

Д. Зицане, И. Равиня, З. Тетере, М. Петрова

**СИНТЕЗ N'-ЦИКЛОГЕКСЕНКАРБОНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРАЗИДОВ
2-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И ПОЛУЧЕНИЕ НА ИХ ОСНОВЕ
3-ЦИКЛОГЕКСЕНИЛАМИДО-1,2-ДИГИДРОХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ**

При реакции изотопного ангидрида с моногидразидами циклогексендикарбоновой кислоты получены N'-циклогексенкарбонилзамещенные гидразиды 2-аминобензойной кислоты. Взаимодействие последних с замещенными бензальдегидами приводит к образованию 3-циклогексениламидо-1,2-дигидрохиназолин-4-онов.

Ключевые слова: бензальдегид, изотопный ангидрид, циклогексендикарбоновая кислота, 3-циклогексениламидо-1,2-дигидрохиназолин-4-оны, N'-циклогексенкарбонилзамещенные гидразиды.

Среди производных дигидрохиназолин-4-онов (ДГХ) найдены соединения, обладающие седативным действием на центральную нервную систему [1, 2], а также противосудорожной активностью [3].

Недавно [4] был предложен метод синтеза малоизвестных производных ДГХ с амидным остатком в положении 3 взаимодействием карбонильных соединений с N-ацилзамещенными гидразидами антраниловой кислоты, полученными реакцией изотопного ангидрида **1** с ацилгидразинами. Мы использовали эту схему реакции с участием ранее синтезированных нами [5] моногидразидов 2-арилциклогексенил-1,1-дикарбоновой кислоты **2a–e**. При кипячении раствора компонентов в этаноле с выходами 60–70% были получены гидразиды **3a–e**. Повышение температуры реакции – кипячением компонентов в уксусной кислоте – привело лишь к частичному декарбоксилированию с образованием смесей **3a–e** и **4a–e** в соотношении ~3–5 : 1, а в кипящем ДМФА образовалась еще более сложная смесь продуктов. Чистые продукты декарбоксиливания **4a–e** удалось получить лишь кипячением индивидуальных соединений **3a–e** в растворе ДМФА.

Возможность использования полученных нами гидразидов **3** для синтеза производных ДГХ мы продемонстрировали на примере взаимодействия соединения **3c** с бензальдегидами **5a–e**. При этом было установлено, что при сравнительно непродолжительном (10–60 мин) кипячении компонентов в растворе этанола образуются хиназолиноны **6a–e** с выходами 75–83%, а при проведении тех же реакций в кипящем ДМФА в течение 2 ч с выходами 59–74% получали продукты декарбоксилирования **7a–e**.

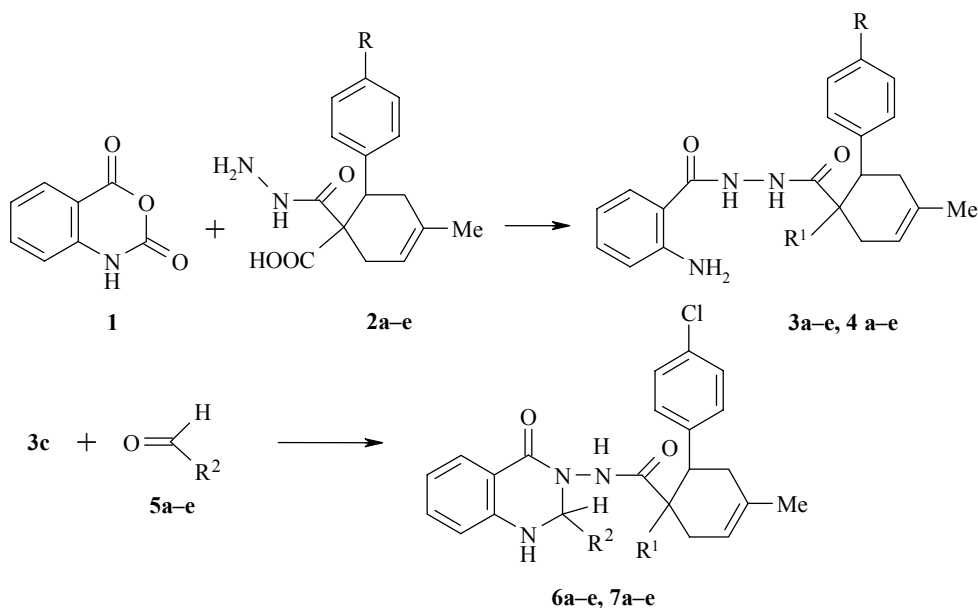
Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 3, 4, 6, 7

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | | Т. пл., °С | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------------|----------|
| | | С | Н | Hal | N | | |
| 3a | C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄ | <u>66.96</u> | <u>5.77</u> | | <u>11.34</u> | 192–193 | 62.1 |
| | | 67.16 | 5.89 | | 10.68 | | |
| 3b | C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₄ | <u>64.26</u> | <u>5.19</u> | <u>4.65</u> | <u>10.21</u> | 200–202 | 73.2 |
| | | 64.22 | 5.39 | 4.62 | 10.21 | | |
| 3c | C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ | <u>61.99</u> | <u>5.06</u> | <u>8.88</u> | <u>9.70</u> | 188–191 | 70.0 |
| | | 61.76 | 5.18 | 8.29 | 9.82 | | |
| 3d | C ₂₂ H ₂₂ BrN ₃ O ₄ | <u>55.54</u> | <u>4.77</u> | <u>16.91</u> | <u>8.72</u> | 195–197 | 68.3 |
| | | 55.94 | 4.69 | 16.92 | 8.90 | | |
| 3e | C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₆ | <u>60.30</u> | <u>5.08</u> | | <u>12.87</u> | 178–180 | 63.1 |
| | | 60.27 | 5.06 | | 12.78 | | |
| 4a | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ | <u>71.97</u> | <u>6.65</u> | | <u>12.03</u> | 92–95 | 53.4 |
| | | 72.18 | 6.63 | | 12.03 | | |
| 4b | C ₂₁ H ₂₂ FN ₃ O ₂ | <u>68.51</u> | <u>6.01</u> | <u>4.69</u> | <u>11.42</u> | 104–107 | 56.8 |
| | | 68.65 | 6.04 | 5.17 | 11.44 | | |
| 4c | C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ | <u>65.69</u> | <u>5.62</u> | <u>9.17</u> | <u>10.93</u> | 128–130 | 60.3 |
| | | 65.71 | 5.78 | 9.24 | 10.95 | | |
| 4d | C ₂₁ H ₂₂ BrN ₃ O ₂ | <u>58.98</u> | <u>5.06</u> | <u>18.64</u> | <u>9.73</u> | 171–175 | 57.8 |
| | | 58.89 | 5.18 | 18.66 | 9.81 | | |
| 4e | C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄ | <u>63.72</u> | <u>5.62</u> | | <u>14.30</u> | 156–158 | 58.2 |
| | | 63.94 | 5.62 | | 14.20 | | |
| 6a | C ₂₉ H ₂₅ ClFN ₃ O ₄ | <u>65.41</u> | <u>4.90</u> | | <u>8.02</u> | 220–223 (разл.) | 76.3 |
| | | 65.24 | 4.72 | | 7.87 | | |
| 6b | C ₂₉ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₄ | <u>63.50</u> | <u>4.50</u> | <u>13.03</u> | <u>7.42</u> | 248–250 (разл.) | 81.6 |
| | | 63.28 | 4.58 | 12.88 | 7.63 | | |
| 6c | C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃ O ₅ | <u>65.81</u> | <u>5.00</u> | <u>7.00</u> | <u>8.04</u> | 253–255 (разл.) | 80.1 |
| | | 65.72 | 4.93 | 6.66 | 7.90 | | |
| 6d | C ₃₃ H ₃₅ ClN ₄ O ₄ | <u>67.83</u> | <u>6.06</u> | <u>6.15</u> | <u>9.72</u> | 190–193 (разл.) | 75.0 |
| | | 67.51 | 6.01 | 6.03 | 9.54 | | |
| 6e | C ₃₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ | <u>66.82</u> | <u>4.83</u> | <u>6.83</u> | <u>10.58</u> | 239–240 (разл.) | 83.1 |
| | | 66.60 | 4.66 | 6.55 | 10.36 | | |
| 7a | C ₂₈ H ₂₅ ClFN ₃ O ₂ | <u>68.82</u> | <u>5.38</u> | | <u>8.73</u> | 143–145 | 58.8 |
| | | 68.64 | 5.14 | | 8.58 | | |
| 7b | C ₂₈ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ | <u>66.72</u> | <u>5.12</u> | <u>7.12</u> | <u>8.62</u> | 160–161 | 60.2 |
| | | 66.71 | 4.98 | 7.00 | 8.30 | | |
| 7c | C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | <u>58.04</u> | <u>5.43</u> | <u>7.41</u> | <u>7.17</u> | 168–170 | 63.0 |
| | | 57.98 | 5.37 | 7.27 | 7.06 | | |
| 7d | C ₃₂ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ | <u>71.02</u> | <u>6.73</u> | <u>6.78</u> | <u>10.58</u> | 123–125 | 62.4 |
| | | 70.77 | 6.50 | 6.53 | 10.32 | | |
| 7e | C ₂₉ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ | <u>69.92</u> | <u>5.18</u> | <u>7.30</u> | <u>11.40</u> | 203–205 | 74.2 |
| | | 70.08 | 5.07 | 7.13 | 11.27 | | |

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений 3, 4, 6, 7

| Соединение | Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ (J , Гц) |
|------------|--|
| 3a | 1.64 (3H, с, CH_3); 1.73–3.26 (4H, м, 2CH_2); 3.91 (1H, м, CH); 5.42 (1H, м, =CH); 6.46–7.54 (12H, м, Ar, NH_2 , COOH); 9.67 (2H, уш. с, 2NH) |
| 3b | 1.57 (3H, с, CH_3); 1.81–3.36 (4H, м, 2CH_2); 3.89 (1H, м, CH); 5.42 (1H, м, =CH); 6.48 (11H, м, Ar, NH_2 , COOH); 9.66 (1H, уш. с, NH); 12.51 (1H, уш. с, NH) |
| 3c | 1.61 (3H, с, CH_3); 1.72–3.24 (4H, м, 2CH_2); 3.90 (1H, м, CH); 5.41 (1H, м, =CH); 6.51–7.54 (11H, м, Ar, NH_2 , COOH); 9.67 (1H, уш. с, NH); 10.10 (1H, уш. с, NH) |
| 3d | 1.57 (3H, с, CH_3); 1.76–3.22 (4H, м, 2CH_2); 3.86 (1H, м, CH); 5.38 (1H, м, =CH); 6.33–7.52 (11H, м, Ar, NH_2 , COOH); 9.73 (1H, уш. с, NH); 10.12 (1H, уш. с, NH) |
| 3e | 1.65 (3H, с, CH_3); 1.78–3.36 (4H, м, 2CH_2); 4.02 (1H, м, CH); 5.44 (1H, м, =CH); 6.41–8.04 (11H, м, Ar, NH_2 , COOH); 9.76 (1H, уш. с, NH); 9.98 (1H, уш. с, NH) |
| 4a | 1.64 (3H, с, CH_3); 2.04 (2H, м, CH_2); 2.53 (2H, м, CH_2); 2.75 (1H, м, CH); 3.36 (1H, м, CH); 5.38 (1H, м, =CH); 6.17 (2H, уш. с, NH_2); 6.25–7.42 (9H, м, Ar); 9.62 (1H, уш. с, NH); 9.71 (1H, уш. с, NH) |
| 4b | 1.76 (3H, с, CH_3); 1.82–2.56 (4H, м, 2CH_2); 2.86 (1H, м, CH); 3.31 (1H, м, CH); 4.96 (2H, уш. с, NH_2); 5.06 (1H, м, =CH); 6.38–7.48 (8H, м, Ar); 8.34 (1H, уш. с, NH); 8.76 (1H, уш. с, NH) |
| 4c | 1.68 (3H, с, CH_3); 2.04–2.58 (4H, м, 2CH_2); 2.81 (1H, м, CH); 3.36 (1H, м, CH); 5.01 (2H, уш. с, NH_2); 5.44 (1H, м, =CH); 6.62–7.71 (8H, м, Ar); 8.53 (1H, уш. с, NH); 9.02 (1H, уш. с, NH) |
| 4d | 1.64 (3H, с, CH_3); 2.04–2.56 (4H, м, 2CH_2); 2.78 (1H, м, CH); 3.31 (1H, м, CH); 5.41 (1H, м, =CH); 6.12 (2H, уш. с, NH_2); 6.29–7.41 (8H, м, Ar); 9.75 (1H, уш. с, NH); 10.21 (1H, уш. с, NH) |
| 4e | 1.69 (3H, с, CH_3); 2.24–2.46 (4H, м, 2CH_2); 2.91 (1H, м, CH); 3.54 (1H, м, CH); 5.57 (1H, м, =CH); 5.62 (2H, уш. с, NH_2); 6.71–8.07 (8H, м, Ar); 8.24 (1H, уш. с, NH); 9.28 (1H, уш. с, NH) |
| 6a | 1.58 (3H, с, CH_3); 1.61–2.72 (4H, м, 2CH_2); 3.69 и 4.30 (1H, два м, CH); 4.94 и 5.16 (1H, два м, =CH); 5.91 и 5.99 (1H, два с, C(2)H); 6.69–7.61 (13H, м, Ar, NH); 9.80 и 9.85 (1H, два уш. с, NH); 12.64 (1H, уш. с, COOH) |
| 6b | 1.51 (3H, с, CH_3); 1.71–2.42 (4H, м, 2CH_2); 3.68 и 3.78 (1H, два м, CH); 5.03 и 5.26 (1H, два м, =CH); 5.88 и 6.05 (1H, два с, C(2)H); 6.74–7.79 (13H, м, Ar, NH); 9.88 и 9.99 (1H, два уш. с, NH); 10.22 (1H, уш. с, COOH) |
| 6c | 1.49 (3H, с, CH_3); 1.64–2.67 (4H, м, 2CH_2); 3.32 и 3.69 (1H, два м, CH); 4.93 и 5.22 (1H, два м, =CH); 6.14 и 6.21 (1H, два с, C(2)H); 6.61–7.75 (13H, м, Ar, NH); 9.56 и 9.62 (1H, два уш. с, NH); 9.86 (1H, уш. с, OH); 12.53 (1H, уш. с, COOH) |
| 6d | 1.13 и 1.18 (6H, два т, $J = 7$, 2CH_3); 1.76 (3H, с, CH_3); 1.91–2.71 (4H, м, 2CH_2); 3.34 (4H, м, 2CH_2); 3.36 и 3.64 (1H, два м, CH); 5.11 и 5.36 (1H, два м, =CH); 6.02 (1H, с, C(2)H); 6.48–7.82 (14H, м, Ar, 2NH); 9.51 (1H, уш. с, COOH) |
| 6e | 1.58 (3H, с, CH_3); 1.69–2.61 (4H, м, 2CH_2); 3.32 и 3.69 (1H, два м, CH); 4.94 и 5.19 (1H, два м, =CH); 5.94 и 6.03 (1H, два с, C(2)H); 6.72–7.81 (13H, м, Ar, NH); 9.86 и 9.94 (1H, два уш. с, NH); 12.61 (1H, уш. с, COOH) |
| 7a | 1.61 (3H, с, CH_3); 1.93–2.41 (4H, м, 2CH_2); 2.69–3.29 (2H, м, 2CH); 5.36 (1H, м, =CH); 6.04 (1H, с, C(2)H); 6.53–7.87 (14H, м, 2NH) |
| 7b | 1.64 (3H, с, CH_3); 1.93–3.26 (6H, м, 2CH_2 , 2CH); 5.36 (1H, м, =CH); 6.02 и 6.06 (1H, два с, C(2)H); 6.51–7.89 (14H, м, Ar, 2NH) |
| 7c | 1.64 (3H, с, CH_3); 1.87–3.31 (6H, м, 2CH_2 , 2CH); 5.25 и 5.29 (1H, два м, =CH); 6.16 и 6.18 (1H, два с, C(2)H); 6.62–7.93 (15H, м, Ar, 2NH, OH) |
| 7d | 1.05 и 1.13 (6H, два т, $J = 7$, 2CH_3); 1.67 (3H, с, CH_3); 1.81–3.31 (6H, м, 2CH_2 , 2CH); 5.37 (1H, м, =CH); 5.67 и 5.81 (1H, два с, C(2)H); 6.33–7.65 (14H, м, Ar, 2NH) |
| 7e | 1.67 (3H, с, CH_3); 1.95–3.38 (6H, м, 2CH_2 , 2CH); 5.37 (1H, м, =CH); 6.11 (1H, с, C(2)H); 6.58–7.96 (14H, м, Ar, 2NH) |



2–4 a R = H, **b** R = F, **c** R = Cl, **d** R = Br, **e** R = NO₂; **3a–e** R¹ = COOH; **4a–e** R¹ = H;
5–7 a R² = 4-FC₆H₄, **b** R² = 4-ClC₆H₄, **c** R² = 2-OHC₆H₄, **d** R² = 4-Et₂NC₆H₄, **e** R² = 4-NCC₆H₄;
6a–e R¹ = COOH; **7a–e** R¹ = H

Состав и строение всех синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа (табл. 1) и спектров ЯМР ¹H (табл. 2), а производных 1,2-дигидрохиназолин-4-онов **6a–e**, **7a–e** – и сравнением со спектрами ЯМР ¹H аналогичных соединений в работах [1, 6–7].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H получены на приборе WH-90DS (90 МГц) в CDCl₃ (**4b,c**, **6d**, **7a–c,e**) и в ДМСО-d₆ (**3a–e**, **4a,d,e**, **6a–c,e**, **7d**), внутренний стандарт ТМС.

Индивидуальность синтезированных соединений проверена с помощью ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей: дихлорметан–метанол, 0,5 : 5 (для соединений **3a–e** и **4a–e**), бензол–ацетон–ледяная уксусная кислота, 100 : 50 : 2 (для соединений **6a–e**, **7a–e**).

N'-[1-Гидроксикарбонил-4-метил-2-(4-R-фенил)циклогекс-4-енил-1-карбонил]гидразиды **2-аминобензойной кислоты 3a–e**. Раствор 1,54 г (5 ммоль) ангидрида **1** и эквимолярное количество моногидразидов циклогексендикарбоновой кислоты **2a–e** в 30 мл этанола кипятят 5 ч. Половину этанола отгоняют, добавляют равное количество воды и оставляют на ~10 ч. Фильтруют и перекристаллизовывают из водного этанола (1:1).

N'-[4-Метил-2-(4-R-фенил)циклогекс-4-енил-1-карбонил]гидразиды **2-аминобензойной кислоты 4a–e**. Кипятят 5 ммоль **N'**-гидразидов **3a–e** в 15 мл ДМФА 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду, фильтруют и перекристаллизовывают из разбавленного этанола (3:1).

2-Арил-3-[1-гидроксикарбонил-4-метил-2-(4-хлорфенил)циклогекс-4-ен-1-иламидо]-1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-оны 6a–e. Раствор 0,7 ммоль **N'**-гидразидов **3c** и 0,9 ммоль соответствующего бенальдегида **5a–e** кипятят в 5 мл этанола 10 (**6a,b**), 20 (**6a,b**) или 60 мин (**6d**). Охлаждают, оставляют на ~8–10 ч, осадок отфильтровывают и на фильтре промывают этанолом. Соединения **6a–c,e** хроматографически однородны без перекристаллизации. Соединение **6d** перекристаллизовывают из водного этанола (1:1).

2-Арил-3-[2-(4-метил-4-хлорфенил)-4-циклогекс-4-ен-1-иламидо]-1,2-дигидрохиназолин-4(3H)-оны 7a–e. Раствор 0.7 ммоль N'-гидразида **3c** и 0.9 ммоль соответствующего бензальдегида **5a–e** кипятят в 5 мл ДМФА 2 ч. Охлаждают, выливают в воду, фильтруют. Осадок перекристаллизовывают из водного этанола (1:1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Hayao, H. J. Havera, W. G. Strycher, *J. Med. Chem.*, **8**, 807 (1965).
2. R. Baronnet, R. Callendret, L. Blanchard, *Eur. J. Med. Chem.*, **18**, 241 (1983).
3. D. G. J. Wenzel, *Arch. J. Pharm.*, **44**, 550 (1955).
4. Г. А. Смирнов, Е. П. Сизова, О. А. Лукьянов, И. В. Федянин, М. Ю. Антипин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2311 (2003).
5. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ЖОрХ*, **36**, 521 (2000).
6. R. M. Christil, S. Moss, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**, 2779 (1985).
7. V. Bhasker Rao, C. V. Ratham, *Indian J. Chem.*, **18B**, 409 (1979).

Рижский технический университет
Rīga LV-1048
e-mail: daina_zi@ktf.rtu.lv;
e-mail: marina@osi.lv

Поступило 04.04.2005
После доработки 10.07.2006