

Д. Зицане*, И. Равиня, З. Тетере, И. Рийкуре

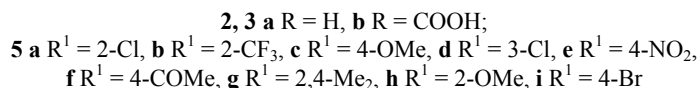
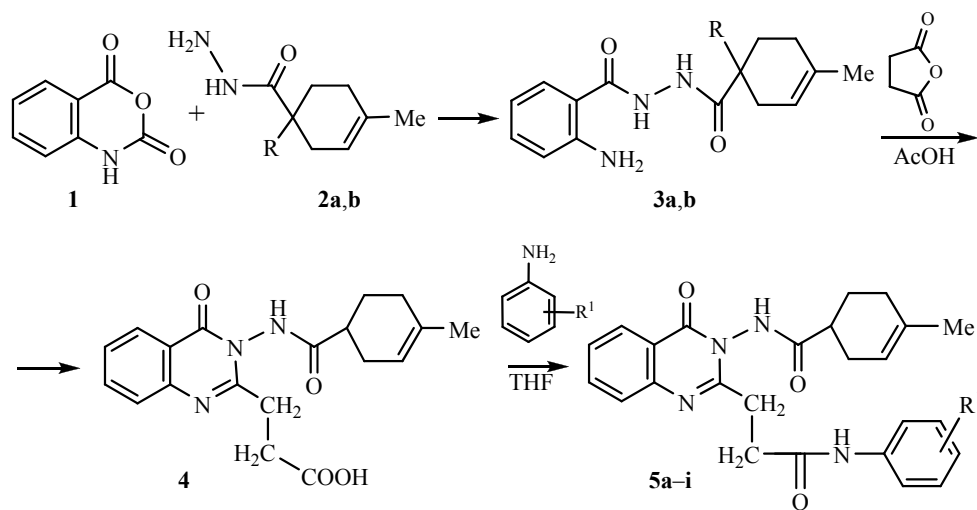
СИНТЕЗ АНИЛИДОВ

3-{3-[(4-МЕТИЛЦИКЛОГЕКС-3-ЕНИЛКАРБОНИЛ)АМИНО]-4-ОКСО-3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-2-ИЛ}ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

С целью выявления потенциальных диуретических веществ в ряду анилидов хиназолинового ряда синтезированы анилиды 3-{3-[(4-метилциклогекс-3-енилкарбонил)амино]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пропановой кислоты. Экспериментально установлены оптимальные условия получения исходной кислоты, а анилиды синтезированы методом смешанных ангидридов.

Ключевые слова: анилиды, гидразиды, пропионовая кислота, смешанные ангидриды, хиназолины, янтарный ангидрид.

Недавно сообщено [1, 2] о синтезе анилидов 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, которые проявляют высокую диуретическую активность и проходят расширенные фармакологические испытания. Благодаря структурному сходству хиноловых и хиназолиновых соединений анилиды 3,4-дигидрохиназолинилпропановых кислот могут представлять интерес в качестве потенциальных диуретиков.



Исходную 3-{3-[(4-метилциклогекс-3-енилкарбонил)амино]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пропановую кислоту (4) синтезировали разными путями. Первый из них представляет собой декарбосилирование описанного нами ранее [3] *N'*-циклогексенилкарбонилзамещённого гидразида 2-аминобензойной кислоты 3b с последующим взаимодействием образовавшегося *N,N'*-диацилгидразина 3a с янтарным ангидридом в уксусной кислоте (метод А).

Второй заключается в конденсации изатового ангидрида (**1**) с гидразидом **2a** и обработке полученного таким образом соединения **3a** янтарным ангидридом в тех же условиях (метод Б). Третий путь предполагает непосредственное взаимодействие *N,N'*-диацилгидразина **3b** с янтарным ангидридом в уксусной кислоте (метод В) и заслуживает внимания, прежде всего, потому что не требует предварительного декарбоксилирования.

Несмотря на то, что по числу стадий оптимальным является метод В, предпочтение следует отдать методу А, позволяющему получать целевую кислоту **4** с наилучшим выходом и чистотой, достаточной для проведения следующей стадии без дополнительной очистки.

Для получения анилидов **5a–i** использовали известный в пептидном синтезе метод смешанных ангидридов. Большинство анилидов образуются с хорошими выходами (табл. 1). Исключение составляют лишь анилиды **5e** и **5g**, поскольку в ходе их синтеза наблюдалось образование окрашенных побочных продуктов.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа и спектрами ЯМР ¹H, в которых сигналы протонов всех фрагментов находятся в характерных для них областях (табл. 2).

Таким образом, методом смешанных ангидридов синтезированы анилиды 3-{3-[(4-метилциклогекс-3-енилкарбонил)амино]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пропановой кислоты из соответствующей кислоты и замещённых анилинов. Для получения исходной кислоты наилучшим оказался метод, согласно которому проводят декарбоксилирование *N'*-циклогексенилкарбонилзамещённого гидразида 2-аминобензойной кислоты в пиридине и образовавшийся *N,N'*-диацилгидразин обрабатывают янтарным ангидридом в уксусной кислоте.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений **5a–i**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл. *, °С	Выход, %
		С	Н	N		
5a	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	<u>64.36</u>	<u>5.34</u>	<u>11.97</u>	225–227	80
		64.58	5.42	12.05		
5b	C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃	<u>62.67</u>	<u>5.07</u>	<u>11.31</u>	185–186	82
		62.64	5.05	11.24		
5c	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₄	<u>67.55</u>	<u>6.16</u>	<u>12.04</u>	194–195	75
		67.81	6.13	12.17		
5d	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	<u>64.51</u>	<u>5.42</u>	<u>11.96</u>	187–189	77
		64.58	5.42	12.05		
5e	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₅	<u>62.97</u>	<u>5.25</u>	<u>14.51</u>	188–192	52
		63.15	5.30	14.73		
5f	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₄	<u>68.40</u>	<u>6.00</u>	<u>11.68</u>	204–206	62
		68.63	5.97	11.86		
5g	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₃	<u>70.55</u>	<u>6.55</u>	<u>12.22</u>	217–219	53
		70.72	6.59	12.22		
5h	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₄	<u>67.91</u>	<u>5.99</u>	<u>11.77</u>	170–172	75
		67.81	6.13	12.17		
5i	C ₂₅ H ₂₅ BrN ₄ O ₃	<u>58.81</u>	<u>4.92</u>	<u>10.73</u>	222–224	68
		58.95	4.95	11.00		

* Растворители для перекристаллизации: этанол (соединения **5a,c–e**), этилацетат (соединения **5b,g**), этанол–вода (соединение **5i**).

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений 5a–i

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
5a	1.65 (3H, уш. с, CH_3); 1.67–2.12 (4H, м, 2CH_2); 2.12–2.30 (2H, м, CH_2); 2.44–2.69 (2H, м, CH_2); 2.72–2.98 (2H, м, CH_2); 3.04–3.26 (1H, м, CH); 5.42 (1H, уш. с, =CH); 7.07 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.31 (1H, т, $J = 8.1$, H Ar); 7.41–7.49 (1H, м, H Ar); 7.52–7.60 (2H, м, H Ar); 7.77–7.90 (2H, м, H Ar); 8.10 (1H, д, $J = 7.3$, H Ar); 10.30 (1H, с, NH); 11.10 (1H, с, NH)
5b	1.63 (3H, уш. с, CH_3); 1.86–2.28 (4H, м, 2CH_2); 2.14–2.28 (2H, м, CH_2); 2.40–2.70 (2H, м, CH_2); 2.98–3.21 (2H, м, CH_2); 3.23–3.35 (1H, м, CH); 5.40 (1H, уш. с, =CH); 7.28 (1H, д, $J = 7.3$, H Ar); 7.45–7.62 (3H, м, H Ar); 7.69–7.89 (2H, м, H Ar); 8.11 (2H, д, $J = 7.3$, H Ar); 10.45 (1H, с, NH); 11.05 (1H, с, NH)
5c	1.64 (3H, уш. с, CH_3); 1.88–2.00 (4H, м, 2CH_2); 2.20–2.49 (2H, м, CH_2); 2.49–2.81 (2H, м, CH_2); 2.81–3.00 (2H, м, CH_2); 3.05–3.16 (1H, м, CH); 3.62 (3H, с, CH_3O); 5.41 (1H, уш. с, =CH); 6.68 (1H, д, $J = 10.8$, H Ar); 7.14–7.29 (1H, м, H Ar); 7.39 (2H, т, $J = 8.1$, H Ar); 7.96–8.20 (3H, м, H Ar); 8.61 (1H, с, H Ar); 9.95 (1H, с, NH); 11.04 (1H, с, NH)
5d	1.67 (3H, уш. с, CH_3); 1.89–2.16 (4H, м, 2CH_2); 2.17–2.35 (2H, м, CH_2); 2.53–2.92 (2H, м, CH_2); 2.93–3.10 (2H, м, CH_2); 3.27–3.30 (1H, м, CH); 5.46 (1H, уш. с, =CH); 6.40 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 6.49–6.63 (1H, м, H Ar); 7.13–7.53 (2H, м, H Ar); 7.68 (1H, д, $J = 9.9$, H Ar); 7.98 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.16 (1H, т, $J = 8.1$, H Ar); 8.6 (1H, с, H Ar); 11.13 (1H, с, NH); 12.44 (1H, с, NH)
5e	1.62 (3H, уш. с, CH_3); 2.20–2.32 (4H, м, 2CH_2); 2.49–2.52 (2H, м, CH_2); 2.56–2.81 (2H, м, CH_2); 2.84–2.88 (2H, м, CH_2); 3.30–3.36 (1H, м, CH); 5.42 (1H, уш. с, =CH); 7.51–7.60 (1H, м, H Ar); 7.58 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.83–7.92 (3H, м, H Ar); 8.10 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.32 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 10.74 (1H, с, NH); 11.03 (1H, с, NH)
5f	1.65 (3H, уш. с, CH_3); 1.66–1.74 (1H, м) и 1.95–2.10 (3H, м, 2CH_2); 2.12–2.27 (2H, м, CH_2); 2.51 (3H, с, COCH_3); 2.58–2.67 (1H, м) и 2.78–2.97 (3H, м, 2CH_2); 3.10–3.19 (1H, м, CH); 5.40 (1H, уш. с, =CH); 7.51 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.54 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.72 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.81 (1H, т, $J = 7.3$, H Ar); 7.90 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 8.10 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 10.43 (1H, с, NH); 11.03 (1H, с, NH)
5g	1.59 (3H, уш. с, CH_3); 1.88–2.05 (4H, м, 2CH_2); 2.22–2.27 (2H, м, CH_2); 2.35–2.40 (6H, м, 2CH_3); 2.52–2.54 (2H, м, CH_2); 2.66–2.70 (2H, м, CH_2); 3.03–3.10 (1H, м, CH); 5.36 (1H, уш. с, =CH); 6.60 (1H, уш. с, H Ar); 7.16 (2H, с, H Ar); 7.47 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.53 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.80 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 8.15 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 9.86 (1H, с, NH); 10.97 (1H, с, NH)
5h	1.61 (3H, уш. с, CH_3); 1.87–2.25 (4H, м, 2CH_2); 2.48–2.62 (2H, м, CH_2); 2.68–2.81 (2H, м, CH_2); 2.82–2.95 (2H, м, CH_2); 3.02–3.13 (1H, м, CH); 3.78 (3H, уш. с, CH_3O); 5.36 (1H, уш. с, =CH); 6.81 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 6.94–7.04 (2H, м, H Ar); 7.48 (1H, т, $J = 7.4$, H Ar); 7.59 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.80 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.87 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 8.05 (1H, д, $J = 7.0$, H Ar); 9.18 (1H, с, NH); 10.97 (1H, с, NH)
5i	1.59 (3H, уш. с, CH_3); 1.90–2.06 (4H, м, 2CH_2); 2.12–2.27 (2H, м, CH_2); 2.48–2.60 (2H, м, CH_2); 2.69–2.87 (2H, м, CH_2); 3.02–3.16 (1H, м, CH); 5.32 (1H, уш. с, =CH); 7.42 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 7.48 (1H, т, $J = 7.8$, H Ar); 7.52 (3H, м, H Ar); 7.77–7.82 (1H, м, H Ar); 8.07 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 10.18 (1H, с, NH); 10.98 (1H, с, NH)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian Mercury BB (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Чистоту синтезированных соединений проверяли методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F₂₅₄ в системе растворителей хлороформ–этанол, 9:1.

3-{3-[(4-Метилциклогекс-3-енилкарбонил)амино]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пропановая кислота (4). А. 3.17 г (0.01 моль) соединения **3b** [3] кипятят в 25 мл пиридина 3 ч. Охлаждают, выливают в воду, фильтруют, осадок на фильтре промывают этанолом, сушат. Получают 2.46 г (90%) *N,N'*-диацилгидразина **3a**, к которому прибавляют эквимолярное количество янтарного ангидрида, 15 мл ледяной уксусной кислоты и кипятят 6 ч. Отгоняют 1/3 часть растворителя и выпавший осадок фильтруют. После перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты получают 2.62 г (82%, считая на **3a**) кислоты **4**. Т. пл. 201–202 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.63 (3H, уш. с, CH₃); 1.89–2.08 (2H, м, CH₂); 2.13–2.26 (2H, м, CH₂); 2.38–2.56 (4H, м, 2CH₂); 2.60–2.82 (2H, м, CH₂); 2.93–3.13 (1H, м, CH); 5.40 (1H, уш. с, =CH); 7.25 (1H, т, *J* = 8.0, H Ar); 7.63 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.84 (1H, т, *J* = 8.0, H Ar); 8.09 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 11.02 (1H, уш. с, NH); 12.18 (1H, с, COOH). Найдено, %: С 64.02; Н 5.96; N 11.63. C₁₉H₂₁N₃O₄. Вычислено, %: С 64.21; Н 5.96; N 11.82.

Б. 3.10 г (0.02 моль) гидразида **2a** [3] и эквимолярное количество изатового ангидрида (**1**) кипятят в 30 мл этанола 5 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и после перекристаллизации из этанола получают 3.83 г (60%) соединения **3a**, которое вводят в реакцию с эквимолярным количеством янтарного ангидрида в указанных выше условиях. Получают 2.88 г (58%, считая на соединение **3a**) кислоты **4**, аналитические данные которой соответствуют данным кислоты **4**, полученной по методу А.

В. 3.17 г (0.01 моль) соединения **3b** [3] и эквимолярное количество янтарного ангидрида кипятят 10 ч в 25 мл ледяной уксусной кислоты. Охлаждают и оставляют на 5–6 ч, фильтруют. После перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты получают 1.14 г (32%) кислоты **4**. Аналитические данные кислоты **4** соответствуют данным кислоты, полученной по методу А.

Анилиды 3-{3-[(4-метилциклогекс-3-енкарбонил)амино]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил}пропановой кислоты 5a–i. К смеси 0.36 г (0.001 моль) кислоты **4** в 6 мл сухого тетрагидрофурана при перемешивании прибавляют 0.14 мл (0.001 моль) триэтиламина, охлаждают до –10 °С и добавляют 0.08 мл (0.001 моль) этилхлорформиата. После выдерживания при той же температуре ~20 мин, добавляют эквимолярное количество соответствующего анилина и продолжают перемешивание при комнатной температуре ещё 6 ч. Фильтруют, фильтрат упаривают досуха и остаток разделяют между этилацетатом и водой. Этилацетатный слой промывают 2% раствором лимонной кислоты, 5% раствором гидрогенокарбоната натрия и сушат над безводным сульфатом магния. Фильтруют, этилацетат отгоняют и, если необходимо, остаток перекристаллизовывают. Растворители для перекристаллизации, выходы и данные элементного анализа полученных анилидов **5a–i** представлены в табл. 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, Г. Сим, *XTC*, 233 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 173 (2008).]
2. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Пареников, В. Н. Кравченко, *XTC*, 78 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 64 (2008).]
3. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *Журн. орган. химии*, **36**, 521 (2000).

Рижский технический университет,
ул. Кальку, 1, Рига LV-1658, Латвия
e-mail: daina_zi@ktfrtu.lv

Поступило 14.09.2011