

УДК 547.833.4 785.5

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

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ  
В РЯДУ 3-ХЛОРИЗОХИНОЛИНОВ

При взаимодействии бензимидазол-2-илацетонитрилов с 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидами происходит конденсация по метиленовой группе, приводящая к 2-(1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-[1-арил-3-хлоро-4-изохинолил]-2-пропенонитрилам. Дальнейшее внутримолекулярное нуклеофильное замещение хлора приводит к образованию продуктов циклизации — бензо[*f*]бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-6-карбонитрилам.

Ранее [1, 2] нами была изучена реакция бензимидазол-2-ацетонитрилов с *o*-галоген- и 2,6-дигалогенбензальдегидами и было показано, что они легко реагируют с ароматическими альдегидами по метиленовой группе, а дальнейшая внутримолекулярная циклизация приводит к бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]хинолин-6-карбонитрилам.

В настоящей работе исследована реакция внутримолекулярного нуклеофильного замещения хлора в продуктах конденсации 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидов с бензимидазол-2-ил-ацетонитрилами.

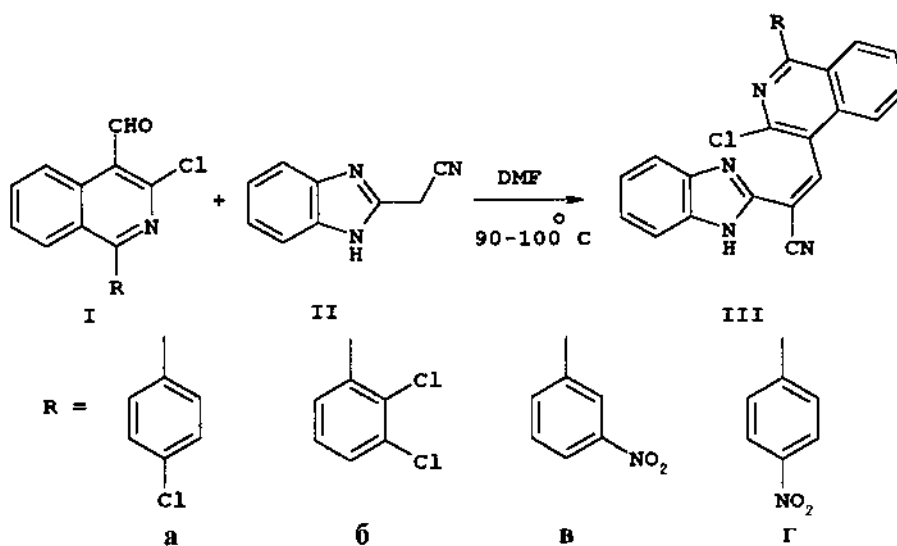
С одной стороны, наш интерес к производным изохинолина обусловлен широким спектром их биологической активности: их используют как антидепрессивные средства [3], вещества, понижающие содержание холестерина в крови [4], проявляющие антиспазматическое действие [5], антималярийную активность [6], как гербициды [7], а с другой стороны, известна работа [8], в которой изучена реакция бензимидазол-2-ацетонитрила с 7-метил-2-хлоро-3-формилхинолином и полученный продукт используют как флуоресцентный краситель. Следует отметить, что в молекуле изохинолина наиболее предпочтительна атака нуклефила по положению 1 [9], а нуклеофильное замещение атома хлора в положении 3 проходит значительно сложнее. Приведенные факты объясняют наш интерес к изучению

реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения в ряду 3-хлоризохинолинов.

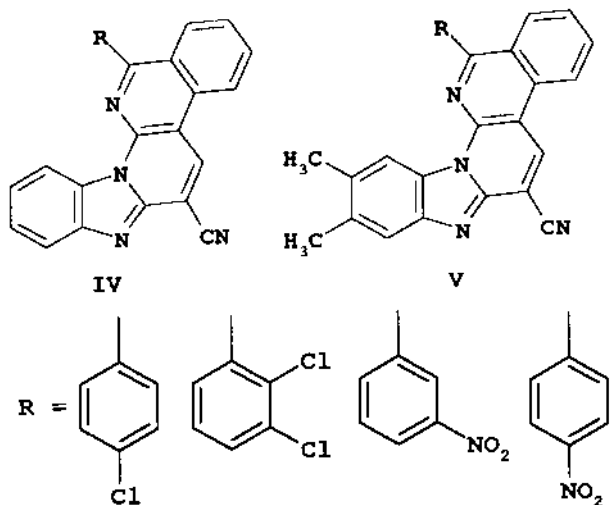
Взаимодействие 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидов I а–г с бензимидазол-2-ацетонитрилами (1,3 (С,N) амбидентными нуклеофилами) II проходит в *N,N*-диметилформамиде и протекает в две стадии.

На первой стадии, при нагревании смеси исходных веществ в диметилформамиде при температуре 90–100 °С в течение 1–2 ч, образуются продукты конденсации по метиленовой группе — 2-(1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-[1-арил-3-хлоро-4-изохинолил]-2-пропенонитрилы III. Соединения III начинают кристаллизоваться из горячего диметилформамида уже через 20–30 мин и представляют собой кристаллические высокоплавкие соединения желто-оранжевого цвета.

Полученные 2-(1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-



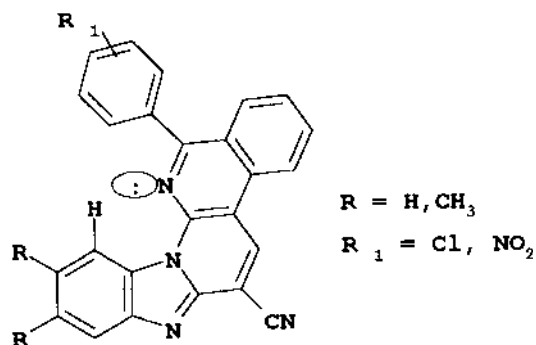
[1-арил-3-хлоро-4-изохинолил]-2-пропенонитрилы III а-г характеризуются наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов NH-протона бензимидазольного цикла при 13.53 м.д. и СН-протона (фрагмент  $\text{CH}=\text{CCN}$ ) в области 8.73—8.75 м.д. ( $\text{DMCO-D}_6$ ) и при 9.29 м.д. ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ). В ИК-спектрах соединений присутствует полоса поглощения группы CN в области 2235—2230  $\text{cm}^{-1}$  и полоса группы NH при 3320  $\text{cm}^{-1}$ . Иногда в реакционной смеси вместе с продуктами конденсации III обнаруживается, с помощью ТСХ, незначительное количество продуктов циклизации — 14-арилбензо[*f*]бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-6-карбонитрилов IV, V, что можно объяснить высокой основностью бензимидазола ( $\text{p}K_a = 5.5$ ). Дальнейшее нагревание реакционной смеси (в течение 5—10 ч, контроль по ТСХ) приводит полностью к образованию продуктов циклизации IV, V в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения хлора в 3-м положении изохинолинового ядра:



Проведение реакции в более жестких условиях — кипячение 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидов I а-г и бензимидазолил-2-ацетонитрилов II а, б в диметилформамиде в течение 2—3 ч сразу же приводит к образованию циклических продуктов IV, V.

Состав и строение продуктов IV, V подтверждаются результатами элементного анализа, данными ИК-, ЯМР- и масс-спектров. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  бензо[*f*]бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-6-карбонитрилов IV, V сигнал NH-протона отсутствует, а сигнал СН-протона (фрагмент  $\text{CH}=\text{CCN}$ , входящий в нафтиридиновый цикл) сдвинут в слабое поле по сравнению с сигналом этого протона соединений III и наблю-

дается в области 9.90—10.11 м.д. ( $\text{CF}_3\text{COOD}$ ). Для ИК-спектров продуктов IV, V характерно значительное усиление интенсивности полосы валентных колебаний CN в области 2231—2227  $\text{cm}^{-1}$ . Дополнительным доказательством образования циклических продуктов является отсутствие галогенов в полученных соединениях IV в, г, V в, г. Примечательным для соединений IV, V является сигнал бензимидазольного протона в 11-м положении молекулы, который попадает в область влияния электронной пары атома азота нафтиридинового цикла и поэтому наблюдается в слабом поле при 9.47—9.77 м.д.



Таким образом, при взаимодействии 1-арил-3-хлоризохинолин-4-карбальдегидов с бензимидазолил-2-ацетонитрилами в мягких условиях происходит только конденсация по метиленовой группе и образуются 2-(1H-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-[1-арил-3-хлоро-4-изохинолил]-2-пропенонитрилы III, которые выделены и охарактеризованы (табл. 1).

Длительное нагревание (5—6 ч) смеси исходных соединений при 90—100 °С приводит к образованию циклических продуктов — 14-арилбензо[*f*]бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-6-карбонитрилов IV, V, в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения хлора. При проведении реакции в жестких условиях (кипячение в ДМФА) сразу же получают 14-арилбензо[*f*]бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-6-карбонитрилы (то же — при кипячении в ДМФА пропенонитрилов III). Характеристики этих продуктов представлены в табл. 2.

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ : метанол = 9:1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измерены на спектрометре Varian Mercury 400 с рабочей частотой 400 МГц в  $\text{DMCO-D}_6$ , внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры записаны на приборе SP 3-300 Pye Unicam. Температуры пла-

Т а б л и ц а 1

Характеристики 2-(1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-3-[1-арил-3-хлоро-4-изохинолил]-2-пропенонитрилов III (т.пл. из ДМФА — выше 300 °С)

Соединение	Брутто-формула	M, г/моль	Найдено Вычислено, %		Выход, %
			N	Cl	
2-(1Н-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-2-ил)-3-[3-хлор-1-(4-хлорфенил)-4-изохинолил]-2-пропенонитрил (III а)	C <sub>25</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	441.318	12.66	16.11	64
			12.70	16.07	
2-(1Н-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-2-ил)-3-[3-хлор-1-(2,3-дихлорфенил)-4-изохинолил]-2-пропенонитрил (III б)	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	475.763	11.81	22.39	68
			11.78	22.36	
2-(1Н-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-2-ил)-3-[3-хлор-1-(3-нитрофенил)-4-изохинолил]-2-пропенонитрил (III в)	C <sub>25</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	451.870	15.51	7.87	73
			15.50	7.85	
2-(1Н-бензо[ <i>d</i> ]имидазол-2-ил)-3-[3-хлор-1-(4-нитрофенил)-4-изохинолил]-2-пропенонитрил (III г)	C <sub>25</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	451.870	15.47	7.88	66
			15.50	7.85	

Т а б л и ц а 2

Характеристики 14-арилбензо[*f*]бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-6-карбонитрилов IV, V (т.пл. — выше 300 °С, растворитель для перекристаллизации — *N,N*-диметилформамид)

Соединение	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		Выход, %	<i>m/z</i>	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D), δ, м.д., (КССВ, <i>J</i> , Гц), наиболее характерные сигналы
		N	Cl			
14-(4-Хлорфенил)-бензо[ <i>f</i> ]-бензо [4,5]-имидазо[1,2- <i>a</i> ][1,8]-нафтиридин-6-карбонитрил (IV а)	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>	13.93 13.84	8.80 8.76	77	404	7.87 (2H, д, <i>J</i> =8.4 Гц, фенил), 8.09 (1H, д, <i>J</i> =8.4 Гц, 8-Н), 8.41 (1H, т, <i>J</i> =6.8 Гц, 2-Н), 8.74 (1H, д, <i>J</i> =8.8 Гц, 1-Н), 9.03 (1H, д, <i>J</i> =8 Гц, 4-Н), 9.79 (1H, д, <i>J</i> =8.8 Гц, 11-Н), 10.05 (1H, с, 5-Н), 8.15–8.20 (5H, 3-Н, 9,10-Н, фенил)
14-(2,3-Дихлорфенил)-бензо[ <i>f</i> ]бензо[4,5]имидазо[1,2- <i>a</i> ]-[1,8]нафтиридин-6-карбонитрил (IV б)	C <sub>25</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	12.78 12.75	16.16 16.14	82	439	8.09 (1H, д, <i>J</i> =8.0 Гц, 8-Н), 8.25 (1H, д, <i>J</i> =8 Гц, 1-Н), 8.39 (1H, т, <i>J</i> =7.8 Гц, 2-Н), 9.04 (1H, д, <i>J</i> =8.4 Гц, 4-Н), 9.66 (1H, д, <i>J</i> =8.8 Гц, 11-Н), 10.09 (1H, с, 5-Н). 7.69–8.17 (6H, 3-Н, 9,10-Н, фенил)
14-(3-Нитрофенил)-бензо[ <i>f</i> ]-бензо[4,5]имидазо[1,2- <i>a</i> ]-[1,8]нафтиридин-6-карбонитрил (IV в)	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	16.87 16.86	—	65	415	8.02 (1H, д, <i>J</i> =8.4 Гц, 8-Н), область 8.00–8.20 (4H, 2,3-Н, 9,10-Н), 8.45 (1H, т, <i>J</i> =7.6 Гц, фенил), 8.53 (1H, д, <i>J</i> =7.6 Гц, фенил), 8.62 (1H, д, <i>J</i> =8.4 Гц, 1-Н), 8.78 (1H, д, <i>J</i> =8.8 Гц, фенил), 9.07 (1H, д, 4-Н), 9.07 (1H, с, фенил), 9.68 (1H, д, <i>J</i> =8.8 Гц, 11-Н), 10.09 (1H, с, 5-Н)
14-(4-Нитрофенил)-бензо[ <i>f</i> ]-бензо[4,5]имидазо[1,2- <i>a</i> ]-[1,8]нафтиридин-6-карбонитрил (IV г)	C <sub>25</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	16.83 16.86	—	74	415	8.0 (2H, т, <i>J</i> =7.2 Гц, 9,10-Н), 8.14 (1H, т, <i>J</i> =8.8 Гц, 2-Н), 8.20 (1H, д, <i>J</i> =7.6 Гц, 8-Н), 8.36 (2H, д, <i>J</i> =8.4 Гц, фенил), 8.44 (1H, т, <i>J</i> =7.4 Гц, 3-Н), 8.62 (1H, д, <i>J</i> =8.0 Гц, 1-Н), 8.80 (2H, д, <i>J</i> =8.4 Гц, фенил), 9.09 (1H, д, <i>J</i> =8.0 Гц, 4-Н), 9.69 (1H, д, <i>J</i> =8.8 Гц, 11-Н), 10.11 (1H, с, 5-Н)
9,10-Диметил-14-(4-хлорфенил)бензо[ <i>f</i> ]-бензо[4,5]имидазо[1,2- <i>a</i> ][1,8]нафтиридин-6-карбонитрил (V а)	C <sub>27</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub>	13.00 12.94	8.16 8.19	59	433	2.68 (6H, с, 9,10-CH <sub>3</sub> ), 7.83 (2H, д, <i>J</i> =7.6 Гц фенил), 7.90 (1H, с, 8-Н), 8.09 (2H, д, <i>J</i> =8 Гц, фенил), 8.33 (1H, т, 2-Н), 8.10 (1H, т, 3-Н), 8.70 (1H, д, <i>J</i> =9.2 Гц, 1-Н), 8.95 (1H, д, <i>J</i> =7.6 Гц, 4-Н), 9.53 (1H, с, 11-Н), 9.90 (1H, с, 5-Н)

Соединение	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %		Выход, %	m/z	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D), δ, м.д., (КССВ, J, Гц), наиболее характерные сигналы
		N	Cl			
9,10-Диметил-14-(2,3-дихлорфенил)-бензо[f]-бензо-[4,5]имидазо-[1,2-a]-[1,8]-нафтиридин-6-карбонитрил (V б)	C <sub>27</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	12.01 11.99	15.15 15.17	65	467	2,59 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2,64 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 7,89 (1H, с, 8-H), 8,20 (1H, д, J=8,8 Гц, 1-H), 8,33 (1H, т, J=7,8 Гц, фенил), 8,94 (1H, д, J=8,8 Гц, 4-H), 9,37 (1H, с, 11-H), 9,94 (1H, с, 5-H), 7,64 (1H, т), 7,67 (1H, д), 7,9 (1H, д), 8,03 (1H, т)
9,10-Диметил-14-(3-нитрофенил)бензо[f]-бензо[4,5]-имидазо-[1,2-a]-[1,8]нафтиридин-6-карбонитрил (V в)	C <sub>27</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	15.80 15.79	—	65	443	2,69 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2,71 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 7,94 (1H, с, 8-H), 8,11 (1H, т), 8,18 (1H, т), 8,42 (1H, т, J=7,6 Гц, фенил), 8,57 (1H, д, J=7,6 Гц, фенил), 8,67 (1H, д, J=8,0 Гц, 1-H), 8,78 (1H, д, J=7,6 Гц, фенил), 9,05 (1H, д, J=8,4 Гц, 4-H), 9,19 (1H, с, фенил), 9,50 (1H, с, 11-H), 9,98 (1H, с, 5-H)
9,10-Диметил-14-(4-нитрофенил)бензо[f]-бензо[4,5]-имидазо-[1,2-a]-[1,8]нафтиридин-6-карбонитрил (V г)	C <sub>27</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	15.77 15.79	—	63	443	2,71 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2,73 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 7,97 (1H, с, 8-H), 8,19 (1H, т), 8,39 (2H, д, J=8,4 Гц, фенил), 8,44 (1H, т), 8,62 (1H, д, J=9,2 Гц, 1-H), 8,81 (2H, д, J=8,0 Гц, фенил), 9,07 (1H, д, J=8,0 Гц, 4-H), 9,47 (1H, с, 11-H), 10,01 (1H, с, 5-H)

вления измерены на малогабаритном нагревательном столе Боэциуса с наблюдательным устройством РНМК 05 фирмы VEB Analytik.

2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-[1-арил-3-хлоро-4-изохинолил]-2-пропенонитрилы III. К раствору 5 ммоль бензимидазол-2-ацетонитрила II в диметилформамиде добавляли 5 ммоль соответствующего альдегида I и нагревали на водяной бане (1–2 ч), контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном, сушили.

14-арилбензо[f]бензо[4,5]имидазо[1,2-a][1,8]-нафтиридин-6-карбонитрилы IV, V. Смесь 3 ммоль бензимидазол-2-ацетонитрила II а, б и 3 ммоль альдегида I в 5 мл диметилформамида кипятили 2–3 ч, хроматографически контролируя полноту прохождения реакции. Реакционную смесь охлаждали, отфильтровывали осадок, промывали ацетоном, сушили. Кристаллизовали из ДМФА.

РЕЗЮМЕ. При взаємодії бензімідазол-2-іацетонітрилів з 1-арил-3-хлороізохінолін-4-карбальдегідами відбувається конденсація за метиленовою групою, яка приводить до 2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)-3-(1-арил-3-хлоро-4-ізохінолил)-2-пропенонітрилів. Внаслідок внутрішньомолекулярного нуклеофільного заміщення хлору

утворюються продукти циклізації — бензо[f]бензо[4,5]імідазо[1,2-a][1,8]нафтиридин-6-карбонітрили.

SUMMARY. Interaction of benzimidazole-2-acetonitriles with 1-aryl-3chloroisoquinoline-4-carbaldehydes lead to the condensation reaction at the methylene group, forming 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-3-(3-chloro-1-aryl-4-isoquinolyl)-2-propenenitriles. Further intramolecular nucleophilic substitution of chlorine substituent gives cyclization products — benzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]-naphthyridine-6-carbonitriles.

- Хиля О.В., Воловченко Т.А., Туров А.В., Воловченко Ю.М. // Укр. хим. журн. -2003. - № 7. -С. 55—60.
- Хиля О.В., Воловченко Т.А., Туров А.В., Воловченко Ю.М. // Химия гетероцикл. соединений. -2004. -№ 8. -С. 1226—1232.
- Pat. 67,094, Eur. -Publ. 15.12.82.
- Pat. 54-95580, Japan. -Publ. 28.07.79.
- Bijan P.D., Basu U.P. // Indian J.Chem. -1965. -3. -P. 268—272.
- Neumeyer J.L., Weinhard K.K. // J. Med. Chem. -1970. -13. -P. 613—618.
- Pat. 465,390, Australian. -Publ. 25.09.75.
- Gokhale U.V., Seshadri S. // Dyes and Pigments. -1987. -8. -P. 157—163.
- Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. -М.: Мир, 1996.