

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

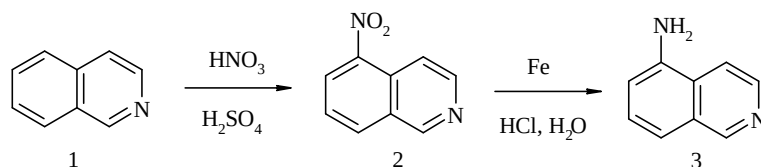
Мета цієї роботи полягає в проведенні літературного пошуку існуючих методик синтезу 5-аміноізохіноліну та в розробці екологічно чистого та економічного (використання невеликої кількості органічних розчинників) методу відновлення 5-нітроізохіноліну.

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.

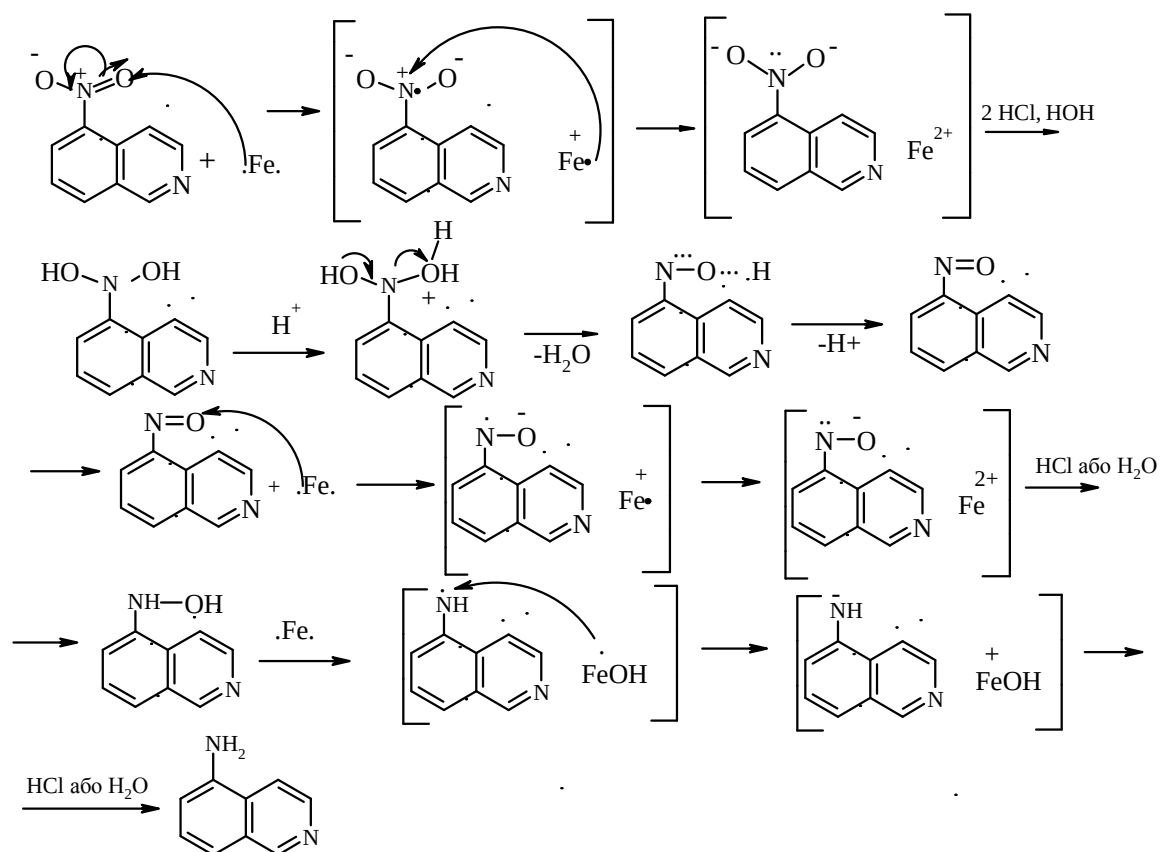
Аналіз вищенаведеної інформації [2, 5-11] свідчить, що в більшості випадків вихід продукту складає 79-83%, і лише при використанні дорогих і малодоступних відновників (TiCl_3 [8]) або у випадку складних технологічних процесів (відновлення воднем під тиском [11]) вдається підняти вихід 5-аміноізохіноліну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

Схема 2.

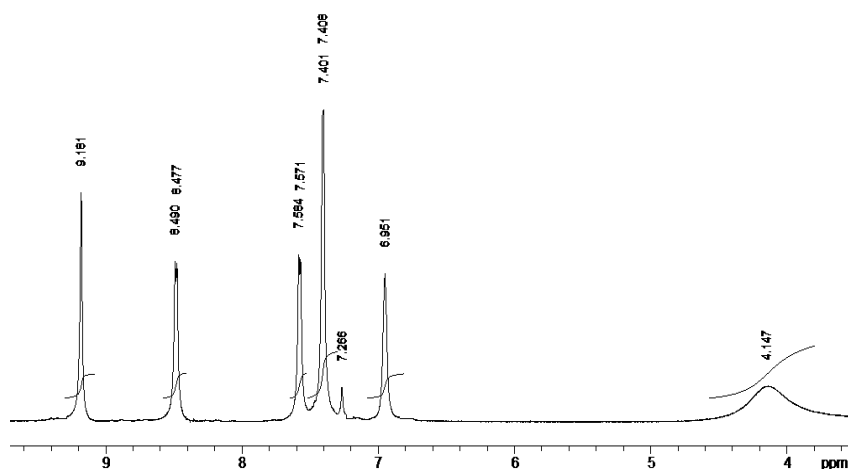


Замість порошка заліза можна брати залізну стружку, але внаслідок зменшення поверхні реагенту час перебігу реакції збільшується з 20 до 40 годин.

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.



Спектр ЯМР ^1H 5-аміноізохіноліну в розчині CDCl_3 .

Експериментальна частина.

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 додають 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, $J=8.1 \text{ Гц}$), 8.52 (1H, д, H-4, $J=7.0 \text{ Гц}$), 8.59 (1H, дд, H-6, $J_1=7.5 \text{ Гц}$, $J_2=2.5 \text{ Гц}$), 8.33 (1H, д, H-3, $J=7.0 \text{ Гц}$), 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'ятять 20 годин із зворотнім водяним холодильником. Охолоджують, додають 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, $J=7.2 \text{ Гц}$), 8.50 (1H, д, H-3, $J=7.2 \text{ Гц}$), 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 промисловостях.

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., Ахвледиани 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., Bhattacharjhel 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.

Усовершенствованная методика синтеза 5-аминоизохинолина.

Г.А. КОВАЛЬЧУК, Е.И. МАЙБОРОДА

Киевский национальный университет технологий и дизайна

В статье проведен литературный обзор методик синтеза аминоизохинолина и разработан новый способ синтеза 5-аминоизохинолина, состоящий в нитровании изохинолина и восстановлении 5-нитроизохинолина порошком железа в воде в присутствии небольшого количества соляной кислоты и этанола. Рассмотрен механизм протекания реакции.

Improved method of synthesis 5-aminoisochinoline

G. KOVALCHUK, O. MAYBORODA

Kyiv national university of technologies and design

In the article the literary review of methods of synthesis of aminoisochinoline is conducted. New method of synthesis of 5-aminoisochinoline, consisting of nitration of isochinoline and reduce 5-nitroisochinoline powder of iron in water in presence the two-bit of chloride acid and ethanol is elaborate. The mechanism of flowing of reaction is considered.