

УДК 547.863

В.О. Бондар, В.М. Брицун, О.О. Кудрявцев, М.О. Лозинський

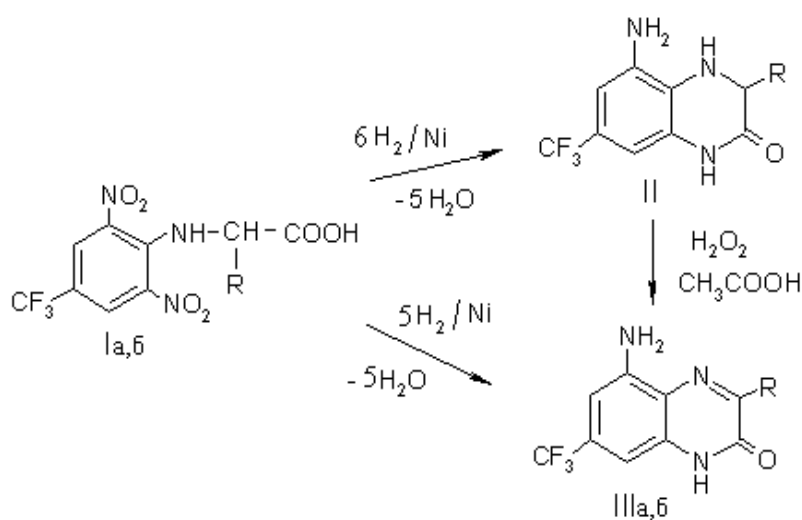
СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5-АМІНО-7-ТРИФТОРМЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНОКСАЛІН-2-ОНУ

Синтезовано 5-аміно-7-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-2-он і показано, що він вступає в реакції окиснення, ацилювання, метилювання і конденсації з карбонільними сполуками, а під дією ортомурашиного естеру та сірковуглецю циклізується в 8-трифторметил-5,6-дигідро-4Н-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалін-5-он та 8-трифторметил-1,2,5,6-тетрагідро-4Н-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалін-2-тіоксо-5-он.

Похідні хіноксаліну належать до фізіологічно активних речовин — їм властива антибактеріальна, спазмолітична, антивірусна та антибластична дія [1—4]. Також відомо, що в багатьох випадках введення в структуру молекули атомів фтору підвищує фізіологічну дію сполук [5]. У зв'язку з цим було цікаво синтезувати раніше невідомі похідні хіноксалінів, до складу яких входить трифторметильна група.

Нами встановлено, що N-(4-трифторметил-2,6-динітрофеніл)-2-R-амінооцтова кислота (I а,б) при відновленні воднем на нікелі Ренея в залежності від природи R перетворюється в 5-аміно-7-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-2-он (II, R = H) або в 5-аміно-3-R-7-трифторметил-1,2-дигідрохіноксалін-2-он (III а, R = CH(CH₃)₂):



I а, III а: R = CH(CH₃)₂; I б, II, III б: R = H.

Потрібно відзначити, що 1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-2-они раніше не вдалося виділити із реакційної суміші внаслідок швидкого окиснення їх киснем повітря [6, 7], тоді як синтезований нами хіноксалін-2-он (II) стійкий до дії кисню повітря і зберігається у звичайних умовах кілька місяців без змін. В той же час при наявності в положенні 3 хіноксалін-2-ону ізопропільного замісника виділити із реакційної маси 1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-2-он не вдалось і продуктом відновлення N-(4-трифторметил-2,6-динітрофеніл)-2-ізопропіламінооцтової кислоти є 1,2-дигідрохіноксалін-2-он (III а).

1,2,3,4-Тетрагідрохіноксалін-2-он (II) має кілька реакційноздатних центрів, по яких нами було проведено ряд перетворень. Виходи, температури плавлення і дані елементного аналізу синтезованих сполук приведені в табл. 1, а спектри ЯМР ¹H, ІЧ- та мас-спектри — в табл. 2. В спектрах ЯМР ¹H характеристичними сигналами хіноксалінів (II—X) є синглетні сигнали протонів груп CH₂CO, NH-4 та CO-NH (відповідно 3.80—5.14, 5.32—6.44 та 10.28—12.73 м.д.), в ІЧ-спектрах характеристичними є смуги поглинання груп C=O (1680—1710 см⁻¹) та C=N (1590—1660 см⁻¹).

Знайдено, що 1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-2-он (II) під дією перекису водню в оцтовій кислоті легко окиснюється в 1,2-дигідрохіноксалін-2-он (IIIб) (аміногрупа NH₂-5 при цьому не зачіпається). Окиснення одинарного зв'яз-

Т а б л и ц я 1

Виходи, температура плавлення і результати даних елементного аналізу сполук II—X

Сполука	Вихід, %	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Обчислено, %			Брутто-формула	Знайдено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
II	89	212	46.76	3.49	18.18	$\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	46.84	3.36	18.29
III а	73	271	53.14	4.46	15.49	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	53.04	4.53	15.71
III б	67	253	47.17	2.64	18.34	$\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	47.31	2.49	18.46
IV	77	320	48.72	2.97	15.49	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$	48.86	3.14	15.31
V	52	258	49.39	3.32	17.28	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	49.66	3.54	17.13
VI	67	233	60.19	3.79	13.16	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	60.33	3.55	13.32
VII	79	224	53.68	4.50	13.41	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$	53.50	4.39	13.20
VIII	47	314	49.80	2.51	17.42	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$	49.69	2.37	17.20
IX*	73	356	43.96	2.21	15.38	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$	43.90	2.34	15.17
X**	56	279	45.99	2.81	14.63	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$	45.75	2.73	14.69

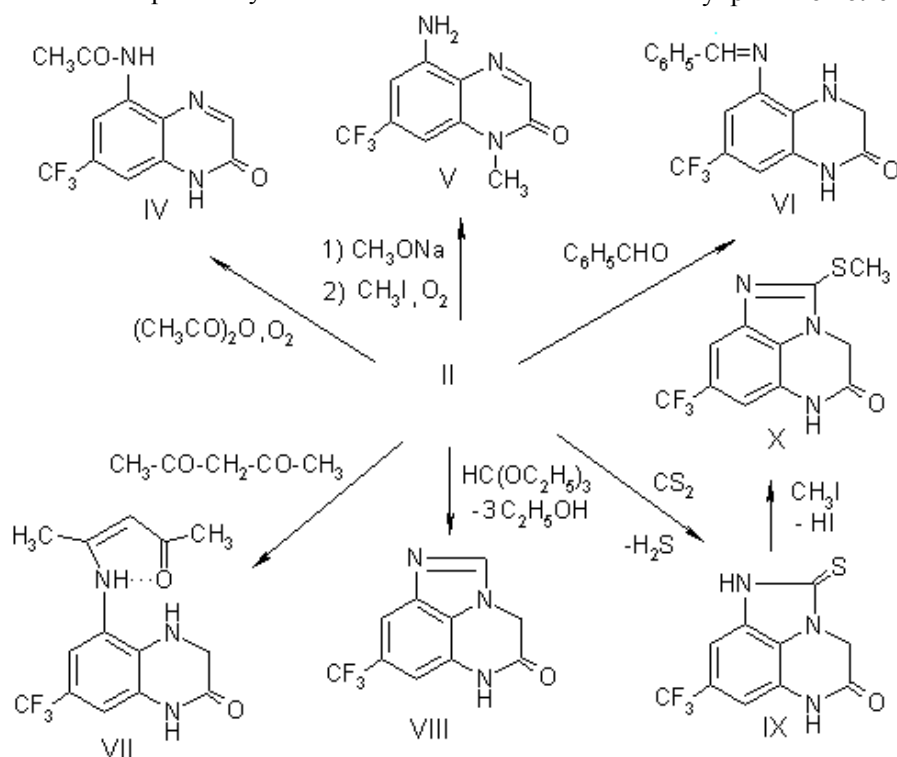
* Обчислено, %: S 11.73. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$. Знайдено, %: S 11.65. ** Обчислено, %: S 11.16. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$. Знайдено, %: S 11.42.

Т а б л и ц я 2

Дані спектроскопії ЯМР ^1H , ІЧ- та мас-спектроскопії для сполук II—X

Сполука	Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{DMCO}-d_6$, TMC)	ІЧ-спектр	Мас-спектр, m/z
II	3.80 с (2H, CH_2 -3), 5.09 с (2H, NH_2), 5.52 с (1H, NH -4), 6.42 (1H, с, H-6), 6.55 (1H, с, H-8), 10.28 с (1H, NH -1)	3100, 1690, 1610, 1500	231
III а	5.26 д (6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.43 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.25 с (2H, NH_2), 6.64 с (1H, H-6), 6.75 с (1H, H-8), 12.26 с (1H, NH -1)	3000, 1650, 1600, 1570, 1530, 1420	271
III б	6.42 уш.с (2H, NH_2), 6.62 с (1H, H-6), 6.75 с (1H, H-8), 8.05 с (1H, H-3), 12.36 с (1H, NH -1)	3100, 1660, 1600, 1550	229
IV	2.26 с (3H, $\text{CH}_3\text{CO}-\text{N}$), 7.24 с (1H, H-6), 8.28 с (1H, H-8), 8.47 с (1H, H-3), 10.18 с (3H, $\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}$), 12.73 с (1H, NH -1)	3000, 1690, 1610, 1530, 1450, 1390	271
V	3.60 с (3H, $\text{CH}_3\text{N}-\text{CO}$), 6.50 уш.с. (2H, NH_2), 6.79 (1H, H-6), 6.85 (1H, H-8), 8.10 с (1H, H-3)	3100, 1680, 1600, 1540	243
VI	3.96 с (2H, CH_2 -3), 6.44 с (1H, NH -4), 6.94 с (1H, H-6), 7.27 с (1H, H-8), 7.54 м (3H, C_6H_5), 8.08 м (2H, C_6H_5), 8.83 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10.58 с (1H, NH -1)	3000, 1700, 1590, 1550, 1500, 1400	319
VII	1.78 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 2.01 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 3.87 с (2H, CH_2 -3), 5.32 с (1H, NH -4), 6.21 с (1H, $\text{CO}-\text{CH}=\text{}$), 6.96 с (1H, H-8), 7.01 с (1H, H-6), 10.63 с (1H, NH -1), 11.75 с (1H, NH -5)	2900, 1700, 1630, 1580, 1510, 1440, 1400, 1390	313
VIII	5.14 с (2H, CH_2 -4), 6.82 (1H, H-9), 7.63 с (1H, H-7), 8.38 с (1H, H-2), 11.15 с (1H, $\text{CO}-\text{NH}$)	3000, 1710, 1650, 1530	241
IX	4.58 с (2H, CH_2 -4), 6.81 с (1H, H-9), 7.07 с (1H, H-7), 11.15 с (1H, $\text{CO}-\text{NH}$), 13.07 с (1H, $\text{NH}-\text{CS}$)	3000, 1690, 1500, 1380	273
X	2.75 с (3H, SCH_3), 4.85 с (2H, CH_2 -4), 6.76 с (1H, H-9), 7.50 с (1H, H-7), 11.13 с (1H, $\text{CO}-\text{NH}$)	3000, 1690, 1660, 1610	287

ку C(3)–N(4) в подвійний киснем повітря відбувається також при ацилюванні 1,2,3,4-тетрагідроксалин-2-ону (II) оцтовим ангідридом та при метилюванні (II) йодистим метилом у розчині метилату натрію. В першому випадку утворюється 5-ацетамідо-7-трифторметил-1,2-дигідроксалин-2-он (IV), в другому — метилювання протікає по атому азота в положенні 1. Результатом його є 5-аміно-1-метил-7-трифторметил-1,2-дигідроксалин-2-он (V), що підтверджується відсутністю характерного сигналу протону NH-1 ($\delta = 10.28\text{—}12.73$ м.д.) та наявністю смуги поглинання C=O (1680 см^{-1}) в ІЧ-спектрі сполуки V.



Метилювання хіноксалин-2-ону (II) по N-1 свідчить про те, що і в лужному середовищі сполука II перебуває в лактамній формі.

При взаємодії 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідроксалин-2-она (II) з бензальдегідом і ацетил-ацетоном утворюються сполуки VI та VII, причому зв'язок C(3)–N(4) у цих речовинах киснем повітря при протіканні реакцій не окиснюється. 5-(Пент-3-ен-2-он-4-іл)аміно-7-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроксалин-2-он (VII) є похідним β -дикарбонільних сполук, що, як відомо [8], можуть існувати у вигляді *син*- і *анти*-форм, кожна з яких, в свою чергу, може знаходитися в формі *s-цис*- і *s-транс*-конформацій.

Але, виходячи із спектру ЯМР ^1H сполуки VII, можна констатувати утворення тільки однієї конформації. Слід відзначити, що сигнал протону групи Ar–NH–C= в спектрі ЯМР ^1H хіноксалин-2-ону (VII) зникає після додавання D_2O , що свідчить про швидке заміщення протію на дейтерій і є непрямим підтвердженням існування водневого зв'язку. В той же час в ІЧ-спектрі сполуки VII спостерігається смуга поглинання 1630 см^{-1} , яка належить асоційованій карбонільній групі. Тому є підстави вважати, що сполука VII утворюється в *син-s-цис*-формі, яка є найстійкішою внаслідок стабілізації внутрішньомолекулярним водневим зв'язком N–H...O=C [8].

Нами також встановлено, що хіноксалин-2-он (II) реагує з ортомурашиним естером та сірковуглецем у положеннях NH-4 та NH₂-5, при цьому утворюються відповідно 8-трифторметил-5,6-дигідро-4Н-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалин-5-он (VIII) та 8-трифторметил-1,2,5,6-тетрагідро-4Н-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалин-2-тіоксо-5-он (IX). Останній при алкілюванні йодистим метилом у лужному середовищі перетворюється в 2-метилтіо-8-трифторметил-5,6-дигідро-4Н-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалин-5-он (X).

В цілому, окиснення киснем повітря одинарного зв'язку C(3)–N(4) в подвійний легко проходить в тих випадках, коли замісники, пов'язані з хіноксалиновим циклом, є електродонорними (3-ізопропіл, 1-метил, 5-ацетамідо). У випадку, коли замісники мають електроноакцепторний характер (5-бензіліденамін, 5-(пент-3-ен-2-он-4-іл)аміно), зв'язок C(3)–N(4) при проходженні реакцій залишається одинарним.

Цей факт можна пояснити тим, що електроноакцепторні замісники відтягують до себе електронну густину і цим самим дезактивують хіноксалиновий цикл до дії електрофільних реагентів (в тому числі і до кисню повітря).

Таким чином, нами розроблено препаративний метод синтезу 5-аміно-7-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроксалин-2-ону, вивчено де-

які його хімічні властивості і показано, що він має кілька реакційноздатних центрів і є перспективною сполукою для синтезу гетероциклічних систем.

Спектри ЯМР ^1H знято на приладі Varian-300 (робоча частота 300 МГц), ІЧ-спектри — на приладі UR-20 в таблетках КВг. Мас-спектри зареєстровано на приладі МХ-1303.

5-Аміно-7-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроксиноксалін-2-он (II) і *5-аміно-3-ізопропіл-7-трифторметил-1,2-дигідроксиноксалін-2-он (III а)*. В трьохгорлий реактор місткістю 0.5 л, обладнаний зворотним холодильником і термометром і попередньо продутий воднем, вливали 70 мл ізопропанолу, додавали 1—1.5 г суспензії нікелю Ренея в 30 мл ізопропанолу і приливали розчин 0.02 моль N-(4-трифторметил-2,6-динітрофеніл)-2-R-амінооцтової кислоти в 50 мл ізопропанолу. В реактор при перемішуванні та нагріванні до 55—60 °С пропускали водень протягом 5—6 год до припинення його поглинання. Розчин охолоджували, відфільтровували від каталізатора і випаровували розчинник у вакуумі водоструминного насосу. Речовину, що виділилась, перекристалізували із нітротетану.

5-Аміно-7-трифторметил-1,2-дигідроксиноксалін-2-он (III б). До розчину 0.369 г (0.0016 моль) хіноксалін-2-ону (II) в 3 мл оцтової кислоти додавали 0.2 мл 33 %-го водного розчину перекису водню і нагрівали при 90—95 °С 1 год. Охолоджували і речовину, що випала в осад, відфільтровували, промивали водою (2 рази по 3 мл) і перекристалізували з суміші ізопропанол—вода (4:1).

5-Ацетамідо-7-трифторметил-1,2-дигідроксиноксалін-2-он (IV). До розчину 0.32 г (0.0014 моль) хіноксалін-2-ону (II) в 3 мл оцтової кислоти додавали 0.51 г (0.005 моль) оцтового ангідриду і реакційну масу нагрівали при 70—80 °С 1 год. Охолоджували, додавали 20 мл води і речовину, що випала в осад, відфільтровували, сушили і перекристалізували з суміші ізопропанол—вода (4:1).

5-Аміно-1-метил-7-трифторметил-1,2-дигідроксиноксалін-2-он (V). До розчину 0.035 г (0.0015 моль) металічного натрію в 7 мл абсолютного етанолу додавали 0.323 г (0.0014 моль) хіноксалін-2-ону (II), перемішували і прибавляли 0.23 г (0.0016 моль) йодистого метилу. Витримували при 40 °С 1 год, охолоджували і залишали на ніч. Осад, що випав, відфільтровували і перекристалізували з ізопропанолу.

5-Бензіліденаміно-7-трифторметил-1,2,3,4-

тетрагідроксиноксалін-2-он (VI) і *5-(пент-3-ен-2-он-4-іл)аміно-7-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроксиноксалін-2-он (VII)*. До розчину 0.254 г (0.0011 моль) хіноксалін-2-ону (II) в 4 мл ізопропанолу додавали 0.125 г (0.0013 моль) бензальдегіду (ацетилацетону), нагрівали до кипіння, охолоджували і залишали на 5 год. Продукт, що випав у осад, відфільтровували і перекристалізували з ізопропанолу.

*8-Трифторметил-5,6-дигідро-4Н-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалін-5-он (VIII)*. Розчин 0.69 г (0.003 моль) хіноксалін-2-ону (II) в 3 мл ортомурашиного естеру кип'ятили 2 год, потім надлишок естеру випаровували в вакуумі водоструминного насосу. Речовину, що виділилась, перекристалізували з метилетилкетону.

*8-Трифторметил-1,2,5,6-тетрагідро-4Н-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалін-2-тіоксо-5-он (IX)*. До розчину 1.85 г (0.008 моль) хіноксалін-2-ону (II) в 100 мл ізопропанолу додавали 1.82 г (0.024 моль) сірковуглецю і нагрівали при 35—40 °С 5 год. Потім до реакційної маси прибавляли 0.45 г (0.008 моль) гідроксиду калію і перемішували при 50—60 °С ще 5 год. Охолоджували і реакційну масу розбавляли розчином 3 мл оцтової кислоти в 150 мл води. Кристали, що випали в осад, відфільтровували і перекристалізували з суміші диметилформамід—вода (4:1).

*2-Метилтіо-8-трифторметил-5,6-дигідро-4Н-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалін-5-он (X)*. До розчину 0.44 г (0.0016 моль) сполуки IX в 17 мл 0.5 %-го водного гідроксиду натрію додавали 0.022 г (0.00006 моль) тетрабутилйодиду і приливали розчин 0.29 г (0.002 моль) йодистого метилу в 15 мл хлороформу. Суміш перемішували при 20 °С 2 год і осад, що утворився, відфільтровували, сушили і перекристалізували з толуолу.

РЕЗЮМЕ. Синтезовано 5-аміно-7-трифторметил-1,2,3,4-тетрагідроксиноксалін-2-он і показано, що он окисляється, ацилюється, метилирується і конденсується з карбонільними соединениями, а при действии ортомуравьиного эфира и сероуглерода циклизуется в 8-трифторметил-5,6-дигидро-4Н-имидазо[1,5,4-*de*]хиноксалін-5-он и 2-тіоксо-8-трифторметил-1,2,5,6-тетрагідро-4Н-имидазо[1,5,4-*de*]хиноксалін-5-он.

SUMMARY. The 5-amino-7-trifluoromethyl-1,2,3, 4-tetrahydroxinoxalin-2-one was synthesized and it is shown that it can be oxidated, acylated, methylated and condensed with carbonylic compounds. It was found that under the influence of orthoformiate ester and carbon disulfide it is transformed into 8-trifluoromethyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[1,5,4-*de*]xinoxalin-5-one and 2-thi-

охо-8-trifluoromethyl-1,2,5,6-tetrahydro-4H-imidazo[1,5,4-*de*]xinoxalin-5-one.

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. - Харьков: Горсинг, 1998. -Т. 2. -С. 317—322.
2. *Negwer M.* Organic-chemical drugs and their synonyms. -Berlin: Academie Verlag, 1994. -Vol. III. -P. 2086.
3. *Maichsner C., Riess G., Kleim G.P., Roesner M.* // Chem. Abstr. -1995. -**123**. -228218w.
4. *Goriga M., Fiore M., Sanna P., Paglietti G.* // Farma-

co. -1995. -**50**, № 5. -P. 289—301.

5. *Ягупольский Л.М.* Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. -Киев.: Наук. думка, 1988. -С. 276.
6. *Otomasu H., Ohmiya S., Takahashi H., Yoshida K.* // Chem. Pharm. Bull. -1973. -**21**, № 2. -P. 353—357.
7. *Коренева А.Н., Фарса О., Грабалек А., Колдобский Г.И.* // Журн. орган. химии. -1999. -**35**, № 12. -С. 1857—1861.
8. *Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И.* Гидразоны. -М.: Наука, 1974. -С. 56.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 18.02.2004

УДК 547:541.127:541.128

И.В. Шпанько, И.В. Садовая

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ФАКТОРОВ НА СКОРОСТЬ И МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ АРИЛОКСИРАНОВ С N-АРОИЛАРЕНСУЛЬФОАМИДАМИ В АЦЕТОНИТРИЛЕ

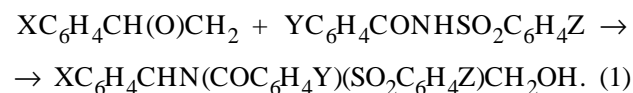
Изучена кинетика реакций арилоксиранов $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$ с N-ароиларенсульфонамидами $\text{YC}_6\text{H}_4\text{CONHSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Z}$ в ацетонитриле при 343 К. Методом перекрестного корреляционного анализа показано, что совместное влияние заместителей X, Y и Z на скорость раскрытия оксиранового цикла является аддитивным. Обсужден механизм исследованных реакций.

Несмотря на большой интерес к оксиранам на протяжении многих десятилетий количественные закономерности, учитывающие влияние структуры, среды, температуры и других факторов на скорость, направление и механизм их химических превращений, все еще мало изучены. Среди оксирановых субстратов наиболее подходящими объектами исследования являются арилоксираны, реакционную способность которых можно широко варьировать введением различных заместителей в их бензольное ядро [1—4]. Ранее [2] при изучении кинетики реакций X-замещенных арилоксиранов с Y-замещенными бензойными кислотами мы показали необходимость учета неаддитивных эффектов структурных факторов при количественной оценке скорости процесса с помощью регрессионной модели, включающей статистически значимый коэффициент перекрестного взаимодействия ($\rho_{XY} = -1.1 \pm 0.2$).

В качестве протонодонорных реагентов, способных эффективно раскрывать оксирановый цикл, могут служить NH-кислоты, такие, например, как амиды [5—7] и имидазы [8] карбо-

новых и сульфоновых кислот. Недавно [8] мы установили аддитивный характер совместных эффектов температуры и структуры симметричных аренилсульфонимидов в их реакциях с фенилоксираном в диоксане.

Цель настоящей работы — количественное изучение совместного влияния заместителей X, Y и Z на скорость описываемого приведенной ниже схемой взаимодействия арилоксиранов со смешанными имидами бензойных и аренилсульфоновых кислот (N-ароиларенсульфонамидами) в ацетонитриле при 343 К:



Коммерческие (фирма Merck) фенилоксиран (98 % основного вещества) и ацетонитрил использовали без дополнительной очистки. Технический 4-нитрофенилоксиран дважды перекристаллизовывали из гексана, т.пл. 85—86 °С [9]. 4-Бромфенилоксиран получали из 4-бромфенилсульфоната по методике [9]. Смешанные имидазы синтезировали из ароилхлоридов и аренил-

© .В. Шпанько, И.В. Садовая, 2005