

В. А. Мамедов, Д. Ф. Сайфина, Е. А. Бердников^а

**3-(α -АЗИДОАЛКИЛХИНОКСАЛИН-2(1Н)-ОНЫ
И АЛКИЛХИНОКСАЛИНИЛКЕТОНЫ НА ИХ ОСНОВЕ**

Разработан удобный метод синтеза 3-алканоил- и 3-бензоил-2-оксо-1,2-дигидрохиноксалинов из соответствующих 3-(α -азидоалкил)хиноксалинов под действием уксусной кислоты.

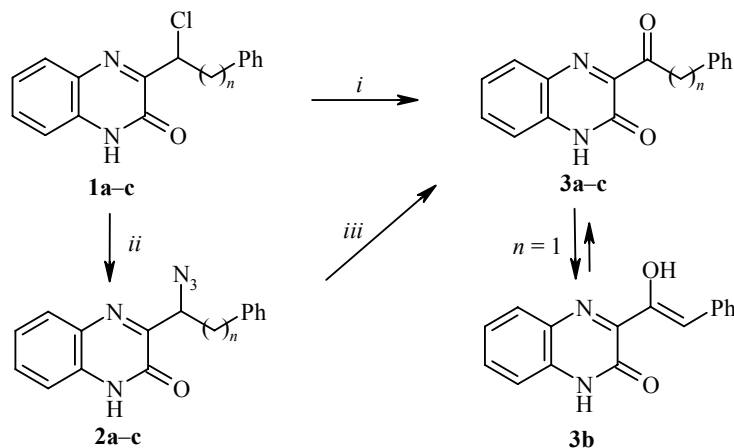
Ключевые слова: 3-алканоил- и 3-(α -азидоалкил)хиноксалины, реакция Корнблума.

Наличие β -дикарбонильного и α -иминокарбонильного фрагментов в комбинации с другими функциональными группировками в молекулах 3-алканоилхиноксалин-2(1Н)-онов делает их перспективными ключевыми соединениями в синтезе конденсированных гетероциклических систем аннелированием различных гетероциклов по *a* и *b* сторонам хиноксалина [1–8]. Доступность алканоилхиноксалин-2(1Н)-онов, содержащих в положении 3 легко трансформируемые в другие функциональные группировки различные алкильные фрагменты, открывает новые возможности использования этих гетарилкетонеров в синтезе более сложных фармакологически интересных разнотипных гетероциклов.

Классическая реакция Корнблума [9–11] – окислительное дегидрогалогенирование первичных и вторичных алкилгалогенидов с образованием соответствующих альдегидов или кетонов в ДМСО в присутствии гидрокарбоната, карбоната или тригидрата ацетата натрия – затрудняется при переходе от иодидов к хлоридам, от первичных производных к вторичным [12] и сопровождается побочными реакциями [13], вызывающими снижение выходов желаемых продуктов. Поэтому для достижения хороших результатов вместо галогенидов часто используют нитраты [11] и тозилаты [10, 13].

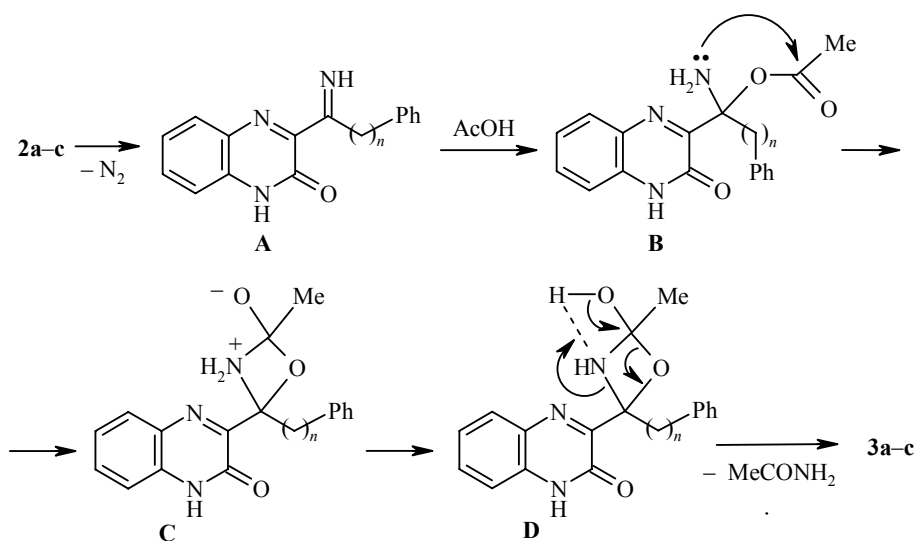
Применение этой реакции в синтезе алкилгетарилкетонеров, в отличие от синтеза арилгетарилкетонеров, где достигаются высокие выходы желаемых продуктов [14], не увенчалось успехом. Независимо от используемого 3-(α -хлоралкил)хиноксалина реакция протекает с образованием наряду с желаемым соединением множества побочных, трудно разделимых продуктов. В связи с этим с целью получения алкилгетарилкетонеров мы использовали не 3-(α -галогеналкил)хиноксалины **1**, а 3-(α -азидоалкил)хиноксалины **2**, предполагая, что эти соединения, аналогично 3-(α -азидобензил)хиноксалину **2a** [14], в условиях термолиза превратятся в соответствующие имины, которые при последующем их гидролизе водой,

присутствующей в AcOH, дадут кетоны. Нами обнаружено, что кипячение 3-(α -азидоалкил)хиноксалинов **2** в ледяной уксусной кислоте или в смеси уксусного ангидрида и уксусной кислоты, 1:2, где исключено присутствие следов воды, дает с высокими выходами желаемые кетоны без каких-либо примесей.



i Na₂CO₃, ДМСО; *ii* NaN₃, ДМСО; *iii* AcOH, **1-3 a** $n = 0$, **b** $n = 1$, **c** $n = 2$

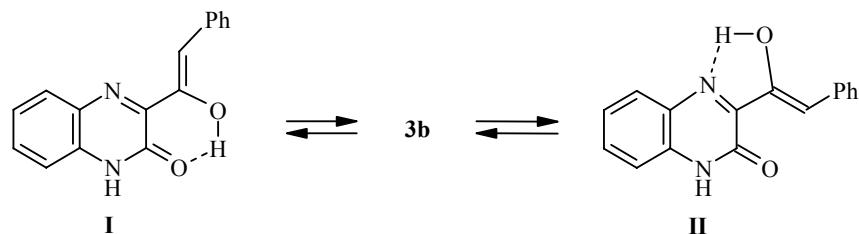
Образование алкилгетарилкетонов при кипячении 3-(α -азидоалкил)-хиноксалин-2(1H)-онов **2a-c** в ледяной уксусной кислоте можно представить следующей схемой:



Взаимодействие AcOH с промежуточно образовавшимся имином **A** приводит к нестабильному, содержащему 1,3-оксазетидиновое кольцо, производному хиноксалина **C**, которое через соединение **D**, элиминируя молекулу ацетамида, образует желаемые соединения **3a-c**.

Соединение **3b** существует как смесь двух таутомерных форм, причем, как видно из интенсивностей сигналов метиленового (кетонная форма) и олефинового (енольная форма) протонов в спектре ЯМР ¹H, енольная форма в этой смеси является преобладающей (соотношение енольной фор-

мы и кетонной 4:1). Это, возможно, обусловлено стабилизацией данной структуры в растворе ДМСО- d_6 внутримолекулярным водородным связыванием с участием либо карбамоильного атома кислорода с образованием хелатной структуры с шестичленным кольцом **I**, либо иминного атома азота с образованием хелатной структуры с пятичленным кольцом **II**.



Окислительное расщепление 3-(α -азидобензил)хиноксалин-2(1H)-она **2a** в ледяной уксусной кислоте или в смеси ее с уксусным ангидридом протекает аналогично, но в этом случае продукт реакции – 3-бензоилхиноксалин-2(1H)он (**3a**) выпадает из охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси в виде блестящих, с желтоватым оттенком игольчатых кристаллов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры для всех соединений регистрировали на спектрометре Vector-22 (Bruker) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H записаны на спектрометрах Bruker MSL-400 (400 МГц) или спектрометре AVANCE-600 (Bruker) (600 МГц). Химические сдвиги приведены в м. д. относительно тетраметилсилана с использованием его (или остаточных сигналов соответствующего растворителя) в качестве внутреннего стандарта. Температуры плавления продуктов реакций определяли на столике Voetius.

3-(α -Азидофенэтил)хиноксалин-2(1H)-он (2b). К раствору 1 г (3.5 ммоль) 3-(α -хлорфенэтил)хиноксалин-2(1H)она в 20 мл диметилсульфоксида добавляют 0.26 г (4.0 ммоль) азида натрия и перемешивают при температуре 35–40 °С в течение 4 ч. Смесь выдерживают ~15 ч при комнатной температуре, затем обрабатывают дистиллированной водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход 95% (0.97 г). Т. пл. 157–159 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 487, 593, 889, 1143, 1438, 1496, 1560, 1663, 2118, 2715, 3061, 3100, 3154. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3 + DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.16 (1H, $J_{ab} = 14.0$, $J_{ax} = 9.2$, $CH_2C_6H_5$); 3.38 (1H, $J_{ab} = 14.0$, $J_{bx} = 5.3$, $CH_2C_6H_5$); 5.12 (1H, $J_{ax} = 9.2$, $J_{bx} = 5.3$, CHN_3); 7.24–7.39 (7H, м, $C_6H_5 + H-6$ и $H-8$); 7.59 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 7.0$, $H-7$); 7.83 (1H, д, $J = 8.3$, $H-5$); 12.54 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 65.65; Н 4.31; N 24.15. $C_{16}H_{13}N_3O$. Вычислено, %: С 65.97; Н 4.50; N 24.04.

3-(α -Азидо- γ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)-он (2c). К раствору 1 г (3.3 ммоль) 3-(α -хлор- γ -фенилпропил)хиноксалин-2(1H)она в 20 мл диметилсульфоксида добавляют 0.22 г (3.3 ммоль) азида натрия и перемешивают при небольшом нагревании в течение 4 ч. Смесь выдерживают ~15 ч при комнатной температуре, затем обрабатывают дистиллированной водой в соотношении 1: 5. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход 93% (0.95 г). Т. пл. 211–213 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 472, 593, 692, 713, 739, 760, 865, 907, 915, 1022, 1219, 1266, 1316, 1334, 1350, 1498, 1559, 1609, 1664, 2114, 2717, 3028, 3064, 3086. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.12–2.33 (м), 2.69–2.95 (4H, м, CH_2CH_2); 4.80–4.85 (1H, м, CHN_3); 7.10–7.35 (7H, м, $C_6H_5 + H-6,8$); 7.55 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 6.8$, $H-7$); 7.78 (1H, д, $J = 7.1$, $H-5$); 12.50 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 66.45; Н 4.52; N 23.27. $C_{17}H_{15}N_3O$. Вычислено, %: С 66.87; Н 4.95; N 22.94.

Таутомерная смесь 3-(β -гидроксистирил)- и 3-фенилацетилхиноксалин-2(1H)-онов (3b). Раствор 0.4 г (1.4 ммоль) азидокетона **2b** в 35 мл уксусной кислоты кипятят 3 ч.

Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход 81% (0.29 г). Соотношение кетонная: енольная форма рассчитано из спектра ЯМР ^1H с учетом интегральных интенсивностей протонов метиленовой группы, составляющей 0.35, и винильного протона енольной формы – 0.70. Т. пл. 214–216 °С. М = 264. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 593, 689, 754, 1186, 1337, 1395, 1527, 1636, 1662, 3088, 3266. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 4.36 (2H, с, CH_2); 7.57 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 7.3$, H-7); 7.60 (1H, д, д, $J = 7.6$, $J = 7.6$, H-7 кетонная форма); 7.65 (1H, с, $\text{C}(\text{OH})=\text{CH}$); 7.23–7.40 (м), 7.83–7.90 (16H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$, 2H-5, 2H-6, 2H-8); 9.72 (1H, с, $\text{C}(\text{OH})=\text{CH}$); 12.77 (1H, уш. с, 1H, NH енольной формы); 12.78 (1H, уш. с, 1H, NH кетонной формы). Найдено, %: С 72.52; Н 4.31; N 10.19. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.72; Н 4.58; N 10.60.

3-Фенилпропаноилхиноксалин-4(5H)-он (3c). Раствор 1 г (3.3 ммоль) азидокетона **2c** в 35 мл уксусной кислоты кипятят 3 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход 64% (0.58 г). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 573, 587, 699, 753, 770, 920, 962, 945, 1147, 1293, 1402, 1495, 1609, 1656, 1717. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.00 (2H, т, $J = 7.5$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.39 (2H, т, $J = 7.5$, CH_2CO); 7.20–7.40 (7H, м, C_6H_5 и H-6,8); 7.66 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 7$, H-7); 7.86 (1H, д, $J = 8$, H-5); 11.9 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 73.04; Н 5.00; N 9.91. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.37; Н 5.07; N 10.07.

3-Бензоилхиноксалин-2(1H)-он (3a). Раствор 0.5 г (1.8 ммоль) 3-(α -азидобензил)хин-оксалин-2(1H)она в 35 мл уксусной кислоты или смеси 15 мл уксусной кислоты и 15 мл уксусного ангидрида кипятят 3 ч. Оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат на воздухе. Получают 0.42 г (93%) соединения **3a**, все характеристики которого идентичны литературным [14, 15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Мамедов, А. А. Калинин, Е. А. Горбунова, И. Бауер, В. Д. Хабикер, *ЖОрХ*, **40**, 1082 (2004).
2. В. А. Мамедов, А. А. Калинин, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов, Я. А. Левин, *ХГС*, 101 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 96 (2003)].
3. В. А. Мамедов, А. А. Калинин, А. Т. Губайдуллин, И. Х. Ризванов, А. В. Чернова, Г. М. Дорошккина, И. А. Литвинов, Я. А. Левин, *ЖОрХ*, **39**, 145 (2003).
4. В. А. Мамедов, А. А. Калинин, А. Т. Губайдуллин, А. В. Чернова, И. А. Литвинов, Я. А. Левин, Р. Р. Шагидуллин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 159 (2004).
5. A. Atfah, M. Y. Abu-Shuheil, J. Hill, *Tetrahedron*, **46**, 6483 (1990).
6. K. Matoba, K. Iton, K. Kondo, T. Yamazaki, M. Nagata, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2442 (1981).
7. K. Matoba, T. Terada, M. Sugiura, T. Yamazaki, *Heterocycles*, **26**, 55 (1987).
8. F. Eiden, G. Bachmann, *Arch. Pharm.*, **306**, 876 (1973).
9. N. Kornblum, J. W. Powers, G. J. Anderson, W. J. Jones, H. O. Larson, O. Levand, W. M. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6562 (1957).
10. N. Kornblum, W. J. Jones, G. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4113 (1959).
11. N. Kornblum, H. W. Frazier, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 865 (1966).
12. M. Baizer, *J. Org. Chem.*, **25**, 670 (1960).
13. D. N. Jones, M. A. Saeed, *J. Chem. Soc.*, **10**, 4657 (1963).
14. В. А. Мамедов, А. А. Калинин, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов, Я. А. Левин, *ХГС*, 1704 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 1504 (2002)].
15. В. А. Мамедов, А. А. Калинин, И. Х. Ризванов, Н. М. Азанчеев, Ю. Я. Ефремов, Я. А. Левин, *ХГС*, 1279 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 1121 (2002)].

Институт органической и физической химии
им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН,
Казань 420088
e-mail: tamedov@iorg.knc.ru

Поступило 19.04.2006

^aКазанский государственный университет,
Казань 420008, Россия