,97	3,41	
Iд HCl	1700	1657	2540	1348,1523 (NO ₂)	8,54 6,94(12H)	6,01	4,75	5,01, м	3,60, м	
Ie HBr	1710	1650	2500	2900(OH)	8,56 7,40(12H)	5,92	4,53	5,35	3,60	
Ia	1670	1595			8,20 6,80(13H)	5,52	4,44	4,46	3,30, м	
Iб	1663	1595			8,23 6,70(12H)	5,62	4,55	4,40	3,22	1,96(с, CH ₃)
Iв	1665	1597			8,20 6,56(11H)	5,58	4,46	4,35	3,14	2,17(с, 2'-CH ₃), 1,84(с, 4'-CH ₃)
Iг	1665	1590			8,20 6,90(12H)	5,57	4,66	4,43	3,23, м	
Iд	1662	1594		1345,1520 (NO ₂)	8,20 7,10(12H)	5,63	4,96	4,49	3,34, м	
Ie	1700, 1635	1595		2900(OH)	8,20 7,20(12H)	5,57	4,67	4,48	3,34	

¹²Спектри ПМР сполук Ia-e зареєстровані в розчинах в ДМСО-D₆, решта - в CF₃CO₂D

Джерела інформації

- 1) Wendelin W, Keimelmayr H, Huber M // Sci Pharm - 1988 - 56, №3 - P 195-203
- 2) Кисель В М, Ковтуненко В А, Туров А В, Тылтин А К, Бабишев Ф С // Докл АН СССР - 1989 - 306, №3 - С 628-631

- 3) Ковтуненко В А , Кисель В М , Туров А В , Тылтин А К , Бабичев Ф С // АС СССР 1558914, МКИ⁵ C07D471/04 - Опубл Бюл №15 - 1990
- 4) Кисиль В М , Потиха Л М , Ковтуненко В А // Химия гетероцикл соедин - 1995 - №3 - С 423-424