

European Science and Technology

*MATERIALS
OF THE VIII INTERNATIONAL
RESEARCH AND PRACTICE CONFERENCE*

October 16th – 17th, 2014

Munich, Germany 2014

4-HYDROXY-2, 2-DIOXO-1H-2λ⁶,1-BENZOTHAZINE OR 4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE?

Ukrainets I.V.¹, Petrushova L.A.¹, Grinevich L.A.¹, Davidenko A.A.² ©

¹National University of Pharmacy (Kharkiv),
²N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University

Ukraine

Abstract

Methyl 2-[[2-[[2-(methoxycarbonyl)phenyl](methyl)amino]-2-oxoethyl]sulfonyl](methyl)amino]benzoate is cyclized exclusively in 4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-sulfonic acid 2-substituted anilides in the presence of the main catalysts regardless of the strength of the base.

Keywords: 4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2λ⁶,1-benzothiazine, 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline, heterocyclisation.

Аннотация

В присутствии основных катализаторов метил-2-[[2-[[2-(метоксикарбонил)фенил](метил)-амино]-2-оксоэтил]сульфонил](метил)амино]бензоат циклизуется исключительно в 2-замещённые анилиды 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-сульфонокислоты независимо от силы основания.

Ключевые слова: 4-гидрокси-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазины, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолины, гетероциклизация.

Во время проведения циклизации алкил-2-[2-(алкоксикарбонил)фенилсульфамоил]ацетатов в сложные эфиры 1-R-4-гидрокси-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот [1] было замечено, что формирование 2,1-бензотиазинового цикла проходит несколько сложнее, чем хинолонового из алкил-2-[2-(алкоксикарбонил)-фенилкарбамоил]ацетатов.

Мы попытались подтвердить это наблюдение объективными экспериментальными данными. С этой целью был проведен простой и, в то же время, изящный опыт, позволяющий количественно оценить различия в лёгкости образования 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинового и структурно родственного ему 4-гидрокси-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазинового гетероциклов. В качестве исходного соединения для исследования взят дианилид сульфоксусной кислоты **1**. Теоретически под воздействием основных катализаторов он может превращаться как в бензотиазин **2**, так и в хинолин **3** или в их смесь, причём уникальное строение этого вещества обеспечивает трудно достижимые другим путём абсолютно идентичные условия для формирования обоих гетероциклов.

В дальнейшем эксперимент представляет собой качественный и количественный анализ реакционных смесей, образующихся после обработки дианилида **1** тем или иным основанием. Специфика такого исследования требует не вызывающего сомнений подтверждения строения всех образующихся в процессе изучаемой реакции продуктов и точного определения их количественного содержания. Поэтому в аналитической части работы нами был задействован комплекс современных методов анализа с обязательным привлечением ВЭЖХ и рентгеноструктурного анализа (РСА).

В серии экспериментов по проведению внутримолекулярной циклизации дианилида **1** (см. Схему) в безводных условиях использованы как классическое для конденсации Дикмана основание – метилат натрия в метаноле (Метод А), так и другие – от сравнительно слабоосновного триэтиламина до сильноосновного гидрида натрия и суперосновного *трет*-бутилата калия в ДМСО (методы В-Д). По данным ВЭЖХ во всех этих примерах независимо от силы применённого основания зафиксирован приблизительно один и тот же результат: реакционные смеси содержат всего два

вещества – от 96.2 до 99.1 % циклического продукта и в остатке исходный дианилид **1**. Другими словами, гетероциклизация дианилида **1** проходит селективно и для установления её направления остаётся лишь определить строение полученного продукта.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C, равно как и масс-спектры, позволяют лишь констатировать факт замыкания цикла. Но какой именно цикл при этом образовался – бензотиазин **2** или хинолин **3** – они надёжно подтвердить не могут, поскольку не противоречат ни одной из указанных изомерных структур.

Проведенный нами РСА однозначно решил данную аналитическую задачу и позволил установить, что гетероциклизация дианилида **1** в безводных условиях протекает исключительно по пути формирования хинолинового ядра, а её единственным продуктом является метил-2-[[4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил]сульфонил](метил)-амино]бензоат (**3**).

Использование в качестве основания водного раствора KOH (метод E) принципиальных изменений в направлении внутримолекулярной гетероциклизации дианилида **1** не вносит. Образующаяся реакционная смесь и в этом случае состоит всего из двух веществ: 99.6 % циклического продукта, причём с отличными от эфира **3** характеристиками, и 0.4 % не вступившего в реакцию исходного дианилида **1**. Анализ масс-, ЯМР ¹H и ¹³C спектров этого образца показывает, что помимо циклизации в данном опыте происходит разрушение сложноэфирной группировки и фактически мы, скорее всего, имеем дело с кислотой **4**, как с продуктом обычного щелочного гидролиза изначально образовавшегося метилового эфира **3**. Возможность формирования изомерного бензотиазина **5** хотя и сохраняется, но с учётом результатов, уже полученных методами A-D, представляется маловероятной.

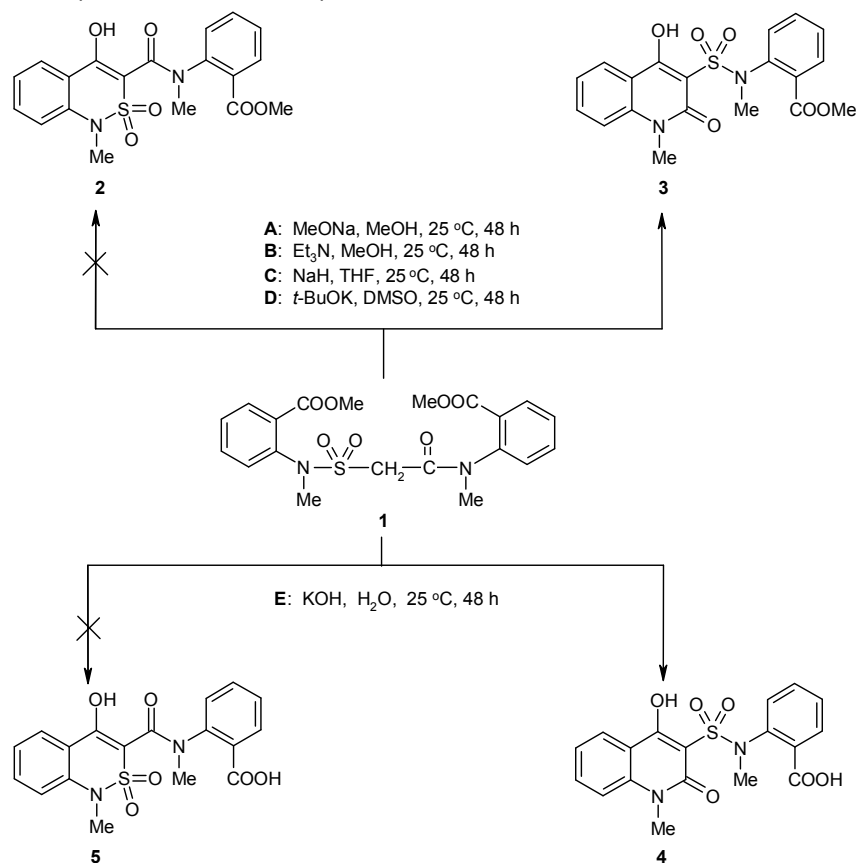


Схема. Реакция метил-2-[[2-[[2-(метоксикарбонил)фенил](метил)амино]-2-оксоэтил]сульфонил)-(метил)амино]бензоата с основаниями

Таким образом, проведенные нами исследование убедительно показало, что, несмотря на внешнее структурное сходство, замыкание 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинового цикла энергетически настолько выгоднее, чем 4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазинового, что в одинаковых условиях и при равной вероятности образуется исключительно хинолин. Сульфонильная группа хоть и обладает примерно в два раза более мощным ацидифицирующим влиянием на атомы водорода соседних групп, чем карбонильная [2], но, очевидно, этот её эффект благоприятствует лишь начальной стадии циклизации – образованию карбаниона. Однако затем, в силу своего довольно большого объема по сравнению с карбонилем, она препятствует сближению реакционных центров и тем самым существенно затрудняет следующую стадию процесса – собственно замыкание цикла.

Литература

- [1]. I. V. Ukrainets, L. A. Petrushova, S. P. Dzyubenko. 2,1-Benzothiazine 2,2-Dioxides. 1. Synthesis, Structure, and Analgesic Activity of 1-R-4-Hydroxy-2,2-Dioxo-1*H*-2λ⁶,1-Benzothiazine-3-Carboxylic Acid Esters // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – Vol. 49, No 9. – P. 1378.
- [2]. Х. Беккер, Г. Домшке, Э. Фангхенель, М. Фишер, К. Гевальд, Р. Майер, Д. Пафель, Г. Шмидт, К. Шветлик, В. Бергер, И. Фауст, Ф. Генц, Р. Глух, К. Мюллер, К. Шолльберг, Э. Зайлер, Г. Цеппенфельд, Органикум, Мир, Москва, 1992, т. 2, с. 295.

INVESTIGATION OF NITRATION OF ORTHO-NITROTOLUENE BY THE LOW NITRATING ACTIVITY MIXED ACIDS

Veretennikov E.A.^{1,2}, Tselinskiy I.V.¹ ©

¹ St. Petersburg State Technological Institute (technical university)

² LLC "Chemical-Pharmaceutical technologies"

Russia

Abstract

Heterophase nitration of *o*-nitrotoluene by mixed acids of the low nitrating activity. It is shown the possibility of regulation of isomeric 2,4-/ 2,6-dinitrotoluenes ratio by changing the technology process parameters. Concentration of 2,6-dinitrotoluene increases during the reaction zone displacement in the acid phase.

Keywords: *o*-nitrotoluene, nitration, mixed acid, dinitrotoluene, isomeric ratio, boundary reaction, perspective technology.

Аннотация

Гетерофазное нитрование *o*-нитротолуола серно-азотными кислотными смесями низкой нитрующей активностью. Возможность регулирования изомерного отношения 2,4-/2,6-динитротолуолов за счет изменения параметров технологического процесса. Повышение содержания 2,6-динитротолуола происходит при смещении зоны реакции в кислотную фазу.

Ключевые слова: *o*-нитротолуол, нитрование, серно-азотные кислотные смеси, динитротолуол, изомерный состав, граничная реакция, перспективная технология

Известно, что в двухфазной реакционной системе, существующей при нитровании ароматических углеводородов смесями серной и азотной кислот (органическая фаза и минеральная кислотная фаза), нитрование протекает в достаточно узкой области кислотной фазы. Эта область смежна с границей раздела фаз, в которой можно выделить, по крайней мере, три зоны, в которых может протекать реакция нитрования: (1) объем кислотной фазы, (2) диффузионная пленка вблизи поверхности раздела фаз (ПРФ) и (3) пограничный адсорбционный монослой, расположенный на поверхности раздела фаз со стороны кислотной фазы. Кинетика и механизмы этих реакций различны [1, 2].