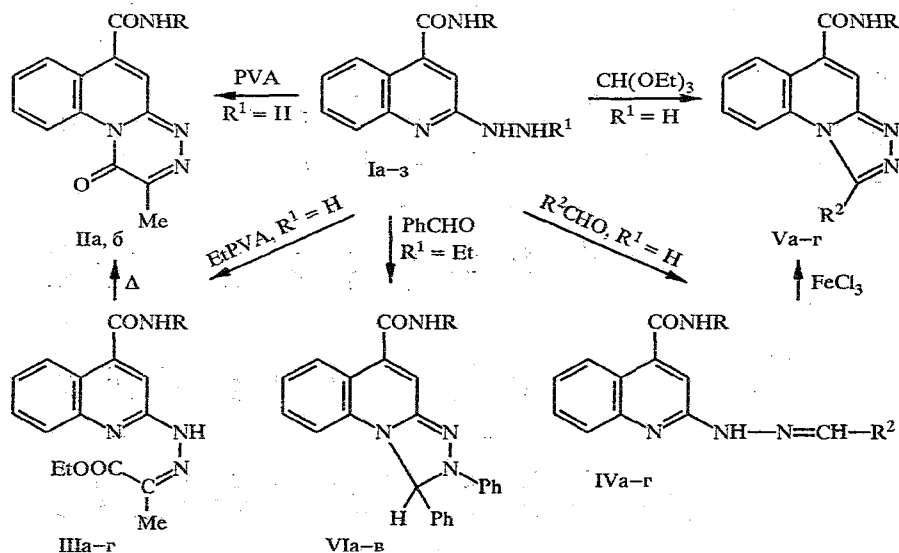


А. И. Михалев, М. Е. Коньшин, М. И. Вахрин

СИНТЕЗ АМИДОВ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИНХОНИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЦИКЛИЗАЦИЯ В АМИДЫ 1,2,4-ТРИАЗОЛО[4,3-*a*]ХИНОЛИН-9- И 1,2,4-ТРИАЗИНО[4,3-*a*]ХИНОЛИН-10-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Замещенные амиды 2-гидразино- и 2-этилгидразиноцинхониновых кислот при взаимодействии с пировиноградной кислотой и ее этиловым эфиром дают амиды 3-метил-4-оксо-1,2,4-триазино[4,3-*a*]хинолин-10-карбоновой кислоты, а в реакции с ароматическими альдегидами превращаются в амиды 3-фенил-2-этил-2,3-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хинолин-9-карбоновой кислоты или в случае незамещенных гидразинов — в амиды 2-арилиденгидразиноцинхониновой кислоты, окисляющиеся в замещенные 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хинолины.

В предыдущих работах [1, 2] нами было показано, что амиды 2-гидразиноцинхониновой кислоты и их *N*-ацильные производные могут быть использованы как исходные вещества для синтеза биологически активных амидов 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хинолин-9-карбоновой кислоты. В настоящей работе изучены реакции замещенных амидов 2-гидразино- и 2-этилгидразиноцинхониновых кислот с пировиноградной кислотой, ее этиловым эфиром, муравьиной кислотой, этилортоформиатом и альдегидами с выходом к конденсированным гетероциклам, содержащим фрагмент цинхониновой кислоты.



Ia R = *n*-Pr, R¹ = H; Ib R = *i*-Pr, R¹ = H; Ic R = 2-MeC₆H₄, R¹ = H; Id R = 2,5-Me₂C₆H₃, R¹ = H; Ie R = *n*-Pr, R¹ = Et; If R = *i*-Pr, R¹ = Et; Ig R = 2,5-Me₂C₆H₃, R¹ = Et; Ia R = *n*-Pr; Ib R = *i*-Pr; Ic R = *n*-Pr; Id R = *i*-Pr; Ie R = 2,5-Me₂C₆H₃; If R = 2,6-Me₂C₆H₃; Ia R = *i*-C₃H₇, R² = 2-FC₆H₄; Ib R = *i*-Pr, R² = 4-ClC₆H₄; Ic R = *i*-Pr, R² = Ph; Id R = 2-MeC₆H₄, R² = Ph; Ia R = *i*-Pr, R² = H; Ib R = *i*-Pr, R² = H; Ic R = *i*-Pr, R² = Ph; Id R = 2-MeC₆H₄, R² = Ph; Ia R = *n*-Pr; Ib R = *i*-Pr; Ic R = 2,5-Me₂C₆H₃

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	Спектры ПМР, δ, м. д.*				Выход, %
		С	Н	Н		хино-лил-НН	НН амид	ArH, м ²	прочие протоны	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ie	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O	<u>66.00</u> 66,15	<u>7.32</u> 7,40	<u>20.43</u> 20,57	139...140	8,87	10,7	7,6...8,7	4,17 к (CH ₂), 1,2 т (CH ₃)	76
Iж	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O	<u>66.03</u> 66,15	<u>7.52</u> 7,40	<u>20.67</u> 20,57	145...146	8,80	10,8	7,6...8,3	4,13 к (CH ₂), 1,3 т (CH ₃)	80
Iз	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O	<u>71.94</u> 71,83	<u>6.78</u> 6,63	<u>16.88</u> 16,76	164...165	8,85	10,8	7,6...8,3	4,15 к (CH ₂), 1,2 т (CH ₃)	85
IIa	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.70</u> 64,85	<u>5.52</u> 5,44	<u>18.86</u> 18,91	230...231		8,7	7,4...8,0	2,13 с (CH ₃)	69
IIб	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.94</u> 64,85	<u>5.57</u> 5,44	<u>18.83</u> 18,91	227...228		8,7	7,6...7,8	2,1 с (CH ₃)	75
IIIa	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>64.22</u> 63,14	<u>6.54</u> 6,48	<u>16.46</u> 16,37	194...195	10,93	8,8	7,2...8,0	4,23 к (CH ₂), 2,13 с (CH ₃), 1,2 т (CH ₃)	81
IIIб	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>63.25</u> 63,14	<u>6.33</u> 6,48	<u>16.44</u> 16,37	215...217	11,0	8,8	7,2...8,0	4,2 к (CH ₂), 2,2 с (CH ₃), 1,2 т (CH ₃)	78
IIIв	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>68.20</u> 68,30	<u>5.85</u> 5,98	<u>13.77</u> 13,86	187...188	10,17	8,2	6,8...7,8	4,27 к (CH ₂), 2,3 с (CH ₃), 1,2 т (CH ₃)	84
IIIг	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃	<u>68.21</u> 68,30	<u>6.13</u> 5,98	<u>13.70</u> 13,86	221...222	10,33	8,2	6,9...7,9	4,27 к (CH ₂), 2,1 с (CH ₃), 1,27 т (CH ₃)	87
IVa	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O	<u>68.64</u> 68,55	<u>4.58</u> 4,47	<u>16.12</u> 15,99	263...265	11,73	8,8	7,0...8,1	8,4 с (=CH—)	82

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IVб	C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O	<u>65.35</u> 65,48	<u>5.10</u> 5,22	<u>15.16</u> 15,27	260...262	11,67	8,8	7,1...7,9	8,2 с (=CH-)	80
IVв	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O	<u>72.77</u> 72,87	<u>6.13</u> 6,07	<u>16.73</u> 16,86	288...290	11,50	8,8	7,2...7,9	8,27 с (=CH-)	86
IVг	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O	<u>75.61</u> 75,77	<u>5.38</u> 5,30	<u>14.81</u> 14,73	268...270	10,47	8,3	6,9...7,8	8,1 с (=CH-)	90
Vа	C ₁₄ H ₁₇ N ₄ O	<u>65.46</u> 65,35	<u>6.78</u> 6,66	<u>21.85</u> 21,78	232...233		8,7	7,7...8,2	10,1 с (1H, 3-H)	89
Vб	C ₁₄ H ₁₇ N ₄ O	<u>65.27</u> 65,35	<u>6.51</u> 6,66	<u>21.62</u> 21,78	260...262		8,8	7,5...8,5	10,1 с (1H, 3-H)	93
Vв	C ₂₀ H ₁₉ N ₄ O	<u>72.55</u> 72,48	<u>5.86</u> 5,78	<u>16.80</u> 16,91	242...243		8,6	7,6...8,2		70
Vг	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O	<u>76.03</u> 76,17	<u>4.68</u> 4,80	<u>14.70</u> 14,81	230...232		8,2	7,3...8,0		75
VIа	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O	<u>73.22</u> 73,30	<u>3.85</u> 3,94	<u>15.40</u> 15,55	149...150		10,2	7,6...8,1	7,1 (1H, 3-H)	67
VIб	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O	<u>73.18</u> 73,30	<u>3.80</u> 3,94	<u>15.43</u> 15,55	140...142		10,1	7,7...8,1	7,3 (1H, 3-H)	72
VIв	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O	<u>76.03</u> 76,15	<u>6.10</u> 6,20	<u>13.38</u> 13,26	160...161		10,3	7,1...8,2	6,77 (1H, 3-H)	65

*.2 В таблице не приводятся сигналы протонов заместителей при амидной группе.
Сигналы протонов ArH, NH для соединений Ie—з.

Установлено, что при нагревании соединений Ia,б с пировиноградной кислотой образуются амиды 3-метил-4-оксо-1,2,4-триазино[4,3-*a*]хинолин-10-карбоновой кислоты (IIa,б, таблица).

При использовании в реакции с амидами I вместо пировиноградной кислоты ее этилового эфира получают амиды 2-(1-этоксикарбонилэтилиденгидразино)цинхониновой кислоты (IIIa—г), которые в отличие от их аналогов со свободной карбоксильной группой в этих условиях не циклизуются в производные триазинохинолина, возможно, из-за каталитического влияния протонов, образующихся при диссоциации свободного карбоксила. При термоллизе соединений IIIa,б они подвергаются внутримолекулярной циклизации в соответствующие производные 1,2,4-триазино[4,3-*a*]хинолина (IIa,б).

Соединения Ib,в, содержащие свободную гидразиногруппу, реагируют с ароматическими альдегидами, давая соответствующие гидразоны IVa—г, которые при окислении хлорным железом превращаются в амиды 3-фенил-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хинолин-9-карбоновых кислот (Vb,г). Подобные соединения Va,б без заместителей в положении 3 получены также при нагревании амидов Ia,б с муравьиной кислотой или триэтилортоформиатом. Вероятно, циклизация амидов 2-гидразиоцинхониновой кислоты с использованием муравьиной кислоты протекает через стадию образования промежуточного ацил-, а в случае с ортоэфиром через этоксиметиленгидразинопроводное.

2-(β-Этилгидразино)производные Ie—з при взаимодействии с бензальдегидом превращаются в 3-замещенные амиды 2-этил-2,3-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хинолин-9-карбоновой кислоты VIa—в, т. е. стабилизация промежуточных O,N-полуацеталей достигается путем циклизации.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ПМР спектров (см. таблицу и экспериментальную часть).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР получены на приборе РЯ-2310 (60 МГц), внутренний стандарт ГМДС, растворитель ДМСО-*D*₆. Характеристики соединений представлены в таблице. Соединение Iв описано в работе [1], соединения Ia,б,г,д — в работе [4].

Замещенные амиды 2-этилгидразиоцинхониновой кислоты (Ie—ж). Раствор 0,01 моль соответствующего амида 2-хлорцинхониновой кислоты [3] и 0,6 г (0,01 моль) этилгидразина (или гидразина) в 10 мл диоксана кипятят 2 ч, охлаждают, выпавший осадок отделяют и перекристаллизовывают из диоксана.

Замещенные амиды 2-(1-этоксикарбонилэтилиденгидразино)цинхониновой кислоты (IIIa—г). Раствор 0,01 моль соответствующего амида I и 1,16 г (0,01 моль) этилового эфира пировиноградной кислоты в 10 мл диоксана кипятят 2 ч, охлаждают, разбавляют водой. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана.

Замещенные амиды 3-метил-4-оксо-1,2,4-триазино[4,3-*a*]хинолин-10-карбоновой кислоты (IIa,б). А. Смесь 0,01 моль амида Ia,б и 0,88 г (0,01 моль) пировиноградной кислоты в 10 мл диоксана кипятят 1 ч, охлаждают, выливают в воду. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. ИК спектры соединений IIa,б: 1640...1660 (CO), 3200...3300 см⁻¹ (NH).

Б. Раствор 0,01 моль амида IIIa,б в 10 мл этиленгликоля нагревают 5 ч при 160 °С, охлаждают, разбавляют водой. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают соединения IIa,б. Смешанная проба плавления с образцами IIa,б, полученными в условиях опыта А, показала их идентичность.

Замещенные амиды 2-(β-арилиденгидразино)цинхониновой кислоты (IVa—г). К раствору 0,01 моль амида Ib,в в 10 мл диоксана и 5 мл 50% уксусной кислоты добавляют 1,06 г (0,01 моль) бензальдегида и кипятят 1 ч, охлаждают, разбавляют водой. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана.

Замещенные амиды 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хинолин-9-карбоновой кислоты (Va—г). А. Раствор 0,01 моль амида Ia, б, 1,5 г (0,01 моль) этилового эфира ортомуравьиной кислоты в 10 мл диоксана кипятят 1 ч, охлаждают, разбавляют водой. Осадок перекристаллизовывают из ДМФА. ИК спектры соединений Va, б: 1625...1630 (СО амид), 3200...3300 см^{-1} (NH).

Б. Смесь 0,01 моль амида IVв, г и 2,4 г (0,015 моль) хлорида железа (III) в 10 мл ДМФА кипятят 2 ч, охлаждают, выливают в воду. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают соединения Vв, г.

Изопропиламид 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хинолин-9-карбоновой кислоты (Vб). Раствор 2,44 г (0,01 моль) изопропиламида 2-гидразиноцинхониновой кислоты в 10 мл муравьиной кислоты кипятят 1 ч, охлаждают, разбавляют водой, нейтрализуют раствором карбоната натрия. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 1,8 г (70%) соединения Vб. $T_{\text{пл}}$ 259...260 °С. Смешанная проба плавления с образцом Vб, полученным в условиях предыдущего опыта, депрессии температуры плавления не дает.

Замещенные амиды 3-фенил-2-этил-2,3-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хинолин-9-карбоновой кислоты (VIa—в). К смеси 0,01 моль амида Ic—з в 10 мл диоксана и 5 мл 50% уксусной кислоты добавляют 1,06 г (0,01 моль) бензальдегида и кипятят 1 ч, охлаждают, выливают в воду, нейтрализуют раствором карбоната натрия. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана. ИК спектры соединений VIa—в: 1625...1640 (СО амид), 3200...3300 см^{-1} (NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Янборисова О. А., Колла В. Э., Вихарева С. А., Коньшин М. Е. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25. — № 2. — С. 24.
2. Янборисова О. А., Коньшин М. Е., Колла В. Э. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25 — № 3. — С. 23.
3. Янборисова О. А., Колла В. Э., Вихарева С. А., Коньшин М. Е. / Деп. в ВИНТИ, 1990. — № 3118-В.
4. Михалев А. И., Коньшин М. Е., Вахрин М. И. // ХГС. — 1997. — № 5. — С. 697.

Пермская фармацевтическая академия,
Пермь 614600

Поступило в редакцию 19.12.96