

Т. А. Смирнова, М. Ю. Гаврилов

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ЭФИРОВ 2-ОКСО-3-ЦИАНОТРИ(ТЕТРА)МЕТИЛЕН-1,2-ДИГИДРО- ИЗОНИКОТИНОВЫХ И 2-АМИНО-3-КАРБЭТОКСИ- 5,6-ТРИ(ТЕТРА)МЕТИЛЕНИЗОНИКОТИНОВЫХ КИСЛОТ

Взаимодействием эфиров 2-оксоциклопентил(гексил)глиоксалевых кислот с производными малоновой кислоты получены эфиры 2-оксо-3-цианотри(тетра)метилден-1,2-дигидроизоникотиновых и 2-амино-3-карбэтоксн-5,6-три(тетра)метиленизоникотиновых кислот. При кипячении указанных эфиров с тетраметиленовым звеном в 75% серной кислоте происходит гидролиз сложноэфирных и цианогрупп до карбоксильных с последующим декарбонксндрованием в положении 3 и образованием 2-оксо-5,6-тетраметилден-1,2-дигидроизоникотиновой (2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-карбоновой) кислоты.

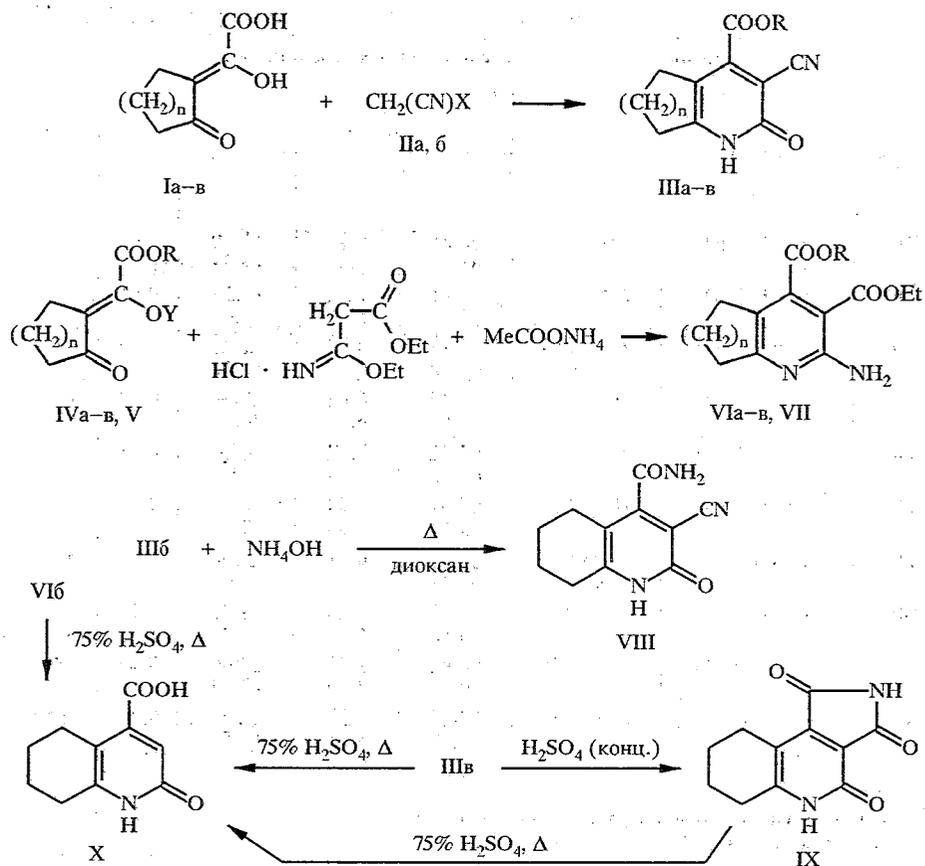
Производные 2-оксо-3-циано-5,6-три(тетра)метилден-1,2-дигидроизоникотиновых кислот представляют интерес как исходные вещества для синтеза потенциально биологически активных соединений [1, 2].

Целью настоящей работы является расширение путей синтеза указанных производных и близких им эфиров 2-амино-3-карбэтоксн-5,6-три(тетра)метиленизоникотиновых кислот, исследование их свойств и реакций с кислотами и аммиаком, ранее не изучавшихся.

Показано, что эфиры 2-оксоциклопентил- и 2-оксоциклогексилглиоксалевой кислот (Ia—в) легко взаимодействуют с малонодинитрилом (IIa) в диоксане при 50 °С в условиях реакции Михаэля с образованием эфиров замещенной 2-оксо-1,2-дигидроизоникотиновой кислоты (IIIa—в) (см. схему и табл. 1). Соединение IIIб синтезировано также из цианацетамида (IIб) и метилового эфира 2-оксоциклогексилглиоксалевой кислоты Ib при их кипячении в этаноле. Структуру полученных продуктов IIIa—в подтверждают данные ПМР и ИК спектров (см. экспериментальную часть и табл. 2).

Натриевые соли эфиров 2-оксоциклопентил(гексил)глиоксалевых кислот (IVa—в) и 2-оксоциклогексилглиоксалеваа кислота (V) вступают в реакцию Михаэля с гидрохлоридом иминомалонового эфира и ацетатом аммония в спирте, образуя эфиры замещенной изоникотиновой кислоты (VIa—в) или замещенную изоникотиновую (2-амино-3-карбэтоксн-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновую) кислоту (VII) соответственно. Эту реакцию не удалось осуществить между метиловым эфиром 2-оксоциклогексилглиоксалевой кислоты, анилидом ацетилуксусной кислоты и ацетатом аммония, а также с этиловым эфиром или пиперидидом циануксусной кислоты, вероятно, из-за меньшей реакционной способности указанных соединений.

Сложноэфирная группа метилового эфира IIIб при кипячении в диоксане с двойным избытком водного раствора аммиака подвергается аммонолизу с образованием амида 2-оксо-3-циано-5,6-тетраметилден-1,2-дигидроизоникотиновой (2-оксо-3-циано-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-карбоновой) кислоты (VIII). Под действием концентрированной серной кислоты нитрильная группа в метиловом эфире IIIб гидратируется до амида, который вступает во внутримолекулярную циклизацию с соседней сложноэфирной группой с образованием 1,3,4-триоксо-1,2,6,7,8,9-гексагидро-3H-пирроло [3,4-с]хинолина (IX). В условиях реакции Радзишевского (кипячение исходного эфира IIIв с гидроксидом натрия в присутствии 10% перекиси водорода в 50 мл этанола при 100 °С) подобная внутримолекулярная циклизация не



I, III a n=1, R=Pr-i, б n=2, R=Me, в n=2, R=Pr-i; II a X=CN, б X=CONH₂; IVa—в Y=Na;
IV, VI a n=1, R=Pr-i, б n=2, R=Pr-i, в n=2, R=Me; V, VII n=2, R=Y=H

осуществляется, вероятно, из-за пространственной недоступности нитрильной группы. Соединение IX легко растворяется в щелочи.

При кипячении в 75% серной кислоте 3-цианоэфира IIIв происходит гидролиз сложноэфирной и нитрильной групп до карбоксильных с последующим декарбоксилированием в положении 3 и образованием 2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-карбоновой кислоты (X), синтезированной ранее другими методами [1]. В тех же условиях легко гидролизуются и далее декарбоксилируются диэфир VIб и содержащее пирролидиндионовый фрагмент соединения IX, в результате чего в обоих случаях также получается кислота X.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборах UR-20 и Specord (пасты в вазелиновом масле), спектры ПМР — на спектрометре РЯ-2310 (60 МГц), внутренний стандарт ГМДС. ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на C, H, N соответствуют расчетным (см. табл. 1).

Эфиры 2-оксо-3-циано-5,6-три(тетра)метилеи-1,2-дигидроизоникотиновых кислот (IIIa—в). А. Раствор 0,1 моль эфира Ia—в, 6,6 г (0,1 моль) малондинитрила IIa и 0,5 мл пиперидина в 70 мл диоксана выдерживают при 50 °С 2 ч. Выделившийся продукт IIIa—в отфильтровывают и кристаллизуют из этанола.

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} °C	Найдено, % Вычислено, %			R _f *	Выход, %
			C	H	N		
IIIa	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	121...123	<u>63,21</u> 63,41	<u>5,38</u> 5,69	<u>11,09</u> 11,38	0,86	45
IIIб	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	215...217	<u>62,23</u> 62,07	<u>5,12</u> 5,17	<u>12,18</u> 12,07	0,91	56* ²
IIIв	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	211...213	<u>64,43</u> 64,62	<u>6,29</u> 6,15	<u>10,46</u> 10,77	0,85	64
VIa	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄	69...71	<u>61,39</u> 61,64	<u>6,64</u> 6,85	<u>9,34</u> 9,59	0,84	72
VIб	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄	98...100	<u>62,41</u> 62,75	<u>7,03</u> 7,19	<u>9,14</u> 9,15	0,81	83
VIв	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄	101...103	<u>65,07</u> 65,12	<u>6,84</u> 6,98	<u>10,71</u> 10,85	0,75	73
VII	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	233 (разл.)	<u>61,22</u> 61,42	<u>6,01</u> 6,30	<u>11,00</u> 11,02	0,97	51
VIII	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	227...228	<u>60,67</u> 60,83	<u>5,13</u> 5,07	<u>19,37</u> 19,35	0,77	90
IX	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃	320...321	<u>60,42</u> 60,55	<u>4,37</u> 4,59	<u>12,66</u> 12,84	0,28	79
X	C ₁₀ H ₁₀ NO ₃	293...296	<u>62,33</u> 62,50	<u>5,08</u> 5,21	<u>14,39</u> 14,58	0,54	50* ²

* Система растворителей: бутанол—бензол, 1 : 1.

*² Выход по методике А.

Таблица 2

Спектры ПМР соединений IIIa—в, VIa—в, VII, VIII и X*

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д.			
	5- и 7-CH ₂ , м(4H) или 5- и 8-CH ₂ , м(4H)	6-CH ₂ , м или 6- и 7-CH ₂ , м	1-NH, с или 2-CNН ₂ , уш. с.	прочие протоны (R, COOEt, CONH ₂)
IIIa	2,70...3,13	1,90...2,30 (2H)	7,16 (1H)	5,00...5,40 м (CH), 1,30 д (2CH ₃)
IIIб	2,57...3,03	1,50...1,87 (4H)	7,76 (1H)	3,80 с (CH ₃)
IIIв	2,17...2,80	1,50...2,00 (4H)	13,03 (1H)	4,06...4,47 м (CH), 1,25 д (2CH ₃)
VIa	2,47...2,93	1,81...2,23 (2H)	6,33 (2H)	4,87...5,27 м (CH), 1,25 д (2CH ₃), 3,93...4,40 м (CH ₂), 1,18 т (CH ₃)
VIб	2,47...2,93	1,80...2,13 (4H)	6,30 (2H)	4,15...4,26 м (CH), 1,26 д (2CH ₃), 3,40...4,18 м (CH ₂), 1,23 т (CH ₃)
VIв	2,18...2,73	1,46...1,83 (4H)	6,93 (2H)	3,77 с (CH ₃), 4,03...4,40 м (CH ₂), 1,21 т (CH ₃)
VII	2,17...2,66	1,41...1,81 (4H)	6,80 (2H)	3,87...4,30 м (CH ₂), 1,15 т (CH ₃)
VIII	2,33...2,93	1,43...1,90 (4H)	12,46 (1H)	5,16 уш. с. (CONH ₂)
X	2,40...2,90	1,60...2,10 (4H)	5,83 (1H)	6,50 с (CH)

* Спектры соединений IIIa—в, VIa,б сняты в CDCl₃,
соединений VIв, VII, VIII, X — в DMSO-D₆.

Б. Раствор 18,4 г (0,1 моль) эфира Iб, 8,4 г (0,1 моль) цианацетамида IIб и 0,5 мл пиперидина кипятят 1 ч в 75 мл этанола. После охлаждения реакционную массу разбавляют водой, подкисляют 10% серной кислотой. Выделившийся продукт IIIб отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из этанола. Выход 17,1 г (74%). ИК спектр: 1630...1660 (CO), 1710...1730 (CO, COOAlk), 2220...2230 (CN), 3290...3310 cm^{-1} (NH).

Смешанная проба образцов продукта IIIб, полученных методами А и Б, не дала депрессии температуры плавления.

Эфиры 2-амино-3-карбэтокси-5,6-три(тетра)метиленизоникотиновых кислот (VIa—в). Раствор 0,1 моль натриевой соли IVa—в, 19,5 г (0,1 моль) гидрохлорида иминомалонового эфира и 7,7 г (0,1 моль) ацетата аммония в 150 мл этанола кипятят 2 ч. Охлажденную реакционную массу выливают в воду, нейтрализуют 10% раствором аммиака до щелочной среды. Выпавший осадок продукта VIa—в отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. ИК спектры продуктов VIa—в содержат характеристические полосы поглощения в интервалах: 1670...1680, 1720...1740 (CO, COOAlk), 3270...3290, 3480...3500 cm^{-1} (NH₂).

2-Амино-3-карбэтокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновая кислота (VII). Раствор 16,6 г (0,1 моль) 2-оксоциклогексилгликоксалевоы кислоты V, 19,5 г (0,1 моль) гидрохлорида иминомалонового эфира и 7,7 г (0,1 моль) ацетата аммония кипятят в 150 мл 75% этанола 2 ч. После охлаждения выпавший осадок продукта VII отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из ДМФА. ИК спектр: 1660 (CO, COOEt), 1740 (CO, COOH), 3260, 3400 cm^{-1} (NH₂).

Амид 2-оксо-3-циано-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-карбоновой кислоты (VIII). Раствор 2,32 г (0,01 моль) метилового эфира IIIб в 45 мл диоксана, содержащего 5 мл 30% водного раствора аммиака, кипятят 2 ч. После охлаждения и подкисления до нейтральной среды выпадает осадок продукта VIII, который кристаллизуют из этанола. ИК спектр: 1640 (CO), 1710 (CO, CONH₂), 2230 (CN), 3240; 3340, 3410 cm^{-1} (NH и NH₂).

1,3,4-Триоксо-1,2,6,7,8,9-гексагидро-3Н-пирроло[3,4-с]хинолин (IX). Раствор 2,6 г (0,01 моль) соединения IIIв в 40 мл концентрированной H₂SO₄ выдерживают при 100 °С 6 ч. Охлажденную реакционную массу выливают в воду со льдом, выделившийся продукт IX отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из ДМФА. ИК спектр: 1650, 1730, 1760 (CO), 3140; 3216 cm^{-1} (NH). Спектр ПМР (DMCO-D₆): 1,47...1,77 (4H, т, 7- и 8-CH₂), 2,30...2,70 (4H, т, 6- и 9-CH₂), 7,83 (1H, с, 5-NH), 10,90 м. д. (1H, с, 2-NH).

2-Оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-карбоновая кислота (X). А. Раствор 26,0 г (0,1 моль) эфира IIIв в 150 мл 75% H₂SO₄ кипятят 5 ч. Охлажденную реакционную массу выливают в 250 мл холодной воды и фильтруют. К фильтрату добавляют 10% водный NaOH до слабокислой среды, выпавший осадок продукта X отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из ДМФА.

Б. По описанной выше методике из 3,06 г (0,01 моль) диэфира VIв получают 1,95 г (64%) продукта X.

В. Аналогично из 2,18 г (0,01 моль) тетрагидропирролохинолина IX получают 0,98 г (43%) продукта X.

Смешанные пробы образцов соединения X, полученных по методикам А—В, депрессии температуры плавления не дают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsbér O., Guttman H., Straub O., Fust B., Böchni E., Študer A. // *Helv. Chim. Acta.* — 1955. — Vol. 38. — P. 1033.
2. Libermann D., Rist N., Grumbach F., Cals S., Mogeux M., Rouaix A. // *Bull. Soc. chim. France.* — 1959. — N 5. — P. 687.
3. Смирнова Т. А., Гаврилов М. Ю., Конишин М. Е. // *Деп. в ВИНТИ* 24.01.94, № 187 - В94.