

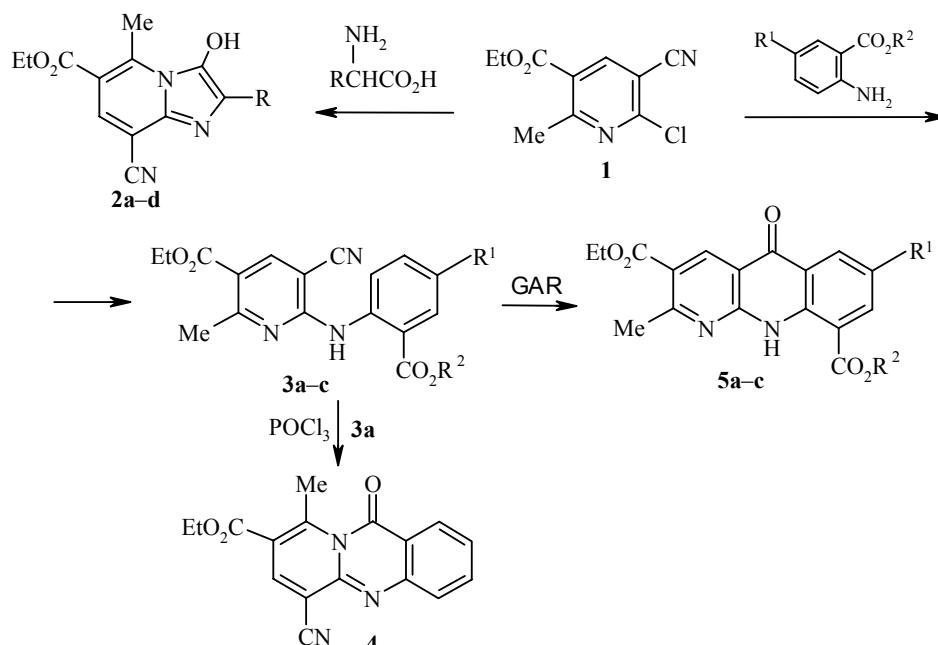
А. Б. Деянов, М. Е. Коньшин

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
3-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛ-8-ЦИАНО-6-ЭТОКСИКАРБОНИЛИМИДАЗО[1,2-*a*]-
ПИРИДИНА И 9-АЛКОКСИКАРБОНИЛ(ИЛИ 9-КАРБОКСИ)-2-МЕТИЛ-
3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-10Н-БЕНЗО[*b*]-1,8-НАФТИРИДИН-5-ОНА
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ 6-МЕТИЛ-2-ХЛОР-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-
НИКОТИНОНИТРИЛА С АМИНОКИСЛОТАМИ**

При взаимодействии 6-метил-2-хлор-5-этоксикарбонилникотинитрила с α -аминокислотами в ДМФА образуются 2-замещенные 3-гидрокси-5-метил-8-циано-6-этоксикарбонилимидазо[1,2-*a*]пиридина. Этот же нитрил при кипячении с антралиновой кислотой или ее эфирами в бутаноле дает, соответственно, 2-(2-карбоксиянилино)- или 2-(2-алкокси-карбониланилино)-6-метил-5-этоксикарбонилникотинитрилы, которые при нагревании в ПФК циклизуются в 9-алкоксикарбонил(или 9-карбоксии)-2-метил-3-этоксикарбонил-10Н-бензо[*b*]-1,8-нафтиридин-5-оны.

Ключевые слова: 10Н-бензо[*b*]-1,8-нафтиридин-5-оны, имидазо[1,2-*a*]пиридины, 2-(2-карбоксиянилино)никотинитрилы.

Ранее нами было показано, что реакция 6-метил-2-хлор-5-этоксикарбонилникотинитрила (**1**) с ариламинами может быть использована для получения биологически активных производных никотиновой кислоты [1], а также интермедиатов синтеза пиридо[2,3-*d*]пиримидинов [2, 3].



2 a R = H, **b** R = CH₂OH, **c** R = CH₂CO₂H, **d** R = CH₂CH₂CO₂H;
3, 5 a R¹ = R² = H, **b** R¹ = H, R² = Et, **c** R¹ = R² = Me

В настоящей работе с целью расширения этих исследований и выявления возможности применения нитрила **1** в синтезе функционально замещенных имидазо[1,2-*a*]пиридинов, пиридо[2,1-*b*]хиназолинов и бензо[*b*]-1,8-нафтиридинов изучены реакции соединения **1** с α -аминокислотами, антралиловой кислотой и ее эфирами.

В результате исследований было выяснено, что реакция нитрила **1** с α -аминокислотами не останавливается на замещении хлора на остаток аминокислоты, а происходит внутримолекулярная циклизация промежуточного N-(2-пиридил)производного аминокислоты с образованием 2-замещенных 3-гидрокси-5-метил-8-циано-6-этоксикарбонилимидазо[1,2-*a*]пиридина **2a–d** (табл. 1). Об этом свидетельствует то, что соединения **2a, b** не растворяются в водном растворе гидрокарбоната натрия, а в их спектрах ЯМР ^1H (табл. 2) отсутствуют характерные сигналы протонов карбоксильной группы.

В ИК спектрах имидазопиридинов **2a–d** наблюдаются полосы валентных колебаний группы 3-OH при 3510–3580 cm^{-1} , а в спектрах ЯМР ^1H – сигналы гидроксильных протонов при 3.67–3.82 м. д. Эти данные, а также отсутствие сигналов протонов группы NH позволяют заключить, что соединения **2a–d**, по-видимому, существуют в енольной, а не карбонильной форме, что согласуется с данными некоторых работ, приведенными в обзоре [4].

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
2a	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>58.77</u>	<u>4.52</u>	<u>17.13</u>	89–92	35
		59.02	4.41	17.38		
2b	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>56.72</u>	<u>4.76</u>	<u>15.27</u>	100–102	46
		56.64	5.03	15.60		
2c	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$	<u>55.45</u>	<u>4.32</u>	<u>13.86</u>	97–99	41
		55.70	4.27	14.06		
2d	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$	<u>56.78</u>	<u>4.77</u>	<u>13.24</u>	93–96	42
		57.16	4.75	13.00		
3a	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>62.76</u>	<u>4.65</u>	<u>12.92</u>	236–237	71
		62.98	4.79	13.09		
3b	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>64.58</u>	<u>5.42</u>	<u>11.89</u>	208–209	74
		64.30	5.58	12.15		
3c	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>64.58</u>	<u>5.42</u>	<u>11.89</u>	168–169	65
		64.74	5.65	11.92		
4	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>66.44</u>	<u>4.26</u>	<u>13.67</u>	135–137	35
		66.57	4.53	13.52		
5a	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5$	<u>62.38</u>	<u>4.62</u>	<u>8.56</u>	242–244	58
		62.60	4.74	8.53		
5b	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$	<u>64.22</u>	<u>5.39</u>	<u>7.88</u>	224–226	61
		64.24	5.11	8.17		
5c	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$	<u>64.22</u>	<u>5.39</u>	<u>7.88</u>	216–217	76
		64.10	5.09	8.02		

Спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.							ИК спектр, ν , cm^{-1} *			
	CH_3 (3H, c)	NH (1H, c)	H аром., м	H пирид., c	CH_2CH_3 (3H, т)	OCH_2CH_3 (3H, к)	другие протоны	C=O	$\text{C}\equiv\text{N}$	N-H	другие
2a	2.58		–	8.25	1.30	4.22	3.28 (1H, c, 2-H), 3.67 (1H, c, 3-OH)	1720	2234	–	3580 (O-H)
2b	2.58		–	8.18	1.25	4.18	3.22 (2H, д, CH_2OH), 3.71 (1H, c, 3-OH), 2.45 (1H, д, CH_2OH)	1722	2230	–	3565 (O-H)
2c	2.48		–	8.12	1.28	4.18	3.28 (2H, c, CH_2COOH), 3.82 (1H, c, 3-OH)	1726	2232	–	3520 (O-H)
2d	2.48		–	8.18	1.32	4.20	3.25 (4H, м, CH_2COOH), 3.76 (1H, c, 3-OH)	1726	2228	–	3510 (O-H)
3a	2.68	8.68	7.02–8.15	8.28	1.25	4.32	11.65 (1H, c, COOH)	1720	2230	3330	1700 (C=O), 3550 (O-H)
3b	2.81	11.68	7.42–8.26	8.42	1.38	4.35	–	1716	2228		1692 (C=O)
3c	2.70	11.43	7.23–8.18	8.39	1.35	4.21	2.26 (3H, c, R), 3.97 (3H, c, R)	1710	2230		1694 (C=O)
4	2.55	–	7.01–8.05	8.30	1.28	4.26	–	1718	2234	–	1660 (C=O)
5a	2.65	8.78	7.45–8.30	8.46	1.35	4.32	9.43 (1H, c, COOH)	1718		3330	1696 (C=O), 1676 ($\text{C}_5=\text{O}$)
5b	2.62	9.18, 11.92	6.97–8.29	8.58	1.30	4.32	–	1714		3336	1700 (C=O), 1652 ($\text{C}_5=\text{O}$)
5c	2.62	11.98	7.47–8.32	8.55	1.35	4.28	3.85 (3H, c, COOMe), 2.32 (3H, c, R)	1716		3412	1698 (C=O), 1652 ($\text{C}_5=\text{O}$)

* ИК спектры соединений **3a**, **5** получены в CCl_4 ($c = 0.05$ моль/л), соединений **3b,c** – в CHCl_3 ($c = 0.05$ моль/л), остальных соединения – в вазелиновом масле.

Можно было ожидать, что антраниловая кислота и ее эфиры будут реагировать с нитрилом **1** с образованием замещенных пиридо[2,1-*b*]-хиназолин-10-она так же, как это наблюдалось в случае взаимодействия амидов 2-хлорникотиновой кислоты с антраниловой кислотой [5]. Однако в результате этой реакции получаются 2-(2-карбоксианилино)- **3a** или 2-(2-алкоксикарбонил-4-*R*-анилино)-5-этоксикарбонил-6-метилникотинонитрилы **3b,c**.

Соединение **3a** имеет свободную карбоксильную группу и растворяется в водном растворе гидрокарбоната натрия. В ИК спектре раствора соединения **3a** в четыреххлористом углероде наблюдаются полосы валентных колебаний при 3550 (COOH) и 3330 см⁻¹ (N-H). Спектр ЯМР ¹H этого вещества, в котором имеются сигналы при 8.68 (1H, NH) и 11.65 м. д. (1H, COOH), также соответствуют предлагаемой структуре. Данная реакция останавливается на образовании кислоты **3a** и не происходит ее циклизация в производное пиридо[2,1-*b*]хиназолина, что, по-видимому, связано с пространственными препятствиями со стороны метильной группы в положении 6. Для доказательства этого предположения нами проведена реакция между 6-метил-2-хлорникотинонитрилом и антраниловой кислотой, завершившаяся образованием 2-(2-карбоксианилино)-6-метилникотинонитрила.

При кипячении кислоты **3a** в избытке хлороксида фосфора в течение 1.5 ч с выходом 35% получается 1-метил-4-цианопиридо-2-этоксикарбонил[2,1-*b*]хиназолин-10-он (**4**). Попытка циклизации кислоты **3a** путем кипячения в течение 12 ч в этиленгликоле или ледяной уксусной кислоте была безуспешной.

Соединение **4** представляет собой кристаллическое вещество, не растворимое в растворе гидрокарбоната натрия, растворимое в обычных органических растворителях. В спектрах ИК и ЯМР ¹H соединения **4**, в отличие от спектров исходной кислоты **3a**, не наблюдается сигналов вторичной аминогруппы и группы OH карбоксильной группы.

Спектры ИК и ЯМР ¹H эфиров **3b,c** несколько отличаются от спектров 2-ариламино-5-этоксикарбонилникотинонитрилов [1]. Так, в ИК спектрах соединений **3b,c** в вазелиновом масле и хлороформе отсутствует полоса валентных колебаний вторичной аминогруппы, а полоса колебаний одного из сложноэфирных карбониллов сдвинута в низкочастотную область спектра. В спектрах ЯМР ¹H наблюдается сигнал одного протона при 11.43 или 11.68, тогда как сигнал протона группы NH 2-ариламиноникотинонитрилов обычно наблюдается при 9.21–9.55 м. д. Отсутствие полос валентных колебаний в области 3100–3600 см⁻¹ в ИК спектрах, а также слабый сдвиг сигнала протона группы NH в спектрах ЯМР ¹H эфиров **3b,c** свидетельствуют о том, что они существуют в виде хелатов с внутримолекулярной водородной связью, которая образуется между группой NH и соседней карбоксильной группой.

В масс-спектрах соединений **3b,c** молекулярные ионы соответствуют их молекулярной массе. Распад молекулярных ионов этих соединений протекает, по-видимому, по двум направлениям: либо с выделением спирта

и внутримолекулярной циклизацией в ион 307 (321)* [M-AlkOH]⁺,

имеющий структуру пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-она, либо с потерей алкоксикарбонильного радикала и образованием ионов 280 (294) [M-COOAlk]⁺. На предпочтительность второго пути расщепления указывает 100% интенсивность пиков ионов 280 (294), устойчивость которых обусловлена рассредоточением положительного заряда по гетероциклической системе. Фрагментация ионов 307 (321) связана с потерей молекулы СО или радикала изоциановой кислоты и образованием ионов, соответственно, 279 (293) и 265 (289). Ионы 280 (294) отщепляют Н и превращаются также в ионы 279 и 293. Последние либо теряют радикал нитрила, либо подвергаются *орто*-расщеплению с выбросом молекулы этилового спирта. Дальнейшая фрагментация связана с распадом гетероциклической системы.

При нагревании в концентрированных кислотах 2-ариламиноникотинитрилы циклизуются в производные бензо[*b*]-1,8-нафтиридин-10-она [6]. Так как при электронном ударе из молекулярного иона соединений **3b,c** образуется ион, имеющий структуру пиридо[2,1-*b*]хиназолин-10-она, а для соединения **3a** возможность такой циклизации доказана нами препаративно, то представляло интерес выяснить, по какому пути пойдет реакция при нагревании этих соединений в ПФК.

В результате исследований было установлено, что соединения **3a-c** при нагревании в ПФК при 135–145 °С в течение 2 ч циклизуются в 9-алкоксикарбонил(карбокси)-2-метил-7Н-(метил)-3-этоксикарбонил-10Н-бензо[*b*]-1,8-нафтиридин-5-оны **5a-c** с выходом 58–76%. Соединение **5b** было также получено при длительном стоянии при комнатной температуре раствора соединения **3b** в концентрированной серной кислоте.

Соединения **5a-c** представляют собой кристаллические вещества желтого цвета, растворимые в ДМФА и концентрированной уксусной кислоте. В их ИК спектрах, по сравнению с таковыми исходных **3a-c**, наблюдается исчезновение полосы валентных колебаний нитрильной группы и появление еще одной полосы карбонильной группы при 1652–1676 см⁻¹. Эти данные, а также наличие в спектрах ЯМР ¹Н нафтиридонов **5b,c** сигнала одного протона при 11.70 (11.93) и слабого сигнала при 9.18 м. д. свидетельствуют о существовании соединений **5b,c** как в хелатной, так и нехелатной формах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20. Спектры ЯМР ¹Н зарегистрированы на спектрометре РС-60 (60 МГц) для растворов соединений **2b,d**, **5a-c** в CDCl₃, остальных – в DMSO-d₆, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в источник ионов, ионизирующее напряжение 70 эВ, эталон сравнения ²⁰⁰Hg.

2-Замещенные 3-гидрокси-6-этоксикарбонил-5-метил-8-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридины (2a-d). Растворяют 2.25 г (0.01 моль) соединения **1** в 10 мл ДМФА, прибавляют 0.015 моль соответствующей α-аминокислоты и кипятят до полного растворения последней, а затем еще 1 ч. Охлажденный раствор выливают в 100 мл воды. Осадок отфильтровывают, кристаллизуют из смеси 2-пропанол–вода.

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

2-(2-Карбоксианилино)- (3a) или 2-(2-алкоксикарбонил-4-*R*-анилино)-5-этоксикарбонил-6-метилникотинитрилы (3b,c). Раствор 2.25 г (0.01 моль) соединения **1** и

0.015 моль антралиновой кислоты или ее эфира в 25 мл бутанола кипятят 6 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают и кристаллизуют (соединение **3a** из смеси водного ДМФА, **3b,c** – из 2-пропанола). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): **3b** 353 [M]⁺ (47), 307 (15), 280 (100), 279 (60), 265 (10), 253 (25), 234 (10), 233 (12), 207 (12), 179 (9); **3c** 353 (77) [M]⁺, 321 (23), 294 (100), 293 (87), 279 (10), 267 (24), 247 (16), 221 (10), 193 (3).

2-(2-Карбоксанилино)-6-метилникотинитрил (3a). Раствор 1.53 г (0.01 моль) нитрила **1** и 2.06 г (0.015 моль) антралиновой кислоты в 15 мл 50% уксусной кислоты кипятят 4 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из смеси бензол–гексан, 1:1. Т. пл. 140 °С. Выход 1.81 г (71%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 10.27 (1H, с, COOH); 8.63 (1H, с, NH); 7.25 (6H, м, аром. прот.); 2.19 (3H, с, CH₃). Найдено, %: С 66.6; Н 4.3; N 16.4. С₁₄H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 66.4; Н 4.4; N 16.6.

1-Метил-4-цианопиридо-2-этоксикарбонил[2,1-*b*]хиназолин-10-он (4). Раствор 3.25 г (0.01 моль) соединения **3a** в 25 мл (0.28 моль) хлороксида фосфора кипятят 1.5 ч. Охлаждают, выливают в 100 мл воды и осторожно подщелачивают раствором аммиака до рН 8. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 85% уксусной кислоты. Т. пл. 135–137 °С, выход 1.07 г (35%).

9-Алкоксикарбонил(карбокси)-2-метил-7Н-(метил)-3-этоксикарбонил-10Н-бензо[*b*]-1,8-нафтиридин-5-оны (5a–с). Раствор 0.01 моль соответствующего соединения **3a–с** в ПФК нагревают 2 ч при 135–145 °С. Выливают в 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из водной уксусной кислоты.

3,9-Ди(этоксикарбонил)-2-метил-10Н-бензо[*b*]-1,8-нафтиридин-5-он (5b). Растворяют 3.53 г (0.01 моль) соединения **3b** в 25 мл конц. H₂SO₄ и оставляют при 18–22 °С на 240 ч. Выливают в 100 мл воды, осторожно нейтрализуют раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют. Выход 3.02 г (89%). Смешанная проба плавления с веществом **5b**, полученным в предыдущем опыте, депрессии температуры плавления не дала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Б. Деянов, Р. Х. Ниязов, В. Э. Колла, М. Е. Коньшин, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 2, 36 (1993).
2. А. Б. Деянов, М. Ю. Гаврилов, М. Е. Коньшин, *ХГС*, 535 (1992).
3. А. Б. Деянов, В. Э. Колла, Ф. Я. Назметдинов, Л. П. Дровосекова, М. Е. Коньшин, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 9, 29 (1993).
4. Е. Сулоева, М. Юре, Э. Гудринице, *ХГС*, 1299 (1999).
5. А. И. Михалев, Л. А. Оводенко, А. С. Закс, М. Е. Коньшин, *Хим.-фарм. журн.*, **29**, № 2, 40 (1995).
6. Н. И. Шрамм, М. Е. Коньшин, *ХГС*, 674, (1982).

Пермская государственная
фармацевтическая академия,
Пермь 614990, Россия
e-mail: pfa@degacom.ru

Поступило в редакцию 22.06.2001
После переработки 20.03.2002