

УДК 547.856.1833.4

Т.А. Воловненко, А.В. Тарасов, Ю.М. Воловенко

1-АРИЛ-3-ХЛОРИЗОХИНОЛИН-4-КАРБАЛЬДЕГИДЫ В РЕАКЦИЯХ С С- И N-НУКЛЕОФИЛАМИ

Изучено взаимодействие 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидов с С- и N-нуклеофилами (гетарилацетонитрилами, динитрилом малоновой кислоты, этиловым эстером циануксусной кислоты, гидразином, гидросиламином, гидразидами карбоновых кислот) и показано, что реакции проходят по карбонильной группе. В условиях реакции циклоконденсации синтезированы 4-оксотетрагидропиримидины. С помощью ЯМР ^1H спектроскопии изучен изомерный состав ацилгидразонов, синтезированных из 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидов и гидразидов карбоновых кислот. Показано, что на изомерный состав полученных ацилгидразонов преимущественно влияет структура исходного альдегида.

Ранее [1—3] было изучено взаимодействие различных (гетеро)ароматических галогенальдегидов с 2-азагетарилацетонитрилами и показано, что они легко реагируют по карбонильной группе с образованием соответствующих стиролов, а дальнейшее внутримолекулярное гетарилирование по одному из атомов азота приводит к производным новых гетероциклических систем, содержащих ядро бензимидазола и хиназолона.

На наш взгляд, 3-хлоризохинолин-4-карбальдегиды также являются перспективными объектами исследования, поскольку соединения, содержащие ядро изохинолина, обладают разнообразной биологической активностью. В связи с этим мы изучили взаимодействие 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидов [4, 5] с 1,3(C;N)амбидентными нуклеофилами — бензимидазол-2-илацетонитрилами [6] и 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-илацетонитрилами [7]. В данной работе мы расширили ряд используемых С-нуклеофилов в реакциях с 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидами (I), а также изучили реакции с N-нуклеофилами, чтобы получить новые потенциально биологически активные вещества.

При взаимодействии альдегида I а с гетарилацетонитрилами II а–f, динитрилом малоновой кислоты II g, этиловым эстером циануксусной кислоты II h получены 2-R-3-[1-(4-хлорфенил)-3-хлор-4-изохинолил]-2-пропенонитрилы III а–h — продукты конденсации по типу реакции Кневенгеля. Реакция проходит при нагревании в диметилформамиде (схема 1).

Строение соединений III подтверждается на-

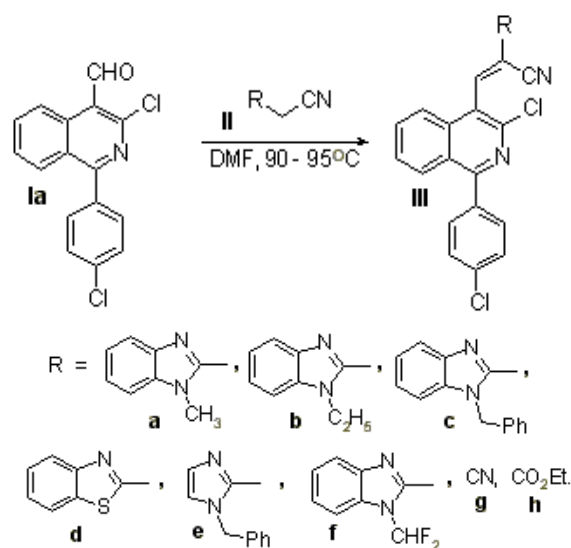


Схема 1.

личием в спектрах ЯМР ^1H характерного синглета стирильного СН-протона при 8.32—9.05 м.д. (DMSO- D_6), а также соответствующих сигналов протонов гетероциклических и ароматических ядер. В ИК-спектрах наблюдаются валентные колебания сопряженной нитрильной группы в области 2230 cm^{-1} .

Соединение III h, содержащее фрагмент эстера циануксусной кислоты, вступает в реакцию циклоконденсации с мочевиной или тиомочевиной, в присутствии основания (карбоната калия), с образованием 4-оксотетрагидропиримидинов IV а,b. С другой стороны, соединения IV а,b могут быть полу-

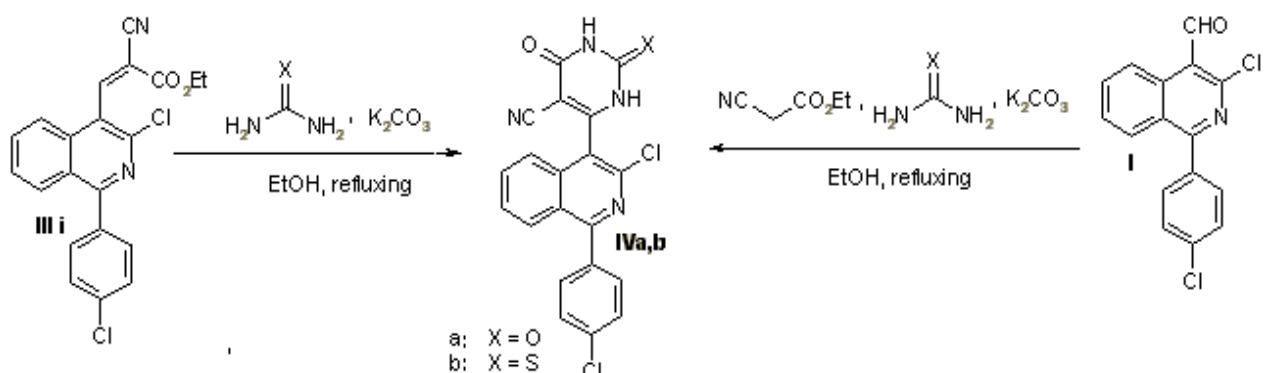


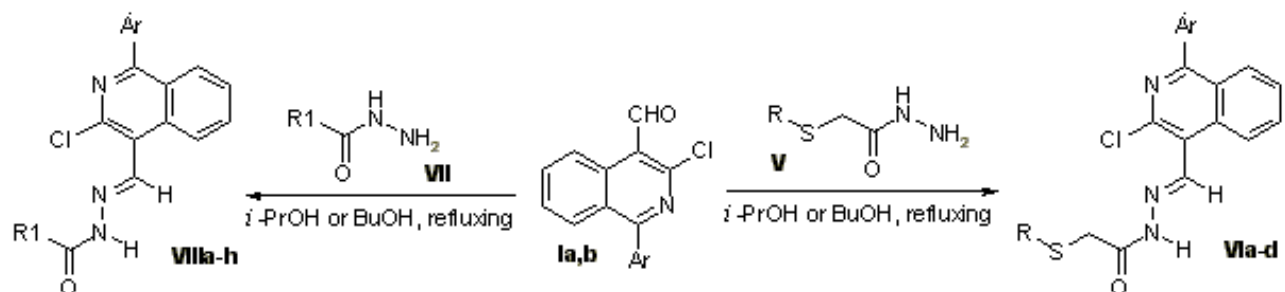
Схема 2.

чены в одну стадию, из исходного альдегида I а в результате трехкомпонентной конденсации [8] (схема 2).

1-Арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегиды I а,b легко вступают в реакцию с гидразидами карбоновых кислот V и VII. Реакция проходит при кипячении в изопропиловом или бутиловом спирте в течение 4—5 ч, и с хорошими выходами обра-

зуются ацилгидразоны VI а-d и VIII а-h (схема 3).

В спектрах ЯМР ¹H соединений VI и VIII следует выделить характерные сигналы протонов: в наиболее слабом поле, в области 11.74—12.43 м.д., наблюдается сигнал N—H-протона. Такой химический сдвиг обусловлен образованием водородной связи N—H-протона с растворителем. В области 8.9—9.49 м.д. присутствует сигнал протона 5-H изо-



VI	R	Ar	VIII	R ₁	Ar	VIII	R ₁	Ar
a			a			e		
b			b			f		
c			c			g		
d			d			h		

Схема 3.

хинолинового фрагмента. Протон гидразонной азометиновой группировки наблюдается при 8.66—9.42 м.д. Для ацилгидразонов VI также характерным является сигнал метиленовой группы — 4.02—4.71 м.д.

При рассмотрении ЯМР ^1H спектров продуктов VI было найдено, что исследуемые соединения являются смесью двух изомеров, что обуславливается затрудненным обращением вокруг связи C–N гидразонного фрагмента. Аналогичная ситуация наблюдалась и для ряда других структурно близких ацилгидразонов и детально рассматривалась в предыдущих работах [9, 10].

Факт изомерии подтверждается наличием ряда сигналов, каждый из которых содержит две компоненты. Наибольшее различие между сигналами изомеров отмечено для синглетов метиленовой группы — 0.3–0.4 м.д. Для сигналов протона 5-Н изохинолинового фрагмента и протона гидразонной азометиновой группировки различие составляет около 0.2 м.д. Наименьшее же различие между сигналами изомеров характерно для протонов N–H (0.1 м.д.) и для 6-Н пиримидиндионового фрагмента в соединении VI b (0.07 м.д.).

Соотношение изомерных форм в смеси для всех продуктов VI имеет похожие значения. Так, процентное содержание изомера со слабополюсным химическим сдвигом метиленовой группы в дейтерированном диметилсульфоксиде ($\text{DMSO-}D_6$) при комнатной температуре составляет, %: для соединения VI a – 70, VI b – 67, VI c – 77 и для VI d – 74. Этот факт хорошо согласуется со сформулированным обобщением для различных рядов ацилгидразонов [10], согласно которому в пределах одной группы ацилгидразонов с одинаковой гидразонной компонентой большинство продуктов имеет сравнительно близкий изомерный состав. В нашем случае это означает, что на изомерный состав полученных ацилгидразонов в пределах одной группы соединений (VI или VIII) преимущественно влияет структура исходного альдегида.

Что касается конформации соединений VI, то по аналогии с ранее исследованными [10] структурно близкими ацилгидразонами, можно предположить, что в полученной смеси основному и минорному ротамерам могут отвечать следующие структуры (схема 4).

В отличие от соединений VI не все ацилгидразоны VIII в спектрах ЯМР ^1H проявляются в виде двух изомеров. Данный факт можно объяснить влиянием на изомерный состав ближайшего химического окружения при карбонильной компоненте ацилгидразона [10]. Однако и в пределах этой группы с одинаковой гидразонной компонентой наблюдается сравнительно близкий изомерный состав для большинства ацилгидразонов VIII. Наибольшее содержание минорного изомера наблюдается для продукта VIII a — 20%. В то время как для остальных ацилгидразонов VIII изомерия или не наблюдается вовсе, или лишь в незначительной степени — до 5% (VIII b, VIII c, VIII d).

Соединения IX и X — продукты реакции 1-(4-хлорфенил)-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидов I a с гидросиламин гидрохлоридом и гидразин гидратом соответственно (схема 5).

Таким образом, в результате реакций 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегида I a с метиленактивными соединениями II a–h получены 2-R-3-[1-арил-3-хлор-4-изохинолил]-2-пропенонитрилы III a–h. Из альдегида I a в две стадии синте-

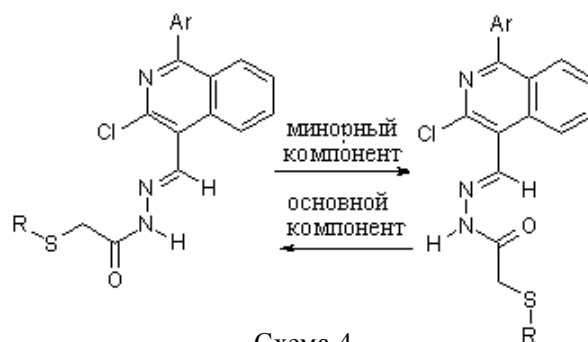


Схема 4.

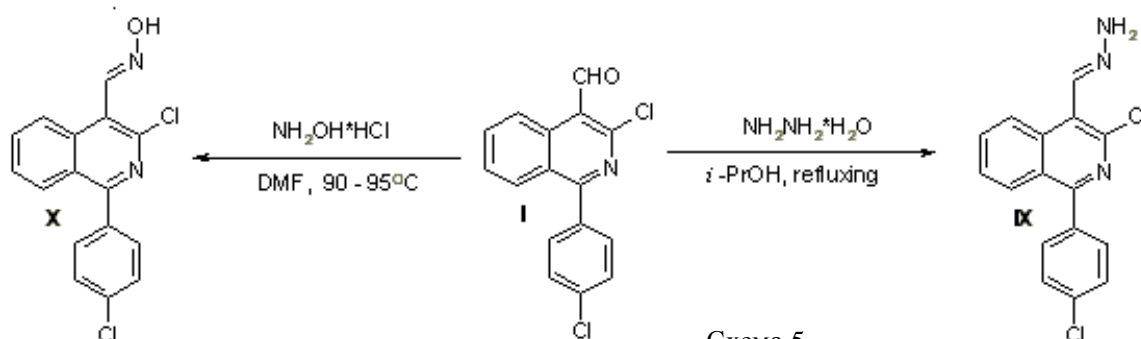


Схема 5.

зированы 4-оксотетрагидропиримидины IV а,b. Удобным способом получения соединений IV также является трехкомпонентный синтез. Взаимодействие 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидов I а,b с гидразидами карбоновых кислот V и VII приводит к соответствующим ацилгидразонам VI и VIII. Характеристики полученных соединений приведены в таблице.

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных нами соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ—метанол (9:1). Спектры ЯМР ¹H были измерены на спектрометре Varian Mercury 400 с рабочей частотой 400 МГц в ДМСО-

D₆, внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры записаны на приборе SP 3-300 Pye Unicam.

2-Гетарил-3-[1-арил-3-хлор-4-изохинолил]-2-пропенонитрилы III а-h. К раствору 5 ммоль соединения II в диметилформамиде добавляли 5 ммоль альдегида I а и нагревали на водяной бане в течение 2 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, сушили. Выход 77—86 %.

6-(3-Хлор-1-арил-4-изохинолил)-2-Х-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинкарбонитрилы IV.

А. К суспензии 0.01 моль III h в 30 мл этанола добавляли 0.01 моль мочевины (или тиомоче-

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		T _{пл} , °C	Выход, %	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д. (КССВ, J, Гц), характерные сигналы
		N	Cl			
3-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-2-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-пропенонитрил (III а)	C ₂₆ H ₁₇ Cl ₂ N ₄	<u>12.21</u> 12.28	<u>15.62</u> 15.54	252	79	4.15 (3H, с, CH ₃), 7.29 (1H, т, J=7.6), 7.36 (1H, т, J=7.6), 7.62–7.66 (3H, м), 7.73–7.81 (4H, м), 7.93 (1H, т, J=7.6), 8.12 (1H, д, J=8.4), 8.18 (1H, д, J=8.4), 8.53 (1H, с, =C–H) (DMSO-D ₆)
3-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-2-(1-этил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-пропенонитрил (III б)	C ₂₇ H ₁₉ Cl ₂ N ₄	<u>11.92</u> 11.91	<u>15.05</u> 15.07	201	81	1.6 (3H, т, J=7.2 CH ₃), 4.64 (2H, кв, J=7.2 CH ₂), 7.32–7.37 (2H, м), 7.60–7.64 (3H, м), 7.75–7.82 (4H, м), 7.96 (1H, т, J=7.6), 8.09 (1H, д, J=8), 8.21 (1H, д, J=8.4), 8.55 (1H, с, =C–H) (DMSO-D ₆)
3-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-2-(1-бензил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-пропенонитрил (III с)	C ₃₂ H ₂₁ Cl ₂ N ₄	<u>10.60</u> 10.52	<u>13.32</u> 13.32	211	77	5.89 (2H, с, CH ₂), 7.12 (1H, д, J=7.6), 7.32–7.37 (3H, м), 7.59–7.64 (2H, м), 7.69–7.82 (3H, м), 8.14 (1H, д, J=8), 8.32 (1H, с, =C–H) (DMSO-D ₆)
3-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-2-(1,3-бенз-тиазол-2-ил)-2-пропенонитрил (III d)	C ₂₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₃ S	<u>9.17</u> 9.15	<u>15.48</u> 15.44	205	72	7.4 (1H, т, J=8), 7.60–7.64 (3H, м), 7.75 (1H, т, J=7.6), 7.80–7.82 (2H, д, протоны 1-арил), 7.20 (1H, т, J=7.6), 8.07 (1H, д, J=8.4), 8.14–8.17 (2H, м), 8.20 (1H, д, J=8.4), 8.73 (1H, с, =C–H) (DMSO-D ₆)
3-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-2-(1-бензил-1H-2-имидазол-2-ил)-2-пропенонитрил (III е)	C ₂₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₄	<u>11.55</u> 11.61	<u>14.66</u> 14.70	203	79	6.17 (2H, с, CH ₂), 7.43–7.44 (2H, м), 7.54–7.55 (3H, м), 7.70 (1H, д, J=7.8), 7.92–7.94 (3H, м), 8.06 (1H, т, J=7.6), 8.29 (1H, т, J=7.6), 8.62 (1H, д, J=8), 8.89 (1H, д, J=7.6), 9.18 (1H, с), 9.79 (1H, с, =C–H) (в TFA)
3-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-2-(1-дифтор-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-пропенонитрил (III ф)	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₄ O ₂	<u>11.99</u> 12.07	<u>15.26</u> 15.27	224	80	7.82–7.89 (4H, м, протоны 1-арил), 7.97–8.03 (2H, м), 8.11–8.23 (4H, м), 8.35 (1H, д, J=8), 8.46 (1H, т, J=7.6), 8.54 (1H, д, J=8), 9.06 (1H, с, =C–H) (в TFA)

Соединение	Брутто-формула	Найдено Вычислено		$T_{пл}$, °C	Выход, %	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (КССВ, J , Гц), характерные сигналы
		N	Cl			
2-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолилметиле]-малононитрил (III г)	$C_{19}H_{11}Cl_2N_3$	<u>11.88</u> 11.93	<u>20.20</u> 20.13	207	83	7.6–7.62 (2H, д, протоны 1-арил), 7.74–7.78 (3H, м), 7.93 (1H, т, $J=7.6$), 8.08 (1H, д, $J=8.4$), 8.17 (1H, д, $J=8.4$), 9.05 (1H, с, =C–H) (DMSO- D_6)
3-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-2-циано-2-пропеноат (III h)	$C_{21}H_{15}Cl_2N_2O_2$	<u>7.10</u> 7.03	<u>17.90</u> 17.80	141	77	1.57 (3H, т, $J=6.8$, CH_3), 4.65 (2H, д, $J=6.8$, CH_2), 7.79–7.85 (4H, м, протоны 1-арил), 8.13 (1H, т, $J=8$), 8.19 (1H, д, $J=8.4$), 8.39 (1H, т., $J=8$), 8.47 (1H, д, $J=8.4$), 8.95 (1H, с, =C–H) (в TFA)
6-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинкарбонитрил (IV а)	$C_{20}H_{11}Cl_2N_4O_2$	<u>13.65</u> 13.66	<u>17.36</u> 17.28	248	73	7.64–7.71 (5H, м), 7.81 (1H, т, $J=8$), 8.02 (1H, д, $J=7.6$), 8.49 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра), 8.85 (1H, с, N–H), 8.97 (1H, с, N–H) (DMSO- D_6)
6-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-5-пиримидинкарбонитрил (IV б)	$C_{20}H_{11}Cl_2N_4OS$	13.10 <u>13.14</u>	16.70 <u>16.63</u>	251	70	7.69–7.73 (5H, м), 7.85 (1H, т, $J=8$), 8.06 (1H, д, $J=7.6$), 8.54 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра), 8.90 (1H, с, N–H), 9.05 (1H, с., N–H) (DMSO- D_6)
N' -{(1Z)-[3-хлор-1-(4-хлорофенил)изохинолин-4-ил]метиле}-2-(1,3-бензтиазолил-2-тио)-ацетогидразид (VI а)	$C_{25}H_{16}Cl_2N_4OS_2$	<u>10.74</u> 10.70	<u>13.61</u> 13.55	239	76	4.71 (2H, с, CH_2), 7.30–7.39 (2H, м), 7.60–7.77 (6H, м), 7.82–7.89 (2H, м), 8.06 (1H, д, $J=8$), 8.71 (1H, с, =C–H), 9.15 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра) 12.11 (1H, с, N–H) Минорная форма: 4.32 (2H, с, CH_2), 7.30–7.39 (2H, м), 7.60–7.77 (6H, м), 7.82–7.89 (2H, м), 8.06 (1H, д, $J=8$), 8.89 (1H, с, =C–H), 9.35 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра) 12.22 (1H, с, N–H) (DMSO- D_6)
N' -{(1Z)-[3-хлор-1-(4-хлорофенил)изохинолин-4-ил]метиле}-2-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-тио]-ацетогидразид (VI б)	$C_{24}H_{19}Cl_2N_5O_3S$	<u>13.23</u> 13.25	<u>13.48</u> 13.42	>300	72	3.12 (3H, с, 1- CH_3 пиримидиндионового ядра), 3.4 (3H, с, 3- CH_3 пиримидиндионового ядра), 4.45 (2H, с, CH_2), 5.63 (1H, с, 6C–H, пиримидиндионового ядра), 7.65–7.73 (5H, м), 7.94 (1H, т, $J=7.6$), 8.04 (1H, д, $J=7.6$), 8.67 (1H, с, =C–H), 9.03 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра) 12.21 (1H, с, N–H) Минорная форма: 3.12 (3H, с, 1- CH_3 пиримидиндионового ядра), 3.4 (3H, с, 3- CH_3 пиримидиндионового ядра), 4.09 (2H, с, CH_2), 5.7 (1H, с, 6C–H, пиримидиндионового ядра), 7.65–7.73 (5H, м), 7.94 (1H, т, $J=7.6$), 8.04 (1H, д, $J=7.6$), 8.85 (1H, с, =C–H), 9.22 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра) 12.3 (1H, с, N–H) (DMSO- D_6)

Соединение	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		$T_{пл}$, °C	Выход, %	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (КССВ, J , Гц), характерные сигналы
		N	Cl			
N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(4-хлорофенил)изохинолин-4-ил]метиле-2-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]гио}ацетогидразид (VI с)	$C_{25}H_{15}Cl_2F_3N_4O_3S$	<u>9.73</u> 9.67	<u>12.30</u> 12.24	270	73	4.38 (2H, с, CH_2), 7.60–7.70 (5H, м), 7.89–8.09 (4H, м), 8.45 (1H, с), 8.69 (1H, с, =C–H), 9.1 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра) 12.1 (1H, с, N–H). Минорная форма: 4.07 (2H, с, CH_2), 7.60–7.70 (5H, м), 7.89–8.09 (4H, м), 8.45 (1H, с), 8.87 (1H, с, =C–H), 9.32 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра) 12.19 (1H, с., N–H) (DMSO- D_6)
N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(2,3-дихлорфенил)изохинолин-4-ил]метиле-2-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)гио]ацетогидразид (VI d)	$C_{24}H_{18}Cl_3N_5O_3S$	<u>12.42</u> 12.44	<u>18.97</u> 18.90	293	82	3.17 (3H, с, 1- CH_3 пиримидиндионового ядра), 3.43 (3H, с, 3- CH_3 пиримидиндионового ядра), 4.39 (2H, с, CH_2), 5.68 (1H, с, 6C–H, пиримидиндионового ядра), 7.45 (1H, д, $J=7.2$), 7.53–7.68 (3H, м), 7.77 (1H, д, $J=8$), 7.90 (1H, т, $J=7.6$), 8.72 (1H, с, =C–H), 9.04 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра) 12.21 (1H, с, N–H). Минорная форма: 3.18 (3H, с, 1- CH_3 пиримидиндионового ядра), 3.47 (3H, с, 3- CH_3 пиримидиндионового ядра), 4.02 (2H, с, CH_2), 5.74 (1H, с, 6C–H, пиримидиндионового ядра), 7.45 (1H, д, $J=7.2$), 7.53–7.68 (3H, м), 7.77 (1H, д, $J=8$), 7.90 (1H, т, $J=7.6$), 8.9 (1H, с, =C–H), 9.28 (1H, д., 5 C–H изохинолинового ядра) 12.33 (1H, с, N–H) (DMSO- D_6)
4-хлор-N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-ил]метиле-2-нитробензо-гидразид (VIII а)	$C_{23}H_{13}Cl_3N_4O_3$	<u>11.22</u> 11.21	<u>21.28</u> 21.28	298	77	7.44 (1H, т, $J=7.6$), 7.54–7.67 (5H, м), 7.73 (1H, д, $J=8$), 7.96–8.02 (2H, м), 8.16 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра), 8.24 (1H, с), 8.68 (1H, с, =C–H), 12.51 (1H, с, N–H). Минорная форма: 7.44–8.24 (10H, аромат. протоны), 8.96 (1H, с, =C–H), 9.49 (1H, д., 5 C–H изохинолинового ядра), 12.4 (1H, с., N–H) (DMSO- D_6)
N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-ил]метиле-1H-индол-2-карбогидразид (VIII б)	$C_{25}H_{16}Cl_2N_4O$	<u>11.25</u> 11.20	<u>15.40</u> 15.44	289	81	7.03–7.37 (3H, м), 7.49 (1H, д, $J=8$), 7.60–7.95 (7H, м), 8.09 (1H, д, $J=8$), 9.13 (1H, с, =C–H), 9.48 (1H, с, индольного ядра), 11.74 (1H, с, N–H), 12.22 (1H, с, N–H) (DMSO- D_6)
N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-ил]метиле-1H-индол-3-карбогидразид (VIII с)	$C_{25}H_{16}Cl_2N_4O$	<u>11.23</u> 11.20	<u>15.44</u> 15.44	297	79	7.13–7.18 (2H, м), 7.43 (1H, д, $J=8$), 7.58–7.73 (7H, м), 7.91 (1H, т, $J=7.6$), 8.08 (1H, д, $J=8$), 8.24 (1H, с), 8.25 (1H, с, =C–H), 11.62 (1H, с, N–H), 11.74 (1H, с, N–H) (DMSO- D_6)
N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-ил]метиле-3-оксо-	$C_{33}H_{21}Cl_2N_5O_2$	<u>11.90</u> 11.86	<u>12.07</u> 12.01	228	76	7.06–7.23 (9H, м), 7.59–7.70 (7H, м), 8.05 (1H, д, $J=8$), 8.66 (1H, с, =C–H), 8.9 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра), 12.22

Соединение	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		$T_{пл}$, °C	Выход, %	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., (КССВ, J , Гц), характерные сигналы
		N	Cl			
5,6-дифенил-2,3-дигидропиридазин-4-карбогидразид (VIII d)						(1H, с, N–H), 11.74 (1H, с, N–H дигидропиридазинового ядра) (DMSO- D_6)
N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-ил]метилеи}-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-карбогидразид (VIII e)	$C_{25}H_{15}Cl_2N_5O_2$	$\frac{14.38}{14.34}$	$\frac{14.53}{14.52}$	>300	69	7.55–7.95 (9H, м), 8.09–8.24 (2H, м), 9.39 (1H, с, =C–H), 9.46 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра), 12.36 (1H, с, N–H) дигидрохиназолинового ядра) (DMSO- D_6)
N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-ил]метилеи}-4-оксо-4H-пиридо[1,2- a]пиримидин-3-карбогидразид (VIII f)	$C_{25}H_{15}Cl_2N_5O_2$	$\frac{13.38}{14.34}$	$\frac{14.54}{14.52}$	296	76	7.59–7.75 (6H, м), 7.94–7.96 (2H, м), 8.09 (1H, д, $J=8$), 8.24 (1H, т, $J=7.2$), 9.03 (1H, с, =C–H), 9.17 (1H, с, 2C–H пиридопиримидинового ядра), 9.42 (1H, д, 6C–H пиридопиримидинового ядра), 9.43 (1H, д, 5C–H изохинолинового ядра), 12.34 (1H, с, N–H) (DMSO- D_6)
N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(2,3-дихлорфенил)изохинолин-4-ил] метилеи}-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-карбогидразид (VIII g)	$C_{25}H_{14}Cl_3N_5O_2$	$\frac{13.48}{13.40}$	$\frac{20.44}{20.35}$	>300	72	7.46 (1H, д, $J=7.6$), 7.55–7.70 (4H, м), 7.78 (1H, д, $J=8$), 7.90–7.93 (2H, м), 7.95 (1H, т, $J=7.6$), 8.24 (1H, д, $J=7.6$), 9.42 (1H, с, =C–H), 9.44 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра), 12.43 (1H, с, N–H), 12.85 (1H, с, N–H дигидрохиназолинового ядра) (DMSO- D_6)
N'-{(1Z)-[3-хлор-1-(2,3-дихлорфенил)изохинолин-4-ил]метилеи}-4-оксо-4H-пиридо[1,2- a]пиримидин-3-карбогидразид (VIII h)	$C_{25}H_{14}Cl_3N_5O_2$	$\frac{13.33}{13.40}$	$\frac{20.32}{20.35}$	300	68	7.49–7.96 (8H, м), 8.28 (1H, т, $J=7.2$), 9.06 (1H, с, =C–H), 9.17 (1H, с, 2C–H пиридопиримидинового ядра), 9.32 (1H, д, 6C–H пиридопиримидинового ядра), 9.39 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра), 12.39 (1H, с, N–H) (DMSO- D_6)
3-хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-карбальдегид гидразон (IX)	$C_{16}H_{11}Cl_2N_3$	$\frac{13.36}{13.29}$	$\frac{22.39}{22.43}$	300	88	7.32–7.33 (2H, м), 7.57–7.77 (6H, м), 8.29 (1H, с, =C–H), 8.01 (1H, NH_2), 9.20 (1H, NH_2) (DMSO- D_6)
3-хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-карбальдегид оксим (X)	$C_{16}H_{10}Cl_2N_2O$	$\frac{8.91}{8.83}$	$\frac{22.29}{22.36}$	239	86	7.58–7.60 (2H, д, протоны 1-арил), 7.63 (1H, т, $J=7.6$), 7.70–7.72 (2H, д, протоны 1-арил), 7.84 (1H, т, $J=7.6$), 8.07 (1H, д, $J=8$), 8.62 (1H, с, =C–H), 8.87 (1H, д, 5 C–H изохинолинового ядра), 11.84 (1H, с, O–H) (DMSO- D_6)

вины) и 0.01 моль поташа. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Избыток растворителя упаривали. Полученный продукт подкисляли разбавленной уксусной кислотой, фильтровали, промывали водой, кристаллизовали из метанола или смеси метанол/этил-

ацетат, сушили. Выход 70–73 %.

Б. К суспензии 0.01 моль альдегида I а в 20 мл этанола добавляли 0.01 моль эстера циануксусной кислоты, 0.01 моль мочевины (или тиомочевины) и 0.01 моль поташа. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Избыток

растворителя упаривали. Полученный продукт подкисляли разбавленной уксусной кислотой, фильтровали, промывали водой, кристаллизовали из метанола или смеси метанол/этилацетат, сушили. Выход 70—73 %.

Ацилгидразоны VI и VIII. К 0.001 моль альдегида I a, b в 5—8 мл *n*-бутанола или изопропанола добавляли 0.001 моль гидразида кислоты V и VII соответственно и кипятили с обратным холодильником в течение 4—5 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, кристаллизовали из изопропанола или смеси изопропанол/диметилформамид. Выход 68—82 %.

3-Хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-карбальдегид гидразона IX. К раствору 5 ммоль альдегида I a в изопропаноле добавляли 5 ммоль гидразингидрата и кипятили в течение 2—4 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали. Осадок отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из изопропанола. Выход 88 %.

3-Хлор-1-(4-хлорфенил)изохинолин-4-карбальдегид оксима X. К раствору 5 ммоль альдегида I a в диметилформамиде добавляли 5 ммоль гидроксилламин гидрохлорида и нагревали на водяной бане в течение 2—4 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали. Осадок отфильтровывали, сушили. Выход 86 %.

РЕЗЮМЕ. Вивчено взаємодію 1-арил-3-хлороізохінолін-4-карбальдегіду з С- та N-нуклеофілами (гетарил-ацетонітрами, динітрилом малонової кислоти, етиловим естером ціаноцтової кислоти, гідразином, гідроксилламіном, гідрозидами карбонових кислот) та показано, що реакції проходять по карбонільній групі. В умовах реакції циклоконденсації синтезовано 4-оксотет-

рагідропіримідини. За допомогою ЯМР ¹H спектроскопії вивчено ізомерний склад ацилгидразонів, синтезованих з 1-арил-3-хлороізохінолін-4-карбальдегідів та гідрозидів карбонових кислот. Показано, що на ізомерний склад отриманих ацилгидразонів переважно впливає структура вихідного альдегіду.

SUMMARY. Interaction of 1-aryl-3-chloroisoquinoline-4-carbaldehydes with C- and N-nucleophiles (hetaryl-acetonitriles, malononitrile, ethyl cyanoacetate, hydrazine, hydroxylamine and hydrazides of carboxylic acids) was studied. This reactions lead to the products by the formyl group. Also, it is obtained 4-oxotetrahydropyrimidines by the cyclocondensation reaction. It has been studied isomeric ratio of acylhydrazones by means of NMR ¹H spectroscopy. It is proved, that this ratio is mainly influenced by the structure of starting aldehyde.

1. Хилія О.В., Воловченко Т.А., Туров А.В., Воловченко Ю.М. // Укр. хим. журн. -2003. -№ 7. -С. 55—60.
2. Хилія О.В., Воловченко Т.А., Туров А.В., Воловченко Ю.М. // Химия гетероцикл. соединений. -2004. -№ 8. -С. 1226—1232.
3. Хилія О.В., Воловченко Т.А., Воловченко Ю.М. // Там же. -2006. -№ 10. -С. 1520—1533.
4. Bartmann W., Konz E., Ruger W. // Synthesis. -1988. -P. 680.
5. Bartmann W., Konz E., Ruger W. // Heterocycles. -1989. -29, № 4. -P. 707—718.
6. Воловченко Т.А., Тарасов А.В., Воловченко Ю.М. // Укр. хим. журн. -2006. -72, № 8. -С. 108—110.
7. Воловченко Т.А., Тарасов А.В., Воловченко Ю.М. // Там же. -2007. -73, № 5. -С. 45—49.
8. Elgemeie G.H., Fathy N.M. // J. Chem. Eng. Data. -1988. -33. -P. 218—219.
9. Воловченко Т.А., Туров О.О., Воловченко Ю.М. // Доп. НАН України. -2004. -№ 7. -С. 136—141.
10. Туров О.В., Воловченко Т.А., Туров О.О., Воловченко Ю.М. // Журн. орган. та фармац. хімії. -2006. -4, вип. 2. -С. 30—36.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

Поступила 24.03.2008

УДК 547.831.88

В.Д. Дяченко

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ КОНДЕНСАЦИЯ В СИНТЕЗЕ 4-АРИЛ-3-ЦИАНО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН-2-(1H)-ТИОНОВ

Конденсацией 1-морфолино-1-циклогексена с цианотиоацетамидом и ароматическими альдегидами получены 4-арил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2(1H)-тионы, использованные в синтезе 2-алкилтио-4-арил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов.

© В.Д. Дяченко, 2008