

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Слободзян^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

112*. РЕАКЦИЯ 2-ЭТОКСИКАРБОНИЛМЕТИЛ-4Н-3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОНА С МЕТИЛЕНАКТИВНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Реакция 2-этоксикарбонилметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она с малононитрилом в сухом пиридине приводит к 1-гидрокси-3,6-диоксо-4,6-дигидро-3Н-пиримидо[1,2-*a*]хинолин-5-карбонитрилу. Ацетоуксусный и циануксусный эфиры в аналогичных условиях образуют анилиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, тогда как диэтил-малонат – N,N'-ди-2-карбоксияниlid малоновой кислоты.

Ключевые слова: 4Н-3,1-бензоксазин-4-он, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, метиленактивные соединения.

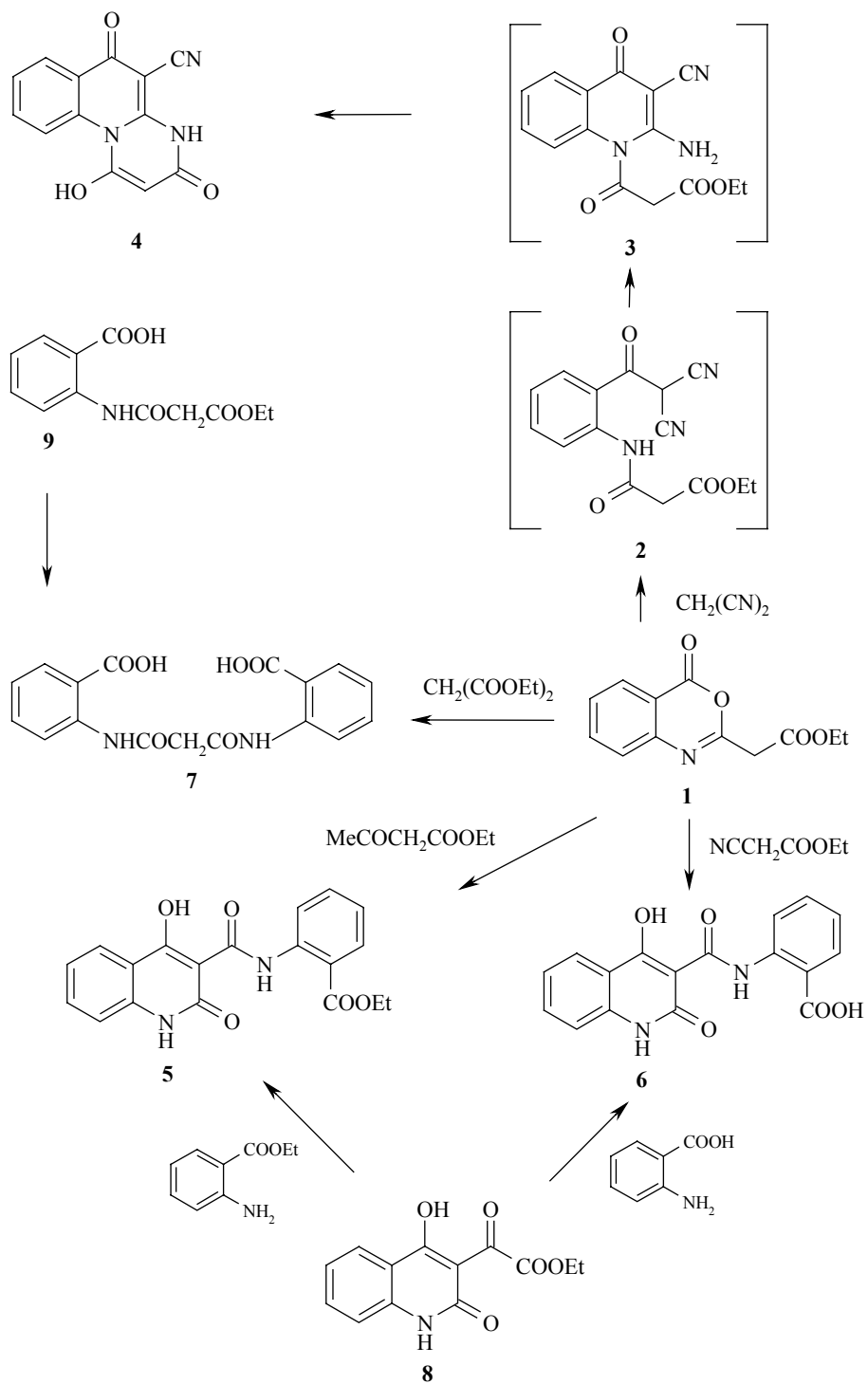
Под воздействием метиленактивных соединений (ацетоуксусный, циануксусный или малоновый эфиры) в сухом пиридине 2-замещенные 4Н-3,1-бензоксазин-4-оны (ацилантранилы) обычно рециклизуются в 2-*R*-4-оксо-3,4-дигидрохинолин-3-карбоксилаты [2]. Иногда реакция останавливается на ациклических сложных эфирах 3-(2-ациламинофенил)-3-оксо-пропионой кислоты [3].

Исходя из этого, представляется интересным изучить поведение в условиях описанной реакции 2-этоксикарбонилметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она (1). Интерес к такого рода исследованию вызван, прежде всего, тем, что данный ацилантранил сам содержит активную метиленовую группу, обуславливающую возможность протекания более глубоких, порой неожиданных гетероциклизаций [4–7].

С высоконуклеофильным карбанионом, генерируемым из малононитрила, бензоксазинон 1 реагирует подобно изатовым ангидридам [8], т. е. образующийся вначале ацилмалононитрил 2 циклизуется в аминокхинолон 3. Выделить его, однако, не удалось, поскольку в условиях синтеза – кипящий пиридин – аминогруппа подвергается внутримолекулярному ацилированию с образованием 1-гидрокси-3,6-диоксо-4,6-дигидро-3Н-пиримидо[1,2-*a*]хинолин-5-карбонитрила (4).

Совершенно иная картина наблюдается при использовании ацетоуксусного, циануксусного и малонового эфиров. В первых двух случаях продуктами реакции неожиданно оказались 2-этоксикарбонил- (5) и 2-карбоксо- (6) анилиды 1Н-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, в последнем – N,N'-ди-2-карбоксияниlid малоновой кислоты (7). Строение полученных соединений подтверждено ЯМР ¹Н и

* Сообщение 111 см. [1].



масс-спектрами, а также встречным синтезом – соответственно, амиди-

рованием 1Н-4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонилхинолина (**8**) этилантра-нилатом и антраниловой кислотой, или же термолизом этилового эфира 2-карбоксималонаниловой кислоты (**9**).

Трудно дать однозначное объяснение механизму происходящих при этом химических процессов. Тем не менее, факт участия в образовании анилидов **5–7** двух молекул бензоксазинона **1** бесспорный. Если предположить, что метиленактивным субстратом выступает сам бензоксазинон **1**, то вполне логичным, на первый взгляд, представляется вариант с формированием на начальной стадии соединения, аналогичного по строению ацилмалононитрилу **2**, которое далее и дает конечные анилиды **5** или **6**. В принципе такой путь должен был бы приводить к однотипным конечным продуктам, а это противоречит экспериментальным данным и не согласуется с образованием дианилида **7** в реакции с малоновым эфиром.

Поэтому более убедительным представляется межмолекулярное взаимодействие двух молекул не самого бензоксазинона **1**, а его ациклических производных. С учетом того, что ацилирование дикарбонильных соединений в пиридине приводит к образованию продуктов О-ацилирования [9], таким промежуточным производным может быть, например, сложный эфир 2-этоксималониламинобензойной кислоты и енола ацетоуксусного эфира. Дальнейшее протекание реакции, вероятно, проходит по механизму, схожему с трансформацией этиловых эфиров малонаниловых кислот в симметричные дианилиды малоновой кислоты [10], после чего уже следует обычное замыкание хинолонового цикла. Для малонового эфира, как известно [11], характерно крайне низкое содержание енольной формы. Возможно он вообще не принимает участия в реакции, а превращению в симметричный дианилид подвергается первоначально образующаяся из бензоксазинона **1** и пиридина внутримолекулярная N-ацилпиридиниевая соль. Подтверждением такого вывода служит то, что при образовании дианилидов малоновой кислоты из этиловых эфиров малонаниловых кислот всегда выделяется свободный диэтилмалонат [10]. Тем не менее, его присутствие в реакционной смеси никак не повлияло на результат реакции бензоксазинона **1** с ацетоуксусным или циануксусным эфирами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО-d₆, 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 при прямом вводе образца, скорость нагрева ~5 °C/с. ИК спектр карбонитрила **4** записан на спектрометре Specord M-80, концентрация вещества – 1%. 2-Этоксикарбонилметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он (**1**) получен по известной методике [12]. В экспериментах использован коммерческий безводный пиридин фирмы Fluka.

1-Гидрокси-3,6-диоксо-4,6-дигидро-3Н-пиримидо[1,2-*a*]хинолин-5-карбонитрил (4).
К раствору 2.33 г (0.01 моль) соединения **1** в 20 мл безводного пиридина прибавляют 1.98 г

(0.03 моль) малонитрила и кипятят 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют холодной водой и подкисляют HCl до pH 3. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, затем спиртом, сушат. Выход 1.92 г (76%). Т. пл. 283–285 °С (из ДМФА). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 $[M]^+$ (100), 236 $[M-OH]^+$ (20), 226 $[M-HCN]^+$ (3), 170 (19), 127 (12). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 2220 (C≡N), 1688 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.77 (1H, с, OH); 11.11 (1H, с, NH); 7.95 (1H, д, $J = 8.0$ и $J = 1.8$, H-7); 7.59 (1H, т. д., $J = 7.8$ и $J = 1.8$, H-9); 7.36 (1H, д, $J = 7.2$, H-10); 7.24 (1H, т. д., $J = 7.9$ и $J = 1.7$, H-8); 7.08 (1H, с, H-2). Найдено, %: C 61.78; H 2.87; N 16.44. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 61.66; H 2.79; N 16.59.

2-Этоксикарбониланилид 1H-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (5). А. Получают из бензоксазинона **1** и ацетоуксусного эфира по методике предыдущего опыта. Выход 65%. Т. пл. 242–244 °С (из диоксана). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 $[M]^+$ (63), 307 $[M-OEt]^+$ (12), 279 $[M-OEt-CO]^+$ (10), 188 (20), 165 (100), 119 (81), 92 (34). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.40 (1H, с, OH); 13.00 (1H, с, NH); 11.97 (1H, с, NH); 8.25–7.23 (8H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4.34 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2); 1.32 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3).

Б. Смесь 2.33 г (0.01 моль) этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**8**), 1.48 мл (0.01 моль) этилантранилата и 1 мл ДМФА выдерживают 5 мин при 170 °С. Охлаждают, прибавляют 30 мл спирта и тщательно размешивают. Осадок анилида **5** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Выход 83%.

Смешанная проба с образцом анилида **5**, полученным по методу А, а также кипячением этилового эфира 2-карбоксималонаниловой кислоты в дифенилоксиде [13], не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

2-Карбоксианилид 1H-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (6). А. Получают из бензоксазинона **1** и циануксусного эфира по методике синтеза карбонитрила **4**. Выход 61%. Т. пл. 234–236 °С, с разл. (из ДМФА). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 $[M]^+$ (29), 188 (27), 137 (100), 119 (89), 92 (26). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 16.54 (1H, с, OH); 13.14 (1H, с, NH); 11.99 (1H, с, NH); 8.30–7.19 (8H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$). Найдено, %: C 62.82; H 3.85; N 8.55. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 62.96; H 3.73; N 8.64.

Б. Смесь 2.33 г (0.01 моль) соединения **8**, 1.37 г (0.01 моль) антраниловой кислоты и 2 мл ДМФА выдерживают 5 мин при 170 °С. Охлаждают, прибавляют 30 мл спирта и тщательно размешивают. Осадок анилида **6** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Выход 86%.

Смешанная проба с образцом анилида **6**, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

N,N'-Ди-2-карбоксианилид малоновой кислоты (7). Получают из бензоксазинона **1** и малонического эфира по методике синтеза карбонитрила **4**. Выход 73%. Т. пл. 242–244 °С (из диоксана). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342 $[M]^+$ (4), 324 $[M-H_2O]^+$ (6), 161 (53), 137 (69), 119 (100), 92 (32). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.68 (2H, уш. с, 2COOH); 11.33 (2H, с, 2NH); 8.45 (2H, д, $J = 8.0$, H-3,3'); 7.98 (2H, д, $J = 8.0$ и $J = 1.8$, H-6,6'); 7.62 (2H, т. д., $J = 8.0$ и $J = 1.8$, H-5,5'); 7.18 (2H, т. д., $J = 8.0$ и $J = 1.2$, H-4,4'); 3.68 (2H, с, CH_2).

Смешанная проба с образцом дианилида **7**, полученным термоллизом этилового эфира 2-карбоксималонаниловой кислоты (**9**) по методике работы [10], не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Н. Л. Березнякова, *XTC*, 79 (2007).
2. S. El-Nagdy, M. A. El-Hashash, A. A. Afify, F. El-Shahed, *Indian J. Chem.*, **28B**, 126 (1989).
3. A. M. A. El-Khamgy, S. El-Nagdy, M. E. Shaban, *Egypt. J. Chem.*, **31**, 241 (1988).
4. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, П. А. Безуглый, А. В. Туоров, *XTC*, 225 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 204 (1994)].
5. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туоров, *XTC*, 229 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 208 (1994)].
6. I. V. Ukrainets, P. A. Bezugly, S. G. Taran, O. V. Gorokhova, A. V. Turov, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7747 (1995).]

7. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. В. Туров, *XTC*, 239 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 198 (1992)].
8. Ф. С. Бабичев, Ю. А. Шаранин, В. К. Промоненков, В. П. Литвинов, Ю. М. Воловенко, *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп*, Наукова думка, Киев, 1987, с. 121.
9. Х. Беккер, Г. Домшке, Э. Фангхенель, М. Фишер, К. Гевальд, Р. Майер, Д. Пафель, Г. Шмидт, К. Шветлик, В. Бергер, И. Фауст, Ф. Генц, Р. Глух, К. Мюллер, К. Шолльберг, Э. Зайлер, Г. Цеппенфельд, *Органикум*, Мир, Москва, 1992, т. 2, с. 187.
10. I. V. Ukrainets, P. A. Bezugly, V. I. Treskach, S. G. Taran, O. V. Gorokhova, *Tetrahedron*, **50**, 10331 (1994).
11. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва, 1991.
12. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, С. В. Слободзян, *XTC*, 1123 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 903 (1991)].
13. И. В. Украинец, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, О. А. Евтифеева, *XTC*, 1219 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 1041 (1993)].

Национальный фармацевтический
университет, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 27.06.2005

^aСеверный университет Огайо,
Огайо Ада 45810, США
e-mail: s-slobodzian@onu.edu