

Ю. М. Воловенко, О. В. Хиля, Т. А. Воловченко, Т. В. Шокол

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 6,7,8-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-(4-ОКСО-3,4-ДИГИДРО-2-ХИНАЗОЛИНИЛ)АЦЕТОНИТРИЛОВ

2-(4-Оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрилы получены взаимодействием α -цианоэтилглютамина с замещенными антралиновыми кислотами. Выявлена прототропия в ряду синтезированных соединений. Проведены реакции 2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрилов с рядом (гетеро)ароматических альдегидов, ведущие к образованию 3-арил-2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)акрилонитрилов.

Ключевые слова: антралиновая кислота, 3-арил-2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)акрилонитрил, 2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрил, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолинон, 3-пиридил-2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)акрилонитрил, α -цианоглютамин, прототропия.

2-(4-Оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрил (**1a**) широко используется в синтезе красителей различных классов: стирловых [1], азокрасителей [2–5], кумариновых [6] и изоиндолиновых [7, 8].

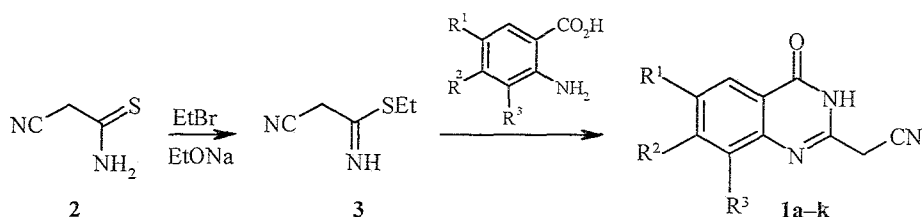
Производные 4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов проявляют значительную антимикробную активность [9]. Продукты конденсации 3-фенил- и 3-пиридил-2-метил-4(3H)-хиназолинонов с ароматическими альдегидами могут использоваться для лечения ряда неврологических расстройств (болезнь Паркинсона, эпилепсия, ишемия) [10]. Известно, что некоторые стирилхиназолиноны являются противораковыми препаратами [11]. Приведенные факты обусловили наш интерес к изучению свойств и реакционной способности производных 4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов.

Впервые нитрил **1a** получен в 1962 г. при взаимодействии антралиновой кислоты с весьма неустойчивым и труднодоступным этилиминоцианоацетатом [12]. Запатентованы также способы синтеза этого соединения из амида антралиновой кислоты и этилового эфира циануксусной кислоты [13] или изатого ангидрида и амида циануксусной кислоты [14] в инертной атмосфере. Использование замещенных амидов антралиновых и циануксусных кислот позволило синтезировать большое количество разнообразных 3,5,6,7,8-замещенных 2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрилов [13–15]. Описаны также синтезы нитрила **1a** и его 3-N-производных путем рециклизации 2-цианометил-3,1-бензоксазин-4(H)-она с формамидом [9, 16], ацетатом аммония и замещенными анилинами [17–19]. Приведенные методы нельзя считать препаративными из-за необходимости многостадийного синтеза исходного 2-цианометилбензоксазинона. Также затруднительно получение нитрила **1a** путем последовательного бромирования и цианирования 2-метил-4(3H)-хиназолинонов [20]. По нашему мнению, наиболее приемлемый метод синтеза описан авторами

[21], получившими соединением **1a** с хорошим выходом при взаимодействии антраниловой кислоты с α -цианотиоацетамидом (**2**) или его метилтиопроизводным.

Поскольку в работе [21] описан синтез только самого нитрила **1a**, мы решили определить границы применимости данного метода, вводя в реакцию антраниловые кислоты с заместителями различной электронной природы.

Замещенные антраниловые кислоты вносили в спиртовой (метанольный, этанольный) раствор этилового эфира α -цианоиминотиоуксусной кислоты (**3**) и кипятили, контролируя реакцию хроматографически. При этом наблюдалось растворение антраниловой кислоты и через некоторое время выпадение осадка соответствующего нитрила **1**, как правило, в хроматографически чистом виде. Реакция одинаково легко протекает как в этаноле [21], так и в метаноле, в котором исходные компоненты лучше растворимы. В исследуемую реакцию вводили антраниловые кислоты с электронодонорными (5-Me, 5-Et, 5-*i*-Pr, 3,5-(Me)₂, 4,5-(MeO)₂, N-Me) и электроноакцепторными (5-F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -NO₂; 3,5-Cl₂, 3-Cl) заместителями, а также незамещенную антраниловую кислоту:



1 a, k R¹ = H, **b, e** R¹ = Me, **c** R¹ = Et, **d** R¹ = *i*-Pr, **f** R¹ = OMe, **g** R¹ = Br, **h** R¹ = Cl, **i** R¹ = I, **j** R¹ = F; **a-e, g-j** R² = H, **f** R² = OMe, **k** R² = Cl; **a-d, f-k** R³ = H, **e** R³ = Me

Ранее были получены соединения **1a** [21], **1g** [17], а также **1b, h** и 2-(6-нитро-4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрил [13].

Следует отметить, что при многократных попытках синтеза продуктов **1** по методике [21, метод С], в которой использовались эквимольные количества α -цианотиоацетамида **2** и антраниловой кислоты, а также 10% избыток этилата натрия и алкилгалогенида, выходы не превышали 57–70%. Мы нашли, что введение в реакцию небольшого избытка **2** (10%) и алкилгалогенида (20%) значительно повышает выходы продуктов реакции, во многих случаях не требующих дальнейшей очистки.

Соединения **1** представляют собой практически бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества.

Вид заместителя в положении 5 молекулы антраниловой кислоты оказывает определенное влияние на выходы соединений **1**.

Наличие объемных заместителей вблизи реакционного центра (аминогруппы) снижает выход продукта реакции, что, вероятно, вызвано стерическими препятствиями. Так, например, при взаимодействии α -цианотиоацетамида **2** с *N*-метилантраниловой кислотой выход 2-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрила не превышает 20% (по спектру ЯМР ¹H), несмотря на длительное кипячение (30 ч) или более жесткие условия реакции сплавления (130–150 °C).

Наличие галогена в положении 5 антралиловой кислоты не снижало выхода продуктов **1** по сравнению с выходами продуктов реакции антралиловых кислот с алкильными заместителями в этом положении. Однако с 3-хлор- и 3,5-дихлорантралиловыми кислотами реакция вообще не идет. Очевидно, это обусловлено сочетанием двух негативных факторов: пространственными затруднениями и понижением основности аминогруппы под влиянием стоящего рядом галогена.

Появление сильной электрооакцепторной группы (CF_3 , NO_2) в положении 5 молекулы антралиловой кислоты оказывает выраженное дезактивирующее влияние на ход реакции.

В случае взаимодействия α -цианотиоацетамида **2** с 5-нитроантралиловой кислотой реакция не проходила ни при длительном кипячении (30 ч), ни при сплавлении реагентов, а с 5-трифторметилантралиловой кислотой продукт образовывался с низким выходом. В чистом виде продукты взаимодействия соединения **2** с 5-трифторметилантралиловой и N-метилантралиловой кислотами не были выделены.

Характеристики соединений **1a–k** приведены в табл. 1.

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **1a–k** наблюдаются: характерный сигнал метиленовой группы 4.13–4.19 м. д. и сигналы соответственно замещенной ароматической части молекулы, а также сигнал протона N–H хиназолонового цикла при 12.3–12.6 м. д. (табл. 2).

Таблица 1

Характеристики 2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрилов **1a–k**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °C (BuOH)	R_f^*	Выход, %
		N	Hal			
1a	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$			235		94**, 70
1b	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$	<u>21.39</u> 21.09	—	250–252 (224–226 [13])	0.36	87**, 61
1c	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$	<u>19.82</u> 19.71	—	238–240	0.36	65
1d	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$	<u>18.54</u> 18.49	—	252	0.35	74**
1e	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$	<u>19.38</u> 19.71	—	260–261	0.35	57
1f	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>17.17</u> 17.14	—	287–288	0.36	59
1g	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$	<u>16.16</u> 15.91	<u>30.13</u> 30.26	266–268	0.33	59
1h	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$	<u>19.39</u> 19.13	<u>16.31</u> 16.14	254–256***, (243–245 [13])	0.34	60
1i	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{IN}_3\text{O}$	<u>13.69</u> 13.51		236–238	0.36	60
1j	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FN}_3\text{O}$	<u>20.63</u> 20.68	—	245–247	0.33	67
1k	$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$	<u>18.82</u> 19.13	<u>16.21</u> 16.14	265–267	0.34	48

* Система растворителей: CHCl_3 –MeOH, 9 : 1.

** Выход по методике, описанной в экспериментальной части.

*** Растворитель ДМФА.

Спектры ЯМР ^1H соединений 1b–k

Соединение	-CH ₂ -, (2H, c)	ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц)*					
		5-H	6-H	7-H	8-H	Alk	NH (1H, уш. c)
1b	4.15	7.91 (1H, уш. c)	—	7.67 (1H, д. д., $^3J=8, ^4J=2$)	7.56 (1H, д., $^3J=8$)	2.45 (3H, c, 6-Me)	12.38
1c	4.15	7.91 (1H, д., $^4J=2$)	—	7.69 (1H, д. д., $^3J=8.5, ^4J=2$)	7.59 (1H, д., $^3J=8.5$)	2.74 (2H, κ, $^3J=7, 6\text{-Et}$), 1.23 (3H, τ, $^3J=7, 6\text{-Et}$)	12.32
1d	4.16	7.93 (1H, д., $^4J=2$)	—	7.75 (1H, д. д., $^3J=8.5, ^4J=2$)	7.61 (1H, д., $^3J=8.5$)	3.06 (1H, σπ, <i>i</i> -Pr-6), 1.26 (6H, д., $^3J=7, i\text{-Pr-6}$)	12.37
1e	4.15	7.73 (1H, д., $^4J=2$)	—	7.52 (1H, д., $^4J=2$)	—	2.52 (3H, c, 8-Me), 2.40 (3H, c, 6-Me)	12.33
1f	4.13	7.42 (1H, c)	—	—	7.14 (1H, c)	3.92 (3H, c, 6-OMe), 3.87 (3H, c, 7-OMe)	12.29
1g	4.15	8.16 (1H, д., $^4J=2$)	—	7.95 (1H, д. д., $^3J=8.5, ^4J=2$)	7.62 (1H, д., $^3J=8.5$)	—	12.65
1h	4.16	8.02 (1H, д., $^4J=2$)	—	7.85 (1H, д. д., $^3J=8.5, ^4J=2$)	7.69 (1H, д., $^3J=8.5$)	—	12.64
1i	4.17	8.35 (1H, д., $^4J=2$)	—	8.1 (1H, д. д., $^3J=8.5, ^4J=2$)	7.46 (1H, д., $^3J=8.5$)	—	12.59
1j	4.18	7.69–7.79 (3H, м)	—	7.69–7.79 (3H, м)	7.69–7.79 (3H, м)	—	12.60
1k	4.19	8.09 (1H, д., $^3J=8.5$)	7.57 (1H, д. д., $^3J=8.5, ^4J=2$)	—	7.75 (1H, д., $^4J=2$)	—	12.51

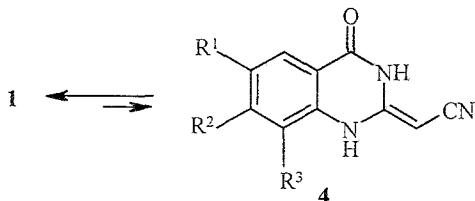
* Сигналы протонов хиназолонового цикла.

Характеристики 3-арил- и 3-пиридил-2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)акрилонитрилов 5a–k и 6a,b

Соединение	Ar (Het)	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °C (ДМФА)	R _f *	УФ спектр (BuOH), λ _{max} , нм (lg ε)	Выход, %
			N	Hal				
5a	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O	<u>16.63</u>	—	328	0.74	425 (4.43), 220 (4.53)	91
			16.96					
5b	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O	<u>16.54</u>	—	313–313.5	0.72	425 (4.42), 220 (4.47)	87
			16.27					
5c	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₄ O	<u>13.86</u>	<u>20.40</u>	324–324.5	0.72	460 (4.43), 300 (4.19), 223 (4.56)	85
			14.18	20.22				
5d	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O	<u>16.94</u>	—	329–330	0.65	450 (4.59), 214 (4.52)	89
			16.76					
5e	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O	<u>16.21</u>	<u>9.92</u>	334	0.68	460 (4.38), 300 (4.03), 235 (4.52), 208 (4.35)	86
			15.97	10.10				
5f	4-NMe ₂ C ₆ H ₄	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₃	<u>14.85</u>	—	>350	0.63	420 (4.25), 328 (3.92), 208 (4.18)	80
			14.89					
5g	4-MeC ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O	<u>14.21</u>	—	329–330	0.75	315 (4.43), 230 (4.61), 208 (4.60)	83
			13.94					
5h	4-MeC ₆ H ₄	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O	<u>13.33</u>	<u>11.36</u>	319	0.74	315 (4.34), 236 (4.62), 206 (4.48)	83
			13.06	11.02				
5i	4-OMeC ₆ H ₄	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>12.71</u>	—	282–283	0.66	333 (4.38), 235 (4.51), 215 (4.49)	81
			12.68					
5j	4-OMeC ₆ H ₄	C ₁₈ H ₁₂ FN ₃ O ₂	<u>13.06</u>	—	319–320	0.74	335 (4.40), 215 (4.52)	83
			13.08					
5k	4-OMeC ₆ H ₄	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	<u>12.36</u>	<u>10.68</u>	295–296	0.74	330 (4.33), 240 (4.60), 208 (4.36)	79
			12.44	10.50				
6a	(4-Пиридил)	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O	<u>19.88</u>	—	290–291	0.38	370 (4.14), 330 (4.13), 275 (4.34), 223 (4.50)	70
			19.43					
6b	(3-Пиридил)	C ₁₆ H ₉ BrN ₄ O	<u>16.09</u>	<u>22.88</u>	294	0.37	277 (4.29), 225 (4.56)	80
			15.86	22.63				

* Система растворителей: CHCl₃–MeOH, 9 : 1.

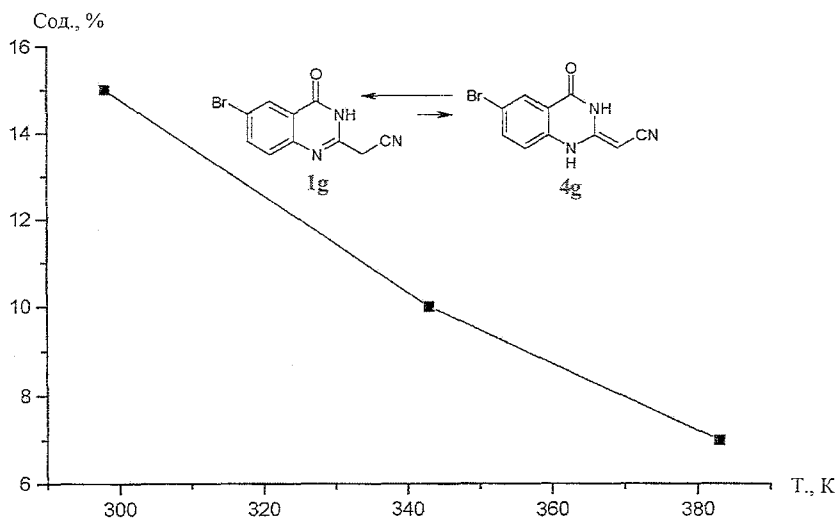
Примечательно, что во всех спектрах мультиплеты ароматических протонов продублированы малоинтенсивными сигналами (10–15% от основного сигнала), сдвинутыми в сильное поле на 0.1–0.2 м. д. относительно соответствующих основных сигналов. Характерно также наличие двух уширенных равноинтенсивных синглетов при 10.7 и 11.3 м. д., которые исчезают при добавлении D₂O. Мы предположили наличие примеси в синтезированных продуктах **1**. Однако все наши многочисленные попытки очистить их успеха не имели. Мы считаем, что полученные данные могут свидетельствовать о наличии прототропии у этих веществ с равновесием, сдвинутым в сторону продукта **1**:



Следует отметить, что при повышении температуры наблюдается дальнейший сдвиг равновесия в сторону изомера **1**, фиксируемый с помощью спектроскопии ЯМР ¹H (рис. для соединения **1g**).

Введение электроноакцепторных заместителей (атомов галогена) в бензольное ядро хиначолонов **1** повышает содержание изомера **4**. Это влияние логично объяснить увеличением подвижности протонов метиленовой группы.

Сигнал протона метиновой группы таутомера **4** совпадает с сигналами протонов бензольного ядра.



Зависимость содержания изомера **4g** от температуры

Спектры ЯМР ^1H соединений 5a–k, 6a,b

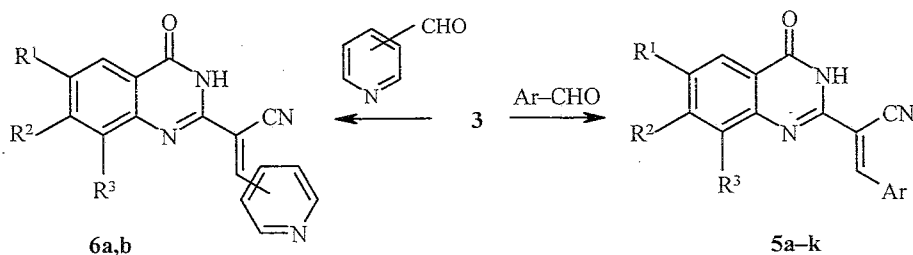
Соединение	ЯМР ^1H (DMSO- d_6), δ , м. д., J (Гц)*							
	5-Н	6-Н	7-Н	8-Н	Alk	NH (1Н, уш. с)	-CH= (1Н, с)	Протоны Ar
5a	7.92 (1Н, уш. с)	—	7.64 (1Н, уш. д, $^3J=8$)	7.57 (1Н, д, $^3J=8$)	2.45 (3Н, с, 6-Me)	12.17	8.24	7.93 (2Н, д, $^3J=8.5$, 2-Н, 6-Н); 6.86 (2Н, д, $^3J=8.5$, 3-Н, 5-Н); 3.10 (6Н, с, 4-NMe $_2$)
5b	7.94 (1Н, уш. с)	—	7.69 (1Н, уш. д, $^3J=8.5$)	7.59 (1Н, д, $^3J=8.5$)	2.75 (2Н, к, $^3J=7$, 6-Et); 1.25 (3Н, т, $^3J=7$, 6-Et)	12.29	8.26	7.93 (2Н, д, $^3J=8.5$, 2-Н, 6-Н); 6.86 (2Н, д, $^3J=8.5$, 3-Н, 5-Н); 3.10 (6Н, с, 4-NMe $_2$)
5c	8.17 (1Н, уш. с)	—	7.92 (1Н, уш. д, $^3J=8$)	7.60 (1Н, д, $^3J=8$)	—	12.42	8.26	7.92 (2Н, д, $^3J=8$, 2-Н, 6-Н); 6.85 (2Н, д, $^3J=8$, 3-Н, 5-Н); 3.08 (6Н, с, 4-NMe $_2$)
5d	7.67–7.8 (3Н, м)	—	7.67–7.8 (3Н, м)	7.67–7.8 (3Н, м)	—	12.45	8.27	7.93 (2Н, д, $^3J=9$, 2-Н, 6-Н); 6.87 (2Н, д, $^3J=9$, 3-Н, 5-Н); 3.09 (6Н, с, 4-NMe $_2$)
5e	8.10 (1Н, д, $^3J=8$)	7.51 (1Н, д, д, $^3J=8$, $^4J=2$)	—	7.69 (1Н, д, $^4J=2$)	—	12.45	8.29	7.94 (2Н, д, $^3J=9$, 2-Н, 6-Н); 6.88 (2Н, д, $^3J=9$, 3-Н, 5-Н); 3.09 (6Н, с, 4-NMe $_2$)
5f	7.45 (1Н, с)	—	—	7.11 (1Н, с)	3.93 (3Н, с, 7-OMe); 3.89 (3Н, с, 6-OMe)	12.17	8.22	7.89 (2Н, д, $^3J=8.5$, 2-Н, 6-Н); 6.83 (2Н, д, $^3J=8.5$, 3-Н, 5-Н); 3.07 (6Н, с, 4-NMe $_2$)
5g	7.95 (1Н, уш. с)	—	7.68 (1Н, д, д, $^3J=8.5$, $^4J=2$)	7.64 (1Н, д, $^3J=8.5$)	2.47 (3Н, с, 6-Me)	12.50	8.42	7.91 (2Н, д, $^3J=8.1$, 2-Н, 6-Н); 7.43 (2Н, д, $^3J=8.1$, 3-Н, 5-Н); 2.42 (3Н, с, 4-Me)

5h	8.11 (1H, д, $^3J = 8.5$)	7.56 (1H, д, д, $^3J = 8.5, ^4J = 2$)	—	7.74 (1H, д, $^4J = 2$)	—	12.69	8.44	7.90 (2H, д, $^3J = 8.1$, 2-H, 6-H); 7.41 (2H, д, $^3J = 8.1$, 3-H, 5-H); 2.4 (3H, с, 4-Me)
5i	7.97 (1H, д, $^4J = 2$)	—	7.72 (1H, д, д, $^3J = 8, ^4J = 2$)	7.64 (1H, д, $^3J = 8$)	2.77 (2H, κ, $^3J = 7$, 6-Et); 1.26 (3H, τ, $^3J = 7$, 6-Et)	12.47	8.41	8.02 (2H, д, $^3J = 8.7$, 2-H, 6-H); 7.19 (2H, д, $^3J = 8.7$, 3-H, 5-H); 3.88 (3H, с, 4-OMe)
5j	7.69–7.82 (3H, м)	—	7.69–7.82 (3H, м)	7.69–7.82 (м)	—	12.63	8.39	7.99 (2H, д, $^3J = 8.7$, 2-H, 6-H); 7.16 (2H, д, $^3J = 8.7$, 3-H, 5-H); 3.87 (3H, с, 4-OMe)
5k	8.13 (1H, д, $^3J = 8$)	7.56 (1H, д, д, $^3J = 8, ^4J = 2$)	—	7.74 (1H, д, $^4J = 2$)	—	12.59	8.42	8.02 (2H, д, $^3J = 9$, 2-H, 6-H); 7.17 (2H, д, $^3J = 9$, 3-H, 5-H); 3.89 (3H, с, 4-OMe)
6a	7.96 (1H, уш. с)	—	7.71 (1H, д, д, $^3J = 8,$ $^4J = 2$)	7.66 (1H, д, $^3J = 8$)	2.47 (3H, с, 6-Me)	12.65	8.47	8.83 (2H, д, $^3J = 5.8$, 2-H, 6-H); 7.80 (2H, д, $^3J = 5.8$, 3-H, 5-H)
6b	8.23 (1H, уш. с)	—	8.01 (1H, уш. д, $^3J = 8.5$)	7.70 (1H, д, $^3J = 8.5$)	—	12.83	8.54	8.99 (1H, уш. с, 2-H); 8.76 (1H, уш. д, $^3J = 5$, 6-H); 8.44 (1H, уш. д, $^3J = 8$, 4-H); 7.65 (1H, д, д, $^3J_{5-H,4-H} = 8,$ $^3J_{5-H,6-H} = 5$, 5-H)

* 5-H – 8-H, Alk и NH – протоны хиразолонового цикла.

Наличие изомера **4** возможно зафиксировать и с помощью ТСХ при нанесении большого количества вещества на хроматографическую пластинку. Значение R_f таутомеров **4** больше на 0.2, чем R_f соответствующих таутомеров **1**.

Ранее были проведены реакции конденсации 2-цианометил-4(3H)-хиназолонов [1, 16, 21] с ароматическими альдегидами. Нами изучена конденсация соединений **1b,c,f,g,j,k** с различными ароматическими и некоторыми гетероароматическими альдегидами, приводящая к образованию соответствующих 3-арил- (**5a-k**) и 3-пиридил-2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)акрилонитрилов (**6a,b**):



5 a, g $R^1 = \text{Me}$, **b, i** $R^1 = \text{Et}$, **c** $R^1 = \text{Br}$, **d, j** $R^1 = \text{F}$, **e, h, k** $R^1 = \text{H}$, **f** $R^1 = \text{OMe}$; **a-d, g, i, j** $R^2 = \text{H}$, **e, k** $R^2 = \text{Cl}$, **f** $R^2 = \text{OMe}$, **a-k** $R^3 = \text{H}$; **f** $\text{Ar} = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_5$, **h** $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, **k** $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **6 a** $R^1 = \text{Me}$, **b** $R^1 = \text{Br}$, **a, b** $R^2 = R^3 = \text{H}$, **a** $\text{Het} = 4\text{-C}_3\text{H}_4\text{N}$, **b** $\text{Het} = 3\text{-C}_3\text{H}_4\text{N}$

Реакция легко проходит при кипячении смеси реагентов в бутаноле в присутствии триэтиламина. Все полученные соединения имеют яркую окраску (желтую, оранжевую). Физико-химические и спектральные характеристики данных соединений приведены в табл. 3 и 4.

Таким образом, нами определены границы применимости метода синтеза 2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрилов [21], а также оптимизированы условия проведения реакции, что привело к увеличению выхода целевых продуктов. Сделано предположение о существовании изомерии (прототропии) в соединениях **1**. С хорошими выходами были получены продукты конденсации по активной метиленовой группе соединений **1b,c,h,m,n** с (гетеро)ароматическими альдегидами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ-метанол, 9 : 1. Спектры ЯМР ^1H измерены на спектрометре Varian Mercury (300 МГц) с внутренним стандартом ТМС. УФ спектры сняты на спектрометре Specord UV-vis в BuOH при концентрациях $c \sim 3 \cdot 10^{-5}$ моль/л при толщине слоя 1 см (0.5 см для соединения **5h**). Температуры плавления измерены (в "равновесии" по Кофлеру) на малогабаритном нагревательном столе типа Voetius с наблюдательным устройством РНМК 05 фирмы VEB Analytik. Антралиновые кислоты получены по методике, описанной в работе [22].

2-(4-Оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрилы (**1a-c,e-k**) получены по методике работы [21, метод С].

Общая методика синтеза 2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)ацетонитрилов **1a,b,d**. К раствору 2.53 г (0.11 моль) натрия в 50 мл метанола (этанол) добавляют 11 г (0.11 моль) α -цианотиоацетамида **2** и перемешивают, нагревая до полного растворения

соединения 2. Затем добавляют 9.6 мл (0.12 моль) бромистого этила, перемешивают и оставляют на 3–4 ч. К полученному раствору соединения 3 добавляют 0.1 моль соответствующей антралиновой кислоты и кипятят (3–4 ч), контролируя полноту превращения хроматографически. Продукт 1 выпадает из горячего раствора. Охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают спиртом, водой, сушат и перекристаллизовывают из подходящего растворителя (табл. 1, 2).

Общая методика синтеза 3-арил- (5a–k) и 3-пиридил-2-(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолинил)акрилонитрилов (6a,b). Растворяют 3 ммоль нитрила 1 при нагревании в 10 мл BuOH, добавляют 3 ммоль соответствующего альдегида и 3 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь кипятят 3–4 ч, хроматографически контролируя прохождение реакции. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают осадок (5, 6), промывают спиртом, сушат и получают соединения 5, 6 (табл. 3, 4).

Авторы выражают благодарность А. В. Турову (Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко) за съемку спектров ЯМР ¹H.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Yamada, K. Sato, M. Sugihara, K. Ohtake, Jpn Pat. 7404810; *Chem. Abstr.*, **81**, 171355 (1974).
2. S. Enomoto, Y. Sueta, K. Sato, G. Suzuki, M. Sugihara, Jpn Pat. 7231926; *Chem. Abstr.*, **78**, 17618 (1973).
3. P. Dimroth, W. Lotsch, Eur. Pat. Appl. EP 43010; *Chem. Abstr.*, **96**, 164143 (1982).
4. K. Sato, H. Hashio, C. Yonedome, Japan Pat. 7471266; *Chem. Abstr.*, **82**, 87692 (1975).
5. E. Yamada, K. Sato, M. Sugihara, K. Ohtake, Jpn Pat., 7319871; *Chem. Abstr.*, **79**, 67805 (1973).
6. S. Enomoto, K. Sato, G. Suzuki, Ger. Offen. 2005933; *Chem. Abstr.*, **74**, 65585 (1971).
7. W. Lotsch, Ger. Offen. 3443465; *Chem. Abstr.*, **106**, 68743 (1987).
8. J. Von der Cron, Ger. Offen. DE 3927028; *Chem. Abstr.*, **113**, 61308 (1990).
9. R. K. Kawadkar, B. J. Ghiya, *Asian J. Chem.*, **11**(2), 388 (1999); *Chem. Abstr.*, **131**, 31917 (1999).
10. B. L. Chenard, K. D. Shenk, Eur. Pat. Appl. EP 934,934; *Chem. Abstr.*, **131**, 144610 (1999).
11. J. B. Jiang, D. P. Hesson, B. A. Dusak, D. L. Dexter, G. J. Kang, E. Hamel, *J. Med. Chem.*, **33**, 1721 (1990).
12. W. Reid, W. Stephan, *Chem. Ber.*, **95**, 3042 (1962).
13. S. Enomoto, K. Sato, M. Sugihara, Y. Sueda, Jpn Pat. 7332116; *Chem. Abstr.*, **80**, 59957 (1974).
14. S. Enomoto, K. Sato, M. Sugihara, Jpn Pat. 7533076; *Chem. Abstr.*, **85**, 46733 (1976).
15. S. Enomoto, K. Sato, M. Sugihara, Y. Sueda, Ger. Offen. DE 2103116; *Chem. Abstr.*, **75**, 98588 (1971).
16. A. Essawy, M. A. El-Hashash, M. M. Mohamed, *Indian J. Chem.*, **19B**, 663 (1980).
17. M. A. Amine, A. N. Osman, M. A. Aziza, A. E. El-Hakim, *Egypt. J. Chem.*, **38**, 427 (1995); *Chem. Abstr.*, **125**, 167912 (1996).
18. A. E. Ossman, M. M. El-Zahabi, A. E. El-Hakim, A. N. Osman, *Egypt. J. Chem.*, **32**, 319 (1989); *Chem. Abstr.*, **117**, 171371 (1992).
19. M. M. Mohamed, M. A. El-Hashash, A. Esawy, M. E. Shaban, *Indian J. Chem.*, **20B**, 718 (1981).
20. B. D. Singh, D. N. Chaundhury, *J. Indian Chem. Soc.*, **45**, 311 (1968).
21. M. A. Abdel Aziz, H. A. Daboun, S. M. Abdel Gawad, *J. prakt. Chem.*, **332**, 610 (1990).
22. Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, *Изатин и его производные*, Штиинца, Кишинев, 1977, 50.

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033,
Украина
e-mail:olgakh@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 20.11.2000
После доработки 17.07.2001