

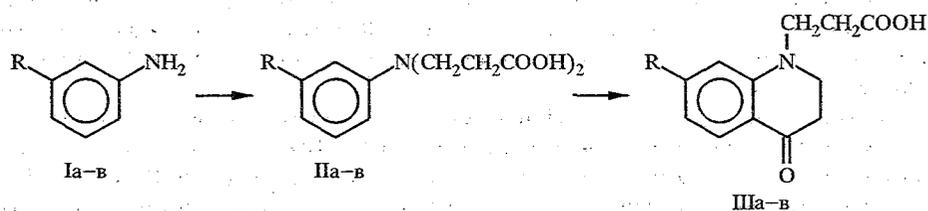
В. Ю. Мицкявичюс

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРО-4(1H)-ХИНОЛИНОНА

Взаимодействием *m*-замещенных анилинов с акриловой кислотой синтезированы *N*-карбоксиэтил-*N*-(3-*R*-фенил)- β -аланины, осуществлена их циклизация в соответствующие производные 2,3-дигидро-4(1H)-хинолинона.

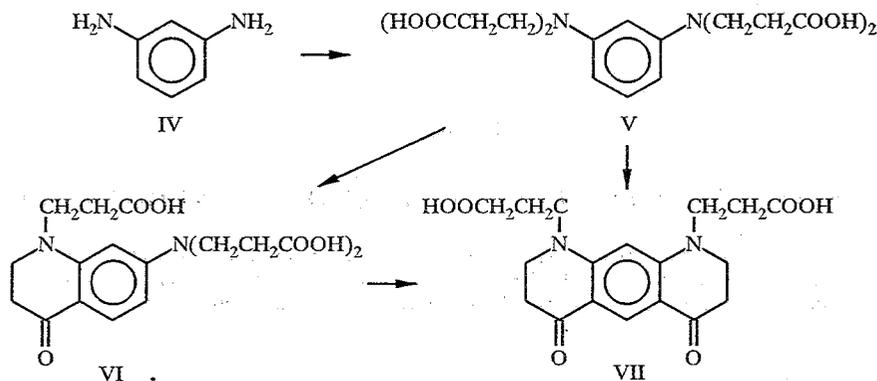
Некоторые 2,3-дигидро-4(1H)-хинолиноны и продукты их превращения обладают биологической активностью. Они могут быть получены циклизацией *N*-арилзамещенных β -аланинов полифосфорной кислотой [1—6], хлоридом олова, хлоридом фосфора [3]. В отдельных случаях для циклизации β -аланинов блокируют вторичную аминную группу путем тозилрования, обрабатывают хлоридом фосфора или безводным хлоридом алюминия и гидролизуют тозилпроизводное [7].

Нами исследованы реакции циклизации *N*-карбоксиэтил-*N*-(3-*R*-фенил)- β -аланинов II, полученных нагреванием *m*-замещенных анилинов I с избытком акриловой кислоты. Наличие электронодонорных групп в *m*-положении ароматического кольца относительно замещенной аминной группы, а также карбоксиэтильной группы в соединениях II значительно облегчают циклизацию последних в производные хинолинона.



I—III а R = OH, б R = OCH₃, в R = NHCOCH₃

Найдено, что реакция циклизации *N*-(3-гидроксифенил)-*N*-карбоксиэтил- β -аланина IIа катализируется как кислотами, так и основаниями. В случае использования в качестве катализатора соляной или акриловой кислот циклизация IIа в соответствующий дигидрохинолинон IIIа имеет место уже при температуре кипения бензола, в то время как использование основного типа катализаторов — *m*-аминофенола, пиридина, триэтиламина требует повышения температуры до кипения толуола. Без катализатора в данных условиях циклообразование не замечено. Во всех случаях в ходе реакции выделяющаяся вода отделялась с помощью насадки Дина—Старка. Присутствие более слабых электронодонорных групп в ароматическом кольце β -аланинов IIа—в приводит к уменьшению выхода циклических продуктов. Так, например, 2,3-дигидро-1-карбоксиэтил-7-метоксихинолин-4-он получен с выходом только ~11%, а в реакции *m*-толуидина с акриловой кислотой в аналогических условиях циклического продукта выделить не удалось. Для получения дигидрохинолинонов III можно использовать и реакционные смеси без выделения II, проводя реакции циклизации в кипящем бензоле или толуоле.



Активно с акриловой кислотой реагирует *m*-фенилендиамин IV, образующий N,N,N',N'-тетракис(карбоксиил)-*m*-фенилендиамин (V), который при нагревании в разбавленной уксусной кислоте циклизуется в 2,3-дигидро-1-карбоксиил-7,7-бис(карбоксиил)аминохинолин-4-он (VI). Кипячение соединений V и VI в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию трициклического продукта VII, в спектре ЯМР ^1H которого ароматические протоны образуют два дублета при 6,2 и 8,07 м. д. с $J = 10$ Гц, а протоны $[\text{N}(\text{CH}_2)_2]$ и $[(\text{CH}_2\text{CO})_2]$ дают уширенные сигналы при 3,1...3,8 м. д. и 2,2...3,0 м. д. соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Tesla BS-487 (80 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Данные химических сдвигов приведены в м. д. по шкале δ . Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Проявление в УФ свете или йодом.

Данные элементного анализа на С, Н и N соединений II—VII соответствуют вычисленным.

N-(3-Гидроксифенил)-*N*-карбоксиил- β -аланин (IIa). Нагревают 10,9 г (0,1 моль) *m*-аминофенола (I), 10 мл воды и 21,6 г (0,3 моль) акриловой кислоты при 70 °С в течение 3 ч, охлаждают, добавляют 30 мл этанола и оставляют при 4 °С на 12 ч. Выделившиеся кристаллы IIa фильтруют, промывают этанолом, эфиром. Выход 20,7 г (84,8%). $T_{\text{пл}}$ 149...150 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H (CF_3COOH): 1,6...2,8 [4H, м, $(\text{CH}_2\text{CO})_2$], 3,1...4,2 [4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 6,5...7,4 м. д. (3H, м, *N*аром.).

Аналитические характеристики полученных соединений

Соединение	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
	С	Н	N		С	Н	N
IIa	56,9	6,4	5,4	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$	56,9	6,0	5,5
IIb	57,4	6,6	9,5	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$	57,1	6,2	9,5
IIIa	61,0	5,3	5,9	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	61,3	5,6	6,0
IIIб	62,3	5,7	5,6	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$	62,6	6,1	5,6
IIIв	60,7	5,3	10,4	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	60,9	5,8	10,2
V	54,5	6,1	7,2	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$	54,5	6,1	7,1
VI	57,5	6,2	7,2	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$	57,1	5,9	7,4
VII	60,5	6,1	7,6	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$	60,0	5,6	7,8

N-(3-Ацетиминофенил)-N-карбоксиэтил-β-аланин (Пв). Нагревают 7,5 г (0,05 моль) 3-аминоацетанилида (Iв), 10,8 г (0,15 моль) акриловой кислоты и 100 мл воды при 100 °С в течение 3 ч, охлаждают, добавляют 30 мл этанола и оставляют при 4 °С на 12 ч. Выделившиеся кристаллы Пв фильтруют, промывают этанолом. Выход 13,8 г (93,8%). $T_{пл}$ 299...301 °С (из этанола). Спектр ЯМР 1H (CF_3COOH): 1,94 (3H, с, CH_3), 2,1...2,7 [4H, м, $(CH_2CO)_2$], 3,4...4,1 [4H, м, $N(CH_2)_2$], 6,8...7,9 (4H, м, H аром.), 8,65 м. д. (1H, с, NH).

2,3-Дигидро-1-карбоксиэтил-7-гидроксихинолин-4-он (Ша). А. Кипятят 10,9 г (0,1 моль) *m*-аминофенола (Iа), 18 г (0,25 моль) акриловой кислоты, 0,20 г гидрохинона в 150 мл бензола в течение 3 ч, затем продолжают кипятить еще 10 ч, отделяя воду с помощью насадки Дина—Старка. Реакционную смесь охлаждают, растворитель декантируют, остаток при нагревании растворяют в 150 мл 10% раствора гидроксида натрия, фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 1...2. Выделившиеся кристаллы Ша фильтруют, промывают водой. Выход 14,8 г (62%). $T_{пл}$ 207...208 °С (из этанола). Спектр ЯМР 1H (CF_3COOH): 2,51 и 2,72 [4H, 2t, $(CH_2CO)_2$], 3,3...3,8 [4H, м, $N(CH_2)_2$], 6,1...7,7 м. д. (3H, м, H аром.).

Б. Кипятят 2,54 г (0,01 моль) β-аланина Па, 0,5 мл конц. HCl и 30 мл бензола 10 ч, отделяя воду. Смесь охлаждают, растворитель декантируют, остаток при нагревании растворяют в 15 мл 10% раствора гидроксида натрия, фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 1...2. Выделившиеся кристаллы Ша фильтруют, промывают водой. Выход 0,95 г (40,2%).

В. Кипятят 2,54 г (0,01 моль) β-аланина Па, 0,1 г *m*-аминофенола и 30 мл толуола 10 ч, отделяя воду. Соединение Ша выделяют аналогично методу Б. Выход 0,63 г (26,7%).

Г. Кипятят 2,54 г (0,01 моль) β-аланина Па, 0,5 мл триэтиламина и 30 мл толуола 10 ч, отделяя воду с помощью насадки Дина—Старка. Соединение Ша выделяют аналогично методу Б. Выход 1,2 г (50,8%).

2,3-Дигидро-1-карбоксиэтил-7-метоксихинолин-4-он (Шб). Кипятят 37,2 г (0,3 моль) *m*-амизидина (Iб), 50,4 г (0,7 моль) акриловой кислоты и 150 мл толуола в течение 4 ч, затем продолжают кипятить еще 10 ч, отделяя воду с помощью насадки Дина—Старка. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток при нагревании растворяют в 150 мл воды и 40 мл конц. соляной кислоты. Выделившиеся кристаллы Шб после 24 ч стояния при 4 °С фильтруют, промывают водой. Выход 8,1 г (10,8%). $T_{пл}$ 137...139 °С (из этанола). Спектр ЯМР 1H (CF_3COOH): 2,63 и 2,80 [4H, 2t, $(CH_2CO)_2$], 3,58 (3H, с, CH_3), 3,5...3,9 [4H, м, $N(CH_2)_2$], 6,1...7,3 м. д. (3H, м, H аром.).

2,3-Дигидро-1-карбоксиэтил-7-ацетинохинолин-4-он (Шв). Кипятят 15,4 г (0,1 моль) *m*-аминоацетанилина (Iв), 18,0 г (0,25 моль) акриловой кислоты и 100 мл толуола 3 ч и продолжают кипятить еще 10 ч с азетропной отгонкой воды. Смесь охлаждают, растворитель декантируют. При стоянии масса затвердевает. Получают 25,1 г смеси, из которой 3 г хроматографируют пропусканием через колонку с силикагелем L 40/100, собирая фракцию с R_f 0,91, (элюент этанол—эфир, 1 : 9). Получают 1,17 г (39%) соединения Шв в виде коричневого масла. Спектр ЯМР 1H (CF_3COOH): 1,89 (3H, с, CH_3), 2,1...2,7 [4H, м, $(CH_2CO)_2$], 3,1...4,3 [4H, м, $N(CH_2)_2$], 6,6...8,0 (3H, м, H аром.), 8,65 м. д. (1H, с, NH).

N,N,N',N'-Тетракис(карбоксиэтил)-*m*-фенилендиамин (V). Нагревают смесь 10,9 г (0,1 моль) *m*-фенилендиамина (IV), 36 г (0,05 моль) акриловой кислоты и 50 мл уксусной кислоты 12 ч при 50 °С. Полученную массу растворяют при нагревании в 150 мл воды. После 24 ч выделившиеся кристаллы V фильтруют, промывают водой. Выход 32 г (81,7%). $T_{пл}$ 159...160 °С (из этанола). Спектр ЯМР 1H (CF_3COOH): 2,41 [8H, м, $2(CH_2CO)_2$], 3,70 [8H, м, $2N(CH_2)_2$], 7,4...7,8 м. д. (4H, м, H аром.).

2,3-Дигидро-1-карбоксиэтил-7,7-бис(карбоксиэтил)аминохинолин-4-он (VI). Кипятят 10,9 г (0,1 моль) *m*-фенилендиамина (IV), 28,8 г (0,4 моль) акриловой кислоты, 10 мл воды и 40 мл уксусной кислоты 30 мин, смесь разбавляют 150 мл воды и оставляют на 20 ч при 4 °С. Выделившиеся кристаллы VI фильтруют, промывают водой. Выход 6,2 г (16,4%). $T_{пл}$ 194...195 °С (из уксусной кислоты). Спектр ЯМР 1H (CF_3COOH): 2,2...2,7 [8H, м, $2(CH_2CO)_2$], 3,2...4,0 [8H, м, $2N(CH_2)_2$], 6,32, 6,47 и 7,71 м. д. (3H, с + 2д, $J = 8$ Гц, H аром.).

1,9-Дикарбоксиэтил-4,6-диоксо-1,2,3,4,5,6,7,8,9-октагидропиридо[2,3-*d*]хинолин (VII). А. Кипятят 1,89 г (0,005 моль) соединения VI в 15 мл ледяной уксусной кислоты в течение 8 ч, жидкие фракции отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 8 мл этанола. После выдерживания при 4 °С выделившийся осадок VII фильтруют, промывают 5 мл этанола. Выход 0,55 г (30,6%). $T_{пл}$ 185...187 °С (из уксусной кислоты). Спектр ЯМР 1H (CF_3COOH): 2,2...3,0 [8H, м, $2(CH_2CO)_2$], 3,1...3,8 [8H, м, $2N(CH_2)_2$], 6,2 и 8,07 м. д. (2H, 2д, $J = 10$ Гц, H аром.).

Б. Кипятят 1,98 г (0,055 моль) соединения V в 15 мл уксусной кислоты в течение 10 ч. Жидкие фракции отгоняют в вакууме, остаток растворяют в 10 мл этанола. После выдерживания при 4 °С выделившийся осадок VII фильтруют, промывают 5 мл этанола. Выход 0,45 г (25%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 466316 Gr. Brit. / *Repp W., Ufer H.* // С. А. — 1937. — Vol. 31. — 7887.
2. Pat. 1514280 France / *Joly R., Warmant J., Goffinet R.* // С. А. — 1969. — Vol. 70. — 68195.
3. *Соколов О. В., Садыков В. Т.* // Изв. АН КазССР. Сер. хим. — 1970. — Т. 20, № 5. — С. 44.
4. *Козырева Р. П., Бехли А. Ф.* // ХГС. — 1975. — № 4. — С. 520.
5. *Merchant J. R., Chothia D. S.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1972. — Vol. 7. — P. 932.
6. Pat. 05155856 Japan / *Nasu R., Yoschizana H., Okamoto S.* // С. А. — 1993. — Vol. 119. — 203322.
7. *Johnston W. S., Woroch M., Buell B. G.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1949. — Vol. 71. — P. 1901.

Каунасский технологический университет,
Каунас LT-3006

Поступило в редакцию 16.02.96