

В. В. Болотов, С. Н. Коваленко, С. В. Ковалева, В. И. Степаненко

**КОНДЕНСАЦИЯ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА  
2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ  
С *o*-АМИНОФЕНОЛОМ И *o*-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ**

Предложен метод синтеза 3-(2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-1,4-дигидрохиноксалин-2-она и 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она, основанный на взаимодействии этилового эфира 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты с *o*-аминофенолом и *o*-фенилендиамином. Высказаны предположения о механизме реакции.

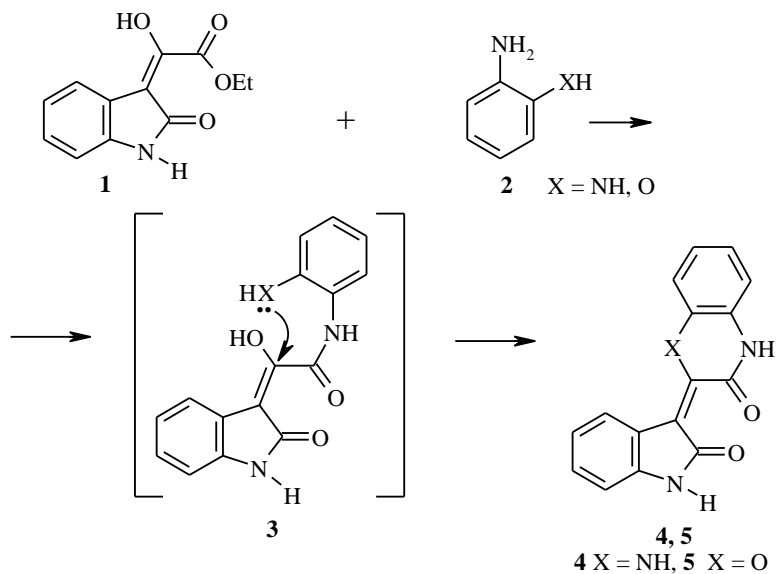
**Ключевые слова:** 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он, 1,4-дигидрохиноксалин-2-он, 2-оксо-1,2-дигидро-1Н-индол, *цис-транс*-изомерия.

При продолжении изучения реакционной способности этилового эфира 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты (**1**) [1] было интересно ввести в круг исследований *o*-замещенные анилина **2**, содержащие вторую нуклеофильную группу (*o*-аминофенол, *o*-фенилендиамин).

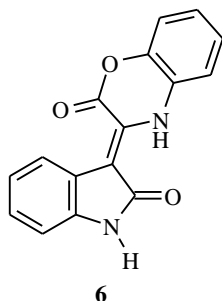
Наличие двух электрофильных центров в этоксалильном остатке эфира **1** позволяет допустить возможность его взаимодействия с указанными аминами с образованием 1,4-дигидрохиноксалин-2-онового и 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-онового циклов соответственно.

Необходимый для этой цели эфир **1** получали по реакции Кляйзена взаимодействием 2-оксоиндолина с диэтилоксалатом в абсолютном этаноле в присутствии этилата натрия [2].

Ранее [1] мы установили, что эфир **1** реагирует с ариламинами сложной эфирной группой с образованием соответствующих ариламидов 2-оксоиндолин-3-глиоксильных кислот. В связи с этим взаимодействие *o*-фенилендиамина и *o*-аминофенола с эфиром **1** может быть представлено схемой:

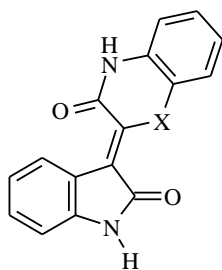


Согласно этой схеме, на первой стадии реакции образуются промежуточные ариламиды **3**, которые подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием гетероциклов **4** и **5**. При взаимодействии с *o*-аминофенолом теоретически возможно допустить образование соединения **6**, изомерного соединению **5**.

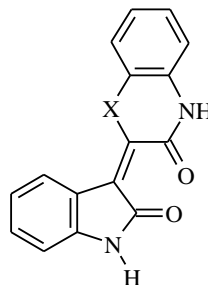


Однако, учитывая, что в *o*-аминофеноле аминогруппа более нуклеофильна, чем гидроксигруппа, следует предположить, что на первой стадии реакции образуется ариламид **3**, который далее превращается в соединение **5**. Правильность такого допущения подтверждается также взаимодействием эфира **1** с *n*-аминофенолом, в результате чего образуется 4-оксифениламид 2-оксо-1,2-дигидро-3H-индолин-3-глиоксиловой кислоты [1].

Наличие у соединений **4** и **5** двойной связи между гетероциклическими ядрами позволяет предположить возможность образования их *цис*- и *транс*-изомеров.



*транс*-изомер



*цис*-изомер

Расчеты общей энергии двух из возможных геометрических изомеров соединения **4** ( $X = \text{NH}$ ), выполненные квантово-химическим методом ССП МО ЛКАО в полуэмпирическом приближении MNDO с параметризацией РМЗ [4, 5], показали, что *транс*-изомер соединения **4** более энергетически выгоден, чем *цис*-изомер, и энергетическая разность общей энергии составляет 4.391 ккал/моль. Если для *транс*-изомера **4** угол отклонения от компланарности ядер составляет  $5.3^\circ$ , то в случае *цис*-изомера за счет стерического взаимодействия карбонильных групп он увеличен до  $14.6^\circ$ . Эти результаты дают основание полагать, что в ходе реакции образуются соединения **4**, **5** в *транс*-конфигурации.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker WP-300 SY (300 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-4615B при баллистическом нагреве образца, энергия ионизации 70 эВ.

**3-(2-Оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-1,4-дигидрохиноксалин-2-он (4).**  
К 5.0 ммоль этилового эфира **1** в 3 мл ДМФА добавляют 5.0 ммоль *o*-фенилендиамин. Через 5 мин после начала кипения образуется осадок красного цвета, который отфильтровывают и кристаллизуют из ДМФА. Выход 1.1 г (76%). Т. пл. 298–299 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц),  $\delta$ , м. д.: 14.41 (1H, с, NH); 11.91 (1H, с, NH); 10.77 (1H, с, NH); 8.65 (1H, д, Ar); 6.78–7.22 (7H, м, Ar). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 277 (100)  $[\text{M}]^+$ , 249 (21)  $[\text{M}-\text{CO}]^+$ , 220 (41), 144 (24), 90 (29), 76 (32), 65 (41), 44 (89). Найдено, %: С 69.28; Н 3.98; N 15.18.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 69.31; Н 4.02; N 15.15.

**2-(2-Оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он (5).**  
К 5.0 ммоль этилового эфира **1** в 3 мл ДМФА добавляют 5.0 ммоль *o*-аминофенола и кипятят 1 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, подкисленной хлористоводородной кислотой до рН 3–4. Образующийся осадок ярко-оранжевого цвета отфильтровывают, промывают водой до рН 7 и кристаллизуют из водного ДМФА. Выход 0.82 г (61%). Т. пл. 310–311 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц),  $\delta$ , м. д.: 13.61 (1H, с, NH); 11.07 (1H, с, NH); 8.48 (1H, д, Ar); 6.85–7.26 (7H, м, Ar). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 278 (64)  $[\text{M}]^+$ , 250 (100)  $[\text{M}-\text{CO}]^+$ , 221 (35), 193 (47), 167 (15), 157 (22), 125 (18), 103 (36), 76 (46), 63 (74), 51 (53). Найдено, %: С 69.12; Н 3.59; N 10–.12.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 69.06; Н 3.62; N 10.07.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. В. Болотов, С. В. Ковалева, В. И. Степаненко, Д. Ю. Матвиенко, *Физиологически акт. вещества*, № 1, 51 (1999).
2. L. Horner, *Liebigs Ann. Chem.*, **548**, 117 (1941).
3. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, 209 (1989).
4. J. J. P. Stewart, *J. Comput. -Aided Mol. Design.*, **4**, 1 (1990).

Национальная фармацевтическая  
академия Украины, Харьков 61002  
e-mail: igor@uiv.kharkov.ua

Поступило в редакцию 17.05.2001