

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

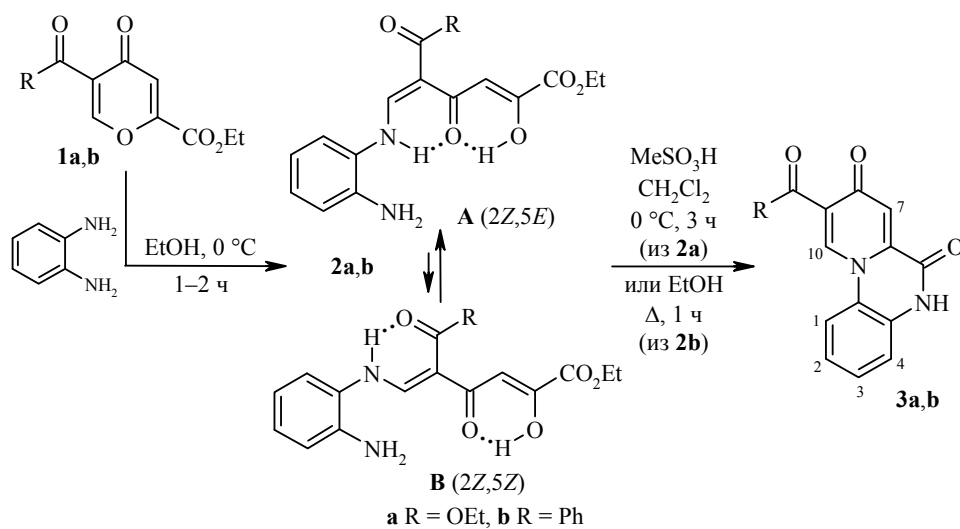
Посвящается академику О. Н. Чупахину
в связи с его 80-летним юбилеем.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2,5-ДИКАРБЭТОКСИ-
И 5-БЕНЗОИЛ-2-КАРБЭТОКСИ-4-ПИРОНОВ
С *o*-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ

Ключевые слова: пиридо[1,2-*a*]хиноксаины, 4-пироны, поликарбонильные соединения, *o*-фенилендиамин.

Известно, что эфиры хелидоновой [1] и комановой [2] кислот, а также 5-бензилоксикомановая кислота [3] реагируют с *o*-фенилендиамином с образованием соответствующих пиридо[1,2-*a*]хиноксаинов. Реакция протекает через раскрытие пиринового кольца с последующей рециклизацией в производные *N*-(2-аминофенил)-4-пиридона, которые далее циклизуются в конечные пиридо[1,2-*a*]хиноксаины. При этом ни в одном из описанных примеров промежуточные соединения не фиксировались.

Недавно мы описали простой метод синтеза 2,5-дикарбэтоксид-4-пирона **1a** [4] и 5-бензоил-2-карбэтоксид-4-пирона **1b** [5], который сделал эти ранее малоизвестные соединения доступными для широких исследований. В настоящей работе представлены первые данные о взаимодействии 4-пиронов **1a,b** с *o*-фенилендиамином. Оказалось, что в этаноле при 0 °С в течение 1–2 ч реакция останавливается на стадии раскрытия пиринового кольца и с выходами 85–89% даёт продукты **2a,b** как результат атаки аминогруппы по атому С-6, активированному двумя карбонильными группами. Судя по данным спектров ЯМР ¹H, эти полифункциональные соединения существуют в CDCl₃ в виде трёх открытоцепных таутомерных форм в соотношениях 76:18:6 (соединение **2a**) и 76:15:9 (соединение **2b**), из которых на схеме показаны только две основные формы **A** и **B** (структура минорного таутомера не установлена).



Интермедиаты **2a,b** при обработке MeSO_3H или при кипячении в этаноле легко циклизуются в новые производные пиридо[1,2-*a*]хиноксалина **3a,b** (выходы 55 и 69% соответственно), представляющие интерес для медицинской химии в качестве противомикробных [1] и противовирусных препаратов [6–8]. К данному классу соединений относится и новейший препарат долутегравир, применяемый при терапии ВИЧ [6–8].

В спектре ЯМР ^1H интермедиата **2a** основной набор сигналов, принадлежащий таутомеру **A** с *2Z,5E*-конфигурацией двойных связей, состоит из дублета протона NH (δ 12.41 м. д., $^3J = 13.1$ Гц), который свидетельствует о его участии в образовании прочной ВМВС с кетонным карбонилем, дублета протона $=\text{CHNH}$ (δ 8.52 м. д., $^3J = 13.1$ Гц) и синглета винильного протона (δ 7.62 м. д.). В минорный набор сигналов таутомера **B** с *2Z,5Z*-конфигурацией входят дублет протона NH (δ 11.24 м. д., $^3J = 13.9$ Гц), химический сдвиг которого указывает на менее прочную ВМВС с карбонилем сложноэфирной группы, дублет протона $=\text{CHNH}$ (δ 8.69 м. д., $^3J = 13.9$ Гц) и синглет протона COCH (δ 7.34 м. д.). Эти данные хорошо согласуются с предложенными структурами **A** и **B**, которые также подтверждаются сравнением спектров ЯМР ^1H соединений **2a** и **2b**. Так, сильнополюсный сдвиг протонов $=\text{CHNH}$ и COCH ($\Delta\delta$ 0.54–0.55 м. д.) в спектре соединения **2b-A**, по сравнению со спектром соединения **2a-A**, связан с экранирующим влиянием фенильной группы, которая выходит из плоскости молекулы по стерическим причинам. В случае соединений **2a-B** и **2b-B** химический сдвиг протона $=\text{CHNH}$ почти не меняется (δ 8.69 и 8.57 м. д. соответственно), в то время как протон COCH в соединении **2b-B** попадает в область экранирования бензольного кольца и его сигнал смещается в сильное поле на 1.42 м. д. В спектрах ЯМР ^1H пиридохиноксалинов **3a,b**, помимо сигналов группы OEt и ароматических протонов, присутствуют синглеты протонов пиридинового кольца (H-7 при 7.08–7.14 м. д., H-10 при 9.17–9.21 м. д.) и подвижного протона NH при 12.02–12.06 м. д.

Таким образом, введение электроноакцепторной группы в положение 5 этилкоманоата позволяет остановить реакцию с *o*-фенилендиамином на стадии образования открытоцепных полифункциональных интермедиатов, внутримолекулярная циклизация которых приводит к новым производным пиридо[1,2-*a*]хиноксалиновой системы. Полученные открытоцепные полифункциональные интермедиаты представляют также и самостоятельный интерес, связанный с получением на их основе полидентатных лигандов.

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО (кристалл ZnSe). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединения **2a,b**) или в $\text{DMSO-}d_6$ (соединения **3a,b**), внутренний стандарт TMS. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP30.

Диэтил-5-[(2-аминофенил)амино]метилен}-2-гидрокси-4-оксогекс-2-ен-диоат (2a). Смесь 0.50 г (2.08 ммоль) 2,5-дикарбэтокси-4-пирона **1a** и 0.25 г (2.31 ммоль) *o*-фенилендиамина в 8 мл EtOH перемешивают при 0 °С в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOH и высушивают. Выход 0.64 г (89%), красный порошок. Т. пл. 123–124 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3409, 3346, 2987, 1722, 1692, 1578. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): форма **A** (*2Z,5E*-изомер, 76%) – 1.36 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.38 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.50–3.90 (2H, уш. с, NH_2); 4.28 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.35 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 6.85 (1H, д. д, $J = 7.9$, $J = 1.0$, H-3); 6.89 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.0$, H-5); 7.11 (1H, т. д, $J = 7.8$, $J = 1.2$, H-4); 7.16 (1H, д,

$J = 8.7$, H-6); 7.62 (1H, с, COCH); 8.52 (1H, д, $J = 13.1$, =CHNH); 12.41 (1H, д, $J = 13.1$, NH); 14.50 (1H, с, OH); форма **B** (2Z,5Z-изомер, 18%) – 1.39 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.24–4.40 (4H, м, 2OCH₂CH₃); 6.71 (2H, с, NH₂); 6.80–6.92 (2H, м, H-3,5); 7.07–7.20 (2H, м, H-4,6); 7.34 (1H, с, COCH); 8.69 (1H, д, $J = 13.9$, =CHNH); 11.24 (1H, д, $J = 13.9$, NH); 15.6–16.0 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 58.85; Н 5.69; N 8.41. C₁₇H₂₀N₂O₆. Вычислено, %: С 58.61; Н 5.79; N 8.04.

Этил-6-[(2-аминофенил)амино]-5-бензоил-2-гидрокси-4-оксогекса-2,5-диеноат (2b) получают аналогично соединению **2a** при перемешивании реакционной смеси при 0 °С в течение 1 ч. Выход 0.59 г (85%). Оранжевый порошок. Т. пл. 141–142 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3393, 3340, 3261, 2990, 2908, 1730, 1588. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): форма **A** (2Z,5E-изомер, 76%) – 1.32 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 3.76 (2H, уш. с, NH₂); 4.30 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 6.81 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 6.84 (1H, д, $J = 8.0$, H-3); 6.94 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.07 (1H, с, COCH); 7.08 (1H, т. д, $J = 7.8$, $J = 1.1$, H-4); 7.47 (2H, т, $J = 7.5$, H-3,5 Ph); 7.56 (1H, т, $J = 7.3$, H-4 Ph); 7.72 (2H, д, $J = 7.0$, H-2,6 Ph); 7.98 (1H, д, $J = 13.1$, =CHNH); 12.31 (1H, д, $J = 13.1$, NH); 14.31 (1H, с, OH); форма **B** (2Z,5Z-изомер, 15%) – 1.21 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 3.76 (2H, уш. с, NH₂); 4.17 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 5.92 (1H, с, COCH); 6.78–6.87 (2H, м, H-3,6); 6.92 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.13 (1H, т, $J = 7.5$, H-4); 7.43–7.53 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.72 (2H, д, $J = 7.0$, H-2,6 Ph); 8.57 (1H, д, $J = 13.5$, =CHNH); 12.31 (1H, д, $J = 13.1$, NH); 15.08 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: С 66.28; Н 5.55; N 7.32. C₂₁H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: С 66.31; Н 5.30; N 7.36.

Этил-6,8-диоксо-6,8-дигидро-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-9-карбоксилат (3a). Смесь 0.30 г (0.86 ммоль) аминокенона **2a** и 0.33 г (3.43 ммоль) MeSO₃H в 12 мл CH₂Cl₂ перемешивают при 0 °С в течение 3 ч. Растворитель упаривают, остаток заливают водой. Выпавший осадок отфильтровывают и кипятят в ацетоне, после чего продукт выделяют фильтрованием. Выход 0.14 г (55%). Жёлтый порошок. Т. пл. 287–288 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3224, 3124, 3049, 2905, 2836, 2757, 2690, 1707, 1689, 1630. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.29 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 7.08 (1H, с, H-7); 7.27 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.28 (1H, т, $J = 7.4$, H-2(3)); 7.39 (1H, т, $J = 7.5$, H-3(2)); 8.13 (1H, д, $J = 8.5$, H-1); 9.21 (1H, с, H-10); 12.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1; 60.8; 115.4; 117.0; 118.5; 122.8; 123.4; 123.7; 127.3; 127.6; 136.3; 137.1; 154.5; 164.1; 173.1. Найдено, %: С 63.17; Н 4.19; N 9.79. C₁₅H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: С 63.38; Н 4.25; N 9.85.

Этил-9-бензоил-5H-пиридо[1,2-а]хиноксалин-6,8-дион (3b). Раствор 93 мг (0.262 ммоль) аминокенона **2b** в 3 мл EtOH кипятят в течение 1 ч, реакционную смесь охлаждают, образовавшийся осадок отфильтровывают. Выход 50 мг (69%). Желтоватый порошок. Т. пл. 352–353 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3225, 3183, 3109, 1693, 1647, 1631, 1576. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.14 (1H, с, H-7); 7.25 (1H, т, $J = 7.8$, H-2(3)); 7.30 (1H, д, $J = 7.8$, H-4); 7.38 (1H, т, $J = 7.5$, H-3(2)); 7.53 (2H, т, $J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.67 (1H, т, $J = 7.3$, H-4 Ph); 7.86 (2H, д, $J = 7.3$, H-2,6 Ph); 8.19 (1H, д, $J = 8.5$, H-1); 9.17 (1H, с, H-10); 12.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 115.5; 117.0; 117.4; 123.1; 123.6; 127.2; 127.5; 128.6; 129.3; 132.1; 133.6; 133.8; 136.5; 137.6; 154.6; 174.6; 193.6. Найдено, %: С 72.05; Н 3.89; N 8.83. C₁₉H₁₂N₂O₃. Вычислено, %: С 72.15; Н 3.82; N 8.86.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 14-03-31925 мол_а) и Программы развития УрФУ для победителей конкурса "Молодые ученые УрФУ".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. M. El-Kerdawy, M. Y. Yousif, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **24B**, 182 (1985).
2. D. G. Markees, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1837 (1990).
3. Y. Ma, W. Luo, M. Camplo, Z. Liu, R. C. Hider, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3450 (2005).

4. D. L. Obydenov, G.-V. Rösenthaller, V. Y. Sosnovskikh, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 6545 (2013).
5. D. L. Obydenov, G.-V. Rösenthaller, V. Y. Sosnovskikh, *Tetrahedron Lett.*, **55**, 472 (2014).
6. M. Kobayashi, T. Yoshinaga, T. Seki, C. Wakasa-Morimoto, K. W. Brown, R. Ferris, S. A. Foster, R. J. Hazen, S. Miki, A. Suyama-Kagitani, S. Kawauchi-Miki, T. Taishi, T. Kawasuji, B. A. Johns, M. R. Underwood, E. P. Garvey, A. Sato, T. Fujiwara, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **55**, 813 (2011).
7. B. A. Johns, T. Kawasuji, J. G. Weatherhead, T. Taishi, D. P. Temelkoff, H. Yoshida, T. Akiyama, Y. Taoda, H. Murai, R. Kiyama, M. Fuji, N. Tanimoto, J. Jeffrey, S. A. Foster, T. Yoshinaga, T. Seki, M. Kobayashi, A. Sato, M. N. Johnson, E. P. Garvey, T. Fujiwara, *J. Med. Chem.*, **56**, 5901 (2013).
8. T. Kawasuji, B. A. Johns, H. Yoshida, J. G. Weatherhead, T. Akiyama, T. Taishi, Y. Taoda, M. Mikamiyama-Iwata, H. Murai, R. Kiyama, M. Fuji, N. Tanimoto, T. Yoshinaga, T. Seki, M. Kobayashi, A. Sato, E. P. Garvey, T. Fujiwara, *J. Med. Chem.*, **56**, 1124 (2013).

Д. Л. Обыденнов^{1*}, В. Я. Сосновских¹

¹ Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия
e-mail: dobydenov@mail.ru

Поступило 5.03.2014