

В. Л. Гейн*, М. И. Казанцева, А. А. Курбатова

СИНТЕЗ

4,N-ДИАРИЛ-2,7,7-ТРИМЕТИЛ-5-ОКСО-1,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРО-3-ХИНОЛИНКАРБОКСАМИДОВ

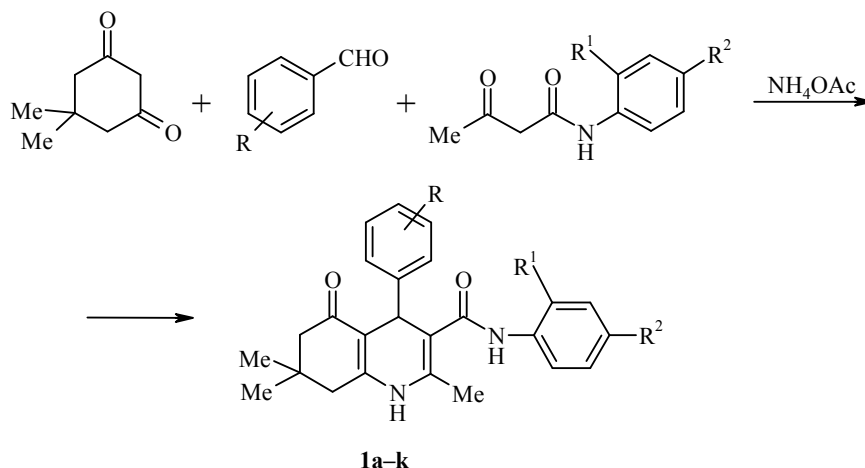
Взаимодействие димедона, N-арилзамещённых амидов ацетоуксусной кислоты, ариальдегидов и ацетата аммония приводит к образованию 4,N-диарил-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хинолинкарбоксамидов.

Ключевые слова: ариальдегиды, N-арилзамещённые амиды ацетоуксусной кислоты, ацетат аммония, 4,N-диарил-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хинолинкарбоксамиды, димедон.

Производные 1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хинолинкарбоксамидов проявляют широкий спектр биологической активности [1]. Для получения соединений такого типа в литературе описана четырёхкомпонентная реакция димедона, ариальдегида, ацетоацетанилида и ацетата аммония [2].

Продолжая изучение протекания этой реакции, мы впервые использовали N-арилзамещённые амиды ацетоуксусной кислоты. Реакцию проводили при 150–160 °С в течение 5–10 мин в отсутствие растворителя и получили 4,N-диарил-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хинолинкарбоксамиды **1a–k** с выходами 47–87 %. При этом образования продуктов дальнейшего окисления этих соединений не наблюдали.

Использование замещённых ариальдегидов приводило к более высоким выходам конечных продуктов **1b–e,g–j**, чем при использовании незамещённого бензальдегида.



a–e R¹ = R² = Me; **f–j** R¹ = Me, R² = H;
a,f R = H, **b,g** R = 4-Cl, **c,h** R = 4-OMe, **d,i** R = 3-NO₂, **e,j** R = 4-NO₂; **k** R = R² = H, R¹ = OMe

Полученные соединения **1a–k** представляют собой светло-жёлтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО и при нагревании в этаноле, но нерастворимые в воде.

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений присутствуют сигналы протонов с химическими сдвигами, подтверждающие структуру полученного гетероцикла – синглет протона Н-4 при 4.80–5.10 и сигнал протона NH в гетероцикле при 8.05–8.70 м. д. В ИК спектрах соединений **1a–k** присутствуют полосы валентных колебаний связи N–H в положении 1 гетероцикла при 3248–3376 cm^{-1} . В масс-спектре соединения **1f** присутствуют пик молекулярного иона с m/z 400 $[\text{M–H}]^+$ и пики фрагментных ионов с m/z 323 $[\text{M–Ph}]^+$ (82), 294 $[\text{M–PhNHCH}_3]^+$ (100), подтверждающие данную структуру.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker DRX500 (500 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр получен на хромато-масс-спектрометре Agilent 7890A/5975С (энергия ионизирующих электронов 70 эВ).

Получение 3-хинолинкарбоксамидов 1a–k (общая методика). Смесь 0.01 моль димедона, 0.01 моль соответствующего бензальдегида, 0.01 моль N-арилзамещённого амида ацетоуксусной кислоты и 0.01 моль ацетата аммония выдерживают при перемешивании 5–10 мин при 150–160 °С до прекращения выделения газа и затвердевания реакционной смеси. После охлаждения остаток обрабатывают этанолом, выпавшие кристаллы отфильтровывают.

2,4-Диметилфениламид 2,7,7-триметил-5-оксо-4-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1a). Выход 2.0 г (48%), т. пл. 243–245 °С (из этанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1632 (C=O), 1688 (CON), 3076 (NH), 3248 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 7-CH₃); 1.02 (3H, с, 7-CH₃); 1.85 (3H, с, 2-CH₃); 1.98 (1H, д, J = 16.2, H_a-8); 2.06, 2.20 (6H, два с, 2',4'-CH₃); 2.14 (1H, д, J = 16.2, H_b-8); 2.30 (1H, д, J = 16.9, H_a-6); 2.40 (1H, д, J = 16.9, H_b-6); 4.90 (1H, с, H-4); 6.80–7.30 (8H, м, H Ar); 8.61 (1H, с, NH); 8.90 (1H, с, NH). Найдено, %: C 78.47; H 7.32; N 6.89. C₂₇H₃₀N₂O₂. Вычислено, %: C 78.23; H 7.29; N 6.76.

2,4-Диметилфениламид 2,7,7-триметил-5-оксо-4-(4-хлорфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1b). Выход 3.9 г (87%), т. пл. 242–244 °С (из этанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O), 1680 (CON), 3072 (NH), 3248 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.85 (3H, с, 7-CH₃); 1.03 (3H, с, 7-CH₃); 1.85 (3H, с, 2-CH₃); 1.98 (1H, д, J = 16.0, H_a-8); 2.14, 2.20 (6H, два с, 2',4'-CH₃); 2.15 (1H, д, J = 16.0, H_b-8); 2.29 (1H, д, J = 17.0, H_a-6); 2.39 (1H, д, J = 17.0, H_b-6); 4.95 (1H, с, H-4); 6.85–7.40 (7H, м, H Ar); 8.68 (1H, с, NH); 9.49 (1H, с, NH). Найдено, %: C 72.32; H 6.56; N 6.15. C₂₇H₂₉ClN₂O₂. Вычислено, %: C 72.23; H 6.51; N 6.24.

2,4-Диметилфениламид 2,7,7-триметил-4-(4-метоксифенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1c). Выход 3.2 г (73%), т. пл. 233–235 °С (из этанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1632 (C=O), 1688 (CON), 3048 (NH), 3026 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 7-CH₃); 1.02 (3H, с, 7-CH₃); 1.85 (3H, с, 2-CH₃); 1.97 (1H, д, J = 16.1, H_a-8); 2.05, 2.20 (6H, два с, 2',4'-CH₃); 2.14 (1H, д, J = 16.1, H_b-8); 2.27 (1H, д, J = 16.9, H_a-6); 2.38 (1H, д, J = 16.9, H_b-6); 3.70 (3H, с, OCH₃); 4.90 (1H, с, H-4); 6.70–7.20 (7H, м, H Ar); 8.10 (1H, с, NH); 8.30 (1H, с, NH). Найдено, %: C 75.72; H 7.24; N 6.28. C₂₈H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: C 75.65; H 7.26; N 6.30.

2,4-Диметилфениламид 2,7,7-триметил-4-(3-нитрофенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1d). Выход 3.2 г (70%), т. пл. 234–236 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1638 (C=O), 1688 (CON), 3070 (NH), 3248 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 7-CH₃); 1.02 (3H, с, 7-CH₃); 1.85 (3H, с, 2-CH₃); 1.99 (1H, д, $J = 16.1$, H_a-8); 2.08, 2.20 (6H, два с, 2',4'-CH₃); 2.17 (1H, д, $J = 16.1$, H_b-8); 2.34 (1H, д, $J = 17.0$, H_a-6); 2.43 (1H, д, $J = 17.0$, H_b-6); 5.10 (1H, с, H-4); 6.85–7.20 (7H, м, H Ar); 8.05 (1H, с, NH); 8.80 (1H, с, NH). Найдено, %: C 70.65; H 6.38; N 9.05. C₂₇H₂₉N₃O₄. Вычислено, %: C 70.57; H 6.36; N 9.14.

2,4-Диметилфениламид 2,7,7-триметил-4-(4-нитрофенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1e). Выход 3.35 г (73%), т. пл. 171–173 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1642 (C=O), 1680 (CON), 3088 (NH), 3288 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 7-CH₃); 1.03 (3H, с, 7-CH₃); 1.85 (3H, с, 2-CH₃); 2.13, 2.20 (6H, два с, 2',4'-CH₃); 1.98 (1H, д, $J = 16.1$, H_a-8); 2.16 (1H, д, $J = 16.1$, H_b-8); 2.32 (1H, д, $J = 16.8$, H_a-6); 2.41 (1H, д, $J = 16.8$, H_b-6); 5.10 (1H, с, H-4); 6.85–7.53 (7H, м, H Ar); 8.10 (1H, с, NH); 8.80 (1H, с, NH). Найдено, %: C 70.37; H 6.40; N 9.05. C₂₇H₂₉N₃O₄. Вычислено, %: C 70.57; H 6.36; N 9.14.

2-Метилфениламид 2,7,7-триметил-5-оксо-4-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хинолинкарбоновой кислоты (1f). Выход 1.9 г (47%), т. пл. 254–256 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 (C=O), 1692 (CON), 3068 (NH), 3248 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 7-CH₃); 1.03 (3H, с, 7-CH₃); 1.85 (3H, с, 2-CH₃); 1.98 (1H, д, $J = 16.2$, H_a-8); 2.06 (3H, с, 2'-CH₃); 2.15 (1H, д, $J = 16.2$, H_b-8); 2.30 (1H, д, $J = 16.9$, H_a-6); 2.39 (1H, д, $J = 16.9$, H_b-6); 4.90 (1H, с, H-4); 7.00–7.25 (9H, м, H Ar); 8.65 (1H, с, NH); 8.85 (1H, с, NH). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 400 [M-H]⁺ (37), 323 [M-Ph]⁺ (82), 294 [M-PhNHCH₃]⁺ (42). Найдено, %: C 77.88; H 7.22; N 6.85. C₂₆H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: C 77.97; H 7.05; N 6.99.

2-Метилфениламид 2,7,7-триметил-5-оксо-4-(4-хлорфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хинолинкарбоновой кислоты (1g). Выход 3.7 г (72%), т. пл. 248–250 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 (C=O), 1692 (CON), 3176 (NH), 3376 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 7-CH₃); 1.03 (3H, с, 7-CH₃); 1.87 (3H, с, 2-CH₃); 1.98 (1H, д, $J = 16.0$, H_a-8); 2.06 (3H, с, 2'-CH₃); 2.15 (1H, д, $J = 16.0$, H_b-8); 2.29 (1H, д, $J = 16.7$, H_a-6); 2.39 (1H, д, $J = 16.7$, H_b-6); 4.98 (1H, с, H-4); 7.00–7.25 (8H, м, H Ar); 8.70 (1H, с, NH); 9.00 (1H, с, NH). Найдено, %: C 71.68; H 6.32; N 6.49. C₂₆H₂₇ClN₂O₂. Вычислено, %: C 71.80; H 6.26; N 6.44.

2-Метилфениламид 2,7,7-триметил-4-(4-метоксифенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хинолинкарбоновой кислоты (1h). Выход 3.4 г (79%), т. пл. 218–220 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 (C=O), 1690 (CON), 3184 (NH), 3296 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 7-CH₃); 1.02 (3H, с, 7-CH₃); 1.86 (3H, с, 2-CH₃); 1.97 (1H, д, $J = 16.0$, H_a-8); 2.12 (3H, с, 2'-CH₃); 2.14 (1H, д, $J = 16.0$, H_b-8); 2.28 (1H, д, $J = 16.8$, H_a-6); 2.38 (1H, д, $J = 16.8$, H_b-6); 4.90 (1H, с, H-4); 7.00–7.18 (8H, м, H Ar); 8.60 (1H, с, NH); 8.80 (1H, с, NH). Найдено, %: C 75.28; H 6.93; N 6.69. C₂₇H₃₀N₂O₃. Вычислено, %: C 75.32; H 7.02; N 6.51.

2-Метилфениламид 2,7,7-триметил-4-(3-нитрофенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хинолинкарбоновой кислоты (1i). Выход 2.9 г (66%), т. пл. 228–230 °С (из этанола). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=O), 1688 (CON), 3080 (NH), 3168 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, с, 7-CH₃); 1.04 (3H, с, 7-CH₃); 1.86 (3H, с, 2-CH₃); 1.90 (1H, д, $J = 15.7$, H_a-8); 2.00 (1H, д, $J = 15.7$, H_b-8); 2.14 (3H, с, 2'-CH₃); 2.34 (1H, д, $J = 16.9$, H_a-6); 2.44 (1H, д, $J = 16.9$, H_b-6); 5.10 (1H, с, H-4); 7.00–7.70 (8H, м, H Ar); 8.10 (1H, с, NH); 8.90 (1H, с, NH). Найдено, %: C 70.17; H 6.03; N 9.49. C₂₆H₂₇N₃O₄. Вычислено, %: C 70.10; H 6.11; N 9.43.

2-Метилфениламид 2,7,7-триметил-4-(4-нитрофенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хиолинкарбоновой кислоты (1j). Выход 3.2 г (73%), т. пл. 237–239 °С (из этанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=O), 1672 (CON), 3184 (NH), 3384 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.85 (3H, с, 7-CH₃); 1.02 (3H, с, 7-CH₃); 1.87 (3H, с, 2-CH₃); 1.99 (1H, д, $J = 16.1$, H_a-8); 2.14 (3H, с, 2'-CH₃); 2.16 (1H, д, $J = 16.1$, H_b-8); 2.32 (1H, д, $J = 16.8$, H_a-6); 2.42 (1H, д, $J = 16.8$, H_b-6); 5.10 (1H, с, H-4); 7.00–7.50 (8H, м, H Ar); 8.10 (1H, с, NH); 9.10 (1H, с, NH). Найдено, %: C 69.97; H 6.09; N 9.47. C₂₆H₂₇N₃O₄. Вычислено, %: C 70.10; H 6.11; N 9.43.

2-Метоксифениламид 2,7,7-триметил-5-оксо-4-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хиолинкарбоновой кислоты (1k). Выход 2.3 г (55%), т. пл. 180–182 °С (из этанола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1632 (C=O), 1692 (CON), 3078 (NH), 3248 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.89 (3H, с, 7-CH₃); 1.03 (3H, с, 7-CH₃); 1.85 (3H, с, 2-CH₃); 1.98 (1H, д, $J = 16.2$, H_a-8); 2.16 (1H, д, $J = 16.2$, H_b-8); 2.26 (1H, д, $J = 16.9$, H_a-6); 2.39 (1H, д, $J = 16.9$, H_b-6); 3.70 (3H, с, OCH₃); 4.80 (1H, с, H-4); 6.80–7.40 (9H, м, H Ar); 8.05 (1H, с, NH); 8.90 (1H, с, NH). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 416 [M–H]⁺ (19), 339 [M–Ph]⁺ (32), 294 [M–PhNHOCCH₃]⁺ (42). Найдено, %: C 75.07; H 6.73; N 6.65. C₂₆H₂₈N₂O₃. Вычислено, %: C 74.98; H 6.78; N 6.73.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. B. Sapkal, K. F. Shelke, B. B. Shingate, M. S. Shingare, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 1754 (2009).
2. В. Л. Гейн, М. И. Казанцева, А. А. Курбатова, М. И. Вахрин, *XГС*, 784 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 629 (2010)].

Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая, 2, Пермь 614990, Россия
e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило 21.02.2011