

А. Б. Деянов, М. Е. Коньшин, З. Н. Семенова

ИССЛЕДОВАНИЕ НАФТИРИДИНОВ

16*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРО-1,6-НАФТИРИДИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ АНИЛИДОВ (ГИДРАЗИДОВ) 6-ОКСО-2-СТИРИЛНИКОТИНОВЫХ КИСЛОТ

При нагревании анилидов (гидразилов) 6-оксо-2-стирил-5-цианоникотиновых кислот в ПФК образуются амиды 7-арил-2,5-диоксо-6-фенил(амино)-1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридин-3-карбоновых кислот, а при нагревании с хлорной кислотой в растворе уксусной кислоты – соответствующие кислоты.

Ключевые слова: анилиды, гидразиды, 2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридины, 6-оксо-2-стирилникотиновые кислоты, циклизация.

Амиды 2-стирилникотиновой кислоты при нагревании в ПФК циклизируются в производные 5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина [2]. Цель данной работы – расширение границ этой реакции и получение новых производных 1,6-нафтиридина на основе анилидов и гидразилов 6-оксо-2-стирил-5-цианоникотиновой кислоты.

Исследования показали, что замыкание цикла в соединениях **1a–d** проходит при их нагревании в ПФК при 165 °С в течение 3 ч. При этом образуются амиды 7-арил-2,5-диоксо-6-фенил(амино)-1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридин-3-карбоновых кислот **2a–d** (таблица).



1, 2 a R¹ = 4-Me₂N, R² = Ph; **b** R¹ = 3-Br, R² = Ph; **c** R¹ = 4-Me₂N, R² = NH₂; **d** R¹ = 3-Br, R² = NH₂; **e** R¹ = 4-MeO, R² = Ph; **1f** R¹ = 4-Br, R² = NH₂; **2 f** R¹ = 4-Me₂N, R² = Ph, **g** R¹ = 3-Br, R² = Ph, **h** R¹ = 4-Me₂N, R² = NH₂; **i** R¹ = 4-Br, R² = NH₂; **a–d** R³ = CONH₂, **e–i** R³ = COOH

* Сообщение 15 см. [1].

ИК спектры нафтиридинов **2a–d**, в отличие от спектров соединений

1a–d [3], не содержат полосы поглощения нитрильной группы, но имеют полосы поглощения при 1668–1676 см⁻¹ (C=O амида), а также полосы валентных колебаний амидной группы N–H при 3462–3480 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений **2**, в отличие от спектров исходных анилидов и гидразидов **1**, появляются сигналы протонов при 7.19–7.67 (2H, уш. с, CONH₂), 3.32–3.48 (2H, д, CH₂) и 5.37–5.52 м. д. (1H, т, CH).

В масс-спектре соединения **2a** молекулярный ион 402* [M]⁺• отщепляет молекулу воды и превращается в ион 384 [M–H₂O]⁺•. Дальнейшая фрагментация этого иона связана либо с потерей молекулы HCN, что характерно для нитрилов [4], либо с отщеплением фенилнитрена. Отщепление молекулы HCN приводит к образованию устойчивого иона 357, интенсивность пика которого составляет 100%, что, вероятно, определяется рассредоточением положительного заряда внутри образовавшегося ароматического цикла пиридина. Фрагментация иона 357 протекает по трем направлениям (отщепление O•, CO• и CH₂=N–Me) с образованием ионов 341, 329 и 314 соответственно. Последний элиминирует либо фенил и дает ион 237, либо фенилнитрен и образует ион 223. При отщеплении от иона 384 [M–H₂O]⁺• фенилнитрена образуется ион 293, который последовательно элиминирует цианистый водород и фрагмент диметиламина с возникновением устойчивых ионов 266 и 223.

Далее было установлено, что 7-арил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-тетрагидро-6-фенил(амино)-1,6-нафтиридин-3-карбоновые кислоты **2e–i** образуются при нагревании раствора стильбазолов **1a–c,e,f** в ледяной уксусной кислоте в присутствии хлорной кислоты.

Спектры ЯМР ¹H нафтиридинов **2e–i** отличаются от спектров соединений **1a–c,e,f** [3] отсутствием уширенного синглета группы NH₂ при 7.19–7.67 м. д. и наличием синглета протона карбоксильной группы в области 8.68–9.31 м. д., а ИК спектры – наличием полос при 1704–1744 (C=O карбоксильной группы) и при 3555–3580 см⁻¹ (O–H).

Изучена антимикробная активность соединений **2c–h,i** в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки. Определялась минимальная ингибирующая концентрация (МИК) по методу серийных разведений [5]. В качестве эталона сравнения использовался лактат этакридина, который задерживает рост как золотистого стафилококка, так и кишечной палочки при с = 500 мкг/мл. Исследования показали, что большинство соединений по активности в отношении золотистого стафилококка не уступают эталону сравнения, а соединение **2g** действует в 4 раза сильнее.

* Здесь и далее для пиков ионов даны значения *m/z*.

Характеристики соединений 2a–i

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %	Антимикробная активность, МИК, мкг/мл	
		С	Н	Br	N			<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
2a	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>68.64</u>	<u>5.51</u>	—	<u>13.92</u>	262–263	41		
		68.71	5.33		14.20				
2b	C ₂₁ H ₁₆ BrN ₃ O ₃	<u>57.58</u>	<u>3.68</u>	<u>18.24</u>	<u>9.59</u>	216–218	44		
		57.79	3.39	18.52	9.76				
2c	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃	<u>59.81</u>	<u>5.61</u>	—	<u>20.52</u>	213–215	42	500	1000
		60.04	5.49		20.50				
2d	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₄ O ₃	<u>47.76</u>	<u>3.47</u>	<u>21.18</u>	<u>14.85</u>	259–262	37		
		48.00	3.27	20.90	14.63				
2e	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>67.69</u>	<u>4.65</u>	—	<u>7.18</u>	276–278	41	500	500
		67.40	4.92		6.87				
2f	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>68.47</u>	<u>5.25</u>	—	<u>10.42</u>	268–270	34	500	500
		68.76	5.33		10.66				
2g	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₄	<u>57.40</u>	<u>3.44</u>	<u>18.19</u>	<u>6.38</u>	240–242	48	125	500
		57.67	3.28	18.25	6.50				
2h	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>59.64</u>	<u>5.30</u>	—	<u>16.36</u>	238–241	62	1000	1000
		59.76	5.01		16.49				
2i	C ₁₅ H ₁₂ BrN ₃ O ₄	<u>47.64</u>	<u>3.20</u>	<u>21.13</u>	<u>10.11</u>	201–204	69	500	1000
		47.67	2.95	21.39	10.84				

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в CCl_4 , $c = 0.05$ моль/л (соединение **2e**) и в вазелиновом масле (остальные соединения). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре РС-60 (60 МГц) в DMCO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Масс-спектры получены на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в источник ионов, ионизирующее напряжение 70 эВ, эталон сравнения ^{200}Hg .

Амиды 6-амино(фенил)-7-арил-2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридин-3-карбоновых кислот 2a–d. Нагревают 0.01 моль соответствующего соединения **1a–d** с 10 мл ПФК 3 ч при 165 °С. Выливают в 100 мл воды, нейтрализуют раствором аммиака. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из диоксана (соединение **2a**) или водного этанола (соединения **2b–d**). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3366–3396, 3172–3194 (CONH_2), 3360–3480 (N–H), 1668–1684 ($\text{C}_{(3)}\text{–C=O}$), 1656–1672 ($\text{C}_{(2)}\text{=O}$), 1632–1664 ($\text{C}_{(5)}\text{=O}$); соединения **2c,d** – 3272–3280, 3208 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.43–8.78 (1H, с, Н-4); 7.25–7.65 (1H, с, NH); 7.19–7.67 (2H, с, CONH_2); 5.08–5.37 (1H, т, Н-7); 3.32–3.50 (2H, д, Н-8); соединения **2a,b** – 6.96–7.42 (9H, м, аром.); соединения **2c,d** – 6.68–7.00 (4H, м, C_6H_4); 3.77–4.18 (2H, с, NH_2). Масс-спектр соединения **2a**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 402 [$\text{M}]^+$ (97), 384 (26), 357 (100), 341 (12), 329 (25), 314 (19), 293 (67), 266 (98), 237 (52), 223 (99), 183 (25), 146 (26), 134 (66).

6-Амино(фенил)-7-арил-2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридин-3-карбоновые кислоты 2e–i. К 30 мл свежеприготовленного раствора хлорной кислоты в ледяной уксусной кислоте с небольшим количеством уксусного ангидрида (содержание хлорной кислоты 10–12%) прибавляют 0.01 моль соответствующего соединения **1a–c,e,f** нагревают при ~100 °С в течение 2 ч, выливают в 150 мл воды, нейтрализуют раствором гидрокарбоната натрия. Осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водного ДМФА. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3530–3589 (COOH), 3372–3452 (N–H), 1704–1744 ($\text{C}_{(3)}\text{–C=O}$), 1642–1682 ($\text{C}_{(2)}\text{=O}$), 1620–1668 ($\text{C}_{(5)}\text{=O}$), соединения **2h,i** – 3280–3288, 3206–3212 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.68–9.31 (H, с, COOH); 8.46–8.78 (1H, с, Н-4); 7.07–7.65 (1H, с, NH); 5.05–5.55 (1H, т, Н-7); 3.24–3.76 (2H, д, Н-8); соединения **2e–g** – 6.87–7.48 (9H, м, аром.); соединения **2h,i** – 6.68–6.97 (4H, м, C_6H_4); 4.01–4.39 (2H, с, NH_2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. В. Ухов, М. Е. Коньшин, *ХГС*, 92 (1992).
2. В. И. Сигова, М. Е. Коньшин, *ХГС*, 783 (1984).
3. А. Б. Деянов, М. Е. Коньшин, *ХГС*, 547 (2004).
4. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичус. *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1987.
5. Г. Б. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва, 1959, с. 109, 456.

Пермская государственная
фармацевтическая академия,
Пермь 614600, Россия
e-mail: pfa@degacom.ru

Поступило в редакцию 18.04.2002