

Ф. Авотиньш, М. Петрова, А. Страков

ДИ-6R,7R¹-4(3H)-ОКСОХИНАЗОЛИН-2-ИЛЗАМЕЩЕННЫЕ
ЦИКЛОБУТАНЫ НА ОСНОВЕ
ПИНОВОЙ И *сим*-ГОМОПИНОВОЙ КИСЛОТ

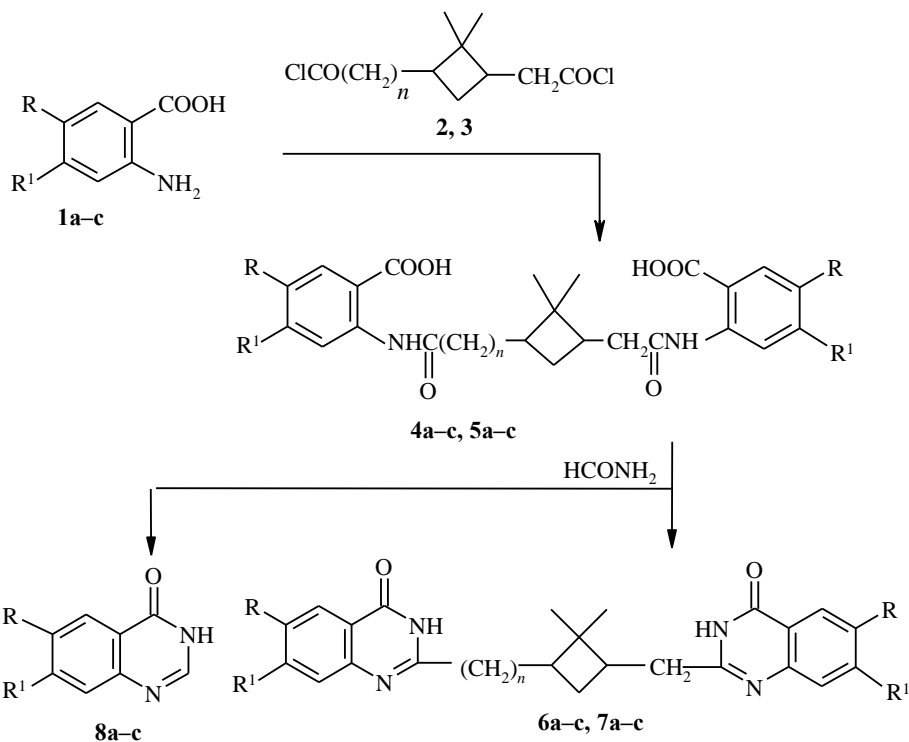
В реакциях дихлорангидридов *цис*-2,2-диметил-3-карбоксициклобутилуксусной (пиновой) и *цис/транс*-2,2-диметил-3-(карбоксиметил)циклобутилуксусной (*сим*-гомопиновой) кислот с двумя эквивалентами 5-бром-, 4-хлор- и 4,5-диметоксидантрилиловых кислот получены соответствующие диамиды. Их обработка формамидом приводит к образованию соответствующих 2,2-диметил-3-[4(3H)-оксохиназолин-2-ил]метил-1-[4(3H)-оксохиназолин-2-ил]циклобутанов и 2,2-диметил-1,3-ди[4(3H)-оксохиназолин-2-илметил]циклобутанов.

Ключевые слова: N-ацилпроизводные 5-бром-, 4-хлор- и 4,5-диметоксидантрилиловых кислот, *сим*-гомопиновая кислота, ди-6,7-замещенные 4(3H)-оксохиназолин-2-илпроизводные циклобутана, пиновая кислота.

В продолжение работ [1–3] по изучению синтеза 4(3H)-хиназолинонов с циклобутильной замещающей группой в положении 2, нами в реакциях 4,5-замещенных антрилиловых кислот (**1a–c**) с дихлорангидридами пиновой (**2**) [4] и *сим*-гомопиновой (**3**) кислот [5, 6] получены соответствующие диамиды **4a–c**, **5a–c** (табл. 1). Нагревание N-ацилантрилиловых кислот **4a–c**, **5a–c** и формамида в молярном соотношении 1:6 – 1:8 при температуре 180–190 °C приводит к образованию ди-[4(3H)-оксохиназолин-2-ил]производных **6a–c**, **7a–c** (табл. 1). Ди-4(3H)-хиназолиноны **6a–c**, **7a–c** представляют собой труднорастворимые в органических растворителях, разлагающиеся при температуре плавления вещества.

При нагревании диамидов **4** и **5** в формамиде протекает побочная реакция, приводящая к образованию 4(3H)-хиназолинонов **8a–c** с выходом 11–22%.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектров (табл. 2). В спектрах ЯМР ¹H всех соединений **4–7** хорошо идентифицируются сигналы протонов геминальных α- и β-метильных групп при δ 0.85–1.35 и 0.81–1.05 м. д. соответственно [7]. Диамиды **5a,b** представляют собой смесь *цис*- / *транс*-изомеров, на что указывает появление дополнительных сигналов геминальных метильных групп в области 1.04–1.06 м. д. [5, 8]. В спектрах ЯМР ¹H соединений **4** и **5** обнаруживаются слабополярные сигналы амидных протонов NH (δ 11–12 м. д.) и сильно уширенные сигналы протонов карбоксильной группы в интервале 6.5–9.5 м. д. В спектрах соединений **4a–c** идентифицируются также триплетные сигналы метиновых протонов C₍₃₎-H (δ 2.86–2.93 м. д., ³J = 9 Гц). В ИК спектрах диамидов **4** и **5** четко проявляются полосы поглощения ν_{C=O} (1702–1672 и 1670–1642 см⁻¹), характерное поглощение δ_{NHCO} (1580–1532 см⁻¹),



1, 4–8 a R = Br, R¹ = H; b R = H, R¹ = Cl; c R = R¹ = MeO; 2, 4, 6 n = 0; 3, 5, 7 n = 1

интенсивное поглощение связи NH (3345–3108 см⁻¹), а также широкая полоса поглощения карбоксильной группы в области 2600–2500 см⁻¹. В ИК спектрах соединений **6** и **7** проявляются амидные функции хиназолинона ($\nu_{\text{C=O}}$ 1676–1650, ν_{NH} 3183–3123 см⁻¹). Протоны групп NH соединений **6** и **7** в спектрах ЯМР ¹H обнаруживаются в виде уширенных сигналов в интервале 9.59–12.38 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75 для суспензий веществ в вазелиновом масле (1800–1500 см⁻¹) и гексахлорбутадиене (3600–2000 см⁻¹). Частоты валентных колебаний связей С–Н в области 3050–2800 см⁻¹ не приведены.

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в растворе ДМСО-d₆; внутренний стандарт ТМС. Контроль за чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе СНCl₃–С₂Н₅ОН, 9 : 1; проявление в УФ свете или хлором с последующей обработкой KI-бензидиновым реагентом. Хлорангидриды *цис*-2,2-диметил-3-карбоксициклобутилуксусной (пиновой) (**2**) и *цис*-/*транс*-2,2-диметил-3-(карбоксиметил)циклобутилуксусной (*сим*-гомопиновой) (**3**) кислот получены по методикам [4–6]. Диамиды пиновой и *сим*-гомопиновой кислот синтезированы по методикам работ [4, 6, 8].

Физико-химические и спектральные характеристики соединений **4–8** приведены в табл. 1 и 2.

Выход заведомого хиназолонa **8с**, полученного по методике [9], приведен в табл. 1. Выходы продуктов побочных реакций **8a–c** приведены в экспериментальной части.

Характеристики синтезированных соединений 4–8*

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (растворитель для кристал- лизации)	Выход, %
		C	H	Hal	N		
4a	C ₂₃ H ₂₂ Br ₂ N ₂ O ₆	<u>47.15</u>	<u>4.02</u>	<u>27.14</u>	<u>4.55</u>	228–230 MeNO ₂	85.6
		47.45	3.81	27.48	4.81		
4b	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆	<u>56.19</u>	<u>4.40</u>	<u>14.27</u>	<u>5.61</u>	229–231 MeNO ₂	74.4
		55.99	4.49	14.37	5.68		
4c	C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O ₁₀	<u>54.38</u>	<u>5.81</u>		<u>5.02</u>	264–265 MeNO ₂	76.8
		59.55	5.92		5.14		
5a	C ₂₄ H ₂₄ Br ₂ N ₂ O ₆	<u>48.58</u>	<u>4.01</u>	<u>26.85</u>	<u>4.59</u>	221–222 MeCN	84.9
		48.34	4.06	26.80	4.70		
5b	C ₂₄ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₆	<u>56.66</u>	<u>4.70</u>	<u>13.72</u>	<u>5.63</u>	231–232 MeCN	86.0
		56.81	4.77	13.97	5.52		
5c	C ₂₈ H ₃₄ N ₂ O ₁₀	<u>60.11</u>	<u>6.06</u>		<u>4.89</u>	243–245 BuOH	81.6
		60.21	6.13		5.01		
6a	C ₂₃ H ₂₀ Br ₂ N ₄ O ₂	<u>50.59</u>	<u>3.62</u>	<u>29.65</u>	<u>10.11</u>	334–335 ДМФА–H ₂ O, 4 : 1	49.6
		50.76	3.70	29.36	10.29		
6b	C ₂₃ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂	<u>60.85</u>	<u>4.29</u>	<u>15.89</u>	<u>11.93</u>	314–316 MeNO ₂	47.5
		60.67	4.43	15.57	12.30		
6c	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₆	<u>63.88</u>	<u>5.91</u>		<u>10.90</u>	300–302 MeNO ₂	46.5
		64.02	5.97		11.06		
7a	C ₂₄ H ₂₂ Br ₂ N ₄ O ₂	<u>51.51</u>	<u>3.90</u>	<u>28.33</u>	<u>10.14</u>	309–311 MeCN	48.2
		51.63	3.97	28.63	10.04		
7b	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂	<u>61.19</u>	<u>4.61</u>	<u>15.25</u>	<u>11.79</u>	296–298 MeNO ₂	51.5
		61.41	4.72	15.11	11.94		
7c	C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₆	<u>64.73</u>	<u>6.23</u>		<u>10.63</u>	311–313 ДМФА–H ₂ O, 1 : 1	50.0
		64.60	6.20		10.76		
8c	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>58.11</u>	<u>4.79</u>		<u>13.65</u>	285–287 MeNO ₂	54.6
		58.25	4.88		13.58		

* Соединения **4a–c** – **7a–c** разлагаются.

2-Карбокси-4-бромфениламид 2,2-диметил-3-(2-карбокси-4-бромфениламинокарбонил)циклобутилуксусной кислоты (4a). К раствору 1.94 г (9 ммоль) 5-бромантрапиловой кислоты **1a** и 2.0 мл (14.3 ммоль) триэтиламина в 30 мл абсолютного диоксана при 20 °С при перемешивании медленно добавляют раствор 1.0 г (4.5 ммоль) дихлорангидрида пиновой кислоты **2** в 20 мл абсолютного диоксана, перемешивают 3 ч, осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают, промывают диоксаном (3 × 10 мл). Фильтрат упаривают на ротормном испарителе в вакууме водоструйного насоса, остаток перекристаллизовывают.

Диамиды **4b,c** получают аналогично из антрапиловых кислот **1b,c** в реакциях с дихлорангидридом пиновой кислоты **2**.

2,2-Диметил-1,3-ди(2-карбокси-4-бромфениламинокарбонилметил)циклобутан (5a). К раствору 1.54 г (7.1 ммоль) 5-бромантрапиловой кислоты **1a** и 1.0 мл (7.1 ммоль) триэтиламина в 30 мл абсолютного диоксана при 20 °С при перемешивании медленно добавляют раствор 0.82 г (3.5 ммоль) дихлорангидрида *сим*-гомопиновой кислоты **3** в 20 мл абсолютного диоксана, перемешивают 2 ч. Осадок промывают диоксаном (3 × 10 мл), фильтрат упаривают на ротормном испарителе в вакууме водоструйного насоса, остаток **5a** перекристаллизовывают.

Спектральные характеристики соединений 4–8

Со- еди- нение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., КССВ (J), Гц
4a	1698, 1666, 1600, 1574, 1504; 3345, 2610	0.93 (3H, с, β -CH ₃); 1.29 (3H, с, α -CH ₃); 2.06 (2H, м, CH ₂); 2.43 (3H, центр м, CH ₂ -CH); 2.89 (1H, т, $^3J = 9.0$, CH); 7.71 (2H, д, д, $^3J = 9$, $^4J = 2$, 2C ₆ H ₃); 8.03 (1H, д, $^4J = 2$, C ₆ H ₃); 8.05 (1H, д, $^4J = 2$, C ₆ H ₃); 8.45 (1H, д, $^3J = 9$, C ₆ H ₃); 8.53 (1H, д, $^3J = 9$, C ₆ H ₃); 10.96 (2H, уш. с, 2NH)
4b	1680, 1642, 1600, 1580, 1514; 3260, 3125; 2627	0.94 (3H, с, β -CH ₃); 1.29 (3H, с, α -CH ₃); 2.07 (2H, м, CH ₂); 2.49 (3H, центр м, CH ₂ -CH); 2.93 (1H, т, $^3J = 9$, CH); 5.54 (1H, уш. с, 2OH); 7.18 (2H, д, д, $^3J = 9$, $^4J = 1.5$, C ₆ H ₃); 7.99 (2H, д, $^3J = 9$, 2C ₆ H ₃); 8.62 (1H, д, $^4J = 1.5$, C ₆ H ₃); 8.73 (1H, д, $^4J = 1.5$, C ₆ H ₃); 11.21 (1H, уш. с, NH); 11.3 (1H, уш. с, NH)
4c	1672, 1614, 1532; 3195	1.05 (3H, с, β -CH ₃); 1.35 (3H, с, α -CH ₃); 2.15–2.58 (5H, м, -CH ₂ CHCH ₂ -); 2.86 (1H, т, $^3J = 9$, CH); 3.87 (6H, с, 2CH ₃ O); 3.95 (6H, с, 2CH ₃ O); 7.55 (2H, с, 2C ₆ H ₂); 8.48 (1H, с, C ₆ H ₂); 8.53 (1H, с, C ₆ H ₂); 8.69 (2H, уш. с, 2OH); 11.33 (1H, уш. с, NH); 11.46 (1H, уш. с, NH)
5a	1702, 1668, 1602, 1578, 1518; 3119, 2590	0.99 и 1.06 (3H, с, β -CH ₃); 1.06 и 1.11 (3H, с, α -CH ₃); 1.43–2.59 (8H, м, -CH ₂ CHCH ₂ CHCH ₂ -); 7.55 (2H, д, д, $^3J = 9$, $^4J = 2$, 2C ₆ H ₃); 8.21 (2H, д, $^4J = 2$, C ₆ H ₃); 8.66 (2H, д, $^3J = 9$, 2C ₆ H ₃); 10.47 (2H, уш. с, 2NH); 11.33 (2H, уш. с, 2OH)
5b	1702, 1670, 1601, 1580, 1524; 3108, 2620	0.96 и 1.04 (3H, с, β -CH ₃); 1.04 и 1.05 (3H, с, α -CH ₃); 2.34 (8H, центр м, -CH ₂ CHCH ₂ CHCH ₂ -); 6.20 (2H, уш. с, 2OH); 7.20 (2H, д, д, $^3J = 9$, $^4J = 2$, 2C ₆ H ₃); 8.01 (2H, д, $^3J = 9$, 2C ₆ H ₃); 8.63 (2H, д, $^4J = 2$, 2C ₆ H ₃); 11.23 (2H, уш. с, 2NH)
5c	1678, 1636, 1620, 1532, 1510; 3108, 2620	0.96 (3H, с, β -CH ₃); 1.04 (3H, с, α -CH ₃); 2.34 (8H, центр м, -CH ₂ CHCH ₂ CHCH ₂ -); 3.76 (6H, с, 2CH ₃ O); 3.79 (6H, с, 2CH ₃ O); 7.47 (2H, с, C ₆ H ₂); 8.29 (2H, с, C ₆ H ₂); 9.20 (2H, уш. с, 2OH); 11.54 (2H, уш. с, 2NH)
6a	1674, 1617; 3134	0.81 (3H, с, β -CH ₃); 1.25 (3H, с, α -CH ₃); 1.77–2.94 (6H, м, -CHCH ₂ CHCH ₂ -); 7.54 (1H, д, $^3J = 9$, C ₆ H ₃); 7.58 (1H, д, $^3J = 9$, C ₆ H ₃); 7.84 (2H, д, д, $^3J = 9$, $^4J = 2$, C ₆ H ₃); 8.16 (2H, д, $^4J = 2$, C ₆ H ₃); 12.14 (1H, уш. с, NH); 12.38 (1H, уш. с, NH)
6b	1660, 1556, 1606, 1500; 3171, 3123	0.83 (3H, с, β -CH ₃); 1.27 (3H, с, α -CH ₃); 2.01–3.61 (6H, м, -CHCH ₂ CHCH ₂ -); 7.46 (2H, д, д, $^3J = 9$, $^4J = 2$, 2C ₆ H ₃); 7.60 (1H, д, $^4J = 2$, C ₆ H ₃); 7.66 (1H, д, $^4J = 2$, C ₆ H ₃); 8.16 (2H, д, $^3J = 9$, C ₆ H ₃); 11.16 (2H, уш. с, 2NH)
6c	1656, 1614, 1522, 1490; 3167	0.83 (3H, с, β -CH ₃); 1.25 (3H, с, α -CH ₃); 1.98–3.08 (6H, м, -CHCH ₂ CHCH ₂ -); 3.87 (6H, с, 2CH ₃ O); 3.92 (6H, с, 2CH ₃ O); 7.10 (1H, с, C ₆ H ₂); 7.16 (1H, с, C ₆ H ₂); 7.45 (2H, с, C ₆ H ₂); 11.85 (1H, уш. с, NH); 12.09 (1H, уш. с, NH)
7a	1676, 1618, 1557; 3163	1.01 (6H, α -, β -CH ₃); 1.48–2.74 (8H, м, -CH ₂ CHCH ₂ CHCH ₂ -); 7.49 (2H, д, $^3J = 9$, C ₆ H ₂); 7.87 (2H, д, д, $^3J = 9$, $^4J = 2$, C ₆ H ₂); 8.16 (2H, д, $^4J = 2$, C ₆ H ₂); 12.34 (2H, уш. с, 2NH)
7b	1672, 1614, 1532; 3183	1.01 (3H, с, β -CH ₃); 1.04 (3H, с, α -CH ₃); 1.58–2.63 (8H, м, -CH ₂ CHCH ₂ CHCH ₂ -); 7.45 (2H, д, д, $^3J = 9$, $^4J = 2$, 2C ₆ H ₂); 7.63 (2H, д, $^4J = 2$, 2C ₆ H ₂); 8.13 (2H, д, $^3J = 9$, 2C ₆ H ₂); 12.05 (2H, уш. с, 2NH)
7c	1656, 1612, 1522, 1490; 3167	0.82 (3H, с, β -CH ₃); 0.85 (3H, с, α -CH ₃); 1.45–2.27 (8H, м, -CH ₂ CHCH ₂ CHCH ₂ -); 3.09 (6H, с, 2CH ₃ O); 3.14 (6H, с, 2CH ₃ O); 5.65 (2H, с, C ₆ H ₂); 5.94 (2H, с, 2C ₆ H ₂); 9.59 (2H, с, 2NH)
8c	1711, 1682, 1640, 1600, 1505; 3180, 3120	3.38 (3H, с, CH ₃ O); 3.94 (3H, с, CH ₃ O); 7.15 (1H, с, C ₆ H ₂); 7.47 (1H, с, C ₆ H ₂); 8.01 (1H, с, =CH-); 11.42 (1H, уш. с, NH)

Диамиды **5b,c** получают аналогично из аминов **1b,c** в реакциях с дихлорангидридом сим-гомопиновой кислоты **3**.

2,2-Диметил-1-[4(3H)-оксо-6-бромхиназолин-2-ил]метил-3-[4(3H)-оксо-6-бромхиназолин-2-ил]циклобутан (6a). Смесь 0.84 г (1.65 ммоль) диамида **4a** и 1.0 мл (7.14 ммоль) формамида нагревают 2 ч при 180–185 °С в небольшой колбе с обратным холодильником. Охлаждают, суспендируют в 30 мл воды, содержащей 0.6 г (7.14 ммоль) бикарбоната натрия. Осадок **6a** отфильтровывают, промывают водой (3 × 20 мл), сушат на воздухе и перекристаллизовывают.

После выделения **6a** водный раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой (1 : 1) до pH 5–6, экстрагируют хлороформом (3 × 20 мл), сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса. Остаток перекристаллизовывают из нитрометана и получают 0.16 г (21.6%) **6-бром-4(3H)-хиназолинона 8a**. Т. пл. 264–266 °С (разл.); т. пл. 261–267 °С [9]. Депрессии температуры плавления с заведомо синтезированным образцом не дает.

Дихиназолилпроизводные 6b,c и соответствующие **хиназолон 8b,c** получены аналогично из диамидов **4b,c**.

7-Хлор-4(3H)-хиназолинон (8b). Выход 19.9%. Т. пл. 243–244 °С (разл., из ацетонитрила); т. пл. 242–245 °С [9]. Депрессии температуры плавления с заведомо синтезированным образцом не дает.

6,7-Диметокси-4(3H)-хиназолинон (8c). Выход 11.4%. Т. пл. 285–287 °С (разл., из нитрометана). Депрессии температуры плавления с заведомо синтезированным образцом не дает. Идентичный заведомый хиназолон **8c** получен по методике [9].

2,2-Диметил-1,3-ди-[6-бром-4(3H)-оксохиназолин-2-илметил]циклобутан (7a). Смесь 0.35 г (0.59 ммоль) диамида **5a** и 0.45 г (5 ммоль) формамида нагревают 2 ч при 186±2°С в небольшой колбе с обратным холодильником. Охлаждают, суспендируют в 30 мл воды, содержащей 0.2 г (2.38 ммоль) бикарбоната натрия. Осадок **7a** отфильтровывают, промывают водой (3 × 20 мл), сушат на воздухе и перекристаллизовывают.

После отделения **7a** водный раствор подкисляют разбавленной соляной кислотой (1 : 1) до pH 5–6, экстрагируют хлороформом (3 × 20 мл), сушат над сульфатом магния. Растворитель отгоняют на роторном испарителе в вакууме водоструйного насоса. Остаток перекристаллизовывают из нитрометана и получают 0.05 г (18.9%) хиназолон **8a**.

Дихиназолилпроизводные 7b,c и соответствующие **хиназолон 8b,c** получают аналогично из диамидов **5b,c**. Выход **8b** 16.2%, **8c** – 12.5%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф. М. Авотиньш, М. В. Петрова, П. В. Пасторс, А. Я. Страков, *XTC*, 811 (1999).
2. Ф. М. Авотиньш, М. В. Петрова, Н. Н. Тонких, А. Я. Страков, *XTC*, 1539 (2000).
3. Ф. М. Авотиньш, М. В. Петрова, А. Я. Страков, *XTC*, 1357 (2001).
4. Ф. М. Авотиньш, Э. Ю. Гудринице, Л. Г. Реймате, Э. О. Биздена, Л. Р. Зандовска, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 747 (1979).
5. O. Daugulis, F. Avotiņš, *Latv. Ķīm. Žurn.*, No. 1, 102 (1997).
6. Э. О. Биздена, Ф. М. Авотиньш, Э. Ю. Гудринице, Х. А. Кажока, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 453 (1981).
7. Э. Э. Лиепиньш, Р. Б. Кампаре, Ф. М. Авотиньш, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 89 (1975).
8. Ф. М. Авотиньш, А. В. Кирилова, *Latv. Ķīm. Žurn.*, No. 1, 107 (1997).
9. B. R. Baker, R. E. Schaub, J. P. Joseph, F. J. McEvoy, J. H. Williams, *J. Org. Chem.*, **17**, 141 (1952).

Рижский технический университет,
Рига LV-1658, Латвия
e-mail: marina@osi.lv

Поступило в редакцию 24.04.2001