

Е. В. Громачевская, Е. А. Кайгородова, С. И. Фирганг,
Г. Д. Крапивин

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ХИНАЗОЛИНОВ

3*. СИНТЕЗ 2-(ПИРИДОН-2-ИЛ-3)- И 2-[ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИН-2(3)-ИЛ]- 3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИНОВ

Изучено взаимодействие *o*-аминофенилдифенилкарбинола с замещенными цианотиено-пиридином, цианопиридинами, -пиридоном и -пиридинтионом. Показано, что в случае производных пиридина реакция протекает с образованием 3,4-дигидрохиназолинов, существующих в растворе в двух таутомерных формах. Выявлены общие закономерности начальной фрагментации указанных продуктов под действием электронного удара.

Ключевые слова: 3,4-дигидрохиназолины, цианопиридины, -пиридинтионы, -пиридоны, таутомерные формы, фрагментация.

В продолжение наших работ по синтезу 3,4-дигидрохиназолинов [2], в настоящем сообщении описано взаимодействие *o*-аминофенилдифенилкарбинола (**1**) с 3-амино-6-метил-4-метоксиметилен-2-цианотиено[2,3-*b*]-пиридином (**2a**), замещенными 3-цианопиридинами **2b–c**, -2(1H)-пиридоном **2d–f**, и -2(1H)-пиридинтионом **2g–h**.

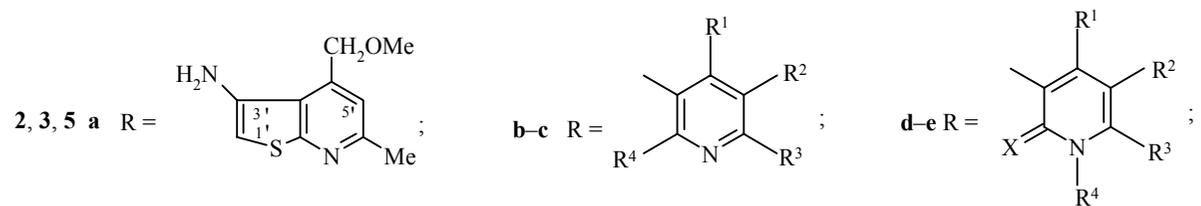
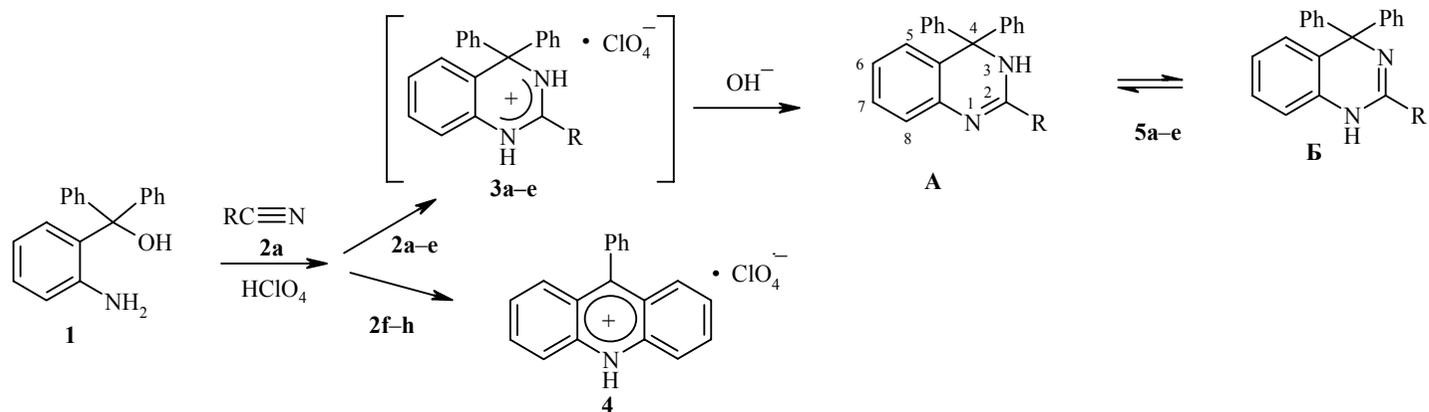
Взаимодействие нитрилов **1a–h** с карбинолом **1** проводили по ранее разработанной методике [2], в присутствии эквимольных количеств HClO_4 . Установлено, что направление реакции и выход продуктов во многом определяются строением нитрила (см. схему 1).

Так, в случае цианотиенопиридина **2a**, цианопиридинов **2b,c** и N-замещенных циано-2-пиридонов **2d–e** образуются соответствующие перхлораты дигидрохиназолиния **3a–e**, а из N-этил-6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2-пиридола (**2f**) и 3-циано-2-пиридинтионов **2g–h** вместо продуктов типа **3** по конкурирующей реакции [3] образуется перхлорат 9-фенилакридиния (**4**).

Установлено, что в рассматриваемых превращениях существенную роль играет растворитель. В нитрометане с хорошими выходами получаются соли **3** (табл. 1). В хлороформе выходы последних снижаются за счет протекания побочной реакции образования соли акридиния **4**. В ДМСО продукты типа **3** и **4** не образуются. Таким образом, были выявлены наиболее оптимальные условия синтеза солей **3**: растворитель – кипящий нитрометан, эквимольные соотношения карбинола **1**, нитрила **2** и HClO_4 . В этих условиях перхлораты **3a–e** были получены с выходами 50–85% (см. табл. 1). При обработке водным раствором щелочи соли **3** превращаются в соответствующие свободные основания **5a–e**.

* Сообщение 2 см. [1].

Схема 1



b $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Cl}$; **c** $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{OEt}$; **d** $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$;

e $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$;

2, 5 f $\text{X} = \text{O}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{Et}$; **g** $\text{X} = \text{S}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$;

h $\text{X} = \text{S}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; **i** $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$

В спектрах ЯМР ^1H соединений **5a–d** присутствуют сигналы протона группы NH гетероцикла в виде двух уширенных синглетов, суммарная интенсивность которых соответствует интенсивности сигнала одного протона. Сигналы протонов групп 4'-CH₂O (соединения **5a,c,e**) и 6'-CH₃ (соединения **5b,c**) имеют в каждом случае форму двух синглетов, интенсивность которых равна интенсивности 2H и 3H соответственно. Эти данные свидетельствуют о существовании указанных соединений в растворе в двух таутомерных формах – 3,4-дигидрохиназолина (форма А) и 1,4-дигидрохиназолина (форма Б).

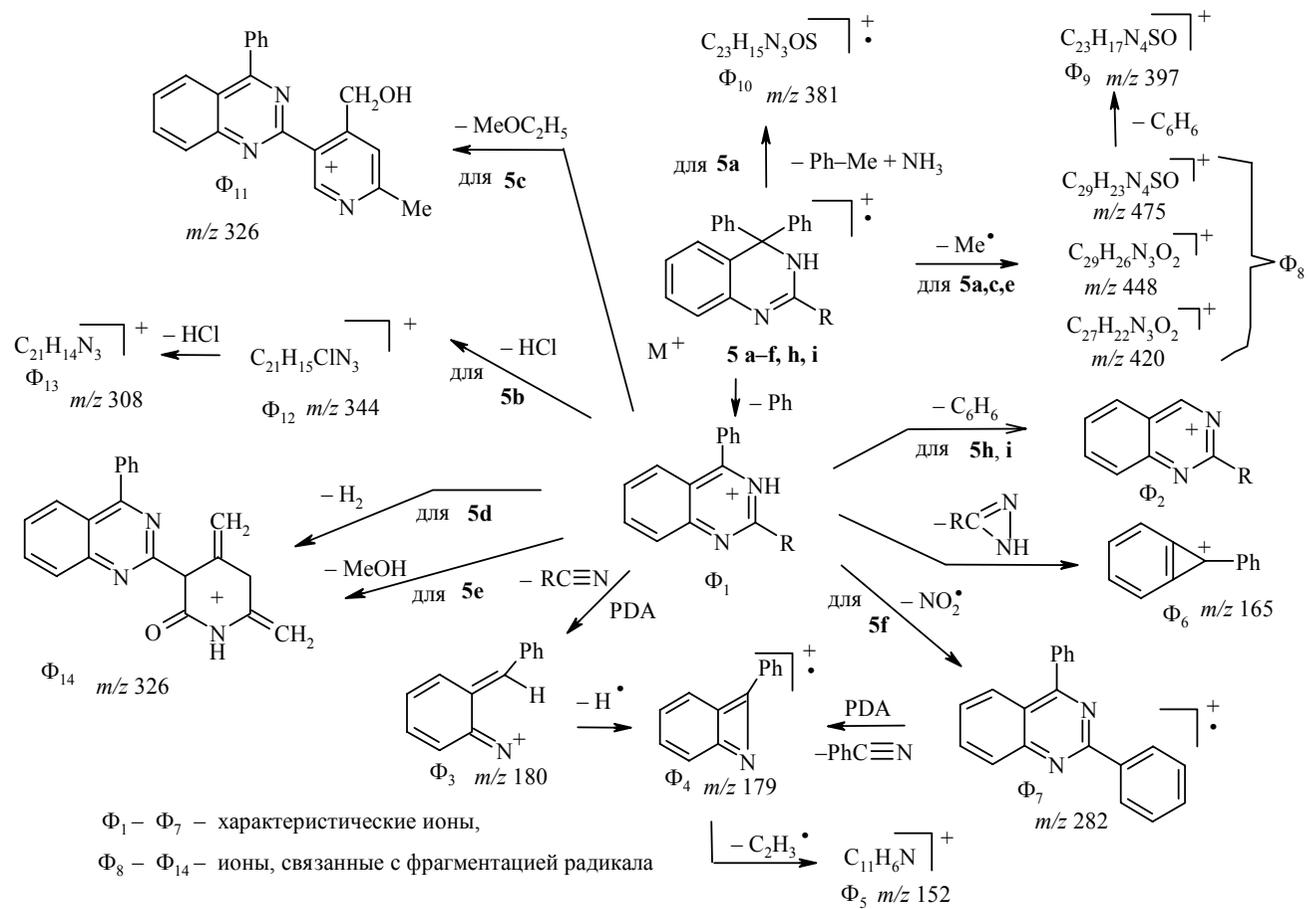
В ИК спектрах перхлоратов дигидрохиназолина **3a–e** и дигидрохиназолинов **5a–e** присутствуют полосы колебаний всех характеристических групп (см. табл. 1, 3), что также подтверждает структуру этих продуктов.

Анализ масс-спектров (табл. 4, 5) соединений **5a–e** и полученных ранее 2-(R-нитрофенил)-, 2-бензил-, 2-метил- и 2-винил-4,4-дифенил-3,4-дигидрохиназолинов (**5f–i** соответственно) [2] показывает присутствие во всех спектрах пиков однозарядных молекулярных ионов (M^+), относительные интенсивности которых изменяются от 92% для дигидрохиназолина **5a** до 0.5% для 2-бензил-4,4-дифенил-3,4-дигидрохиназолина **5g** (табл. 4). Для фрагментации молекулярных ионов 3,4-дигидрохиназолинов **5a–i** характерен отрыв фенильного радикала от атома C₍₄₎ с образованием катиона Φ_1 , имеющего в спектрах соединений **5a,b,e,h,i** максимальную интенсивность. Для катионов Φ_1 , образованных из молекулярных ионов **5g–i**, имеющих у C₍₂₎ алифатические заместители, типичным является экструзия молекулы бензола, приводящая к катиону Φ_2 (схема 2). Ни в одном случае не наблюдается фрагментация молекулярного иона с разрушением дигидрохиназолинового кольца, что существенно отличает первичный масс-распад дигидрохиназолинов от их гетероаналогов – производных 4H-3,1-бензоксазинов [4, 5].

Фрагментация катионов Φ_1 с разрушением гетероцикла для всех исследуемых соединений происходит по двум направлениям: а) с потерей молекулы нитрила $\text{RC}\equiv\text{N}$ (ретродиеновый распад [6, 7]); б) с отрывом молекулы RCN_2H [8] с образованием, соответственно, катионов Φ_3 и Φ_6 . Такая фрагментация отличается от описанного ранее распада молекулярного иона хиазолина и его гомологов, обусловленного последовательным выбросом двух молекул нитрила из молекулярного иона [7, с. 79–80].

Далее катион Φ_3 элиминирует атом водорода, а затем радикал $\text{C}_2\text{H}_3\cdot$ с разрушением ароматического цикла [6, с. 140], что приводит к ионам Φ_4 и Φ_5 (см. схему 2).

Фрагментация катиона Φ_1 соединения **5f** имеет несколько отличную схему от представленной выше. Отсутствие в масс-спектре пика иона с m/z 180 (Φ_3) наводит на предположение, что ретродиеновому распаду подвергается не катион Φ_1 , а ион Φ_7 (см. схему 2) с образованием нечетноэлектронной частицы Φ_4 . Последняя, элиминируя радикал $\text{C}_2\text{H}_3\cdot$ [6, с. 140], превращается в катион Φ_5 . Появление пика иона Φ_7 вполне логично представить как результат распада катиона Φ_1 путем отщепления радикала $\text{NO}_2\cdot$ с одновременной миграцией водорода [6, с. 134, 145].



Структура полученных дигидрохиназолинов **5a–e** и их солей **3a–e** подтверждена спектральными данными и результатами элементного анализа (табл. 1–5).

Т а б л и ц а 1

Характеристики перхлоратов замещенного 3,4-дигидрохинолиния **3a–e**

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C	ИК спектр, ν , cm^{-1}		Вы- ход, %
		C	H	Cl	N			ClO_4^-	
3a	$\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$	<u>61.12</u> 60.96	<u>4.25</u> 4.57	<u>6.22</u> 6.01	<u>9.75</u> 9.48	225–227	3220, 1630, 3320 (NH_2)	1130, 1090, 1050	75
3b	$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4$	<u>58.52</u> 58.01	<u>4.05</u> 3.94	<u>18.85</u> 19.07	<u>7.31</u> 7.52	>160 (разл.)	3200, 1655	1170, 1120, 1040	50
3c	$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_6$	<u>63.55</u> 63.89	<u>5.54</u> 5.32	<u>6.15</u> 6.30	<u>7.32</u> 7.45	230–232	3190, 1635	1150, 1110, 1050	65
3d	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_5$	<u>64.31</u> 64.09	<u>4.53</u> 4.75	<u>7.30</u> 7.02	<u>8.15</u> 8.31	>210 (разл.)	3180, 3290, 1620, 1635 (C=O)	1160, 1100, 1050	70
3e	$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_6$	<u>62.52</u> 62.74	<u>4.70</u> 4.85	<u>6.51</u> 6.63	<u>7.45</u> 7.84	170–172 (разл.)	3200, 1640, 1615 (C=O)	1130, 1100, 1065	85

Т а б л и ц а 2

2-Замещенные-4,4-дифенил-3,4-дигидрохинолины **5a–e**

Соеди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	R_f^*	Выход, %
		C	H	N			
5a	$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{OS}$	<u>73.95</u> 73.44	<u>5.02</u> 5.34	<u>11.12</u> 11.42	171–173 (гептан)	0.25	70
5b	$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3^{**}$	<u>71.17</u> 70.75	<u>4.33</u> 4.62	<u>9.46</u> 9.13	>250 (гептан)	0.20	75
5c	$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>77.32</u> 77.73	<u>6.64</u> 6.31	<u>8.85</u> 9.06	159–160 (спирт)	0.33	65
5d	$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$	<u>80.14</u> 79.98	<u>5.38</u> 5.72	<u>10.55</u> 10.36	>260 (ацетон)	0.05	73
5e	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>77.59</u> 77.22	<u>5.08</u> 5.79	<u>9.31</u> 9.75	240–242 (спирт)	0.08	80

* Система растворителей: эфир–бензол (соединения **5a–c**) и бензол–ацетон, 1:1 (соединения **5d,e**).

** Найдено, %: Cl 15.82. Вычислено, %: Cl 15.47.

Спектральные характеристики соединений 5а–е

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО), δ , м. д. (J , Гц)
5а	3300–3450 (NH, NH ₂); 1590 (C=N)	2.60 (3H, с, CH ₃); 3.41 (3H, с, OCH ₃); 4.80 и 4.85 (2H, два с, OCH ₂); 6.55 (1H, д. д., $^3J_{8,7} = 7.7$, $^4J_{8,6} = 1.6$, H-8); 6.96 (1H, с, H-5'); 7.50 (15H, м, H _{аром} + NH ₂); 8.20 и 9.33 (1H, два с, NH)
5b	3340 (NH); 1640 (C=N)	1.92 и 1.96 (3H, два с, CH ₃); 2.51 и 2.57 (3H, два с, CH ₃); 6.60 (1H, д. д., $^3J_{8,7} = 7.7$, $^4J_{8,6} = 1.5$, H-8); 7.15 (13H, м, H _{аром}); 9.00 и 10.05 (1H, два с, NH) [1.87 и 2.00 (3H, два с, CH ₃); 2.55 (3H, с, CH ₃); 6.80 (4H, м, H _{аром}); 7.18 и 7.22 (10H, два с, 2C ₆ H ₅); 5.35 и 7.92 (1H, два с, NH)]*
5с	3340 (NH); 1585 (C=N)	1.25 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₃); 2.41 и 2.44 (3H, два с, CH ₃); 3.05 и 3.08 (3H, два с, OCH ₃); 4.00 и 4.09 (2H, два с, OCH ₂); 4.32 (2H, к, $^3J = 7.1$, OCH ₂); 6.62 (1H, д. д., $^3J_{8,7} = 7.8$, $^4J_{8,6} = 1.7$, H-8); 7.10 (14H, м, H _{аром}); 8.60 и 9.55 (1H, два с, NH)
5d	3230–3280 (NH); 1600 (C=O); 1580 (C=N)	1.85 (3H, с, CH ₃); 2.20 (3H, с, CH ₃); 5.90 (1H, с, H-5'); 6.95 (14H, м, H _{аром}); 9.40 и 9.65 (1H, два с, NH); 11.66 (1H, уш. с, N'H)
5е	3150, 3200 (NH); 1635 (C=O); 1620 (C=N)	2.22 (3H, с, CH ₃); 3.01 (3H, с, OCH ₃); 3.95 и 4.45 (2H, два с, OCH ₂); 6.15 (1H, с, H-5'); 7.00 (14H, м, H _{аром}); 9.85 (1H, уш. с, NH); 11.82 (1H, уш. с, N'H)

* Спектр ЯМР ^1H снят в CDCl₃.

Масс-спектры замещенных 3,4-дигидрохинолиназолинов 5а–i

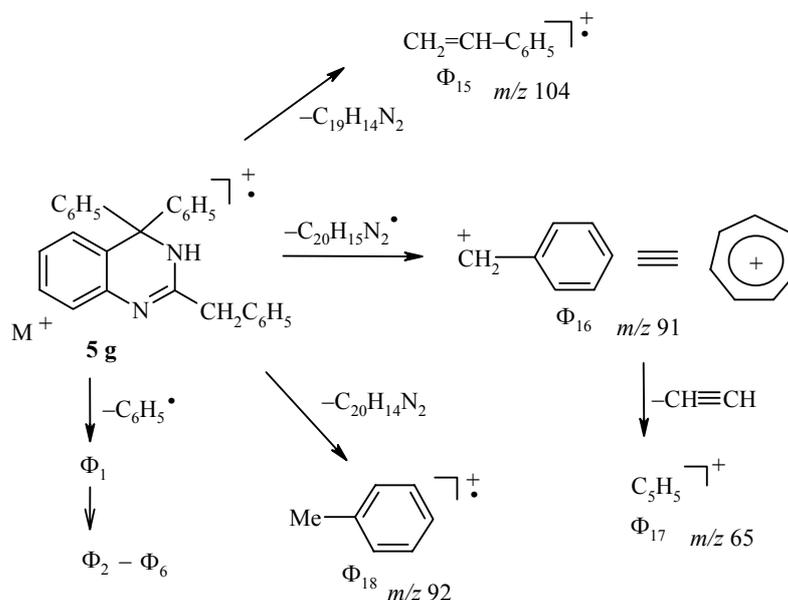
Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
5а	490 (92); 475 (72); 413 (100); 397 (5); 381 (92); 258 (30); 229 (20); 199 (23); 190 (29); 180 (32); 179 (6); 165 (19); 152 (13); 77 (44)
5b*	457 (19); 380 (100); 344 (25); 308 (14); 254 (13); 210 (8); 180 (8); 179 (4); 165 (12); 152 (9); 77 (28)
5с	463 (39); 448 (100); 386 (8); 326 (11); 258 (9); 202 (9); 180 (18); 179 (5); 172 (20); 165 (10); 152 (4); 77 (12)
5d	405 (8); 328 (100); 326 (6); 310 (3); 254 (3); 203 (5); 180 (3); 179 (2); 165 (3); 164 (5); 152 (4); 104 (4); 77 (19)
5е	435 (52); 420 (100); 358 (25); 326 (36); 258 (45); 256 (15); 255 (13); 254 (13); 180 (44); 179 (2); 171 (25); 165 (22); 152 (8); 77 (34)
5f	405 (8); 328 (100); 282 (30); 281 (3); 203 (3); 179 (6); 178 (4); 165 (3); 152 (5); 117 (10); 77 (12)
5g	374 (0.5); 297 (6); 226 (11.5); 225 (65); 219 (4); 180 (2); 179 (1); 167 (4); 165 (1); 152 (0.5); 104 (5); 92 (52); 91 (100); 77 (6); 65 (25)
5h	298 (19); 254 (6); 222 (14); 221 (100); 180 (6); 179 (3); 165 (4); 152 (9); 143 (25); 102 (6); 77 (30)
5i	310 (17); 254 (4); 234 (7); 233 (100); 205 (3); 180 (3); 179 (2); 165 (3); 155 (19); 152 (5); 77 (16)

* Значения m/z ионов рассчитаны на легкий изотоп галогена (^{35}Cl).

На схеме 2 представлены также ионы Φ_8 – Φ_{14} , связанные с фрагментацией заместителя R у $C_{(2)}$ молекулярного иона (M^+) и катионов Φ_1 соединений **5a–e**.

Анализ масс-спектрального распада 2-бензил-4,4-дифенил-3,4-дигидрохиназолина (**5g**, схема 3) показывает, что наряду с описанной выше фрагментацией M^+ с отщеплением фенильного радикала и образованием катиона Φ_1 , а затем Φ_2 – Φ_6 (см. схему 2), наблюдаются конкурирующие распады по нескольким направлениям. По-видимому, это связано с аномально низкой для рассматриваемого ряда устойчивостью молекулярного иона соединения **5a** (его интенсивность составляет всего 0.1%, табл. 4). Возможно, при наличии бензильного заместителя главным направлением фрагментации M^+ становится образование устойчивого

Схема 3



Т а б л и ц а 5

Интенсивность пиков характеристических ионов
в масс-спектрах соединений **5a–i** (Σ_{50} , %)

Соединение	W_m	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_{16}	Φ_{18}
5a	6.2	6.7	–	2.2	0.4	0.9	1.3	–	–	–
5b	5.7	30.2	–	2.4	1.2	2.7	3.6	–	–	–
5c	15.2	3.1	–	7.0	2.0	1.6	3.9	–	–	–
5d	2.5	31.9	–	1.0	0.7	1.3	1.0	–	–	–
5e	7.9	3.8	–	6.6	0.2	1.3	1.0	–	–	–
5f	3.5	44.2	–	–	2.7	2.2	1.3	13.3	–	–
5g	0.1	1.6	1.1	0.5	0.3	0.1	0.3	–	26.3	13.7
5h	4.9	25.5	6.4	1.4	0.6	2.3	1.0	–	–	–
5i	5.7	33.4	6.4	0.6	0.4	1.8	0.7	–	–	–

бензильного (тропилиевого) катиона Φ_{16} [6, с. 104; 8, с. 30], с m/z 91, име-

ющего максимальную интенсивность в спектре. Из этого следует, что соединение **5g**, по крайней мере, в газовой фазе имеет структуру 3,4-дигидрохиназолина с эндоциклической связью C=N [2]. Особенностью масс-распада соединения **5g** является наличие в его масс-спектре интенсивного пика с m/z 92 (Φ_{18}), соответствующего катион-радикалу толуола. Ион Φ_{15} может быть также фрагментом распада M^+ .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord IR-75 при комнатной температуре в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H сняты на приборах Tesla BS (68 МГц) и Bruker DRX 500 (500 МГц). Масс-спектры получены на приборе Varian CH-6 с прямым вводом вещества в ионизационную камеру при температуре 50–180 °С и энергии ионизации электронов 70 эВ.

Перхлорат 2-(6-метил-4-метоксиметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-4,4-дифенил-3,4-дигидрохиназолин (3e). К кипящей смеси 0.22 г (1.25 ммоль) нитрила **2g**, 0.13 мл (1.25 ммоль) 70% $HClO_4$ в 3 мл нитрометана в течение 30–40 мин добавляют по каплям раствор (суспензию) 0.34 г (1.25 ммоль) карбинола **1** в 3 мл нитрометана. После охлаждения реакционной массы (баня со льдом) эфиром выделяют и отфильтровывают 0.57 г перхлората **3e**.

Соли 3a–d получают аналогично.

2-(6-Метил-4-метоксиметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-4,4-дифенил-3,4-дигидрохиназолин (5e). Смешивают 1 г (1.8 ммоль) соли **3e** с избытком (10 мл) 25% водного аммиака и кипятят 10 мин. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из спирта. Выход 0.62 г (80%).

Основания 5a–d получают аналогично.

Синтез соединений **5f–i** описан в работе [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Д. Крапивин, Е. В. Громачевская, Ф. В. Квитковский, в кн. *Тр. Куб. гос. технол. ун-та, Сер. Химия, химическая технология и нефтегазпереработка*, Краснодар, 2002, **13**, вып. 1, с. 84.
2. Е. В. Громачевская, Г. Д. Крапивин, Ф. В. Квитковский, А. О. Шейн, В. Г. Кульневич, *ХГС*, 640 (2001).
3. В. Г. Кульневич, Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, *ХГС*, 953 (1984).
4. Е. В. Громачевская, Т. П. Косулина, В. Г. Кульневич, Ю. Ю. Самитов, А. И. Хаяров, В. Т. Дубонос, *ХГС*, 101 (1990).
5. А. А. Полякова, Р. А. Хмельницкий, *Масс-спектрометрия в органической химии*, Химия, Москва, 1972, 327 с.
6. Р. Джонстон, *Руководство по масс-спектрометрии для химиков-органиков*, Мир, Москва, 1975, 236 с.
7. Н. С. Вульфсон, В. Г. Заикин, А. И. Микая, *Масс-спектрометрия органических соединений*, Химия, Москва, 1986, 312 с.
8. В. В. Тахирстов, *Органическая масс-спектрометрия. Закономерности перегруппировочных процессов*, Наука, Ленинград, 1990, с. 108.

Кубанский государственный
технологический университет,
Краснодар 350072, Россия
e-mail: organics@kubstu.ru

Поступило в редакцию 05.06.2003