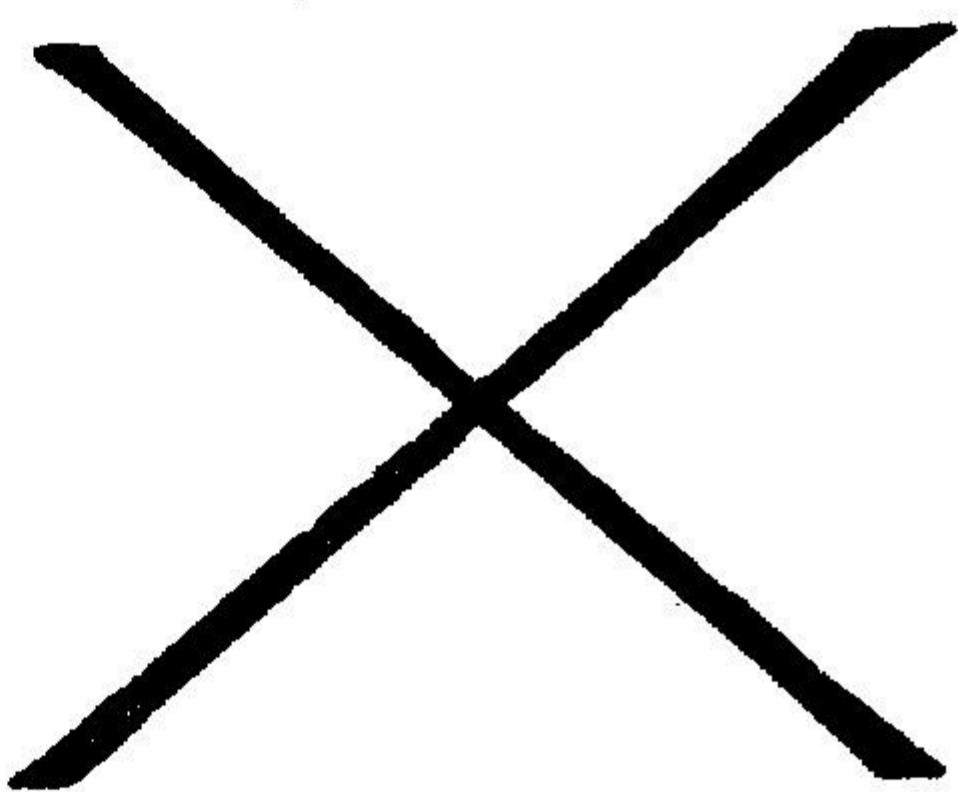
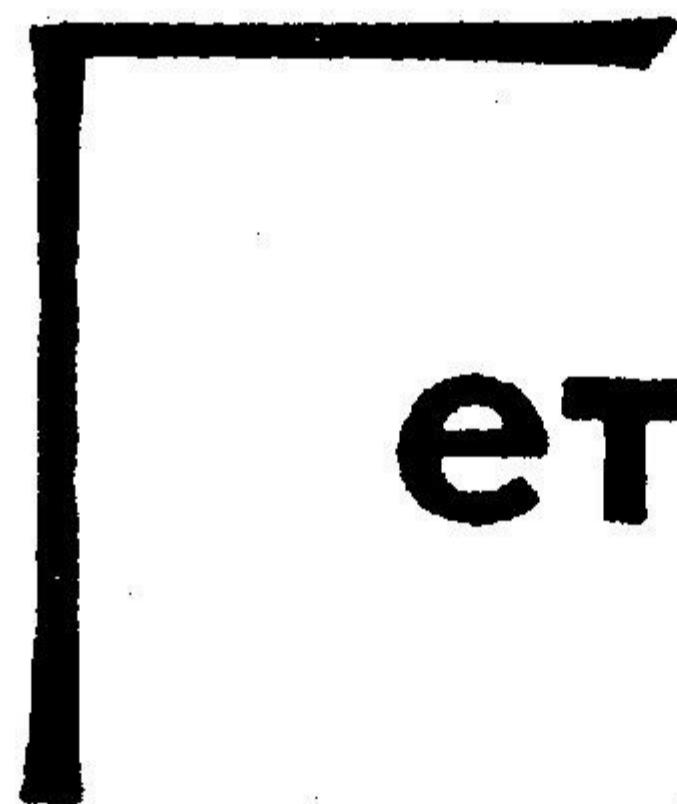


АКАДЕМИЯ НАУК ЛАТВИЙСКОЙ ССР



и м и я



етероциклических
с оединений

УДК 547.856.1

ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

II. О РЕАКЦИИ ЭТОКСАЛИЛАНТРАНИЛА С АМИНАМИ

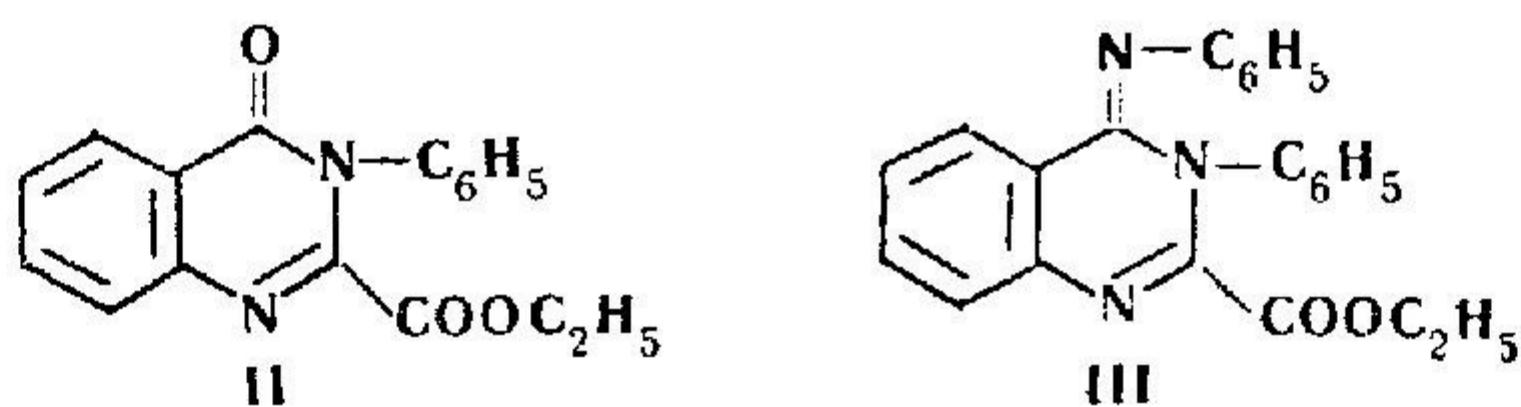
П. А. Петюнин, В. П. Черных, Г. П. Петюнин, Ю. В. Кожевников

Харьковский фармацевтический институт

Поступило 10 VIII 1969

Изучена реакция этоксалилантранила с арил(гетерил)аминами, разработан способ получения 2-карбэтокси-3-R-замещенных хиназолона-4 и исследованы превращения последних. Табл. 2, библ. 9.

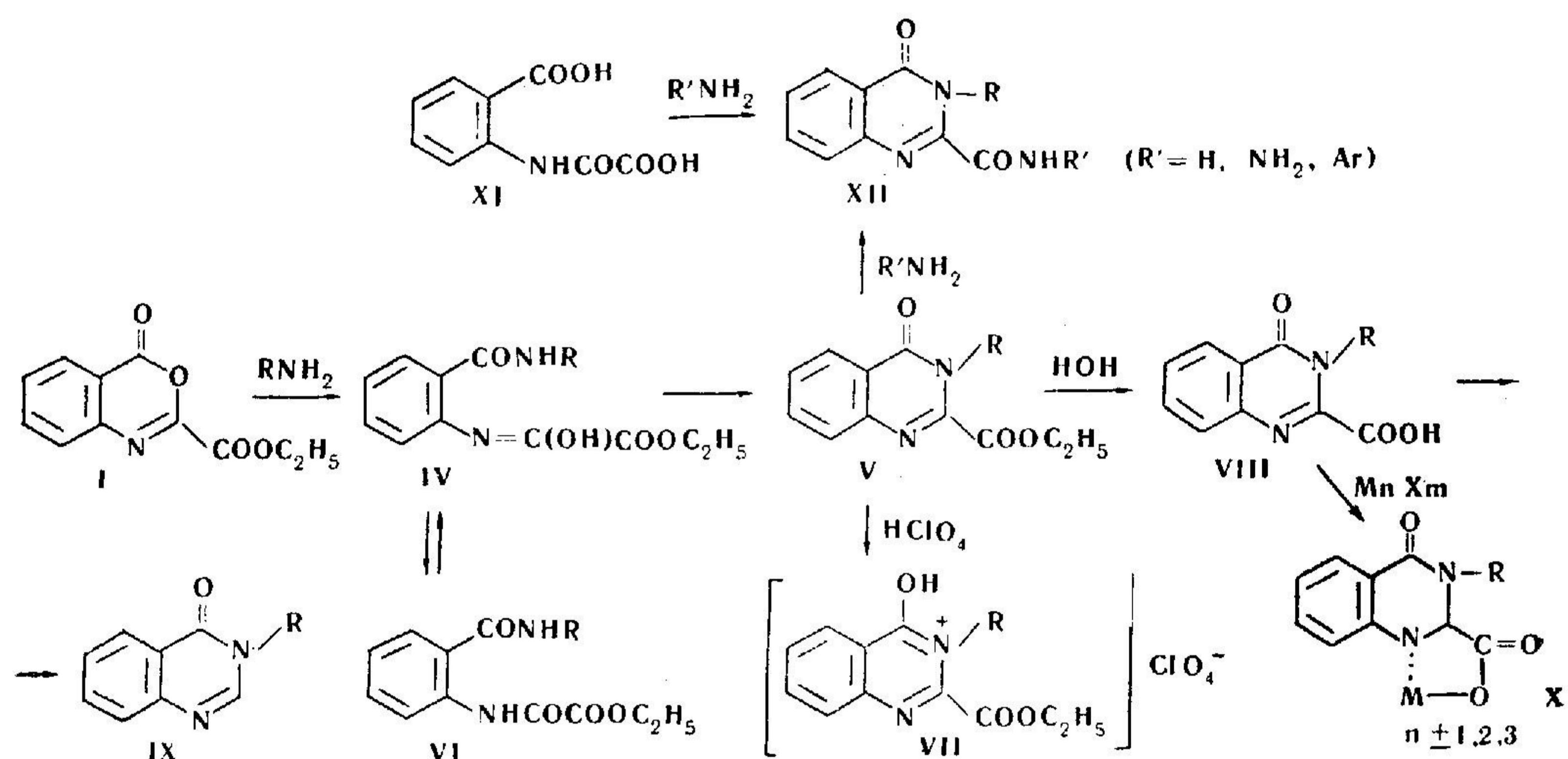
Богерт и Гортнер², нагревая этоксалилантранил (**I**) с анилином, выделили два вещества: с т. пл. 160 и 290°; первому придали строение 2-карбэтокси-3-фенил-хиназолона-4 (**II**), а второму — 2-карбэтокси-3,4-дифенил-4-имино-хиназолона-4 (**III**).



Согласно³, **I** с N-гетерилгидразинами реагирует оксазиновым кольцом с образованием 2-карбэтокси-3-(N-гетерил)замещенных хиназолона-4. В **I** содержатся два электрофильных центра реакции: группы C=O (оксазинового цикла) и COOC₂H₅; электрофильные свойства группы C=O выражены сильнее, так как этому способствуют акцепторные влияния кольцевого азота и группы COOC₂H₅.

Настоящее исследование посвящается выяснению характера взаимодействия **I** с первичными аминами и разработке на основе этой реакции способа получения хиназолоновых соединений. Мы воспроизвели опыты² и нашли, что вещество с т. пл. 290° в действительности является анилидом 3-фенилхиназолон-4-карбоновой-2 кислоты (**XII**, R=R'=C₆H₅), а с т. пл. 160° — смесью анилида (**XII**) и 2-карбэтокси-3-фенилхиназолона-4 (**V**, R=C₆H₅). Нами установлено, что реакция **I**² с первичными арил(гетерил)аминами в эквимолекулярных отношениях очень легко протекает при непродолжительном нагревании (30 мин.) в среде абсолютного диметилформамида (ДМФА) и приводит к образованию 2-карбэтокси-3-R-замещенных хиназолона-4 (**V**) (способ А). Высокая растворяющая способность ДМФА дает возможность вводить в реакцию амины с различной природой и положением заместителей. Строение **V** было доказано встречным синтезом: нагреванием арилидов N-этоксалилантраниловых кислот (**VI**, табл. 1), полученных по методике⁴, с треххлористым фосфором в толуоле (способ Б). В ИК спектрах* **V** (R=2-ClC₆H₄) обнаружены полосы, характерные для хиназолонового цикла: 1740 (эфирн. C=O), 1695, 1600, 1480 (хиназолоновое кольцо⁵), 1310 и 1020

* Измерения производились на приборе UR-10 в таблетках KBr с призмами LiF и NaCl.



(C—O—C) см⁻¹. По доступности исходных продуктов и легкости проведения эксперимента предпочтение следует отдать способу А.

Таблица 1

Ариламиды N-этоксалиантраниловых кислот (VI)

R	Т. пл., °C*	Брутто-формула	N, %		Выход, %
			найдено	вычислено	
C ₆ H ₅	160—161	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄	9,07	8,97	64,2
3-CH ₃ C ₆ H ₄	171—172	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄	8,62	8,59	61,3
3-BrC ₆ H ₄	185—186	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₄	7,40	7,14	96,5
4-BrC ₆ H ₄	220—222	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₄	7,30	7,14	84,7
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	204—205	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅	8,20	8,18	97,0

* После перекристаллизации из этанола.

Согласно⁶, реакция между ацилантранилами и аминами протекает через стадию образования арилидов N-ацилантраниловых кислот (в нашем случае через VI). Однако реакция между I и аминами протекает за 30 мин., тогда как для превращения VI в V требуется 12 час. (нагревание в диэтилоксалате или ДМФА). Это указывает на то, что реакция между I и аминами идет через стадию образования лактима (IV), который в условиях опыта (150—180°) мгновенно превращается в V.

Хиназолоны V (табл. 2) представляют собой кристаллические вещества, нерастворимые в воде; с хлорной кислотой в растворе уксусного ангидрида дают перхлораты VII (R=2-ClC₆H₄). Подтверждением этой структуры может быть то, что в ИК спектре VII по сравнению с V (R=2-ClC₆H₄) обнаружена полоса в области 3550—3350 см⁻¹, которая может быть отнесена к группе OH (ср. строение солей пирилонов⁷).

Хиназолоны V легко омыляются с образованием 3-R-замещенных хиназолон-4-карбоновых-2 кислот (VIII). Аммонийные соли последних со многими катионами (Ag⁺¹, Ba⁺², Pb⁺², Zn⁺², Cu⁺², Hg⁺², Fe⁺², Cd⁺², Sn⁺², Al⁺³, Fe⁺³, Bi⁺³, Cr⁺³, Sb⁺³) дают кристаллические осадки (X).

Кислоты VIII, благодаря акцепторному влиянию хиназолонового

Таблица 2

3-R-Замещенные 2-карбетоксихиназолона-4

R	Способ	Т. пл., °C*	Брутто-формула	N, %		Выход, %	
				найдено	вычислено	A	B
C ₆ H ₅	A, B	108—109	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃	9,56	9,52	76,5	74,5
2-CH ₃ C ₆ H ₄	A	91—92	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	9,28	9,08	68,1	
3-CH ₃ C ₆ H ₄	A, B	115—116	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	9,00	9,08	68,7	71,1
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	A, B	125—126	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	8,90	8,64	83,5	61,5
4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	A	139—140	C ₁₉ O ₁₈ N ₂ O ₄	8,43	8,29	96,2	
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ C ₆ H ₂	A	139—140	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆	7,51	7,29	51,8	
2-ClC ₆ H ₄	A	119—120	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	8,68	8,52	73,3	
2-BrC ₆ H ₄	A	105—106	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	7,55	7,50	77,5	
3-BrC ₆ H ₄	A, B	143—144	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	7,43	7,50	76,0	66,0
4-BrC ₆ H ₄	A, B	184—185	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	7,72	7,50	78,8	72,4
2-Br-4,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₂	A	110—111	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₃	7,31	6,98	67,3	
3-HOOC ₆ H ₄	A	217—218	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₅	8,33	8,28	49,3	
4-HOOC ₆ H ₄	A	205—206	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₅	8,57	8,28	51,8	
4-C ₂ H ₅ OOCC ₆ H ₄	A	190—192 ^a	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅	7,95	7,66	63,7	
3-O ₂ NC ₆ H ₄	A	181—182	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅	12,43	12,38	72,8	
4-O ₂ NC ₆ H ₄	A	225—226	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅	12,27	12,38	44,5	
β-C ₁₀ H ₇	A	125—126 ^a	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃	8,36	8,13	72,3	
α-C ₁₀ H ₇	A	151—152	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₃	8,43	8,13	68,7	
3-H ₂ NO ₂ SC ₆ H ₄	A	237—238	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	11,25	11,26	61,3	
4-H ₂ NO ₂ SC ₆ H ₄	A	246—247 ^a	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	11,31	11,26	72,8	
4-H ₂ NCONHO ₂ SC ₆ H ₄	A	194—195	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₆ S	13,59	13,46	56,4	
4-n-C ₄ H ₉ NHCONHO ₂ SC ₆ H ₄	A	239—240 ^a	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₆ S	11,91	11,86	84,5	
	A	225 (разл.)	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₅ S ₂	12,31	12,27	67,9	
	A	235—236 ^b	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	12,60	12,44	88,8	
	A	208 (разл.)	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₅ S	14,31	14,60	83,5	
	A	307 (разл.)	C ₃₄ H ₂₆ N ₄ O ₆	9,89	9,55	79,4	
α-Пиридилил	A	216—218 ^b	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	14,58	14,23	71,0	
4-Антипирил	A	191—192	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄	13,98	13,99	92,1	

* Растворитель для кристаллизации: ^a Водный диметилформамид. ^b Водная уксусная кислота, для остальных — этанол.

цикла, очень легко (даже при кристаллизации) декарбоксилируются с образованием 3-R-замещенных хиназолона-4 (**IX**).

Хиназолоны **V** легко вступают в реакции аммонолиза, аминирования и гидразинолиза с образованием соответствующих продуктов замещения по группе COOC₂H₅ (**XII**). Строение последних было доказано встречным синтезом на примере анилида 3-фенил-хиназолон-4-карбоновой-2-кислоты (**XII**; R=R'=C₆H₅); нагреванием 2-карбоксиоксаниловой кислоты (**XI**) с анилином и хлорокисью фосфора в толуоле.

Таким образом **I** является сильным электрофильным реагентом и с первичными аминами вначале реагирует хиназолоновым циклом, а затем группой COOC₂H₅ с образованием **V** и **XII** соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2-Карбэтокси-3-арил(гетерил)хиназолон-4. А. 0,01 мол I и 0,01 мол амина в 3 мл ДМФА кипятят 30 мин. (в случае *n*-нитроанилина — 3 час.), выливают в 15 мл воды, осадок отфильтровывают и кристаллизуют.

Б. К раствору 0,01 мол VI в 40 мл абсолютного толуола прибавляют 0,01 мол треххлористого фосфора, кипятят 1 час, охлаждают и выделившийся осадок обрабатывают, как в предыдущем опыте. Идентичность продуктов устанавливалась по температуре плавления проб смешения.

2-Карбэтокси-3-фенилхиназолон-4 (V, R=C₆H₅). 2,3 г VI (R=C₆H₅) в 9 мл диэтилоксалата (ДМФА) кипятят 12 час., избыток диэтилоксалата отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют. Выход 1,9 г (87,9%).

2-Карбоксиоксаниловая кислота (XI) была получена при омылении этилового эфира 2-карбоксиоксаниловой кислоты⁸ с выходом 83,7%. Иглы (из воды) с т. пл. 240° (разл.). Найдено: N 7,12%. C₉H₇NO₅. Вычислено: N 6,95%.

Анилид 3-фенилхиназолон-4-карбоновой-2 кислоты (XII, R=R'=C₆H₅). а) 0,5 г V (R=C₆H₅) и 1,5 г анилина кипятят 4 час., прибавляют 10 мл воды, подкисляют соляной кислотой; осадок отфильтровывают и кристаллизуют из ДМФА. Иглы с т. пл. 290°.

б) 1,05 г XI, 0,93 г анилина и 2,3 г хлорокиси фосфора в 50 мл толуола кипятят 4 час. Толуол отгоняют с водяным паром. Осадок кристаллизуют из ДМФА. Т. пл. 290°.

в) Получен по Богерту² кипячением I с избытком анилина. Т. пл. 290°. Найдено: N 12,29%. C₂₁H₁₅N₃O₂. Вычислено: N 12,31%.

Температура плавления проб смешения всех образцов сравнения депрессии не дала.

Амид 3-(4-сульфамилфенил)хиназолон-4-карбоновой-2 кислоты (XII, R=4-H₂NO₂SC₆H₄, R'=H). Раствор 1 г V (R=4-H₂NO₂SC₆H₄) в 5 мл ДМФА насыщают газообразным аммиаком, герметически закрывают и выдерживают 24 час. при комнатной температуре. Разбавляют 25 мл воды, подкисляют соляной кислотой, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход 0,8 г (85,3%). Иглы с т. пл. 253—255°. Найдено: N 16,44%. C₁₅H₁₂N₄O₄S. Вычислено: N 16,28%.

Гидразид 3-(4-фенетил)хиназолон-4 карбоновой-2 кислоты (XII, R=4-C₂H₅OC₆H₄, R'=NH₂). 1,69 г V (R=4-C₂H₅OC₆H₄) в 8 мл этанола и 0,3 г гидразингидрата нагревают 7 час. По охлаждении осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Иглы с т. пл. 195—196°. Выход 1,3 г (80,2%). Найдено: N 17,09%. C₁₇H₁₆N₄O₃. Вычислено: N 17,28%.

Перхлорат 3-(2-хлорфенил)-2-карбэтоксихиназолона-4 (VII, R=2-ClC₆H₄). К горячему раствору 1 г V (R=2-ClC₆H₄) в 5 мл уксусного ангидрида прибавляют 1 мл 72% раствора хлорной кислоты в уксусном ангидриде (1:1). Через 1 час осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 1,2 г (92,3%). Пластиинки с т. пл. 205° (разл. со вспышкой). ИК спектр: 3550—3350 (OH), 1740 (эфирн. C=O), 1690, 1600 и 1480 (хиназолоновое кольцо⁵), 1305 и 1020 (C—O—C), 1150, 1120 и 1090 (ClO₄⁻)⁹ см⁻¹.

3-(4-Антипирил)хиназолон-4-карбоновая-2 кислота (VIII, R=4-антимирил). 1 г V (R=4-антимирил) обрабатывают 3 мин. 5 мл 10% раствора едкого натра, фильтруют и подкисляют соляной кислотой до pH 5. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Т. пл. 196° (разл.). Выход 0,75 г (80%). Найдено: N 14,96%. C₂₀H₁₆N₄O₄. Вычислено: N 14,88%.

Аммонийная соль VIII выделяется при растворении кислоты в конц. NH₃ с последующим упариванием раствора до 1/3 первоначального объема.

3-(4-Сульфамилфенил)хиназолон-4 (IX, R=4-H₂NO₂SC₆H₄). 4 г V (R=4-H₂NO₂SC₆H₄) растворяют в 10 мл 10% едкого натра, фильтруют, подкисляют соляной кислотой до pH 5, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из смеси диметилформамида и этанола. Пластиинки с т. пл. 275°. Выход 3,2 г (75,3%). Найдено: N 14,25%. C₁₄H₁₁N₃O₃S. Вычислено: N 13,96%.

3-(4-Анизил)хиназолон-4 (IX, R=4-CH₃OC₆H₄) получен аналогично с выходом 53,4% из V (R=4-CH₃OC₆H₄). Иглы (из водного этанола) с т. пл. 195°. Найдено: N 11,04%. C₁₅H₁₂N₂O₂. Вычислено: N 11,09%.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. А. Петюнин, П. А. Безуглый, ХГС, 1970, 954.
2. M. T. Bogert, R. A. Gortner, J. Am. Chem. Soc., 1910, 32, 119.
3. Пат. ФРГ 1196203 (1966); РЖХ, 1967, 20Н, 273.
4. П. А. Петюнин, В. С. Шкляев, А. С. Песис, ЖХХ, 1957, 27, 1554.
5. H. Culbertson, I. C. Decius, B. E. Christensen, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4834.
6. D. T. Zentmyer, E. C. Wagner, J. Org. Chem., 1949, 14, 967.
7. Физические методы в химии гетероциклических соединений, Химия, М.—Л., 1966, 562.
8. B. R. Baker, P. I. Almala, J. Org. Chem., 1962, 27, 4672.
9. А. Кросс. Введение в практическую инфракрасную спектроскопию, ИЛ, М., 1961, 106.