

В. В. Болотов, С. Н. Коваленко, С. В. Ковалева, В. И. Степаненко

**КОНДЕНСАЦИЯ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА
2-ОКСОИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
С *o*-АМИНОФЕНОЛОМ И *o*-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ**

Предложен метод синтеза 3-(2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-1,4-дигидрохиноксалин-2-она и 2-(2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она, основанный на взаимодействии этилового эфира 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты с *o*-аминофенолом и *o*-фенилендиамином. Высказаны предположения о механизме реакции.

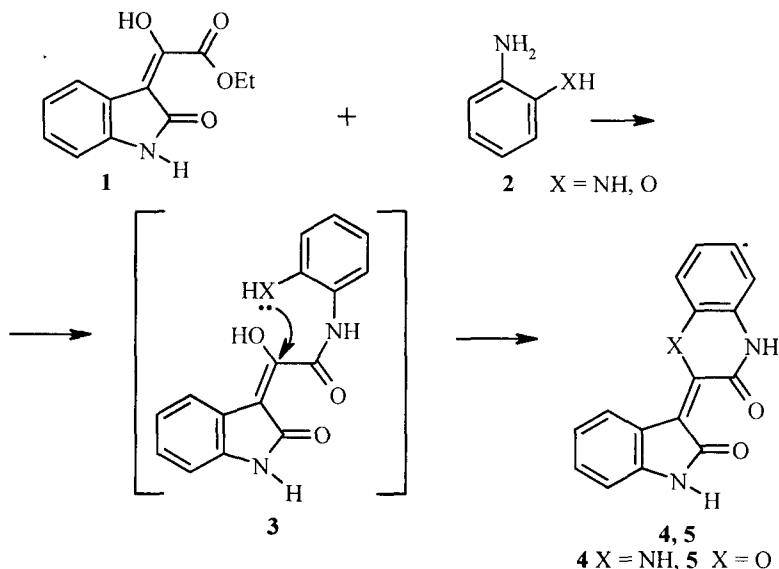
Ключевые слова: 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он, 1,4-дигидрохиноксалин-2-он, 2-оксо-1,2-дигидро-1Н-индол, *цис-транс*-изомерия.

При продолжении изучения реакционной способности этилового эфира 2-оксоиндолин-3-глиоксильной кислоты (1) [1] было интересно ввести в круг исследований *o*-замещенные анилина 2, содержащие вторую нуклеофильную группу (*o*-аминофенол, *o*-фенилендиамин).

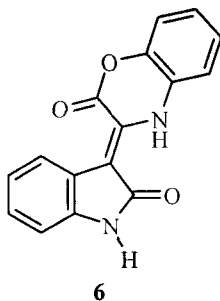
Наличие двух электрофильных центров в этоксиальном остатке эфира 1 позволяет допустить возможность его взаимодействия с указанными аминами с образованием 1,4-дигидрохиноксалин-2-онового и 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-онового циклов соответственно.

Необходимый для этой цели эфир 1 получали по реакции Кляйзена взаимодействием 2-оксоиндолина с диэтилоксалатом в абсолютном этаноле в присутствии этилата натрия [2].

Ранее [1] мы установили, что эфир 1 реагирует с ариламины сложной арильной группой с образованием соответствующих ариламидов 2-оксоиндолин-3-глиоксильных кислот. В связи с этим взаимодействие *o*-фенилендиамина и *o*-аминофенола с эфиром 1 может быть представлено схемой:

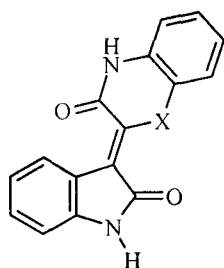


Согласно этой схеме, на первой стадии реакции образуются промежуточные ариламида **3**, которые подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием гетероциклов **4** и **5**. При взаимодействии с *o*-аминофенолом теоретически возможно допустить образование соединения **6**, изомерного соединению **5**.

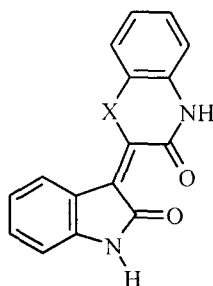


Однако, учитывая, что в *o*-аминофеноле аминогруппа более нуклеофильна, чем гидроксигруппа, следует предположить, что на первой стадии реакции образуется ариламид **3**, который далее превращается в соединение **5**. Правильность такого допущения подтверждается также взаимодействием эфира **1** с *n*-аминофенолом, в результате чего образуется 4-оксифениламид 2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индолин-3-глиоксиловой кислоты [1].

Наличие у соединений **4** и **5** двойной связи между гетероциклическими ядрами позволяет предположить возможность образования их *цис*- и *транс*-изомеров.



транс-изомер



цис-изомер

Расчеты общей энергии двух из возможных геометрических изомеров соединения **4** ($X = NH$), выполненные квантово-химическим методом ССП МО ЛКАО в полуэмпирическом приближении MNDO с параметризацией РМЗ [4, 5], показали, что *транс*-изомер соединения **4** более энергетически выгоден, чем *цис*-изомер, и энергетическая разность общей энергии составляет 4.391 ккал/моль. Если для *транс*-изомера **4** угол отклонения от компланарности ядер составляет 5.3° , то в случае *цис*-изомера за счет стерического взаимодействия карбонильных групп он увеличен до 14.6° . Эти результаты дают основание полагать, что в ходе реакции образуются соединения **4**, **5** в *транс*-конфигурации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker WP-300 SY (300 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-4615В при баллистическом нагреве образца, энергия ионизации 70 эВ

3-(2-Оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-1,4-дигидрохиноксалин-2-он (4)
К 50 ммоль этилового эфира **1** в 3 мл ДМФА добавляют 50 ммоль *o*-фенилендиамина Через 5 мин после начала кипения образуется осадок красного цвета, который отфильтровывают и кристаллизуют из ДМФА Выход 11 г (76%) Т пл 298–299 °С Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м д 14 41 (1Н, с, NH), 11 91 (1Н, с, NH), 10 77 (1Н, с, NH), 8 65 (1Н, д, Ar), 6 78–7 22 (7Н, м, Ar) Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) 277 (100) $[\text{M}]^+$, 249 (21) $[\text{M}-\text{CO}]^+$, 220 (41), 144 (24), 90 (29), 76 (32), 65 (41), 44 (89) Найдено, % С 69 28, Н 3 98, N 15 18 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ Вычислено, % С 69 31, Н 4 02, N 15 15

2-(2-Оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он (5)
К 50 ммоль этилового эфира **1** в 3 мл ДМФА добавляют 50 ммоль *o*-аминофенола и кипятят 1 ч Реакционную смесь разбавляют водой, подкисленной хлористоводородной кислотой до pH 3–4 Образующийся осадок ярко-оранжевого цвета отфильтровывают, промывают водой до pH 7 и кристаллизуют из водного ДМФА Выход 0 82 г (61%) Т пл 310–311 °С Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м д 13 61 (1Н с, NH), 11 07 (1Н, с, NH), 8 48 (1Н, д, Ar) 6 85–7 26 (7Н, м, Ar) Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) 278 (64) $[\text{M}]^+$, 250 (100) $[\text{M}-\text{CO}]^+$, 221 (35), 193 (47), 167 (15), 157 (22), 125 (18), 103 (36), 76 (46), 63 (74), 51 (53) Найдено, % С 69 12 Н 3 59, N 10- 12 $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ Вычислено, % С 69 06, Н 3 62, N 10 07

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 В В Болотов С В Ковалева В И Степаненко, Д Ю Матвиенко, *Физиологически акт вещества* № 1, 51 (1999)
- 2 L Horner, *Liebigs Ann Chem*, **548**, 117 (1941)
- 3 J J P Stewart, *J Comput Chem*, **10**, 209 (1989)
- 4 J J P Stewart, *J Comput -Aided Mol Design*, **4**, 1 (1990)

Национальная фармацевтическая
академия Украины, Харьков 61002
e-mail igor@uiv.kharkov.ua

Поступило в редакцию 17 05 2001