

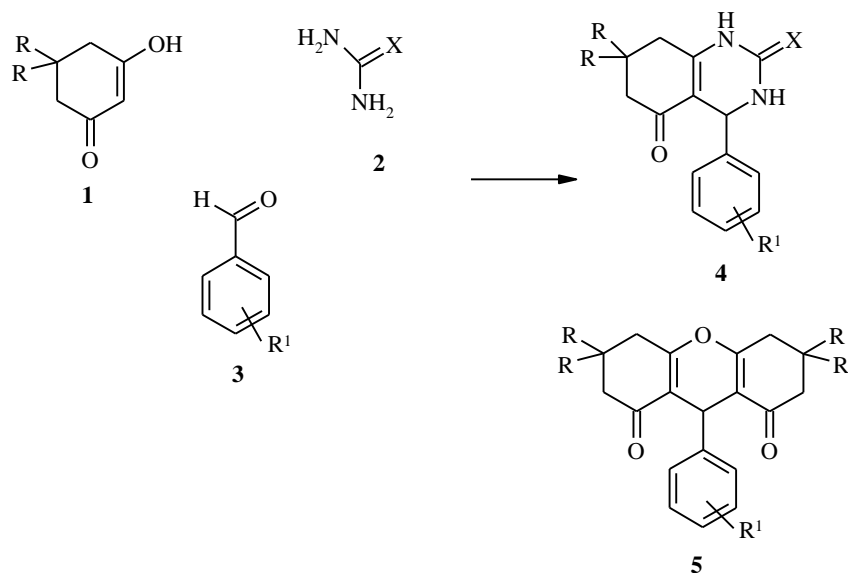
Н. Н. Тонких, А. Страков, М. В. Петрова

**МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ 2,5-ДИОКСО-  
И 5-ОКСО-2-ТИО-4-АРИЛ-1,2,3,4,5,6,7,8-ОКТАГИДРОХИНАЗОЛИНОВ**

В трехкомпонентных взаимодействиях 1,3-циклогександиона или димедона, мочевины или тиомочевины и замещенных бензальдегидов (3-бром-, 4-бром-, 4-фтор-, 4-метокси-, 3,4-метилendioкси-, 3-нитро-) синтезировано десять 2,5-диоксо- и 5-оксо-2-тио-4-арил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолинов. В этих реакциях образуются также 9-арил-4,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-9Н-ксантены.

**Ключевые слова:** 2,5-диоксо- и 5-оксо-2-тио-4-арил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолины, замещенные бензальдегиды, мочевины, 1,3-циклогександионы, трехкомпонентный синтез.

Среди большого разнообразия многокомпонентных реакций с участием 1,3-дикарбонильных соединений, альдегидов и различных С- и N-нуклеофилов [1–14] разновидность конденсации Биджинелли с участием 1,3-циклогександиона, ароматического альдегида и мочевины, приводящая к производным хиназолина, не известна. В этих реакциях можно ожидать образования в качестве побочных продуктов соответствующих 9-арил-4,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроксантенов.



**1** a R= H; b R= Me; **2** a X= O; b X= S; **3** a R<sup>1</sup>= 3-Br, b R<sup>1</sup>= 4-Br, c R<sup>1</sup>= 4-F, d R<sup>1</sup>= 4-OMe, e R<sup>1</sup>= 3,4-OCH<sub>2</sub>O, f R<sup>1</sup>= 3-NO<sub>2</sub>; **4** a R,R<sup>1</sup> X= H, 4-Br, O; b H, 4-F, O; c H, 4-F, S; d H, 4-OCH<sub>3</sub>, O; e H, 4-OMe, S; f X= H, 3,4-OCH<sub>2</sub>-O-, O; g H, 3-NO<sub>2</sub>, O; h Me, 3-Br, O; i Me, 4-F, O; j Me, 4-OMe, O; **5** a R,R<sup>1</sup>= H, 4-F; b R,R<sup>1</sup>= Me, 4-F; c R,R<sup>1</sup>= H, OMe; d R,R<sup>1</sup>= Me, OMe; e R,R<sup>1</sup>= H, OCH<sub>2</sub>O

В качестве исходных компонентов мы использовали 1,3-циклогександион (**1a**) или димедон (**1b**), мочевины (**2a**) или тиомочевину (**2b**) и замещенные бензальдегиды **3a–f**. Реакции проводили путем продолжительного (9–10 ч) кипячения эквимолярных количеств дикетона **1**, альдегида **3** и трех эквивалентов мочевины или тиомочевины **2** в этаноле в присутствии каталитических количеств H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В случае 4-фтор-, 4-метокси- или 3,4-метилendioксибензальдегидов при охлаждении из реакционной смеси выпадает осадок соответствующих октагидроксантенов **5**. После их отделения и удаления части растворителя осаждают водой смесь октагидрохиназолинов **4** и октагидроксантенов **5**, последовательно обработка которой горячим этанолом и хлороформом приводит к индивидуальным хиназолинам **4**.

Строение производных хиназолина **4** подтверждают данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H. Во всех случаях четко фиксируются сигналы протонов при соседних атомах C<sub>(4)</sub> (5.09–5.32 м. д., <sup>3</sup>J = 3 Гц) и N<sub>(3)</sub> (7.65–7.83 м. д., <sup>3</sup>J = 3 Гц). В 2-тионопроизводных **4c, e** сигналы N<sub>(1)</sub>-H и N<sub>(3)</sub>-H сдвинуты в более слабые поля (**4c** 10.56 и 9.61, **4e** 10.58 и 9.66 м. д.) по сравнению с 2-оксопроизводными. Сигналы протонов карбоциклической части молекул **4** и протона у атома C<sub>(4)</sub>, несущего ароматический заместитель, наблюдаются

Т а б л и ц а 1

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N	Hal (S)		
<b>4a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>52.12</u>	<u>3.92</u>	<u>8.51</u>	<u>24.60</u>	270–271	56
		52.36	4.08	8.72	24.87		
<b>4b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>64.80</u>	<u>4.87</u>	<u>10.61</u>		275–276	19
		64.61	5.03	10.76			
<b>4c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> OS	<u>60.78</u>	<u>4.61</u>	<u>10.02</u>	<u>(11.40)</u>	258–260	30
		60.85	4.74	10.14	(11.60)		
<b>4d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.97</u>	<u>5.80</u>	<u>10.11</u>		271–272	13
		66.16	5.92	10.29			
<b>4e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	<u>62.30</u>	<u>5.66</u>	<u>9.59</u>	<u>(10.90)</u>	271–272	17
		62.47	5.59	9.71	(11.12)		
<b>4f</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>62.73</u>	<u>4.99</u>	<u>9.73</u>		279–281	13
		62.93	4.93	9.79			
<b>4g</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>58.60</u>	<u>4.49</u>	<u>14.70</u>		291–292	61
		58.53	4.56	14.63			
<b>4h</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>54.85</u>	<u>4.77</u>	<u>7.81</u>	<u>22.60</u>	229–230	23
		55.03	4.91	8.02	22.88		
<b>4i</b>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.60</u>	<u>5.81</u>	<u>9.60</u>		274–275	14
		66.65	5.94	9.72			
<b>4j</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.21</u>	<u>6.60</u>	<u>9.12</u>		273–274	14
		67.98	6.71	9.33			
<b>5a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FO <sub>3</sub>	<u>72.95</u>	<u>5.40</u>			253–254	72
		73.07	5.49				
<b>5b</b>	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> FO <sub>3</sub>	<u>74.80</u>	<u>6.77</u>			208–210	77
		74.97	6.84				

## Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектры, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектры ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)
<b>4a</b>	1712, 1674, 1616, 1500; 3350, 3260–3150	ДМСО- $d_6$ . 1.67–2.67 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 5.16 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 7.09–7.56 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.74 (1H, д, $^3J = 3$ , NH); 9.46 (1H, уш. с, NH)
<b>4b</b>	1702, 1672, 1650, 1624, 1510; 3350, 3260, 3150	ДМСО- $d_6$ . 1.78–2.54 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 5.23 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 7.07–7.43 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.83 (1H, д, $^3J = 3$ , NH); 9.58 (1H, уш. с, NH)
<b>4c</b>	1630, 1610, 1570, 1515; 3250, 3200	ДМСО- $d_6$ . 1.85–2.63 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 5.21 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 7.20–7.99 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9.61 (1H, уш. с, NH); 10.56 (1H, уш. с, NH)
<b>4d</b>	1700, 1650, 1606, 1515; 3240, 3100	ДМСО- $d_6$ . 1.78–2.67 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 3.69 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.12 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 6.81 (2H, м, $^3J = 8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.16 (2H, м, $^3J = 8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.65 (1H, уш. с, NH); 9.38 (1H, уш. с, NH)
<b>4e</b>	1628, 1572, 1510; 3260, 3200	ДМСО- $d_6$ . 1.78–2.58 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 3.71 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.16 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 6.87 (2H, м, $^3J = 8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.27 (2H, м, $^3J = 8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 9.66 (1H, д, $^3J = 3$ , NH); 10.58 (1H, уш. с, NH)
<b>4f</b>	1708, 1680, 1616, 1500; 3350–3050	ДМСО- $d_6$ . 1.74–2.53 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 5.09 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 5.92 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.73 (3H, центр м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.67 (1H, д, $^3J = 3$ , NH); 9.45 (1H, уш. с, NH)
<b>4g</b>	1710–1700, 1652, 1610, 1530; 3350, 3260, 3100	ДМСО- $d_6$ . 1.69–2.56 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ); 5.32 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 7.52–8.07 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , NH); 9.56 (1H, уш. с, NH)
<b>4h</b>	1702, 1660, 1622, 1575, 1535; 3370, 3260, 3140	ДМСО- $d_6$ . 0.89 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.07 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.12 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.41 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 5.18 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 7.23–7.49 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.81 (1H, уш. с, NH); 9.56 (1H, уш. с, NH)
<b>4i</b>	1707, 1660, 1615, 1530; 3300, 3220, 3130	ДМСО- $d_6$ . 0.88 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.07 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.03 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.34 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 5.18 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 6.98–7.36 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.81 (1H, уш. с, NH); 9.54 (1H, уш. с, NH)
<b>4j</b>	1710, 1674, 1616, 1515; 3320, 3240, 3150	ДМСО- $d_6$ . 0.92 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.05 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2.05 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2.31 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 3.72 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 5.14 (1H, д, $^3J = 3$ , CH); 6.83 (2H, м, $^3J = 8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.25 (2H, м, $^3J = 8$ , C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 7.74 (1H, уш. с, NH); 9.45 (1H, уш. с, NH)
<b>5a</b>	1680, 1660, 1622, 1602, 1510	ДМСО- $d_6$ . 1.93–2.66 (12H, м, 6CH <sub>2</sub> ); 4.58 (1H, с, CH); 6.94–7.33 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , NH)
<b>5b</b>	1685, 1668, 1633, 1518	CDCl <sub>3</sub> . 0.96 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 1.09 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 2.16 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 2.46 (4H, с, 2CH <sub>2</sub> ); 4.94 (1H, с, CH); 6.81–7.36 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )

в ожидаемых областях. Полосы поглощения колебаний связей NH соединений **4** в ИК спектрах проявляются в диапазоне 3370–3050  $\text{см}^{-1}$ , а полосы карбонильных групп в интервалах: C(2)=O 1712–1700, C(5)=O – 1628–1610  $\text{см}^{-1}$ . Образующиеся в реакциях октагидроксантены **5c–e** получены по известным [15, 16] методикам, а заведомые **5a, b** синтезированы впервые по методике работы [16] (табл. 1, 2).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75 для суспензий в вазелиновом масле (1800–1500 см<sup>-1</sup>) и гексахлорбутадиене (3600–2000 см<sup>-1</sup>, полосы поглощения валентных колебаний связей С–Н в области 3050–2800 см<sup>-1</sup> не приведены). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в растворах CDCl<sub>3</sub> и DMSO-d<sub>6</sub>; внутренний стандарт ГМДС.

**4-(4-Бромфенил)- (4a), 4-(4-фторфенил)- (4b), 4-(4-метоксифенил)- (4d), 4-(3,4-метилendioксифенил)- (4f), 4-(3-нитрофенил)-2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолины (4g), 4-(4-фторфенил)- (4c), 4-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-тио-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолины (4e), 4-(3-бромфенил)- (4h), 4-(4-фторфенил)- (4i) и 4-(4-метоксифенил)-7,7-диметил-2,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолины (4j).** Раствор 5 ммоль diketona **1**, 5 ммоль альдегида **3** и 15 ммоль мочевины или тиомочевины в 30 мл этанола кипятят 10 ч в присутствии 0.15 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В случае синтеза хиназолинов **4b,d,e,f,i,j** из этанольного раствора при охлаждении выпадает осадок соответствующего октагидроксанта **5** (10–15% в расчете на альдегид, их идентификация приведена ниже). Осадок ксантенов **5** отфильтровывают, из фильтрата отгоняют ~20 мл этанола, остаток выливают в 70 мл воды, нейтрализуют водным раствором КОН до pH 7 и оставляют на сутки. Выпавший осадок, иногда смолообразный, отфильтровывают либо декантируют с него воду. Полученное вещество растирают последовательно с горячим этанолом и хлороформом для удаления производных октагидроксанта. Полученные таким образом хиназолины **4**, по данным ТСХ, являются индивидуальными веществами. Их перекристаллизация из ТГФ или ДМФА привела к значительным потерям, но не изменила температуры плавления.

Полученные в синтезах хиназолинов **4d, 4f** и **4j** октагидроксанта **5c, 5d** и **5e** депрессии температуры плавления с заведомыми образцами [15, 16] не дают. 9-(4-Фторфенил)-4,5-диоксо-1,2,3,4,5,6,8-октагидро-9Н-ксантены **5a,b** были нами получены впервые также реакцией diketонов **1a,b** с 4-фторбензальдегидом. Их характеристики приведены в табл. 1, 2.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. О. Карпе, *Accounts Chem. Res.*, **33**, 879 (2000).
2. С. О. Карпе, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 1043 (2000).
3. С. О. Карпе, D. Kumar, R.S.Varma, *Synthesis*, 1799 (1999).
4. M. Boisbrun, L. Jeannin, L. Toupet, J.-Y. Laronze, *Eur. J. Org. Chem.*, 3051 (2000).
5. A. A. Hassani, M. A. Zahran, M. S. A. El-Gaby, M. M. Ghorab, *J. Indian Chem. Soc.*, **76**, 350 (1999).
6. W. C. Wong, W. Sun, B. Lagu, D. Tian, M. R. Marzabadi, F. Zhang, D. Nagarathnam, S. W. Miao, J. M. Wetzel, J. Peng, C. Forray, R. S. L. Chang, T. B. Chen, R. Ransom, S. O'Malley, T. P. Broten, P. Kling, K. P. Vyas, K. Zhanh, Ch. Gluchowski, *J. Med. Chem.*, **42**, 4804 (1999).
7. E. H. Hu, D. R. Sidler, U.-H. Dolling, *J. Org. Chem.*, **63**, 3454 (1998).
8. A. J. Ortiz, A. Sanchez, M. Nogueras, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 231 (1998).
9. J. B. Sainani, A. C. Shah, V. P. Arya, *Indian J. Chem.*, **33B**, 526 (1994).
10. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2353 (1996).
11. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, А. Н. Чернега, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 733 (2000).
12. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *ХГС*, 1691 (1999).
13. С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *ХГС*, 230 (1999).
14. В. Д. Дяченко, Н. Н. Нестеров, С. Г. Кривоколыско, В. П. Литвинов, *ХГС*, 785 (1997).
15. E. C. Horning, M. G. Horning, *J. Org. Chem.*, **11**, 95 (1946).
16. D. Vorländer, *Z. anal. Chem.*, **77**, 241 (1929).

Рижский технический университет,  
Riga LV-1048, Латвия  
e-mail: marina@osi.lv

Поступило в редакцию 27.03.2001