

И. В. Украинец, Е. В. Моспанова^а, А. В. Туров^б, В. А. Паршиков^в

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

196*. СИНТЕЗ И БРОМИРОВАНИЕ

1-АЛЛИЛ-3-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-1Н,3Н-ХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНА

Изучено алкилирование 3-(2-гидроксиэтил)-1Н,3Н-хиназолин-2,4-диона и последующее бромирование его 1-аллильного производного. Полученные данные обобщены с результатами аналогичных исследований ряда других родственных соединений. Сформулировано правило, позволяющее предсказывать направление бромирования 1-аллилзамещенных 2-оксоагетероциклов в зависимости от того, как проходит их первоначальное алкилирование бромистым аллилом в системе ДМСО–K₂CO₃.

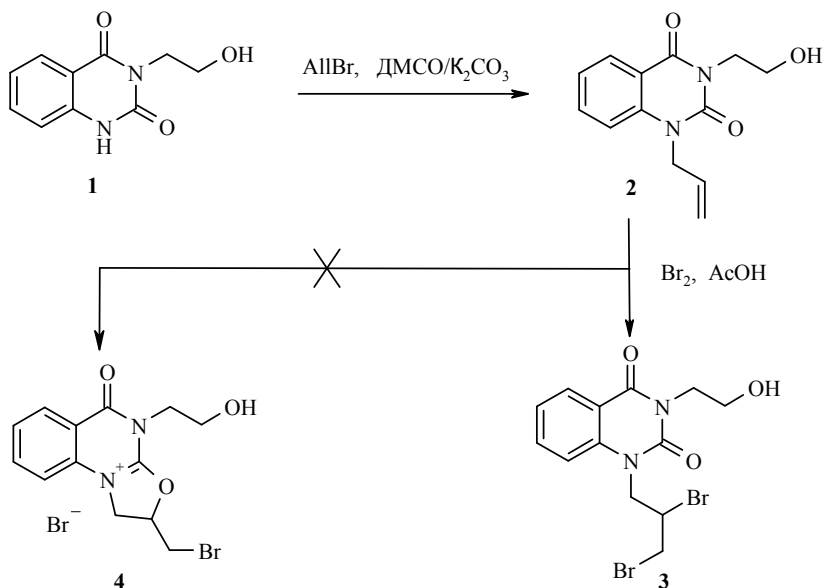
Ключевые слова: хиназолин-2,4-дионы, алкилирование, бромирование, галогеницилизация.

Бромирование циклических соединений, содержащих в своей структуре *орто*-расположенные аллильную и карбонильную группировки, может проходить двояко: как тривиальное присоединение брома к двойной аллильной связи или же как галогеницилизация, сопровождающаяся достраиванием к уже имеющейся молекулярной системе нового бромметилзамещенного оксазольного гетерокольца. К сожалению, до настоящего времени так и не найдены критерии, которые позволяли бы надежно предсказывать направление таких реакций и тем самым проводить целенаправленный синтез тех или иных производных. Не исключено, что со временем этот вопрос будет решен, а пока химику-синтетику зачастую приходится тратить немало усилий и времени на установление истинного строения образующихся после бромирования продуктов.

В продолжение проводимых нами исследований по изучению поведения аллилзамещенных 4-гидрокси-2-хинолонов и близких им по строению веществ в реакциях с бромирующими агентами [2], настоящее сообщение посвящено хиназолин-2,4-дионам. Структурное сходство с 4-гидрокси-2-хинолонами позволяет рассматривать их как модельные соединения с целью составить более полное представление о происходящих при галогенировании процессах. В качестве исходного продукта использован описанный нами ранее 3-(2-гидроксиэтил)-1Н,3Н-хиназолин-2,4-дион (**1**) [3], алкилирование которого аллилбромидом в системе ДМСО–K₂CO₃ с хорошим выходом дает 1-аллилпроизводное **2**.

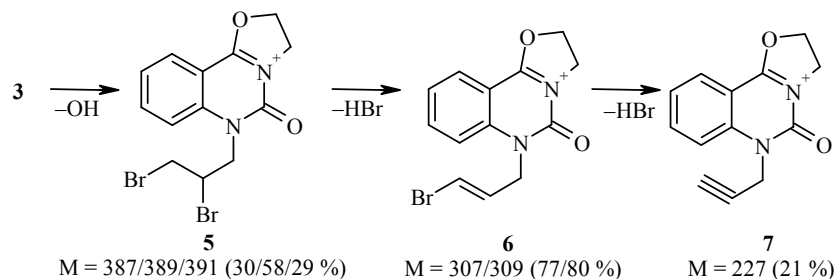
* Сообщение 195 см. [1].

В результате последующего быстро протекающего взаимодействия с молекулярным бромом можно ожидать образования либо 2,3-дибромпропильного производного **3**, либо трициклического бромида 2-бромметилоксазолохиназолиния **4**.

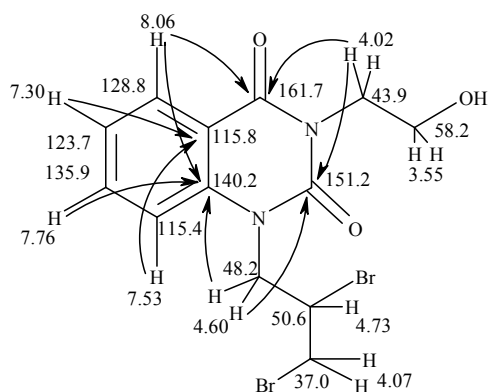


Установление строения реально образовавшегося продукта, на первый взгляд, не представляет каких-либо проблем. Однако при практическом решении этого вопроса некоторые трудности все же возникают. Так, например, наличие в исследуемом веществе одновременно атома брома и спиртовой гидроксигруппы заведомо осложняет масс-спектрометрическое исследование, поскольку соединения этих классов, как правило, чрезвычайно легко разрушаются ещё до попадания их паров в ионный источник масс-спектрометра [4].

Действительно, молекулярный ион в масс-спектре зафиксировать не удастся. Тем не менее, более детальный анализ обнаруживает присутствие характеристичного триплета фрагментарного иона **5** m/z 387/389/391 с типичным для дибромзамещённых соединений соотношением интенсивностей составляющих его пиков [4]. Данное обстоятельство позволяет предположить, что исходный образец представляет собой 1-(2,3-дибромпропил)-3-(2-гидроксиэтил)-1H,3H-хиназолин-2,4-дион (**3**). При ионизации электронным ударом это соединение сначала претерпевает гетероциклизацию в упомянутый выше ион оксазолохиназолиния **5**, а затем теряет две молекулы HBr, поэтапно превращаясь в бромаллильное и пропилильное производные **6** и **7**. Протекание аналогичных процессов для бромида 2-бромметилоксазолохиназолиния **4** и образование при этом продукта, изомерного иону **5**, представляется маловероятным.



Схожие проблемы возникают и при попытке доказать истинное строение продукта бромирования 1-аллилхиназолин-2,4-диона **2** методами спектроскопий ЯМР. Поскольку обе альтернативные структуры **3** или **4** содержат сходные спиновые системы, для прояснения ситуации мы измеряли также спектр ЯМР ^{13}C и произвели опыты по гетероядерной корреляции ^1H - ^{13}C через одну (HMQC) и через 2–3 (HMBC) химические связи (таблица, рисунок).



Отнесения всех сигналов в соединении **3** и важнейшие корреляции в спектрах HMBC

Сигналы протонированных атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C хиназолонa **3** интерпретированы на основании положений кросс-пиков в спектре HMQC, а сигналы четвертичных атомов углерода – с помощью дальних корреляций, имеющих в спектре HMBC.

Гетероядерные ^1H - ^{13}C корреляции для 2,3-дибромпропильного производного **3**

^1H сигнал, δ , м. д.	Положения кросс-пиков в измерении ^{13}C , δ , м. д.	
	HMQC	HMBC
8.06	128.8	161.7; 140.2; 135.9
7.76	135.9	140.2; 128.8; 115.4
7.53	115.4	161.7; 123.7; 115.8
7.30	123.7	115.8; 115.4
4.73	50.6	–
4.60	48.2	140.2; 151.2; 50.6; 37.0
4.07	37.0	50.6; 48.2
4.02	43.9	161.7; 151.2; 58.2
3.55	58.2	43.9

Для установления строения продукта реакции наиболее важно то, что в его спектре НМВС нет корреляции между сигналом протона группы СНВг и карбонильным атомом С-2. Это свидетельствует об отсутствии в анализируемой молекуле оксазолидинового цикла.

На основании проведенных исследований можно однозначно утверждать, что реакция 1-аллилхиназолин-2,4-диона **2** с бромом в ледяной уксусной кислоте проходит исключительно как присоединение галогена к двойной аллильной связи, а единственным её продуктом является соответствующее 1-(2,3-дибромпропильное) производное **3**.

Напротив, 3-аллил-4-иминохиназолин-2(1H)-он, а также 4-аллиламино-2-метилтиохиназолин при бромировании ведут себя иначе и легко гетероциклизуются в соответствующие бромметилзамещённые дигидроимидазо-[1,2-с]хиназолины [5]. Приведенные факты полностью согласуются с высказанным нами ранее предположением о том, что направленность изучаемой реакции в первую очередь определяется поляризуемостью потенциальных нуклеофильных центров [6]. А поскольку данный показатель растёт с увеличением размера атома, т. е. изменяется в следующей последовательности: $S^- > N^- > O^-$ [7], становится понятным, почему дигидроимидазольное кольцо замыкаются легче, чем дигидрооксазольное. Следуя этой логике, дигидротиазолы должны образовываться проще всего, что действительно подтверждается многочисленными экспериментами [8–10]. Однако иногда в литературе на этот счет встречаются и довольно неоднозначные сведения. В частности, если результат упомянутой выше бромциклизации 3-аллил-4-иминохиназолин-2(1H)-она вполне закономерен и предсказуем, то декларируемое формирование той же имидазохиназолоновой системы вместо тиазолохиназолоновой из его 2-тиоаналога [5] выглядит неубедительным. Выбор в пользу одного из возможных конденсированных гетероциклов сделан авторами на основании стандартного набора данных анализов (MS, ЯМР 1H и ^{13}C), Однако, при исследовании изомерных соединений такого рода этого явно недостаточно. Поэтому, прежде чем принимать во внимание этот конкретный пример, следует более тщательно изучить строение образующегося в процессе описанной реакции продукта.

Поляризуемость атомов серы, азота и кислорода как возможных мишеней для электрофильной атаки имеет определяющее значение и в реакциях алкилирования различных гетероциклических соединений [7]. Отсюда и появилась идея увязать в одно целое две совершенно разные реакции: алкилирование 2-оксозагетероциклов и последующее бромирование их N-аллилзамещённых производных. В этой связи мы провели детальное исследование результатов взаимодействия 3-(2-гидроксиэтил)-1H,3H-хиназолин-2,4-диона (**1**) с бромистым аллилом.

Реакции, связанные с таутомерной природой хиназолонов, часто весьма сложны и обычно не могут быть предсказаны заранее [11]. По этой причине алкилирование этих соединений всегда представляет интерес как для синтетических, так и для теоретических работ. Алкилирование хиназолин-2,4-дионов в зависимости от природы используемого алкилирующего агента и условий реакции может дать любой из теоретически возможных продуктов. На практике чаще образуются смеси O- и N-алкилзамещённых изомеров с заметным преобладанием последних [12–18].

Учитывая это, в анализе реакционной смеси, полученной после алкилирования соединения **1** бромистым аллилом, нами использован один из наиболее чувствительных методов – хромато-масс-спектрометрия. К сожалению, ни взятое в качестве стандарта исходное вещество, ни продукт его алкилирования не оказались способными преодолеть хроматографическую колонку газового хроматографа без значительной деструкции. Между тем, после проведённой с помощью бис(триметилсилил)трифторацетамида модификации анализируемых образцов в более устойчивые и летучие 3-(2-триметилсилоксипроизводные) эту проблему удалось решить (см. экспериментальную часть). В результате установлено, что 3-(2-гидроксиэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дион (**1**) в системе ДМСО–K₂CO₃ алкилируется бромистым аллилом исключительно по атому азота с образованием 1-аллилхиназолонна **2**. В реакционной смеси обнаружено также незначительное количество примеси исходного продукта, но при этом не найдено даже следов возможного 2-аллилокси-изомера.

Точно такое же поведение при взаимодействии с бромистым аллилом отмечалось нами ранее и для изатина [6]. Сам по себе этот факт особого интереса, конечно же, не представляет. Удивительно, что и бромирование N-аллилизатина [6] протекает по одинаковой схеме с 1-аллилхиназолоном **2** и в обоих случаях заканчивается образованием 2,3-дибромпропильных производных.

Наоборот, пиридин- и хинолин-2-оны в аналогичных условиях хотя и алкилируются в основном по атому азота, но при этом всегда содержат легко обнаруживаемую примесь продукта O-алкилирования. Соответственно и бромирование их N-аллилзамещённых производных проходит по-другому, сопровождаясь формированием нового 2-бромметилоксазольного цикла [6].

Другими словами, между определяемой способностью к поляризации потенциальных нуклеофильных центров направленностью алкилирования 2-оксоазетероциклов и последующим характером бромирования их N-аллильных производных прослеживается чёткая взаимосвязь, которую мы попытались обобщить в виде следующего правила:

если азетероцикл с орто-карбонильной группой в системе ДМСО–K₂CO₃ алкилируется бромистым аллилом исключительно по атому азота, то результатом бромирования его N-аллильного производного будет простое присоединение брома к двойной аллильной связи. Если же указанный гетероцикл в тех же условиях алкилирования образует смесь O- и N-аллилзамещённых изомеров, то бромирование будет проходить как галогенциклизация.

Это правило ни в коей мере не претендует на абсолютность и по мере дальнейшего накопления экспериментального материала может быть уточнено, дополнено или вовсе опровергнуто. Тем не менее, мы выносим его на обсуждение в надежде на то, что оно послужит хотя бы малым стимулом к активизации новых исследований по затронутой тематике.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР ¹H 1-аллилхиназолонна **2** записан на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C дибромпропильного производного **3**, а

также его гетероядерные корреляционные спектры НМРС и НМВС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{\text{CH}} = 140$ и $^{2-3}J_{\text{CH}} = 8$ Гц. в спектрах НМРС составило 128, а в спектрах НМВС – 400. Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр соединения **3** зарегистрирован на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация ЭУ, 70 эВ, прямой ввод. Хромато-масс-спектрометрические исследования проведены на том же приборе; для увеличения летучести хиназолин-2,4-дионы **1** и **2** переводили в триметилсилоксипроизводные с помощью N,O-бис-(триметилсилил)трифторацетамида; хроматографическая колонка CP-SIL 8CB: длина 50 м, внутренний диаметр 0.25 мм, неподвижная фаза – пленка полисилоксана (5% дифенилполисилоксан, 95% диметилполисилоксан) толщиной 0.33 мкм, газ-носитель – гелий, скорость подачи 1 мл/мин, температура инжектора 300 °С, температура ионного источника 250 °С.

1-Аллил-3-(2-гидроксиэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дион (2). К раствору 2.06 г (10 ммоль) хиназолин-2,4-диона **1** [3] в 20 мл ДМСО прибавляют 2 г тонкоизмельченного K_2CO_3 и перемешивают 15 мин. Затем прибавляют 0.93 мл (11 ммоль) бромистого аллила и перемешивают 5 ч при 60 °С. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок 1-аллилхиназолин-2,4-диона **2** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 2.23 г (91%). Т. пл. 81–83 °С (из Et_2O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.04 (1H, д, $J = 7.5$, H-5); 7.71 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.36–7.17 (2H, м, H-6,8); 5.90 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.14 (1H, д, $J = 10.1$, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -*cis*); 5.10 (1H, д, $J = 18.0$, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -*trans*); 4.77 (1H, т, $J = 5.8$, OH); 4.71 (2H, с, NCH_2); 4.04 (2H, т, $J = 6.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.55 (2H, к, $J = 6.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Оставшийся после выделения основного продукта фильтрат обрабатывают CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Органические вытяжки объединяют, растворитель удаляют, а остаток подвергают хромато-масс-спектрометрическому анализу вместе с неочищенным 1-аллилхиназолин-2,4-дионом **2**. Масс-спектр триметилсилоксипроизводного 1-аллилхиназолиндиона **2** (время удерживания в хроматографической колонке 8.7 мин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303 $[\text{M}-\text{Me}]^+$ (18), 275 $[\text{M}-\text{Me}-\text{CO}]^+$ (19), 259 $[\text{M}-\text{Me}-\text{CO}-\text{CH}_4]^+$ (8), 228 (20), 203 (25), 146 (34), 73 (100). Масс-спектр триметилсилоксипроизводного исходного хиназолин-2,4-диона **1** (время удерживания 5.2 мин), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 $[\text{M}-\text{Me}-\text{H}]^+$ (43), 73 (100). Найдено, %: С 63.51; Н 5.80; N 11.46. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.40; Н 5.73; N 11.38.

1-(2,3-Дибромпропил)-3-(2-гидроксиэтил)-1Н,3Н-хиназолин-2,4-дион (3). К раствору 2.46 г (10 ммоль) 1-аллилхиназолиндиона **2** в 10 мл ледяной AcOH при перемешивании прибавляют раствор 0.52 мл (10 ммоль) брома в 5 мл ледяной AcOH . Бурая окраска брома при этом сразу исчезает. Разбавляют реакционную смесь холодной водой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 3.37 г (83 %). Т. пл. 94–96 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.06 (1H, д, $J = 7.8$, $J = 1.7$, H-5); 7.76 (1H, т, д, $J = 7.8$, $J = 1.7$, H-7); 7.53 (1H, д, $J = 8.7$, H-8); 7.30 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 4.73 (1H, кв, $J = 6.4$, CHBr); 4.60 (2H, м, NCH_2CHBr); 4.07 (2H, м, CH_2Br); 4.02 (2H, т, $J = 6.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.63 (1H, т, $J = 5.9$, OH); 3.55 (2H, к, $J = 6.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м. д.: 161.7 (4-C=O); 151.2 (2-C=O); 140.2 (C-8a); 135.9 (C-7); 128.8 (C-5); 123.7 (C-6); 115.8 (C-4a); 115.4 (C-8); 58.2 (CH_2OH); 50.6 (CHBr); 48.2 (NCH_2CHBr); 43.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 37.0 (CH_2Br). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 391/389/387 $[\text{M}-\text{OH}]^+$ (29/58/30), 365/363/361 (20/44/19), 309/307 $[\text{M}-\text{OH}-\text{HBr}]^+$ (80/77), 283/281 (25/27), 227 $[\text{M}-\text{OH}-\text{HBr}-\text{HBr}]^+$ (21), 201 (26), 189 (20), 178 (11), 158 (19), 146 (63), 132 (100), 119 (11). Найдено, %: С 38.33; Н 3.37; N 6.98. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 38.45; Н 3.48; N 6.90.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Л. В. Савченкова, С. И. Янкович, *ХГС*, 90 (2011). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **47**, 67 (2011)].
2. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, А. А. Давиденко, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1345 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 1084 (2010)].
3. И. В. Украинец, В.В. Крацова, А. А. Ткач, В. И. Мамчур, Е. Ю. Коваленко, *ХГС*, 113 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 96 (2010)].
4. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичус, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1987, с. 69.
5. J.-W. Chern, C.-Y. Shiau, G.-Y. Lu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 571 (1991).
6. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1546 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1241 (2009)].
7. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, с. 158.
8. М. В. Сливка, Дис. канд. хим. наук, Киев, 2001.
9. М. В. Сливка, С. М. Хрипак, В. Н. Брицун, В. И. Станинец, *ЖОрХ*, **36**, 1064 (2000).
10. С. М. Хрипак, М. В. Сливка, Р. В. Вилков, Р. Н. Усенко, В. Г. Лендел, *ХГС*, 922 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 781 (2007)].
11. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1960, т. 6, с. 289.
12. J. M. Domagala, E. L. Ellsworth, L. Huang, T. E. Renau, R. Singh, M. A. Stier, US Pat. 6331538 (2001).
13. M. Sui, EP Pat. 1708713 (2005).
14. P. Bird, E. L. Ellsworth, D. Q. Nguyen, J. P. Sanchez, H. D. H. Showalter, R. Singh, M. A. Stier, T. P. Tran, B. M. Watson, J. Yip, US Pat. 7094780 (2006).
15. C. Vigne, M. Buti, C. Montginoul, E. Torreilles, L. Giral, *J. Heterocycl. Chem.*, **13**, 921 (1976).
16. M. Susse, S. Johnne, *Monatsh. Chem.*, **118**, 71 (1987).
17. M. Khalifa, A. N. Osman, M. G. Ibrahim, A.-R. E. Ossman, M. A. Ismail, *Pharmazie*, **37**, 115 (1982).
18. A. Rivero, L. Guerrero, K. A. Espinoza, M. C. Meza, J. R. Rodriguez, *Molecules*, **14**, 1860 (2009).

Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкина, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 22.06.2010

^aИнститут химических технологий
Восточно-украинского национального университета
им. Владимира Даля, Рубежное 93003, Украина
e-mail: elena_mospanova@list.ru

^bКиевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64,
Киев 01033, Украина
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua

^вКрымский государственный медицинский
университет им. С. И. Георгиевского,
бульвар Ленина, 5/7, Симферополь 95006, Украина
e-mail: yojik21@mail.ru