

Н. Н. Колос, Т. В. Березкина, В. Д. Орлов, Ю. Н. Суров,
И. В. Иванова

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-БЕНЗОИЛ-2,3-ДИБРОМПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЗАМЕЩЕННЫМИ *орто*-ФЕНИЛЕНДИАМИНА

3-Бензоил-2,3-дибромпропионовая кислота взаимодействует с 4-замещенными *о*-фенилендиамина с образованием 3-арил-2-карбоксиметилен-1,2-дигидрохиноксалинов.

Ключевые слова: 3-арил-2-карбоксиметилен-1,2-дигидрохиноксалины, 3-бензоил-2,3-дибромпропионовая кислота, 4-*Р*-*о*-фенилендиамины.

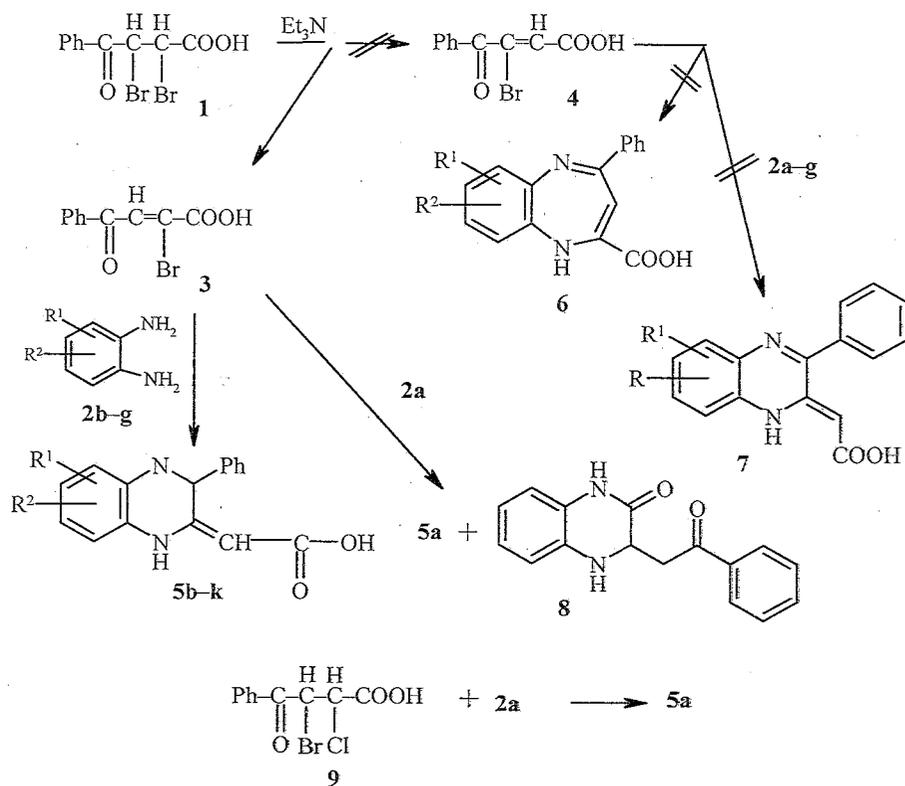
В продолжение исследований полиэлектрофильных систем в реакции с бидентатными нуклеофилами [1] нами изучена реакция 3-бензоил-2,3-дибромпропионовой кислоты (**1**) с 4-замещенными *о*-фенилендиамина **2a–g**. При кипячении исходных реагентов в спирте в присутствии триэтиламина как дегидробромирующего агента кислота **1** может превращаться в геминально активированные олефины **3** и **4**, которые играют роль полифункциональных строительных блоков при взаимодействии с диаминами **2a–g**. Это позволяет предположить возможность образования ряда продуктов в этой реакции, наиболее вероятными из которых являются дигидрохиноксалины **5**, бензодиазепины **6** и хиноксалины **7**.

Отрицательная проба продуктов реакции на diaзотропилиевый катион (отсутствие фиолетового окрашивания при действии концентрированной серной кислоты) позволяет исключить diaзепиновую структуру **6**. Фенацилиденхиноксалин **7** ($R^1 = R^2 = H$) был получен ранее [2] из бензоилпировиноградной кислоты и *о*-фенилендиамина, но его характеристики (т. пл., данные ЯМР 1H) не совпадают с характеристиками соединения **5a** (табл. 1, 2).

Совокупность спектральных данных для полученных продуктов (табл. 2) позволила приписать им структуру дигидрохиноксалинов **5**.

В их спектрах ЯМР 1H , измеренных в растворах $DMCO-d_6$ наблюдаются синглет протона группы $>C=CH$, два синглета в области 12.0 и 13.0 м. д., исчезающие в условиях дейтерообмена и отнесенные нами к сигналам групп NH и OH, соответственно, а также мультиплеты ароматических протонов при 7.0–8.1 м. д.

Наличие заместителей в молекулах диаминов **2b–g** предполагает образование изомерных 6- и 7-замещенных дигидрохиноксалинов **5b–k**. Действительно, в спектрах ЯМР 1H продуктов, полученных из диаминов



2 a R¹ = H, b R¹ = 4-Cl, c R¹ = 4-Br, d R¹ = 4-CN, e R¹ = 3-NO₂, f R¹ = 4-Me, g R¹ = 4-Me, a-f R² = H, g R² = 5-Me; 5 a R¹ = H, b R¹ = 6-Cl, c R¹ = 6-Br, d R¹ = 6-CN, e R¹ = 5-NO₂, f R¹ = 6-Me, g R¹ = 6-Me, h R¹ = 7-Cl, i R¹ = 7-Br, j R¹ = 7-CN, k R¹ = 7-Me, a-f, h-k R² = H, g R² = 7-Me

2b-d,f, наблюдается удвоение сигнала протона группы =CH и сигналов протонов групп OH и NH.

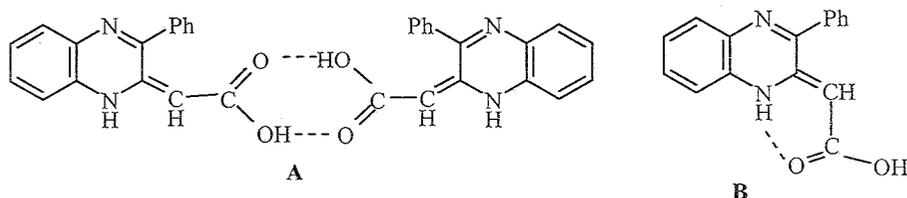
Соотношение изомеров оценено путем сравнения интегральных интенсивностей этих сигналов, а также интегрирования сигналов ароматических протонов в положениях 5 и 8 указанных продуктов. Разделить изомерные дигидрохиноксалины **5b** и **5h**, **5c** и **5i**, **5d** и **5j**, **5f** и **5k** методом ТСХ не удалось. В реакции кислоты **1** с диамином **2e** выделен только 5-нитроизомер **5e**.

В УФ спектрах соединений **5a,e,g** и смесей изомеров **5b,h**, **5c,i**, **5f,k**, измеренных в пропанол-2, наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 270–440 нм (табл. 2). Полученные дигидрохиноксалины **5** люминесцируют в метанольных растворах и твердой фазе, но, в отличие от 3-арил-1,2-дигидрохиноксалинов [3], устойчивы при хранении на воздухе.

В ИК спектрах соединений **5** (таблетки KBr) имеются полосы группы >C=CH около 1620, карбонильной группы в области 1680–1695 и широкая полоса в области 3000–3100 см⁻¹, отнесенная нами к ассоциированной гидроксильной группе. В их растворах в CCl₄ наблюдаются полосы вторичной аминогруппы (см. табл. 2), а также три полосы в области

карбонильного поглощения. Высоочастотная полоса принадлежит свободной карбоксильной группе, тогда как низкочастотная, вероятно, связана с образованием димерных ассоциатов для продуктов **5a-k**.

Следует отметить, что в ИК спектре кислоты **1** в CCl_4 наблюдаются полосы свободной и связанной гидроксильной групп ($\nu_{\text{OH}}^{\text{св}}$ 3538, $\nu_{\text{OH}}^{\text{связь}}$ (уш.) 3066 cm^{-1} , а также три полосы карбонильного поглощения: 1679 (поглощение бензоильного фрагмента), 1709 и 1743 cm^{-1} (циклического димера и мономера карбоксильной группы соответственно). Эти данные свидетельствуют о сохранении карбоксильной группы в молекулах **5a-k**. Наличие в растворе некоторого количества мономерной формы подтверждается появлением полосы валентных колебаний свободной гидроксильной группы в соединениях **5a**, **5b,h**, **5c,i**, **5e**. Следовательно, на основании данных ИК спектроскопии для соединений **5a-k** характерно образование димеров по карбоксильной группе (структура **A**), а не внутримолекулярных ассоциатов (**B**). Это позволяет утверждать, что соединения получаются в форме *E*-изомера.



Согласно данным табл. 2, электроакцепторные заместители в положении 6 вызывают закономерное смещение в слабое поле протонов виниленовой связи $>\text{C}=\text{CH}_2$, тогда как для сигналов протонов гидроксильной группы наблюдается обратный эффект. Донорные заместители повышают кислотность карбоксильной группы, а акцепторные ее снижают, причем для 7-изомеров кислотность ниже (табл. 2), что можно

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, N, % Вычислено, N, %	Т. пл., °C	Выход, %
5a	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	10.57 10.59	222–224	45*
5b+5h	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$	9.39 9.38	283–285	62
5c+5i	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$	8.18 8.16	228–230	64
5d+5j	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$	14.52 14.53	288–290	60
5e	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$	13.59 13.59	259–260	56
5f+5k	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$	10.09 10.07	282–284	40
5g	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	9.58 9.58	270–272	48

* Выход по методике А.

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}						УФ спектр, пропанол-2, λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-4}$)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.				Содержание изомеров, %	
	C=C (KBr)	C=O		N-H (CCl_4)	OH			OH, с	NH, с	=CH, с	H аром., м	6	7
		(KBr)	(CCl_4)		(KBr)	(CCl_4)							
5a	1615	1687	1682, 1702, 1742	3403	3086	3566	439 (14.9); 416 (17.1); 254 (9.2)	13.67	12.08 уш.	6.83	7.16–8.00	–	–
5b+5h	1610	1691	1684, 1702, 1743	3399	3099	3528	438 (19.1); 415 (22.5); 270 (7.8)	13.53, 13.38	12.10 уш.	6.85, 6.83	7.10–8.00	45	55
5e+5i	1610	1692	1687, 1701, 1747	3402	3112	3533	439 (14.0); 416 (16.4); 270 (5.9)	13.51, 13.37	12.12 уш.	6.85, 6.83	7.26–8.00	30	70
5d+5j	1620	1692	1682, 1702, 1742	3393	3085		428 (17.1); 407 (20.1); 264 (7.9)	13.33, 13.26	12.30, 12.16	6.91, 6.86	7.19–8.10	20	80
5e	1618	1695	1687, 1712, 1742	3343	3118	3523	440 (19.2); 385 (12.9); 283 (17.1)	13.43	11.10	6.88	7.28–8.00	*	–
5f+5k	1610	1692	1682, 1702, 1742	3402	3113		448 (15.4); 423 (17.9); 272 (6.4)	13.71, 13.80	12.02	6.82, 6.78	6.97–8.00	25	75
5g	1615	1683	1677, 1700, 1742	3403	3098		454 (22.9); 428 (26.7); 253 (12.9)	13.83	11.94	6.77	6.91–7.90	–	–

* 5-Нитроизомер 100%.

объяснить конкурирующим взаимодействием иминного азота с двумя π-электронными фрагментами: замещенным фенильным ядром и группой >C=CH-COOH. Так, введение акцепторных заместителей в ароматическое ядро приводит к ослаблению взаимодействия неподеленной пары азота с кратной связью, что сопровождается снижением кислотности.

Выходы продуктов **5a-k** невысокие, причем в случае диамина **2a** наряду с соединением **5a** был получен также 3-фенацилхиноксалон-2 (**8**), идентифицированный путем сравнения с описанным ранее продуктом [1]. Его образование мы связываем с восстановлением промежуточного бромолефина в бензоилакриловую кислоту в присутствии триэтиламина, выступающего в роли восстановителя, что известно для активированных олефинов [4].

Образование олефина **3** в реакции кислоты **1** с диаминами **2a-g** свидетельствует прежде всего о высокой региоселективности процесса дегидробромирования. В дальнейшем наблюдается сопряженное присоединение по β-положению олефина **3** с циклизацией и дегидробромированием, что и приводит к дигидрохиноксалинам **5a-k**. Такая направленность процесса дегидробромирования подтверждается образованием соединения **5a** и в реакции 3-бромбензоил-2-хлорпропионовой кислоты с диамином **2a**, где промежуточным соединением является 3-бензоил-2-хлоракриловая кислота.

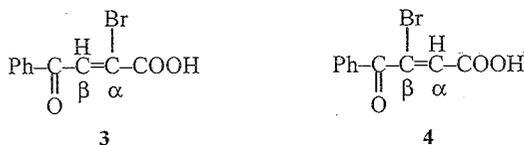
Возможность *ипсо*-замещения в промежуточном бромолефине **3** кажется нам менее вероятной, исходя из величины заряда на атомах углерода этиленового фрагмента и значениях энергий НСМО, полученных по методу АМ1 (табл. 3).

Продукт **5a** образуется и в условиях прямого нуклеофильного замещения (проведение реакции при 20–25 °С без триэтиламина). Очевидно, в данном случае проходит замещение атома брома в β-положении кислоты **1** с последующей циклизацией.

Таким образом, в рассматриваемой реакции наблюдается изменение направленности нуклеофильного присоединения ароматического амина по сравнению с направленностью в изученной нами ранее реакции с аминами бензоилакриловой кислоты [1], что обусловлено повышением электрофильности β-атома углерода в промежуточном олефине **3**.

Таблица 3

Эффективные заряды этиленовых атомов углерода и энергии НСМО



Соединение	Атом	Заряд	Энергия НСМО, а. е.
3	α	-0.139	-0.0506
	β	-0.106	
4	α	-0.110	-0.3678
	β	0.183	

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Varian VXR-300 (300 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры получены на спектрометре Specord IR-75 для таблеток КВг и растворов в CCl_4 . УФ спектры сняты на приборе Hitachi U-3210 для растворов в пропанол-2. Контроль за ходом реакций и степенью чистоты продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе метанол-хлороформ, 1:3.

3-Бензоил-2,3-дибромпропионовая кислота (1). К раствору 6.8 г (38 ммоль) β -бензоилакриловой кислоты в 50 мл ледяной уксусной кислоты добавляют по каплям при перемешивании и комнатной температуре раствор 6.1 г (38 ммоль) брома в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Перемешивание продолжают до полного исчезновения окраски. Реакционную смесь выливают на лед. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из толуола. Получают 10.4 г (80%) кислоты **1** с т. пл. 143 °С. ИК спектр (таблетки КВг), ν , cm^{-1} : 3550 (ОН), 1685 (C=O), 1670 (C=O).

3-Бензоил-3-бром-2-хлорпропионовая кислота (9). К раствору 3.0 г (17 ммоль) β -бензоилакриловой кислоты в 40 мл уксусной кислоты добавляют 2.8 г (17 ммоль) *N*-бромсукцинимид и 3.4 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре 24 ч, выливают на лед и отфильтровывают образовавшийся осадок продукта. Получают 3.23 г (66%) кислоты **9**. Т. пл. 137 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц): 8.17 (2H, д, $J = 8.3$, *o*-H_{Ph}); 7.75 (1H, *p*-H_{Ph}); 7.60 (2H, м, $J = 8.3$, *m*-H_{Ph}); 5.92 (1H, д, $J = 10.5$, CH); 4.86 (1H, д, $J = 10.5$, CH); 4.70 (1H, с, OH).

2-Карбоксиметил-3-фенил-1,2-дигидрохиноксалин (5a). А. Раствор 1.30 г (3.8 ммоль) кислоты **1** и 0.5 мл триэтиламина в 12 мл этанола кипятят 20 мин, затем добавляют 0.42 г (3.8 ммоль) диамина **2a** и выдерживают реакционную смесь при температуре 70–80 °С на водяной бане 40 мин. Образовавшийся осадок кристаллизуют из смеси этанол-диметилформид. Получают 0.40 г продукта **5a**. Из маточного раствора после упаривания на 1/3 выделяют 0.33 г (33%) 3-фенацилхиноксалона-2 (**8**). Т. пл. 171 °С. (Т. пл. 171 °С [1]). Соединение **8** не дает депрессии т. пл. при смешивании с заведомо известным образцом.

Соединения **5b–k** получают аналогично.

Б. Раствор 0.61 г (2.10 ммоль) кислоты **9** и 0.23 г (2.10 ммоль) диамина **2a** в 7–10 мл этанола кипятят 20 мин. Образовавшийся осадок кристаллизуют из этанола. Получают 0.13 г (26%) продукта **5a**.

В. Раствор 1 г кислоты **9** и 0.3 г диамина **2a** в 10 мл этанола перемешивают 2 ч на магнитной мешалке при комнатной температуре, далее выдерживают реакционную смесь при той же температуре 12–15 ч. Получают 0.26 г (34%) соединения **5a**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Н. Колос, А. А. Тищенко, В. Д. Орлов, Т. В. Березкина, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, *ХГС*, 1407 (2001).
2. Ю. С. Андрейчиков, С. Г. Питиримова, Р. Ф. Сарасва, В. Л. Гейн, Г. Д. Плахина, Л. А. Воронова, *ХГС*, 407 (1978).
3. Н. Н. Колос, Б. Инсуасти, Х. Кирога, В. Д. Орлов, *ХГС*, 1127 (1986).
4. Г. С. Кайтмазова, Н. П. Гамбарян, Е. М. Рохлин, *Успехи химии*, 58, 2011 (1989).

Харьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина, Харьков 61077, Украина
e-mail: desenko@univer.kharkov.ua

Поступило в редакцию 20.09.2000
После обработки 28.06.2001