

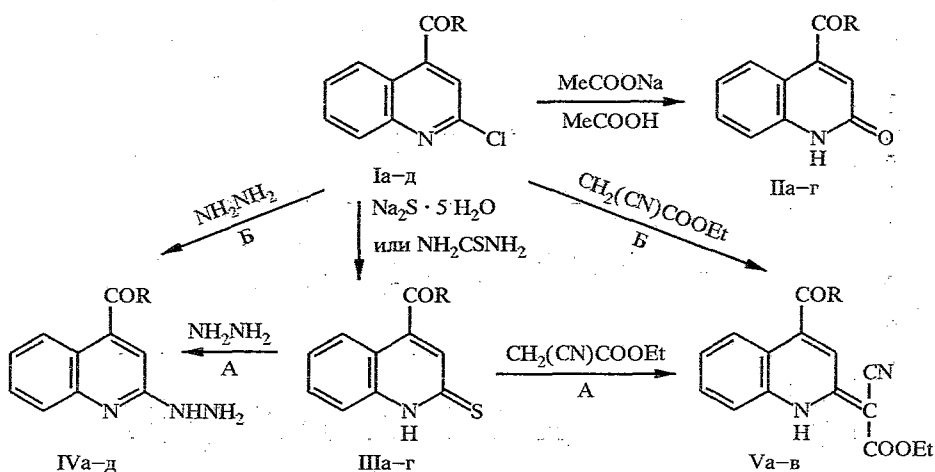
А. И. Михалев, М. Е. Коньшин, М. И. Вахрин

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ АМИДОВ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИНХОНИНОВЫХ КИСЛОТ

Взаимодействием замещенных амидов 2-хлорцинхониновой кислоты с ацетатом натрия или сульфидом натрия получены амиды 2-оксо- и 2-тиоцинхониновых кислот. Реакция амидов 2-тиоцинхониновой кислоты с гидразингидратом или этиловым эфиром циануксусной кислоты ведет к производным 2-гидразиноцинхониновой кислоты или (4-карбамоилхинолил-2)циануксусного эфира соответственно, которые могут быть получены также из амидов 2-хлорцинхониновой кислоты.

В ранее опубликованных работах нами было показано, что замещенные амиды 2-хлорцинхониновой кислоты могут быть использованы в качестве исходных соединений для получения биологически активных амидов 2-гидразино- и 2-ариламиноцинхониновых кислот [1, 2].

Данная работа предпринята с целью найти условия превращения амидов 2-хлорцинхониновой кислоты в амиды 2-оксо- и 2-тиоцинхониновых кислот и изучения некоторых реакций нуклеофильного замещения серы в последних.



I—V a R = C₃H₇NH; б R = *i*-C₃H₇NH; в R = морфолино; г R = 2-ClC₆H₄NH;
д R = 2-CH₃C₆H₄NH

Исследования показали, что замещенные амиды 2-оксоцинхониновой кислоты IIa—г (таблица) образуются с хорошими выходами из амидов I при использовании в качестве сильного нуклеофила ацетат-аниона. Реакция, по-видимому, катализируется уксусной кислотой за счет протонирования хинолинового цикла.

При нагревании амидов I с сульфидом натрия в ДМФА или тиомочевине образуются замещенные амиды 2-тиоцинхониновой кислоты IIIa—г. В последнем случае, вероятно, после нуклеофильного замещения хлора на остаток тиомочевинного промежуточного соединения разлагается с образованием 2-тиопроизводного.

На основании литературных данных [3] об оксо- и тионной структуре производных хинолина типа II и III сигналы в спектрах ПМР этих соединений при 12,20...12,83 м. д. нами были отнесены к протонам группы NH хинолинового ядра.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			$T_{пл}, ^\circ C$	Спектры ПМР, δ , м. д.*				Выход, %, метод А (Б)
		С	Н	Н		NH, с хинолина	NH амид	ArH, NH, м	NH ₂ уш. с	
1.	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIa	$C_{13}H_{14}N_2O_2$	<u>67,81</u> 67,92	<u>6,13</u> 6,25	<u>12,17</u> 12,22	291...292	11,20	8,77	6,43...7,83		76
IIб	$C_{13}H_{14}N_2O_2$	<u>67,81</u> 67,90	<u>6,13</u> 6,08	<u>12,17</u> 12,04	222...223	11,93	8,60	6,45...7,80		80
IIв	$C_{14}H_{14}N_2O_3$	<u>65,10</u> 65,17	<u>5,46</u> 5,53	<u>10,85</u> 10,77	206...207	11,95		6,40...7,73		78
IIг	$C_{16}H_{11}Cl_2N_2O_2$	<u>61,06</u> 61,14	<u>3,52</u> 3,42	<u>8,90</u> 8,73	318...320	11,90	8,70	6,50...7,80		72
IIIa	$C_{13}H_{14}N_2O$	<u>63,39</u> 63,30	<u>5,73</u> 5,65	<u>11,37</u> 11,43	278...280	12,83	8,78	7,10...8,20		71
IIIб	$C_{14}H_{14}N_2O$	<u>65,09</u> 65,15	<u>5,46</u> 5,52	<u>10,85</u> 10,90	120...121	12,80		7,20...8,35		67
IIIв	$C_{16}H_{11}ClN_2O$	<u>61,06</u> 61,11	<u>3,52</u> 3,60	<u>8,90</u> 8,96	188...190	12,80	8,80	7,23...8,00		78
IIIг	$C_{17}H_{14}N_2O$	<u>69,36</u> 69,27	<u>4,79</u> 4,72	<u>9,52</u> 9,47	268...270	12,82	8,75	7,27...8,00		83
IVa	$C_{13}H_{15}N_4O$	<u>64,18</u> 64,28	<u>6,22</u> 6,31	<u>23,03</u> 23,12	180...181		8,60	7,25...7,80	6,77	(81)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IVб	$C_{13}H_{15}N_4O$	<u>64,18</u> 64,23	<u>6,22</u> 6,15	<u>23,03</u> 23,15	184...185		8,60	7,27...7,83	6,83	70 (85)
IVв	$C_{16}H_{13}ClN_4O$	<u>61,44</u> 61,37	<u>4,19</u> 4,10	<u>17,92</u> 17,86	187...188		8,50	7,23...8,00	7,17	63 (78)
IVг	$C_{18}H_{18}N_4O$	<u>70,56</u> 70,44	<u>5,92</u> 5,85	<u>18,29</u> 18,21	174...175		8,27	7,28...8,00	7,10	65 (83)
IVд	$C_{18}H_{18}N_4O$	<u>70,56</u> 70,46	<u>5,92</u> 6,06	<u>18,29</u> 18,23	189...190		8,30	7,30...7,80	7,15	(87)
Vа* ²	$C_{21}H_{16}ClN_3O$	<u>69,71</u> 69,64	<u>4,46</u> 4,38	<u>11,62</u> 11,57	228...230	13,27	10,77	7,33...8,10		58 (80)
Vб* ²	$C_{22}H_{19}N_3O_3$	<u>70,76</u> 70,82	<u>5,13</u> 5,20	<u>11,25</u> 11,33	236...237	13,23	10,60	7,27...8,10		63 (82)
Vв* ²	$C_{23}H_{21}N_3O_3$	<u>71,30</u> 71,21	<u>5,46</u> 5,38	<u>10,85</u> 10,93	238...240	13,33	10,50	7,20...8,10		(84)

* В таблице не приводятся сигналы протонов заместителей при амидной группе.

*2 Сигналы протонов группы $COOC_2H_5$: Vа 4,31 к (CH₂), 1,23 т (CH₃); Vб 4,27 к (CH₂), 1,27 т (CH₃); Vв 4,23 к (CH₂), 1,2 т (CH₃).

Амиды 2-тиоцинхониновой кислоты при кипячении с гидразингидратом превращаются в амиды 2-гидразиоцинхониновой кислоты IVб—г, а при взаимодействии с циануксусным эфиром — в производные (4-карбамоилхинолил-2)циануксусного эфира Va,б. Для доказательства структуры, а также для сравнения альтернативных способов синтеза соединения IV и V были синтезированы также на основе амидов I. Полученные результаты свидетельствуют, что оба приведенных способа с успехом могут быть использованы в препаративных целях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР получены на приборе РЯ-2310 (60 МГц), внутренний стандарт ГМДС, растворитель ДМСО-*d*₆. Характеристики полученных соединений представлены в таблице.

Замещенные амиды 2-оксоцинхониновой кислоты Па—г. Смесь 0,01 моль соответствующего амида 2-хлорцинхониновой кислоты [4], 1,2 г (0,015 моль) ацетата натрия в 10 мл конц. АсОН кипятят 1 ч, охлаждают, разбавляют водой, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. ИК спектры соединений Па—г: 1640...1660 (СО амид); 3200...3285 см⁻¹ (NH).

Замещенные амиды 2-тиоцинхониновой кислоты Пш—г. Смесь 0,01 моль соответствующего амида 2-хлорцинхониновой кислоты, 2,5 г (0,015 ммоль) водного сульфида натрия в 10 мл ДМФА нагревают 2 ч при температуре 150 °С, охлаждают, разбавляют водой. Отфильтровывают примеси и к фильтрату добавляют соляную кислоту, выпавший осадок перекристаллизовывают из диоксана. ИК спектры соединений Пш—д: 1640...1670 (СО амид); 3200...3290 см⁻¹ (NH).

о-Толуиламид 2-тиоцинхониновой кислоты (Пшг). Смесь 2,97 г (0,01 моль) о-толуидида 2-хлорцинхониновой кислоты, 0,76 г (0,01 моль) тиомочевины в 10 мл ДМФА нагревают 5 ч, охлаждают, разбавляют 10% водным раствором гидроксида натрия, отфильтровывают от примесей и продукт реакции осаждают разбавленной соляной кислотой. Кристаллизуют из диоксана. Выход 1,8 г (60%). Т_{пл} 268...269 °С.

Замещенные амиды 2-гидразиоцинхониновой кислоты IVб—г. А. Раствор 0,01 моль соответствующего амида 2-тиоцинхониновой кислоты в 10 мл 60% водного раствора гидразингидрата и 10 мл диоксана кипятят 1 ч, охлаждают, разбавляют водой, выпавший осадок перекристаллизовывают из диоксана.

Б. Раствор 0,01 моль соответствующего амида 2-тиоцинхониновой кислоты в 10 мл 60% водного раствора гидразингидрата и 10 мл диоксана кипятят 2 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана. Получают соединения IVа—д. Смешанные пробы плавления с образцами, полученными в условиях предыдущего опыта, депрессии температуры плавления не дают.

Производные (4-карбамоилхинолил-2)циануксусного эфира Va,б. А. Смесь 0,01 моль соответствующего амида Пшв,г, 1,1 г (0,01 моль) этилового эфира циануксусной кислоты и 1,4 г (0,01 моль) безводного карбоната калия в 10 мл ДМФА нагревают при 120 °С в течение 2 ч, охлаждают, разбавляют водой, нейтрализуют уксусной кислотой, осадок перекристаллизовывают из диоксана. ИК спектры соединений Va,б: 1640...1670 (СО амид); 2204...2208 (C≡N); 3200...3285 см⁻¹ (NH).

Б. Смесь 0,01 моль соответствующего амида Ig—е, 1,1 г (0,01 моль) этилового эфира циануксусной кислоты и 1,4 г (0,01 моль) безводного карбоната калия в 10 мл ДМФА нагревают при 150 °С в течение 6 ч, охлаждают, разбавляют водой, нейтрализуют уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из диоксана. Получают соединения Va—в. Смешанные пробы плавления с образцами Va,б, полученными в условиях предыдущего опыта, показали их идентичность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Янборисова О. А., Коньшин М. Е. // ХГС. — 1991. — №4. — С. 493.
2. Янборисова О. А., Колла В. Э., Вихарева С. А., Коньшин М. Е. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25. — С. 24.
3. Алберт А. // Физические методы в химии гетероциклических соединений. — М.: Химия, 1966. — С. 47.
4. Янборисова О. А., Колла В. Э., Вихарева С. А., Коньшин М. Е. // Деп. в ВИНТИ, 1990. — № 3118-В.