

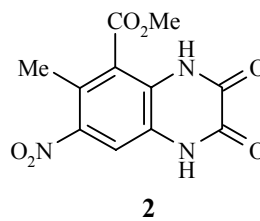
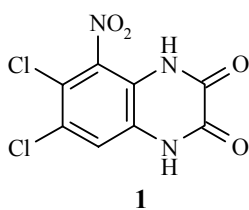
А. В. Власкина, В. П. Перевалов

УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА
2,3-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОКСАЛИНОВ

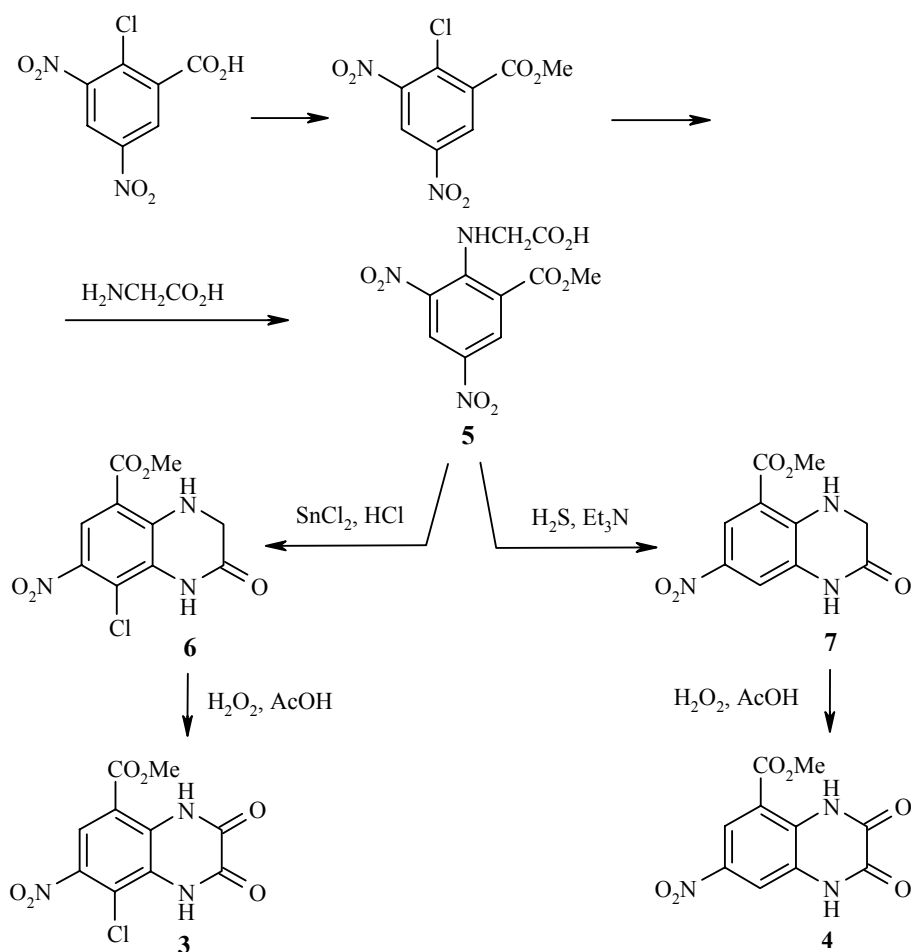
Предложен метод синтеза замещенных 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинов восстановлением замещенных (*o*-нитрофенил)глицинов с последующим окислением полученных 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинов. Показано, что при использовании для восстановления хлористого олова атом хлора вступает в *орто*-положение к фрагменту НС(О) гетероцикла.

Ключевые слова: 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновая кислота, 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновая кислота, замещенные (*o*-нитрофенил)глицина, восстановительная циклизация.

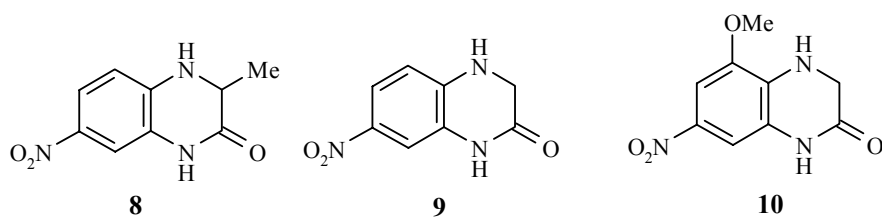
С целью поиска биологически активных веществ, сходных по структуре с уже известным препаратом АСЕА-1021 (**1**), авторы работы [1] синтезировали замещенный 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин, в котором вместо электроноакцепторной нитрогруппы присутствует карбамоильная группа. Одним из промежуточных продуктов в представленной схеме является метиловый эфир 6-метил-7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновой кислоты (**2**).



Для синтеза такого гетероцикла предложен сложный многостадийный путь, возможности которого ограничены обязательным присутствием метильной группы в молекуле исходной 2-амино-6-метилбензойной кислоты. Нами разработан более простой и универсальный метод получения аналогичных соединений на основе 3,5-динитро-2-хлорбензойной кислоты. Были синтезированы метиловые эфиры 7-нитро-2,3-диоксо-8-хлор- (**3**) и 7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновых кислот (**4**) по следующей схеме:



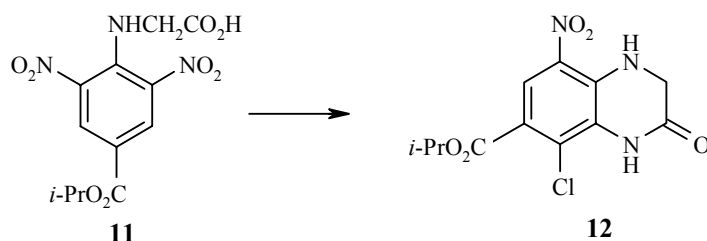
Особого внимания заслуживает стадия восстановительной циклизации N-(6-метоксикарбонил-2,4-динитрофенил)глицина (5). В работе [2] представлен синтез 3-метил-7-нитро- (8), 7-нитро- (9) и 5-метокси-7-нитро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина (10) восстановлением соответствующих замещенных (o-нитрофенил)глицинов.



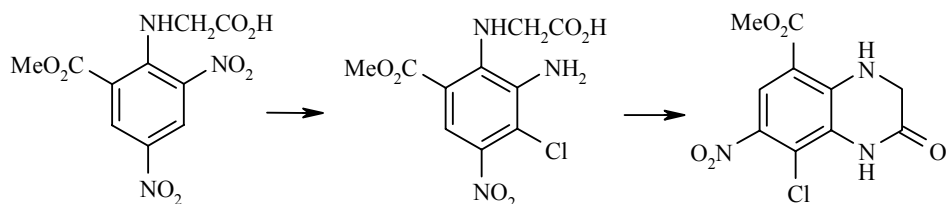
В первом случае восстановителем служит сульфид аммония, реакция проходит гладко и однозначно. В нашей работе наилучшие результаты были получены при восстановлении соединения 5 сероводородом в присутствии триэтиламина. При восстановлении хлористым оловом полученные нами данные отличаются от результатов, приведенных в работе [2].

Авторы [2] проводили восстановление соответствующих замещенных

(*o*-нитрофенил)глицина в спирте, насыщенном HCl, и получили с достаточно высокими выходами соединения **9** и **10**. Мы в тех же условиях получили хлорсодержащее соединение **6**. Вступление атома хлора в ароматическое кольцо – нередкое явление при восстановлении нитросоединений хлористым оловом, особенно этому благоприятствуют высокая температура и большая концентрация HCl. Это объясняется промежуточным образованием арилгидроксиламина и его последующей перегруппировкой [3, 4]. Обращает на себя внимание, что при синтезе соединения **6** хлор вступает не в *para*-положение, как это обычно бывает [3], а в *ortho*-положение к образовавшейся аминогруппе. То же самое наблюдается и при восстановлении N-(4-изопропоксикарбонил-2,6-динитрофенил)глицина (**11**) хлористым оловом в изопропиловом спирте, насыщенном HCl, приводящем к изопропиловому эфиру 8-нитро-3-оксо-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинкарбоновой кислоты (**12**).



Вероятнее всего такая ориентация связана с действием электроноакцепторных нитро- и алкоксикарбонильных групп, не исключен и стерический фактор. Мы предполагаем следующую схему циклизации:



На первой стадии проходит восстановление нитрогруппы, сопровождающееся хлорированием, на второй – внутримолекулярное ацилирование, приводящее к замыканию 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онового цикла. Положение атома хлора в соединениях **6** и **12** доказано двумерными корреляционными спектрами NOESY. В спектрах соединений **6** и **12** отсутствует сигнал, отвечающий за взаимодействие протона фрагмента NHC(O) с соседним протоном ароматического кольца, наблюдаемый, например, в спектре соединения **7**, что обусловлено присутствием атома хлора в соответствующем положении ароматического кольца. Для окисления соединений **6** и **7** в, соответственно, **3** и **4** мы использовали перекись водорода в ледяной уксусной кислоте.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WP-200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектральные исследования выделенных соединений проводились с использованием газового хромато-масс-спектрометра Hewlett Packard модель 6890 с масс-спектрометрическим детектором 5973, колонка HP-5MS (30 м × 0.25 мм), толщина слоя фазы 0.25 мкм, газ-носитель – гелий (40 см/с), делитель потока 20:1, температура источника 150 °С, температура инжектора 230 °С, градиент температуры от 40 до 320 °С (25 °С/мин), ионизация – ЭУ. Двумерные спектры NOESY регистрировались на приборе DRX-500 фирмы Bruker (500 МГц) при температуре 30 °С по стандартной методике фирмы Bruker.

Метилловый эфир 3,5-динитро-2-хлорбензойной кислоты и изопропиловый эфир 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоты получены по методике [5].

N-(6-Метоксикарбонил-2,4-динитрофенил)глицин (5). К раствору 7.8 г (30.0 ммоль) метилового эфира 3,5-динитро-2-хлорбензойной кислоты в 20 мл метанола прибавляют при кипении раствор 4.6 г (45.0 ммоль) Na_2CO_3 и 2.2 г (30.0 ммоль) глицина в 20 мл воды, кипятят 20 мин, охлаждают, подкисляют 10% раствором HCl , отфильтровывают желтый осадок. После перекристаллизации из метанола получают 4.4 г (64%) соединения **5**, т. пл. 153–155 °С.

N-(4-Изопропоксикарбонил(2,6-динитрофенил)глицин (11) получают аналогично из изопропилового эфира 3,5-динитро-4-хлорбензойной кислоты в изопропиловом спирте, выход 93%, т. пл. 177–179 °С.

Метилловый эфир 7-нитро-2-оксо-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновой кислоты (6). Насыщают при кипении раствор 3.0 г (10.0 ммоль) соединения **5** в 50 мл метанола газообразным HCl , за 9 ч прибавляют при кипении по каплям раствор 9.0 г (40.0 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 40 мл метанола, насыщенного HCl . После охлаждения отфильтровывают осадок, перекристаллизовывают из разбавленной AcOH , получают 1.7 г (60%) соединения **6** в виде желтых игл, т. пл. 269–271 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 9.44 (1H, уш. с, NH); 8.42 (1H, уш. с, NH); 8.27 (1H, с, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4.13 (2H, с, CH_2); 3.86 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z : 285, 287 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 45.25; Н 2.98; N 15.80. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 45.20; Н 3.01; N 15.82.

Метилловый эфир 7-нитро-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновой кислоты (7). Через раствор 1.0 г (3.3 ммоль) соединения **5** и 2.4 мл (17.3 ммоль) Et_3N в 20 мл воды, нагретый до 50 °С, пропускают H_2S , полученный прибавлением 10% раствора HCl к 8.0 г (33.3 ммоль) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$. По окончании реакции смесь охлаждают, подкисляют раствором HCl , отфильтровывают желтый осадок, растворяют в ледяной AcOH , отфильтровывают от серы, разбавляют водой, отфильтровывают осадок. После перекристаллизации из разбавленной AcOH получают 0.2 г (24%) соединения **7**, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.82 (1H, с, NH); 8.47 (1H, с, NH); 8.29 (1H, д, $J = 2.76$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.66 (1H, д, $J = 2.76$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4.15 (2H, с, CH_2); 3.87 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z : 251 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 45.25; Н 2.98; N 15.80. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 45.20; Н 3.01; N 15.82.

Метилловый эфир 7-нитро-2,3-диоксо-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновой кислоты (3). К смеси 30 мл ледяной AcOH и 2 мл 50% раствора H_2O_2 , нагретого до 60 °С, добавляют горячий раствор 0.8 г (2.8 ммоль) соединения **6** в 30 мл ледяной AcOH , нагревают до кипения, выдерживают 30 мин, упаривают растворитель до объема 20 мл, разбавляют водой, отфильтровывают желто-оранжевый осадок. После перекристаллизации из разбавленной AcOH получают 0.6 г (76%) соединения **3**, т. пл. 284–286 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 11.52 (2H, уш. с, NH); 8.32 (1H, с, $\text{H}_{\text{аром}}$); 3.97 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z : 299, 301 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 40.05; Н 2.00; N 14.04. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 40.07; Н 2.00; N 14.02.

Метилловый эфир 7-нитро-2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-5-карбоновой кислоты (4) получают аналогично. Выход 47%, т. пл. 267–268 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.37 (1H, с, NH); 11.39 (1H, с, NH); 8.39 (1H, д, $J = 2.30$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 8.14 (1H, д, $J = 2.30$, $\text{H}_{\text{аром}}$); 3.99 (3H, с, CH_3). Масс-спектр, m/z : 265 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 45.27; Н 2.66; N 15.85. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 45.28; Н 2.64; N 15.85.

Изопропиловый эфир 8-нитро-3-оксо-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-карбоновой кислоты (12). Насыщают при кипении раствор 0.5 г (1.5 ммоль) соединения **11** в 10 мл изопропилового спирта газообразным HCl, за 35 мин добавляют при кипении по каплям раствор 1.2 г (4.7 ммоль) SnCl₂ · 2H₂O в 10 мл изопропилового спирта, насыщенного HCl, охлаждают, выливают реакционную массу на лед, подкисленный 35% раствором HCl, отфильтровывают оранжевый осадок. После перекристаллизации из разбавленной AcOH получают 0.3 г (63%) соединения **12**, т. пл. 193–195 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 9.10 (1H, с, NH); 8.45 (1H, с, NH); 8.29 (1H, с, H_{аром}); 5.20 (1H, т, *J* = 7.70, CH); 4.15 (2H, с, CH₂); 1.45 (6H, д, *J* = 7.70, 2CH₃). Масс-спектр, *m/z*: 313, 315 [M]⁺. Найдено, %: С 45.90; Н 3.85; N 13.40. С₁₂H₁₂ClN₃O₅. Вычислено, %: С 45.93; Н 3.83; N 13.40.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. E. Kornberg, S. S. Nikam, M. F. Rafferty, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1271 (1999).
2. L. Horner, U. Schwank, E. Junghanns, *Liebigs Ann. Chem.*, **579**, 212 (1953).
3. D. Schröter. in Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Stuttgart, 1976, **XI/1**, S. 423.
4. А. В. Власкина, В. П. Перевалов, *XTC*, 620 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 523 (2004)].
5. F. Ullman, *Liebigs Ann. Chem.*, **366**, 82 (1909).

Российский химико-технологический университет
им. Д. И. Менделеева, Москва 125047, Россия
e-mail: sark@muctr.edu.ru

Поступило 19.11.2003
После доработки 08.06.2006