

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

2-КАРБЭТОКСИМЕТИЛ-4Н-3,1-БЕНЗОКСАЗИН-4-ОН

4*. РЕАКЦИЯ С АНИЛИНАМИ

В растворе ДМФА 2-карбэтоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он реагирует с первичными ароматическими аминами с образованием в основном соответствующих 2-карбэтоксиметил-3-арилхиназолин-4(3Н)-онов. Приводятся и обсуждаются возможные механизмы проходящих при этом химических превращений.

Известно, что взаимодействие 2-замещенных 4Н-3,1-бензоксазин-4-онов (ацилантранилов) с первичными ароматическими аминами протекает через стадию раскрытия бензоксазинового кольца [2—4]. При этом в зависимости от заместителя в положении 2 этого цикла, а также используемого амина могут образовываться либо анилиды N-ацилантраниловых кислот, либо внутренние амидиновые соли [3, 4]. Оба типа соединений путем циклодегидратации могут быть легко превращены в соответствующие 2-R-3-арилхиназолин-4(3Н)-оны [2—7], представляющие интерес в качестве физиологически активных веществ широкого спектра действия [8—11].

В продолжение наших работ по исследованию химических свойств 2-карбэтоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-она (I) настоящее сообщение посвящено изучению его поведения в реакциях с первичными ароматическими аминами (II).

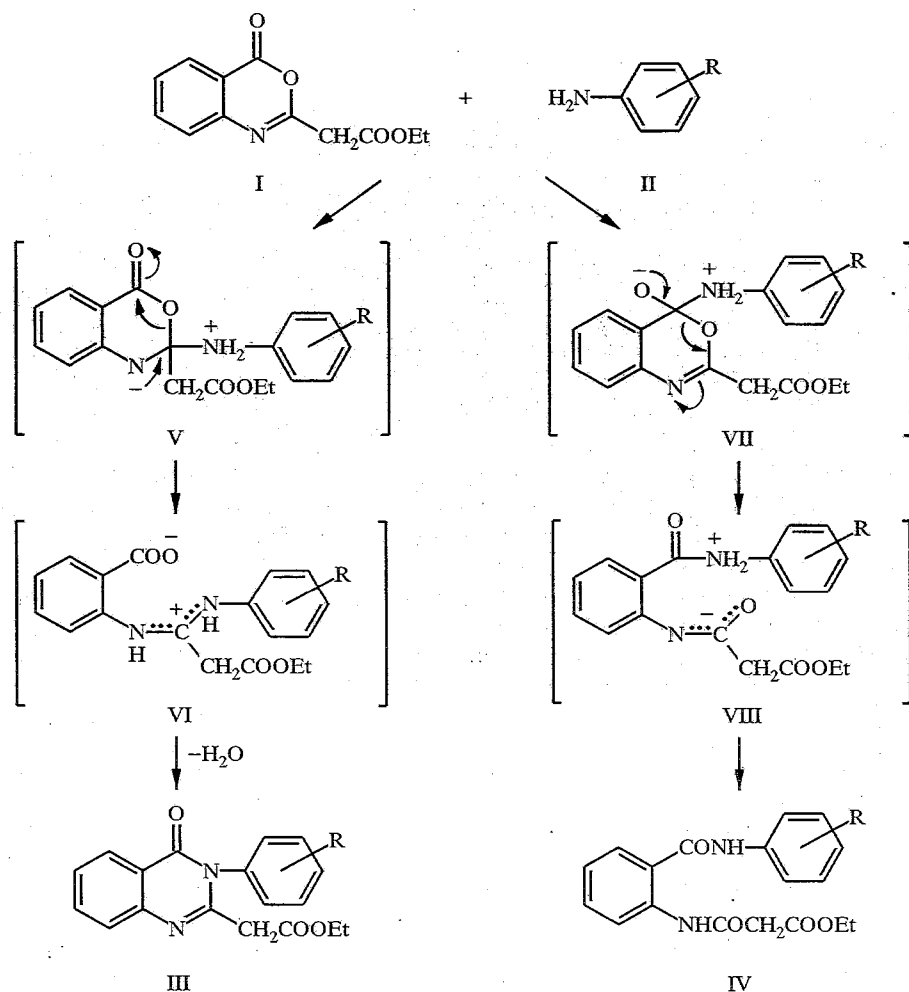
Установлено, что кипячение бензоксазинона I с эквимольным количеством соответствующего амина II в среде сухого диметилформамида приводит в основном к 2-карбэтоксиметил-3-арилхиназолин-4(3Н)-онам (III), свойства которых приведены в таблице. При этом в небольшом количестве образуются также анилиды N-этоксималонилантраниловой кислоты (IV), что установлено по данным спектров ПМР реакционной смеси (от 3...5% в случае аминов IIa, г—д до 15% для амина IIб).

Из полученных результатов следует, что все амины II атакуют бензоксазинос I предпочтительно по углеродному атому группы C=N, а не C=O, вероятно, благодаря повышенной устойчивости биполярных промежуточных соединений V, образующихся при атаке аминами II по иминному атому углерода. Как известно [4], дециклизация таких интермедиатов в соединения типа VI с переносом отрицательного заряда от азота к атому кислорода более благоприятна, чем дециклизация возникающих при атаке аминами II по карбонильному атому углерода бензоксазинона I биполярных промежуточных соединений VII в продукты типа VIII с переносом отрицательного заряда от более электроотрицательного кислорода к атому азота. Только в случае амина IIб обращение направления атаки несколько более выражено, возможно, вследствие стерических препятствий, создаваемых *о*-метильным заместителем. В образующихся интермедиатах VIII происходит перенос протона от одного атома азота к другому с образованием в конечном итоге анилидов IV. Внутренние амидиновые соли VI в условиях синтеза легко циклодегидратируются в хиназоны III.

Ранее мы установили, что ацилантранил I с эквимольным количеством *о*-фенилендиамина в условиях пиролиза неожиданно образует 1Н-2-оксо-3-

* Сообщение 3 см. [1].

Схема 1

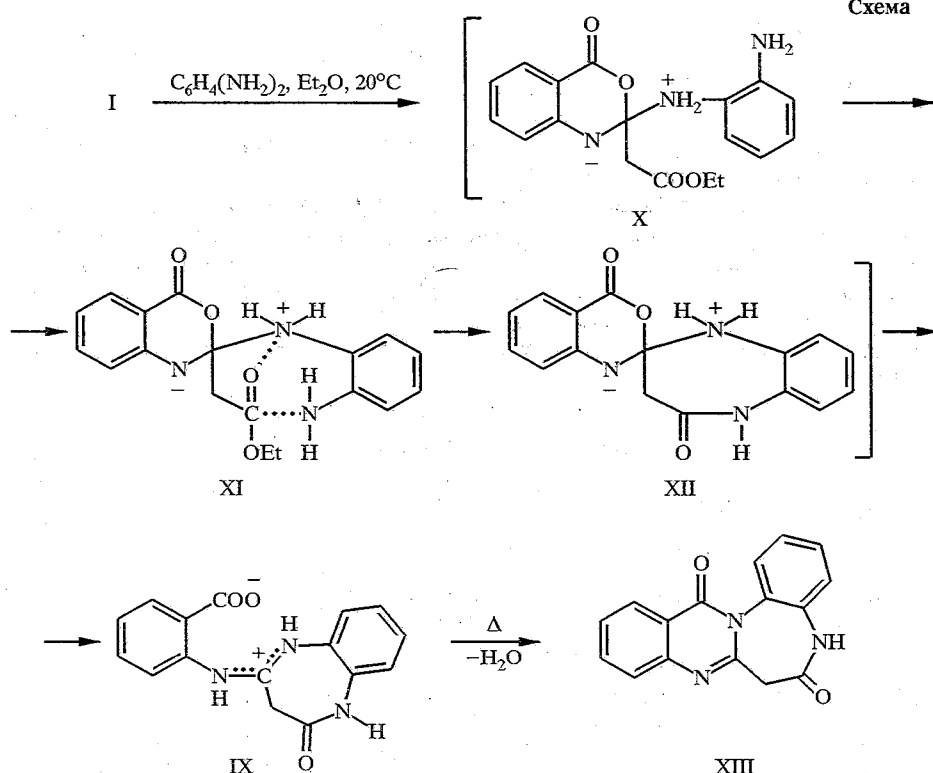


(бензимидазолил-2)-4-гидроксихинолин [1]. Интересно, что в растворе данная реакция протекает по совершенно иному пути. Так, после взаимодействия бензоксазинона I с *o*-фенилендиамин в сухом диэтиловом эфире уже при комнатной температуре с количественным выходом выделен

Характеристики 2-карбэтоксиметил-3-арилхиназолин-4(3H)-онов (IIIa-д)

Соединение	Брутто-формула	T _{пл} , °C	Спектры ПМР, δ, м.д.					Выход, %
			H _{аром} , м	CH ₂ (2H, c)	COOEt*		R (3H, c, Me)	
					CH ₂	CH ₃		
IIIa	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	156...158	7,09...8,33 (9H)	3,61	4,09	1,21	—	80
IIIб	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	169...170	7,11...8,16 (8H)	3,54	3,97	1,09	2,07	72
IIIв	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	178...179	7,06...8,30 (8H)	3,60	4,10	1,19	2,43	74
IIIг	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	182...184	7,23...8,20 (8H)	3,61	3,98	1,07	—	79
IIIд	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	190...192	7,26...8,21 (8H)	3,63	3,97	1,08	—	78

* КССВ = 7,0 Гц.



аддукт IX, идентифицированный нами методами ПМР, ИК и масс-спектрологии как внутренняя амидиновая соль. Следовательно, и в данном случае нуклеофильная атака проходит по иминному атому углерода. Повышение реакционной способности этоксикарбонильной группы образующегося при этом интермедиата X, вероятно за счет образования квазициклического переходного состояния XI сопровождается внутримолекулярным амидированием второй аминогруппы *o*-фенилендиамина и приводит к продукту XII. Подобно интермедиатам V, этот бициклический продукт раскрывается, образуя в конечном итоге внутреннюю амидиновую соль IX, которая относительно стабильна и может быть легко выделена из реакционной смеси. При нагревании выше температуры плавления эта соль циклизуется в 2-оксо-3H-1,5-бензодиазепино[4,5-*b*]хиназолин-9(1H)-он (XIII) с высоким выходом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц), растворитель ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектр соли IX снят на приборе Spersord M-80, масс-спектр этого соединения — на масс-спектрометре Finnigan MAT-461 B, энергия ионизации 70 эВ при баллистическом нагреве образца.

Данные элементного анализа синтезированных соединений IIIа—д, IX и XIII на С, Н и N соответствуют расчетным.

Общая методика получения 2-карбэтоксиметил-3-арилхиназолин-4(3H)-онов (III). Раствор 2,33 г (0,01 моль) бензоксазинона I и 0,01 моль соответствующего анилина II в 5 мл сухого ДМФА кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток тщательно растирают с 15 мл диэтилового эфира. Осадок продукта III отфильтровывают и перекристаллизуют из диоксана.

2-(2'-Карбоксифениламино)-3,4,5-тригидро-1,5-бензодиазепин-4(1H)-он (IX, $C_{16}H_{13}N_3O_3$). К раствору 2,33 г (0,01 моль) бензоксазинона I в 15 мл сухого диэтилового эфира прибавляют раствор 1,08 г (0,01 моль) *o*-фенилендиамина в 10 мл сухого диэтилового эфира и

перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Выделившийся осадок соли IX отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и высушивают. Выход 2,95 г (колич.). После перекристаллизации из ДМФА получают светло-желтые кристаллы, $T_{пл}$ 223...224 °С. Спектр ПМР: 10,41 (1H, с, CONH); 8,86 (1H, д, $J = 8,0$ Гц, 3'-H); 8,02 (1H, д, д, $J = 8,0$ и 2,0 Гц, 6'-H); 7,60 (1H, т. д, $J = 8,0$ и 2,0 Гц, 5'-H); 7,27...7,02 (5H, м, $H_{аром}$); 3,89 (2H, уш. с, $NH \times 2$); 3,15 (2H, с, CH_2). ИК спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3025, 1680, 1565, 1520, 1435, 1400, 1220, 730. Масс-спектр, m/z : 295 (M^+), 277 ($M^+ - H_2O$, базовый пик).

2-Оксо-3Н-1,5-бензодиазепино[4,5-*b*]хиназолин-9(1H)-он (XIII, $C_{16}H_{11}N_3O_2$). Выдерживают 2,95 г (0,01 моль) соли IX на металлической бане при 250 °С в течение 30 мин. Охлаждают до комнатной температуры и остаток растирают с 10 мл этанола. Осадок хиназолона XIII отфильтровывают и высушивают. Выход 2,43 г (88%). После перекристаллизации из ДМФА получают бесцветные кристаллы, $T_{пл}$ 266 °С (возг.). Спектр ПМР: 10,49 (1H, с, NH); 8,17 (1H, д, $J = 8,2$ и 1,5 Гц, 8-H); 7,91 (1H, т. д, $J = 7,5$ и 2,0 Гц, 6-H); 7,77...7,21 (6H, м, $H_{аром}$); 3,82 (2H, с, CH_2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В. // ХГС. — 1992. — № 2. — С. 239.
2. Петюнин П. А., Черных В. П., Петюнин Г. П., Кожевников Ю. В. // ХГС. — 1970. — № 11. — С. 1575.
3. Errede L. A. // J. Org. Chem. — 1976. — Vol. 41. — P. 1763.
4. Errede L. A., McBrady J. J., Oien H. T. // J. Org. Chem. — 1976. — Vol. 41. — P. 1765.
5. Попонова Р. В., Болотин Б. М., Зерюкина Л. С., Сафина Р. У. // ХГС. — 1977. — № 5. — С. 614.
6. Петюнин П. А., Кожевников Ю. В. // ЖОХ. — 1960. — Т. 30. — С. 2352.
7. Петюнин П. А., Кожевников Ю. В. // ЖОХ. — 1964. — Т. 34. — С. 854.
8. Безуглый П. А., Украинец И. В., Трескач В. И., Георгиянц В. А. // Харьков. гос. фарм. институт. — Харьков, 1989. — 49 с. — Деп. в УкрНИИТИ 21.09.89, № 2066-Ук 89.
9. Malhotra S., Koul S. K., Singh S., Singh G. B., Dhar K. L. // Indian J. Chem. — 1989. — Vol. 28 B. — P. 100.
10. Sabagh U. I., Hassanein H. H., Ashmawi M. I. // Egypt. J. Pharm. Sci. — 1988. — Vol. 29. — P. 595.
11. Wolfe J. F., Rathman T. L., Sleevi M. C., Campbell J. A., Greenwood T. D. // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33. — P. 161.