

СИНТЕЗ СТАБИЛЬНЫХ σ -АДДУКТОВ ПРИ АРИЛИРОВАНИИ ХИНАЗОЛИНА

© 2019 г. Ю. А. Азев*, О. С. Коптяева, Е. А. Селиверстова, А. В. Ивойлова, Т. А. Поспелова

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, пр. Мира 19,
Екатеринбург, 620002 Россия
*e-mail: azural@yandex.ru

Поступило в Редакцию 21 мая 2019 г.

После доработки 21 мая 2019 г.

Принято к печати 25 мая 2019 г.

Взаимодействие хиназолина с 1,3,5-триметоксибензолом, метилзамещенными *o*-фенилендиаминами и 1-(4-метоксибензилиден)-2-фенилгидразином при нагревании в присутствии кислоты приводит к образованию стабильных C–C-связанных σ -аддуктов.

Ключевые слова: хиназолин, C-нуклеофилы, C–C-связывание

DOI: 10.1134/S0044460X19120084

Хиназолиновое ядро образует гетероциклический каркас ряда природных соединений и синтетических лекарственных препаратов (например, вазицина, фебрифунгина, эводимина, ругекарпина) [1]. Производные хиназолина проявляют противовоспалительную [2], противоопухолевую [3], противомаларийную [4, 5], противосудорожную [6, 7], антигипертензивную [8, 9], антигипергликемическую [10] и другие виды активности.

В связи с широкими возможностями применения производных хиназолина активно разрабатываются методы их синтеза [11]. Эффективный синтез производных хиназолина с целью поиска новых лекарственных соединений предполагает возможность широко варьировать заместители в структуре базовой молекулы, что позволяет изменять физико-химические свойства (гидрофильность, липофильность и др.), а также повышать активность и биологическую доступность соединений.

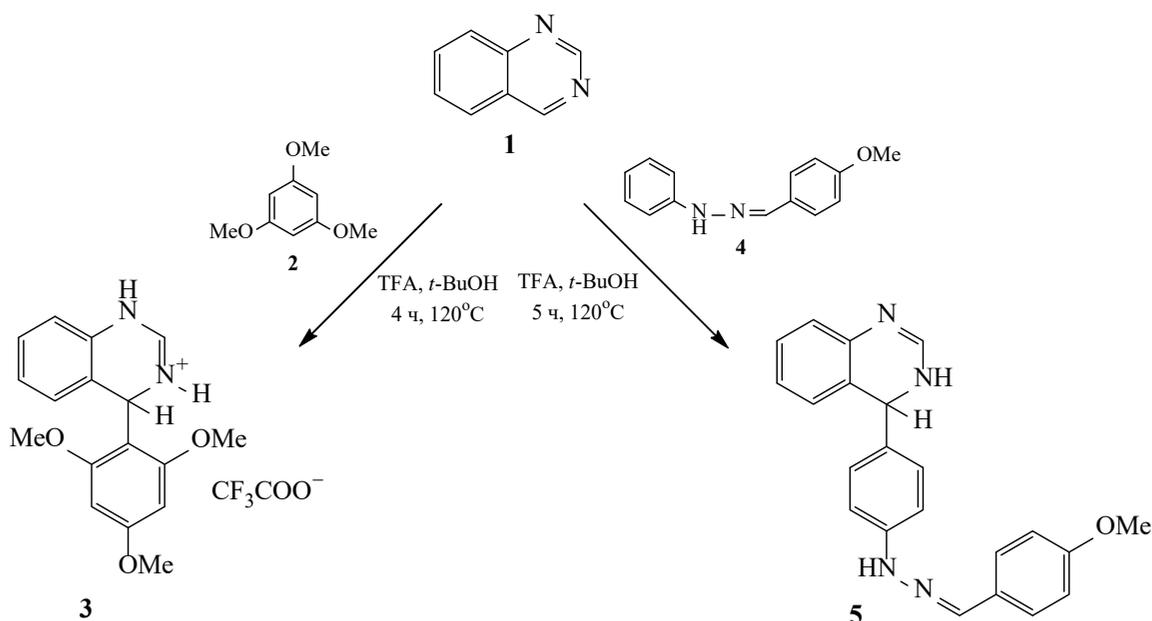
При разработке удобных и доступных методов синтеза производных хиназолина наиболее перспективны атом-экономные реакции присоединения нуклеофилов и замещения водорода, соответствующие принципам «зеленой» химии. Для успешного замещения водорода

в хиназолине чаще всего применяется предварительная активация азинов – получение четвертичных (например, всего N-алкильных) солей. Сообщалось о присоединении C-нуклеофилов к 3-метилхиназолиниййодиду с образованием 4-замещенных 3,4-дигидрохиназолинов [12]. Менее распространены примеры активации азинов с использованием кислотного катализа. Существуют лишь единичные примеры использования данного метода для получения производных хиназолина. Незамещенный хиназолин реагирует с индолом, 3-метил-1-фенилпиразол-5-оном, 1,3-диметилбарбитуровой кислотой и пирогаллолом в присутствии кислоты с образованием 4- σ -аддуктов [13].

Способность азинов и их катионов присоединять нуклеофилы (проявление электроноакцепторных свойств) можно оценить, моделируя стадию нуклеофильного присоединения посредством электрохимического восстановления [14].

Для получения качественных характеристик, отражающих способность азиниевых катионов к взаимодействию с нуклеофилами, нами изучено электрохимическое восстановление хиназолина и его солянокислой соли методом циклической вольтамперометрии в режиме линейной развертки потенциала. Первый потенциал восстановления хи-

Схема 1.



назолина-основания регистрируется при -1.74 В, что свидетельствует о его низких электроноакцепторных свойствах [14]. При добавлении к раствору хиначолина HCl появляется низковольтный пик восстановления фрагмента $\text{C}=\text{NH}^+$ молекулы соли при потенциале -0.55 В, что указывает на существенное увеличение электроноакцепторных свойств соединения и ведет к облегчению реакций с нуклеофилами в данных условиях.

Активация азинов с помощью кислотного катализа – более простой способ, в большей мере отвечающий принципам «зеленой» химии, чем предварительное получение и использование четвертичных алкильных солей.

В качестве нуклеофилов для взаимодействия с хиначолином перспективным представляется использование ароматических и гетероароматических соединений, имеющих активные С-нуклеофильные центры. Заместители в этих нуклеофилах, вызывающие локализацию отрицательного заряда в ароматическом ядре, в дальнейшем сами могут использоваться для включения новых функциональных групп или циклизации фрагментов молекулы. К таким нуклеофилам относятся, например, фенилгидразины, которые можно использовать для получения широкого ряда гидразонов. Фрагмент $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}$ в составе молекулы гидразона блокирует нуклеофильный центр N, и

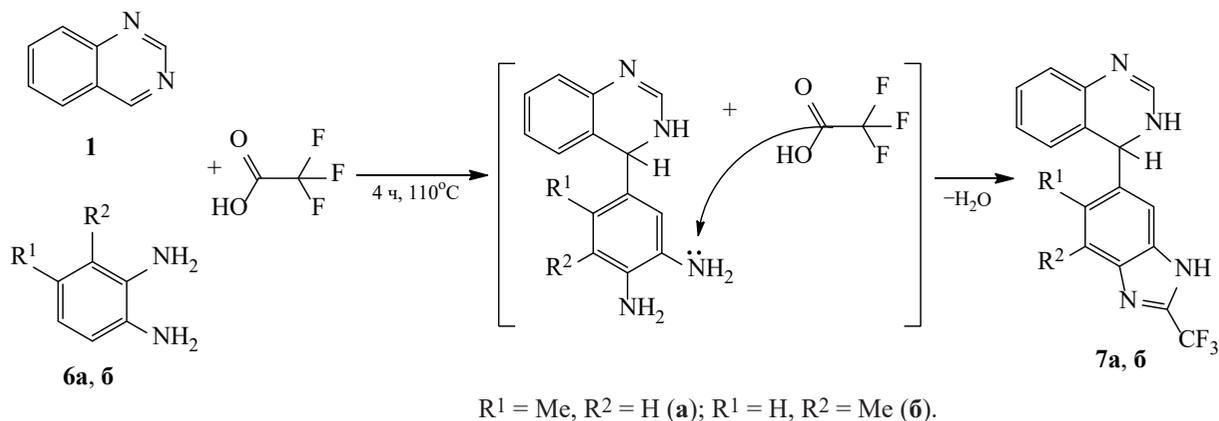
нуклеофильная атака происходит нуклеофильным атомом С ароматического ядра. К перспективным С-нуклеофилам относятся *o*-фенилендиамины, в которых отрицательный заряд сосредоточен в *para*-положении к аминогруппам. Они могут быть использованы для аннелирования N-гетероциклов (триазолов, пиразинов, имидазолов).

Хиначолин **1** при нагревании с 1,3,5-триметоксибензолом **2** в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) превращается в соответствующий 4- σ -аддукт **3** (схема 1).

Молекулярная масса соединения **3**, определенная масс-спектрометрическим методом, соответствует расчетной. Характеристичными сигналами для соединения **3** в спектре ЯМР ^1H являются синглеты протонов фрагмента $\text{CH}(sp^3)$ в области 6.42 м. д., в спектре ЯМР ^{13}C – сигнал sp^3 -гибридизованного углерода в области 55.39 м. д.

При нагревании хиначолина **1** с фенилгидразоном **4** получено соединение **5**, включающее присоединенный к хиначолину остаток нуклеофила **4** (схема 1). В спектре ЯМР ^1H соединения **5** наряду с парами попарно эквивалентных протонов фенильных фрагментов наблюдается характерный для аддукта синглет протона sp^3 -группы CH при 6.02 м. д., а в спектре ЯМР ^{13}C – сигнал sp^3 -гибридизованного углерода в области 54.47 м. д.

Схема 2.



Необычные превращения обнаружены нами при взаимодействии хиназолина **1** с метилзамещенными *o*-фенилендиаминами **6a, б** в присутствии TFA. В результате реакций были получены 4-(бензимидазол-6-ил)производные хиназолина **7a, б** с трифторметильной группой в положении 2 бензоимидазольного цикла (схема 2).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **7a, б** наблюдаются синглетные сигналы протонов *sp*³-групп СН хиназолинового фрагмента в области 5.8–6.1 м. д., а в спектре ЯМР ¹³C – сигнал *sp*³-гибридизованного углерода в области 54–57 м. д. Сигналы атомов фтора трифторметильной группы наблюдаются при –(62.0–63.0) м. д.

Метильная группа в положениях 3 и 4 соединений **6a, б** не оказывает влияния на регионаправленность реакции хиназолина **1**: в обоих случаях присоединение проходит по положению 5 соединений **6a, б**.

Можно предположить, что обнаруженное превращение – многокомпонентная реакция, в которой протекает последовательное взаимодействие компонентов. На первой стадии метилзамещенный *o*-фенилендиамин присоединяется к хиназолину, а на второй – происходит циклизация аминогрупп полученных аддуктов с трифторуксусной кислотой, которая приводит к образованию 4-[4(5)-метил-2-(трифторметил)-1*H*-бензимидазол-6-ил]-3,4-дигидрохиназолинов **7a, б**. По-видимому, на первой стадии хиназолин образует с трифторуксусной кислотой соль, и реакция нуклеофильного присоединения диамина **6a** или **6б** по положению 4 молекулы **1** активируется. На вто-

рой стадии при участии трифторуксусной кислоты происходит образование имидазольного кольца в молекуле (схема 2).

Реакции замещенных *o*-фенилендиаминов с трифторуксусной кислотой, в ходе которых происходит образование 2-трифторметилпроизводных имидазола, широко используются для синтеза биологически активных соединений [15].

Таким образом, в условиях кислотного катализа синтезированы стабильные С–С связанные σ-аддукты хиназолина с нуклеофилами – триметоксибензолом и 1-(4-метоксибензилиден)-2-фенилгидразином. Многокомпонентная реакция хиназолина с метилзамещенными *o*-фенилендиаминами и трифторуксусной кислотой – перспективный и удобный метод получения стабильных трифторметилпроизводных 1-(бензимидазол-6-ил)-3,4-дигидрохиназолина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коммерчески доступные реагенты (Sigma Aldrich, Merck) использовали без дополнительной очистки. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ на пластинках с силикагелем (Merck). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны для растворов соединений в ДМСО-*d*₆ на спектрометре Bruker AVANCE-400, рабочие частоты: 400 (¹H), 100 МГц (¹³C). Внутренние стандарты: тетраметилсилан (¹H), CFCl₃ (¹⁹F). Масс-спектры электронного удара (МС-ЭУ) получены на приборе GCMS-QP2010 Ultra Shimadzu (70 эВ, температура источника – 200°C, температура интерфейса – 150°C). Для элементного анализа использовали CHNS/O анализатор PerkinElmer 2400 Series

II. Циклические вольтамперометрические измерения выполняли с использованием потенциостата/гальваностата μ Autolab Type III (Metrohm, Швейцария) на стандартной трехэлектродной ячейке. Рабочий электрод – стеклоуглеродный диск, впрессованный во фторопласт (диаметр 2.5 мм, Metrohm, Швейцария); вспомогательный электрод – стержень из стеклоуглерода (Metrohm, Швейцария). Для сравнения использовали хлорид-серебряный электрод (Metrohm, Швейцария). В качестве сопутствующего реагента (фона) применяли тетрабутиламмонийтетрафторборат марки ОСЧ (Panreac, Испания).

4-(2,4,6-Триметоксифенил)-1,4-дигидрохиназолин-3-ийтрифторацетат (3). Смесь 0.065 г (0.5 ммоль) хиназолина **1**, 0.085 г (0.5 ммоль) 2,4,6-триметоксибензола **2**, 2.0 мл бутан-1-ола и 0.5 мл трифторуксусной кислоты нагревали при 115–120°C в течение 4 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Твердый остаток промывали 2–3 мл этанола и сушили. Выход **3** 0.090 г (43%), т. пл. 181–182°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.29 с (6H, OCH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 6.30 с (2H, CH_{Ar}), 6.42 с [1H, CH(sp³)], 6.79 д (1H, CH_{Ar}, $^2J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.05–7.11 м (2H, CH_{Ar}), 7.23 т (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 8.36 с (1H, CH_{Het}), 10.50 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 45.24, 55.39, 56.00, 111.23, 115.92, 122.40, 126.47, 126.59, 128.27, 130.67, 148.19, 161.59. Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: –73.56 (3F, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (20), 298 (100) [M]⁺, 297 (88), 283 (21), 281 (19), 168 (20), 139 (22), 131 (60). Найдено, %: C 55.38; H 4.47; N 6.85. C₁₇H₁₈N₂O₃ · C₂O₂F₃. Вычислено, %: C 55.47; H 4.38; N 6.81.

4-{4-[2-(4-Метоксибензиден)гидразинил]-фенил}-3,4-дигидрохиназолин (5). Смесь 0.065 г (0.5 ммоль) хиназолина **1**, 0.113 г (0.5 ммоль) гидразона **4**, 2.0 мл бутан-1-ола и 0.5 мл трифторуксусной кислоты нагревали при 115–120°C в течение 5 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в 5–6 мл этанола, нейтрализовали водным аммиаком до pH = 7–8. К полученному раствору по каплям добавляли воду до помутнения. Полученный раствор оставляли до образования осадка, который отфильтровывали и сушили. Выход 0.043 г (25%), т. пл. 201–202°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.78 с (3H, OCH₃), 6.02 с [1H,

CH(sp³)], 6.95–7.00 м (4H, CH), 7.06 д (2H, CH_{Ar}, $^2J_{\text{HH}} = 8.4$ Гц), 7.16–7.24 м (4H, CH_{Ar}), 7.31–7.34 м (1H, CH_{Ar}), 7.57–7.59 д (2H, CH_{Ar}, $^2J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.84 с (1H, NH), 8.48 с (1H, CH), 10.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 54.47, 55.17, 111.92, 114.17, 116.83, 122.38, 127.087, 127.04, 128.09, 128.23, 128.45, 128.91, 129.64, 132.60, 137.47, 145.81, 147.99, 159.45. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356 (100) [M]⁺, 226 (17), 222 (47), 131 (74). Найдено, %: C 74.00; H 5.70; N 15.42. C₂₂H₂₀N₄O. Вычислено, %: C 74.14; H 5.66; N 15.72.

Общая методика синтеза соединений 7а, б. Смесь 0.5 ммоль хиназолина **1**, 0.5 ммоль соответствующего диамина **6а, б** и 2.0 мл трифторуксусной кислоты нагревали 4 ч в запаянной ампуле при 110°C. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в 4–5 мл этанола и подщелачивали 10%-ным водным аммиаком до pH = 7–8. Наблюдалось образование смолистого осадка. Раствор декантировали, осадок растирали с водой до кристаллического состояния, отфильтровывали и сушили.

4-[5-Метил-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол-6-ил]-3,4-дигидрохиназолин (7а). Выход 0.055 г (33%), т. пл. 256–257°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.55 с (3H, CH₃), 6.02 с [1H, CH(sp³)], 6.63 д (1H, CH_{Ar}, $^2J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 6.87–6.93 м (3H, CH_{Ar}), 7.14 т (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.27 с (2H, CH_{Ar}), 7.52 с (1H, CH_{Het}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 19.62, 54.76, 117.88, 118.48, 120.56, 122.91, 126.82, 128.21, 131.87, 138.82, 139.83, 140.40, 145.78. Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: –62.60 с (3F, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 (35) [M]⁺, 131 (100). Найдено, %: C 61.60; H 3.97; N 16.78. C₁₇H₁₃F₃N₄. Вычислено, %: C 61.82; H 3.97; N 16.96.

4-[4-Метил-2-(трифторметил)-1H-бензимидазол-6-ил]-3,4-дигидрохиназолин (7б). Выход 0.050 г (31%), т. пл. 258–259°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.52 с (3H, CH₃), 5.85 с [1H, CH(sp³)], 6.84 д (1H, CH_{Ar}, $^2J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 6.90–6.93 м (2H, CH_{Ar}), 7.10–7.15 м (2H, CH_{Ar}), 7.39 с (1H, CH_{Ar}), 7.47 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.74, 56.30, 120.56, 123.06, 123.87, 124.03, 124.12, 127.27, 127.77, 138.16, 140.370, 141.92, 146.46. Спектр ЯМР ^{19}F , δ_{F} , м. д.: –62.45 (3F, CF₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330(27) [M]⁺, 131 (100). Найдено, %: C 61.91; H 3.85; N 17.06. C₁₇H₁₃F₃N₄. Вычислено, %: C 61.82; H 3.97; N 16.96.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-33-00727 мол_а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Aniszewski T.* Alkaloids. Helsinki: Elsevier Science, 2015. 496 p.
2. *Alafeefy A., Kadi A., El-Azab A., Abdel-Hamid S., Daba M.* // Arch. Pharm. 2008. Vol. 34. P. 377. doi 10.1107/S1600536813016127
3. *Al-Obaid A., Abdel-Hamide S., El-Kashef H., Abdel-Aziz A., El-Azab A., Al-Khamees H., El-Subbagh H.* // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 2379. doi 10.1016/j.ejmech.2008.09.015
4. *Werbel L., Degnan M.* // J. Med. Chem. 1987. Vol. 30. P. 2151. doi 10.1021/jm00394a038
5. *Kabri Y., Azas N., Dumetre A.* // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. P. 616. doi 10.1016/j.ejmech.2009.11.005
6. *Kashaw S., Jatav V., Mishra P., Jain N., Stable J.* // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 4335. doi 10.1016/j.ejmech.2009.05.008
7. *Jatav V., Mishra P., Kashaw S., Stables J.* // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. P. 1945. doi 10.1016/j.ejmech.2007.12.003
8. *Al-Shamary D., Al-Alshaikh M., Kheder N., Mabkhot Y., Badshah S.* // Chem. Cent. J. 2017. Vol. 11. P. 1. doi 10.1186/s13065-017-0272-6
9. *Al-Alshaikh M., Al-Shamary D., El-Baih F.* // Res. J. Chem. Environ. 2013. Vol. 17. P. 48. doi 10.1007/s11164-018-3612-9
10. *Ram V., Farhanullah B., Srivastava-Tripathi A.* // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. P. 2439. doi 10.1016/S0968-0896(03)00142-1
11. *Khan I., Zaib S., Batool S., Abbas N., Ashraf Z., Iqbal J., Saeed A.* // Bioorg. Med. Chem. 2016. Vol. 24. P. 2361. doi 10.1016/j.bmc.2016.03.031
12. *Пиличева Т.Л., Чупахин О.Н., Постовский И.Я.* // ХГС. 1975. № 4. С. 561; *Pilicheva T.L., Chupakhin O.N., Postovsky I.Ya.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1975. Vol. 11. P. 496. doi 10.1007/BF00502444
13. *Azev Yu.A., Shorshnev S.V., Golomozin B.V.* // Tetrahedron Lett. 2009. Vol. 50. P. 2899. doi 10.1016/j.tetlet.2009.03.199
14. *Матерн А. И.* Дис. ...докт. хим. наук. Екатеринбург, 2007. 275 с.
15. *Rene O., Souverneva A., Magnuson S., Fauber B.P.* // Tetrahedron Lett. 2013. Vol. 54. P. 201.

Synthesis of Stable σ -Adducts by Arylation of Quinazoline

Yu. A. Azev*, O. S. Koptyaeva, E. A. Seliverstova, A. V. Ivoilova, and T. A. Pospelova

Ural Federal University, pr. Mira 19, Yekaterinburg, 620002 Russia
*e-mail: azural@yandex.ru

Received May 21, 2019; revised May 21, 2019; accepted May 25, 2019.

The reactions of quinazoline with 1,3,5-trimethoxybenzene, methyl substituted *o*-phenylenediamines, and 1-(4-methoxybenzylidene)-2-phenylhydrazine in the presence of an acid leads to the formation of stable C–C-linked σ -adducts.

Keywords: quinazoline, C-nucleophiles, C–C-binding