

А. В. Выползов, Д. В. Дарьин, С. Г. Рязанов, П. С. Лобанов*

КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ИОДИДОМ МЕДИ(I) ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ
2-ИОДБЕНЗАЛЬДЕГИДА С БЕНЗАМИДИНАМИ:
ПУТЬ К 2-АРИЛХИНАЗОЛИНАМ

Изучена реакция бензамидинов с 2-бром- и 2-иодбензальдегидами при катализе системой CuI/L-пролин. Реакция с 2-иодбензальдегидом приводит к образованию хиназолинов с хорошими выходами. 2-Бромбензальдегид образует 2-арилхиназолин с низким выходом из-за конкурентной реакции с участием двух молекул амидина, ведущей к дигидротриазину.

Ключевые слова: бензамидин, 2-иодбензальдегид, хиназолин, катализ медью(I).

К настоящему времени разработано большое количество эффективных методов N-арилрования различных азотистых нуклеофилов арилбромидами и иодидами с использованием в качестве катализатора системы Cu(I)/лиганд [1–11]. Внутримолекулярные реакции такого типа приводят к бензоконденсированным гетероциклам [12–15], что значительно расширяет возможности синтеза многих труднодоступных соединений такого рода. Эти методы привлекательны доступностью и дешевой реактивов, простотой исполнения и, зачастую, высокими выходами.

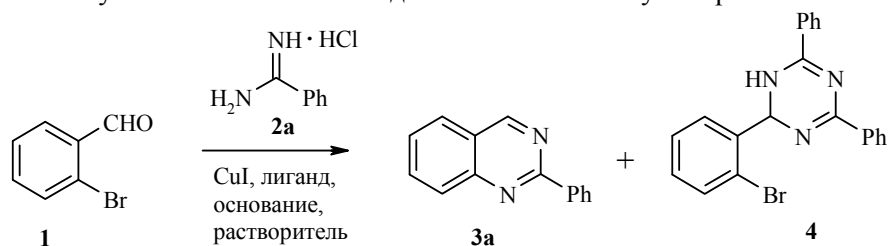
Целью настоящей работы были вовлечение бензамидинов в циклоконденсацию с *o*-галогенбензальдегидами в присутствии катализатора (CuI) и разработка на её основе нового метода синтеза 4-незамещённых хиназолинов, которые обычно получают в несколько стадий и не всегда с хорошими выходами [16, 17]. К началу нашего исследования никаких сведений о таких реакциях в литературе не имелось. Однако в ходе нашей работы появилось сообщение китайских авторов [18], которые описали взаимодействие амидинов с разнообразными ароматическими альдегидами, кетонами и сложными эфирами, содержащими в *орто*-положении атомы хлора или брома. В частности, 2-бромбензальдегид при катализе системой CuI/L-пролин даёт с амидами 2-замещённые хиназолины с выходами 55–82%.

В наших экспериментах реакция 2-бромбензальдегида с амидами протекала существенно иным образом. Нами были испробованы различные условия: варьировались температурный режим, время реакции, растворитель и основание, наиболее характерные опыты представлены в табл. 1. При этом выход 2-фенилхиназолина **3a** в реакции с бензамидином не превысил 32%. При проведении реакции с другими лигандами (N,N'-диметилендиамином, этиленгликолем, 8-гидроксихинолином) целевое соединение образовывалось лишь в следовых количествах либо не образовывалось вовсе. Варьирование соотношения

реагенты/катализатор и использование молекулярных сит 4 Å не влияло на выход хиназолина. Точное воспроизведение условий работы [18] также не привело к образованию хиназолина с удовлетворительным выходом.

Причина невысокого выхода хиназолина состоит в том, что основным направлением реакции оказалось образование дигидротриазина **4**, получающегося из двух молекул амидина и одной молекулы бензальдегида в результате нуклеофильной атаки двух молекул амидина по формильной группе. Такой путь реакции альдегидов с амидинами характерен для любых ароматических альдегидов, в том числе и не имеющих атома галогена в *орто*-положении [19, 20]. Триазины образуются, разумеется, без катализа солями меди(I). Постепенное добавление бензамидина к реакционной смеси не привело к уменьшению доли образующегося дигидротриазина **4** и увеличению выхода хиназолина.

В работе [18] об образовании дигидротриазина в реакциях бензамидина с 2-бромальдегидами не сообщается. По нашим данным, дигидротриазин **4** в виде свободного основания в растворе представляет собой смесь таутомеров с различным расположением двойных связей в цикле, а в виде гидрохлорида является единственным таутомером. Спектры ЯМР не позволили установить положение двойных связей в таутомерах.



Также в реакцию с 2-бромбензальдегидом **1** мы ввели ацетамидин **2b**, однако при использовании условий, дающих максимальный выход в случае бензамидина **2a**, 2-метилхиназолин **3b** наблюдался нами лишь в следовых количествах (ТСХ и ЯМР ^1H реакционной смеси). Мы также воспроизвели описанные у китайских авторов условия реакции с ацетамидином, для которой приведён выход 75% [18], однако получили результат, аналогичный нашему – выход хиназолина не превышал 5%.

Таблица 1

Реакция 2-бромбензальдегида (1) с бензамидином 2a

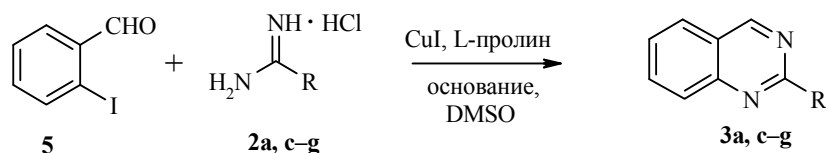
Опыт	Растворитель	Основание	Температура, °С	Время, ч	Выход 3a , %
1	ДМСО	Cs_2CO_3	70	1	32
2	ДМСО	Cs_2CO_3	20	12	32
3	ДМСО	Cs_2CO_3	100	3	28
4	ДМФА	Cs_2CO_3	100	3	18
5	Толуол	Cs_2CO_3	70	2	–
6	ДМСО	<i>t</i> -BuOK	20	12	29
7	Пиридин	–	70	2	–
9	ДМСО	K_3PO_4	100	2	20

Таблица 2

Реакция 2-иодбензальдегида (5) с бензамидинами 2

Амидин	R	Основание	Температура, °С	Время, ч	Выход 3 , %
2a	Ph	Cs ₂ CO ₃	70	1	75
2a	Ph	K ₂ CO ₃	20	12	50
2a	Ph	K ₃ PO ₄	20	12	50
2a	Ph	<i>t</i> -BuOK	20	1	73
2c	4-ClC ₆ H ₄	Cs ₂ CO ₃	70	1	62
2d	4-MeOC ₆ H ₄	Cs ₂ CO ₃	70	1	60
2e	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	Cs ₂ CO ₃	70	1	52
2f	4-FC ₆ H ₄	Cs ₂ CO ₃	70	1	60
2g	2-FC ₆ H ₄	Cs ₂ CO ₃	70	1	63

Использование 2-иодбензальдегида (**5**) в тех же условиях привело к значительному увеличению выходов целевого соединения. При введении в реакцию ряда замещённых бензамидинов **2** нами с хорошими выходами были получены 2-арилхиназолины **3** (табл. 2).



Реакция, по всей видимости, происходит как присоединение амидина к альдегидной группе с дальнейшей циклизацией при участии катализатора. Именно внутримолекулярность второй стадии катализируемого медью замещения атома брома объясняет, на наш взгляд, довольно мягкие условия проведения реакции и её высокую скорость по сравнению с реакциями аминирования арилбромидов аминами, которые обычно происходят при температурах выше 80 °С более чем за 30 ч [4].

Таким образом, мы не смогли воспроизвести результаты работы [18] в части синтеза хиназолинов из амидинов и 2-бромбензальдегида, однако замена последнего на 2-иодбензальдегид позволяет получать хиназолины с хорошими выходами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl₃; внутренний стандарт – остаточные сигналы CHCl₃ (δ 7.26 для ¹H) и CDCl₃ (δ 77.7 м. д. для ¹³C). КССВ в спектрах ЯМР ¹H измерены в приближении первого порядка. Масс-спектры получены на приборе Waters MicromassZQ, ионизация методом электрораспыления (ESI+). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе Hewlett–Packard HP-185B. Чистота препаратов и степень протекания реакций контролировались методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

2-Иодбензальдегид **5** получен из 2-иодбензойной кислоты по известным методикам [21].

Реакция 2-бромбензальдегида (1) с бензамидином 2a. Смесь 2 ммоль

альдегида **1**, 376 мг (2.4 ммоль) гидрохлорида бензамидина, 76 мг (0.4 ммоль) иодида меди(I), 100 мг (0.8 ммоль) L-пролина, 1.63 г (5 ммоль) Cs₂CO₃ и 5 мл сухого ДМСО перемешивают 1 ч при 70 °С. Добавляют 50 мл воды и 25 мл этилацетата. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2 × 20 мл). Объединённые органические фазы сушат MgSO₄, отгоняют растворитель в вакууме и остаток хроматографируют на колонке (элюент хлористый метилен). Выход 2-фенилхиназолина **3a** 132 мг (32%), т. пл. 98–100 °С (из гексана) (т. пл. 98–100 °С [22]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.53–7.59 (3H, м, *m*-C₆H₅, *p*-C₆H₅); 7.61 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.91 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.93 (1H, д, J = 7.6, H-5); 8.10 (1H, д, J = 7.6, H-8); 8.65 (2H, д, д, J = 8.0, J = 2.0, *o*-C₆H₅); 9.48 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 123.9, 127.4, 127.6, 128.88, 128.93, 130.9, 134.4, 138.3, 151.1, 160.8, 161.3. При дальнейшем элюировании выделяют **4,6-дифенил-2-(2-бромфенил)-дигидротриазин (4)**, т. пл. 136–138 °С. Охарактеризован в виде гидрохлорида, т. пл. 193–197 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 6.87 (1H, с, CH); 7.40–7.90 (10H, м, H Ar); 8.22 (2H, д, J = 8.0, *o*-H Ar); 8.23 (2H, д, J = 8.0, *o*-H Ar); 11.9 (2H, ш. с, 2NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 393 (23), 392 [M+1]⁺ (96), 391 (24), 390 [M+1]⁺ (100), 290 (9), 288 (8), 186 (50), 184 (44). Найдено, %: C 58.75; H 4.03; N 9.66. C₂₁H₁₇BrClN₃. Вычислено, %: C 59.11; H 4.02; N 9.85.

Реакция 2-иодбензальдегида 5 с бензамидинами 2. Смесь 2 ммоль альдегида **5**, 2.4 ммоль гидрохлорида бензамидина **2**, 0.4 ммоль иодида меди(I), 0.8 ммоль L-пролина, 5 ммоль карбоната цезия и 5 мл сухого ДМСО перемешивают 1 ч при 70 °С. Продукт реакции выделяют как и в случае реакции с 2-бромбензальдегидом.

2-Фенилхиназолин 3a. Выход 75%.

2-(4-Хлорфенил)хиназолин (3c). Выход 62%, т. пл. 139–141 °С (т. пл. 137–138 °С [23]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.51 (2H, д, J = 8.6, 3,5-(*p*-ClC₆H₄)); 7.62 (1H, т, J = 8.0, H-6); 7.91 (1H, т, J = 8.0, H-7); 7.93 (1H, д, J = 8.0, H-5); 8.08 (1H, д, J = 8.0, H-8); 8.58 (2H, д, J = 8.6, 2,6-(*p*-ClC₆H₄)); 9.44 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 123.9, 127.5, 127.7, 128.9, 129.1, 130.2, 134.5, 136.8, 137.1, 151.0, 160.3, 160.8.

2-(4-Метоксифенил)хиназолин (3d). Выход 60%, т. пл. 94–96 °С (т. пл. 91–93 °С [24]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.92 (3H, с, CH₃O); 7.06 (2H, д, J = 8.6, 3,5-(*p*-CH₃OC₆H₄)); 7.59 (1H, т, J = 8.0, H-6); 7.90 (1H, т, J = 8.0, H-7); 7.91 (1H, д, J = 8.0, H-5); 8.06 (1H, д, J = 8.0, H-8); 8.59 (2H, д, J = 8.6, 2,6-(*p*-CH₃OC₆H₄)); 9.44 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 55.7, 114.3, 123.6, 127.1, 127.4, 128.7, 130.5, 131.1, 134.3, 151.1, 160.7, 161.1, 162.1.

2-(3,4-Диметоксифенил)хиназолин (3e). Выход 52%, т. пл. 112–114 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 4.00 (3H, с, CH₃O); 4.09 (3H, с, CH₃O); 7.04 (1H, д, J = 8.6, 5-(3,4-(CH₃O)₂C₆H₃)); 7.60 (1H, т, J = 8.0, H-6); 7.90 (1H, т, J = 8.0, H-7); 7.91 (1H, д, J = 8.0, H-5); 8.07 (1H, д, J = 8.0, H-8); 8.22 (1H, д, J = 1.5, 2-(3,4-(CH₃O)₂C₆H₃)); 8.28 (1H, д, д, J = 8.6, J = 1.5, 6-(3,4-(CH₃O)₂C₆H₃)); 9.44 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 56.24, 56.28, 111.1, 111.3, 122.3, 123.6, 127.1, 127.4, 128.6, 131.2, 134.3, 149.3, 151.0, 151.6, 160.6, 160.9. Найдено, %: C 72.08; H 5.27; N 10.56. C₁₆H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: C 72.17; H 5.30; N 10.52.

2-(4-Фторфенил)хиназолин (3f). Выход 60%, т. пл. 135–137 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.23 (2H, т, J = 8.6, 3,5-(*p*-FC₆H₄)); 7.63 (1H, т, J = 8.0, H-6); 7.93 (1H, т, J = 8.0, H-7); 7.94 (1H, д, J = 8.0, H-5); 8.08 (1H, д, J = 8.0, H-8); 8.62–8.67 (2H, м, 2,6-(*p*-FC₆H₄)); 9.46 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 115.8 (д, ²J_{C-F} = 21.0), 123.8, 127.4, 127.6, 128.8, 130.9 (д, ³J_{C-F} = 8.0), 134.5, 134.6 (д, ⁴J_{C-F} = 4.0), 151.0, 160.4, 160.8, 165.0 (д, ¹J_{C-F} = 250.0). Найдено, %: C 74.83; H 4.06; N 12.51. C₁₄H₉FN₂. Вычислено, %: C 74.99; H 4.05; N 12.49.

2-(2-Фторфенил)хиназолин (3g). Выход 63%, т. пл. 88–90 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.22–7.34 (2H, м, 3,4-(*o*-FC₆H₄)); 7.44–7.51 (1H, м, 5-(*o*-FC₆H₄));

7.66 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.93 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 7.95 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 8.12 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 8.17 (1H, м, 6-(*o*-FC₆H₄)); 9.52 (1H, с, 4-H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 117.2 (д, $J = 23.0$); 123.5, 124.5 (д, $J = 4.0$); 127.36 (д, $^3J_{C-F} = 10.0$); 127.4, 128.1, 129.0, 131.9 (д, $^3J_{C-F} = 9.0$); 132.5, 134.6 (д, $^2J_{C-F} = 19.0$), 150.9, 160.0; 160.7, 161.6 (д, $^1J_{C-F} = 240$). Найдено, %: С 74.97; Н 4.07; N 12.56. С₁₄H₉FN₂. Вычислено, %: С 74.99; Н 4.05; N 12.49.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5400 (2003).
2. A. Kiyomori, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2657 (1999).
3. A. Klapars, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7421 (2002).
4. H. Zhang, Q. Cai, D. Ma, *J. Org. Chem.*, **70**, 5164 (2005).
5. H. B. Goodbrand, N.-X. Hu, *J. Org. Chem.*, **64**, 670 (1999).
6. R. Gujadhur, D. Venkataraman, J. T. Kintigh, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4791 (2001).
7. J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11684 (2002).
8. D. Ma, Y. Zhang, J. Yao, S. Wu, F. Tao, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12459 (1998).
9. S.-K. Kang, D.-H. Kim, J.-N. Pak, *Synlett*, 427 (2002).
10. A. Padwa, K. R. Crowford, P. Rashatasakhon, M. Rose, *J. Org. Chem.*, **68**, 2609 (2003).
11. Y.-M. Pu, Y.-Y. Ku, T. Grieme, R. Henry, A. V. Bhatia, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 149 (2006).
12. F. Y. Kwong, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **4**, 581 (2002).
13. K. Yamada, T. Kubo, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Synlett*, 231 (2002).
14. G. Evindar, R. A. Batey, *Org. Lett.*, **5**, 133 (2003).
15. B. Zou, Q. Yuan, D. Ma, *Org. Lett.*, **9**, 4291 (2007).
16. S. T. Henriksen, U. S. Sørensen, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 8251 (2006).
17. S. H. Wiedemann, J. A. Ellman, R.G. Bergman, *J. Org. Chem.*, **71**, 1969 (2006).
18. C. Huang, Y. Fu, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zao, *Chem. Commun.*, 6333 (2008).
19. R. F. Smith, R. R. Soelch, T. P. Feltz, V. J. Martinelli, S. M. Geer, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 319 (1981).
20. В. М. Черкасов, Н. А. Капран, В. Н. Завацкий, *ХТС*, 350 (1969). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **5**, 266 (1969)].
21. R. M. Acheson, G. C. M. Lee, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2321 (1987).
22. O. Sato, M. Seshimo, J. Tsunetsugu, *J. Chem. Res. (S)*, 568 (1998).
23. R. Kreher, U. Bergmann, *Heterocycles*, **16**, 1693 (1981).
24. T. Yamazaki, K. Matoba, A. Shirokawa, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 467 (1978).

Санкт-Петербургский государственный
университет, Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: pslob@mail.ru

Поступило 07.04.2010