

УДК 547.863.16 + 547.484.8 + 547.304.2

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ С *N*-(2-АМИНОФЕНИЛ)-АЦЕТАМИДОМ

© 2019 г. Е. Е. Степанова, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 19 сентября 2018 г.
После доработки 25 октября 2018 г.
Принята к публикации 1 ноября 2018 г.

Ацилпировиноградные кислоты и их эфиры региоселективно взаимодействуют с *N*-(2-аминофенил)-ацетамидом с образованием ациклических енаминов – замещенных (*Z*)-2-[(2-ацетамидофенил)амино]-4-оксобут-2-еноатов, структура которых подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Образование продуктов этого взаимодействия происходит в результате конденсации первичной аминогруппы *N*-(2-аминофенил)ацетамида с наиболее электрофильной карбонильной группой C²=O ацилпировиноградных кислот и их эфиров. При нагревании синтезированных таким образом замещенных (*Z*)-2-[(2-ацетамидофенил)амино]-4-оксобут-2-еноатов образуются гетероциклические енамины – 1-незамещенные (*Z*)-3-(2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны, а не ожидаемые (*Z*)-1-ацетил-3-(2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны. Образование 1-незамещенных хиноксалинонов происходит в результате термически инициируемой внутримолекулярной реакции обмена между амидным и кислотным (сложноэфирным) фрагментами (*Z*)-2-[(2-ацетамидофенил)амино]-4-оксобут-2-еноатов. Исследованные взаимодействия протекают без использования катализаторов и добавок в мягких условиях, соответствующих требованиям зеленой химии. Синтезированные соединения представляют интерес для медицинской химии, фармакологии и тонкого органического синтеза.

Ключевые слова: ацилпировиноградные кислоты, енамины, РСА, хиноксалин, циклизация.

DOI: 10.1134/S051474921903025X

Взаимодействие ацилпировиноградных кислот и их эфиров с *o*-фенилендиамином и его производными исследовалось с целью синтеза замещенных (*Z*)-3-(2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов, обладающих выраженной биологической активностью (например, антиоксидантной [1], противомикробной [2, 3] и др.) и представляющих собой важные прекурсоры, широко применяемые в синтезе разнообразных гетероциклических систем [4–6]. Реакции с *N,N'*-незамещенным *o*-фенилендиамином [1–4, 7–10] и *N*-фенил-*o*-фенилендиамином [3, 11–13] изучены наиболее подробно.

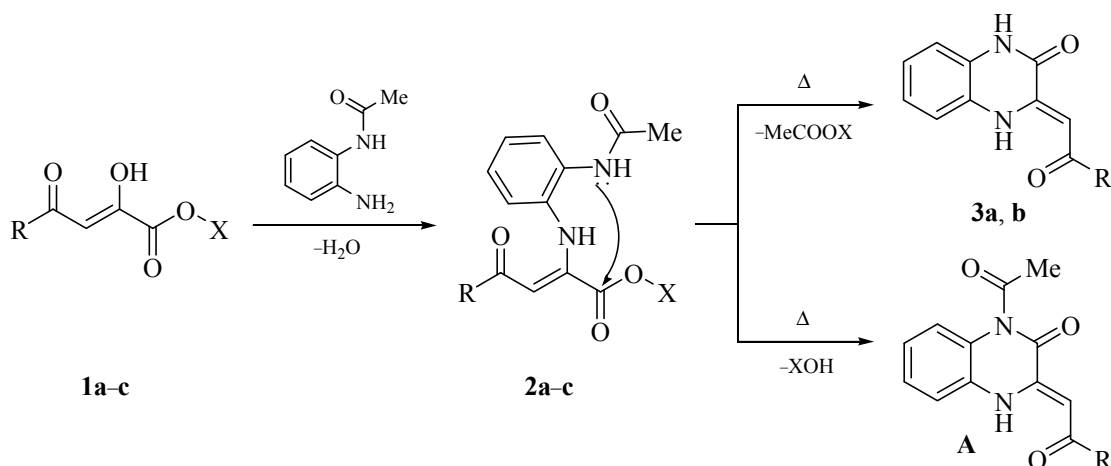
Взаимодействие ацилпировиноградных кислот и их эфиров с *N*-(2-аминофенил)ацетамидом (*N*-ацетил-*o*-фенилендиамином) ранее не изучалось.

При взаимодействии соединений **1a–c** с *N*-(2-аминофенил)ацетамидом, проводимом кипячением реагентов в соотношении 1:1 в этаноле в течение 1–1.5 ч (контроль ВЭЖХ), получены замещенные (*Z*)-2-[(2-ацетамидофенил)амино]-4-оксобут-2-еноаты **2a–c** (схема 1), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **2b**.

Общий вид молекулы соединения **2b** согласно данным РСА приведен на рисунке.

Соединение **2b** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе ромбической сингонии. Длины связей и валентные углы принимают обычные для соответствующих атомов значения. Группа N^{*i*}H^{*i*} участвует в образовании внутримолекулярных водородных связей N^{*i*}–H^{*i*}…O^{*j*} и N^{*i*}–H^{*i*}…O^{*k*}.

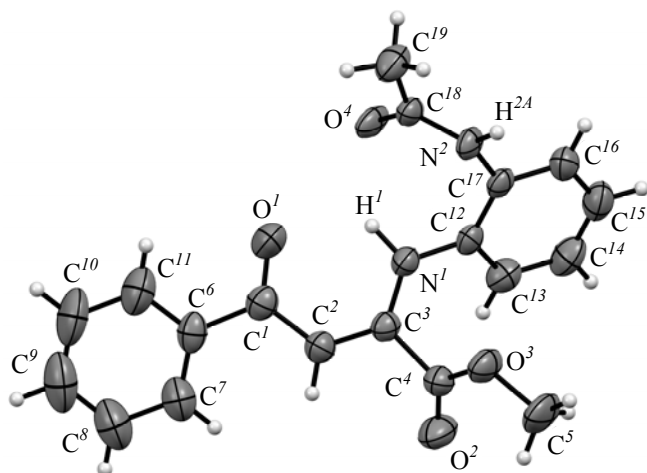
Схема 1.



1, 2: R = Ph, X = H (a), R = Ph, X = Me (b), R = OEt, X = Et (c); 3: R = Ph(a), R = Oet (b).

Нагреванием енаминов **2a–c** до 140–170°C в течение 1–3 ч (контроль ВЭЖХ) получены 1-незамещенные (*Z*)-3-(2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны **3a, b**, а не ожидаемые (*Z*)-1-ацетил-3-(2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны **A**.

По-видимому, образование енаминов **2a–c** происходит в результате конденсации первичной аминогруппы *N*-(2-аминофенил)ацетамида с наиболее электрофильной карбонильной группой C²=O соединений **1a–c**, что характерно для взаимодействия ацилпировиноградных кислот и их эфиров с ароматическими аминами [14]. Образование хиноксалинонов **3a, b** происходит в результате термически инициируемой внутримолекулярной реакции обмена между амидным и кислотным (сложноэфирным) фрагментами соединений **2a–c**.



Общий вид молекулы метил (*Z*)-2-[(2-ацетаминофенил)амино]-4-оксо-4-фенилбут-2-еноата **2b** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

(*Z*)-2-[(2-Ацетаминофенил)амино]-4-оксо-4-фенилбут-2-еновая кислота (2a). Смесь 1.00 г (5.2 ммоль) соединения **1a** и 0.78 г (5.2 ммоль) *N*-(2-аминофенил)ацетамида кипятили в 10 мл этанола в течение 1 ч. Охлаждали, упаривали в два раза. Выпавший желтый осадок отфильтровывали. Выход 1.20 г (71%), т.пл. 130–132°C (разл., EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3272 (NH, OH), 1715 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.11 с (3H, Me), 6.38 с (1H, C³H), 7.07 м (1H, H_{аром}), 7.17 м (2H, H_{аром}), 7.32 м (1H, H_{аром}), 7.49–7.60 м (3H, H_{аром}), 7.96 м (2H, H_{аром}), 9.82 с (1H, NH), 11.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.8 (Me), 95.3 (C³), 122.6, 125.1, 125.9, 127.1, 128.2, 128.5, 128.9, 130.3, 131.9, 138.5 (C_{аром}), 151.9 (C²), 165.2 (COOH), 168.8 (MeCONH), 189.3 (COPh). Масс-спектр: m/z 325.15 [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 66.59, H 4.87, N 8.44. C₁₈H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: C 66.66, H 4.97, N 8.64. [$M + H$]⁺ 325.12.

Соединения **2b, c** синтезировали аналогично.

Метил (*Z*)-2-[(2-ацетаминофенил)амино]-4-оксо-4-фенилбут-2-еноат (2b). Выход 1.28 г (73%), т.пл. 167–168°C (разл., EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3172 ш (NH), 1731 (C¹=O), 1663 (C⁴=O, C^{1'}=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.10 с (3H, MeCONH), 3.66 с (3H, COOMe), 6.47 с (1H, C³H), 6.95 м (1H, H_{аром}), 7.19 м (2H, H_{аром}), 7.32 м (1H, H_{аром}), 7.52 м (2H, H_{аром}), 7.60 м (1H, H_{аром}), 7.98 м (2H, H_{аром}), 9.85 с (1H, NH), 11.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.8 (MeCONH), 52.7 (COOMe), 96.3 (C³), 122.6, 125.4, 125.8, 126.0, 127.1, 128.3, 128.5, 130.6, 132.1, 138.2 (C_{аром}), 149.3 (C²), 164.2 (COOMe), 168.8 (MeCONH), 189.4 (COPh). Масс-спектр: m/z 339.18 [$M + H$]⁺.

Найдено, %: С 67.53, Н 5.33, N 8.15. $C_{19}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: С 67.45, Н 5.36, N 8.28. $[M + H]^+$ 339.13.

Диэтил 2-[(2-ацетиамидофенил)амино]фумарат (2с). Выход 1.15 г (69%), т.пл. 99–101°C (разл., EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3182 ш (NH), 1739 ($C^1=O$, $C^4=O$), 1664 ($C^1=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.96 т (3H, CH_2Me , J 7.1 Гц), 1.23 т (3H, CH_2Me , J 7.1 Гц), 2.08 с (3H, $MeCONH$), 4.02 к (2H, CH_2Me , J 7.1 Гц), 4.14 к (2H, CH_2Me , J 7.1 Гц), 5.22 с (1H, C^3H), 6.81 м (1H, $H_{аром}$), 7.13 м (2H, $H_{аром}$), 7.26 м (1H, $H_{аром}$), 9.40 с (1H, NH), 9.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.2 (CH_2Me), 14.1 (CH_2Me), 22.8 ($MeCONH$), 59.3 (CH_2Me), 61.5 (CH_2Me), 93.4 (C^3), 122.6, 124.8, 125.1, 125.7, 130.6, 135.1 ($C_{аром}$), 148.0 (C^2), 163.8 (C^4), 167.4 (C^1), 168.7 ($MeCONH$). Масс-спектр: m/z 321.14 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 60.03, Н 6.37, N 8.65. $C_{16}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: С 59.99, Н 6.29, N 8.74. $[M + H]^+$ 321.15.

(Z)-3-(2-Оксо-2-фенилэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он (3а). Метод а. 0.50 г (1.5 ммоль) соединения **2а** выдерживали при температуре 140°C в течение 1 ч. Перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 0.30 г (68%), т.пл. 266–267°C (разл., 1,4-диоксан). Метод б. 0.50 г (1.5 ммоль) соединения **2б** выдерживали при температуре 170°C в течение 2 ч. Перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 0.30 г (71%), т.пл. 266–267°C (разл., 1,4-диоксан). Лит. т.пл. 266–267°C (1,4-диоксан) [4].

Этил (Z)-2-[3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-(1H)-илиден]ацетат (3б). 0.50 г (1.6 ммоль) соединения **2с** выдерживали при температуре 140°C в течение 3 ч. Перекристаллизовывали из 1,4-диоксана. Выход 0.24 г (71%), т.пл. 208–210°C (разл., 1,4-диоксан). Лит. т.пл. 206–208°C (EtOH) [3].

Рентгеноструктурное исследование соединения 2б. Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре XcaliburRuby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK_{α} -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [15]. Сингония кристалла ($C_{19}H_{18}N_2O_4$, M 338.35) ромбическая, пространственная группа $Pbca$, a 13.736(3), b 9.3940(17), c 27.201(8) Å, V 3509.9(14) Å³, Z 8, $d_{выч}$ 1.281 г/см³; μ 0.091 мм⁻¹. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS

[16] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0562, wR_2 0.1306 [для 2384 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.1071, wR_2 0.1537 (для всех 4195 независимых отражений), S 1.024. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1866129 и могут быть запрошены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (1H) и 100 (^{13}C) МГц] в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт – ГМДС. ИК спектры записывали на спектрофотометре Spectrum Two в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определяли на приборе Mettler Toledo MP90 в открытом капилляре. Оптимизацию условий реакций проводили методами *ультра*-ВЭЖХ (на приборе Waters ACQUITY UPLC-Class, колонка Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA el Detector (спектральный диапазон 230–780 нм), масс-детектор XevoTQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов, температура источника 150°C, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 150–300°C) и ВЭЖХ (на приборе Hitachi Chromaster, колонка NUCLEODUR C18 Gravity 5 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 1.5 мл/мин, диодно-матричный детектор Hitachi Chromaster 5430 (спектральный диапазон 210–750 нм)). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Merck Silicagel 60 F_{254} , элюенты – толуол, этилацетат, толуол–этилацетат, 5:1, проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-73-10210).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sharma V., Jaiswal P.K., Yadav D.K., Saran M., Prikhodko J., Mathur M., Swami A.K., Mashevskaya I.V., Chaudhary S. *Acta Chim. Slov.* **2017**, *64*, 988. doi 10.17344/acsi.2017.3709
2. Машевская И.В., Толмачева И.А., Воронова Э.В., Одегова Т.Ф., Александрова Г.А., Голенева А.Ф., Кольцова С.В., Масливец А.Н. *ХФЖ.* **2002**, *36*, 33. [Mashevskaya I.V., Tolmacheva I.A., Voronova A.V., Odegova T.F., Aleksandrova G.A., Goleneva A.F., Kol'tsova S.V., Maslivets A.N. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 86.] doi 10.1023/A:1016064014955
3. Бабенышева А.В., Лисовская Н.А., Белевич И.О., Лисовенко Н.Ю. *ХФЖ.* **2006**, *40*, 31. [Babenyshva A.V., Lisovskaya N.A., Belevich I.O., Lisovento N.Yu. *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 611.] doi 10.1007/s11094-006-0204-6
4. Машевская И.В., Мокрушин И.Г., Боздырева К.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 261. [Mashevskaya I.V., Mokrushin I.G., Bozdyreva K.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 253.] doi 10.1134/S107042801103016X
5. Yavari I., Soury S., Sirouspour M., Bayat M.J. *Synlett.* **2009**, 1921. doi 10.1055/s-0029-1217542
6. Sharma N., Peddinti R.K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9360. doi 10.1021/acs.joc.7b01538
7. Xia M., Wu B., Xiang G.-F. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1268. doi 10.1080/00397910701873250
8. Dobiaš J., Ondruš M., Addová G., Boháč A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1350. doi 10.3762/bjoc.13.132
9. Jaiswal P.K., Sharma V., Prikhodko J., Mashevskaya I.V., Chaudhary S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2077. doi 10.1016/j.tetlet.2017.03.048
10. Petronijević J., Bugarčić Z., Bogdanović G.A., Stevanović S., Janković N. *Green Chem.* **2017**, *19*, 707. doi 10.1039/C6GC02893D
11. Масливец А.Н., Алиев З.Г., Красных О.П., Головнина О.В., Атовмян Л.О. *ХГС.* **2004**, *40*, 1501. [Maslivets A.N., Aliev Z.G., Krasnykh O.P., Golovni-na O.V., Atovmyan L.O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1295.] doi 10.1007/s10593-005-0060-4
12. Боздырева К.С., Смирнова И.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2005**, *41*, 1101. [Bozdyreva K.S., Smirnova I.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1081.] doi 10.1007/s11178-005-0296-6
13. Боздырева К.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 612. [Bozdyreva K.S., Aliev Z.G., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 607.] doi 10.1134/S1070428008040234
14. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. *Усп. Хим.* **2001**, *70*, 1039. [Perevalov S.G., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Chupakhin O.N. *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *70*, 921.] doi 10.1070/RC2001v070n11ABEH000685
15. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
16. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112. doi 10.1107/S0108767307043930
17. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3. doi 10.1107/S2053229614024218
18. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Reaction of Acylpyruvic Acids and Their Esters with *N*-(2-Aminophenyl)acetamide

E. E. Stepanova, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, 614990, Russia, Perm, ul. Bukireva 15

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received September 19, 2018

Revised October 25, 2018

Accepted November 1, 2018

Acylpyruvic acids and their esters react with *N*-(2-aminophenyl)acetamide in a regioselective manner to form acyclic enamines, substituted (*Z*)-2-[(2-acetamidophenyl)amino]-4-oxobut-2-enoates, the structure of which is confirmed by single crystal X-ray analysis. The formation of the products of this interaction occurs as a result of the condensation of the primary amino group of *N*-(2-aminophenyl)acetamide to the most electrophilic carbonyl group, C²=O, of acylpyruvic acids and their esters. When heated, the synthesized in this way substituted (*Z*)-2-[(2-acetamidophenyl)amino]-4-oxobut-2-enoates are transformed to heterocyclic enamines, 1-unsubstituted (*Z*)-3-(2-oxoethylidene)-3,4-dihydroquinoxaline-2(*1H*)-ones, but not to the expected (*Z*)-1-acetyl-3-(2-oxoethylidene)-3,4-dihydroquinoxaline-2(*1H*)-ones. The formation of 1-unsubstituted quinoxalinones occurs as a result of a thermally initiated intramolecular exchange reaction between the amide and acid (ester) fragments of the (*Z*)-2-[(2-acetamidophenyl)amino]-4-oxobut-2-enoates. The studied interactions occur without the use of catalysts and additives under mild conditions that meet the requirements of green chemistry. The synthesized compounds are of interest for medical chemistry, pharmacology and fine organic synthesis.

Keywords: acylpyruvic acids, enamines, X-ray analysis, quinoxaline, cyclization