

С. Н. Коваленко, И. Е. Былов, Я. В. Белоконь, В. П. Черных

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 2-ИМИНО-2Н-1-БЕНЗОПИРАНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НУКЛЕОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ

5*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ИМИНОКУМАРИН-3-КАРБОКСАМИДА С АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫМИ

При взаимодействии 2-иминокумарин-3-карбоксамидов с антралиловой кислотой, метилантралилатом, антралиламидом и антралилонитрилом образуются N-замещенные 2-иминокумарины, которые в зависимости от условий реакции рециклизуются в соответствующие 3-замещенные кумарины или подвергаются гидролизу в кумарин-3-карбоксамид. Осуществлен альтернативный синтез некоторых из полученных соединений.

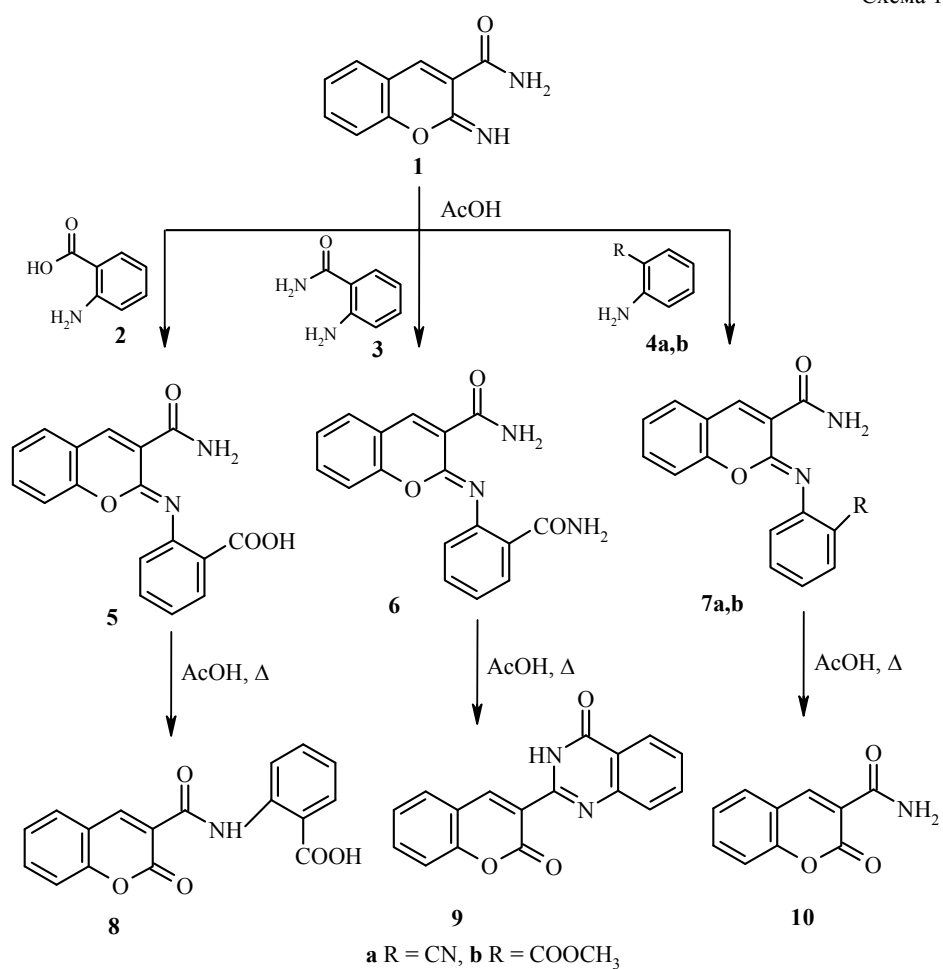
Ключевые слова: антралиловая кислота, 4(3Н)-бензоксазионы, 2Н-1-бензопираны, 2-иминокумарины, 4(3Н)-хиназолионы, рециклизация.

В предыдущих работах [1–5] было показано, что в зависимости от условий 2-иминокумарин-3-карбоксамиды способны взаимодействовать с N-нуклеофилами либо с образованием 2-N-замещенных иминокумаринов (реакция A_N-E по связи $C=N$) [1], либо с разрывом иминолактонного кольца и образованием соединений линейного строения (формально — это реакция S_N группы $-OAr$ на $-Nu$ при иминогруппе) [2]. В первом случае реакция протекает на холоду и, как правило, продукт реакции легко выделить из реакционной среды. Во втором случае для прохождения реакции требуется высокая температура 120–200 °С и продукт трудно выделить из-за его способности при этих температурах претерпевать дальнейшие превращения.

Продолжая эти исследования, мы изучили взаимодействие 2-иминокумарин-3-карбоксамидов с антралиловой кислотой и ее производными. При проведении реакции 2-иминокумарин-3-карбоксамидов (1) с антралиловой кислотой (2), антралиламидом (3), антралилонитрилом (4а) и метилантралилатом (4б) в среде уксусной кислоты образуются соответствующие 2-N-замещенные иминокумарины 5, 6, 7а, 7б (схема 1, табл. 1). Кипячение соединений 5–7б в уксусной кислоте приводит к различным конечным продуктам. Так, в случае 2-[(N-2-карбоксофенил)имино]-2Н-1-бензопиран-3-карбоксамидов (5) реакция протекает с раскрытием иминолактонного цикла с образованием 2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-(N-2-карбоксофенил)-карбоксамидов (8). В случае 2-[(N-2-карбамоилфенил)имино]-2Н-1-бензопиран-3-карбоксамидов (6) наблюдается образование

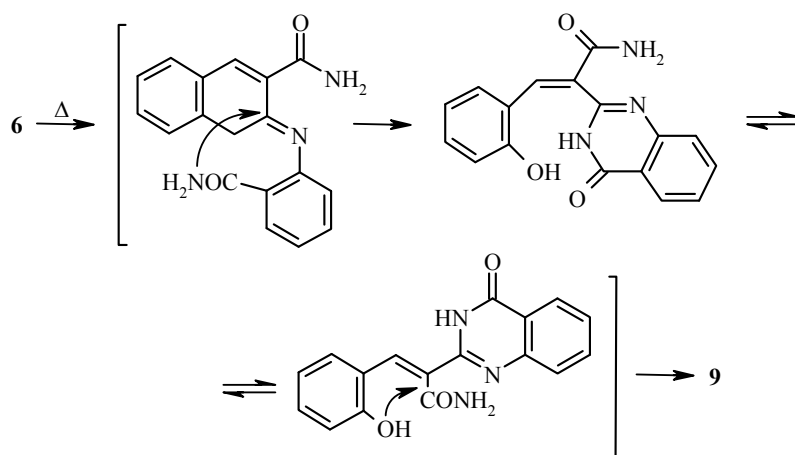
* Сообщение 4 см. [5].

Схема 1



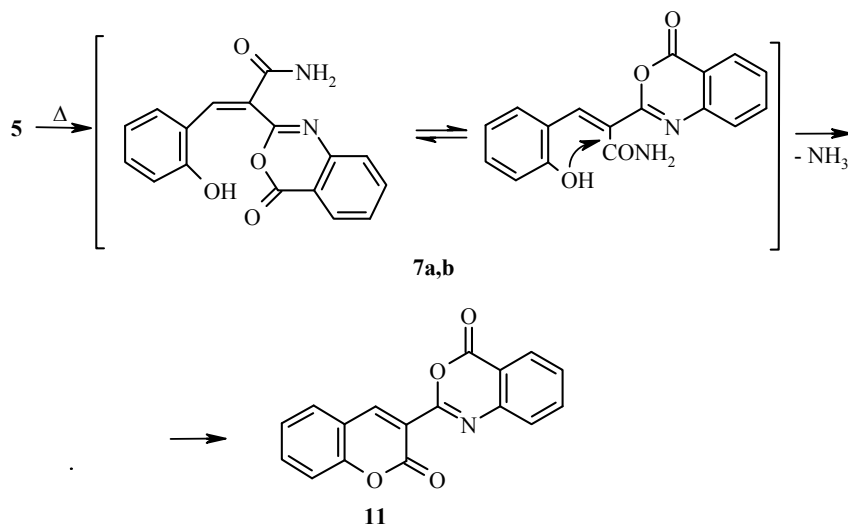
2-(2-оксо-2H-1-бензопиран-3-ил)-3H-хиназолин-4-она (**9**) за счет нуклеофильной атаки атома азота амидной группы остатка антриламида по атому углерода связи C=N (схема 2).

Схема 2



Из предполагаемого механизма следует, что при кипячении соединения **5** в уксусной кислоте следует ожидать образования 2-(2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-4Н-3,1-бензоксазин-4-она (**11**). Однако из-за присутствия в уксусной кислоте некоторого количества воды это направление реакции не реализуется. Бензоксазинон **11** удалось получить при проведении реакции в уксусном ангидриде (схема 3).

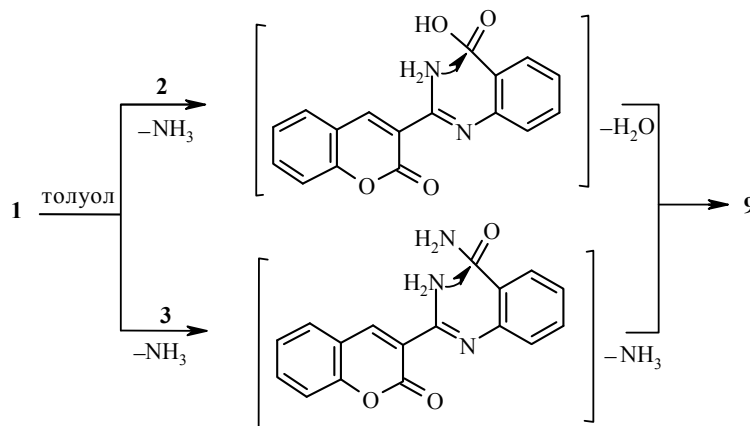
Схема 3



В случае соединений **7a,b** с карбометокси- и цианогруппами рециклизация невозможна, поэтому их кипячение в уксусной кислоте приводит к гидролизу и образованию кумарин-3-карбоксамид (**10**).

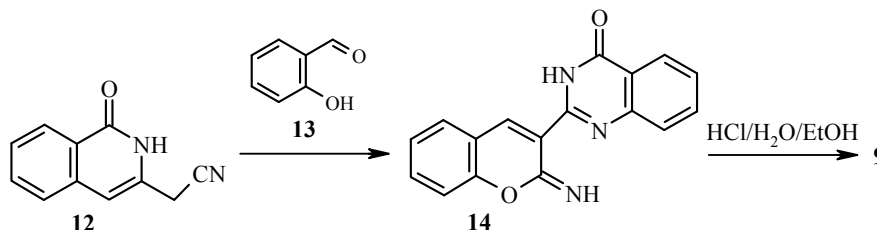
Рециклизация 2-иминокумарин-3-карбоксамид **1** под действием антралиловой кислоты **2** и антралиламида **3** при кипячении в неполярном растворителе — толуоле предположительно протекает через стадию образования соответствующих интермедиатов — амидинов [2], дальнейшая циклизация которых в обоих случаях приводит к 2-(2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-3Н-хиназолин-4-ону (**9**) (схема 4). Однако использование в качестве реакционной среды толуола имеет смысл только в случае антралиловой кислоты, поскольку в случае антралиламида происходит значительное осмоление реакционной среды и выход продукта значительно ниже, чем при проведении реакции в уксусной кислоте.

Схема 4



С целью подтверждения структуры полученного 2-(2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-3Н-хиназолин-4-она **9** нами был выполнен его альтернативный синтез конденсацией по Кневенагелю 2-цианометил-4(3Н)-хиназолин-2-она (**12**) [6] с салициловым альдегидом (**13**) и последующим кислотным гидролизом образовавшегося 2-(2-имино-2Н-1-бензопиран-3-ил)-3Н-хиназолин-4-она (**14**) (схема 5).

Схема 5



В ИК спектрах 2-N-замещенных иминокумаринов **5–7** (табл. 1) имеются характеристические полосы N–H при 3400–3100 см⁻¹ и C=O при 1720–1660 см⁻¹, а также C=N при 1640 см⁻¹. В ИК спектрах хиназолинона **9** и бензоксазинона **11** исчезает полоса N–H и появляется поглощение C=O лактона при 1700 см⁻¹.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Молекулярная формула	Т. пл., °С	ИК спектры (KBr), см ⁻¹ (отношение)	УФ спектр (этанол) λ _{max} , нм (ε, моль·см ⁻¹ ·л ⁻¹)	Выход, % (метод)
5	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₄	191–192	3300 (NH+OH) 3160 (NH) 1700 (C=O) 1670 (C=O)	249 (18400) 365 (6450)	62
6	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₃	244–246	3392 (NH) 3168 (NH) 1640 (C=O ⁺ C=N) 1588 (C=C)	290 (13310) 359 (9210)	82
7a	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂	214–217	3256 (NH) 3112 (NH) 2232 (C≡N) 1696 (C=O) 1644 (C=N) 1592 (C=C)	291 (11700) 359 (7480)	68
7b	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄	170–173	3424 (NH) 3272 (NH) 1716 (C=O) 1688 (C=O) 1608 (C=C)	292 (15140) 357 (9460)	61
8	C ₁₇ H ₁₁ NO ₅	275–276*	3266 (NH) 1731 (C=O) 1696 (C=O) 1673 (C=O)	296 (13170) 335 (13510)	91 (А) 82 (Б)
9	C ₁₇ H ₁₀ N ₂ O ₃	275–277	3254 (NH) 1706 (C=O) 1690 (C=O) 1606 (C=C)	218 (30303) 298 (10710) 353 (11430)	70 (А) 78 (Б) 47 (В) 56 (Г) 89 (Д)
11	C ₁₇ H ₉ NO ₄	203–204* ²	3063 (CH) 1749 (C=O) 1599 (C=C)	220 (21333) 349 (14500)	77
14	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂	225–228	3435 (NH) 3319 (NH) 3060 (CH) 1689 (C=O) 1678 (C=N) 1655 (C=N) 1599 (C=C)	218 (29140) 378 (11100)	74

* По данным [7] т. пл. 278 °С.

*² По данным [7] т. пл. 197 °С.

Спектры ЯМР ^1H (табл. 2) характеризуются наличием перекрывающихся сигналов протонов ABCD-систем кумаринового и антрапилового (хиназолонового / бензоксаинонового) фрагментов в области 8.50–7.00 м. д. Кроме того, в спектрах 2-N-замещенных иминокумаринов **57** наблюдаются сигналы протонов группы NH_2 в виде уширенных синглетов при 9.20 и 7.70 м. д., которые отсутствуют в спектрах соответствующих рециклизационных продуктов. В некоторых случаях для подтверждения структуры использовали данные масс-спектрометрии (табл. 3).

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений (DMSO-d_6), м. д.

Соединение	1H, с, 4-H	$\text{H}_{\text{аром}}$	Другие протоны
5	8.42	7.90 (1H, д. д, 5-H); 7.64 (1H, д. д, ArH); 7.48—7.41 (2H, м); 7.22—7.10 (3H, м); 6.98 (1H, д, H-8)	9.21 (1H, уш. с, NH_2); 7.62 (1H, уш. с, NH_2)
6	8.41	7.78--7.75 (2H, м, $\text{NH}+\text{ArH}$); 7.64--7.40 (3H, м); 7.28—7.07 (5H, м, $\text{NH}+\text{ArH}$)	9.02 (1H, уш. с, NH_2); 7.83 (1H, уш. с, NH_2)
7a	8.67	7.77 (1H, д, 5-H); 7.68 (1H, т, 7-H); 7.62—7.50 (3H, м); 7.32—7.22 (2H, м); 7.12 (1H, д, 8-H)	9.06 (1H, уш. с, NH_2); 7.83 (1H, уш. с, NH_2)
8b	8.52	7.88 (1H, д, 5-H); 7.73 (1H, д, ArH); 7.52 (1H, т, ArH); 7.45 (1H, т, ArH); 7.26—7.17 (3H, м); 6.98 (1H, д, 8-H)	9.17 (1H, уш. с, NH_2); 7.76 (1H, уш. с, NH_2); 3.71 (3H, с, OCH_3)
8	8.85	8.65 (1H, д, ArH); 8.05 (1H, д, ArH); 7.94 (1H, д, 5-H); 7.73 (1H, т, 7-H); 7.56 (1H, т, ArH); 7.39 (2H, м, 6-H + 8-H)	13.52 (1H, уш. с, NH)
9	8.97	8.18 (1H, м, ArH); 8.03 (1H, д, ArH); 7.90 (1H, д, ArH); 7.79 (2H, м); 7.58 (2H, м); 7.49 (1H, м, ArH)	12.07 (1H, уш. с, NH)
11	8.86	8.20 (1H, д, ArH); 7.96—7.92 (2H, м, ArH); 7.74—7.69 (2H, м, ArH); 7.65 (1H, т, ArH); 7.43—7.38 (2H, м, 6-H + 8-H)	
14	8.96	8.14 (1H, д, 5-H); 7.73—7.68 (3H, м); 7.54 (1H, т, ArH); 7.46 (1H, т, ArH); 7.28—7.22 (2H, м, 6-H + 8-H)	14.04 (1H, с, $-\text{NH}-$); 8.98 (1H, с, $=\text{NH}$)

Т а б л и ц а 3

Масс-спектры некоторых синтезированных соединений

Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
5	308 (M^+ , 46), 291 (55), 264 (37), 248 (86), 220 (100), 189 (43), 173 (36), 145 (54), 119 (42), 89 (34), 65 (28), 44 (36)
8	309 (M^+ , 27), 264 (10), 173 (100), 119 (26), 101 (27), 89 (22), 63 (10)
9	290 (M^+ , 83), 262 (17), 145 (8), 119 (100), 92 (19), 76 (5), 53 (10)
14	289 (M^+ , 76), 272 (100), 171 (10), 146 (30), 119 (62), 92 (19), 77 (6), 63 (9)

Результаты элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Мол. формула	Мол. масса	Содержание азота, %	
			найдено	вычислено
5	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₄	308.30	9.15	9.09
6	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₃	307.31	13.58	13.67
7a	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂	289.30	14.45	14.52
7b	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄	322.32	8.63	8.69
8	C ₁₇ H ₁₁ NO ₅	309.28	4.58	4.53
9	C ₁₇ H ₁₀ N ₂ O ₃	290.28	99.59	9.65
11	C ₁₇ H ₉ NO ₄	291.27	4.77	4.81
14	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂	289.30	14.61	14.52

Таким образом, рециклизация 2-иминокумарин-3-карбоксамидов под действием антралиловой кислоты и антралиламида приводит к 2-(2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-3Н-хиназолин-4-ону, что может служить альтернативой методу его получения по Кневенагелю. А рециклизация 2-[(N-2-карбоксифенил)имино]-2Н-1-бензопиран-3-карбоксамидов делает возможным получение других 3-замещенных кумаринов, например, 2-(2-оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-4Н-3,1-бензоксазин-4-она.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений зарегистрированы на спектрофотометре Specord M-80 в таблетках KBr, УФ спектры — на приборе Specord M-40 в этаноле. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian WXR-400 в ДМСО-d₆, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры — на приборе Finnigan MAT 4615B, энергия ионизации 70 эВ, при баллистическом нагреве образца. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1—4.

2-[(N-2-карбоксифенил)имино]кумарин-3-карбоксамид (5). К раствору 1.37 г (0.01 моль) антралиловой кислоты **2** в 10 мл уксусной кислоты добавляют 1.88 г (0.01 моль) 2-иминокумарин-3-карбоксамидов **1**. Раствор интенсивно перемешивают. Выпавший осадок соединения **5** отфильтровывают, тщательно промывают водой, затем спиртом и сушат. Аналогично получают соединения **6** и **7a,b**.

2-Оксо-2Н-1-бензопиран-3-(N-2-карбоксифенил)карбоксамид (8). А. Раствор 0.31 г (1 ммоль) соединения **5** в 3 мл уксусной кислоты кипятят 20–30 мин. К остывшей реакционной смеси добавляют 5 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из уксусной кислоты.

Б. Раствор 1.88 г (0.01 моль) 2-иминокумарин-3-карбоксамидов **1** и 1.37 г (0.01 моль) антралиловой кислоты **2** в 10 мл уксусной кислоты кипятят 1 ч. Далее поступают, как описано выше.

2-(2-Оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-3Н-хиназолин-4-он (9). А. Раствор 0.31 г (1 ммоль) соединения **6** в 5 мл уксусной кислоты кипятят 20–30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из смеси бутанол—ДМФА.

Б. Раствор 1.88 г (0.01 моль) 2-иминокумарин-3-карбоксамидов **1** и 1.36 г (0.01 моль)

антраниламида **3** в 10 мл уксусной кислоты кипятят 1 ч. Далее поступают, как описано выше.

В. Раствор 0.28 г (1.5 ммоль) 2-иминокумарин-3-карбоксамиды **1** и 0.37 г (2.7 ммоль) антраниловой кислоты **2** в 10 мл сухого толуола кипятят 5–6 ч с использованием насадки Дина–Старка. В ходе реакции наблюдается выделение аммиака. После охлаждения реакционной массы фильтруют выпавший осадок, сушат и перекристаллизовывают.

Г. Раствор 0.28 г (1.5 ммоль) 2-иминокумарин-3-карбоксамиды **1** и 0.20 г (1.5 ммоль) антраниламида **3** в 10 мл сухого толуола кипятят 5–6 ч. Далее поступают, как описано выше.

Д. Раствор 0.29 г (1 ммоль) соединения **14** в 30 мл изопропилового спирта кипятят с 3 мл водного раствора соляной кислоты 1:1 3 ч. После охлаждения реакционной смеси фильтруют выпавший осадок, тщательно промывают водой, сушат и перекристаллизовывают.

2-(2-Оксо-2Н-1-бензопиран-3-ил)-4Н-3,1-бензоксазин-4-он (11). Раствор 0.31 г (1 ммоль) соединения **5** в 3 мл уксусного ангидрида кипятят 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, затем спиртом, сушат.

2-(2-Имино-2Н-1-бензопиран-3-ил)-3Н-хиназолин-4-он (14). К раствору 1.85 г (0.01 моль) 2-цианометил-4(3Н)-хиназолин-2-она **12** в 20 мл изопропилового спирта добавляют 1.04 мл (0.01 моль) салицилового альдегида и 3–4 капли пиперидина. Раствор интенсивно перемешивают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и сушат. Перекристаллизовывают из бутанола-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Зубков, С. Н. Коваленко, В. П. Черных, С. М. Ивков, *ХГС*, 760 (1994).
2. С. Н. Коваленко, В. А. Зубков, В. П. Черных, А. В. Туров, С. М. Ивков, *ХГС*, 186 (1996).
3. С. Н. Коваленко, В. П. Черных, А. Е. Шкарлат, И. В. Украинец, В. И. Гридасов, С. А. Руднев, *ХГС*, 916 (1998).
4. С. Н. Коваленко, М. В. Васильев, И. В. Сорокина, В. П. Черных, А. В. Туров, С. А. Руднев, *ХГС*, 1664 (1998).
5. С. Н. Коваленко, К. М. Сытник, В. М. Никитченко, С. В. Русанова, В. П. Черных, А. О. Порохняк, *ХГС*, 190 (1999).
6. М. А. А. Aziz, Н. А. Daboun, S. M. A. Gawad, *J. prakt. Chem.*, **332**, 610 (1990).
7. M. R. Selim, F. M. Aly, A. H. Bedair, F. A. Abu-Shanab, *J. Indian Chem. Soc.*, **69**, 688 (1992).

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002
e-mail: kovalenko.sergey@ukrfa.khakov.ua

Поступило в редакцию 12.05.99