

УДК 547.856.1

О.В. Хиля, Т.А. Воловненко, О.В. Туров, Ю.М. Воловенко

АЛКІЛЮВАННЯ 2-(4-ОКСО-3,4-ДИГІДРО-2-ХІАЗОЛІНІЛ)АЦЕТОНІТРИЛІВ

Встановлено, що алкілювання 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилів приводить до послідовного утворення 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолініл)ацетонітрилів, 2-метил-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)пропаннітрилів, 2-бензил-2-[4-(бензилокси)-2-хіназолініл]-3-фенілпропаннітрилів.

Хіназолін-4-они мають три нуклеофільних центри і відомо, що їх алкілювання в більшості випадків відбувається по атому нітрогену в третьому положенні [1—5], спостерігаються також випадки атаки по атому нітрогену в першому положенні [6—8] або утворення суміші продуктів алкілювання по першому та третьому положенню хіназолінону [9—11]. Крім того, зафіксовано утворення продукту О-алкілювання [12].

Враховуючи неоднозначність проходження алкілювання різних похідних хіназолін-4-онів та невелику кількість робіт з цього питання, ми вирішили дослідити алкілювання поліфункціональної сполуки — 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-ацетонітрилу.

Зважаючи на наявність чотирьох нуклеофільних центрів у 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-ацетонітрилах I, можна передбачати, що алкілювання може проходити по оксигену карбонільної групи, атомам нітрогену в першому та третьому положеннях хіназолінового циклу, а також по метиленовій групі ацетонітрильного фрагменту.

Зручною моделлю для багатьох структурних досліджень є 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолініл)ацетонітрили. Скориставшись методикою, наведеною в патенті [2] (алкілювання алкілтозилатами в розчині метилцелозольву в присутності поташу), для синтезу зазначеної вище сполуки ми, на відміну від даних роботи [2], одержали суміш продуктів алкілювання, яку не вдалося розділити. Ця суміш є важкорозчинною (навіть у трифтороцтовій кислоті майже одразу після розчинення починається кристалізація). У спектрах ЯМР ^1H (в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) в області 7.8—8.4 м.ч. спостерігаються сигнали ароматичних протонів, при 4.1, 4.5 м.ч. — сигнали двох метиленових груп, при 2.6, 2.7 м.ч. — сигнали двох метильних груп. На підставі цих даних можна вважати, що

утворюється суміш продуктів 1-N- та 3-N-метилювання в співвідношенні 1:1. Аналогічний результат ми одержали при нагріванні ацетонітрилів I з алкілгалогенідами в розчині ДМФА в присутності поташу (схема 1).

Продукт метилювання по атому 3-N, а саме 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолініл)ацетонітрил II а, вдалося одержати в м'яких умовах дією невеликого надлишку метилйодиду на 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрил I а в присутності поташу в ДМФА при 22 °С впродовж 2—3 діб.

У спектрах ЯМР ^1H сполуки II а в області 7.5—8.1 м.ч. спостерігаються сигнали ароматичних протонів, при 4.6 м.ч. — синглет метиленової групи, при 3.5 м.ч. — сигнал метильної групи.

В ІЧ-спектрах сполуки II а присутні валентні коливання карбонільної групи при 1665 cm^{-1} , слабка смуга валентних коливань $\text{C}\equiv\text{N}$ -групи при 2240 cm^{-1} та відсутня смуга поглинання NH -групи. Вибір між продуктом алкілювання по атомах 1-N або 3-N зроблено на основі даних NOESY-експерименту. У випадку ізомеру 1-NMe має проявлятися взаємодія між 8-H протоном хіназолінового циклу та протонами метильної групи (1-NMe), але в даному випадку такої взаємодії не спостерігалось. Отже, алкілювання відбулось по третьому положенню хіназолінового циклу (схема 1).

2-(3-Метил-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолініл)ацетонітрили II а,б можна одержати алкілюванням 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилів I а,б диметилсульфатом у водному розчині луку при кімнатній температурі.

Синтез 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолініл)ацетонітрилу II а був також здійснений при сплавленні ацетонітрилу I а з метилтозилатом при 140 °С. Ще один варіант синтезу 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолініл)ацетонітрилів II а,б бу-

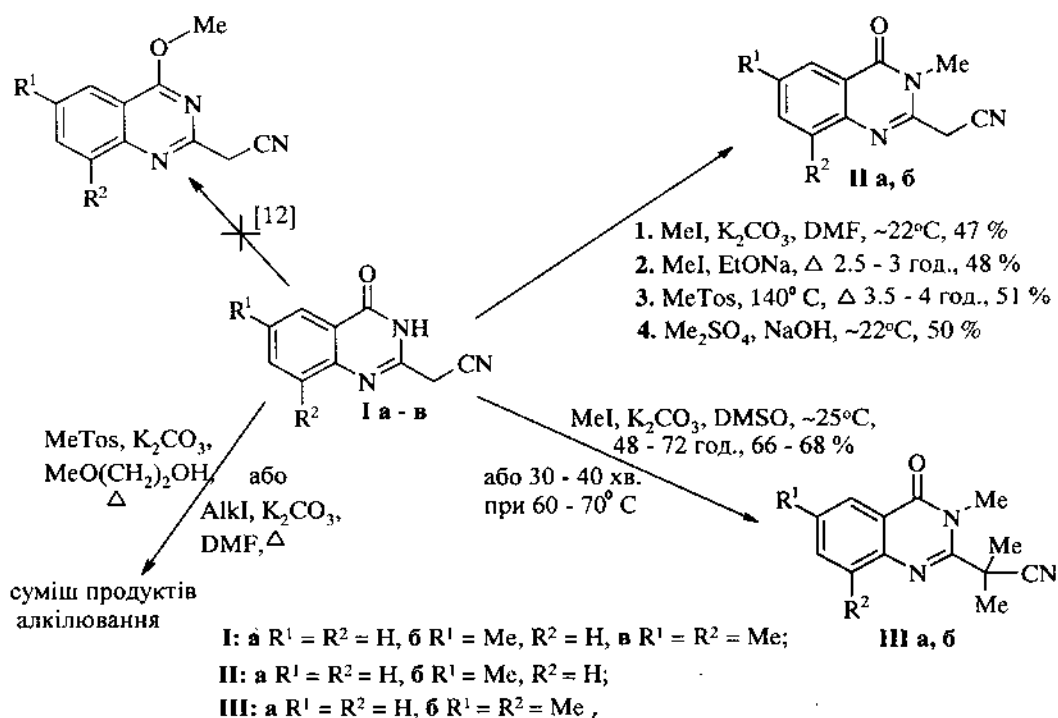


Схема 1.

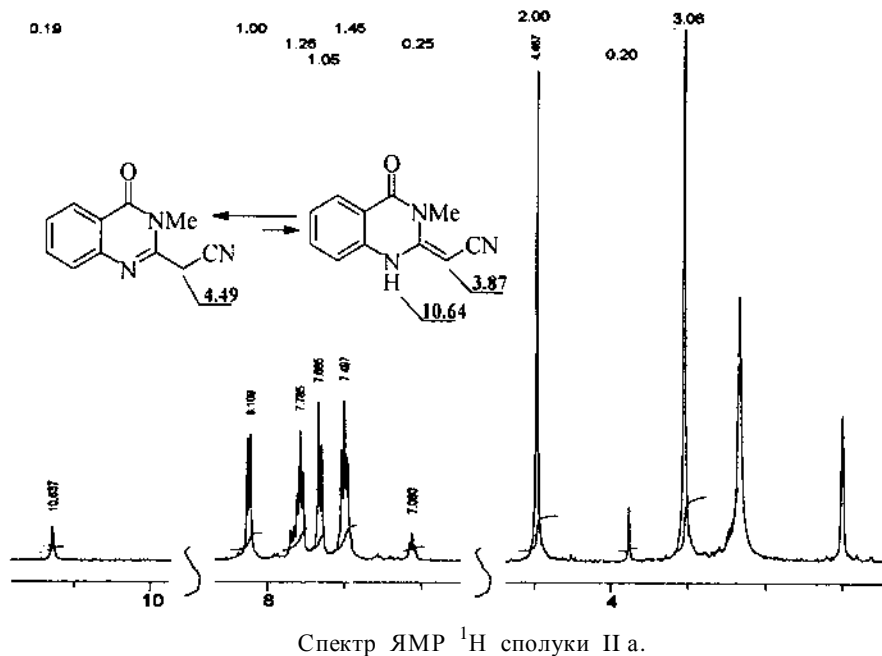
ло реалізовано при нагріванні ацетонітрилів I а,б в спирті з еквімолярною кількістю етилату натрію та метилйодиду. Відомо [13], що утворення подібних N-алкілпохідних з натрієвих солей лактамів відбувається через циклічний перехідний стан.

Всі фізико-хімічні характеристики сполук II а,б, одержаних різними шляхами, співпадають, але температура плавлення сполуки II б (177—179 °С (з ДМФА)) відрізняється від літературної (229—230 °С [2]).

Слід зауважити, що для сполук II а,б (як і для нітрилів I) спостерігається 15—20 % NH-таутомерної форми II а,б. Про це свідчить наявність в спектрах ЯМР ^1H додатково сигналу Н-групи при 10.5—10.6 м.ч. та набору сигналів ароматичних протонів, які зміщені на 0.1—0.4 м.ч. в сильне поле, відносно відповідних основних сигналів (рисунок).

Недоліком всіх методів синтезу 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолініл)ацетонітрилів II а,б з 2-(4-оксо-3,4-

дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилів I є введення більш ніж одного алкільного залишку при використанні надлишку алкілюючого агента. В принципі, навіть при використанні еквімолярної кількості алкілюючого агента спостерігається утворення невеликої кількості продуктів поліалкілю-



вання. Так, в спектрі ЯМР ^1H продуктів, виділених з маточника реакційної суміші, поряд з вихідним нітрилом I спостерігається наявність моно-, ди- та триалкілпохідних. Це є наслідком існування чотирьох нуклеофільних центрів, регіоселективність алкілювання яких важко контролювати. Таким чином, виходи 3-N-алкільованих продуктів не перевищують 53 %.

Використання чотирикратного надлишку метилйодиду при алкілюванні в ДМСО у присутності поташу приводить до введення трьох алкільних залишків у молекулу 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилів I: реакція відбувається за атомом 3-N і двічі метилюється метиленова група з утворенням 2-метил-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)пропаннітрилу III а (схема 1).

У спектрах ЯМР ^1H сполук III а, б в області 7.5—7.8 м.ч. спостерігаються сигнали ароматичних протонів, відсутні сигнали протонів метиленової групи та NH-групи, але замість них з'являються сигнали $\text{C}(\text{Me})_2$ -групи (при 1.9 м.ч.) та NMe-групи (при 3.7 м.ч.).

В ІЧ-спектрі відсутні валентні коливання N-групи, виявляється слабка смуга поглинання $\text{C}\equiv\text{N}$ -групи при 2220 см^{-1} та $\text{C}=\text{O}$ -групи — при 1675 см^{-1} .

Спроба одержання продукту алкілювання по атому кисню карбонільної групи хіназолінонового циклу за методикою [12] (нагрівання нітрилу I в ацетоні з чотирикратним надлишком диметилсульфату в присутності поташу) привела до утворення суміші продуктів алкілювання, жоден з яких не містив OMe-групи, що однозначно підтверджується даними ІЧ-спектрів.

Бензилювання 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилів I у м'яких умовах (дія бензилхлоридів на ацетонітрили I в розчині ДМСО в присутності поташу при 25°C впродовж 2—3 діб) також приводить до введення трьох бензильних залишків у молекулу сполуки I, з утворенням сполук IV. Два бензильні залишки алкілюють метиленову групу, третій — атом кисню карбонільної групи хіназолінонового циклу (схема 2). Для з'ясування питання щодо пріоритетного напрямку бензилювання було виміряно спектр ЯМР ^1H реакційної суміші (до завершення реакції), який показав наявність продуктів з одним, двома та трьома бензильними залишками поряд з вихідним нітрилом I. Отже, і в даному випадку спостерігається низька регіоселективність, як і в розглянутих вище прикладах алкілювання.

Спрямування атаки третього алкільного зали-

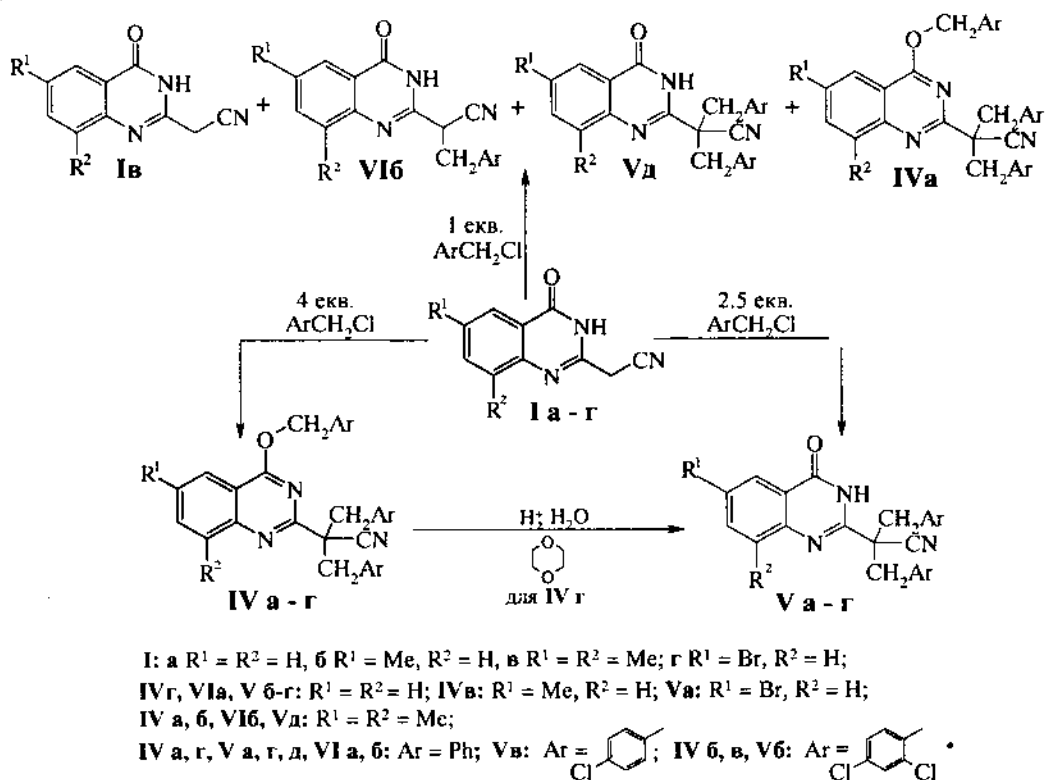


Схема 2.

шку по 3-N або C=O центру, при дії алкілгалогенідів на 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрили I, очевидно, обумовлено будовою радикалу алкілгалогеніду.

Використання 2.5-кратного надлишку бензилгалогеніду в реакції з 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилами I дозволило виділити продукти діалкілювання по метиленовій групі — 2-бензил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-3-фенілпропаннітрили V а–в з виходом 35—52 %. Сполуки V можна також одержати в результаті кислого гідролізу продуктів IV у водно-діоксановому розчині. Продукт моноалкілювання по метиленовій групі — 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-3-фенілпропаннітрил VI а вдалося виділити (з виходом 40 %) при застосуванні в реакції 20 %-го надлишку (по відношенню до нітрилу Ia) бензилхлориду.

Характеристики та спектральні дані сполук IV а–г, V а–г, VI а наведені в таблиці.

Таким чином, алкілювання 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилів I відбувається не регіоселективно. Дія алкілюючих агентів на 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрили I приводить до послідовного утворення 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолініл)ацетонітрилів II, 2-метил-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)пропаннітрилів III, 2-бензил-2-[4-(бензилокси)-2-хіназолініл]-3-фенілпропаннітрилів IV.

Контроль за ходом реакцій і чистотою синтезованих сполук проводився методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Silufol UV-254 у системі хлороформ—метанол (9:1). Спектри ЯМР ^1H виміряні на спектрометрі Varian Mercury 400 з робочою частотою 400 МГц в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. ІЧ-спектри — на приладі SP 3-300 Pye Unicam; температури плавлення — на малогабаритному нагрівальному столі типу Боеціус зі спостережним пристроєм РНМК 05 фірми VEB Analytik. Вихідні сполуки I синтезували за методикою [14].

2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрили II а, б.

Метод 1. До 0.7 г (0.4 ммоль) 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилу I а в 10 мл диметилформаміду (ДМФА) додавали 1.6 г (11.6 ммоль) поташу та 0.36 мл (5.8 ммоль) метилйодиду. Реакційну суміш залишали на 3 доби при 22 °С, контролюючи закінчення реакції хроматографічно. Суміш нейтралізували оцтовою кислотою, додавали 10 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, спиртом, сушили. Кристалізували з ДМФА. Вихід — 47 %.

Метод 2. До суспензії 4.3 ммоль 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилу I в 15 мл етанолу додавали 4.3 ммоль етилату натрію та 4.3 ммоль метилйодиду, суміш нагрівали впродовж 3—4 год. Реакційну суміш охолоджували, осад сполуки II відфільтровували, промивали спиртом, сушили. Кристалізували з ДМФА. Вихід — 48 %.

Метод 3. Суміш 0.8 г (4.3 ммоль) 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилу I а та 0.81 г (4.6 ммоль) метилтозилату розтирали та сплавляли при 140 °С на масляній бані впродовж 5—5.5 год. Реакційну суміш охолоджували, тверду масу розтирали в етанолі або ацетоні до утворення кристалів. Осад сполуки II а відфільтровували, промивали спиртом, сушили. Кристалізували з ДМФА. Вихід — 51 %.

Метод 4. До розчину 0.6 г (3 ммоль) 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилу I а у 0.35 н. водному розчині лугу при кімнатній температурі та інтенсивному перемішуванні повільно додавали по краплинам 0.71 мл (7.5 ммоль) диметилсульфату. В процесі реакції підтримували лужне середовище реакційної суміші. Після додавання всієї кількості диметилсульфату реакційну суміш перемішували ще впродовж 1.5—2 год, потім відфільтровували світло-жовтий осад сполуки II а, промивали водою, сушили. Аналогічно одержували ацетонітрил II б. Кристалізували сполуки з ДМФА. Вихід — 50 %.

Сполука II а. $T_{\text{пл}}$ 240—242 °С (з ДМФА). ІЧ-спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 2240 сл. (C≡N), 1660 (C=O); ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч., 3J = 6.3 Гц: 8.13 (1H, уш. д, 5-H), 7.85 (1H, уш. т, 7-H), 7.69 (1H, уш. д, 8-H), 7.56 (1H, уш. т, 6-H), 4.58 (2H, с, CH_2C), 3.48 (3H, с, CH_3).

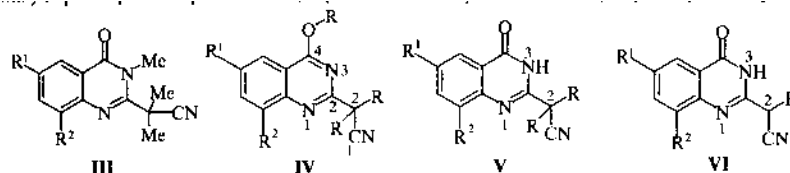
Знайдено, %: N 21.44. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Розраховано, %: N 21.09.

Сполука II б. $T_{\text{пл}}$ 177—179 °С (з ДМФА), 229—230 °С за даними роботи [2]. ІЧ-спектр (таблетки з KBr), ν , cm^{-1} : 2240 сл. (CN), 1660 (C=O); ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч., 3J = 6.5 Гц: 7.93 (1H, уш. с, 5-H), 7.65 (1H, уш. д, 7-H), 7.57 (1H, д, 8-H), 4.55 (2H, с, CH_2C), 3.48 (3H, с, CH_3), 2.46 (3H, с, 6- CH_3).

Знайдено, %: N 19.93. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Розраховано, %: N 19.71.

Загальна методика синтезу *2-метил-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)пропаннітрилів III а, б, 2-бензил-2-[4-(бензилокси)-2-хіназолініл]-3-фенілпропаннітрилів IV а–г.* До 4 ммоль 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилу I в 15 мл ДМФА або ДМСО додавали 12 ммоль по-

Характеристики 2-метил-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)пропаннітрилів III а,б, 2-бензил-2-[4-(бензілоксо)-2-хіназолініл]-3-фенілпропаннітрилів IV а-г, 2-бензил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-3-фенілпропаннітрилів V а-в, 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-3-фенілпропаннітрилу VI а



Сполука	Брутто-формула	Знайдено / обчислено, %		$T_{\text{о}^{\text{д}}}$, °C	Вихід, %	ІЧ-спектри, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч., J (Гц)		
		N	Cl(Br)			C≡N (сл.)	C=O	Сигнали протонів хіназолінілацетонітрильного фрагменту	Сигнали протонів R-замісника	
									O-R [N-R]	>CR ₂ або >C(R)-
III а	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O	<u>16.53</u> 16.46	—	125–126	68	2230	1670	7.75 (1H, с, 5-H); 7.52 (1H, с, 7-H); 2.49 (3H, с, 8-Me); 2.41 (3H, с, 6-Me)	[3.75 (3H, с, NMe)]	1.87 (6H, с, CMe ₂)
III б	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O	<u>18.70</u> 18.49	—	85–86	65	2230	1675	8.16 (1H, уш. д, 5-H); 7.85 (1H, уш. т, 7-H); 7.65 (1H, уш. д, 8-H); 7.53 (1H, уш. т, 6-H); ³ J=8.0 Гц	[3.76 (3H, с, NMe)]	1.87 (6H, с, CMe ₂)
IV а	C ₃₃ H ₂₉ N ₃ O	<u>8.85</u> 8.69	—	120–121	66	2230	—	7.78 (1H, с, 5-H); 7.54 (1H, с, 7-H); 2.53 (3H, с, 8-Me); 2.50 (3H, с, 6-Me)	6.93–7.58 (15H, м, CBn ₂ , OBn); 5.67 (2H, с, OCH ₂ Ph); 3.62, 3.35 (2H, д, C(CH ₂ Ph) ₂); ² J=13.2 Гц	
IV б	C ₃₃ H ₂₃ Cl ₆ N ₃ O	<u>6.12</u> 6.09	<u>30.97</u> 30.82	141–143	67	2230	—	7.78 (1H, с, 5-H); 7.50 (1H, с, 7-H); 2.44 (3H, с, 8-Me); 2.42 (3H, с, 6-Me)	7.17–7.60 (9H, м, C(CH ₂ Ar) ₂ , OCH ₂ Ar); 5.52 (2H, с, OCH ₂ Ar); 3.75, 3.63 (2H, д, C(CH ₂ Ar) ₂); ² J=13.2 Гц	
IV в	C ₃₂ H ₂₁ Cl ₆ N ₃ O	<u>6.38</u> 6.21	<u>31.60</u> 31.46	138–140	55	2230	—	7.95 (1H, уш. с, 5-H); 7.76 (2H, м, 7-H, 8H); 2.54 (3H, с, 6-Me)	7.13–7.60 (9H, м, C(CH ₂ Ar) ₂ , OCH ₂ Ar); 5.53 (2H, с, OCH ₂ Ar); 3.68, 3.62 (2H, д, C(CH ₂ Ar) ₂); ² J=13.2 Гц	
IV г	C ₃₁ H ₂₅ N ₃ O	<u>9.30</u> 9.22	—	131–133	85	2230	—	8.22 (1H, уш. д, 5-H); 7.85 (1H, уш. т, 7-H); 7.68 (1H, уш. д, 8-H); 7.42 (1H, уш. т, 6-H); ³ J=8.0 Гц	6.90–7.72 (15H, м, CBn ₂ , OBn); 5.79 (2H, с, OCH ₂ Ph); 3.64, 3.35 (2H, д, C(CH ₂ Ph) ₂); ² J=13.2 Гц	
V а	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₃ O	9.71 9.46	<u>18.21</u> 17.98	223–224	35	2230	1660	8.18 (1H, уш. с, 5-H); 7.78 (1H, уш. д, 7-H); 7.40 (1H, д, 8-H); ³ J=8.0 Гц; 13.07 (1H, уш. с, NH)	7.19 (10H, м, CBn ₂); 3.70, 3.32 (2H, д, C(CH ₂ Ph) ₂); ² J=13.2 Гц	
V б	C ₂₄ H ₁₅ Cl ₄ N ₃ O	<u>8.64</u> 8.35	<u>28.25</u> 28.18	196–197	45	2220	1660	8.13 (1H, уш. д, 5-H); 7.79 (1H, уш. т, 7-H); 7.56 (2H, м, 8-H, 6-H); ³ J=8.0 Гц; 12.93 (1H, уш. с, NH)	7.34–7.58 (6H, м, CAr ₂); 3.97–3.69 (2H, д, C(CH ₂ Ar) ₂); ² J=13.2 Гц	

Сполука	Брутто-формула	Знайдено обчислено, %		$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Вихід, %	ІЧ-спектри, ν, cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч., J (Гц)		
		N	Cl(Br)			C \equiv N (сл.)	C=O	Сигнали протонів хіназолінілацето- нітрильного фрагменту	Сигнали протонів R- замісника	
									O-R [N-R]	>CR ₂ або >C(R)-
V в	C ₂₄ H ₁₇ C ₁₂ N ₃ O	9.79 9.68	16.49 16.33	250–251	48	2230	1660	8.11 (1H, уш. д, 5-H); 7.73 (1H, уш. т, 7-H); 7.53 (1H, уш. д, 8-H); 7.45 (1H, уш. т, 6-H); ³ J=8.0 Гц; 12.94 (1H, уш. с., NH)	7.31, 7.17 (10H, уш.д., CAr ₂); 3.74, 3.40 (2H, д, C(CH ₂ Ar) ₂ ; ² J=13.2 Гц)	
V г	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O	11.57 11.50	—	187–189	86	2230	1660	8.12 (1H, уш. д, 5-H); 7.73 (1H, уш. т, 7-H); 7.60 (2H, м, 8-H, 6-H); ³ J=8.0 Гц; 12.97 (1H, уш. с., NH)	7.20–7.50 (10H, м, CPh ₂); 3.74, 3.40 (2H, д, C(CH ₂ Ar) ₂ ; ² J=13.2 Гц)	
VI а	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O	15.48 15.26	—	226–228	43	2240	1660	8.13 (1H, уш. д, 5-H); 7.83 (1H, уш. т, 7-H); 7.40 (1H, д, 8-H); ³ J=8.0 Гц; 12.63 (1H, уш. с., NH)	7.30–7.36 (5H, м, CHCH ₂ Ph); 4.49 (1H, м, CHCH ₂ Ph); 3.20–3.40 (2H, м, CCH ₂ Ph)	

Примітка. Сполуки III–V кристалізували з *i*-пропанолу.

ташу та 16 ммоль відповідного алкілгалогеніду. Реакційну суміш витримували 3–4 доби при температурі 22 °С або нагрівали 1–2 год при 80–100 °С, контролюючи закінчення реакції хроматографічно. До суміші додавали 50 мл води і нейтралізували оцтовою кислотою. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили. Якщо утворювалась смолоподібна субстанція, то розчин над нею декантували, заливали її дистильованою водою і розтирали в осад (процедуру повторювали до утворення осаду), який розчиняли в 10 мл діетилового етеру; кристали, що утворилися, відфільтровували, промивали 2–3 мл діетилового етеру. Кристалізували з ізопропанолу.

2-бензил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-3-фенілпропаннітрил V а–в. До 4 ммоль 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилу I в 15 мл ДМФА або ДМСО додавали 12 ммоль поташу та 10 ммоль відповідного бензилгалогеніду. Реакційну суміш витримували 3–4 доби при температурі 22 °С. До суміші додавали 50 мл води і нейтралізували оцтовою кислотою. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили. Якщо утворювалась смолоподібна субстанція, то розчин над нею декантували, заливали її дистильованою во-

дою і розтирали в осад (процедуру повторювали до утворення осаду), який потім розчиняли в 10 мл діетилового етеру; кристали, що утворилися, відфільтровували, промивали 2–3 мл діетилового етеру. Кристалізували з ізопропанолу.

2-бензил-2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-3-фенілпропаннітрил V г. До 3 ммоль 2-бензил-2-[4-(бензилокси)-2-хіназолініл]-3-фенілпропаннітрилу IV г в 20 мл діоксану додавали 5 мл 10 %-ї соляної кислоти і кип'ятили суміш 1–2 год; розчин нейтралізували, відфільтровували осад продукту V г, промивали водою. Кристалізували з ізопропанолу. Вихід 86 %.

2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)-3-фенілпропаннітрил VI а. До 4 ммоль 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилу I а в 15 мл ДМФА або ДМСО додавали 12 ммоль поташу та 4.8 ммоль бензилхлориду. Реакційну суміш витримували 3 доби при температурі 22 °С. До суміші додавали 50 мл води і нейтралізували оцтовою кислотою. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили. Якщо утворювалась смолоподібна субстанція, то розчин над нею декантували, заливали її дистильованою водою і розтирали в осад (процедуру повторювали до утворення осаду), який потім

розчиняли в 10 мл діетилового етеру; кристали, що утворилися, відфільтровували, промивали 2—3 мл діетилового етеру. Кристалізували з ізопропанолу. Вихід 40 %.

РЕЗЮМЕ. Установлено, що алкилювання 2-(4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)ацетонітрилов приводить до послідовальному утворенню 2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолініл)ацетонітрилов, 2-метил-2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідро-2-хіназолініл)пропанітрилов, 2-бензил-2-[4-(бензілокси)-2-хіназолініл]-3-фенілпропанітрилов.

SUMMARY. It was shown that alkylation of 2-(4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)acetonitriles results in formation of the 2-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolinyl)acetonitriles, 2-methyl-2-(3-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-2-quinazolinyl)propanenitriles, 2-benzyl-2-[4-(benzyloxy)-2-quinazolinyl]-3-phenylpropanenitriles.

1. *Ger. Offen. 2103116 (Cl C 07d)*, 05 Aug 1971, *Japan Appl. 23 Jan 1970* // Chem. Abstr. -1971. -**75**, 98588.
2. *Japan 7533076 (Cl C 07D, C 09B)*, 27 Oct 1975, *Appl. 70114518, 19 Dec 1970* // Ibid. -1976. -**85**, 46733.

3. *Baker B., Query M., Kadish A., Williams J.* // *J. Org. Chem.* -1952. -**17**. -P. 35—51.
4. *Georgescu F., Georgescu E.I., Caproiu M.T., Draghici C.* // *Rev. Roum. Chim.* -1999 (Pub. 2000). -**44**, № 4. -P. 341—350.
5. *Usifoh C.O., Scriba G.* // *Arch. Pharm.* -2000. -**333**. -P. 261—268.
6. *Wippich P., Gutschow M., Leistner S.* // *Synthesis.* -2000. -№ 5. -P. 714—720.
7. *Jain K.K., Rout S.P., Pujari H.K.* // *Indian. J. Chem.* -1990. -**29**. -P. 379—381.
8. *Gakhar H.K., Kiran S., Gupta S.* // *J. Indian Chem. Soc.* -1982. -**59**. -P. 666—668.
9. *Reisch J., Iding M., Usifoh C.O.* // *J. Heterocycl. Chem.* -1993. -**30**. -P. 1117—1120.
10. *Аширматов М.А., Ураков Б.А., Шахидоятов Х.М.* // *Химия гетероцикл. соединений.* -1996. -№ 6. -С. 821—825.
11. *Fantin G., Fogagnolo M., Medici A., Pedrini P.* // *J. Org. Chem.* -1993. -**58**, № 3. -P. 741—743.
12. *Essawy A., El-Hashash M.A., Mohamed M.M.* // *Indian J. Chem. Sect. B.* -1980. -**19B**, № 8. -P. 663—666.
13. *Петюнин П.А., Безуглый П.А.* // *Химия гетероцикл. соединений.* -1970. -№ 7. -С. 954—958.
14. *Воловенко Ю.М., Хиля О.В., Воловенко Т.А., Шокол Т.В.* // Там же. -2002. -№ 3. -С. 350—359.

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

Надійшла 03.10.2005

УДК 541.67+547.398+539.193

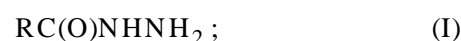
Т.М. Пехтерева, Ю.И. Смирнов, Л.М. Капкан, А.Ю. Червинский, О.А.Горкуненко, С.П. Зимцев, Н.И. Коротких

ВЛИЯНИЕ АЛКИЛИРОВАНИЯ ВТОРОГО АТОМА АЗОТА ГИДРАЗИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ЦИС/ТРАНС-КОНФОРМАЦИОННОЕ РАВНОВЕСИЕ

Методом ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии изучены структурные особенности соединений общей формулы $\text{RC}(\text{O})\text{N}(\text{1})\text{HN}(\text{2})\text{R}'_2$, где R — арил, алкил; R' — H, CH_3 , а также солей $\text{RC}(\text{O})\text{NHN}^+(\text{CH}_3)_3\text{I}^-$ в среде диметилсульфоксида. Определено влияние заместителей R, R' и растворителя на цис/транс-конформационное равновесие в этих соединениях. Полученные спектральные данные сопоставлены с квантово-химическими расчетами структуры производных бензгидразида, N,N-диметилбензгидразида, триметилбензоилгидразиний иодида, выполненных методом MNDO при помощи программы MOPAC 6.0.

Ранее [1, 2] нам удалось показать, что в орто-производных бензгидразида с акцепторными заместителями у второго атома азота наблюдается незначительное смещение цис/транс-конформационного равновесия в сторону цис-конформации. До этих работ вопрос о том, в какой конформации (цис- или транс-) в растворе присутствуют производные бензгидразида, не был решен. Не было выяснено также, как влияют донорные заместители у N(2) и их количество на это равновесие.

В настоящей работе мы, используя ^1H - и ^{13}C ЯМР-спектроскопию и методы компьютерного моделирования, попытались определить влияние алкилирования второго атома азота в молекуле бензгидразида, природы заместителя в ароматическом кольце, а также природы алифатического радикала (R) на цис/транс-конформационное равновесие в ряду соединений (R — арил, алкил):



© Т.М. Пехтерева, Ю.И. Смирнов, Л.М. Капкан, А.Ю. Червинский, О.А.Горкуненко, С.П. Зимцев, Н.И. Коротких, 2006