



ХИМИЯ

УДК 547.856.1

3,4-ДИГИДРОНАФТАЛИН-1(2H)-ОН В МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЯХ С N-НУКЛЕОФИЛАМИ

А. Л. Иванова, Д. В. Чесноков, О. А. Мажукина, О. В. Федотова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н. Г. Чернышевского
E-mail: aleksandrleonodovna@gmail.com

Изучены «one-pot» превращения 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она с ароматическими альдегидами и (тио)карбамидами в условиях модифицированной реакции Биджинелли при термическом и микроволновом воздействии. Установлено сокращение времени взаимодействия и увеличение выхода целевых продуктов бензохиназолинонового ряда при микроволновой активации реакционной смеси.

Ключевые слова: 3,4-дигидронафталин-1(2H)-он, бензохиназолиноны, «one-pot» превращения, реакция Биджинелли.

Multicomponent Reaction 3,4-dihydronaphthalene-1(2H)-one with N-Nucleophiles

A. L. Ivanova, D. V. Chesnokov, O. A. Mazhukina, O. V. Fedotova

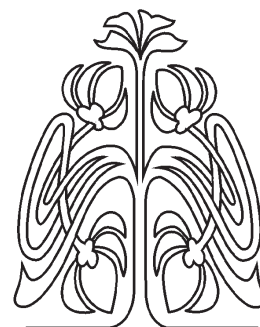
Studied «one-pot» reaction of 3,4-dihydronaphthalene-1(2H)-one with aromatic aldehydes and (thio)urea in conditions of modified Biginelli reaction under thermal and microwave exposure. Showed a reduction reaction time and increasing the yield of the desired products benzohinazolines derivatives with microwave activation starting compounds.

Key words: 3,4-dihydronaphthalene-1(2H)-one, benzohinazolony, «one-pot», Bidinelli reaction.

DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-1-5-9

Производные пиримидинонов и их бензаннелированные аналоги проявляют широкий спектр биологической активности [1–6], чем и обусловлено внимание к изучению их синтеза и свойств. В последнее время многокомпонентные «one-pot» превращения привлекают все больше внимания исследователей, так как позволяют провести реакцию в одной колбе, без разделения стадий, в том числе с образованием хиназолинонов.

Известны реакции Биджинелли с использованием 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она. При этом, согласно экспериментальным данным и классическому механизму, в качестве продуктов выделены 3,4,5,6-тетрагидро-4-(4-R-фенил)бензо[h]хиназолин-2(1H)-(ти)оны с использованием ионной жидкости хлорид сульфопиридиния [7] и 1-метил-3-(4-сульфобутил)имидазол-4-метилбензолсульфоната [8]. При термическом режиме проведения превращения с нитробензальдегидом и мочевиной в качестве катализаторов использовались: HCl, CuCl, CuCl₂, I₂ [9]. И на одном примере в условиях микроволновой активации реагентов с участием тиомочевины и катализатора HCl удается также получить 3,4,5,6-тетрагидро-4-(4-R-фенил)бензо[h]хиназолин-2(1H)-тионы [10].



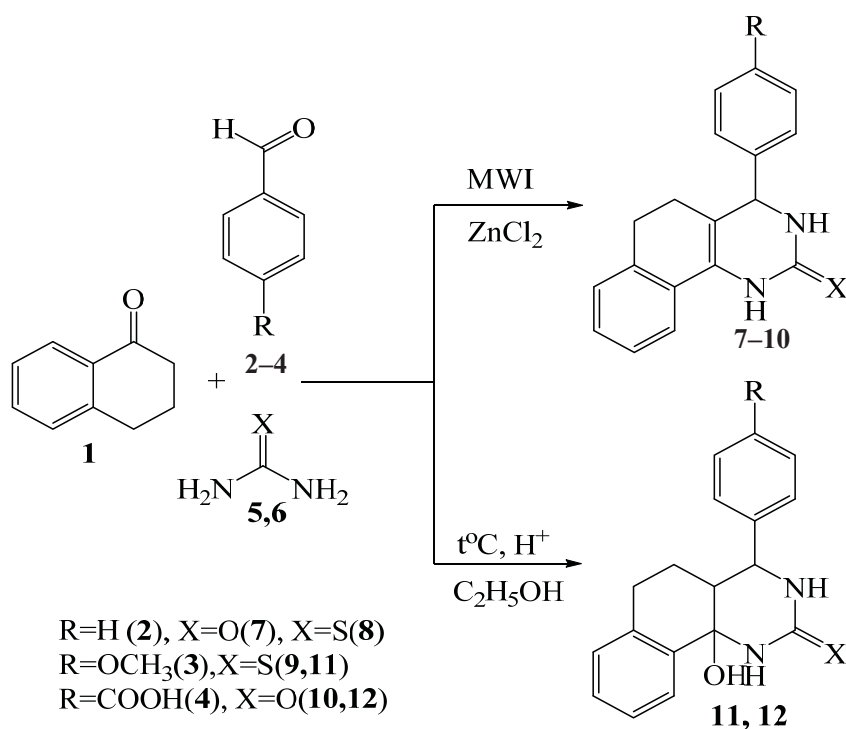
НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ





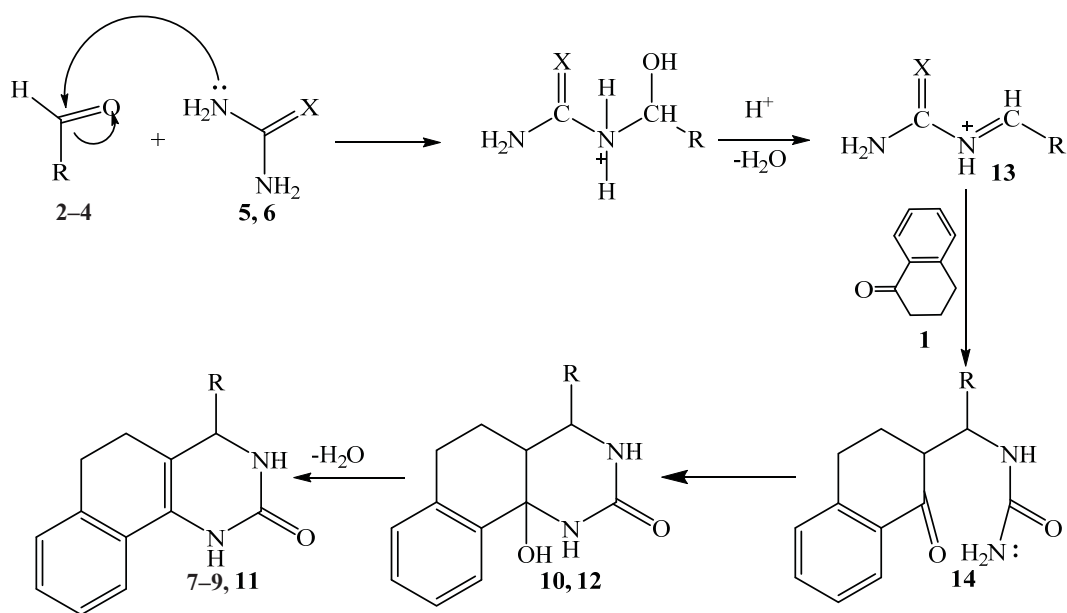
Нами проведено изучение сравнительного поведения 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она в условиях классической реакции Биджинелли при нагревании с использованием в качестве катализатора соляной кислоты с арилальдегидами (Ar = H, OCH₃, COOH) и мочевиной, либо тиомочевиной как нуклеофильными реагентами и при микроволновой активации реакционной

массы в условиях ее «one-pot» проведения. В зависимости от условий проведения синтеза и характера заместителя в альдегиде, кроме ожидаемых 3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2(1H)-(ти)онов (**7–10**), впервые получены интермедиаты их образования 1,4,4a,5,6,10b-гексагидро-10b-гидроксibenзо[h]хиназолин-2(3H)-(ти)оны (**11, 12**).



Учитывая строение продуктов **11, 12**, предложена схема образования замещенных хиназо-

линонов, опирающаяся на классические представления о механизме реакции.





На первом этапе происходит нуклеофильная атака аминогруппы мочевины по карбонильному атому углерода альдегида с образованием иминиевого интермедиата (**13**) – так называемого основания Шиффа. Далее полученный полупродукт вступает в конденсацию с 3,4-дигидронафталин-1(2H)-оном. Последующая N-циклизация (**14**) и дегидратация (**11, 12**) ведут к образованию целевых бензохиназолинонов (**7–10**).

В ЯМР¹H продуктов (**7–10**) присутствуют: синглет метинового протона в области 4.90–5.70 м.д., мультиплет метиленовых протонов в области 2.10–2.80 м.д., сигналы протонов амидных групп при 7.82–9.73 м.д.

В ЯМР¹H спектрах полукеталей (**11, 12**) сигналы метиленовых и метиновых протонов проявляются в виде мультиплетов в области 2.57–2.64 м.д. и 6.10–6.26 м.д. соответственно; сигнал полукетального гидроксила отмечается при 4.50 м.д.

Также во всех соединениях присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6.82–7.72 м.д.

Для соединений (**9, 11**) синглеты протонов метоксильной группы фиксируются при 3.76–3.85 м.д. Синглеты протонов карбоксильных групп соединений (**11, 12**) наблюдаются при 13.05 м.д.

Согласно данным двумерного спектра HSQC 4-(2-Оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h]хиназолин-4-ил)бензойной кислоты (**10**) отмечены корреляции метинового (5.00 м.д./60.0 м.д.) и метиленовых (2.50 м.д./40.0 м.д.) протонов с соответствующими углеродными атомами, отсутствие же корреляции в области 8.50–13.00 м.д. позволяет предположить, что протоны, имеющие химический сдвиг в этой области, находятся у гетероатомов, что подтверждают предложенные структуры.

Анализ экспериментальных данных показал, что выход и время протекания реакции зависят от условий проведения реакции и характера альдегидов, результаты изучения влияния режима проведения реакции и характера радикала бензальдегидов представлены в таблице.

Зависимость выходов замещенных хиназолинонов от условий протекания реакции и характера реагентов

№ соединения	R	X	Условия реакций	Время, ч	Выход, %
7	-H	O	MW	2	35
8	-H	S	MW	45	55
9	-OCH ₃	S	MW	3	59
10	-COOH	O	MW	1	85
11	-OCH ₃	S	t°	28	51
12	-COOH	O	t°	96	62

При проведении реакции в условиях микроволнового излучения время образования продуктов сокращается в десятки раз, что обусловлено быстрым и значительным разогревом реакционной смеси и способностью МВ-излучения активировать молекулы реагентов.

Наибольший выход наблюдается для продуктов конденсации 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она с 4-формилбензойной кислотой, имеющей электроноакцепторную группу в ароматическом кольце. Это приводит к увеличению частично положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы, что облегчает вступление альдегида в реакцию конденсации.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций, определение индивидуальности и идентификация полученных соединений осуществлялись методами ТСХ, ИК и ЯМР¹H, HSQC спектроскопии.

ТСХ анализ проводился на пластинках Silufol UV-254; элюент: гексан – эфир – хлороформ (3:1:1), проявитель – пары йода, УФ-излучение.

Элементный анализ проводился на программно-аппаратном анализаторе Vario Micro Cube.

ИК-спектры записывались на ИК-Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr.

ЯМР¹H спектры получены на спектрометре Varian 400 при температуре 20–25°C (400 МГц, CDCl₃, DMSO). Внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Воздействие микроволнового излучения обеспечивалось микроволновым реактором Anton Paar Monowave 300 (методика постоянного температурного режима). Контроль температуры осуществлялся с помощью оптоволоконного температурного сенсора. Мощность 850 Вт.



2.3. 4-Фенил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2(1H)-он (7)

В фарфоровый тигель помещают 0.76 (0.0075 моль) мл бензальдегида (2), 0.45 г (0.0075 моль) мочевины (5) и добавляют 1 мл (0.0075 моль) 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1). В качестве катализатора используют 10%-ный спиртовой раствор хлористого цинка, нагревают в течение двух часов при воздействии микроволнового излучения. Полученную смесь охлаждают, измельчают, обрабатывают водой, хлороформом, затем фильтруют. Фильтрат выпаривают на воздухе, а затем промывают гексаном. Получают 0.7 г (выход 35%) бледно-жёлтых кристаллов соединения 7. Т. пл. 223–225°C. ИК-спектр в таблетках KBr, см⁻¹: 1690 (C=O «Амид I»), 1650 (NH, C-N «Амид II»), 1610–1450 (Ar). Данные элементного анализа, %: найдено C:74.35; H: 6.16; N:10.87; вычислено C:74.88; H: 6.65; N:10.52.

2.4. 4-Фенил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2(1H)-тион (8)

В фарфоровый тигель помещают 0.57 г (0.0075 моль) тиомочевины (6), 0,76 мл (0.005 моль) бензальдегида (2) и 1мл (0.0075 моль) 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1). Добавляют несколько капель 10% спиртового раствора ZnCl₂ и подвергают микроволновому воздействию. Выделенное вещество промывают водой, затем этанолом. Получают 1,2 г (выход 55%) бледно-жёлтых кристаллов соединения 8. Т. пл. 190–192°C. ИК-спектр в таблетках KBr, см⁻¹: 1280 (N-CS-N), 1130 (>C=S), 1630–1440 (Ar). Данные элементного анализа, %: найдено C:73.97; H: 5.48; N:9.59; вычислено C:73.69; H: 5.28; N:9.27.

4-(4-Метоксифенил)-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2(1H)-тион (9)

В фарфоровую чашку помещают 1 мл (0.0075 моль) 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1), 0.57 г (0.0075 моль) тиомочевины (6), 0.9 мл (0.0075 моль) *n*-метоксибензальдегида (3) и каталитическое количество 10%-ного спиртового раствора ZnCl₂. Затем смесь подвергают воздействию микроволнового излучения в течение 3 часов. Полученное вещество промывают водой, фильтруют. Фильтрат упаривают на воздухе и обрабатывают гексаном. Получают 1,48 г (выход 59%) жёлтых кристаллов соединения 9. Т. пл. 69–71°C. ИК-спектр в таблетках KBr, см⁻¹: 2900 (Ar-OCH₃), 1300 (N-CS-N), 1050 (>C=S), 1500–1600 (Ar). Данные элементного анализа, %: найдено C:70.78; H: 5.63; N:10.04; вычислено C:70.20; H: 5.83; N:10.53.

4-(2-Оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h]хиназолин-4-ил) бензойная кислота (10)

В фарфоровый тигель помещают 1 мл (0.0075 моль) тетрагидронафталин-1-она (1), 0.45 г (0.0075 моль) мочевины (5), 1.13 г (7.5 ммоль) *n*-формилбензойной кислоты (4) и каталитическое количество 10% спиртового раствора ZnCl₂. Затем смесь подвергают воздействию микроволнового излучения в течение 1 часа. Полученное вещество обрабатывают ацетоном, фильтруют. Фильтрат упаривают на воздухе, кристаллы с фильтрата промывают водой, хлороформом. Получают 2.15 г (выход 85%) бледно-жёлтых кристаллов соединения 10. Т. пл. 302–303°C. ИК-спектр в таблетках KBr, см⁻¹: 1691 (C=O алиф.), 1700 (COOH), 3243 (NH, C-N «Амид II»), 3099–3061 (C-H, Ar), 1609–1453 (Ar). Данные элементного анализа, %: найдено C:71.44; H: 5.36; N:8.28; вычислено C:71.77; H: 5.07; N:8.28.

10b-Гидрокси-4-(4-метоксифенил)-1,4,4a,5,6,10b-гексагидробензо[h]хиназолин-2(3H)-тион (11)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 мл (0.0075 моль) 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1), 0.57 г (0.0075 моль) тиомочевины (6), 0.9 мл (0.0075 моль) *n*-метоксибензальдегида (3) и 15 мл этанола, добавляют каталитическое количество HCl. Реакционную смесь нагревают 20 часов при температуре кипения. По окончании смесь упаривают на воздухе и промывают гексаном. Получают 1,32 г (выход 51%) жёлтых кристаллов соединения 11. Т.пл. 163–165°C (с разложением). ИК-спектр в таблетках KBr, см⁻¹: 2880 (Ar-OCH₃), 3550 (OH-своб.), 3300 (NH), 1280 (N-CS-N), 1130 (>C=S). Данные элементного анализа, %: найдено: C:65.39; H: 5.12; N:7.93; вычислено C:65.91; H: 5.22; N:8.50.

4-(10b-Гидрокси-2-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,10b-октагидробензо[h]хиназолин-4-ил)бензойная кислота (12)

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 1 мл (0.0075 моль) тетрагидронафталин-1-она (1), 0.45 г (0.0075 моль) мочевины (5), 1.13 г (0.0075 моль) *n*-формилбензойной кислоты (4) и 15 мл этанола, добавляют каталитическое количество HCl. Реакционную смесь нагревают 96 часов при температуре кипения. По окончании смесь упаривают на воздухе и промывают этилацетатом. Получают 1,55 г (выход 62%) бежевых кристаллов соединения 12. Т.пл. 256–259°C (с разложением). ИК-спектр в таблетках KBr, см⁻¹:



1500–1600 (Ar), 1720 (Ar-COO-), 1690 (C=O), 3300 (NH), 2700(OH-связ.). Данные элементного анализа, %: найдено С:67.44; Н: 4.79; N:8.33; вычислено С:66.90; Н: 4.82; N:8.20.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-03-00730).

Список литературы

1. Jantova S., Stankovský Š., Špirková K. In vitro antibacterial activity of ten series of substituted quinazolines // *Biologia*. 2004. Т. 59, № 6. P. 741–752.
2. Ellsworth E. L., Tran P. T., Showalter H. D. 3-aminoquinazolinones as a new class of antibacterial agents demonstrating excellent antibacterial activity against wild-type and multidrug resistant organisms // *J. of Med. Chem.* 2006. Т. 49, № 22. P. 6435–6438.
3. German N., Malik M., Rosen D. J., Drlica K., Kerns J. R. Use of gyrase resistance mutants to guide selection of 8-methoxy-quinazoline-2,4-diones // *Antimicrob. Agents And Chemotherapy*. 2008. Т. 52, № 11. P. 3915–3921.
4. Dandia A., Singh R., Sarawgi P. Green chemical multi-component one-pot synthesis of fluorinated 2,3-disubstituted quinazolin-4 (3H)-ones under solvent-free conditions and their anti-fungal activity // *J. of Fluorine Chem.* 2004. Т. 125, № 12. P. 1835–1840.
5. Chen C. H., Davis R. A., Maley F. Thermodynamic stabilization of nucleotide binding to thymidylate synthase by a potent benzoquinazoline folate analogue inhibitor // *Biochemistry*. 1996. Т. 35, № 26. P. 8786–8793.
6. Pendergast W., Johnson J. V., Dickerson S. H., Dev I. K., Duch D. S., Ferone R., Hall W. R., Humphreys J., Kelly J. M., Wilson D. C. Benzoquinazoline inhibitors of thymidylate synthase: enzyme inhibitory activity and cytotoxicity of some 3-amino- and 3-methylbenzo [f] quinazolin-1 (2H)-ones // *J. of Med. Chem.* 1993. Т. 36, № 16. P. 2279–2291.
7. Velpula R., Banothu J., Gali R., Deshineni R., Bavantula R. 1-Sulfopyridinium chloride: Green and expeditious ionic liquid for the one-pot synthesis of fused 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and thiones under solvent-free conditions // *Chinese Chem. Lett.* 2015. Т. 26. P. 309–312.
8. Rahman M., Sarkar A., Ghosh M., Majee A., Hajra A. Catalytic application of task specific ionic liquid on the synthesis of benzoquinazolinone derivatives by a multicomponent reaction // *Tetrahedron Lett.* 2014. Т. 55, № 1. P. 235–239.
9. Mirza-Aghayan M., Moradi A., Bolourtchian M. A. Novel and Efficient One-Pot Method to Biginelli-Like Scaffolds // *J. Iran. Chem. Soc.* March 2010. Vol. 7, № 1. P. 269–274.
10. Kaur B., Kaur R. // Synthesis of fused quinazolinethiones and their S-alkyl/aryl derivatives // *Arkivoc*. 2007. Vol. XV. P. 315–323.

Образец для цитирования:

Иванова А. Л., Чесноков Д. В., Мажукина О. А., Федотова О. В. 3,4-Дигидронафталин-1(2H)-он в многокомпонентных превращениях с N-нуклеофилами // *Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2017. Т. 17, вып. 1. С. 5–9. DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-1-5-9.

Cite this article as:

Ivanova A. L., Chesnokov D. V., Mazhukina O. A., Fedotova O. V. Multicomponent Reaction 3,4-Dihydronaphthalene-1(2H)-one with N-Nucleophiles. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser: Chemistry. Biology. Ecology*, 2017, vol. 17, iss. 1, pp. 5–9 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2017-17-1-5-9.