

УДК 547.865.541.67

ИССЛЕДОВАНИЕ ХИНОКСАЛОН-ХИНОКСАЛИНОВОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ В РЯДУ 3-(*p*-R-ФЕНАЦИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОКСАЛИН-2-ОНОВ

Н.Н.Колос, Л.Ю.Коваленко, Т.В.Берёзкина, В.И.Мусатов*

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,
61077, г. Харьков, пл. Свободы, 4. E-mail: kolos@univer.kharkov.ua

* Научно-технологический концерн “Институт Монокристаллов” НАН Украины

Ключевые слова: 6(7)-замещенные-3-(*p*-R-фенацил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны;
3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалины; внутримолекулярная перегруппировка

Оптимизированы условия проведения внутримолекулярной перегруппировки, которая позволяет получить 3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалины с электроноакцепторными заместителями в *o*-фенилендиаминовом фрагменте из соответствующих 3-(*p*-R-фенацил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онов.

INVESTIGATION OF QUINOXALON-QUINOXALIN RE-GROUPING IN 3-(*p*-R-PHENACYL)-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOXALIN-2-ONES SERIES

N.N.Kolos, L.Yu.Kovalenko, T.V.Beryozkina, V.I.Musatov

Re-grouping conditions of 3-(*p*-R-phenacyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-ones to 3-aryl-2-methylenecarboxyquinoxalines containing electron withdrawing substituents in *o*-phenylenediamine fragment were optimized.

ДОСЛІДЖЕННЯ ХІНОКСАЛОН-ХІНОКСАЛІНОВОГО ПЕРЕГРУПУВАННЯ В РЯДУ 3-(*p*-R-ФЕНАЦИЛ)-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНОКСАЛІН-2-ОНІВ

Н.М.Колос, Л.Ю.Коваленко, Т.В.Берёзкина, В.І.Мусатов

Оптимізовано умови проведення внутрішньомолекулярного перегрупування, що дозволяє одержувати 3-арил-2-метиліденкарбоксихіноксалини з акцепторними замісниками в *o*-фенілендіаміновому фрагменті з відповідних 3-(*p*-R-фенацил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онів.

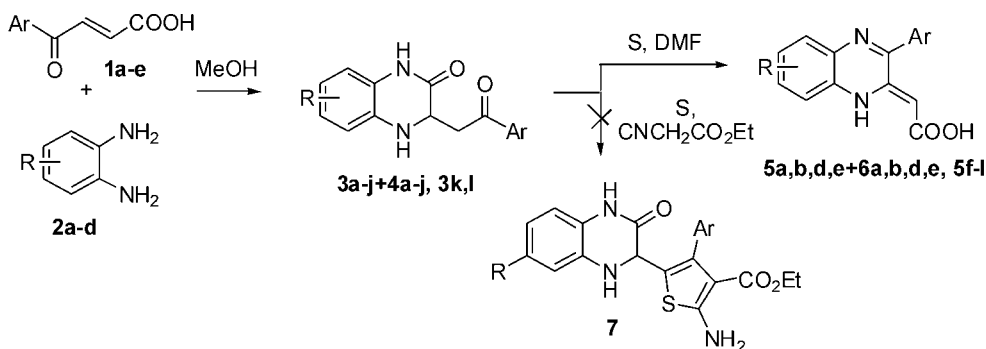
Бензо- и гетероаннелированные производные 3-фенацилпиразин-2-онов являются доступными гетероциклическими соединениями, которые легко получают в реакциях β -ароилакриловых кислот с 1,4-N,N-бинуклеофилами [1, 2]. Наличие в молекулах 3-фенацилпиразин-2-онов нескольких активных реакционных центров позволяет осуществлять химическую модификацию, что делает перспективным изучение новых реакций с их участием. Ранее нами было установлено [3], что нагревание таких продуктов в уксусной кислоте сопровождается внутримолекулярной перегруппировкой в аннелированные 3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалины. На примере 3-фенацил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-она показано, что в незначительной степени перегруппировка наблюдается и при длительном нагревании в спиртах [4]. Однако в этих экспериментальных условиях продукты перегруппировки не были зафиксированы для пиразин-2-онов с электроноакцепторными заместителями в бензольном ядре либо аннелированных ?-дефицитным гетероциклом.

Исходя из вышесказанного, объектами для последующей функционализации были выбраны 3-(*p*-R-фенацил)-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны, содержащие акцепторные заместители (нит-

рогруппу либо атом брома) в *o*-фенилендиаминовом фрагменте.

Исходные 3-фенацилхиноксалин-2-оны 3+4 в виде смесей 6-(7)-бром- либо нитроизомеров получены при кипячении β -ароилакриловых кислот 1a-e с диаминами 2a,b в спирте с хорошими выходами (схема 1, табл. 1). Разделить смеси изомеров на индивидуальные продукты с помощью ТСХ, к сожалению, не удалось.

Строение соединений 3 и 4, входящих в состав смесей, согласуется с их спектральными характеристиками. Так, в спектрах ПМР синтезированных продуктов наблюдаются удвоенные сигналы метинового протона и протона вторичной аминогруппы (а также амидного протона для нитропроизводных), что свидетельствует об образовании смесей 6-(7)-бром- (3a-e+4a-e) и 6-(7)-нитрозамещенных (3f-j+4f-j) 3-(2-арил-2-оксоэтил)хиноксалин-2-онов. Оценка интегральной интенсивности сигналов указанных групп позволила определить соотношение изомеров. При идентификации изомеров учитывалось электронное влияние заместителя на протоны NH групп, а также тот факт, что сигнал протона амидной группы проявляется в более слабых полях по сравнению с протоном иминогруппы. Так, для 6-нитроизомера 3f заме-



1a-e: Ar = C₆H₅ (**a**), Ar = 4-CH₃-C₆H₄ (**b**), 2,4-(CH₃)₂-C₆H₃ (**c**), 4-Br-C₆H₄ (**d**), 4-Cl-C₆H₄ (**e**);
2a-d: R = 4-Br (**a**), R = 4-NO₂ (**b**), R = H (**c**), R = 4,5-CH₃ (**d**);
3a-e+4a-e: R = 6-(7)-Br, Ar = C₆H₅ (**a**), 4-CH₃-C₆H₄ (**b**), 2,4-(CH₃)₂-C₆H₃ (**c**), 4-Br-C₆H₄ (**d**), 4-Cl-C₆H₄ (**e**);
3f-j+4f-j: R = 6-(7)-NO₂, Ar = C₆H₅ (**f**), 4-CH₃-C₆H₄ (**g**), 2,4-(CH₃)₂-C₆H₃ (**h**), 4-Br-C₆H₄ (**i**), 4-Cl-C₆H₄ (**j**);
3k: R = H, Ar = C₆H₅, **3l** R = 6,7-(CH₃)₂, Ar = C₆H₅;
5a,b,d,e+6a,b,d,e: R = 6-(7)-Br, Ar = C₆H₅ (**a**), 4-CH₃-C₆H₄ (**b**), 4-Br-C₆H₄ (**d**), 4-Cl-C₆H₄ (**e**); **5f,g,i,j:** R = 6-NO₂, Ar = C₆H₅ (**f**), 4-CH₃-C₆H₄ (**g**), 4-Br-C₆H₄ (**i**), 4-Cl-C₆H₄ (**j**); **5k:** R = H, Ar = C₆H₅;
5l: R = 6,7-(CH₃)₂, Ar = C₆H₅

Схема 1

стител ь находится в прямом полярном сопряжении с NH протоном амидного типа и смещает его в слабое поле ($\delta=10,94$ м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом для 7-нитроизомера 4f ($\delta=10,70$ м.д.) (табл. 2). По тем же причинам сигнал NH протона иминного типа смещен в более сильные поля для 6-нитроизомера ($\delta=6,63$ м.д.) по сравнению с таковым для 7-нитроизомера ($\delta=6,75$ м.д.). Соотнесение положения сигналов NH протонов для остальных смесей изомеров сделано аналогично.

Соотношение изомеров (по данным ПМР спектров) для 6-(7)-бромзамещенных хиноксалин-2-онов составило 1:1, для 6-(7)-нитропроизводных — 4:1, что обусловлено значительной дифференциацией аминогрупп в диамине 2b и свидетельствует об участии более нуклеофильной из них в стадии нуклеофильного присоединения по активированной виниленовой связи [5].

С целью модификации замещенных 3-фенацилхиноксалин-2-онов нами исследовано их поведение в условиях синтеза Гевальда. Предпола-

Таблица 1

Данные спектров ПМР (DMSO-d₆) смесей 3a-j+4a-j

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.						Содержание изомера, %		Выход, %
	CH ₂		CH N _x (J _{BX})	NH уш. с	NHCO с.	Наром., м.	6-	7-	
	HA (J _{AB})	H _B (J _{AX})							
3a+4a	3,40 (17,4)	3,59 (6,6)	4,36 (4,4)	6,18 6,24	10,44	6,65-7,96 (8H)	50	50	75
3b+4b ¹	3,33 (17,4)	3,43 (6,8)	4,35 (4,6)	6,15 6,22	10,42	6,60-7,90 (7H)	50	50	79
3c+4c ¹	3,24 (17,6)	3,48 (6,8)	4,30 (4,8)	6,17 6,23	10,41	6,60-7,75 (6H)	50	50	71
3d+4d	3,27 (17,2)	3,50 (6,4)	4,34 (4,6)	6,18 6,25	10,44	6,66-8,00 (7H)	55	45	40
3e+4e	3,26 (17,2)	3,49 (6,6)	4,35 (4,8)	6,18 6,24	10,44	6,60-8,00 (6H)	50	50	83
3f+4f	3,40 (17,8)	3,60 (6,9)	4,49, 4,63 (4,8)	6,63 6,75	10,70 10,94	7,15-8,00 (8H)	80	20	80
3g+4g ¹	3,36 (17,7)	3,52 (6,6)	4,53, 4,63 (4,6)	6,60 6,65	10,69 10,93	7,20-7,80 (7H)	80	20	75
3h+4h ¹	3,23 (17,0)	3,50 (6,8)	4,44, 4,56 (4,6)	6,62	10,68 10,92	6,90-7,78 (6H)	80	20	73
3i+4i	3,45 (17,7)	3,60 (6,2)	4,50, 4,62 (4,2)	6,65	10,72 10,95	6,96-8,06 (7H)	75	25	76
3j+4j	3,42 (17,2)	3,58 (6,4)	4,49, 4,54 (4,0)	6,65	10,71 10,95	6,94-7,89 (7H)	80	20	79

¹Сигналы протонов метильной группы, 3H, с.: 2,36 (3b+4b); 2,28, 2,27 (3c+4c); 2,35 (3g+4g); 2,29, 2,35 (3h+4h)

Таблица 2

Данные спектров ПМР (DMSO-d₆) смесей 5a-e+6a-e, 5f,g,i,j

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.				Содержание изомера, %		Выход, %
	=CH с.	NH с.	COOH с.	N _{аром.} , м.	6-	7-	
5a+6a	6,80, 6,82	12,04	13,34, 13,47	7,04-7,97 (8H)	30	70	73
5b+6b ¹	6,77, 6,79	12,02	13,30, 13,44	6,98-7,87 (7H)	40	60	70
5d+6d	6,76, 6,78	12,06	13,30, 13,44	6,98-7,96 (7H)	40	60	75
5e+6e	6,76, 6,78	12,06	13,31, 13,44	7,00-7,98 (7H)	50	50	80
5f	6,86	12,29	13,25	7,22 (1H), 7,55 (3H), 7,97 (3H), 8,60 (1H)	100	-	50 ²
5g ¹	6,87	12,14	13,22	7,32 (2H), 7,65 (1H), 7,85 (3H), 7,92 (1H)	100	-	66 ²
5i	6,78	12,16	13,20	7,16 (1H), 7,67 (2H), 7,85 (3H), 8,57 (1H)	100	-	69 ²
5j	6,81, 6,87	12,17	13,22	7,20 (1H), 7,57 (2H), 7,91 (3H), 8,60 (1H)	90	10	55 ²

¹Сигналы протонов метильной группы, 3H, с.: 2,34 (5b+6b); 2,25 (5g);²Выходы приведены в перерасчете на региоизомеры 4f-j, которые испытывают перегруппировку.

галось, что реакционная способность региоизомеров 3 и 4 должна различаться, что позволит получить и выделить изомерные аминотиофены 7, которые являются перспективными полупродуктами для синтеза новых гетероциклов и интересными в плане фармакологических исследований.

При нагревании смесей хиноксалин-2-онов 3a-j+4a-j с циануксусным эфиром и молекулярной серой (реакция Гевальда [6]) в спирте не удалось зафиксировать образование каких либо продуктов взаимодействия. Замена метанола на DMF привела вместо ожидаемых 2-аминотиофенов 7 к выделению 3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалинов 5+6 с хорошими выходами. Аналитическим признаком образования хиноксалинов 5+6 можно считать появление на УФ-спектрограммах двух полос поглощения средней интенсивности при 415-420 нм и 430 нм, положение которых не зависит от наличия и природы заместителей в ароматических ядрах молекулы (для хиноксалонов 3+4 характерна уширенная полоса поглощения, λ_{max} которой зависит от электронного характера заместителя в о-фенилендиаминовом фрагменте и составляет 316 нм для бром- и 410 нм для нитрозамещенных). Строение соединений ряда 5+6 подтверждено данными спектров ПМР. На спектрограммах проявляются синглеты виниленовых протонов в области 6,8-6,9 м.д., синглеты при 12,0 и 13,2-13,5 м.д. (исчезают при проведении дейтеробмена), а также мультиплеты ароматических протонов, свидетельствующие о сохранении арильного и замещенного о-фенилендиаминового фрагментов (табл. 2). Для смесей бромпроизводных 5a,b,d,e+6a,b,d,e на спектрограммах наблюдалось удвоение сигналов виниленовой и карбоксильной групп, что позволило оценить соотношение изомеров (табл. 2). Как видно из представленных данных, для смесей 6-(7)-бромхиноксалинов на-

блюдается незначительное преобладание 7-изомера, тогда как нитропроизводные 6f,g,i по данным спектров ПМР оказались индивидуальными 6-изомерами. Так, в спектрах указанных соединений наблюдается слабый сигнал протона Н-5 (J=2,4 Гц), а также дублет протона Н-8, смещенный в область сильного поля (J=9,4 Гц), что позволяет отнести их к 6-нитроизомерному ряду. В то же время в спектре ПМР соединения 6j наблюдалась примесь 7-нитроизомера 5j, не превышающая 10%.

Установлено, что реакция проходит и в отсутствие циануксусного эфира, но не наблюдается при нагревании в DMF без серы. Это свидетельствует о том, что в условиях взаимодействия не образуются α-алкилиденнитрилы, являющиеся интермедиатами в синтезе Гевальда [7, 8].

Так как выходы продуктов перегруппировки в DMF в присутствии серы оказались неожиданно высокими, была проведена перегруппировка и для хиноксалин-2-онов 3k,l. Выход продукта 5k в этих условиях составил 87%, хиноксалонона 5l — 86%, тогда как при нагревании в уксусной кислоте выходы не превышали 40% и 32% соответственно [3]. Таким образом, использование данного метода позволило оптимизировать выходы 3-арил-2-метиленкарбоксихиноксалинов.

Следует отметить перспективность многих производных хиноксалина для создания лекарственных препаратов. Например, кислота 8 выступает антагонистом NMDA рецепторов [9], N-оксиды 9 способны связываться с рецепторами ангиотензина II и могут иметь перспективы при лечении гипертензии [10] (схема 2). Хиноксалины 10 являются антагонистами 5-HT₃ рецепторов и имеют высокий терапевтический потенциал для предупреждения тошноты и рвоты, возникающих при химиотерапии опухолей [11].

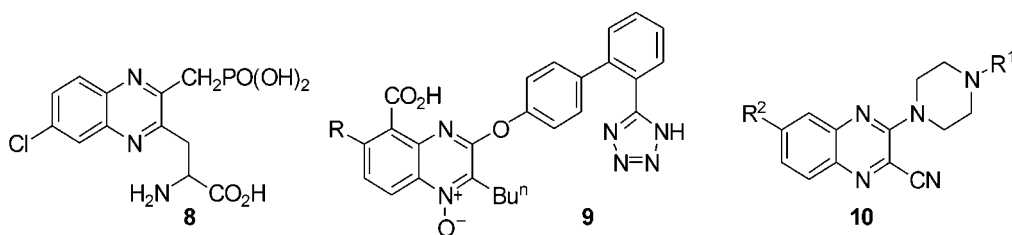


Схема 2

Механизм указанной перегруппировки был предложен нами ранее [3]. Внутримолекулярный характер перегруппировки подтвержден образованием исключительно хиноксалина 5f при нагревании смеси хиноксалонов 3f+4f в указанных экспериментальных условиях в присутствии о-фенилендиамин. На хроматограмме не фиксировались даже следовые количества продукта 5k, образование которого можно ожидать при межмолекулярной перегруппировке. Можно предположить, что при нагревании с серой первой стадией процесса является тиолирование метиленовой группы феноцильного радикала, проходящее, как известно, через енольную форму [12]. Раскрытие амидной связи под воздействием следов влаги приводит к образованию неустойчивой открытоцепной формы А (схема 3). Такие рециклизационные процессы описаны в литературе для 3-бензоилхиноксалин-2-онов, которые в присутствии о-фенилендиамин перегруппировываются в 2-фенил-3-(2-бензимидазол)хиноксалины [13]. Внутримолекулярная циклизация с участием карбонильной и аминогрупп приводит к производному 1,5-бензодиазепина. Трансформация семичленного цикла может включать, по меньшей мере, два пути превращения. Это раскрытие диазепинового цикла с образованием интермедиата В либо внутримолекулярное нуклеофильное замещение, приводящее к напряженному азиридиновому интермедиату С. Дальнейшая циклизация интермедиата В может проходить как внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по активированной ви-

ниленовой связи либо через тионную форму (схема 3, путь 1). Оба процесса сопровождаются элиминированием сероводорода, что приводит к хиноксалинкарбонным кислотам 5+6. С другой стороны, интермедиат С легко раскрывается с образованием хиноксалина D, существующего в термодинамически стабильной енаминной форме (путь 2).

Мы считаем, что перегруппировка проходит по пути 1, так как этот механизм хорошо согласуется с результатами, полученными нами ранее [3]. Значительное повышение выхода продуктов перегруппировки объясняется ускорением рециклизационных процессов (образование интермедиата В и его трансформация) при введении в молекулы хиноксалин-2-онов легко уходящей меркаптогруппы.

Приведенный механизм свидетельствует о том, что из 6-нитро(бром)изомера должен образовываться 3-арил-7-нитро(бром)метиленкарбоксихиноксалин. Образование 6-нитроизомеров связано с тем, что в перегруппировку вступает преимущественно минорный 7-изомер, в котором нуклеофильность аминогруппы в интермедиате А достаточна для последующей циклизации в диазепиновый цикл. Этим, а также большей термодинамической стабильностью хиноксалонов 3f-j+4f-j и объясняются существенно меньшие выходы 6-нитрохиноксалинкарбонных кислот.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H измерены на приборе “Varian Mercury VX-200” (200 МГц) в растворах DMSO-d₆ и CDCl₃, внутренний стандарт — ТМС.

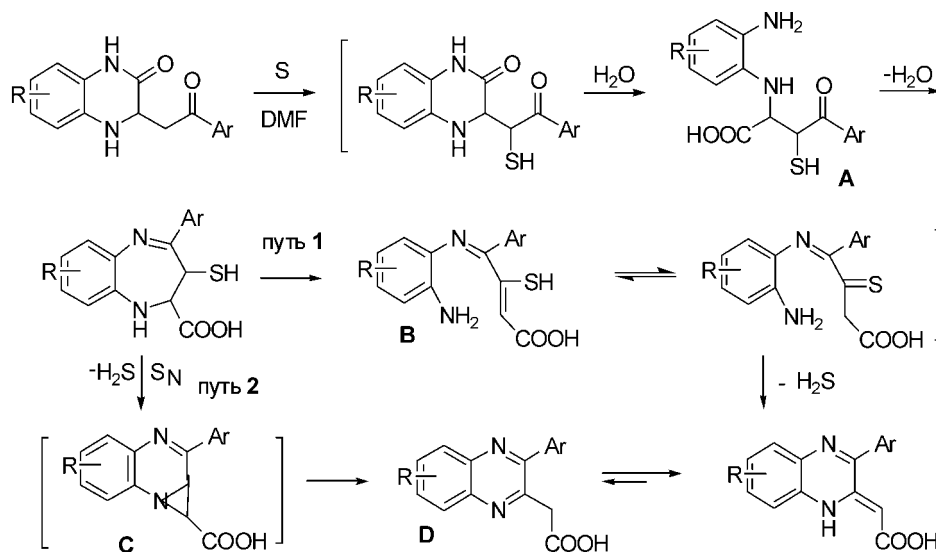


Схема 3

Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали при помощи ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе толуол-этилацетат (1:1), проявитель — пары йода.

6(7)-Бром-3-фенацил-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-оны (3a+4a). К раствору 0,53 г (3 ммоль) кислоты 1a в 10 мл этанола прибавляют 0,56 г (3 ммоль) диамина 2a и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, кристаллизуют из этанола и получают 0,76 г (75%) смеси региоизомеров 3a+4a.

Смеси региоизомеров 3b-j+4b-j получены аналогично.

6(7)-Бром-2-метиленкарбоксо-3-фенил-1,2-дигидрохиноксалины (5a+6a). К раствору 0,032 г (1 ммоль) серы в 10 мл DMF прибавляют 0,35 г (1 ммоль) 6(7)-бром-3-фенацилхиноксалин-2-онов (3a+4a), 0,1 мл (1 ммоль) этилового эфира циануксусной кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре горячим этанолом и сушат на воздухе. Выход — 0,25 г (73%). Выход не меняется при проведении реакции без этилового эфира циануксусной кислоты.

Смеси региоизомеров 5b-e+6b-e получены аналогично.

Соединения 5f-j получены в отсутствие цианоацетата. После выделения основных продуктов 5f-j маточный раствор разбавляют этанолом, выделяя смеси региоизомерных исходных хиноксалонов 3f-j+4f-j (контроль по ТСХ). На хроматограммах также фиксируются следовые количества минорных 7-нитроизомеров 6f-j.

Соединение 5f. Т.пл. — 341°C (из DMF). Найдено, %: N — 13,63. C₁₆H₁₁N₃O₄. Вычислено, %: N — 13,59.

Соединение 5g. Т.пл. — 330°C (из DMF). Найдено, %: N — 13,05. C₁₇H₁₃N₃O₄. Вычислено, %: N — 13,00.

Соединение 5i. Т.пл. — 328°C (из DMF). Найдено, %: N — 10,85. C₁₆H₁₀BrN₃O₄. Вычислено, %: N — 10,83.

Соединение 5j. Т.пл. — 325°C (из DMF). Найдено, %: N — 12,28. C₁₆H₁₀ClN₃O₄. Вычислено, %: N — 12,23.

2-Метиленкарбоксо-3-фенил-1,2-дигидрохиноксалин (5k). Раствор 0,032 г (1 ммоль) серы, 0,27 г (1 ммоль) хиноксалин-2-она 3k в 10 мл DMF кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячим этанолом и сушат на воздухе. Получают 0,23 г (87%) соединения 5k с Т.пл. — 240-241° (Т.пл. — 240°C [3]).

Соединение 5l получено аналогично с выходом 86%. Т.пл. — 269-270°C (Т.пл. — 270°C (из EtOH) [3]).

Выводы

1. Реакцией β-ароилакриловых кислот с 4-бром- и 4-нитро-о-фенилендиаминами в этаноле получены 3-(п-R-фенацил)-тетрагидрохиноксалин-2-оны в виде смесей 6(7)-изомеров. Установлено, что региоизомерные 6(7)-бромпроизводные образуются примерно в равных соотношениях, тогда как для нитропроизводных преобладает 6-изомер.

2. Показано, что 3-(п-R-фенацил)-тетрагидрохиноксалин-2-оны, в том числе и содержащие электроноакцепторные заместители в о-фенилендиаминовом фрагменте, в присутствии серы в кипящем DMF перегруппировываются с высокими выходами в 3-арил-2-метиленкарбоксохиноксалины.

3. Предложен возможный механизм перегруппировки. Выделение 6-нитрозамещенных хиноксалинкарбоновых кислот свидетельствует о том, что перегруппировку испытывает минорный 7-нитроизомер.

Литература

1. Андрейчиков Ю.С., Питиримова С.Г., Сараева Р.Ф. и др. // ХГС. — 1978. — №3. — С. 407-410.
2. Колос Н.Н., Тищенко А.А., Орлов В.Д. и др. // ХГС. — 2001. — №10. — С. 1407-1414.
3. Колос Н.Н., Березкина Т.В., Орлов В.Д. // ЖОФХ. — 2003. — Т. 1, №1-2. — С. 31-34.
4. Колос Н.Н., Березкина Т.В., Орлов В.Д. // Вісник ХНУ. — 2003. — №573, Вип. 9 (32). — С. 85-87.
5. Desenko S.M., Chebanov V.A., Kolos N.N., Orlov V.D. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles / Ed. V.G.Kartsev. — M.: IBS Press, 2002. — Vol. 1. — P. 48-74.
6. Гевальд К. // ХГС. — 1976. — №10. — С. 1299-1320.
7. Gewald K., Bennet S., Schindler R., Schafer H. // J. Pract. Chem. — 1995. — Bd. 337. — P. 442-445.
8. Unferferth K. // Pharmazie. — 1990. — Bd. 45. — P. 545-549.
9. Baudy R.B., Greenblatt L.P., Jirkovsky I.L. et al. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36, №3. — P. 331-342.
10. Kim K.S., Qian L., Bird J.E. et al. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36, №16. — P. 233-2342.
11. Monge A., Palop J.A., Del Castillo J.C. et al. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36, №19. — P. 2745-2750.
12. Общая органическая химия / Под ред. Д.Бартона и У.Д.Оллиса. — Т. 5. Соединения фосфора и серы. — М.: Химия, 1983. — С. 160-161.
13. Мамедов В.А., Калинин А.А., Губайдуллин А.Т. и др. // Известия РАН. Серия химическая. — 2004. — №1. — С. 159-169.

Надійшла до редакції 12.12.2006 р.