

И. В. Украинец, С. Г. Таран, Л. В. Сидоренко,
О. В. Горохова, А. В. Туров

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

36*. СИНТЕЗ 2-*R*-ОКСАЗОЛО[4,5-*c*]ХИНОЛИН-4(5*H*)-ОНОВ

Рассмотрены различные варианты синтеза 2-*R*-оксазоло[4,5-*c*]хинолин-4(5*H*)-онов на основе 3-амино-1*H*-2-оксо-4-гидроксихинолинов и их 3-*N*-ацильных производных. Показано, что в последнем случае формирование оксазольного цикла возможно двумя путями в зависимости от характера заместителя в ацильном остатке.

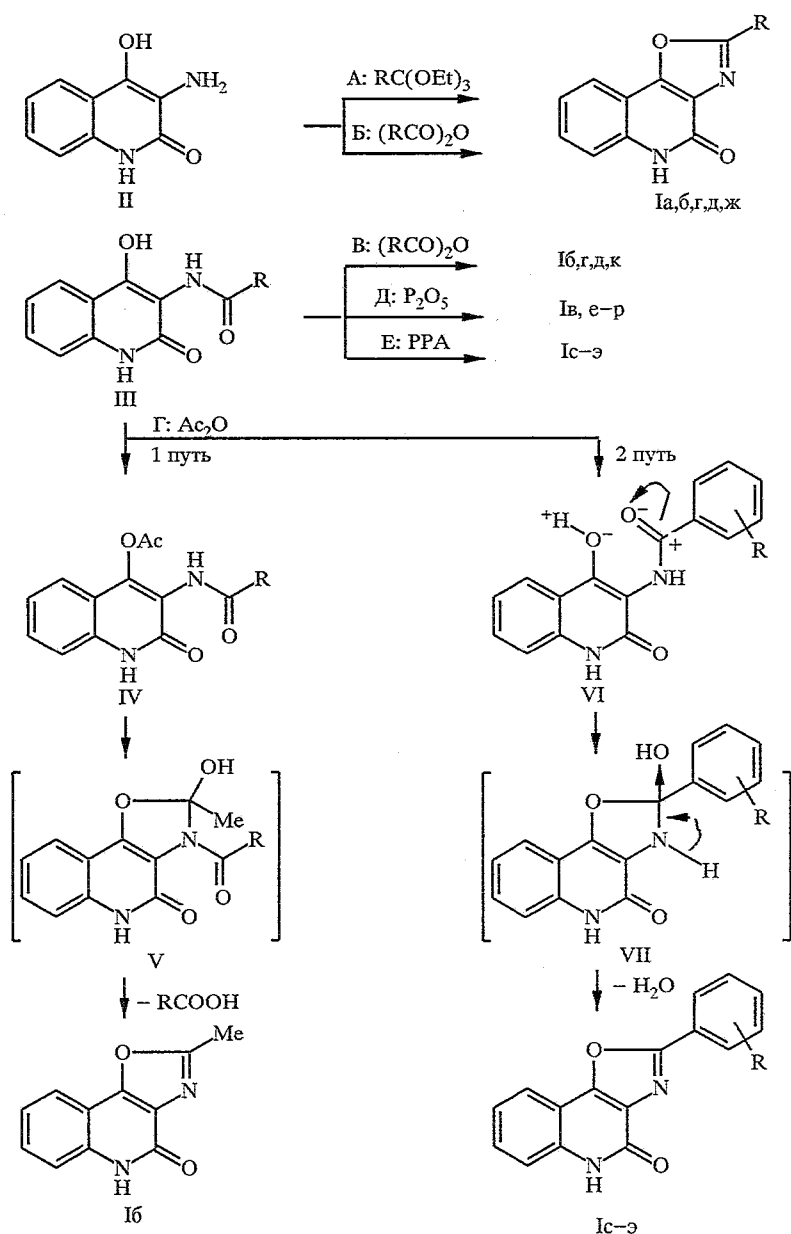
2-Арилзамещенные оксазоло[4,5-*c*]хинолин-4(5*H*)-оны, получаемые из соответствующих изатовых ангидридов, представляют интерес для медицинской практики в качестве стимуляторов или антагонистов ГАМК-рецепторов головного мозга, применяемых для лечения состояний тревоги, расстройств сна и улучшения памяти [2].

Известно, что основными источниками получения бензоксазолов и родственных им молекулярных систем являются *o*-аминофенолы и карбоновые кислоты [3]. Поэтому представляется целесообразным осуществить синтез 2-*R*-оксазоло[4,5-*c*]хинолин-4(5*H*)-онов I на основе описанных нами ранее [4] 3-амино-1*H*-2-оксо-4-гидроксихинолинов II и их ацильных производных III.

Незамещенный оксазолохинолин Ia получен с высоким выходом обработкой аминихинолина II триэтилортоформиатом [5] (метод А). Применение в качестве ацилирующих и одновременно конденсирующих агентов ангидридов карбоновых кислот так же легко позволяет получать 2-алкилзамещенные аналоги Ib,г,д (метод Б). Однако учитывая неустойчивость 3-амино-2-оксо-4-гидроксихинолинов [6], целесообразнее циклизации подвергать предварительно полученные 3-ациламинихинолины III (метод В). Следует все же отметить, что практически методы Б и В достаточно эффективны только при использовании ангидридов низших алифатических кислот. С удлинением углеводородной цепочки (C₆) и более существенно усложняется выделение конечных оксазолохинолинов I, что влечет за собой снижение их выходов.

Более детального рассмотрения требует замыкание оксазольного цикла в *N*-ацилхинолинах III под воздействием дешевого и доступного уксусного ангидрида (метод Г). Результаты проведенных нами исследований показали, что протекание данной реакции возможно двумя путями и определяется характером *N*-ацильного фрагмента. Так, в случае ацилхинолинов III с алкильными заместителями циклизация проходит исключительно по механизму, предложенному еще Ланденбургом [3]. Как известно, первой стадией такой циклизации является образование 4-*O*-ацетильных производных IV. Последующая нуклеофильная атака ацетоксильной группы амидным азотом приводит к формированию оксазольного кольца. Понятно, что результатом реализации такого механизма может быть только 2-метилоксазоло[4,5-*c*]хинолин-4(5*H*)-он (Iб), поскольку стабилизация промежуточных интермедиатов V возможна лишь в случае отщепления *N*-ацильного остатка.

* Сообщение 35 см. [1].



Ia R = H; б R = Me; в R = CH_2Cl ; г R = Et; д R = Pr; е R = *i*-Pr; ж R = Bu; з R = *i*-Bu;
 и R = C_5H_{11} ; к R = C_6H_{13} ; л R = C_7H_{15} ; м R = C_8H_{17} ; н R = C_9H_{19} ; о R = $\text{C}_{11}\text{H}_{21}$; п R = $\text{C}_{11}\text{H}_{23}$;
 р R = $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$; с R = CH_2Ph ; т R = Ph; у R = 4-Me C_6H_4 ; ф R = 3-Me C_6H_4 ;
 х R = 2-FC $_6\text{H}_4$; ц R = 2-ClC $_6\text{H}_4$; ч R = 3-ClC $_6\text{H}_4$; ш R = 2-BrC $_6\text{H}_4$; э R = 4-BrC $_6\text{H}_4$

Иная картина наблюдается при обработке уксусным ангидридом 3-N-фена-
 цил- и бензоилхинолинов III. В данном случае наряду с 2-метилоксазолом Ib с
 выходом 8...40% образуются соответствующие 3-фенацил(арил)оксазолы Ic-э.
 Данное обстоятельство свидетельствует о возможности другого пути замыкания
 оксазольного цикла, который, очевидно благодаря электроакцепторным
 свойствам арильных заместителей, проходит по механизму, аналогичному
 формированию бензимидазолов в условиях термолиты [3]. Образующиеся при
 этом дигидропроизводные VII переходят в конечные оксазолохинолины Ic-э,
 теряя молекулу воды, которая сразу связывается уксусным ангидридом. В целом
 же метод Г, хотя и позволяет синтезировать 3-арилзамещенные оксазолохи-
 нолины, имеет скорее теоретический, чем практический интерес.

Т а б л и ц а 1

2-R-Оксазол[4,5-с]хиолин-4(5H)-оны Ia—э

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т _{пл} *, °С	Выход по способу, %
		С	Н	N		
Ia	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₂	<u>64,57</u>	<u>3,24</u>	<u>15,08</u>	280 (возг.)	А 93
		64,52	3,25	15,05		
Iб	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₂	<u>66,09</u>	<u>4,12</u>	<u>13,44</u>	260 (возг.)	Б 90, В 92
		66,00	4,03	13,99		
Iв	C ₁₁ H ₇ ClN ₂ O ₂	<u>56,27</u>	<u>3,05</u>	<u>11,92</u>	248 (возг.)	Д 96
		56,31	3,01	11,94		
Iг	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>67,36</u>	<u>4,77</u>	<u>13,01</u>	280...282	Б 87, В 91
		67,28	4,71	13,08		
Iд	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>68,40</u>	<u>5,35</u>	<u>12,20</u>	254...256	Б 84 В 90
		68,41	5,30	12,27		
Iе	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>68,48</u>	<u>5,26</u>	<u>12,34</u>	238 (возг.)	Д 85
		68,41	5,30	12,27		
Iж	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>69,40</u>	<u>5,77</u>	<u>11,55</u>	226 (возг.)	Д 83
		69,41	5,82	11,56		
Iз	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>69,44</u>	<u>5,80</u>	<u>11,64</u>	242 (возг.)	Д 87
		69,41	5,82	11,56		
Ии	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>70,33</u>	<u>6,27</u>	<u>10,91</u>	232...234	Д 85
		70,29	6,29	10,93		
Ik	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	<u>71,15</u>	<u>6,70</u>	<u>10,42</u>	228...230	Б 64, В 71, Д 86
		71,09	6,71	10,36		
Il	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂	<u>71,78</u>	<u>7,16</u>	<u>9,88</u>	238...240	Д 80
		71,81	7,09	9,85		
Im	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>72,40</u>	<u>7,57</u>	<u>9,42</u>	227...229	Д 77
		72,46	7,43	9,39		
In	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	<u>73,16</u>	<u>7,70</u>	<u>8,91</u>	208...210	Д 79
		73,05	7,74	8,97		
Io	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	<u>73,64</u>	<u>8,00</u>	<u>8,66</u>	195...197	Д 84
		73,59	8,03	8,58		
Ip	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂	<u>74,11</u>	<u>8,24</u>	<u>8,25</u>	186...188	Д 81
		74,08	8,29	8,23		
Ip	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₂	<u>74,50</u>	<u>8,59</u>	<u>7,94</u>	166...170	Д 89,
		74,54	8,53	7,90		
Ic	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>73,83</u>	<u>4,45</u>	<u>10,10</u>	279 (возг.)	Г 8, Е 90
		73,90	4,38	10,14		
It	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>73,30</u>	<u>3,93</u>	<u>10,55</u>	268 (возг.)	Г 26, Е 94
		73,27	3,84	10,68		
Iy	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>73,94</u>	<u>4,27</u>	<u>10,11</u>	290 (возг.)	Е 95
		73,90	4,38	10,14		
If	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>73,89</u>	<u>4,40</u>	<u>10,10</u>	281 (возг.)	Г 30, Е 92
		73,90	4,38	10,14		
Ix	C ₁₆ H ₉ FN ₂ O ₂	<u>68,66</u>	<u>3,21</u>	<u>10,07</u>	273 (возг.)	Г 28, Е 90
		68,57	3,24	10,00		
Iц	C ₁₆ H ₉ ClN ₂ O ₂	<u>64,81</u>	<u>3,12</u>	<u>9,36</u>	283 (возг.)	Г 24, Е 87
		64,77	3,06	9,44		
Iч	C ₁₆ H ₉ ClN ₂ O ₂	<u>64,79</u>	<u>3,10</u>	<u>9,40</u>	276 (возг.)	Г 40, Е 93
		64,77	3,06	9,44		
Iш	C ₁₆ H ₉ BrN ₂ O ₂	<u>56,39</u>	<u>2,71</u>	<u>8,28</u>	284 (возг.)	Е 89
		56,33	2,66	8,21		
Iэ	C ₁₆ H ₉ BrN ₂ O ₂	<u>56,41</u>	<u>2,62</u>	<u>8,17</u>	291 (возг.)	Е 96
		56,33	2,66	8,21		

* Соединения Iг—р кристаллизуют из пропанола-2, остальные — из ледяной АсОН.

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Спектры ПМР, δ , м. д.						Масс-спектр*, [M] ⁺ (относительная интенсивность, %)
	NH (1H, c)	Hаром				R	
		9-H (1H, д)	7-H (1H, т)	6-H (1H, д)	8-H (1H, т)		
1	2	3	4	5	6	7	8
Ia	12,00	7,91	7,60	7,49	7,31	8,82 (1H, c, =CH)	186 (100)
Iб	11,91	7,75	7,54	7,43	7,25	2,63 (3H, c, Me	200 (100)
Iв	12,06	7,88	7,61	7,48	7,32	5,14 (2H, c, CH ₂ Cl)	234 (48)
Iг	11,91	7,85	7,58	7,45	7,30	2,99 (2H, к, CH ₂); 1,36 (3H, т, Me)	214 (100)
Iд	11,92	7,84	7,56	7,45	7,28	2,94 (2H, т, CH ₂); 1,85 (2H, м, CH ₂ Me); 0,98 (3H, т, Me)	228 (70)
Iе	11,91	7,86	7,59	7,48	7,30	3,31 (1H, м, CH); 1,40 (6H, д, (Me) ₂)	228 (62)
Iж	11,89	7,83	7,57	7,44	7,29	2,97 (2H, т, CH ₂); 1,80 (2H, к, CH ₂ Et); 1,40 (2H, м, CH ₂ Me); 0,92 (3H, т, Me)	242 (60)
Iз	11,94	7,84	7,58	7,45	7,29	2,84 (2H, д, CH ₂); 2,20 (1H, м, CH); 0,98 (6H, д, (Me) ₂)	242 (60)
Iи	11,92	7,84	7,57	7,47	7,30	2,97 (2H, т, CH ₂); 1,79 (2H, к, CH ₂ CH ₂); 1,34 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,88 (3H, т, Me)	256 (48)
Iк	11,79	7,83	7,56	7,48	7,29	2,97 (2H, т, CH ₂); 1,83 (2H, к, CH ₂ CH ₂); 1,35 (6H, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,88 (3H, т, Me)	270 (37)
Iл	11,82	7,82	7,55	7,47	7,27	2,95 (2H, т, CH ₂); 1,81 (2H, к, CH ₂ CH ₂); 1,30 (8H, м, (CH ₂) ₄ Me); 0,85 (3H, т, Me)	284 (40)
Iм	11,72	7,86	7,58	7,48	7,30	2,97 (2H, т, CH ₂); 1,81 (2H, к, CH ₂ CH ₂); 1,29 (10H, м, (CH ₂) ₅ Me); 0,85 (3H, т, Me)	298 (32)
Iн	11,81	7,84	7,56	7,47	7,30	2,96 (2H, т, CH ₂); 1,82 (2H, к, CH ₂ CH ₂); 1,25 (12H, м, (CH ₂) ₆ Me); 0,83 (3H, т, Me)	312 (20)

1	2	3	4	5	6	7	8
Io	11,73	7,82	7,55	7,48	7,28	2,96 (2H, т, CH ₂); 1,82 (2H, к, CH ₂ CH ₂); 1,24 (14H, м, (CH ₂) ₇ Me); 0,83 (3H, т, Me)	326 (26)
Ip	11,68	7,83	7,56	7,49	7,29	2,96 (2H, т, CH ₂); 1,83 (2H, к, CH ₂ CH ₂); 1,25 (16H, м, (CH ₂) ₈ Me); 0,85 (3H, т, Me)	340 (18)
Ip	11,72	7,85	7,56	7,49	7,27	2,96 (2H, т, CH ₂); 1,82 (2H, к, CH ₂ CH ₂); 1,23 (18H, м, (CH ₂) ₉ Me); 0,84 (3H, т, Me)	354 (20)
Ic	11,79	7,79	7,60...7,22 (8H, м, 6-8-H+Ph)			4,37 (2H, т, CH ₂); Ph см. H _{аром}	276 (100)
It	12,03	8,03	7,65 (4H, м, 7-H+3'-5'-H)	7,50		8,23 (2H, д, д, 2',6'-H); 3'-5' см. H _{аром}	262 (100)
Iy	11,99	8,00	7,60	7,50		8,08 (2H, д, 2',6'-H); 7,43 (2H, д, 3',5'-H); 2,40 (3H, с, Me)	276 (100)
Iф	12,00	7,98	7,65...7,20 (6H, м, 6-8-H+4'-6'-H)			8,11 (1H, т, 2'-H); 4'-6'-H см. H _{аром} ; 2,38 (3H, с, Me)	276 (100)
Iх	12,04	7,96	7,70...7,45 (5H, м, 6,7-H+4'-6'-H)		7,34	8,27 (1H, д, 3'-H); 4'-6'-H см. H _{аром}	280 (90)
Iц	11,90	7,97	7,65...7,47 (5H, м, 6,7-H+4'-6'-H)		7,35	8,20 (1H, д, 2',6'-H); 4'-6'-H см. H _{аром}	296 (85)
Iч	12,06	8,06	7,74...7,58 (3H, м, 7-H+5',6'-H)	7,51	7,32	8,23 (2H, с, 2'-H); 8,14 (1H, д, 4'-H); 5',6' см. H _{аром}	296 (90)
Iш	12,01	7,92 (2H, т, 9-H+4'-H)	7,75...7,46 (4H, м, 6,7-H+5',6'-H)		7,36	8,15 (1H, д, 3'-H); 4'-6'-H см. H _{аром}	340 (84)
Iю	11,77	7,98	7,61	7,50	7,33	8,12 (2H, д, 3',5'-H); 7,60 (2H, д, 2',6'-H)	340 (88)

* Для хлор- и бромзамещенных оксазолохинолинов приведены значения m/z только для изотопов ³⁵Cl и ⁷⁹Br соответственно.

Использование в качестве конденсирующих агентов пятиоксида фосфора для легкорастворимых в четыреххлористом углероде алкилпроизводных III (метод Д) или полифосфорной кислоты для их бензоильных аналогов (метод Е) позволяет получать целевые оксазолохинолины Iв—э с препаративно высокими выходами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на квадрупольном спектрометре Finnigan MAT Incos 50 в режиме полного сканирования в диапазоне 33...700 m/z , ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод, скорость нагрева $\sim 5^\circ\text{C}$.

Оксазоло[4,5-с]хинолин-4(5H)-он (Iа). А. Смесь 1,76 г (0,01 моль) 3-аминохинолина II и 50 мл триэтилортоформиата кипятят 5 ч с отгонкой выделяющегося в процессе реакции этанола. Избыток триэтилортоформиата отгоняют при пониженном давлении. Остаток охлаждают и обрабатывают диэтиловым эфиром. Выделившийся осадок оксазолохинолина Iа отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, высушивают.

2-Гексилосаоло[4,5-с]хинолин-4(5H)-он (Iк). Методы Б и В осуществляются обработкой соответственно 3-аминохинолина II или 3-N-энантоиламинохинолина III ($R = C_6H_{13}$) избытком энантового ангидрида по методике предыдущего опыта.

Д. К раствору 2,88 г (0,01 моль) 3-N-энантоиламинохинолина III в 50 мл сухого четыреххлористого углерода добавляют 2 г P_2O_5 и кипятят 5 ч, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении. Реакционную массу обрабатывают льдом и нейтрализуют водным раствором Na_2CO_3 . Осадок оксазолохинолина Iк отфильтровывают, промывают холодной водой, высушивают.

Смешанная проба образцов 2-гексилосаолохинолинов Iк, полученных различными методами, не дают депрессии температуры плавления.

2-Фенилосаоло[4,5-с]хинолин-4(5H)-он (Iг). Г. Раствор 2,80 г (0,01 моль) 3-бензоиламинохинолина III ($R = Ph$) в 50 мл уксусного ангидрида кипятят 5 ч. Избыток Ac_2O отгоняют, остаток трижды обрабатывают 50 мл кипящего ацетона. Получают 0,68 г (26 %) фенилосаолохинолина Iг. После упаривания ацетоновой вытяжки получают 2-метилосаолохинолин Iб.

Е. Смесь 2,80 г (0,01 моль) 3-бензоиламинохинолина III и 20 г полифосфорной кислоты выдерживают на металлической бане при 110...115 $^\circ\text{C}$ в течение 4 ч. Реакционную массу охлаждают и выливают на лед, после чего нейтрализуют водным раствором Na_2CO_3 . Осадок оксаолохинолина Iг отфильтровывают, промывают холодной водой, высушивают. Выход 2,46 г (94 %).

Спектры ПМР образцов 2-фенилосаолохинолина Iг, полученных различными методами, идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Украинцев И. В., Таран С. Г., Кодолова О. Л., Горохова О. В., Кравченко В. Н. // ХГС. — 1997. — № 8. — С. 1100.
2. Пат. 5182290 USA / Albaugh P. // РЖХ. — 1996. — 3066П.
3. Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Эльдерфилда. — Т. 5. — М.: ИЛ, 1961. — 602 с.
4. Украинцев И. В., Таран С. Г., Сидоренко Л. В., Горохова О. В., Огиренко А. А., Туров А. В., Филимонова Н. И. // ХГС. — 1996. — № 8. — С. 1113.
5. Межеричкий В. В., Олехнович Е. П., Лукьянов С. М., Дорофеев Г. Н. Ортоэфиры в органическом синтезе. — Изд-во Рост. ун-та, 1976. — 176 с.
6. Украинцев И. В., Таран С. Г., Сидоренко Л. В., Горохова О. В., Туров А. В., Огиренко А. А. // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 933.