

УДК 547.944/945

DOI: 10.15372/KhUR20170306

## Реакции 3,4-диметоксифенилэтиламинометиленовых производных три- и тетраметиленхиназолонов с формальдегидом

Ш. Н. ЖУРАКУЛОВ, М. Г. ЛЕВКОВИЧ, В. И. ВИНОГРАДОВА

Институт химии растительных веществ им. академика С. Ю. Юнусова АН РУз,  
Ташкент, Узбекистан

E-mail: j.sherzod.78@mail.ru

(Поступила 09.03.16)

### Аннотация

Исследована реакция взаимодействия 3-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]-хиназолин-9-она **3a** и 4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилен-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,1-b]-хиназолин-10-она **3b** с формальдегидом в кислой среде. Вместо ожидаемых продуктов циклизации по Манниху из **3a** получены бис-продукты дезоксивазицинона, гомовератриламины, а из **3b** – макиназолинон. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР- и масс-спектроскопии.

**Ключевые слова:** дезоксивазицинон, макиназолинон, 3-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]-хиназолин-9-он, 4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилен-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,1-b]-хиназолин-10-он

### ВВЕДЕНИЕ

Трициклические хиназолиновые алкалоиды встречаются в растениях рода *Peganum*, *Adhatoda*, *Galega*, *Galium*, *Nitraria* и др. [1]. В растении *Peganum harmala* наряду с мономерными основаниями обнаружены димерные алкалоиды – дипегин и дипегинол, содержащие остатки молекул дезоксивазицинона и дезоксипеганина [2]. Производные трициклических хиназолинов вошли в медицинскую практику в качестве фармакологически активных соединений (например, дезоксипеганин – антихолинэстеразный препарат, известный как дезоксипеганин гидрохлорид) [3, 4].

Наличие в молекуле хиназолиновых алкалоидов нескольких реакционных центров, способных вступать в реакции электрофильного замещения или присоединения, а также простота методов их получения [5–10] оп-

ределяют их привлекательность в качестве синтонов для дальнейших синтезов [11].

В предыдущем сообщении [12] мы показали, что 3-гидроксиметилен-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-b]-хиназолин-9-он, полученный из дезоксивазицинона **2a** в виде енольной формы [11, 13], реагирует как с первичными, так и со вторичными аминами с образованием  $\alpha$ -аминометиленхиназолинов с высокими выходами, тогда как формильное производное макиназолинона **2b**, существующее в альдегидной форме, взаимодействует только с первичными аминами [14].

Изучена возможность циклизации соединений **3a**, **b** в среде трифторуксусной кислоты. В этом случае процесс завершился образованием дезоксивазицинона **2a** или макиназолинона **2b** и 3,4-дигидроизохинолина **1** путем отщепления аминометиленового фрагмента (или трифторацетата метилиденимини-

евои соли) из положения 3 (или 4) соответственно. Последний циклизуется до 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина **1** [15, 16].

В настоящей работе мы продолжили изучение циклизации соединений **3a,b**, используя условия реакции Манниха (кипячение с 30 % формалином в метанольно-кислой среде) с целью получения димерных соединений, состоящих из хиназолинового и изохинолинового блоков.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты, циклизация по Манниху оказалась неприемлемым методом для синтеза целевых бис-производных, несмотря на высокую реакционную способность атома Н-6', которая эффективно используется в синтезе тетрагидроизохинолинов. При взаимодействии **3a** с формалином выделены продукты конденсации формальдегида с фрагментами дезоксивазицинона и амина, которые образуются в результате расщепления исходной молекулы, что привело к формированию бис-соединений **4** и **5**. Следует отметить, что в указанных условиях дезоксивазицинон **2a**, обладающий активной  $\alpha$ -метиленовой группой ( $\text{CH}_2$ -3), не претерпевает изменений.

В аналогичной реакции с **3b** не наблюдается образования метилен-бис-макиназолина, хотя происходит разрыв связи  $\text{C}_4=\text{C}_{12}$ , сопровождающийся получением устойчивого мономера **2b** и бис-амина **4**.

Строение синтезированных соединений **3a,b**, **4-6** подтверждено спектральными данными. В ИК-спектрах производных хиназоли-

нов **3a,b** присутствуют интенсивные полосы поглощения аминной ( $3437-3349\text{см}^{-1}$ ) и карбонильной группы хиназолиновых фрагментов ( $1693-1650\text{см}^{-1}$ ). В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах имеются сигналы Н-11 при  $\delta = 8.69$  м. д. для **3a** и Н-12 при  $\delta = 6.58$  м. д. для **3b**.

Исследование строения синтезированных соединений **4** и **5** показало, что это новые вещества: N,N'-бис(3,4-диметоксифенилэтил)-метандиамин (**4**, 26 %) и 3,3'-метилен-бис(2,3-дигидропирроло[2,1-b]хиназолин-9-он) (**5**, 29 %). Методом ВЭЖХ/МС в условиях положительной ионизации получены соответствующие значения  $m/z$ , равные  $375 [M + H]^+$  для соединения **4** и  $385 [M + H]^+$  для соединения **5**.

Для отнесения сигналов в ЯМР-спектрах соединений **4** и **5** использованы спектральные данные дезоксивазицинона **2a** и 3,4-диметоксифенилэтиламина **6**. В ПМР-спектре соединения **5** присутствуют метиленовые протоны Н-1,1' при 4.03 м. д. (дт), 4.32 м. д. (ддд), Н-2,2' при 2.09 м. д. (дкв), 2.51 м. д. (дтд) и метиновые протоны Н-3,3' при 3.55 м. д. (кв). Сигналы протонов мостиковой  $\text{CH}_2$ -группы проявляются при 3.55 (в соединении **4**) и при 2.37 м. д. (в соединении **5**) в виде триплетов, что подтверждает строение соединений **4** и **5** (схема 1).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записаны на приборе FTIR system 2000 (фирмы Perkin-Elmer) в таблетках с KBr; ЯМР  $^1\text{H}$ -спектры регистрировали на спектрометрах UNITY-400 (растворители  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , внутренний стандарт-ГМДС).

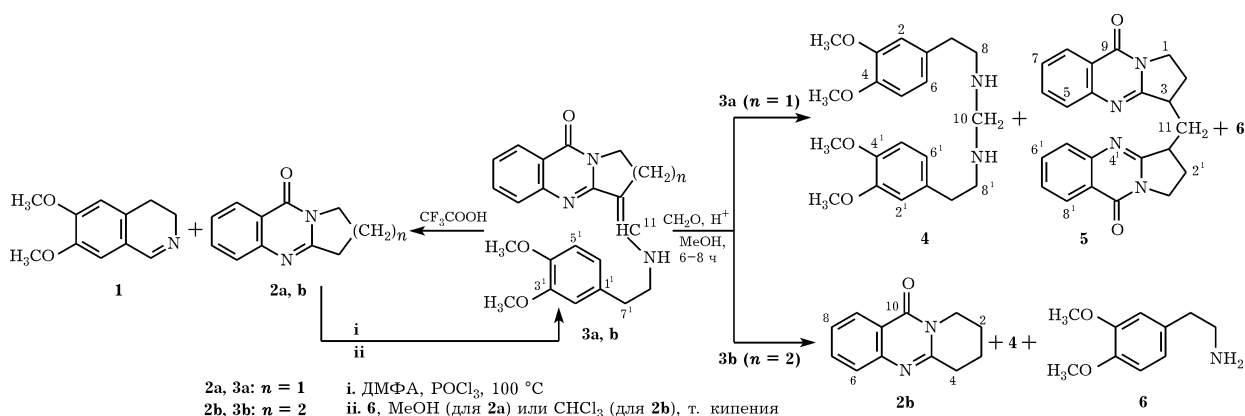


Схема 1.

Значения  $R_f$  определены методом ТСХ на пластинках силикагеля LS 5/40 с использованием элюирующих систем  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 14 : 1$  (**I**) и  $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH} = 4 : 1$  (**II**).

Масс-спектры зарегистрированы с помощью масс-спектрометра Agilent Technologies 6420 Triple Quad LC/MS (ионизация электрораспылением +ESI TIC Scan).

Температуры плавления всех синтезированных веществ определены на микростоліке ВОЕТІUS.

Дезоксивазицинон, макиназолинон, 3-гидроксиметилиден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]-хиназолин-9-он и 4-(формил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,1-*b*]-хиназолин-10-он получены по методу, описанному в [11].

**3-Гидроксиметилиден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]-хиназолин-9-он.** Выход 81 %, т. пл. 214–218 °С ( $\text{CHCl}_3$ ) [17].

**4-(Формил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,1-*b*]-хиназолин-10-он.** Выход 91 %, т. пл. 201–203 °С ( $\text{C}_6\text{H}_{14}$ ) [11].

**3-(3,4-Диметоксифенилэтиламино)-метилиден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]-хиназолин-9-он (3а).** К раствору 3,4-диметоксифенилэтиламина 0.903 г (4.99 ммоль) в 10 мл метилового спирта добавляют 1.068 г (4.99 ммоль) 3-гидроксиметилиден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]-хиназолин-9-она, кипятят на водяной бане в течение 5 ч. Контроль за ходом реакции осуществлен методом ТСХ. Реакционную смесь охлаждают, выпавшие кристаллы промывают три раза метанолом и сушат на воздухе. Выход 1.55 г (82 %), т. пл. 179–181 °С ( $\text{MeOH}$ ),  $R_f$  0.64 (система **I**).

ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3437(NH), 2934 ( $\text{CH}_2$ ), 1693 (C=O), 1626 (C=N), 1573, 1518 (C=C), 1482 (C–H), 1375, 1325 (C–N), 1275, 1238, 1204.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.77 (2H, т,  $J = 8.2$ , H-2), 2.87 (2H, т,  $J = 7.2$ , H-7'), 3.62 (2H, т,  $J = 7.1$ , H-8'), 3.76 (3H, с, 3'- $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (3H, с, 4'- $\text{OCH}_3$ ), 4.17 (2H, т,  $J = 8.2$ , H-1), 6.72 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-5'), 6.76 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-6'), 6.78 (1H, с, H-2'), 7.30 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-7), 7.65 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-6), 7.73 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-5), 8.03 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-8), 8.69 (1H, с, H-11).

**4-(3,4-Диметоксифенилэтиламино)-метилиден-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,1-*b*]-хиназолин-10-он (3б).** К раствору 3,4-диметоксифе-

нилэтиламина 0.903 г (4.99 ммоль) в 10 мл хлороформа добавляют 1.068 г (4.99 ммоль) 4-(формил)-метилиден-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,1-*b*]-хиназолин-10-она, нагревают на водяной бане в течение 4 ч. Контроль за ходом реакции осуществлен методом ТСХ. Реакционную смесь охлаждают и хлороформ удаляют под вакуумом, к остатку добавили смесь метанол/хлороформа в соотношении 10 : 1. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают 4 раза метанолом и сушат на воздухе. Выход 1.30 г (87 %), т. пл. 147–149 °С ( $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ , 10 : 1),  $R_f$  0.46 (система **II**).

ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3349 (NH), 1650 (C=O), 1609 (C=N), 1516 (C=C), 1467 (C–H), 1336, 1309 (C–N), 1261, 1230.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.86 (2H, кв,  $J = 6.2$ , H-2), 2.39 (2H, т,  $J = 6.0$ , H-3), 2.79 (2H, т,  $J = 6.4$ , H-8'), 3.47 (2H, т,  $J = 6.4$ , H-7'), 3.72 (3H, с, 3'- $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (3H, с, 4'- $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (2H, т,  $J = 8.2$ , H-1), 6.58 (1H, д,  $J = 12.2$ , H-12), 6.70 (1H, д,  $J = 1.8$ , H-2'), 6.72 (1H, дд,  $J = 1.8, 8.0$ , H-6'), 6.75 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-5'), 6.91 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-6), 7.13 (1H, т,  $J = 8.0$ , H-8), 7.46 (1H, т,  $J = 8.2$ , H-7), 8.08 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-9), 9.86 (1H, м, NH).

**Реакция 3-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилиден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]-хиназолин-9-она (3а) с формальдегидом.** К раствору 0.3 г (0.79 ммоль) 3-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилиден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]-хиназолин-9-она (**3а**) в 10 мл метилового спирта добавляют по каплям концентрированной HCl до pH 4–5, затем 0.07 мл (0.79 ммоль) 30 %-го раствора формалина ( $d = 1.092$ ) и нагревают на водяной бане в течение 8 ч. Далее реакционную смесь охлаждают, подщелачивают аммиаком до pH 9–10, амин исчерпывающе экстрагируют хлороформом. Сырой продукт очищают на колонке с силикагелем, используя элюирующие системы хлороформ/метанол (100 : 0.5  $\rightarrow$  100 : 5). Получено три продукта.

**$\text{N,N}'$ -Бис(3,4-диметоксифенилэтил)метандиамин (4),  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ .** Выход 80 мг (26 %), масло,  $R_f$  0.22 (система **I**).

ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3429 (NH), 2924 (C–N), 2853 (C–O), 1605, 1519 (C=C), 1464, 1446 (C–H), 1254, 1239.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.96 (4H, т,  $J = 7.1$ , H-7, 7'), 3.16 (4H,

т,  $J = 6.9$ , Н-8, 8'), 3.55 (2Н, т,  $J = 6.6$ ,  $\text{CH}_2$ -10), 3.74 (6Н, с, 3, 3'- $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (6Н, с, 4, 4'- $\text{OCH}_3$ ), 6.70 (6Н, м, Н-2, 2', 5, 5', 6, 6').

Масс-спектр + ESI TIC Scan Frag 85.0V: 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3, 3'-Метилен-бис(2,3-дигидропирроло[2,1-*b*]хиназолин-9-он) (5),  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ .**

Выход 90 мг (29 %), т. пл. 246–249 °С (MeOH/ $\text{CHCl}_3 = 10 : 1$ ),  $R_f$  0.44 (система I).

ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3435, 1667 (C=O), 1612 (C=N), 1560, 1516 (C=C), 1466 (C-H), 1384 ( $\text{CH}_2$ ).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.09 (2Н, дкв,  $J = 12.8$ , 8.4,  $\text{H}_a$ -2, 2'), 2.51 (2Н, дтд,  $J = 12.4$ , 4.0, 8.0,  $\text{H}_e$ -2, 2'), 2.37 (2Н, т,  $J = 7.8$ , Н-11), 3.55 (2Н, кв,  $J = 7.8$ , Н-3, 3'), 4.03 (2Н, дт,  $J = 12.3$ , 7.9,  $\text{H}_a$ -1, 1'), 4.32 (2Н, ддд,  $J = 12.6$ , 4.1, 8.6,  $\text{H}_e$ -1, 1'), 7.33 (2Н, дт,  $J = 7.6$ , 1.0, Н-7, 7'), 7.51 (2Н, д,  $J = 7.8$ , Н-5, 5'), 7.60 (2Н, дт,  $J = 1.4$ , 7.7, Н-6, 6r), 8.15 (2Н, дд,  $J = 1.3$ , 8.0, Н-8, 8').

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м. д.): 26.67 (C-1, 1'), 34.55 (C-2, 2'), 41.82 (C-3, 3'), 44.86 (C-11), 120.88 (C-6, 6'), 126.49 (C-7, 7'), 126.52 (C-5, 5'), 126.58 (C-8, 8'), 127.08 (C-8a, 8'a), 134.29 (C-4a, 4'a), 149.18 (C-3a, 3'a), 161.07 (C-9, 9').

Масс-спектр + ESI TIC Scan Frag135.0V: 385  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**3,4-Диметоксифенилэтиламин (6),  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ .** Выход 30 мг (20 %), масло,  $R_f$  0.14 (система I).

ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3574, 3364, 3299 ( $\text{NH}_2$ ), 3000, 2937 (C-N), 2836 (C-O), 1591, 1516 (C=C), 1464, 1418 (C-H), 1259, 1236 (C-O), 1156, 1142, 1028.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.98 (2Н, т,  $J = 7.2$ , Н-7), 3.18 (2Н, т,  $J = 7.2$ , Н-8), 3.75 (3Н, с, 3- $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (3Н, с, 4- $\text{OCH}_3$ ), 6.71 (3Н, м, Н-2, 5, 6), 8.21 (2Н, уш. с,  $\text{NH}_2$ ).

**Реакция 4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилден-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,1-*b*]-хиназолин-10-она (3b) с формальдегидом.** К раствору 50 мг (1.2 ммоль) 4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилден-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,1-*b*]-хиназолин-10-она **3b** в 15 мл метилового спирта добавляют по каплям концентрированной HCl до pH 4–5, затем 0.12 мл (1.2 ммоль) 30 %-го раствора формалина ( $d = 1.092$ ) и нагревают на водяной бане в течение 6 ч. Контроль за ходом реак-

ции осуществлен методом ТСХ. Реакционную смесь обрабатывают аналогично описанному для соединения **3a**. Получено 20 мг (9 %) 3,4-диметоксифенилэтиламина **6**, 90 мг (19 %) N,N'-бис(3,4-диметоксифенилэтил)метандиамина **4** и 70 мг (27 %) макиназолинона **2b**.

**Макиназолинон (2b)**, т. пл. 98–99 °С (MeOH),  $R_f$  0.78 (система II). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.92 (4Н, м, Н-2, 3), 2.94 (2Н, т,  $J = 6.6$ , Н-1), 4.02 (2Н, т,  $J = 6.2$ , Н-4), 7.36 (1Н, дт,  $J = 1.1$ , 7.7, Н-8), 7.54 (1Н, д,  $J = 8.2$ , Н-6), 7.65 (1Н, дт,  $J = 1.6$ , 7.7, Н-7), 8.21 (1Н, дд,  $J = 1.6$ , 8.0, Н-9) [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что взаимодействие 3-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилден-1,2,3,9-тетрагидропирроло[2,1-*b*]-хиназолин-9-она ( $n = 1$ ) с формалином в кислой среде не дает продукта циклизации, а приводит к образованию димеров дезоксивазицинона и 3,4-диметоксифенилэтиламина, тогда как в случае 4-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-метилден-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,1-*b*]-хиназолин-10-она **3b** ( $n = 2$ ) происходит элиминирование хиназолонового фрагмента с образованием макиназолинона **2b**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Shakhidoyatov K. M., Elmuradov B. Z. // Chem. Nat. Compd. 2014. Vol. 50. P. 781–800.
- 2 Azimova Sh. S., Yunusov M. S. Natural Compounds – Alkaloids. Plant Sources, Structure and Properties. Eds.: Springer, 2013.
- 3 Машковский М. Д. Лекарственные средства. Ташкент: Абу Али ибн Сино, 1998.
- 4 Шахидояттов Х. М. Хиназолон-4 и их биологическая активность. Ташкент: Фан, 1988.
- 5 Kamal A., Ramana K. V., Rao M. V. // J. Org. Chem. 2001. Vol. 66. P. 997–1001.
- 6 Deetz M. J., Malerich J. P., Beatty A. M., Smith B. D. // Tetrahedron Lett. 2001. Vol. 42. P. 1851–1854.
- 7 Lee E. S., Park J., Jahng Y. // Tetrahedron Lett. 2003. Vol. 44. P. 1883–1886.
- 8 Liu J., Ye P., Sprague K., Sargent K., Yohannes D., Baldino C. M., Wilson C. J., Shi-Chung N. G. // Org. Lett. 2005. Vol. 7. P. 3363–3366.
- 9 Bowman W. R., Elsegood R. J., Stein T., Weaver G. W. // Org. Biomol. Chem. 2007. Vol. 5. P. 103–113.
- 10 Kamal A., Ramana A. V., Reddy K. S., Ramana K. V., Babu A. H., Prasad B. R. // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. P. 8187–8190.

- 11 Oripov E., Shakhidoyatov K. M., Kadyrov C. S., Abdullayev N. D. // *Химия гетероцикл. соед.* 1979. Т. 5. С. 684–691.
- 12 Журакулов Ш. Н., Виноградова В. И. // *Узбек. хим. журн.* 2015. № 5. С. 25–29.
- 13 Horvath A., Hermacz I., Pongor-Csakvari M., Meszaros Z. J. // *Heterocycl. Chem.* 1984. Vol. 21. P. 219–224.
- 14 Nasrullaev A. O., Turdibayev Z. E., Elmuradov B. Z., Yili Abulimiti, Aisa Haji Akber, Shakhidoyatov K. M. // *Chem. Nat. Compd.* 2012. Vol. 48. P. 638–642.
- 15 Zurakulov Sh. N., Vinogradova V. I., Elmuradov B. Zh., Shakhidoyatov Kh. M. // *New Derivatives of Cytisine: Int. Sci. and Pract. Conf. “Achievements and Prospects for the Development of Phytochemistry”*. April 10–11, 2015, Karaganda. P. 121.
- 16 Zhurakulov Sh. N., Elmuradov B. Zh., Vinogradova V. I. // *Abstr. XI Int. Symp. on the Chemistry of Natural Compounds*. Turkey, Antalya, 2015. P. 141.
- 17 Zhurakulov Sh. N., Elmuradov B. Zh., Vinogradova V. I. // *Am. Chem. Sci. J.* 2015. Vol. 9. P. 1–7.
- 18 Shakhidoyatov Kh. M., Levkovich M. G., Elmuradov B. Zh., Abdullayev N. D. // *Chem. Nat. Compd.* 2014. Vol. 50. P. 1060–1065.

