

К. Н. Зеленин, А. А. Потапов, В. В. Алексеев, И. В. Лагода

КОЛЬЧАТО-ЦЕПНАЯ ТАУТОМЕРИЯ
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНАЗОЛИНОВ – ПРОДУКТОВ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
С 2-АМИНОМЕТИЛАНИЛИНОМ

В реакции 2-аминометиланилина с 1,3-дикарбонильными соединениями получен ряд производных 1,2,3,4-тетрагидрохиназолина. В растворах этих соединений наблюдается кольчато-цепное таутомерное равновесие енамин – 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин, положение которого зависит от структуры исходного дикарбонильного компонента и полярности растворителя.

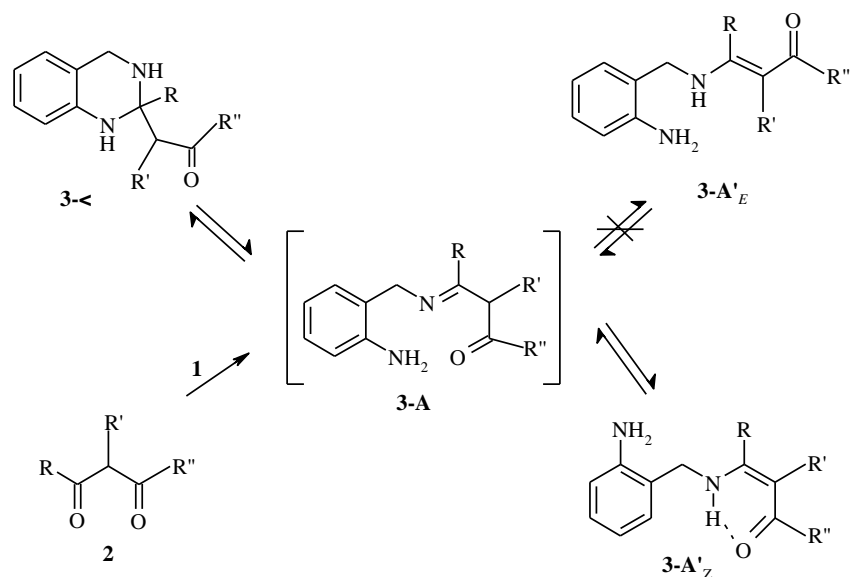
Ключевые слова: 1,2,3,4-тетрагидрохиназолины, кольчато-цепная таутомерия.

Продукты конденсации 2-аминометиланилина **1** с алифатическими альдегидами и кетонами в растворах различной полярности целиком находятся в циклической 1,2,3,4-тетрагидрохиназолиновой форме [1–4]. Однако переход к N-(2-аминобензил)иминам замещенных ароматических альдегидов приводит к появлению кольчато-цепного таутомерного равновесия имин – 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин [5].

Учитывая, что в этом таутомерном равновесии циклическая форма обычно доминирует, мы на единственном примере – производном 2-аминометиланилина **1** с морфолидом ацетоуксусной кислоты – рассмотрели возможность стабилизации линейной иминной формы **A** за счет ее прототропного перехода в енаминную **A'** [6]. На основании известных данных [7–9] следовало ожидать здесь появления трехкомпонентного таутомерного равновесия, включающего циклическую форму **B** и два геометрических изомера енаминной формы **A'_{E,Z}**. Однако в действительности было обнаружено лишь два таутомера **A'_Z** и **B**.

В настоящей работе мы обратились к другим производным 1,3-дикарбонильных соединений. Полагая, что имин – енаминное равновесие будет характеризоваться аналогичными закономерностями, что и кето-енольное равновесие исходных 1,3-диоксосоединений [7–9], мы выбрали три группы 1,3-дикарбонильных соединений: 1,3-диоксосоединения **2a–c**, 1,3-кетозифиры **2d,e** и 1,3-кетоамиды **2f–h**, поскольку доля енольной формы в этом ряду исходных 1,3-диоксосоединений последовательно убывает [7–9].

Нами была получена серия продуктов конденсации **3a–h** (выходы 35–75%, табл. 1) 2-аминометиланилина **1** с выбранными 1,3-дикарбонильными соединениями и исследовано их строение методом ЯМР (табл. 2 и 3).



2, 3 a R = H, b–d, f–h R = Me; a–d, f–h R' = H; e R–R' = $-(\text{CH}_2)_5-$; a, c R'' = Ph, b R'' = Me, d, e R'' = OEt, f R'' = NEt₂, g R'' = NHC₆H₃(OMe)₂-2,4; h R'' = N(CH₂CH₂)₂O

Доказательства присутствия 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинового таутомера **Б** базировались на наличии в спектрах ЯМР ¹³C сигналов атомов C₍₂₎ тетрагидропиримидинового цикла, которые располагались в области 63–65 м. д., что типично для sp³-гибридного атома углерода в окружении N–C–N [5, 6].

Енаминой форме **A'** в спектрах ЯМР отвечают сигналы "олефиновых" протонов в области 4.45–5.76 и сигналы NH при 9.21–11.52 м. д., а также сигналы sp²-гибридных "олефиновых" атомов углерода при 82–96 и 154–167 м. д. соответственно (табл. 2, 3). Эти данные согласуются с многочисленными спектрами енаминов, ссылки на которые можно найти в обзорах [7, 8].

Кроме того, о присутствии этих форм в растворах однозначно свидетельствуют сигналы в спектрах ЯМР ¹³C атомов C_(8a) при 141–142, соответствующие циклической форме **Б**, и 144–145 м. д., отвечающие линейной форме **A'** [5].

Обратимся к деталям. Продукты конденсации с бензоилуксусным альдегидом (**3a**), ацетилацетоном (**3b**) и бензоилацетоном (**3c**) в растворах различной полярности* представлены единственной енаминой формой.

Эту форму мы считаем Z-изомером, которая, как известно [7–11], стабилизирована ВМВС. Существенным доводом в пользу именно этой структуры служит аномально сильнополюное положение сигналов протонов NH, вовлеченных в эту связь, которое к тому же мало чувствительно к температурным и концентрационным влияниям. Еще одним доказательством этой структуры является КССВ между протонами HC=CH в спектре ЯМР ¹H производного **3a**, ее значение J = 7.36 Гц отвечает *цис*-расположению этих протонов при кратной связи.

* Спектры, зарегистрированные для растворов в ДМСО, однотипны и поэтому здесь не приводятся.

Характеристики соединений **3a–h**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	R_f (элюент)	Выход, %
		С	Н	N			
3a	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O	<u>76.22</u>	<u>6.50</u>	<u>11.03</u>	133–134	0.43 (гептан-эфир, 1:1)	67
		76.16	6.39	11.10			
3b	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O	<u>70.50</u>	<u>7.71</u>	<u>13.53</u>	72–74	0.71 (этилацетат)	74
		70.56	7.90	13.71			
3c	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O	<u>76.75</u>	<u>6.94</u>	<u>10.37</u>	170–171	0.61 (этанол-бензол, 1:1)	75
		76.66	6.81	10.52			
3d	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>66.46</u>	<u>7.88</u>	<u>11.79</u>	63–65	0.53 (этил-ацетат-бензол, 1:1)	45
		66.64	7.74	11.96			
3e	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	<u>70.73</u>	<u>8.51</u>	<u>9.59</u>	80–81	0.71 (этил-ацетат-бензол, 1:1)	53
		70.80	8.39	9.71			
3f	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O	<u>68.77</u>	<u>8.68</u>	<u>16.22</u>	Масло	0.53 (метанол)	35
		68.93	8.87	16.08			
3g	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>66.55</u>	<u>6.77</u>	<u>12.53</u>	64–65	0.51 (этил-ацетат-бензол, 1:1)	47
		66.84	6.79	12.31			
3h	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>65.14</u>	<u>7.45</u>	<u>15.03</u>	146–148	0.37 (метанол)	50
		65.43	7.69	15.26			

* Растворитель гексан-бензол, 1:1.

Продукт конденсации **3d** 2-аминометиланилина **1** с ацетоуксусным эфиром (**2d**) существует в растворах в виде смеси циклической **Б** и енаминной **А'z** форм, 1:1.

У соединения **3e**, полученного из циклического β-кетозфира **2e**, доля енаминной формы составляет 89%. Это согласуется с данными [7, 8], в соответствии с которыми в ряду азотистых производных 1,3-кетозэфиров введение циклического элемента благоприятствует сопряженному енаминному таутомеру **А'z**.

В таутомерном равновесии продуктов конденсации **3f–h** 2-аминометиланилина **1** с 1,3-кетоамидами **2f–h** циклическая форма **Б** доминирует. Содержание линейной формы в растворе не превышает 32%. Линейная форма представляет собой *цис*-изомер, подтверждается спектрами ЯЭО соединения **3h**. Эффект Оверхаузера наблюдается для сигнала протона С=C–Н при облучении метильных протонов, что указывает на их *цис*-ориентацию.

Влияние растворителя на положение таутомерного равновесия имеет сильно выраженный характер: переход от раствора в CDCl₃ к ДМСО-d₆ вызывает увеличение доли енаминного таутомера **А'**, который начинает последовательно возрастать в ряду – производные 1,3-дикетонов, 1,3-кетозэфиров, 1,3-кетоамидов.

Можно отметить, что наши результаты, согласуются с известными литературными данными о тенденции увеличения доли енаминного таутомера внутри серии азотистых производных β -дикетонных, β -кетозэфиров и β -кетоамидов [7–11].

Интересно, что явление кольчато-цепной таутомерии в ряду функционально замещенных иминов 1,3-дикарбонильных соединений оставалось практически неизученным [10]. Было известно лишь, что β - и γ -оксикарбонильные β -дикарбонильных соединений демонстрируют такое свойство, однако его закономерности оставались неисследованными [7].

Следовательно, полученные данные в выбранном нами ряду могут помочь вскрыть закономерности кольчато-цепной таутомерии в ряду азотистых производных 1,3-дикарбонильных соединений в целом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР растворов в DMSO-d_6 и CDCl_3 получали на спектрометрах JEOL JNM-A-500 (500 и 125 МГц для ^1H и ^{13}C соответственно) и Bruker AM-300 (300 и 75 МГц для ^1H и ^{13}C соответственно) в условиях полного подавления ССВ с атомами углерода, внутренний эталон ГМДС. Элементный анализ впервые полученных соединений проводили на анализаторах фирмы Carlo Erba Strumentazione (модель 1106). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Хроматографическое разделение производили методом колоночной и флеш-хроматографии на силикагеле Merck Silicagel 60 с индивидуальным подбором системы растворителей.

Характеристики синтезированных соединений **3** приведены в табл. 1.

3-[(2-Аминобензил)амино]-1-фенилпроп-2-ен-1-он (3a). Раствор 0.33 г (2.7 ммоль) 2-аминометиланилина **1** в 20 мл метилового спирта смешивают с раствором 0.39 г (2.7 ммоль) свежеприготовленного бензоилуксусного альдегида (**2a**) в 10 мл метилового спирта. Смесь оставляют при комнатной температуре на 1 сут. По окончании реакции (контроль методом ТСХ) растворитель удаляют в вакууме, остаток очищают методом флеш-хроматографии. Элюент диэтиловый эфир.

3-[(2-Аминобензил)амино]-1-фенилбут-2-ен-1-он (3c) в тех же условиях получают из свежеприготовленного бензоилацетона (**2c**) и 2-аминометиланилина **1**.

4-[(2-Аминобензил)амино]пент-3-ен-2-он (3b). Растворяют 0.33 г (2.7 ммоль) 2-аминометиланилина **1** в 20 мл безводного бензола, добавляют раствор 0.28 г (2.7 ммоль) ацетилацетона (**2b**) в 5 мл безводного бензола и каталитическое количество трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживают 1 сут при $\sim 20^\circ\text{C}$, за ходом реакции следят методом ТСХ. После окончания реакции реакционную смесь сушат безводным сульфатом натрия, маточник декантируют, растворитель упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из гексана, отфильтровывают, промывают пентаном и сушат в вакууме масляного насоса.

Этиловый эфир 3-[(2-аминобензил)амино]бут-2-еновой кислоты (3d). К раствору 0.33 г (2.7 ммоль) 2-аминометиланилина **1** в 20 мл бензола добавляют раствор 0.35 г (2.7 ммоль) ацетоуксусного эфира (**2d**) в 5 мл бензола и каталитическое количество трифторуксусной кислоты. Оставляют реакционную смесь на 1 сут при $\sim 20^\circ\text{C}$, ход реакции контролируют методом ТСХ. По окончании реакции растворитель удаляют в вакууме, оставшееся масло кристаллизуют из смеси пентан–эфир, 1:1. Кристаллический осадок отделяют фильтрацией, промывают пентаном и сушат в вакууме масляного насоса.

Этиловый эфир 2-[(2-аминобензил)амино]циклогепт-1-ен-1-карбоновой кислоты (3e) получают аналогично соединению **3d** из 2-аминометиланилина **1** и этилового эфира 2-оксоциклогептанкарбоновой кислоты (**2e**).

N,N-Диэтил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил)ацетамид (3f). Раствор 0.45 г (2.7 ммоль) N,N-диэтиламида ацетоуксусной кислоты (**2f**) в 10 мл метилового спирта добавляют к раствору 0.33 г (2.7 ммоль) 2-аминометиланилина **1** в 10 мл метанола. Смесь

Спектр ЯМР ^1H соединений **3a–h**

Соединение	Химические сдвиги (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц)						другие группы
	Форма (%)	CH_3 (3H, c)	CH_2NH	CH_2 или $\text{C}=\text{CH}$	1-NH	CH_2NH	
					уш. с (1H)		
3a	A'z	1.97	4.22 (2H, д, $J = 4.85$)	4.45 (1H, c)	3.76	10.89	1.99 (3H, c, COCH_3); 6.60–7.00 (4H, м, H аром.)
3b	A'z	–	4.33 (2H, д, $J = 4.73$)	5.76 (1H, д, $J = 7.36$)	3.66	10.47	6.70–8.00 (9H, м, H аром.)
3c	A'z	2.11	4.38 (2H, д, $J = 4.88$)	5.76 (1H, c)	3.75	11.52	6.70–8.00 (9H, м, H аром.)
3d	A'z (45)	1.95	4.28 (2H, д, $J = 5.04$)	4.53 (1H, c)	3.72	8.61	1.24 (3H, т, $J = 7.40$, CH_2CH_3); 4.12 (2H, к, $J = 7.40$, CH_2CH_3); 6.60–7.10 (4H, м, H аром.)
	Б (55)	1.41	3.97 (2H, c)	2.63 (1H, д, $J = 5.14$); 2.67 (1H, д, $J = 5.14$)	4.68	–*	1.21 (3H, т, $J = 7.40$, CH_2CH_3); 4.03 (2H, к, $J = 7.40$, CH_2CH_3); 6.60–7.10 (4H, м, H аром.)
3e	A'z (89)	–	4.29 (2H, д, $J = 4.93$)	–	3.78	9.33	1.13 (3H, т, $J = 7.33$, CH_2CH_3); 1.18–1.23 (4H, м, 2CH_2); 1.52–1.59 (2H, м, CH_2); 2.03–2.20 (4H, м, 2CH_2); 4.10 (2H, к, $J = 7.33$, CH_2CH_3); 6.60–7.00 (4H, м, H аром.)
	Б (11)	–	3.86 (1H, д, $J = 7.36$); 3.92 (1H, д, $J = 7.36$)	–	4.47	–*	1.24 (3H, т, $J = 7.33$, CH_2CH_3); 1.41–1.52 (4H, м, 2CH_2); 1.65–1.75 (2H, м, CH_2); 2.46–2.57 (4H, м, 2CH_2); 4.13 (2H, к, $J = 7.33$, CH_2CH_3); 6.40–7.10 (4H, м, H аром.)

3f	A' _Z (10)	2.03	4.22 (2H, д, $J = 4.83$)	4.58 (1H, с)	3.78	9.52	1.02, 1.27 (6H, т, $J = 7.48$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 2.91–3.24 (4H, м, $J = 7.48$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 6.50–8.10 (4H, м, H аром.)
	Б (90)	1.40	3.91 (1H, д, $J = 7.01$); 3.98 (1H, д, $J = 7.01$)	2.50 (1H, д, $J = 5.89$); 2.65 (1H, д, $J = 5.89$)	4.59	–*	1.08, 1.12 (6H, т, $J = 7.48$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 3.25–3.45 (4H, м, $J = 7.48$, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 6.50–8.00 (4H, м, H аром.)
3g	A' _Z (9)	1.93	4.25 (2H, д, $J = 6.28$)	4.55 (1H, с)	3.77	9.86	3.72 (3H, с, OCH ₃); 3.79 (3H, с, OCH ₃); 6.40–8.20 (7H, м, H аром.)
	Б (91)	1.44	4.02 (1H, д, $J = 7.14$); 4.05 (1H, д, $J = 7.14$)	2.50 (1H, д, $J = 15.74$); 2.83 (1H, д, $J = 15.74$)	4.44	–*	3.75 (3H, с, OCH ₃); 3.77 (3H, с, OCH ₃); 6.40–8.20 (7H, м, H аром.)
3h	A' _Z (32)	1.99	4.29 (2H, д, $J = 4.87$)	4.64 (1H, с)	5.37	9.21	3.42–3.49 (8H, м, [N(CH ₂ CH ₂) ₂ O]); 6.60–7.10 (4H, м, H аром.)
	Б (68)	1.46	3.96 (1H, д, $J = 7.09$); 4.03 (1H, д, $J = 7.09$)	2.59 (1H, д, $J = 5.68$); 2.65 (1H, д, $J = 5.68$)	–*	–*	3.59–3.69 (8H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂ O]); 6.50–7.00 (4H, м, H аром.)

* Сигнал не обнаружен.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 3

Соединение	Химические сдвиги (CDCl_3), δ , м. д.						
	Форма (%)	CH_2NH	$\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$ или CH_2	С аром.	$\text{C}_{(8a)}$	$\text{C}=\text{O}$	другие группы
3a	A'z	49.48	91.24	116.41–139.53 (11 сигналов)	144.70	190.19	153.30 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$)
3b	A'z	44.21	96.02	116.29–140.16 (5 сигналов)	144.33	195.22	21.50 (CH_3), 28.72 (COCH_3), 163.46 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$)
3c	A'z	44.44	92.82	116.54–140.17 (11 сигналов)	144.44	188.09	19.62 (CH_3), 165.13 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$)
3d	A'z (45)	44.46	83.66	115.44–128.82 (10 сигналов)	144.50	170.47	14.57 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.55 (CH_3), 58.39 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 161.88 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$)
	Б (55)	44.00	42.01		142.17	171.24	14.15 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 26.10 (CH_3), 60.56 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 65.16 ($\text{C}_{(2)}$)
3e	A'z (89)	44.60	95.93	114.83–128.91 (10 сигналов)	144.45	170.66	14.25 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 25.02, 25.82, 28.28, 28.80, 31.79 ($(\text{CH}_2)_5$), 60.37 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 167.32 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$)
	Б (11)	41.72	41.60		142.57	174.08	14.15 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 24.48, 25.22, 26.49, 26.96, 27.11 ($(\text{CH}_2)_5$), 60.50 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 70.57 ($\text{C}_{(2)}$)
3f	A'z (10)	49.89	83.16	115.79–132.67 (10 сигналов)	144.70	170.31	12.99, 13.97 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ₂ , 20.15 (CH_3), 40.14, 41.98 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ₂ , 154.88 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$)
	Б (90)	42.17	41.39		142.50	169.82	12.63, 14.23 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ₂ , 24.78 (CH_3), 40.30, 42.24 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ₂ , 65.75 ($\text{C}_{(2)}$)
3g	A'z (9)	44.36	86.92	98.52–156.48 (22 сигнала)	144.64	168.74	19.58 (CH_3), 55.57 (OCH_3), 55.61 (OCH_3), 159.67 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$)
	Б (91)	46.59	41.77		141.83	168.02	26.06 (CH_3), 55.48 (OCH_3), 55.73 (OCH_3), 65.30 ($\text{C}_{(2)}$)
3h	A'z (32)	44.51	82.01	115.82–128.62 (10 сигналов)	144.58	170.01	25.63 (CH_3), 46.13 ($\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{O}$), 66.90 ($\text{N}(\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{O}$), 160.38 ($\underline{\text{C}}=\text{CH}$)
	Б (68)	42.17	41.74		142.54	169.34	20.18 (CH_3), 41.54 ($\text{N}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{O}$), 66.19 ($\text{N}(\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2\text{O}$), 65.73 ($\text{C}_{(2)}$)

оставляют на 1 сут при ~20 °С. По окончании реакции (контроль методом ТСХ), растворитель удаляют в вакууме. Остаток в виде вязкого некристаллизующегося масла представлял собой спектрально чистый N,N-диэтил-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-ил)ацетамид (**3f**).

N-(2,4-Диметоксифенил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-2-ил)ацетамид (**3g**) и 2-метил-2-(2-морфолин-4-ил-2-оксоэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин (**3h**) получают аналогично соединению **3f** из 2-аминометиланилина **1** и N-(2,4-диметоксифенил)-3-оксобутанамида (**2g**) и 4-морфолин-4-ил-4-оксобуган-2-она (**2h**) соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Kempter, H.-J. Ziegner, G. Moser, W. Natho, *Wiss. Z. Pädagog. Hochsch.*, Karl Liebkecht, Potsdam, **21**, 5 (1977).
2. J. J. Van den Eynde, J. Godin, A. Mayence, A. Maquestiau, E. Anders, *Synthesis*, **9**, 867 (1993).
3. J. Lessel, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **327**, 329 (1994).
4. L. Lázár, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.*, 3025 (2003).
5. J. Sinkkonen, K. N. Zelenin, A. A. Potapov, I. V. Lagoda, V. V. Alekseyev, K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **59**, 1939 (2003).
6. К. Н. Зеленин, А. А. Потапов, И. В. Лагода, В. В. Алексеев, Я. Синкконен, К. Пихлайя, *ХТС*, 1305 (2002).
7. С. И. Якимович, К. Н. Зеленин, *ЖОХ*, **65**, 705 (1995).
8. С. И. Якимович, И. В. Зерова, *Енамины в органическом синтезе*, Свердловск, 90 (1989).
9. Я. Ф. Фрейманис, *Химия енаминокетонов, енаминоиминов, енаминотионов*, Зинатне, Рига, 274 (1974).
10. С. И. Якимович, В. Н. Николаев, Н. В. Кошмина, *ЖОрХ*, **18**, 1173 (1982).
11. С. И. Якимович, И. В. Зерова, К. Н. Зеленин, *Росс. хим. журн.*, **43**, 115 (1999).

Российская Военно-медицинская академия,
Санкт-Петербург 194044
e-mail: zelenin@infopro.spb.su

Поступило в редакцию 12.02.2004