

## ПРОСТОЙ СПОСОБ СИНТЕЗА 3-АЦИЛМЕТИЛИДЕНБЕНЗОАЗИН-2-ОНОВ

Предложен простой и удобный способ синтеза ацилметилиденбензоазин-2-онов на основе трехкомпонентной конденсации метилкетонов с диэтилоксалатом и 1,2-диаминобензолом либо 2-аминофенолом. Структура и особенности строения синтезированных соединений установлены на основании данных ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

**Ключевые слова:** метилкетоны, хиноксалиноны, бензоксазины, оксалильная конденсация.

Известно, что функционализированные бензоазины (по номенклатуре Ганча-Видмана – конденсированные гетероциклические системы с двумя и более гетероатомами) нашли широкое применение в фармацевтической практике в качестве лекарственных препаратов [1], а также в аналитической химии – как специфические реагенты [2]. В последнее время наряду с классическими методами получения и модификации гетероциклических систем получили развитие мультикомпонентные многостадийные тандемные и каскадные синтезы, отличающиеся простотой, удобством и препаративностью [3, 4].

Нами изучены трехкомпонентные двухстадийные конденсации разнообразных метилкетонов с диэтилоксалатом и ароматическими аминами – 1,2-диаминобензолом либо 2-аминофенолом, приводящие к 3-ацилметилиденбензоазин-2-онам (схема 1). В результате реакции с препаративными выходами выделены соответственно 3-ацилметилиденхиноксалин-2-оны (соединения **1a-f**) и 3-ацилметилиденбензоксазин-2-оны (соединения **2a-f**) – представители широкого круга конденсированных функционализированных азиновых систем (табл. 1).

Структура и особенности строения синтезированных хиноксалинонов **1a-f** и бензоксазинов **2a-f** установлены на основании данных ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Индивидуальность ранее полученных соединений **1a**, **1d**, **2a** и **2d** установлена на основании данных тонкослойной хроматографии с

образцами эталонных веществ в качестве свидетелей, а также по температурам плавления.

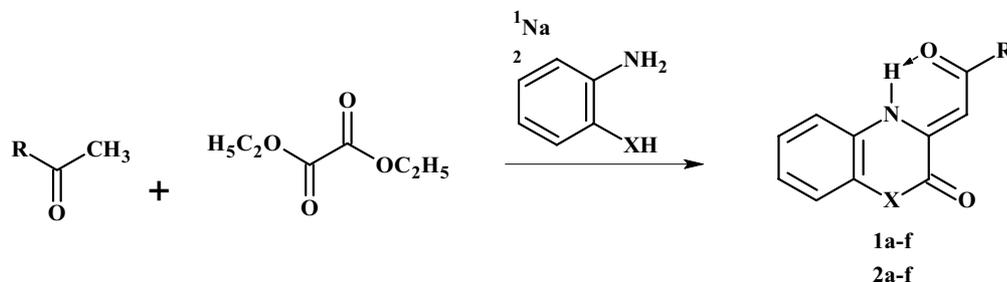
Анализ спектральных данных однозначно интерпретируется в пользу предложенной структуры. Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре присутствуют синглетные сигналы метиновых протонов при 6,68-6,90 м.д. и уширенные сигналы NH протонов азинового ядра в области 12,05-13,85 м.д., смещение сигналов в слабое поле указывает на наличие устойчивого шестичленного *H*-хелата (ВВС). В ожидаемой области находятся сигналы протонов ароматического конденсированного ядра (7,33-7,52 м.д.) и ацильных заместителей. Анализ данных ИК спектров дает аналогичные заключения в пользу предложенной структуры.

Высокая препаративность и простота предлагаемой стратегии делают очевидным ее применение в синтезе гетероциклических систем бензоазинового ряда. Перспективность исследований также обусловлена сведениями о выраженной противомикробной, противоопухолевой и анальгетической активности соединений **1a**, **1d**, **2a** и **2d** [5].

### Экспериментальная часть

#### Синтез хиноксалинонов и бензоксазинов.

**Общая методика.** Смесь 25 ммоль соответствующего метилкетона, 3,4 мл (25 ммоль) диэтилоксалата и 0,58 г (25 ммоль) натрия в 50 мл толуола кипятят 1,5-2 часа. К реакционной смеси добавляют 2,70 г (25 ммоль) 1,2-диаминобензола или



R = Me, Et, *n*-Pr, *t*-Bu, *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O;  
X = NH (1a-f), O (2a-f)

Схема 1

2,73 г (25 ммоль) 1,2-аминофенола и 4-6 мл уксусной кислоты, нагревают 15-20 минут. Растворитель испаряют, остаток перекристаллизовывают из смеси этанола и уксусной кислоты.

**3-[2-оксопропилиден]-3,4-дигидро-хиноксалин-2-он (1a).** Выход: 2,02 г (40 %), т.пл. 236-238 °С. Лит. [5], т.пл. 237-238 °С.

**3-[2-оксобутилиден]-3,4-дигидро-хиноксалин-2-он (1b).** Выход: 1,89 г (35 %), т.пл. 228-230 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, d, м.д. (CDCl<sub>3</sub>): 1,14 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,55 кв (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 6,87 с (1H, CH), 7,12-7,18 и 7,47-7,51 (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в хиноксалиновом цикле), 12,05 с (1H, NH), 13,30 с (1H, NH).

**3-[2-оксопентилиден]-3,4-дигидро-хиноксалин-2-он (1c).** Выход: 2,76 г (48 %), т.пл. 216-218 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, d, м.д. (CDCl<sub>3</sub>): 0,98 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,64-1,77 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,58 т (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6,68 с (1H, CH), 7,12-7,18 и 7,47-7,51 (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в хиноксалиновом цикле), 12,05 с (1H, NH), 13,30 с (1H, NH).

**3-[3,3-диметил-2-оксобутилиден]-3,4-дигидро-хиноксалин-2-он (1d).** Выход: 3,05 г (50 %), т.пл. 227-228 °С. Лит. [5], т.пл. 228-229 °С.

**3-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден]-3,4-дигидро-хиноксалин-2-он (1e).** Выход: 3,63 г (47

%), т.пл. (разл.) 258-260 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup> (тв.): 3101 слаб. п (CH), 3078 п (NH), 3028 п (CH, Ar), 1701 п (C=O), 1600 + 1579 + 1554 + 1507 (п (C=O) + п (C=C, Ar) + n<sub>ас</sub> (NO<sub>2</sub>) + d (NH)), 1446 п (C=C, Ar), 1365 п<sub>с</sub> (NO<sub>2</sub>), 1336 п<sub>скелетные</sub> (C-N), 904 д (CH, Ar). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, d, м.д. (DMCO-d<sub>6</sub>): 6,90 с (1H, CH), 7,18-7,39 м и 7,60-7,77 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в хиноксалиновом цикле), 8,25 д (2H, C<sup>2</sup>H, C<sup>6</sup>H в C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,37 д (2H, C<sup>3</sup>H, C<sup>5</sup>H в C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 12,21 с (1H, NH), 13,85 с (1H, NH).

**3-[2-(фурил)-2-оксоэтилиден]-3,4-дигидро-хиноксалин-2-он (1f).** Выход: 3,94 г (62 %), т.пл. (разл.) > 260 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup> (тв.): 3082 п (NH), 3078 п (CH), 3032 п (CH, Ar), 1685 п (C=O), 1603 + 1571 + 1535 + 1511 ((п (C=O) + п (C=C, Ar) + п (C=C, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O) + d (NH)), 1497 (C=C, Ar) + п (C=C, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O), 1252, 935, 919 д (NH), 875 д (CH, Ar). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, d, м.д. (DMCO-d<sub>6</sub>): 6,68 с (1H, CH), 6,74 м (1H, C<sup>4</sup>H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 7,12-7,18 и 7,47-7,51 (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в хиноксалиновом цикле), 7,33 д (1H, C<sup>3</sup>H, в C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 7,99 д (1H, C<sup>5</sup>H, в C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 12,05 с (1H, NH), 13,30 с (1H, NH).

**3-[2-оксопропилиден]-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-он (2a).** Выход: 1,78 г (35 %), т.пл. 148-150 °С. Лит. [5], т.пл. 152-153 °С.

Таблица 1. Физико-химические характеристики 3-ацилметилиден-хиноксалин-2-онов (1) и 3-ацилметилиденбензоксазин-2-онов (2)

Соединение	Заместители	Т. пл., °С	Выход, %	Брутто-формула (мол. масса)
1a	Me	236-238	40	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (202,21)
1b	Et	228-230	35	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (216,24)
1c	<i>n</i> -Pr	216-218	48	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (230,26)
1d	<i>t</i> -Bu	227-228	50	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (244,29)
1e	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	258-260 (разл.)	47	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (309,28)
1f	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O (2-фурил)	260	62	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (254,24)
2a	Me	148-150	35	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> (203,19)
2b	Et	106-108	45	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (217,22)
2c	<i>n</i> -Pr	98-100	38	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (231,25)
2d	<i>t</i> -Bu	89-90	52	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (245,27)
2e	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	237-239	42	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (310,26)
2f	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O (2-фурил)	158-160	56	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> (255,23)

**3-[2-оксобутилиден]-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-он (2b).** Выход: 2,44 г (45 %), т. пл. 106-108 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, d, м.д. (CDCl<sub>3</sub>): 1,14 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 3,55 кв (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 6,87 с (1H, CH), 7,13-7,30 и 7,58-7,61 (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в хиноксалиновом цикле), 12,49 с (1H, NH).

**3-[2-оксобутилиден]-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-он (2c).** Выход: 2,20 г (38 %), т. пл. 98-100 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, d, м.д. (CDCl<sub>3</sub>): 0,98 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,64-1,77 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,58 т (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 6,45 с (1H, CH), 7,13-7,30 и 7,58-7,61 (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в хиноксалиновом цикле), 12,49 с (1H, NH).

**3-[3,3-диметил-2-оксобутилиден]-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-он (2d).** Выход: 3,19 г (52 %), т.пл. 89-90 °С. Лит. [5], т.пл. 91-92 °С.

**3-[2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден]-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-он (2e).** Выход: 3,25 г (42 %), т. пл. (разл.) 237-239 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup> (тв.): 3129 ν (CH), 3102 оч. слаб. ν (NH), 3082 ν (CH, Ar), 1701 ν (C=O), 1640 ν (C=O), 1600 + 1577 (ν (C=C, Ar) + ν<sub>as</sub> (NO<sub>2</sub>) + (NH)), 1325 ν<sub>s</sub> (NO<sub>2</sub>), 1218 ν<sub>скелетные</sub> (C-N), 918 + 902 (δ (CH, Ar) + δ (NH)).

**3-[2-(фурил)-2-оксоэтилиден]-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-он (2f).** Выход: 3,5 г (56 %), т. пл. (разл.) 158-160 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, d, м.д. (DMCO-d<sub>6</sub>): 6,73 с (1H, CH), 6,77 м (1H, C<sup>4</sup>H, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 7,13-7,30 и 7,58-7,61 (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> в хиноксалиновом цикле), 7,47 д (1H, C<sup>3</sup>H, в C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 8,04 д (1H, C<sup>5</sup>H, в C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>), 12,49 с (1H, NH).

15.10.2011

#### Список литературы:

1. С.Г. Перевалов, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, О.Н. Чупахин // Успехи химии. – 70(11). – 2001.
2. Э. Бишоп. Индикаторы, перевод с англ. И.В. Матвеевой. М.: Мир. – 1976. – Т. 1.
3. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Березина Е.С. // в кн. Азотистые гетероциклы и алкалоиды, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридий Пресс. – 2001. – Т. 1. – С. 345
4. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. // в кн. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, под ред. Карцева В.Г., М.: Иридий Пресс. – 2003. – Т. 1. – С. 255
5. Игидов, Н. М. Синтез биологически активных веществ на основе взаимодействия 1,3,4,6-тетракарбонильных и некоторых 1,2,4-трикарбонильных систем с нуклеофильными реагентами: автореф. дис. ... докт. фарм. наук [текст] / Н. М. Игидов. – Пермь. – 2003. – 46 с.

Сведения об авторах:

**Виноградов Алексей Николаевич**, аспирант кафедры химии

Оренбургского государственного университета, e-mail: asd10xcv12@yandex.ru,

**Кириллова Елена Александровна**, преподаватель кафедры химии Оренбургского государственного университета, кандидат химических наук, e-mail: kea20072007@yandex.ru

**Кузьмина Клавдия Михайловна**, аспирант кафедры химии Оренбургского государственного университета, e-mail: asd10xcv12@yandex.ru

**Левенец Татьяна Васильевна**, аспирант кафедры химии Оренбургского государственного университета, e-mail: ltv.2009@yandex.ru

**Козьминых Владислав Олегович**, профессор кафедры химии Оренбургского государственного университета, доктор химических наук, профессор  
460018, г. Оренбург, пр-т Победы, 13, ауд. 3333

UDC 547.341+547.725

**Vinogradov A.N., Kirillova E.A., Kuzmina K.M., Levenets T.V., Kozminykh V.O.**

Orenburg state university, e-mail: asd10xcv12@yandex.ru

#### A SIMPLE METHOD SYNTHESIS OF 3-ACYLMETYLIDENBENZOAZINE-2-ONES

A simple and easy-to-use method for the synthesis of 3-acylmethylidenbenzoazine-2-ones based on the three-component condensation of methylketones with diethylaloxalates and 1,2-diaminobenzene or 2-aminophenol is proposed. Structure and specialty of state synthesized compounds established based on data IR and NMR <sup>1</sup>H spectroscopies.

Key words: methylketones, quinoxalinones, benzoxazinones, oxalic condensation

#### Bibliography:

1. S.G. Perevalov, Y.V. Burgart, V.I. Saloutin, O.N. Chupakh // Progress chemistry. – 70(11). – 2001.
2. A. Bishop. Indications, translate of English I.V. Matveeva's. M.: Mir. – 1976. – Vol. 1.
3. Kozminykh V.O., Igidov N.M., Kozminykh E.N., Berezina E.S. // in book Nitrogen's heterocycles and alkaloids, for red. Karcev V.G., Tolstikova G.A., M.: Iridium Press. – 2001. – Vol. 1. – P. 345
4. Kozminykh V.O., Kozminykh E.N. // in book Select methods synthesis and modification heterocycles, for red. Karcev V.G., M.: Iridium Press. – 2003. – Vol. 1. – P. 255
5. Igidov, N. M. Synthesis of biology active compounds base on reaction 1,3,4,6-fourcarbonil and some 1,2,4-threecarbonil systems with nucleofilic reagents: autoref. dis. ... professor farm. science [text] / N. M. Igidov. – Perm. – 2003. – 46 p.