

УДК 547.856.1

ПАЛЛАДИЙ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ СИНТЕЗ 4-АМИНОХИНАЗОЛИНОВ ИЗ ЭФИРОВ АМИДОКСИМОВ И 2-ИОДБЕНЗОНИТРИЛА

© 2019 г. М. Я. Демакова^{а, *}, Р. М. Исламова^а, В. В. Суслонов^б

^а Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: st008217@spbu.ru

^б Ресурсный центр «Рентгенодифракционные методы исследования»,
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступило в Редакцию 19 января 2019 г.
После доработки 19 января 2019 г.
Принято к печати 24 января 2019 г.

4-Замещенные О-бензилбензамидоксимы реагируют с 2-иодбензонитрилом в присутствии 0.1 мол% $[Pd_2(dba)_3]$, 0.2 мол% XantPhos и 1.5-кратным избытком Cs_2CO_3 в диоксане в атмосфере аргона с образованием 4-амино-2-арилхиназолинов. Данная реакция представляет собой новый тип каскадного процесса, приводящего к производным 4-аминохиназолина без использования высокорекреационно-способных хлорирующих агентов.

Ключевые слова: оксимы, палладий, хиназолин, кросс-сочетание, металлокомплексный катализ

DOI: 10.1134/S0044460X1904005X

4-Аминохиназолины являются фармакологически важным классом аминокетероциклов вследствие того, что на их основе создаются эффективные противораковые препараты, многие из которых уже внедрены в клиническую практику [1] или проходят доклинические испытания [2–5]. В частности, в современной медицинской практике используются такие препараты, как Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib и Vandetanib, которые эффективны против широкого спектра раковых заболеваний человека [1].

Методы синтеза 4-аминохиназолинов систематизированы в обзоре [1]. К основным методам получения относятся реакции циклоконденсации производных 2-аминобензойной кислоты и окисление хиназолина [1]. Причем в большинстве случаев и те и другие реакции протекают через образование хиназолин-4(3*H*)-онов, которые обра-

батывают весьма реакционноспособными хлорирующими агентами, такими как $POCl_3$ или $SOCl_2$ (схема 1, *a*), с последующим ароматическим нуклеофильным замещением хлора аминогруппой (*b*).

Избежать использования токсичных хлорирующих агентов возможно при получении 4-аминохиназолинов взаимодействием 2-иодбензонитрилов с первичными амидами [6–8] (схема 2). Однако использование первичных амидинов, наиболее часто получаемых реакцией Пиннера, является неудобным вследствие сложностей, связанных с их получением (абсолютные растворители, сухой газообразный HCl) и хранением из-за склонности к гидролизу. Более того, использование сухого газообразного HCl является не менее опасным и экологически неблагоприятным, чем использование $POCl_3$ и $SOCl_2$.

Схема 1.

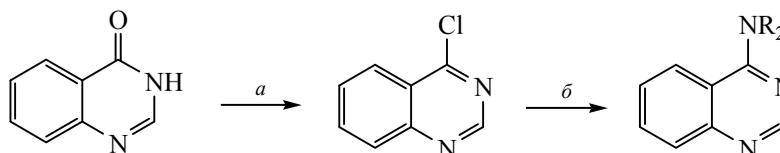
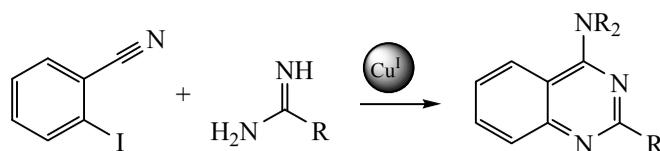


Схема 2.



Вследствие этого разрабатываются иные подходы к получению 4-аминохиназолинов, которые включают использование субстратов, более простых в получении и хранении, чем первичные амидины, получение которых не предполагает использования токсичных субстратов. В частности, была разработана методология получения 4-аминохиназолинов с использованием альдегидов и азидов натрия в присутствии солей меди(I) [9, 10]. Реакция протекает с умеренными выходами, однако сопровождается образованием потенциально взрывоопасных азидов тяжелых металлов. Вследствие этого разработка синтетически удобных и безопасных методов получения 4-аминохиназолинов на сегодняшний день остается актуальной задачей.

Целью настоящего исследования являлась разработка метода получения производных 4-аминохиназолина, который не предполагал бы использования токсичных летучих субстратов и не включал использования нестабильных при хранении в обычных условиях (неосушенная атмосфера воздуха, комнатная температура) органических реагентов.

Ранее было показано, что оксимы являются удобными субстратами для получения широкого спектра азагетероциклов [11]. Большинство таких реакций являются металлопрототируемыми и зачастую сопровождаются разрывом связи N–O. Таким образом, за счет разрыва связи N–O оксимы в ряде случаев выступают аналогами иминов, а амидоксимы – амидинов. Стоит отметить, что до наших исследований была известна работа, в которой 4-аминохиназолины получали из производных 2-аминобензонитрилов и хлороксимов в присутствии олова(II) [12]. Реакция приводила к 4-аминохиназолинам с высокими выходами, однако получение хлороксимов предполагает использование реакционноспособных хлорирующих агентов, что противоречит цели данной работы и современной парадигме развития органической химии.

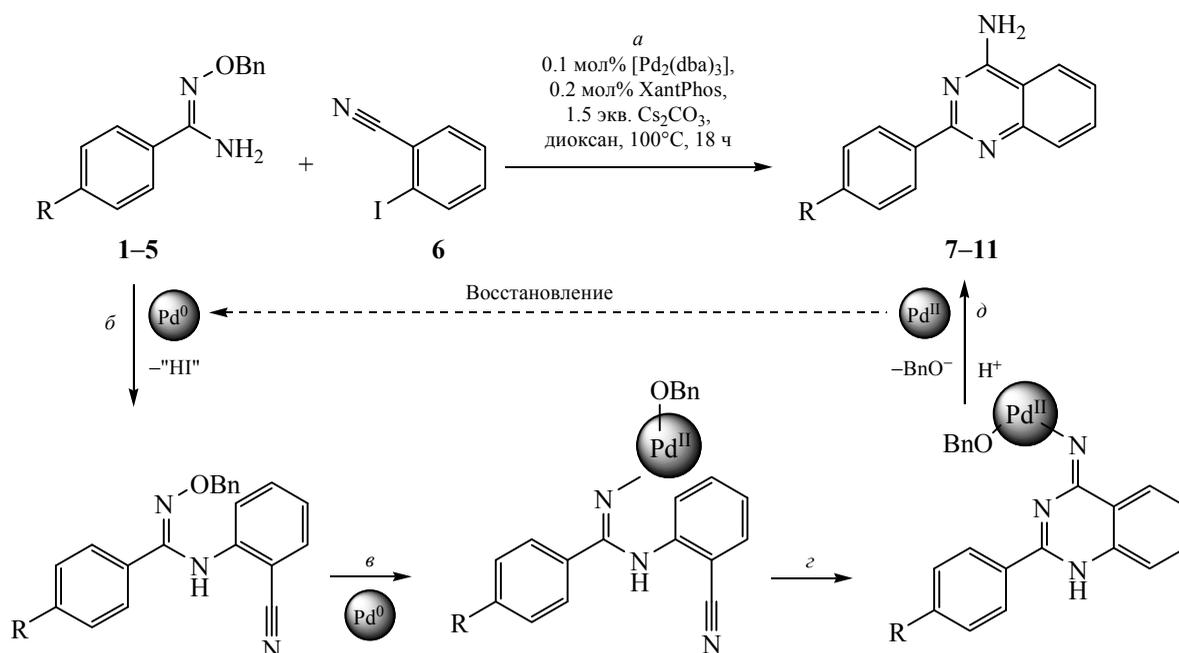
В отличие от амидинов, используемых при получении 4-аминохиназолинов, амидоксимы могут неограниченно долго храниться в обычных условиях без заметных следов разложения [13] и в

присутствии металлоцентров в низких степенях окисления способны восстанавливаться до амидинов *in situ* [14–17]. Более того получение амидоксимов не требует использования осушенных растворителей и токсичных летучих реагентов и может проводиться в этаноле или воде [13]. Таким образом, в рамках данной работы было решено разработать методологию получения 4-аминохиназолинов из амидоксимов, выступающих в роли удобных синтетических аналогов амидинов.

Известно, что O-замещенные амидоксимы арилируются по амидному атому азота иодарилами в присутствии системы $[Pd_2(dba)_3]$ –XantPhos– Cs_2CO_3 [18, 19]. В рамках нашей работы эта методика была адаптирована для получения 4-аминохиназолинов из эфиров амидоксимов с использованием 2-иодбензонитрила в качестве иодарила. Установлено, что 4-замещенные O-бензилбензамидоксимы **1–5** реагируют с 2-иодбензонитрилом **6** в присутствии 0.1 мол% $[Pd_2(dba)_3]$, 0.2 мол% XantPhos и 1.5-кратного избытка Cs_2CO_3 в диоксане в атмосфере аргона при 100°C в течение 18 ч с образованием 4-амино-2-арилхиназолинов **7–11** (схема 3, а).

Наиболее вероятный механизм реакции включает в себя первичное аминирование эфира амидоксима по Бухвальду–Хартвигу (б) [18, 19], окислительное внедрение палладия(0) по связи N–O (в) [11], замыкание цикла за счет присоединения по связи $C\equiv N$ (г), протонирование и таутомеризацию с образованием 4-аминохиназолина и палладия(II) (д), который, вероятно, восстанавливается в условиях реакции до каталитически активного палладия(0). Стоит отметить, что была предпринята попытка получения 4-аминохиназолинов **7–11** из O-бензиламидоксимов **1–5** и (2-цианофенил) борной кислоты в условиях реакции Чана–Лама $[Cu(OAc)_2]$, диоксан, на воздухе. Образование гетероциклов **7–11** было зафиксировано с помощью масс-спектрометрии, однако выделить из реакционных смесей их не удалось. Таким образом, для $N_{амид}$ -арилирования эфиров амидоксимов реакция Бухвальда–Хартвига оказалась более эффективной, чем реакция Чана–Лама.

Схема 3.



Палладий-катализируемая реакция протекает с выходами 25–47% (ЯМР ^1H). Полученные соединения были выделены с препаративными выходами 13–28% (см. таблицу). Очевидной взаимосвязи между природой заместителя R в амидоксимах 1–5 и выходом ЯМР ^1H продуктов 7–11 установить в рамках исследований не удалось. Существенные потери соединений 7–11 при выделении обусловлены их близкими временами удерживания на силикагеле с неидентифицированными побочными продуктами. В рамках оптимизации реакции варьировали температуру (50–115°C), относительное количество каталитической системы (вплоть до 5 мол% $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ и 10 мол% XantPhos), растворитель (хлороформ, ацетонитрил, диоксан, толуол), основание (Et_3N , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaNH) и продолжительность проведения (1–24 ч).

Препаративные и ЯМР ^1H выходы 4-аминохиназолинов 7–11

№	R	Выход, %	
		ЯМР ^1H	препаративный
7	MeO	32	17
8	Me	47	24
9	H	44	21
10	F	38	28
11	NO_2	25	13

Максимальные выходы были достигнуты в условиях, указанных выше. Попытки выделения получаемых соединений 7–11 из реакционных смесей путем их кристаллизации за счет медленного упаривания растворителя и путем охлаждения реакционных смесей до 10°C (ниже происходила кристаллизация диоксана) приводили к кристаллизации продуктов реакции, содержащих значительные примеси не идентифицированных побочных продуктов.

Все полученные соединения являются известными, и их физико-химические характеристики (т. пл., данные ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, масс-спектрометрии) согласуются с установленными ранее [20]. Фторпроизводное 10 было впервые охарактеризовано с помощью рентгеноструктурного анализа (см. рисунок). Данные рентгеноструктурного анализа свидетельствуют о том, что в кристаллической ячейке содержатся две кристаллографически независимые молекулы соединения 10. В молекулярной структуре связи C–C фенильного кольца хиназолинового фрагмента находятся в диапазоне от 1.364(3) до 1.420(2) Å, и такие значения свидетельствуют о полной делокализации π -системы [21]. В пиримидиновом кольце длины связей $\text{N}^2\text{--C}^1$ и $\text{N}^3\text{--C}^8$ [1.314(2)–1.340(2) Å] близки к двойным, в то время как длины связей $\text{N}^2\text{--C}^8$, $\text{N}^3\text{--C}^7$ [1.364(2)–1.380(2) Å], а также $\text{C}^1\text{--C}^2$ [1.437 и 1.441 Å] имеют значения, близкие к одинарным

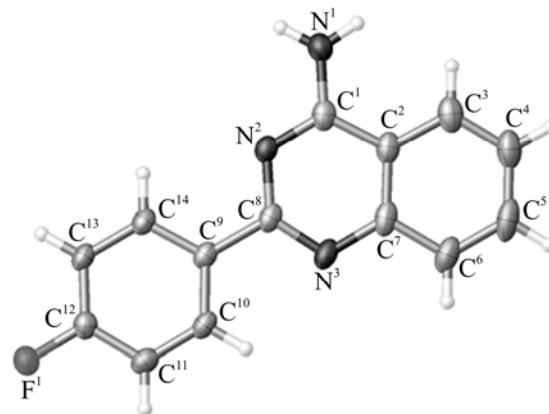
связям [21]. Длина связи N^1-C^1 [1.346(2) и 1.348(2) Å] имеет промежуточный характер между одинарной и двойной [21]. Торсионные углы $N^2C^8C^9C^{14}$ равны 4.17 и 9.64°.

В результате проведенных исследований разработана удобная методика синтеза 4-аминохиназолинов, не требующая использования высоко-реакционноспособных хлорирующих реагентов и включающая применение стабильных при хранении в обычных условиях субстратов. Стоит также отметить и то, что реакция протекает в присутствии всего лишь 0.1% палладийфосфинового катализатора, и такая малая загрузка катализатора также сказывается на снижении токсичности проводимых синтезов. Недостатком реакции является сложность выделения конечных продуктов, однако в перспективе разработанную методологию получения 4-аминохиназолинов можно использовать в том случае, если получаемые гетероциклы не являются конечными продуктами реакции и планируется их дальнейшая модификация без промежуточного выделения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и $^{13}C\{^1H\}$ записывали в $CDCl_3$ на приборе Bruker Avance (400 МГц). Масс-спектры регистрировали в MeOH на приборе Bruker microTOF. Температуры плавления измеряли на приборе Stuart SMP30.

Рентгеноструктурные исследования. Кристаллы соединения **10**, пригодные для рентгеноструктурного анализа, были получены путем медленного упаривания раствора соединения **10** в этилацетате при комнатной температуре на воздухе. Исследование образца проводили на дифрактометре Rigaku Supernova, оснащенный микрофокусным источником рентгеновского излучения и детектором отраженных рентгеновских лучей NuPIX-3000. Измерения проводили при 100 К с использованием монохроматического $CuK\alpha$ -излучения. Структура решена методом Intrinsic Phasing и уточнена с использованием программы SHELXL [22], встроенной в комплекс OLEX2 [23]. Поправка на поглощение введена в программном комплексе CrysAlisPro [24]. Позиции атомов водорода органических молекул рассчитаны по алгоритмам, заложенным в программном комплексе OLEX2, где $U_{iso}(H)$ установлено как $1.2U_{eq}(C)$ и C–H 0.95 Å для групп CH, $U_{iso}(H)$ установлено как $1.2U_{eq}(N)$ и N–H 0.88 Å для группы NH_2 , $U_{iso}(H)$



Общий вид молекулы соединения **10** в кристалле (тепловые эллипсоиды представлены с вероятностью 50%).

установлено как $1.5U_{eq}(O)$ и O–H 0.85 Å для воды. Полные кристаллографические данные соединения **10** депонированы в Кембриджский банк рентгеноструктурных данных (CCDC 1891327).

Синтез соединений 7–11. Смесь 4-замещенного О-бензилбензамидоксима **1–5** (0.5 ммоль), 2-иодбензонитрила **6** (0.5 ммоль) и CS_2CO_3 (0.75 ммоль) в 2 мл безводного диоксана продували аргоном, затем добавляли предварительно приготовленную и продутую аргоном каталитическую систему, состоящая из $[Pd_2(dba)_3]$ (0.5 мкмоль) и XantPhos (1 мкмоль), в 2 мл диоксана. Реакционную смесь выдерживали при 100°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в этилацетате (2 мл), фильтровали через цеолит и промывали водой (2 × 1 мл), затем раствором NaCl (2 × 1 мл). Конечный продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , 70–230 меш, Merck), элюент – гексан–этилацетат (15:1, по объему).

2-(4-Метоксифенил)хиназолин-4-амин (7). Выход 17% (21.4 мг), т. пл. 169°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.89 с (3H, CH_3), 5.64 уш. с (2H, NH_2), 7.12 д (2H, CH, $J = 8.8$ Гц), 7.35–7.40 м (1H, CH), 7.65–7.85 м (4H, CH), 8.28 д (1H, CH, $J = 8.8$ Гц). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 57.18, 113.42, 113.71, 123.66, 125.11, 127.48, 129.56, 131.04, 133.59, 149.87, 159.69, 161.01, 161.95. Масс-спектр (ESI⁺), m/z : 252.1138 $[M + H]^+$ (вычислено: 252.1132).

2-(4-Метилфенил)хиназолин-4-амин (8). Выход 24% (28.2 мг), т. пл. 131°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.41 с (3H, CH_3), 5.99 уш. с (2H, NH_2), 7.32 д (2H, CH, $J = 8.2$ Гц), 7.45–7.50 м (1H, CH), 7.75–7.85 м (4H, CH), 8.30 д (1H, CH, $J = 8.2$ Гц). Спектр

ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 20.40, 113.37, 123.14, 124.85, 128.08, 128.47, 129.03, 133.13, 135.99, 138.94, 151.02, 160.41, 162.88. Масс-спектр (ESI^+), m/z : 236.1176 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (вычислено: 236.1182).

2-Фенилхинолин-4-амин (9). Выход 21% (23.2 мг), т. пл. 135°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.77 уш. с (2H, NH_2), 7.40–7.55 м (4H, CH), 7.70–7.80 м (2H, CH), 7.95 д (1H, CH, $J = 8.2$ Гц), 8.48 с (1H, CH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 113.14, 121.85, 125.79, 128.54, 128.60, 128.78, 130.32, 133.45, 138.61, 150.93, 160.88, 161.67. Масс-спектр (ESI^+), m/z : 236.1176 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (вычислено: 236.1182).

2-(4-Фторфенил)хинолин-4-амин (10). Выход 28% (33.5 мг), т. пл. 143°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.72 уш. с (2H, NH_2), 7.18 т (2H, CH, $J = 8.7$ Гц), 7.48 т (1H, CH, $J = 7.6$ Гц), 7.76 д (1H, CH, $J = 8.3$ Гц), 7.81 д (1H, CH, $J = 8.3$ Гц), 7.96 д (1H, CH, $J = 8.3$ Гц), 8.52 д (1H, CH, $J = 5.7$ Гц), 8.54 д (1H, CH, $J = 5.7$ Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 112.92, 115.22 д ($J = 21.5$ Гц), 121.57, 125.76, 128.81, 130.41 д ($J = 8.5$ Гц), 133.32, 134.65, 151.00, 159.89, 161.38, 164.43 д ($J = 249.5$ Гц). Масс-спектр (ESI^+), m/z : 240.0929 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (вычислено: 240.0932).

2-(4-Нитрофенил)хинолин-4-амин (11). Выход 13% (17.3 мг), т. пл. 208°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.01 уш. с (2H, NH_2), 7.64 м (1H, CH), 7.90–7.85 м (2H, CH), 8.39 д (1H, CH, $J = 8.3$ Гц), 8.46 д (2H, CH, $J = 8.2$ Гц), 8.80 д (2H, CH, $J = 8.2$ Гц). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ не регистрировали вследствие низкой растворимости соединения в CDCl_3 . Масс-спектр (ESI^+), m/z : 267.0880 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (вычислено: 267.0877).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-73-00036, синтез и исследование соединений) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-33-20062, рентгеноструктурный анализ) с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Рентгенодифракционные методы исследования».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Липунова Г.Н., Носова Э.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // Усп. хим. 2016. Т. 85. № 7. С. 759; Lipunova G.N., Nosova E.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Rev. 2016. Vol. 85. N 7. P. 759. doi 10.1070/rcr4591
2. Mphahlele M.J., Maluleka M.M., Aro A., McGaw L.J., Choong Y.S. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2018. Vol. 33. N 1. P. 1516. doi 10.1080/14756366.2018.1510919
3. Liu F., Huai Z., Xia G., Song L., Li S., Xu Y., Hong K., Yao M., Liu G., Huang Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. Vol. 28. N 14. P. 2561. doi 10.1016/j.bmcl.2018.05.033
4. Fan Y.H., Ding H.W., Liu D.D., Song H.R., Xu Y.N., Wang J. // Bioorg. Med. Chem. 2018. Vol. 26. N 8. P. 1675. doi 10.1016/j.bmc.2018.02.015
5. Hao C., Zhao F., Song H., Guo J., Li X., Jiang X., Huan R., Song S., Zhang Q., Wang R., Wang K., Pang Y., Liu T., Lu T., Huang W., Wang J., Lin B., He Z., Li H., Li F., Zhao D., Cheng M. // J. Med. Chem. 2018. Vol. 61. N 1. P. 265. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01342
6. Feng J.B., Wu X.F. // Org. Biomol. Chem. 2015. Vol. 13. N 43. P. 10656. doi 10.1039/c5ob01587a
7. Yan S., Dong Y., Peng Q., Fan Y., Zhang J., Lin J.-B. // RSC Adv. 2013. Vol. 3. P. 5563. doi 10.1039/c3ra23059g
8. Qiao R., Fu H., Yang X., Liu H., Jiang Y., Zhao Y. // Synlett. 2010. Vol. 2010. P. 101. doi 10.1055/s-0029-1218530
9. Chen D., Yang L., Luo H., Sun Y., Shi Z., Ni K., Li F. // Synthesis. 2017. Vol. 49. N 11. P. 2535. doi 10.1055/s-0036-1588727
10. Jia F.C., Zhou Z.W., Xu C., Cai Q., Li D.K., Wu A.X. // Org. Lett. 2015. Vol. 17. N 17. P. 4236. doi 10.1021/acs.orglett.5b02020
11. Bolotin D.S., Bokach N.A., Demakova M.Ya., Kukushkin V.Yu. // Chem. Rev. 2017. Vol. 117. N. 21. P. 13039. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00264
12. Patil S.S., Mhaske P.C., Patil S.V., Bobade V.D. // J. Heterocycl. Chem. 2011. Vol. 48. N 3. P. 652. doi 10.1002/jhet.572
13. Bolotin D.S., Bokach N.A., Kukushkin V.Yu. // Coord. Chem. Rev. 2016. Vol. 313. P. 62. doi 10.1016/j.ccr.2015.10.005
14. Dondoni A. // J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1975. N 18. P. 761. doi 10.1039/C39750000761
15. Akazome M., Kondo T., Watanabe Y. // J. Mol. Catal. 1993. Vol. 80. N 3. P. 383. doi 10.1016/0304-5102(93)85011-H
16. Mahajan U.S., Godinde R.R., Mandhare P.N. // Synth. Commun. 2011. Vol. 41. P. 2195. doi 10.1080/00397911.2010.488307.
17. Duros V., Sartzi H., Teat S.J., Sanakis Y., Roubeau O.,

- Perlepes S.P.* // *Inorg. Chem. Commun.* 2014. Vol. 50. P. 117. doi 10.1016/j.inoche.2014.10.017
18. *Anbazhagan M., Stephens C.E., Boykin D.W.* // *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43. N 23. P. 4221. doi 10.1016/S0040-4039(02)00775-X
19. *Abele E., Rubina K., Golomba L., Abele R.* // *Heterocycl. Lett.* 2012. Vol. 2. N 1. P. 85.
20. *Xu M.M., Cao W.B., Xu X.P., Ji S.J.* // *Chem. Commun.* 2018. Vol. 54. N. 89. P. 12602. doi 10.1039/c8cc07721e
21. *Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1987. Vol. 12. P. S1. doi 10.1039/P298700000S1
22. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
23. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2009. Vol. 42. N 2. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
24. *CrysAlisPro. Data Collection and Processing Software for Agilent X-ray Diffractometers.* 1.171.36.20, Agilent Technologies. 2012.

Palladium-Catalyzed Synthesis of 4-Aminoquinazolines from Amidoxime Ethers and 2-Iodobenzonitrile

M. Ya. Demakova^{a,*}, R. M. Islamova^a, and V. V. Suslonov^b

^a *St. Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7–9, St. Petersburg, 199034 Russia*
**e-mail: st008217@spbu.ru*

^b *Center for X-ray Diffraction Studies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

Received January 19, 2019; revised January 19, 2019; accepted January 24, 2018

4-Substituted *O*-benzylbenzamidoximes react with 2-iodobenzonitrile in the presence of 0.1 mol% [Pd₂(dba)₃], 0.2 mol% XantPhos and a 1.5-fold excess of Cs₂CO₃ in dioxane under argon atmosphere to form 4-amino-2-arylquinazolines. This reaction is a new type of cascade process leading to 4-aminoquinazoline derivatives without the use of highly reactive chlorinating agents.

Keywords: oximes, palladium, quinazoline, cross-coupling reaction, metal complex catalysis