ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1993. — № 9. — С. 1219—1222

И. В. Украинец, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, О. А. Евтифеева

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

17.* КОНДЕНСАЦИЯ ДИКМАНА КАК ТЕРМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫЙ ПРОЦЕСС

Термолизом этилового эфира 2-карбэтоксималонаниловой кислоты в кипящем дифенилоксиде получен 2-карбэтоксианилид 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты, который образуется также из N,N'-ди-2-карбэтоксианилида малоновой кислоты в условиях реакции Дикмана. Приводится и обсуждается механизм указанных химических превращений.

Реакция Дикмана, хорошо известная в органической химии как внутримолекулярный вариант сложноэфирной конденсации Кляйзена [2, 3], находит достаточно широкое применение в синтезе многочисленных циклических и, особенно, гетероциклических соединений.

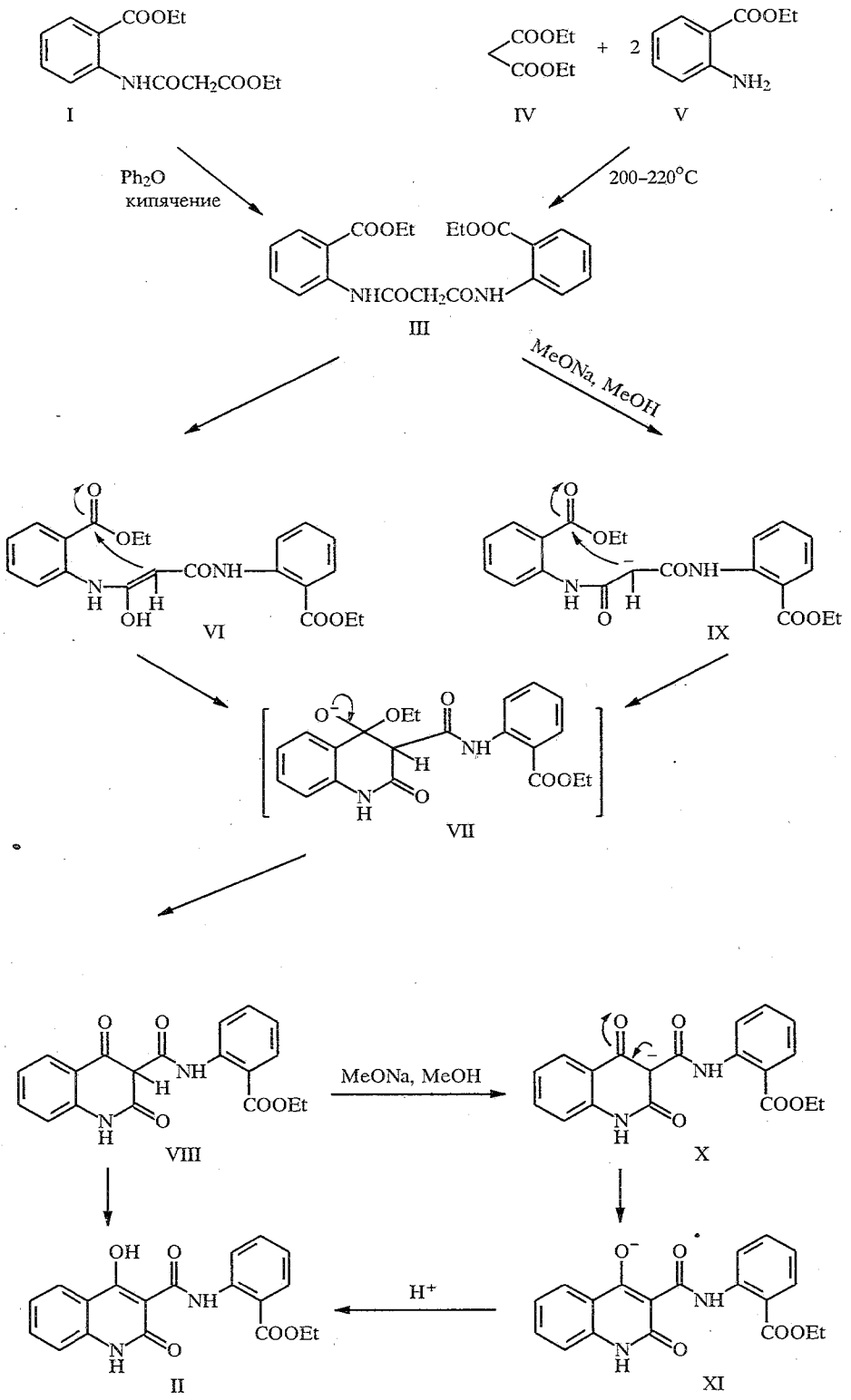
Успешное протекание этой реакции возможно как в различных органических растворителях (спирт [4], эфир [3] и др.), так и в воде [5, 6], причем наличие двух сложноэфирных группировок не всегда обязательно [7, 8]. Однако во всех случаях необходимым условием является использование каких-либо основных катализаторов.

Настоящее исследование показывает возможность осуществления конденсации Дикмана и в отсутствие оснований, что позволяет взглянуть на эту реакцию с несколько иной точки зрения, отличающейся от ее классического представления.

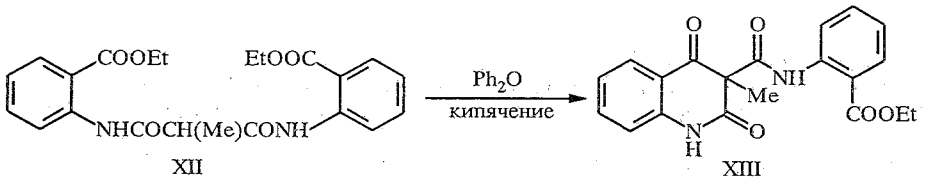
После кипячения этилового эфира 2-карбэтоксималонаниловой кислоты (I) в дифенилоксиде выделен 2-карбэтоксианилид 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (II). Как известно, пиролиз этиловых эфиров малонаниловых кислот или их кипячение в ДМФА приводит к симметричным дианилидам малоновых кислот с высокими выходами [9]. Очевидно, в данном случае первой стадией является образование дианилида III. Вряд ли можно объяснить циклизацию этого соединения в хинолон II в условиях термолиза способностью производных малоновой кислоты образовывать стабильные карбанионы, поскольку, во-первых, исходный диэфир I циклизовался бы в 1Н-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксинолин [5], а во-вторых, кипячение диэтилмалоната IV с избытком этилантранилата V приводит к образованию только дианилида III. Другими словами, основных свойств аминогруппы этилантранилата, вероятность образования которого можно предположить в результате термолиза диэфира I, явно недостаточно для осуществления циклизации по типу реакции Дикмана.

Все изложенное позволяет предположить, что данная реакция включает стадию внутримолекулярного взаимодействия в енольной форме VI, в которой карбонильный атом углерода сложноэфирной группировки выступает в роли электрофила, а енол — в качестве нуклеофила. Происходящее при этом замыкание хинолонового цикла VII приводит к 2,4-диоксопроизводному VIII и в конечном итоге к хинолону II.

* Сообщение 16 см. [1].



Промежуточное образование 2,4-диоксохинолина VIII можно подтвердить на примере термолиза N,N′-ди-2-карбэтоксианилида метилмалоновой кислоты:



XII XIII

В классических условиях конденсации Дикмана одним из промежуточных соединений также является 2,4-диоксопроизводное VIII, однако в этом случае для того, чтобы реакция могла идти в требуемом направлении, необходима возможность образования аниона соединения X [2]. Такое превращение сопровождается элиминированием протона (а не его переносом, как в случае термолиза) и приводит к аниону XI, после подкисления которого уже может быть выделен хинолон II.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц), растворитель ДМСО-D_6, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT 461 В, ионизирующее напряжение 70 эВ при баллистическом нагреве образца.

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

Этиловый эфир 2-карбэтоксималонаниловой кислоты (I) получен по описанной нами ранее методике [5].

2-Карбэтоксианилид 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (II, $C_{19}H_{16}N_2O_5$). А. Смесь 2,79 г (0,01 моль) диэфира I и 20 мл дифенилоксида выдерживают на металлической бане при 260 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 50 мл диэтилового эфира и тщательно растирают. Осадок хинолона II отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и высушивают. Выход 1,12 г (64%). $T_{пл}$ 242...244 °С (диоксан). Спектр ПМР: 16,42 (1Н, с, ОН), 13,01 (1Н, с, NH анилида), 11,97 (1Н, с, NH хинолона), 8,23...7,20 (8Н, м, $H_{аром}$), 4,35 (2Н, к, CH_2), 1,31 м. д. (3Н, т, CH_3). Масс-спектр, m/z: 352 (M^+).

Б. К раствору 3,98 г (0,01 моль) дианилида III в 10 мл абсолютного метанола прибавляют раствор метилата натрия [из 0,69 г (0,03 моль) металлического натрия и 10 мл метанола] и кипятят с обратным холодильником 4 ч. Затем к реакционной смеси прибавляют 50 мл воды и подкисляют HCl до pH 3...4. Выделившийся осадок хинолона II отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 3,27 г (93%).

Смешанная проба с хинолоном II, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления.

2-Карбэтоксианилид 1Н-3-метил-2,4-диоксохинолин-3-карбоновой кислоты (XIII, $C_{20}H_{18}N_2O_5$). Получен из дианилида XII по способу А предыдущего опыта. Выход 85%. $T_{пл}$ 223...224 °С (этанол). Спектр ПМР: 12,93 (1Н, с, NH), 11,14 (1Н, с, NH хинолона), 8,21...7,14 (8Н, м, $H_{аром}$), 4,36 (2Н, к, CH_2), 2,01 (3Н, с, CH_3), 1,35 м. д. (3Н, т, $CH_2\underline{CH_3}$).

N,N'-Ди-2-карбэтоксианилид малоновой кислоты (III, $C_{21}H_{22}N_2O_6$). Смесь 4,13 г (0,025 моль) этилантранилата и 1,60 г (0,01 моль) малонового эфира выдерживают на металлической бане при 200...220 °С с одновременной отгонкой выделяющегося этанола в течение 2 ч. Охлаждают и остаток тщательно растирают с 20 мл гексана. Осадок дианилида III отфильтровывают, промывают на воронке гексаном и высушивают. Выход 3,82 г (96%). $T_{пл}$ 139...140 °С (этанол). Спектр ПМР: 10,86 (2Н, с, NH), 8,26 (2Н, д, J = 8,0 Гц, 3,3'-Н), 7,93 (2Н, д. д, J = 7,5 и 2,0 Гц, 6,6'-Н), 7,64 (2Н, т. д, J = 7,0 и 2,0 Гц, 5,5'-Н), 7,22 (2Н, т. д, J = 7,1 и 1,2 Гц, 4,4'-Н), 4,32 (4Н, к, J = 7,0 Гц, $\underline{CH_2}CH_3$), 3,69 (2Н, с, $COCH_2CO$), 1,32 м. д. (6Н, т, J = 7,0 Гц, CH_3). Масс-спектр, m/z: 398 (M^+).

N,N'-Ди-2-карбэтоксианилид метилмалоновой кислоты (XII, $C_{22}H_{24}N_2O_6$). Получен аналогично. Выход 92%. $T_{пл}$ 99...101 °С (этанол). Спектр ПМР: 10,97 (2Н, с, NH), 8,32 (2Н, д, J = 8,0 Гц, 3,3'-Н), 7,93 (2Н, д. д, J = 8,0 и 2,0 Гц, 6,6'-Н), 7,62 (2Н, т. д, J = 8,2 и 2,0 Гц, 5,5'-Н), 7,21 (2Н, т. д, J =8,0 и 1,2 Гц, 4,4'-Н), 4,32 (4Н, к, J = 7,0 Гц, $\underline{CH_2}CH_3$), 3,74 (1Н, к, J = 7,0 Гц, COCHCO), 1,50 (3Н, д, J = 7,0 Гц, CH_3), 1,30 м. д. (6Н, т, J = 7,0 Гц, $CH_2\underline{CH_3}$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Украинец И. В., Таран С. Г., Туров А. В.* // ХГС. — 1993. — № 8. — С. 1105.
2. *Сайкс П.* Механизм реакций в органической химии. — М.: Химия, 1971. — 280 с.
3. *Вацуро К. В., Мищенко Г. Л.* Именные реакции в органической химии. — М.:Химия, 1976. — С. 175.
4. *Безуглый П. А., Украинец И. В., Трескач В. И., Туров А. В.* // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1533.
5. *Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В., Слободзян С. В.* // ХГС. — 1992. — № 5. — С. 636.
6. А. С. 1705286 СССР / *И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. В. Туров.*// Б. И. — 1992. — № 2.
7. *Безуглый П. А., Украинец И. В., Трескач В. И., Туров А. В.* // ХГС. — 1992. — № 4. — С. 522.
8. *Esteve M. E., Gaozza C. H.* // J. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 18. — P. 1061.
9. *Украинец И. В.* Дис. ... д-ра хим. наук. — Харьков, 1992.
10. *Маки Р., Смит Д.* Путеводитель по органическому синтезу. — М.: Мир, 1985. — С. 79.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 21.06.93