

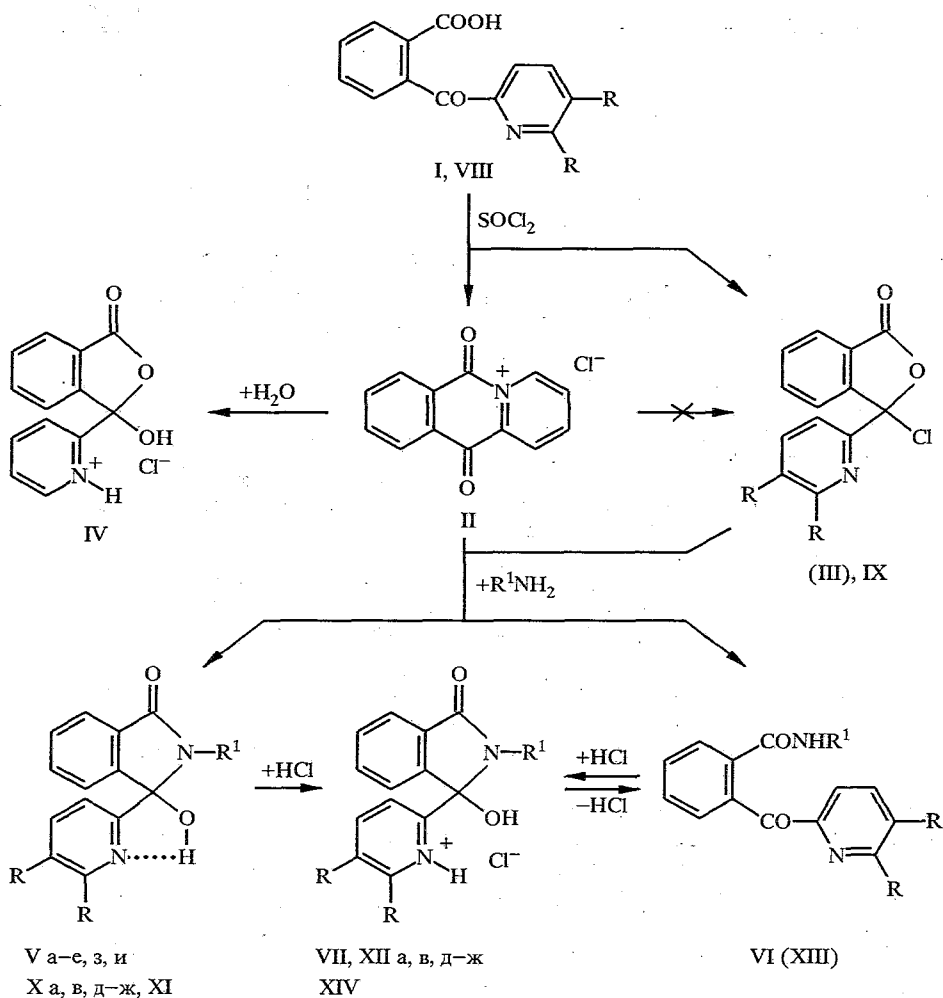
Г. А. Карливан, А. Э. Баце, Р. Э. Валтер

СИНТЕЗ И КОЛЬЧАТО-ЦЕПНАЯ ИЗОМЕРИЯ ХЛОРАНГИДРИДОВ И АМИДОВ 2-(2-ПИРИДИЛ- И 2-ХИНОЛИЛКАРБОНИЛ)БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

В реакции 2-(2-пиридилкарбонил)бензойной кислоты с тионилхлоридом получен неожиданный продукт внутримолекулярного ацилирования пиридинового атома азота — хлорид 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо [b]хинолизиния, в то время как 2-(2-хинолилкарбонил)бензойная кислота в этой реакции образует ожидаемый хлорангидрид циклического строения — 3-(2-хинолил)-3-хлорфталид. Оба соединения ацилируют аммиак и первичные амины, в том числе с объемными алкильными группами (*трет*-бутил, 1-адамантил, 1,1,3,3-тетраметилбутил) с образованием 2-R-3-гидрокси-3-(2-пиридил- или 2-хинолил)изоиндолинонов. Протонирование пиридинового атома азота N-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-2-(2-пиридилкарбонил)-бензамида, полученного в открытой амидной форме, сопровождается замыканием изоиндолинонового цикла, депротонирование — раскрытием.

Ранее нами предложен [1, 2] оригинальный способ получения ряда 2-пиридил- и 2-хинолилкарбониларенкарбоновых кислот. Синтез и изучение структуры и таутомерных превращений хлоридов и амидов двух из этих теперь легкодоступных кислот является продолжением исследований по созданию кольчато-цепных равновесных систем кетокислот и их производных, имеющих азотсодержащий гетероцикл в качестве заместителя у кетогруппы, и изучению влияния N-протонирования этого гетероцикла на кольчато-цепное равновесие.

При действии тионилхлорида на 2-(2-пиридилкарбонил)бензойную кислоту (I) получен [3] хлорид 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо [b]хинолизиния (II). Известно [4, 5], что хлорангидриды 2-ацилбензойных кислот существуют преимущественно в устойчивой циклической форме 3-R-3-хлорфталидов. Устойчивые открытые изомеры 2-ацилбензоилхлоридов получены лишь в тех случаях, когда карбонильная группа пространственно экранирована заместителем (меситил-2, антрил-9). Таким образом, хлорид II является интересным исключением, где устойчивая циклическая форма образуется в результате внутримолекулярного ацилирования атома азота пиридинового цикла. Как и следовало ожидать, хлорид II по сравнению с 3-R-3-хлорфталидами обладает повышенной реакционной способностью по отношению к атаке нуклеофильным реагентом группы CON^+ . В предварительном сообщении [3] было показано, что растворение хлорида II при нагревании в полярных органических растворителях (уксусная кислота, ацетонитрил, нитрометан, ДМСО) сопровождается его изомеризацией в 3-(2-пиридил)-3-хлорфталид (III), но впоследствии оказалось, что продуктом превращения хлорида II является гидрохлорид 3-гидрокси-3-(2-пиридил)фталида (IV), т. е. протонированная циклическая форма кислоты I, что и было подтверждено встречным синтезом $\text{I} \rightarrow \text{IV}$ [2]. Предположительно, образование гидрохлорида IV происходит в результате взаимодействия хлорида II со следами воды, содержащимися в органическом растворителе. При этом в реакцию вступают только эквимольные количества хлорида II и воды, вследствие чего после присоединения молекулы воды с раскрытием азахинонового кольца и последующей новой циклизацией реакция завершается на стадии образования гидрохлорида IV, который не претерпевает отщепления молекулы хлороводорода с



превращением в кислоту I. При действии на хлорид II избыточного количества воды он количественно гидролизуется в кислоту I [3].

При взаимодействии хлорида II с аммиаком и рядом первичных алифатических и ароматических аминов нуклеофильной атаке подвергается группа C=O, связанная с кватернизированным атомом азота, при этом образующиеся амиды в реакционной среде циклизуются в их кольчатые изомеры — 2-замещенные 3-гидрокси-3-(2-пиридил)изоиндолиноны (Va—e, з, и, табл. 1). В ИК спектрах соединений Va—e, з, и наблюдается только одна полоса группы C=O изоиндолинона, которая в диоксановом растворе сдвигается в сторону высоких частот. В спектрах кристаллических веществ наблюдаются также широкие полосы ассоциированных групп OH, что в общем дает картину спектра, характерную и для других изоиндолинонов аналогичного строения [5, 6]. В реакции хлорида II с 1,1,3,3-тетраметилбутиламином образуется N-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-2-(2-пиридилкарбонил)бензамид (VI). ИК спектр амида VI содержит полосу группы C=O кетона, полосы амид-I и амид-II и характерную узкую полосу

Таблица 1

Характеристики 2-замещенных 3-гидрокси-3-(2-пиридил)изоиндолинонов Va—e,з,и

Соединение	Брутто-формула	Т _{пл.} °С*	R _f (ацетон—гексан)	ИК спектр, ν, см ⁻¹			Выход, % ²
				Кристаллические вещества		Растворы в диоксане	
				С=О	ОН, NH	С=О	
Va	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	176...178	0,29 (1 : 1)	1710	3275, 3045	1719	32
Vб	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	172...173	0,46 (1 : 1)	1672	3278	1707	46
Vв	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	124...125	0,42 (1 : 2)	1698	3060	1714	73
Vг	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	152...153	0,39 (2 : 3)	1695	3060	1708	71
Vд	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	167...169	0,62 (1 : 1)	1678	3140	1706	57
Ve	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	171...172	0,42 (2 : 3)	1690	3090	1704	66
Vз	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂	196...197	0,67 (1 : 1)	1715	3320, 3050	1718	80
Vi	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	180...181	0,64 (1 : 1)	1702	3030	1714	63

* Соединения очищены перекристаллизацией: Va, и — из этанола, Vб — из смеси бензола с гексаном, Vв—e — из 50% этанола и Vз — из бензола.

² Выходы указаны для перекристаллизованных веществ.

валентных колебаний группы NH. В пределах чувствительности метода ИК спектроскопии кольчато-цепное таутомерное равновесие в растворе диоксана между открытой амидной формой и формой гидроксиизоиндолинона не обнаружено.

Протонирование атома азота пиридинового кольца в молекуле амида VI приводит к циклизации VI → VII. Так, в ИК спектре гидрохлорида 2-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-3-гидрокси-3-(2-пиридил)изоиндолинона (VII) имеется полоса группы С=О изоиндолинона, отсутствуют полосы амид-Н и NH амидной группы. Депротонирование соединения VII при действии водного аммиака сопровождается раскрытием цикла VII → VI.

Таким образом, на этом примере впервые осуществлена циклизация 2-ароилбензамида в 3-гидроксиизоиндолинон с таким объемным заместителем у атома азота, каким является 1,1,3,3-тетраметилбутил. Ранее нами было установлено, что способность N-(*трет*-алкил)-2-ароилбензамидов к образованию кольчатой формы 3-гидроксиизоиндолинона за счет присоединения амидной группы к кетогруппе уменьшается по мере увеличения пространственного объема заместителя у атома азота в ряду *трет*-бутил < < 1-адамантил < 1,1,3,3-тетраметилбутил [7—10]. До сих пор удавалось осуществить внутримолекулярную циклизацию 2-ароилбензамида в 3-гидроксиизоиндолинон только в случаях *трет*-бутильного или 1-адамантильного заместителя у атома азота.

В отличие от кислоты I 2-(2-хинолилкарбонил)бензойная кислота (VIII) в реакции с тионилхлоридом образует хлорангидрид «обыкновенного» циклического строения — 3-(2-хинолил)-3-хлорфталид (IX). По-видимому, конденсированное бензольное кольцо, точнее 8-Н хинолинового цикла, пространственно препятствует внутримолекулярному ацилированию атома азота в хинолиновом заместителе. В ИК спектре хлорфталита IX наблюдается только одна С=О полоса около 1800 см⁻¹, что характерно и для хлорлактонов аналогичного строения [5].

При взаимодействии хлорфталата IX с аммиаком, бензиламином, изопропиламином, а также рядом *трет*-алкиламинов получены исключительно кольчатые изомеры амидов — 2-замещенные 3-гидрокси-3-(2-хинолил)изоиндолиноны (Ха,в,д—ж, XI, табл. 2). Методом ИК спектроскопии установлено, что соединения Ха,в,д—ж и XI существуют в циклической форме изоиндолинонов как в кристаллическом состоянии, так и в растворах в диоксане, и в пределах чувствительности метода ИК спектроскопии таутомерное равновесие между кольчатой и открытой амидной формами не обнаружено. В этом случае удается получить кольчатые изомеры амидов не только с объемными *трет*-бутильным и 1-адамантильным заместителями у атома азота (соединения Хе,ж), но и 2-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-3-гидрокси-3-(2-хинолил)изоиндолинон (XI), что наблюдается впервые в ряду 2-ароилбензамидов.

Соединение XI термически изомеризуется в открытую форму N-(1,1,3,3-тетраметилбутил)амида 2-(2-хинолилкарбонил)бензойной кислоты (XIII) (этим объясняется и нечеткая температура плавления соединения XI). Изомеризация осуществляется не полностью, выделяют равновесную смесь открытого и кольчатого изомеров XI \rightleftharpoons XIII. Это подтверждается ИК спектром, где кроме полосы C=O изоиндолинона (1700 см⁻¹) наблюдаются полосы C=O кетона (1680 см⁻¹), амид-I (1650 см⁻¹)

Таблица 2

Характеристики 2-замещенных 3-гидрокси-3-(2-хинолил)изоиндолинонов Ха,в,д—ж, XI и их гидрохлоридов XIIв,в,д—ж, XIV

Соединение	Брутто-формула	Т _{пл.} °С*	R _f (этилцеллюлоза—CCl ₄)	ИК спектр, ν, см ⁻¹			Выход, %*2
				Кристаллические вещества		Растворы в диоксане	
				C=O	ОН, N ⁺ H	C=O	
Ха	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂	190...191	0,33 (2 : 1)	1694	3272 ш.	1724	61
Хв	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	150...151	0,56 (1 : 1)	1704	3236	1710, 1698	69
Хд	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂	140...141	0,53 (1 : 1)	1678, 1640	3468, 3395, 3148	1698	60
Хе	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂	194...195	0,59 (1 : 1)	1690, 1682	3332	1706	50
Хж	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	218...219	0,85 (1 : 1)	1692	3288	1704	53
XI	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₂	184...186	0,67 (1 : 1)	1698	3340	1702	31
XIIа	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂ · HCl	140...142 (разл.)		1728	3452, 3336, 3100, 2796		97
XIIв	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ · HCl	157 (разл.)		1682, 1672	3204 ш, 2900...2700 ш.		81
XIIд	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ · HCl	150 (разл.)		1702	3000...2700 ш.		98
XIIе	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl	200...202 (разл.)		1677, 1665	3457, 3097 ш.		75
XIIж	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HCl	138 (разл.)		1685, 1668	3120 ш.		98
XIV	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₂ · HCl	110 (разл.)		1698, 1680, 1664	3560, 3392, 3056, 2956, 2912, 2856		98

* Соединения очищены перекристаллизацией: Ха,в,д—ж, XI — из этанола, XIIа,в,е — из смеси абс. этанола с абс. эфиром.

*2 Выходы указаны для перекристаллизованных веществ.

и амид-II (1536 см^{-1}), сохраняется полоса ассоциированной группы OH (3340 см^{-1}) и появляется полоса группы NH ($\sim 3390\text{ см}^{-1}$).

С целью получения растворимых в воде производных для их скрининга на биологическую активность осуществлен синтез гидрохлоридов действенным хлористого водорода на соединения Ха,в,д—ж, XI. При этом установлено, что гидрохлориды XIIа,в,д—ж, XIV имеют кольчатую структуру изоиндолинонов.

Сравнивая ИК спектры кристаллических изоиндолинонов Va—e,з,и, Ха,в,д—ж, XI (табл. 1, 2), можно наблюдать, что в кристаллическом состоянии образуются водородные связи двух типов. К первому типу относятся межмолекулярные связи $\text{OH}\dots\text{C}=\text{O}$, что вообще характерно для 3-гидроксиизоиндолинонов [5]. К этой группе относятся соединения Vб,д, Ха,д, в спектрах которых смещение частоты $\text{C}=\text{O}$ полосы при переходе от кристаллического состояния к растворам в диоксане составляет $20\dots 38\text{ см}^{-1}$. Ко второму типу относятся внутри- или межмолекулярные водородные связи с участием атома азота пиридинового или хинолинового заместителя ($\text{OH}\dots\text{N}$). К этой группе относятся соединения Va,в,г,е,з,и, Хв,е,ж, XI, в спектрах которых $\Delta\nu_{\text{C}=\text{O}} = 3\dots 16\text{ см}^{-1}$. Подтверждением сказанного является смещение полосы $\text{C}=\text{O}$ изоиндолинона в сторону низких частот при переходе от кристаллических изоиндолинонов Хв,е,ж к их гидрохлоридам XIIв,е,ж, что обусловлено реорганизацией водородных связей от $\text{O}-\text{H}\dots\text{N}$ к $\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$ в кристаллических гидрохлоридах XIIв,е,ж. В некоторых случаях наблюдалась реорганизация водородных связей даже при перекристаллизации. Например, в спектре кристаллического изоиндолинона VIг, осажденного водой из диоксанового раствора, наблюдались полосы $\text{C}=\text{O}$ при 1679 и 1667 см^{-1} ($\text{OH}\dots\text{O}=\text{C}$), а после перекристаллизации — при 1695 см^{-1} ($\text{OH}\dots\text{N}$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord M-80 в суспензиях в вазелиновом масле и гекса-хлорбутадиене и в растворах диоксана с концентрацией $2,5 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Контроль за ходом реакций и чистотой веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках силикагеля марки Silufol UV-254, элюент ацетон—гексан и этилацетат—четырёххлористый углерод, проявление в УФ свете и йодом.

Данные элементного анализа на С, Н, N и Cl соответствуют расчетным.

Хлорид 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[b]хинолизиния (II) получен по методике [3].

2-Незамещенный и 2-метил-3-гидрокси-3-(2-пиридил)изоиндолиноны (Va,б, табл. 1). К суспензии 2 ммоль хлорида II в 15 мл ацетонитрила при перемешивании при 20°C добавляют по каплям в течение 5 мин раствор 5 ммоль аммиака или метиламина в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают 2 ч, выдерживают при 20°C 15...20 ч, затем выливают в 50 мл воды. Водный раствор насыщают хлоридом натрия и экстрагируют хлороформом (2×40 мл). После разделения органический слой сушат над сульфатом магния, растворитель упаривают в вакууме и остаток перекристаллизовывают.

2-Замещенные 3-гидрокси-3-(2-пиридил)изоиндолиноны (Vв—e,з,и, табл. 1). К суспензии 4 ммоль хлорида II в 30 мл ацетонитрила добавляют 4 ммоль соответствующего амина и затем при перемешивании при 20°C добавляют по каплям раствор 4 ммоль триэтиламина в 10 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают 2 ч, выдерживают при 20°C 15...20 ч, затем выливают в 150 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают, при необходимости осветляя раствор добавлением активированного угля.

N-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)-2-(2-пиридилкарбонил)бензамид (VI, $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$). К суспензии 0,49 г (2 ммоль) хлорида II в 15 мл ацетонитрила при перемешивании при 20°C добавляют по каплям в течение 5 мин раствор смеси 0,26 г (2 ммоль) 1,1,3,3-тетраметилбутиламина и 0,28 мл (2 ммоль) триэтиламина в 5 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают 2 ч, выдерживают при 20°C 15...20 ч, затем отделяют осадок и фильтрат выливают в 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 20...25 мл

50% этанола с добавлением активированного угля. Получают бесцветные кристаллы амида VI, выход 0,35 г (52%). $T_{пл}$ 167...168 °С, R_f 0,40 (ацетон—гексан, 1 : 2). ИК спектр, $см^{-1}$, в тонком слое: 3378, 3054, 2956, 2932, 2908, 2870, 1672, 1638, 1588, 1534; в диоксане: 1687, 1661, 1586, 1529.

Гидрохлорид 2-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-3-гидрокси-3-(2-пиридил)изоиндолинона (VII, $C_{21}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$). Растворяют при нагревании 0,17 г (0,5 ммоль) амида VI в 5 мл абс. диоксана, раствор охлаждают до 40...50 °С и добавляют 5 мл абс. эфира, насыщенного сухим хлористым водородом. Затем добавляют еще 20...25 мл чистого абс. эфира и выдерживают при 0 °С 15...20 ч. Осадок отфильтровывают, промывают абс. эфиром и высушивают в вакууме. Получают 0,15 г (80%) соединения VII. $T_{пл}$ 143...145 °С (разл.). ИК спектр, $см^{-1}$: 3075, 3030 (широкая полоса, OH), 2952, 2873, 2750, 2340 (N^+H), 1685, 1603.

Изомеризация VII \rightarrow VI. Перемешивают 0,15 г (0,4 ммоль) соединения VII и 5 мл конц. водного аммиака при 20 °С 1 ч. Осадок отделяют, промывают водой и высушивают. Получают 0,13 г (96%) соединения VI, идентичного по всем характеристикам ранее полученному образцу VI.

3-(2-Хинолил)-3-хлорфталид (IX, $C_{17}H_{10}ClNO_2$). Кипятят 1 ч 0,56 г (2 ммоль) кислоты VIII [2] и 0,44 мл (6 ммоль) тионилхлорида в 10 мл абс. бензола (или 2 мл тионилхлорида без растворителя). Реакционную смесь упаривают в вакууме и полученный в виде масла хлорфталид IX можно использовать для дальнейших реакций с аминами без выделения в кристаллическом виде. При перекристаллизации из смеси бензола с гексаном получают бесцветные кристаллы хлорфталита IX. Выход 0,56 г (93%), $T_{пл}$ 94...96 °С. ИК спектр, $см^{-1}$, в тонком слое: 3572, 3064, 1794, 1622, 1594, 1564, 1502; в диоксане: 1802, 1620, 1596, 1573, 1504.

2-Замещенные 3-гидрокси-3-(2-хинолил)изоиндолиноны (Ха,в,д—ж, XI, табл. 2). К раствору 2 ммоль хлорфталита IX в 6 мл абс. диоксана добавляют при перемешивании 10 мл водного аммиака (получение соединения Ха) или смесь 2 ммоль соответствующего амина и 2 ммоль триэтиламина в 4 мл абс. диоксана (получение соединений Хв,д—ж, XI). Реакционную смесь выдерживают 15...20 ч при 20 °С (при синтезе соединения XI дополнительно нагревают на водяной бане 1 ч), затем выливают в 50 мл воды (в случае соединений Хд и XI — в 50 мл 5% раствора карбоната натрия). Осадок отделяют, перекристаллизовывают из этанола и получают соединения Ха,в,д—ж, XI как бесцветные кристаллические вещества.

Гидрохлориды ХIIа,в,д—ж, XIV (табл. 2). Растворяют 0,2 г соединения Ха,в,д—ж, XI в 5 мл абс. диоксана, к полученному раствору добавляют 10 мл абс. эфира, насыщенного сухим хлористым водородом. Осадок отделяют, промывают абс. эфиром, высушивают в вакууме и получают бесцветные кристаллы гидрохлоридов ХIIа,в,д—ж, XIV. При необходимости гидрохлориды перекристаллизовывают из смеси абс. этанола с абс. эфиром.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. с. 1004372 СССР /Карливан Г. А., Валтер Р. Э. // Б. И. — 1983. — № 10; С. А. — 1983. — Vol. 99. — P53608e.
2. Карливан Г. А., Валтер Р. Э. // ХГС. — 1984. — № 9. — С. 1231.
3. Карливан Г. А., Валтер Р. Э. // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18. — С. 2226.
4. Bhatt M. V., El Ashry S. H., Somayaji V. // Indian J. Chem. — 1980. — Vol. 19B. — P. 473.
5. Valters R., Flitsch W. Ring-chain tautomerism/ Ed. A. R. Katritzky. — N.Y.: Plenum, 1985. — 278 p.
6. Flitsch W. // Chem. Ber. — 1970. — Bd 103. — S. 3205.
7. Валтер Р. Э., Карливан Г. А. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1974. — № 6. — С. 705.
8. Карливан Г. А., Валтер Р. Э., Валтер С. П. // ЖОрХ. — 1977. — Т. 13. — С. 805.
9. Карливан Г. А., Валтер Р. Э. // ХГС. — 1980. — № 3. — С. 335.
10. Карливан Г. А., Цикуре В. П., Валтер Р. Э. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1980. — № 6. — С. 732.