

**Ф. М. Авотиньш, М. В. Петрова, Н. Н. Тонких,
А. Я. Страков**

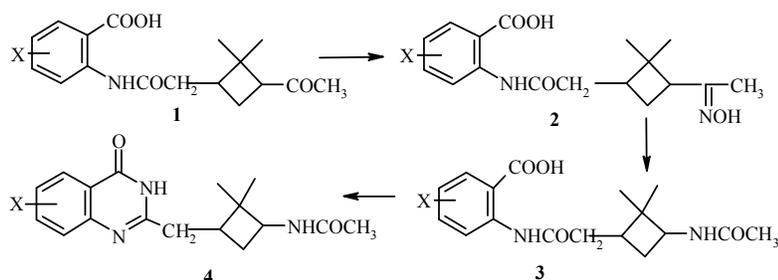
2-(3-АЦЕТИЛАМИНО-2,2-ДИМЕТИЛЦИКЛОБУТИЛ)- МЕТИЛ-4(3Н)-ХИНАЗОЛИНОНЫ

Бекмановской перегруппировкой N-[3-(1-гидроксиимино)этил-2,2-диметилциклобутил]ацетилантраниловой кислоты, ее 5-бром- и 4-хлорпроизводных получены соответствующие N-(3-ацетиламино-2,2-диметилциклобутил)ацетилантраниловые кислоты. Обработка этих ацилантраниловых кислот формамидом приводит к 2-(3-ацетиламино-2,2-диметилциклобутил)-метил-4(3Н)-хиназолину, его 6-бром- и 7-хлорпроизводным.

Ключевые слова: N-[3-(1-гидроксиимино)этил-2,2-диметилциклобутил]-ацетилантраниловые кислоты, Бекмановская перегруппировка, 2(3-ацетиламино-2,2-диметилциклобутил)метил-4(3Н)-хиназолин, его 6-бром и 7-хлорпроизводные.

В развитие работы [1] по синтезу 4(3Н)-хиназолинонов с циклобутилметильной замещающей группой в положении 2 взаимодействием пиноноилантраниловых кислот **1**, описанных в [1], с гидроклоридом гидроксиламина по методике, использованной в [2], с выходом 73–89% получены гидроксииминопроизводные **2**. Бекмановская перегруппировка оксимов **2** проведена по методике, использованной в [3], нагреванием в полифосфорной кислоте. Нагревание смесей ацилантраниловых кислот **3** и формамида в молярном соотношении 1 : 3 приводит к 4(3Н)-хиназолинонам **4**.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК спектров и ЯМР ^1H . Спектры ЯМР ^1H соединений **2–4**, в которых хорошо идентифицируются α - и β -метильные группы [4], подтверждают наличие циклобутилметильного структурного фрагмента, поглощение при 0.81–0.92 и 1.05–1.17 м. д. соответственно. В ИК спектрах оксимов **2** наблюдается широкая полоса поглощения при 2600–2500 cm^{-1} , а также интенсивное поглощение амидной связи NH при 3250 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H также обнаруживаются сигналы NH (10.18–10.36) и OH (11.01–11.19 и 11.07–13.44 м. д.) протонов. В ИК спектрах продуктов Бекмановской перегруппировки – диамидах **3** – также проявляются две амидные функции (ν_{CO} 1691–1680 и 1670–1655 cm^{-1} ; ν_{NH} 3380–3350 и 3250–3240 cm^{-1}). Протоны упомянутых функциональных групп диамидов **3** обнаруживаются и в спектрах ЯМР ^1H (при 6.25–7.76 и 8.65–11.08 (NH); 11.15–13.1 м. д. (OH)). То же самое касается производных хиназолина **4**, в которых ИК и спектры ЯМР ^1H подтверждают наличие двух фрагментов N (ν_{NH} 3320–3270 и 3200–3170 cm^{-1} , δ_{NH} 7.36–7.79 и 8.13–12.33 м. д.). Хотя более слабый сигнал в спектрах ЯМР ^1H соединений **2** и **3** был приписан нами протону карбоксильной группы, вполне возможно взаимопротивоположное отнесение сигналов.



1–3 а X = H; б X = 5-Br; в X = 4-Cl

4а X = H; б X = 6-Br; в X = 7-Cl

В соединениях **3** и **4** имеются характерные сигналы метинового протона при атоме C₍₃₎ циклобутильного фрагмента при 3.80–3.95 м. д. и уширенные дублеты NH с $^3J_{\text{CHNH}} = 6.8$ Гц.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord 75-IR для суспензий в вазелиновом масле (1800–1500 см⁻¹) и гексахлорбутадиене (3600–2000 см⁻¹, частоты валентных связей C–H в области 3050–2800 см⁻¹ не приведены). Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в растворах CDCl₃, ДМСО-d₆; внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе CHCl₃–C₂H₅OH, 9 : 1; проявление в УФ свете или хлором с последующей обработкой KI-бензидиновым реагентом.

Приведены общие методики синтеза соединений **2**, **3** и **4**.

N-[3-(1-Гидроксиимино)этил-2,2-диметилциклобутил]ацетилантраниловые кислоты (2). Перемешивают 3 ч при 20 °С в 50 мл этанола 17.0 ммоль пиноноилантраниловой кислоты **1**, 22.0 ммоль гидрохлорида гидроксилamina и 22.0 ммоль ацетата натрия. Оставляют на сутки, разбавляют 200 мл воды, выпавший в осадок **2** отфильтровывают и перекристаллизовывают.

2а. Выход 79%. Т. пл. 184–185 °С (из нитрометана). ИК спектр: 1700, 1681, 1607, 1589, 1533; 3260, 2620–2500 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д., J (Гц): 0.81 (3H, с, β-CH₃); 1.17 (3H, с, α-CH₃); 1.65 (3H, с, CH₃); 1.92–2.40 (6H, м, –CH₂CHCH₂CH–); 7.05 (1H, т, $^3J = 8.5$, C₆H₄); 7.55 (1H, т. д., $^3J = 8.5$, $^4J = 1$, C₆H₄); 7.94 (1H, д. д., $^3J = 8.5$, $^4J = 1$, C₆H₄); 8.51 (1H, д., $^3J = 8.5$, C₆H₄); 10.35 (1H, уш. с, NH); 11.1 (1H, уш. с, OH); 13.44 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: C 63.93; H 6.90; N 8.59. C₁₇H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: C 64.13; H 6.96; N 8.80.

2б. Выход 73%. Т. пл. 185–186 °С (из ацетонитрила). ИК спектр: 1705, 1683, 1647, 1600, 1573, 1500; 3250, 2600–2500 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д., J (Гц): 0.81 (3H, с, β-CH₃); 1.19 (3H, с, α-CH₃); 1.67 (3H, с, CH₃); 1.58–2.48 (6H, м, –CH₂CHCH₂CH–); 7.71 (1H, д. д., $^3J = 9$, $^4J = 1.5$, C₆H₃); 8.05 (1H, д., $^4J = 1.5$, C₆H₃); 8.43 (1H, д., $^3J = 9$, C₆H₃); 10.36 (1H, уш. с, NH); 11.01 (1H, уш. с, OH); 11.07 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: C 51.18; H 5.20; Br 20.00; N 7.17. C₁₇H₂₁BrN₂O₄. Вычислено, %: C 51.40; H 5.33; Br 20.11; N 7.05.

2с. Выход 87%. Т. пл. 171–172 °С (из ацетонитрила). ИК спектр: 1705, 1686, 1655, 1602, 1580, 1520; 3250, 3120, 2600–2500 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д., J (Гц): 0.81 (3H, с, β-CH₃); 1.18 (3H, с, α-CH₃); 1.64 (3H, с, CH₃); 1.89–2.58 (6H, м, –CH₂CHCH₂CH–); 7.16 (1H, д. д., $^3J = 8$, $^4J = 1$, C₆H₃); 7.96 (1H, д., $^3J = 8$, C₆H₃); 8.59 (1H, д., $^4J = 1$, C₆H₃); 10.18 (1H, уш. с, NH); 11.19 (1H, уш. с, OH); 12.9 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: C 57.66; H 5.88; Cl 9.90; N 7.83. C₁₇H₂₁ClN₂O₄. Вычислено, %: C 57.87; H 6.00; Cl 10.05; N 7.94.

N-(3-Ацетиламино-2,2-диметилциклобутил)ацетилантраниловые кислоты (3). Нагревают 2 ч в 10 мл ПФК при 80–90 °С 7.0 ммоль оксима **2**. Охлаждают, суспендируют в 30 мл воды, доводят 25% водным раствором гидроксида аммония до pH 3–4, экстрагируют этилацетатом (3×20 мл), сушат над безводным сульфатом магния, этилацетат отгоняют в вакууме водоструйного насоса и остаток перекристаллизовывают.

3а. Выход 39%. Т. пл. 221—223 °С (из нитрометана). ИК спектр: 1680, 1670, 1617, 1591, 1561, 1524; 3350, 3250, 3200, 2650—2500 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 0.86 (3H, с, β - CH_3); 1.05 (3H, с, α - CH_3); 1.52—2.47 (5H, м, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$); 3.80 (1H, м, CH); 7.13 (1H, т, $^3J = 8.5$, C_6H_4); 7.52 (1H, т, $^3J = 8.5$, C_6H_4); 7.76 (1H, д, $^3J = 6$, NH); 7.99 (1H, д, $^3J = 8.5$, C_6H_4); 8.49 (1H, д, $^3J = 8.5$, C_6H_4); 11.08 (1H, уш. с, NH); 13.1 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 64.03; Н 7.04; N 8.62. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.13; Н 6.96; N 8.80.

3б. Выход 47%. Т. пл. 188—190 °С (из ацетонитрила). ИК спектр: 1680—1665, 1611, 1587, 1547, 1510; 3380, 3250—3200, 2720, 2650, 2500 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 0.85 (3H, с, β - CH_3); 1.07 (3H, с, α - CH_3); 1.54—2.56 (5H, м, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$); 1.86 (1H, с, CH_3); 3.93 (1H, м, CH); 6.25 (1H, д, $^3J = 6$, NH); 7.50 (1H, д, $^3J = 9$, $^3J = 2$, C_6H_3); 8.15 (1H, д, $^3J = 2$, C_6H_3); 8.54 (1H, д, $^3J = 9$, C_6H_3); 9.23 (1H, уш. с, NH); 11.15 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 51.28; Н 5.17; Br 20.00; N 6.96. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 51.40; Н 5.33; Br 20.11, N 7.05.

3с. Выход 52%. Т. пл. 232—233 °С (из ацетонитрила). ИК спектр: 1691, 1653, 1603, 1578, 1553, 1509; 3380, 3240, 2600 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 0.89 (3H, с, β - CH_3); 1.09 (3H, с, α - CH_3); 1.53—2.52 (5H, м, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$); 3.83 (1H, м, CH); 7.16 (1H, д, $^3J = 8.5$, $^4J = 2$, C_6H_3); 7.76 (1H, д, $^3J = 7$, NH); 7.98 (1H, д, $^3J = 8.5$, C_6H_3); 8.60 (1H, д, $^4J = 2$, C_6H_3); 8.65 (1H, уш. с, NH); 11.52 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 57.67; Н 5.87; Cl 9.99; N 7.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.87; Н 6.00; Cl 10.05, N 7.94.

2-(3-Ацетиламино-2,2-диметилциклобутил)метил-4(3H)-хиназолиноны (4). Нагревают 4 ч при 170—180 °С смесь 3.0 ммоль **3** и 9.0 ммоль формамида. Охлаждают, суспендируют в 20 мл воды, содержащей 12.0 ммоль бикарбоната натрия, оставляют на 24 ч, фильтруют, сушат и перекристаллизовывают.

4а. Выход 39%. Т. пл. 232—233 °С (из ацетонитрила). ИК спектр: 1687, 1609, 1561, 1506; 3270, 3200 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 0.92 (3H, с, β - CH_3); 1.05 (3H, с, α - CH_3); 1.56—2.58 (5H, м, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$); 3.86 (1H, м, CH); 7.36—8.13 (6H, м, C_6H_4 , 2NH). Найдено, %: С 68.00; Н 6.93; N 13.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.21; Н 7.07; N 14.03.

4б. Выход 41 %. Т. пл. 238—240 °С (из ацетонитрила). ИК спектр: 1685, 1617, 1549; 3320, 3180 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 0.91 (3H, с, β - CH_3); 1.05 (3H, с, α - CH_3); 1.57—2.74 (5H, м, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$); 3.89 (1H, м, CH); 7.48 (1H, д, $^3J = 9$, C_6H_3); 7.87 (1H, д, $^3J = 9$, $^4J = 2$, C_6H_3); 7.90 (1H, д, $^3J = 8$, NH); 8.14 (1H, д, $^4J = 2$, C_6H_3); 12.33 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 53.77; Н 5.14; Br 21.30; N 10.92. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 53.98; Н 5.33; Br 21.12; N 11.11.

4с. Выход 45 %. Т. пл. 253—255 °С (из ацетонитрила). ИК спектр: 1679, 1649, 1627; 1605; 1557; 3290, 3170 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 0.87 (3H, с, β - CH_3); 1.03 (3H, с, α - CH_3); 1.61—2.58 (5H, м, $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$); 1.78 (3H, с, CH_3); 3.84 (1H, м, CH); 7.43 (1H, д, $^3J = 8$, $^4J = 2$, C_6H_3); 7.58 (1H, д, $^4J = 2$, C_6H_3); 7.69 (1H, д, $^3J = 7$, NH); 8.02 (1H, д, $^3J = 8$, C_6H_3); 12.25 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 60.95; Н 6.00; Cl 10.50; N 12.41. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.17; Н 6.04; Cl 10.61; N 12.59.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф. М. Авотиньш, М. В. Петрова, П. В. Пасторс, А. Я. Страков, *XTC*, 811 (1999).
2. Э. Ю. Гудринице, Ф. М. Авотиньш, Э. О. Биздена, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, № 5, 598 (1969).
3. Э. Ю. Гудринице, Э. О. Биздена, Ф. М. Авотиньш, И. И. Штака, А. с. 386931 СССР; *Б. И.*, № 27, 65 (1973).
4. Э. Э. Лиепиньш, Р. Б. Кампаре, Ф. М. Авотиньш, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, № 1, 89 (1975).

*Рижский технический университет,
Riga LV-1658, Латвия
e-mail: marina@osi.lv*

Поступило в редакцию 02.07.99