

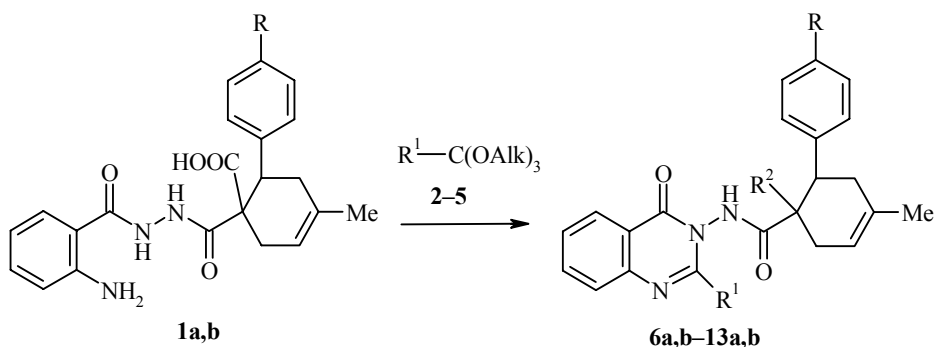
Д. Зицане, И. Равиня, З. Тетере, М. Петрова^а, Э. Лиепиньш^а

**СИНТЕЗ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ
2-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ЦИКЛОГЕКСЕНИЛАМИДОХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ,
ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ N'-ЦИКЛОГЕКСЕНКАРБОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ГИДРАЗИДОВ 2-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫХ
ОРТОЭФИРОВ**

При реакции N'-циклогексенкарбонилзамещенных гидразидов 2-аминобензойной кислоты с триалкильными эфирами муравьиной, уксусной, валерьяновой и бензойной кислот при комнатной температуре получены 3-циклогексениламинодихиназолин-4-оны с соответствующим заместителем при атоме С-2 хиначолинового цикла. Методами гомо- и гетероядерной двумерной спектроскопии ЯМР изучено пространственное строение полученных соединений.

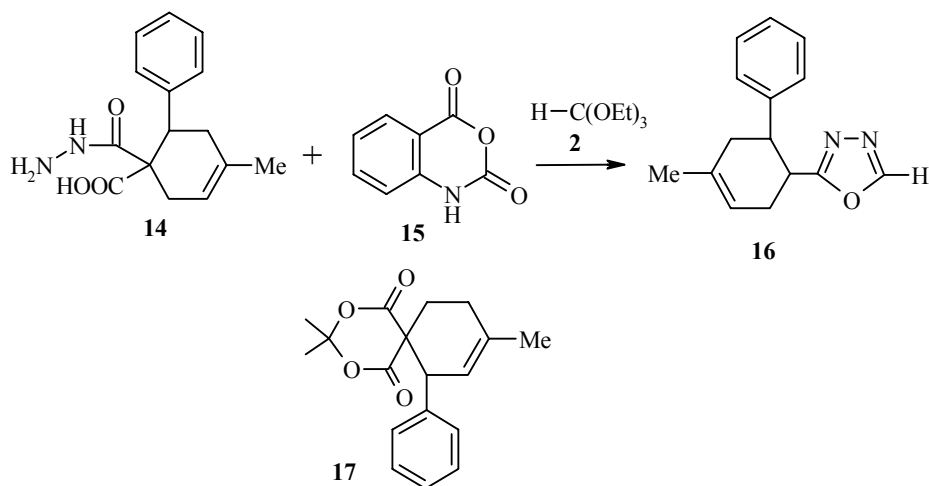
Ключевые слова: ортоэфиры муравьиной, уксусной, валерьяновой, бензойной кислот, хиначолин-4-оны, N'-циклогексенкарбонилзамещенные гидразиды 2-аминобензойной кислоты, двумерная спектроскопия ЯМР, пространственное строение.

В продолжение работ по синтезу производных хиначолинонов [1, 2], среди которых обнаружены вещества с седативным действием на центральную нервную систему [3, 4], противосудорожной [5] и антиаллергической [6] активностью, в настоящей работе изложены результаты исследований синтеза 2-замещенных 3-циклогексениламинодихиназолинонов, не описанных в литературе, в реакциях N'-циклогексенкарбонилзамещенных гидразидов 2-аминобензойной кислоты **1a,b** с некоторыми ортоэфирами **2–5**.



1, 6–13 a R = H, **b** R = F; **2, 3** Alk = Et, **4, 5** Alk = Me; **2, 6, 10** R¹ = H, **3, 7, 11** R¹ = Me,
4, 8, 12 R¹ = (CH₂)₃Me, **5, 9, 13** R¹ = Ph; **6–9** R² = COOH, **10–13** R² = H

Эти реакции привлекательны тем, что в зависимости от строения ортоэфира возможна модификация атома С-2 хиназолинового цикла, а от условий проведения реакции – модификация атома С-1 циклогексена.



Мы установили, что N'-циклогексенкарбонилгидразиды **1a,b**, синтезированные нами [1] из моногидразидов 2-арилциклогексенил-1,1-дикарбоновой кислоты [7] и изатового ангидрида **15**, реагируют с триэтильными эфирами ортомуравьиной (**2**) и ортоуксусной (**3**) кислот, а также с метильными эфирами ортовалерьяновой (**4**) и ортобензойной кислот (**5**) уже при комнатной температуре и соответствующие 3-циклогексенил-амидо-2-R¹-хиназолин-4-оны **6–9** образуются с высокими выходами.

В растворителях, имеющих температуру кипения выше 100 °С, карбоксильная группа при атоме С-1 циклогексенового цикла моногидразидов **1a,b** декарбоксилируется [2], поэтому казалось возможным синтезировать хиназолин-4-оны **10–13** циклизацией гидразидов **1a,b** с ортоэфирами **2–5** при нагревании выше 100 °С или декарбоксилированием синтезированных 1-карбоксихиназолинонов **6–9** при кипячении их в ДМФА, но экспериментально нам ни в одном из этих вариантов выделить соединения **10–13** не удалось.

На основе одного примера мы проверили возможность получения хиназолинона **6a** прямым синтезом из гидразида 2-фенилциклогексенил-1,1-дикарбоновой кислоты (**14**), изатового ангидрида **15** и триэтильного эфира ортомуравьиной кислоты **2** без предварительного синтеза и выделения N'-циклогексенкарбонилзамещенного гидразида аминобензойной кислоты **1a**. Однако наш эксперимент не увенчался успехом, поскольку продуктом реакции оказался 2-замещенный 1,3,4-оксадиазол **16**, синтезированный нами ранее [9].

Состав синтезированных соединений подтвержден результатами элементного анализа (табл. 1) и данными спектров ЯМР ¹H (табл. 2), в которых сигналы протонов всех фрагментов молекул наблюдаются в характерных для них областях: мультиплеты магнитно-неэквивалентных

Т а б л и ц а 1

Характеристики 3-циклогексениламидо-2-R¹-хиназолин-4-онов 6–9

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
6a	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>68.76</u>	<u>5.44</u>	<u>10.18</u>	237–240	74.3
		68.48	5.25	10.42		
6b	C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₄	<u>64.97</u>	<u>4.81</u>	<u>9.85</u>	229–230.5	96.1
		65.55	5.02	9.97		
7a	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₄	<u>69.16</u>	<u>5.66</u>	<u>10.35</u>	250–251	75.5
		69.05	5.55	10.07		
7b	C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O ₄	<u>67.33</u>	<u>5.11</u>	<u>9.58</u>	240–241	93.8
		67.20	5.09	9.65		
8a	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₄	<u>70.25</u>	<u>6.37</u>	<u>9.10</u>	229–231	63.1
		70.07	6.36	9.14		
8b	C ₂₇ H ₂₈ FN ₃ O ₄	<u>68.10</u>	<u>6.02</u>	<u>3.00</u>	241–242	85.7
		67.90	5.92	2.93		
9a	C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₄	<u>72.60</u>	<u>5.32</u>	<u>8.91</u>	228–230	71.8
		72.64	5.25	8.76		
9b	C ₂₉ H ₂₄ FN ₃ O ₄	<u>69.90</u>	<u>4.91</u>	<u>8.39</u>	242–243	90.9
		70.01	4.86	8.45		

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений 6–9

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (КССВ, J, Гц)
6a	1.69 (3H, с, CH ₃); 2.01–2.90 (4H, м, 2CH ₂); 3.91 (1H, м, H-2); 5.50 (1H, м, =H-5); 7.27–8.15 (9H, м, Ar); 11.31 (1H, уш. с, COOH); 13.04 (1H, уш. с, NH)
6b	1.71 (3H, с, CH ₃); 2.23–2.95 (4H, м, 2CH ₂); 3.84 и 3.85 (1H, два м, H-2); 5.51 и 5.55 (1H, два м, H-5); 6.78–8.23 (8H, м, Ar); 11.15 (1H, уш. с, COOH); 12.98 (1H уш. с, NH)
7a	1.71 (3H, с, CH ₃); 2.30 (3H, с, CH ₃); 1.97–4.03 (5H, м, 2CH ₂ , H-2); 5.50 и 5.55 (1H, два м, H-5); 7.25–8.08 (9H, м, Ar); 11.03 и 11.21 (1H, два уш. с, COOH); 13.03 (1H, уш. с, NH)
7b	1.72 (3H, с, CH ₃); 1.96–2.98 (4H, м, 2CH ₂); 3.89 и 4.03 (1H, два м, H-2); 5.56 (1H, м, H-5); 7.08–8.13 (8H, м, Ar); 11.23 (1H, уш. с, COOH); 12.51 (1H, уш. с, NH)
8a	0.91 (3H, т, ³ J = 7, CH ₃); 1.35 (2H, м, CH ₂); 1.72 (2H, м, CH ₂); 1.74 (3H, с, CH ₃); 2.05–3.03 (6H, м, 3CH ₂); 3.83 и 3.95 (1H, два м, H-2); 5.51 и 5.55 (1H, два м, H-5); 7.20–8.07 (9H, м, Ar); 10.23 и 11.11 (1H, два уш. с, COOH); 13.02 (1H, уш. с, NH)
8b	0.94 (3H, т, ³ J = 7, CH ₃); 1.39–3.07 (10H, м, 5CH ₂); 1.72 (3H, с, CH ₃); 3.93 и 3.94 (1H, два м, H-2); 5.51 и 5.62 (1H, два с, H-5); 6.69–8.23 (8H, м, Ar); 9.37 и 10.03 (1H, два уш. с, COOH); 13.06 (1H, уш. с, NH)
9a	1.30 и 1.42 (3H, с, CH ₃); 1.50–2.56 (4H, м, 2CH ₂); 3.68 (1H, м, H-2); 4.80 и 5.42 (1H, два м, H-5); 7.07–8.14 (14H, м, Ar); 10.96 и 11.17 (1H, два уш. с, COOH); 12.85 (1H, уш. с, NH)
9b	1.63 и 1.71 (3H, с, CH ₃); 1.98–2.86 (4H, м, 2CH ₂); 3.76 (1H, м, H-2); 4.81 и 5.52 (1H, два м, H-5); 6.76–8.24 (13H, м, Ar); 10.85 (1H, уш. с, COOH) 12.51 (1H, уш. с, NH)

протонов двух метиленовых групп в положениях 3 и 6 циклогексенового цикла регистрируются в интервале 1.7–2.9 м. д., синглеты 4-Ме групп наблюдаются при 1.71–1.76 м. д., а уширенные сигналы протона Н-5 при двойной связи резонируют в диапазоне 5.5–5.9 м. д. Однако особенностью спектров ЯМР ^1H синтезированных соединений было то, что для некоторых из протонов наблюдался двойной набор резонансных сигналов в соотношении $\sim 3:2$, но разрешающая способность спектрометра в 200 МГц не позволила более детально проанализировать остальные сигналы. Однако в одномерных спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **9a**, зарегистрированных на спектрометре 600 МГц, наблюдается двойной набор уже всех резонансных сигналов разной интенсивности, что может свидетельствовать о двух возможных конфигурациях заместителей в положении 1 циклогексенового цикла. С целью проверки этого предположения, нами методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР (1D-NOESY, 2D-NOESY, ^{13}C , ^{13}C - ^1H HMBC, ^{13}C - ^1H HSQC, ^1H - ^1H ROESY, ^1H - ^1H TOCSY) была установлена конфигурация стереоизомеров на примере соединения **9a**, а также модельного соединения **17**. На рис. 1, 2 представлены схематические изображения полученных пространственных структур соединений **17** и **9** с отнесением химических сдвигов.

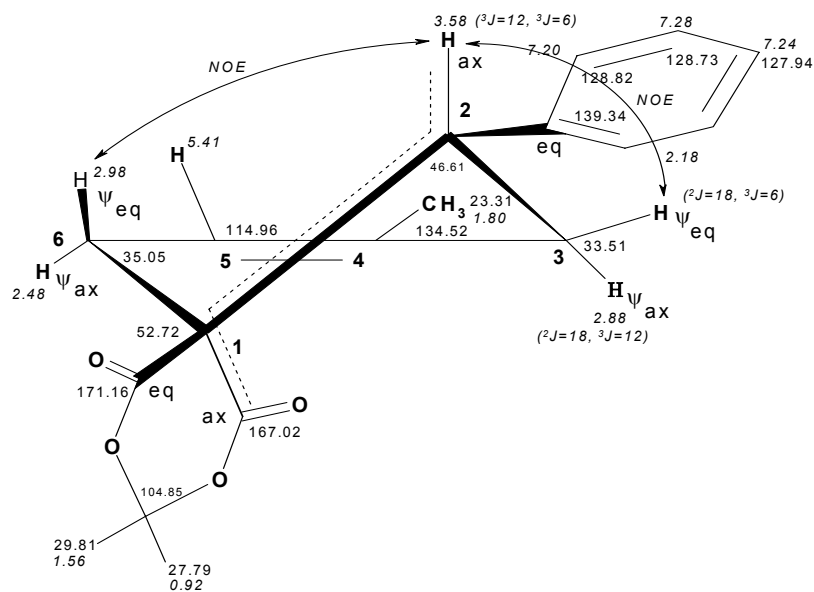
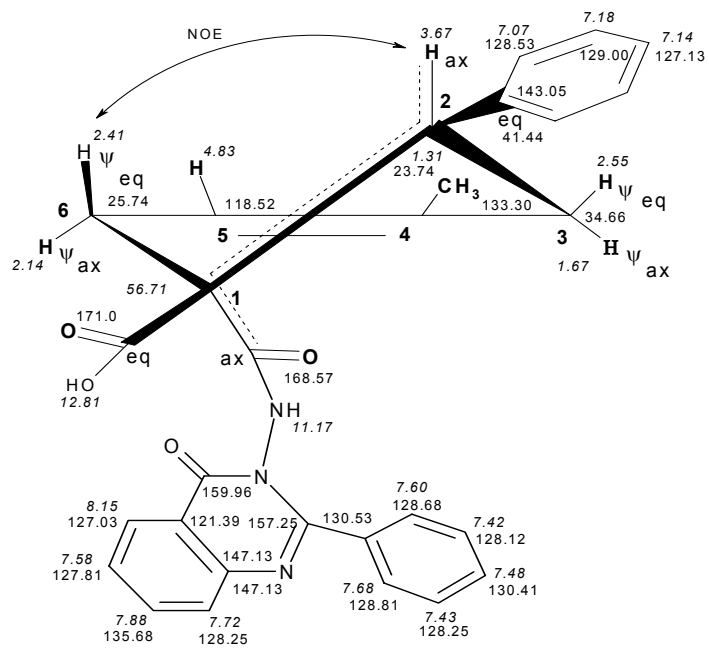


Рис. 1. Пространственное строение модельного соединения **17**; здесь и на рис. 2: δ ^1H – курсивный шрифт; δ ^{13}C – прямой шрифт

a



b

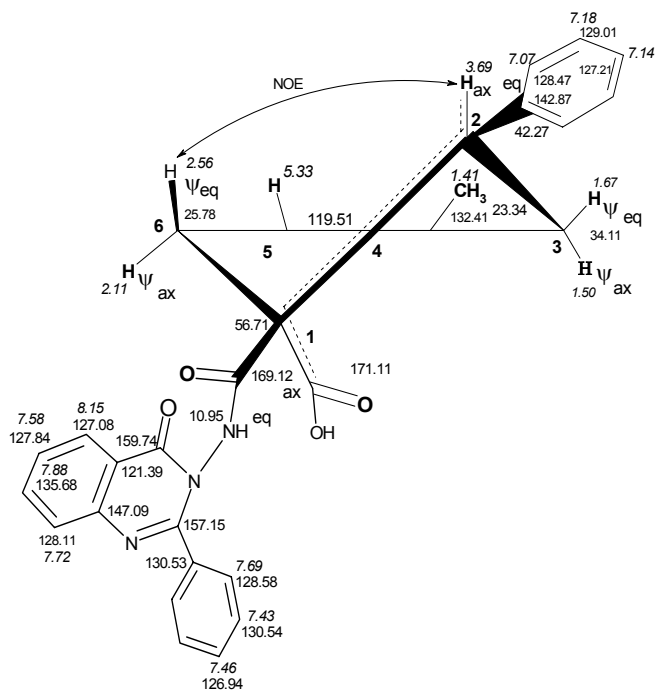


Рис. 2. Пространственное строение преобладающего стереоизомера (a) и минорного стереоизомера (b) соединения 9a

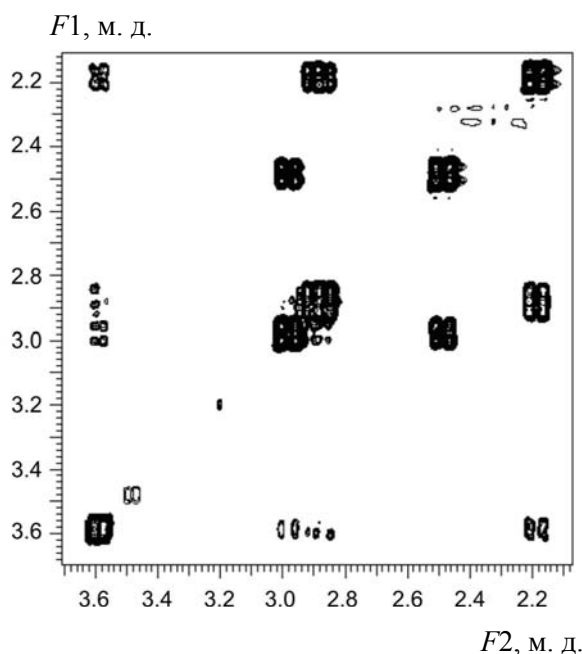


Рис. 3. Фрагмент спектра NOESY соединения **17**

В спектрах NOESY указанных соединений (рис. 3) регистрируются интенсивные кросс-пики между геминальными протонами H-2 и H-6, а также между пространственно близкими им метильной группой и протоном H-5.

Это позволяет различать группы 3- и 6-CH₂, анализ которых затруднен близостью химических сдвигов, а также перекрыванием их резонансных сигналов с сигналами растворителя. Об экваториальной ориентации 2-фенильного заместителя свидетельствуют вицинальные константы, значения которых между аксиальными H-2_{ax} и H-3_{ψax} протонами составляют 12, а между H_{ax}-2 и H_{ψeq}-3 – 5 Гц (**17**).

Для отнесения карбонильных атомов углерода в спектрах ¹³C соединения **6** использовалось модельное соединение **17**. Известно, что интенсивность кросс-пиков в спектрах НМВС пропорциональна вицинальной КССВ между атомами углерода и водорода, при этом ${}^3J_{\text{транс}} > {}^3J_{\text{цис}}$ [8]. Используемая нами величина задержки для генерирования дальнего ССВ ¹³C–¹H соответствовала 11 Гц. Большая интенсивность кросс-пика протона H_{ax}-2 с карбонильной группой (166 м. д.) указывает на ее *транс*-ориентацию по отношению к указанному протону. Следовательно, карбонильная группа, резонирующая в более слабом поле при 171 м. д., ориентирована экваториально в *полукресле* циклогексена **17** (рис. 4).

Таким образом, ¹H–¹³C НМВС спектры позволили провести пространственное отнесение этих карбонильных групп и в дальнейшем использовать этот подход для структурной идентификации стереоизомеров соединения **9a**, отличающихся пространственной ориентацией карбоксильной и амидной групп. Для соединения **9a** амидный карбонил идентифицировался однозначно, так в слабых полях наблюдаются

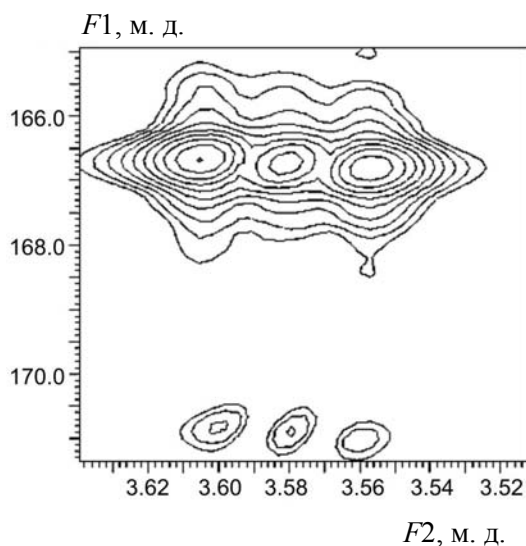


Рис. 4. Фрагмент спектра
HMBC соединения **17**

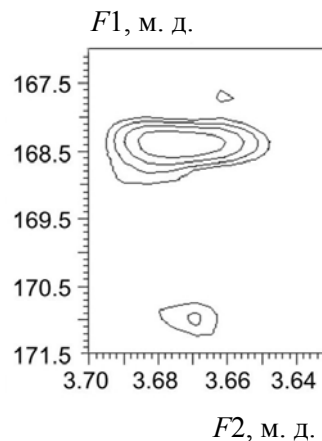


Рис. 5. Фрагмент спектра
HMBC соединения **9a**

уширенные сигналы групп NH и COOH, из которых NH сигнал преобладающего изомера легко идентифицируется по кросс-пику в спектре HMBC ^1H - ^{13}C . В этом случае более интенсивный кросс-пик в спектре HMBC ^1H - ^{13}C между протоном $\text{H}_{\text{ax-2}}$ и атомом углерода амидной группы (168.57 м. д.) свидетельствует в пользу аксиального расположения этой группы и, соответственно, экваториальном расположении карбоксильной группы в соединениях (рис. 5).

На основании изложенного выше можно предположить, что и строение остальных соединений **6–9** может быть также представлено смесью двух стереоизомеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H соединений **6–9** получали на приборе Varian-Mercury BB (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMS. Одномерные ^1H и двумерные спектры ^1H - ^1H TOCSY, ^1H - ^1H ROESY и 2D-NOESY, а также спектры ^{13}C , ^{13}C - ^1H HMBC, ^{13}C - ^1H HSQC соединений **9a** и **17** регистрировали на спектрометре Varian-Inova (600 МГц), оснащенный криодатчиком, в растворах DMSO (**9a**) и CDCl_3 (**17**) при температуре 25 °С с привлечением техники импульсных градиентов. Продолжительность времени смешивания в 2D-ROESY спектре составляла 200 (в 2D-NOESY-1с) и 70 мс (в TOCSY). Спектры ^{13}C -HMBC регистрировали со временем эволюции взаимодействия для генерации дальних корреляций 62.5 мс. При регистрации всех двумерных спектров использовали матрицу данных размером 4098 × 1024, что обеспечивало $\tau_{2\text{max}} = 250$ мс для ^1H при регистрации по оси F2 и $\tau_{1\text{max}} = 100$ для ^1H или $\tau_{1\text{max}} = 50$ мс для ^{13}C при регистрации по оси F1. Для улучшения отношения сигнал-шум матрицу данных перед Фурье преобразованием дополняли нулями дважды и умножали на косинус-функцию. Химические сдвиги атомов водорода и углерода приведены в м. д. относительно остаточных сигналов растворителя (2.5 и 39.5 м. д.

соответственно).

Индивидуальность синтезированных соединений проверяли с помощью ТСХ на пластинках Silufol в системах растворителей: хлороформ–метанол–уксусная кислота, 95:5:3 и бензол–ацетон–уксусная кислота, 100:50:2.

3-[1-Гидроксикарбонил-4-метил-2-(4-R-фенил)-4-циклогексен-1-иламидо]-2-R¹-хиназолин-4-оны 6–9. Суспензию 0.7 ммоль N¹-циклогексенкарбонилсодержащих гидразидов **1a,b** в 2 мл триалкильного эфира ортомуравьиной (**2**), ортоуксусной (**3**), ортовалерьяновой (**4**) и ортобензойной (**5**) кислот (в последнем случае добавляют 2 мл EtOH) перемешивают при комнатной температуре и после растворения гидразидов **1a,b** и появления осадка через 5 (**7b**), 10 (**7a**), 30 (**8b**), 45 (**6b**), 60 (**6a** и **8a**), 120 мин (**9a** и **9b**) перемешивание продолжают еще 3 ч. Осадок отфильтровывают, на фильтре промывают метил-*трет*-бутилэфиром (**6a–9a**) или гексаном (**6b–9b**).

2-(4-Метил-2-фенил-4-циклогексенил-1)[1,3,4]оксадиазол (16). Суспензию 0.3 г (1.0 ммоль) моногидразида 2-фенилциклогексенил-1,1-дикарбоновой кислоты (**14**) [7] и 0.167 г (1.0 ммоль) изатового ангидрида (**15**) в 3 мл триэтильного эфира ортомуравьиной кислоты **2** кипятят 5 ч. Избыток ортоэфира отгоняют, остаток перекристаллизовывают из гексана. Получают 0.12 г (48 %) соединения **16**, которое по аналитическим и спектральным данным аналогично соединению, полученному из гидразида **14** и триэтильного эфира ортомуравьиной кислоты **2** в [9].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Зицане, И. Равиня, З. Тетере, М. Петрова, *XTC*, 894 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 755 (2007)].
2. И. Равиня, З. Тетере, Д. Зицане, М. Петрова, *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, 263 (2006).
3. S. Nayao, H. Navera, W. Strycker, *J. Med. Chem.*, **8**, 807 (1965).
4. R. Baronnet, R. Callendret, L. Blanchard, *Eur. J. Med. Chem.*, **18**, 241 (1983).
5. D. Wenzel, *Arch. J. Pharm.*, **44**, 550 (1955).
6. N. P. Peet, L. E. Vaugh, Sh. Sunder, J. E. Lewis, *J. Med. Chem.*, **29**, 2403 (1986).
7. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудриниеце, У. О. Калей, *ЖОрХ*, **36**, 521 (2000).
8. J. L. Marshall, *Carbon-carbon and Carbon-proton NMR Couplings. Methods in Stereochemic Analysis 2*, Verlag Chemie Intern., 1983, 241 p.
9. Д. Зицане, З. Тетере, И. Равиня, М. Петрова, *XTC*, 1065 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 916 (2004)].

Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: daina_zi@ktf.rtu.lv

Поступило 26.09.2006

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006
e-mail: marina@osi.lv