

УДК 547.833

ВДОСКОНАЛЕНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 5-АМІНОІЗОХІНОЛІНУ

Г.А. КОВАЛЬЧУК, О.І. МАЙБОРОДА

Київський національний університет технологій та дизайну

У статті проведено літературний огляд методик синтезу аміноізохіноліну та розроблено новий метод синтезу 5-аміноізохіноліну, який полягає у нітруванні ізохіноліну та відновленні 5-нітроізохіноліну порошком заліза у воді в присутності невеликої кількості хлоридної кислоти та етанолу. Запропоновано механізм перебігу реакції

Відомо, що структура ізохіноліну входить до складу алкалоїдів [1] та сполук стероїдного типу [2]. Заміщені ізохіноліни проявляють антипаразитичну дію та властивості інгібітора топоізомерази [3, 4]. Тому перспективними є розробки препаративних методів отримання похідних ізохіноліну, які можуть бути «синтез-блоками» для подальших перетворень. Однією з найцікавіших структур, придатних для такої функціоналізації, є 5-аміноізохінолін.

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктом дослідження є 5-аміноізохінолін, який вперше був отриманий ще в 1893 р. [5] відновленням 5-нітроізохіноліну хлоридом олова (II) в хлоридній кислоті. За 100 з лишнім років, які минули з тих пір, були запропоновані різні методики відновлення 5-нітроізохіноліну до 5-аміноізохіноліну [5–11].

Постановка завдання

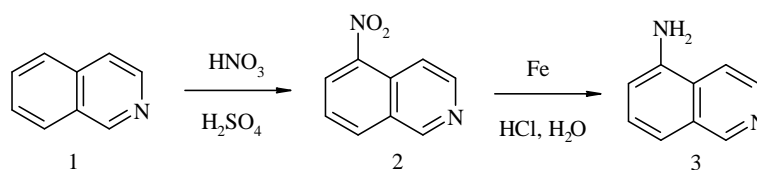
Мета цієї роботи полягає в проведенні літературного пошуку існуючих методик синтезу 5-аміноізохіноліну та в розробці екологічно чистого та економічного (використання невеликої кількості органічних розчинників) методу відновлення 5-нітроізохіноліну.

Результати та їх обговорення

В якості відновників 5-нітроізохіноліну використовувались гідразингідрат з активованим вугіллям в метанолі (вихід цільового продукту 79%) [2], олово в хлоридній кислоті [6], порошкоподібне залізо в надлишку крижаної оцтової кислоти (вихід 81%) [7], хлорид титану (III) в оцтовій кислоті (вихід 93,7%) [8], порошок телуру в метанолі (вихід 80%) [9], водень у присутності паладію (вихід 83–99%) [10, 11]. Слід зазначити, що ряд методик [9–11] з'явився в останні 7 років, що свідчить про сплеск цікавості до синтезу 5-аміноізохіноліну та його похідних.

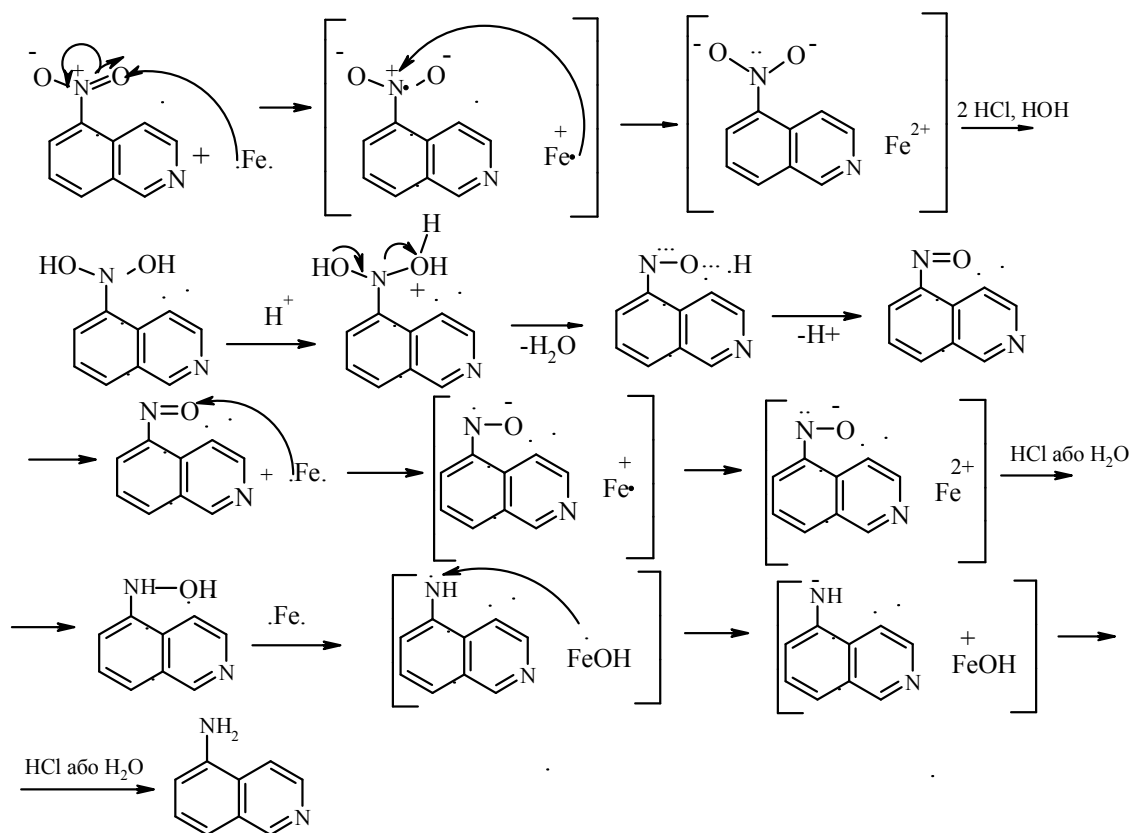
Аналіз вищенаведеної інформації [2, 5–11] свідчить, що в більшості випадків вихід продукту складає 79-83%, і лише при використанні дорогих і малодоступних відновників ($TiCl_3$ [8]) або у випадку складних технологічних процесів (відновлення воднем під тиском [11]) вдається підняти вихід 5-аміноізохіноліну до 93,7–99%.

Нами розроблено метод синтезу 5-аміноізохіноліну (**3**), який полягає у нітруванні ізохіноліну (**1**) та відновленні 5-нітроізохіноліну (**2**) порошком заліза у воді в присутності невеликої кількості хлоридної кислоти та етанолу (схема 1).



Від способу [7] запропонований нами метод відрізняється тим, що він є екологічно чистішим, тому що не потребує великої кількості органічних розчинників та лугу для нейтралізації кислоти. Вихід цільового продукту цілком задовільний і складає 82%. Ймовірно, відновлення залізом 5-нітроізохіноліну відбувається не з приєднання «атомарного водню в момент виділення», а з безпосереднього одноелектронного переносу від атома металу до більш електронегативного елемента – атома кисню нітрогрупи. Потім має місце перенос другого електрона до атома нітрогену, в результаті чого на ньому нейтралізується позитивний заряд і з'являється неподілена пара електронів. Реакція не зупиняється на цій стадії. При надлишку металу відновлення проходить далі до утворення, вірогідно, ізохінолінгідроксиламіну, а потім до аміноізохіноліну.

Схема 2.



Замість порошка заліза можна брати залізну стружку, але внаслідок зменшення поверхні реагенту час перебігу реакції збільшується з 20 до 40 годин. Етанол в реакційну суміш додається для її

гомогенізації, тому що вихідний нітроізохінолін в воді практично не розчинний.

Ймовірно, 5-аміноізохінолін (**3**) у водному середовищі з гідроксидом заліза (III) утворює комплекс. Тому виділити сполуку (**3**) з водного розчину не вдається, тоді як з сухої порошкоподібної реакційної маси 5-аміноізохінолін легко екстрагується дихлорметаном або хлороформом.

Структура 5-аміноізохіноліну (**3**) підтверджена даними спектроскопії ЯМР ^1H та ІЧ.

Результати та їх обговорення

Синтез 5-нітроізохіноліна (**2**). До розчину 11.7 мл (0.1 моль) ізохіноліну в 40 мл сірчаної кислоти ($d = 1.84 \text{ г/см}^3$) при температурі не вищій 30°C при перемішуванні додають по краплям суміш 6 мл азотної кислоти ($d = 1.5 \text{ г/см}^3$) і 10 мл сірчаної кислоти ($d = 1.84 \text{ г/см}^3$). Реакційну суміш витримують 2 години при 95°C , охолоджують і виливають на лід. Поступово, невеликими порціями добавляють карбонат натрію до слаболужної реакції ($\text{pH} > 8$). Витримують 2 години при 20°C і відфільтровують осад 5-нітроізохіноліну. Вихід 13.75 г (79%), т.пл. $106\text{--}109^\circ\text{C}$ (із 2-пропанолу) (літ. т. пл. 110°C [11]). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 7.75 (1H, м, H-7), 8.33 (1H, д, H-8, $J=8.1$ Гц), 8.52 (1H, д, H-4, $J=7.0$ Гц), 8.59 (1H, дд, H-6, $J_1=7.5$ Гц, $J_2=2.5$ Гц), 8.33 (1H, д, H-3, $J=7.0$ Гц), 9.41 (1H, с, H-1).

Синтез 5-аміноізохіноліна (**3**). Суміш 17.4 г нітроізохіноліну, 20 г порошка заліза, 10 мл соляної кислоти ($d = 1.18 \text{ г/см}^3$), 25 мл етанолу і 100 мл води кип'ять 20 годин із зворотнім водяним холодильником. Охолоджують, добавляють 100 мл 20% розчину карбонату натрію. Витримують 1 годину при 20°C , відфільтровують суміш гідроксиду залізу (III) і 5-аміноізохіноліну і висушують при температурі не вищій 60°C . Розтирають її в ступці і екстрагують дихлорметаном (3 рази по 50 мл). Дихлорметан відганяють, і червоно-коричневу масу продукту (**3**) перекристалізують з 15 мл 2-пропанолу. Вихід 5-аміноізохіноліну 11.8 г (82%), т.пл. $125\text{--}127^\circ\text{C}$ (літ. т.пл. $127\text{--}128^\circ\text{C}$ [4]). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.ч.): 4.15 с (2H, с, NH_2), 6.94 (1H, м, H-7), 7.41 (2H, м, H-6, H-8), 7.57 (1H, д, H-4, $J=7.2$ Гц), 8.50 (1H, д, H-3, $J=7.2$ Гц), 9.18 (1H, с, H-1). ІЧ спектр (KBr): 3480, 3330, 3200, 1680, 1620, 1530, 1480, 1410, 1320.

Висновки

Розроблена нами препаративна методика отримання 5-аміноізохіноліну внаслідок простоти, доступності і екологічності має ряд переваг перед способами, описаними в [2, 5–11] і може знайти використання в тонкому органічному синтезі та у фармацевтичній і хімічній промисловості.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. Органическая химия, М.: Химия. – 1979. – с.674.
2. Mellor J.M., Merriman G.D. // Steroids, – 1995, – Vol.10. – p. 693–698.
3. Ropivia J, Derbra S, Rouger C, Pagniez F, Le Pape P, Richomme P. // Molecules. –2010. – Vol. 15(9): 6476– 6484.
4. Khadka DB, Cho WJ. Bioorg Med Chem. 2010 Nov 2. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.bmc.2010.10.057
5. Hoffmann C. // J. Pract. Chem., 1893, Vol. 47, S.253.
6. Понасенкова Т.Ф., Ахвледіани Р.Н., Курковская Л.Н. // ХГС, – 1984, – №4, – с.490-494.
7. Srivastava S.K., Chauhan P.M.S., Agarwal S.K. // Biorg. Med. Chem. Lett., – 1996, – Vol.6. – p. 2623–2638.

8. Potts K.T., Bhattacharjel D., Walsh E. // J. Org. Chem., – 1986. – Vol.11. – p.2011–2021.
9. Khan R.H. // J. Chem. Res. Synop., – 2000. – Vol.6. – p. 290–296.
10. Graulich A., Scuvee-Moreau J. // J. Med. Chem., – 2005. – Vol.15. – p. 4972–4982.
11. Pitts M.R., Harrison J.R., Moody C. J. // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2001, 9, P.955–977.

Надійшла 03.01.2012