

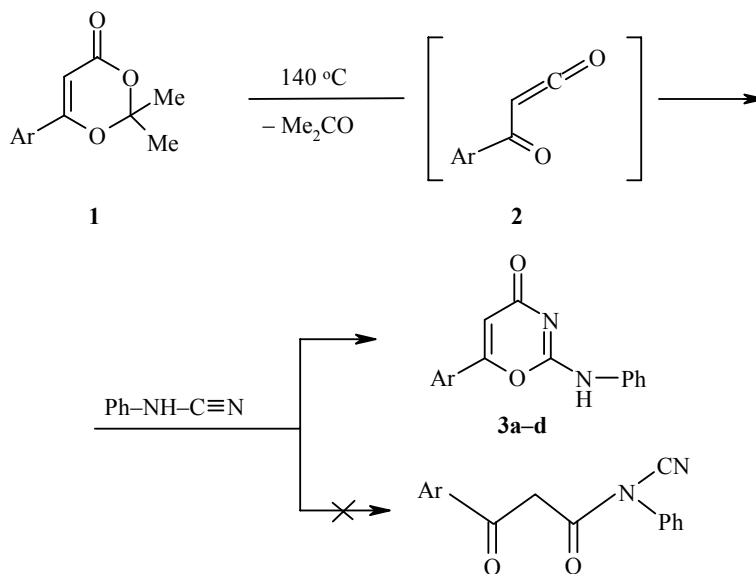
Д. Д. Некрасов, А. С. Обухова

**ГЕТЕРОРЕАКЦИЯ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА N-ЦИАНОАНИЛИНА
И ЦИАНО(ЭТОКСИКАРБОНИЛ)МЕТИЛИДА ПИРИДИНИЯ
С АРОИЛКЕТЕНАМИ, ГЕНЕРИРОВАННЫМИ *in situ* ПРИ ТЕРМОЛИЗЕ
6-АРИЛ-2,2-ДИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСИН-4-ОНОВ**

Термолизом 6-арил-2,2-диметил-1,3-диоксин-4-онов в присутствии N-цианоанилина, циано(этоксикарбонил)метилида пиридиния и 4-гидроксibenзонитрила получены соответствующие 6-арил-2-фениламино-1,3-оксазин-4-оны, этоксикарбонил(4-оксо-6-арил-4Н-1,3-оксазин-2-ил)метилиды пиридиния и *n*-цианофениловые эфиры 3-арил-3-оксопропановых кислот. Приведены результаты первичного исследования биологической активности этих соединений.

Ключевые слова: 6-арил-2,2-диметил-1,3-диоксин-4-оны, ароилкетены, 4-гидроксibenзонитрил, N-цианоанилин, циано(этоксикарбонил)метилид пиридиния, ароилацирование, биологическая активность, [4+2]-циклоприсоединение.

6-Арил-2,2-диметил-1,3-диоксин-4-оны (**1**) являются удобными синтонами для генерирования ароилкетенов **2** [1]. Ароилкетены легко ароилацилируют анилин с образованием соответствующих анилидов [2]. В N-цианоанилине (фенилцианамиде) наряду с аминогруппой присутствует цианогруппа и при взаимодействии с ароилкетенами возможна конкурирующая реакция [4+2]-циклоприсоединения по этой группе [3, 4].



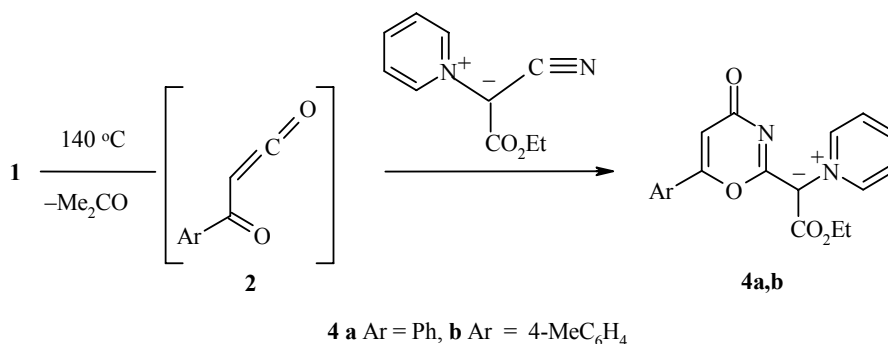
3 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC₆H₄, **c** Ar = 4-EtOC₆H₄, **d** Ar = 4-ClC₆H₄

Как было установлено, реакция ароилкетенов протекает исключительно по цианогруппе с образованием 6-арил-2-фениламино-1,3-оксазин-4-онов **3a–d**.

В ИК спектрах синтезированных соединений присутствуют сигналы карбонильной группы в области 1650–1660 и сигналы группы NH в области 3160–3300 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H , снятом в ДМСО- d_6 , присутствуют сигналы ароматических протонов двух бензольных колец в области 7.86–8.06 м. д., а также сигнал метинового протона оксазинового цикла в области 6.46–6.60 и уширенный сигнал группы NH в интервале 10.05–11.00 м. д. В пользу структуры этих соединений говорит и отсутствие характерного поглощения цианогруппы в области 2225–2245 см^{-1} .

Данная реакция относится к гетерореакции Дильса–Альдера, где в качестве диена выступает ароилкетен, а диенофила – связь $\text{C}\equiv\text{N}$ реагента. По классификации Султмана она относится к реакции диенового синтеза с обратным электронным влиянием в аддендах [5].

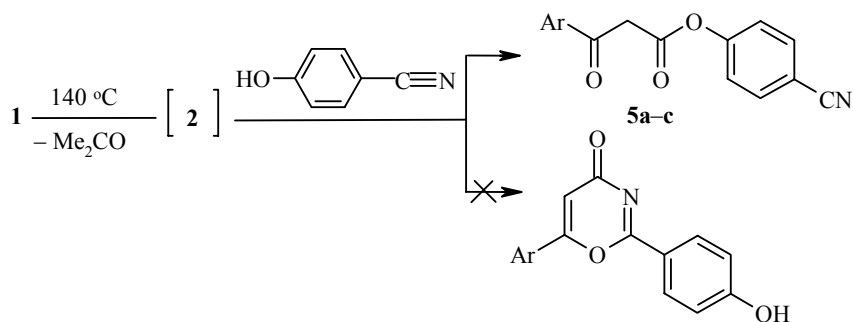
При термоллизе диоксинонов **1a,b** в присутствии циано(этоксикарбонил)метилида пиридиния реакция протекает так же с участием связи $\text{C}\equiv\text{N}$ с образованием этоксикарбонил(4-оксо-6-арил-4Н-1,3-оксазин-2-ил)-метилидов пиридиния **4a,b**.



В ИК спектрах соединений **4a,b** присутствует интенсивная полоса в области 1620–1670 см^{-1} , обусловленная наложившимися колебаниями карбониллов сложноэфирных и амидных групп. В спектре ЯМР ^1H , снятом в CDCl_3 , присутствуют сигналы протонов бензольного и пиридиновых колец в области 7.00–8.60, синглет метинового протона оксазинового кольца в области 6.48–6.50, триплет группы CH_3 в области 0.88 м. д. и квадруплет группы CH_2 этоксикарбонильного заместителя. Полученные спектры соединений **4a,b** хорошо согласуются со спектрами соединений аналогичной структуры [6, 7].

Замена этоксикарбонильной группы, связанной с илидным атомом углерода на бензоильную или ариламидную группу, приводит к осмолению реакционной смеси, что, по-видимому, связано с понижением электронодонорных свойств илидного атома углерода под влиянием этих групп, что, в свою очередь, пассивирует цианогруппу и делает невозможным ее участие в реакции в качестве диенофила.

При взаимодействии диоксинонов **1** с 4-гидроксибензонитрилом реакция ароилкетенов протекает по гидроксигруппе с образованием *n*-цианофениловых эфиров 3-арил-3-оксoproпановых кислот **5a–c**.



5 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC₆H₄, **c** Ar = 4-EtOC₆H₄

Ранее было установлено, что аналогично протекает реакция диоксинонов **1** с 4-аминобензонитрилом [8].

В ИК спектрах соединений **5a-c** наблюдается интенсивное поглощение в области 1675–1690 см⁻¹, обусловленное валентными колебаниями кетонного карбонила, а также в области 1765–1770 см⁻¹, связанными с валентными колебаниями сложноэфирного карбонила. В области 2225–2245 см⁻¹ присутствует сигнал связи C≡N. В ЯМР ¹H спектрах этих соединений, снятых в растворе CDCl₃, содержится синглет двух протонов метиленовой группы при 4.00–4.13 и группа сигналов ароматических протонов в интервале 6.73–7.93 м. д. Наряду с сигналом протонов метиленовой группы в спектре имеются слабые сигналы метинового протона при 5.66–5.80 и протона енольного гидроксила при 11.97–12.05 м. д., что свидетельствует о присутствии в растворах как кетонной, так и енольной формы соединений **5a-c**. Судя по интегральной интенсивности сигналов протонов метиленовой и метиновой групп, содержание енольной формы составляет 10–30%. Данные ИК и ЯМР ¹H спектров эфиров **5a-c** хорошо согласуются с соответствующими данными для фениловых эфиров ароилуксусных кислот [9].

Синтезированные соединения **3-5** были подвергнуты скринингу на анальгетическую активность по методу "горячей пластинки" [10] и противовоспалительную активность на модели "каррагенинового отека" [11]. Аминооксазины **3a-c** показали время оборонительного рефлекса 25.9, 19.2 и 29.1 с, соответственно, что сопоставимо с активностью вольтарена (26 с). У аминооксазиона **3d** этот параметр составляет 41 с, т. е. превосходит эталон сравнения в 1.6 раза. Соединение **3a** оказывает торможение отека на 5.5, **3b** – на 48.1, **3c** – на 31.6 и **3d** – на 23.3%, т. е. уступают вольтарену по противовоспалительной активности, у которого торможение отека составляет 64.1%. У оксазионов **4a,b** время оборонительного рефлекса составляет 21.3 и 23 с, а торможение отека – 39 и 43% соответственно. У эфиров **5a-c** указанные виды активности не выявлены. Все исследованные соединения показали умеренную токсичность с LD₅₀ 450–500 мг/кг и выше. Наличие анальгетической активности у соединений **3** делает перспективным поиск анальгетиков в данном ряду [3].

Характеристики соединений 3–5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>72.7</u>	<u>4.4</u>	<u>10.5</u>	220–222	75
		72.7	4.5	10.6		
3b	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>73.3</u>	<u>4.9</u>	<u>10.0</u>	235–236	72
		73.4	5.0	10.1		
3c	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>70.1</u>	<u>5.1</u>	<u>9.0</u>	243–245	78
		70.1	5.2	9.1		
3d	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ *	<u>64.3</u>	<u>3.6</u>	<u>9.3</u>	250–252	84
		64.3	3.7	9.4		
4a	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>67.7</u>	<u>4.9</u>	<u>8.1</u>	224–225	65
		67.9	4.8	8.3		
4b	C ₂₀ H ₁₇ N ₂ O ₄	<u>68.7</u>	<u>4.8</u>	<u>7.9</u>	231–232	68
		68.8	4.9	8.0		
5a	C ₁₆ H ₁₁ NO ₃	<u>72.4</u>	<u>4.0</u>	<u>5.1</u>	106–108	40
		72.5	4.1	5.3		
5b	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	<u>73.0</u>	<u>4.3</u>	<u>4.8</u>	115–116	45
		73.1	4.6	5.0		
5c	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	<u>69.7</u>	<u>4.8</u>	<u>4.3</u>	132–134	38
		69.9	4.8	4.5		

* Найдено, %: Cl 11.7; вычислено, %: Cl 11.9.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **3–5** сняты на приборе UR-20 в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H записывали на спектрометре РС-60 (60 МГц), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Однородность соединений подтверждали на пластинах Silufol-254 в системе бензол–эфир, 1:1, проявление иодом. Характеристики соединений приведены в таблице.

6-Арил-2-фениламино-1,3-оксазин-4-оны 3a–d. Смесь 10 ммоль диоксинона **1** и 10 ммоль N-цианоанилина кипятят 20 мин в 15 мл ксилола. Раствор охлаждают, выпавший осадок перекристаллизовывают из ДМФА.

Этоксикарбонил(4-оксо-6-арил-4H-1,3-оксазин-2-ил)метилidy пиридиния 4a,b. К суспензии 10 ммоль диоксинона **1** в 20 мл ксилола добавляют 10 ммоль циано(этоксикар-бонил)метилidy пиридиния и кипятят 20 мин. Реакционную массу охлаждают, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА.

n-Цианофениловые эфиры 3-арил-3-оксопропановых кислот 5a–c. Смесь 10 ммоль диоксинона **1** и 10 ммоль 4-гидроксибензонитрила нагревают 20 мин в 10 мл ксилола. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ксилола или CCl₄.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы "Интеграция науки и высшего образования России" (проект № ИО573/1343).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Д. Некрасов, *ХГС*, 1011 (2001).
2. Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, А. П. Козлов, О. В. Винокурова, *ЖОрХ*, **24**, 210 (1988).
3. M. Sato, N. Kanuma, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 106 (1984).
4. G. Iager, I. Wenzelburger, *Ann.*, 1689 (1976).
5. R. Sustman, *Pure. Appl. Chem.*, **40**, 569 (1974).
6. M. Sato, N. Kanuma, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4359 (1982).
7. Д. Д. Некрасов, Ю. С. Андрейчиков, В. А. Бакулев, В. С. Береснева, *ЖОрХ*, **29**, 650 (1993).
8. Ю. С. Андрейчиков, Д. Д. Некрасов, М. А. Руденко, О. В. Винокурова, *ХГС*, 1265 (1989).
9. Ю. С. Андрейчиков, Т. Н. Токмакова, *ЖОрХ*, **23**, 880 (1987).
10. Н. Б. Эдди, Д. Леймбах, *Фармакол. и токсикол.*, 311 (1960).
11. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ*, Фармкомитет, Москва, 1982.

*Институт технической химии УрО РАН,
Пермь 614990
e-mail: cheminst@mpm.ru
e-mail: kpibas@psu.ru*

Поступило в редакцию 25.11.2004