

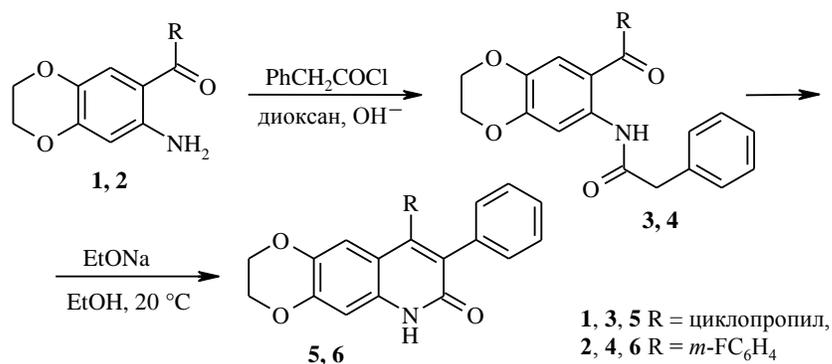
О НОВОМ ПУТИ СИНТЕЗА ХИНОЛОНОВ-2

Ключевые слова: 2-N-фенациламино-4,5-этилендиоксиацилбензолы, 3-фенил-6,7-этилендиоксихинолоны-2, конденсация Кневенагеля.

В последние годы возрос интерес к синтезу и изучению биологических свойств хинолонов. Этот интерес был в значительной степени обусловлен фактом обнаружения фрагментов хинолонов-2 и хинолонов-4 в составе большого числа алкалоидов [1]. В результате к настоящему времени уже получен ряд синтетических препаратов, содержащих хинолоновый гетеро-цикл и проявляющих антибактериальные свойства [2].

Вместе с тем, интенсивность поиска лекарственных средств среди производных хинолонов, на наш взгляд, тормозится возможностями синтеза новых представителей соединений этого класса. На данный момент существует практически один наиболее эффективный стратегический путь синтеза хинолонов – конденсация анилинов с β -кетоефирами и последующая циклизация. При этом в зависимости от условий проведения реакции образуются производные либо хинолона-4 (Конрад, Лимпах [3–5]), либо хинолона-2 (Кнорр [6–8]).

На примере *орто*-N-фенацилзамещенных ацилбензолов **3**, **4**, легко образующихся из анилинов **1**, **2** ацилированием хлорангидридом фенилуксусной кислоты, нам впервые удалось осуществить внутримолекулярный вариант конденсации Кневенагеля и с высокими выходами получить соответствующие хинолоны-2.



Синтетические возможности найденной реакции изучаются.

ИК спектры снимали на приборе UR-20в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе (400 МГц), соединений **1–4** в CDCl_3 (стандарт – остаточные протоны дейтерорастворителя), соединений **5**, **6** в DMSO-d_6 , (внутренний стандарт ТМС).

6-Амино-7-циклопропилкарбонил-1,4-бензодиоксан (1) и **6-амино-7-(*m*-фтор-бензоил)-1,4-бензодиоксан (2)** получают восстановлением соответствующих нитросоединений, как описано в работе [9].

Соединение 1, выход 71%, т. пл. 94–95 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.91 (2H, м), 1.16 (2H, м) и 2.48 (1H, м) – протоны циклопропана; 4.22 (2H, м) и 4.31 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.89 (2H, уш. с, NH_2); 6.12 (1H, с, H-5); 7.48 (1H, с, H-8). Найдено, %: С 65.55; Н 5.81; N 6.19. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 65.74; Н 5.96; N 6.39.

Соединение 2, выход 87%, т. пл. 124–125 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.17 (2H, м) и 4.31 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.91 (2H, уш. с, NH_2); 6.21 (1H, с, H-5); 6.91 (1H, с, H-8); 7.21 (1H, м), 7.32 (1H, м) и 7.41 (2H, м, ArH). Найдено, %: С 65.64; Н 4.26; N 4.93. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: С 65.93; Н 4.43; N 5.13.

6-N-Фенациламино-7-циклопропилкарбонил-1,4-бензодиоксан (3) получают из аминсоединения **1**, как описано в работе [10], выход 84%, т. пл. 137–138 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.98 (2H, м), 1.18 (2H, м) и 2.51 (1H, м) – протоны циклопропана; 3.69 (2H, с, CH_2 -бензильная); 4.25 (2H, м) и 4.33 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 7.31 (1H, м) и 7.35 (4H, м, ArH); 7.58 (1H, с, H-8); 8.31 (1H, с, H-5); 11.61 (1H, с, NH). Найдено, %: С 71.01; Н 5.42; N 3.91. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 71.20; Н 5.68; N 4.15.

6-N-Фенациламино-7-(*m*-фторбензоил)-1,4-бензодиоксан (4) получают аналогично из аминсоединения **2**, выход 91%, т. пл. 157–158 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.77 (2H, с, CH_2 -бензильная); 4.21 (2H, м) и 4.34 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 7.01 (1H, с, H-8); 7.21–7.45 (9H, м, ArH); 8.26 (1H, с, H-5); 11.06 (1H, с, NH). Найдено, %: С 70.32; Н 4.43; N 3.39. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$. Вычислено, %: С 70.58; Н 4.63; N 3.58.

3-Фенил-4-циклопропил-6,7-этилендиоксихинолон-2 (5). К раствору этилата натрия, приготовленному из 46 мг (0.002 г-ат) натрия и 25 мл этанола, добавляют 0.67 г (2 ммоль) соединения **3**, перемешивают 2 ч при 20 °С, выливают в 120 мл воды, нейтрализуют 2 н. HCl , отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают

спиртом, эфиром и сушат на воздухе. Получают 0.61 г (91%) соединения **5**. Т. пл. 301–302 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3000–2400 (N–H), 1640 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.02 (2H, м), 0.65 (2H, м) и 1.95 (1H, м) – протоны цикло-пропана; 4.32 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.76 (1H, с, H-5); 7.35 (5H, м, ArH'); 7.57 (1H, с, H-8); 11.55 (1H, с, NH). Найдено, %: C 74.92; H 5.28; N 4.24. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 75.22; H 5.37; N 4.39.

3-Фенил-4-(м-фторфенил)-6,7-этилендиоксихинолон-2 (6) получают аналогично из 0.39 г соединения **4** при перемешивании реакционной смеси в течение 4 ч с выходом 0.35 г (94%) Т. пл. 354–355 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3000–2400 (N–H), 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.19 (2H, м) и 4.29 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.35 (1H, с, H-5); 6.88 (1H, с, H-8); 6.95 (2H, м), 7.06 (6H, м) и 7.31 (1H, м, ArH); 11.80 (1H, с, NH). Найдено, %: C 73.82; H 4.35; N 3.71. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: C 73.98; H 4.32; N 3.75.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. A. Clarke, M. F. Grundon, *J. Chem. Soc.*, 438 (1964).
2. *The Quinolones*, V. T. Andriole (Ed.), Acad. Press, London, 1988.
3. M. Conrad, L. Limpach, *Ber.*, **20**, 944 (1887).
4. M. Conrad, L. Limpach, *Ber.*, **20**, 948 (1887).
5. M. Conrad, L. Limpach, *Ber.*, **24**, 2990 (1891).
6. L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.*, **236**, 69 (1886).
7. L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.*, **245**, 357 (1888).
8. L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.*, **245**, 378 (1888).
9. С. С. Мочалов, Д. В. Косынкин, И. Д. Юдин, В. И. Атанов, Ю. С. Шабаров, Н. С. Зефилов, *XГС*, 601 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 527 (1994)].
10. Р. А. Газзаева, М. И. Хасанов, С. С. Мочалов, Н. С. Зефилов, *XГС*, 941 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 799 (2007)].

С. С. Мочалов, М. И. Хасанов

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: ssmoch@org.chem.msu.ru
XГС. – 2008. – № 5. – С. 788

Поступило 12.02.2008