

УДК 547.832.9 + 547.845.2

DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-191-196

Д.А. Руденко¹, С.Н. Шуров¹, Т.В. Шаврина¹, О.А. Майорова²¹Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия²Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 2-АРИЛ-7,7-ДИМЕТИЛ-5-ОКСО-5,6,7,8-
ТЕТРАГИДРОКИНОЛИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С БЕНЗОИЛ- И ИЗОНИКОТИНОИЛ-
ГИДРАЗИНАМИ**

Статья посвящена синтезу 5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3(7H)онов на основе взаимодействия 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с бензоил- и изоникотиноилгидразинами. Обсуждается схема реакции.

Ключевые слова: 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислоты; бензоил- и изоникотиноилгидразины; 5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3(7H)-оны

D.A. Rudenko¹, S.N. Shurov¹, T.V. Shavrina¹, O.A. Mayorova²¹Perm State University, Perm, Russia² Institute of Technical Chemistry, Perm, Russia

**THE STUDY OF INTERACTION OF 5-ARYL-7,7-DIMETHYL-5-OXO-5,6,7,8-
TETRAHYDROQUINOLINE-4-CARBOXYLIC ACIDS WITH BENZOYL- AND ISONICO-
TINOILHYDRAZINES**

The article is devoted to the synthesis of 5-aryl-8,8-dimethyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]cinnolin-3(7H)-ones on the basis of interaction of 2-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids with benzoyl- and isonicotinoylhydrazines. The reaction scheme is discussed

Keywords: 2-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids; benzoyl- and isonicotinoylhydrazines; 5-aryl-8,8-dimethyl-8,9-dihydro-2H-pyrido[4,3,2-de]cinnolin-3(7H)-ones

© Руденко Д.А., Шуров С.Н., Шаврина Т.В., Майорова О.А., 2018

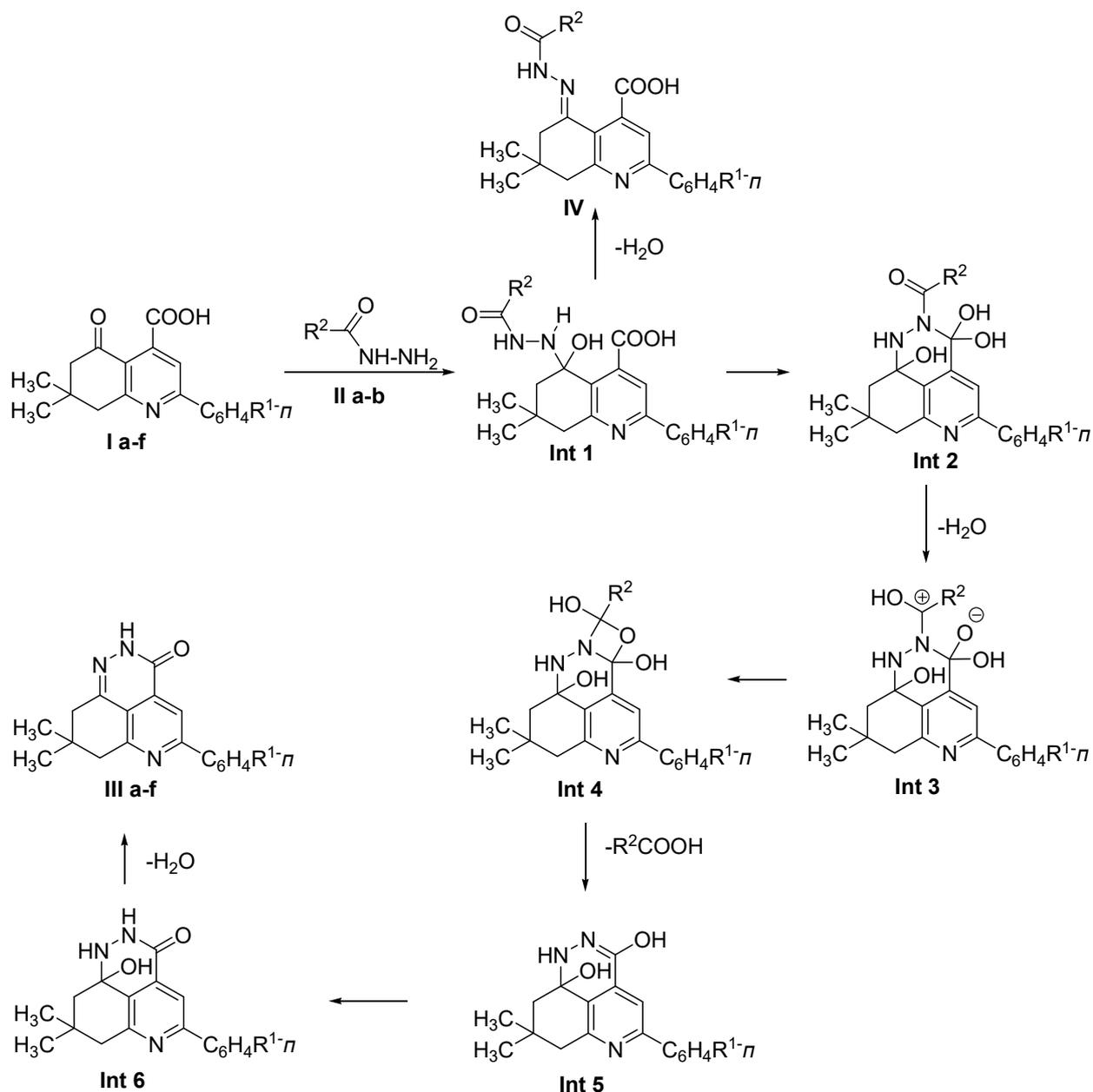
Ранее было показано, что 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислоты (**I**) реагируют с гидразином [1], пентафторфенилгидразином [2] и тиосемикарбазидом [3], давая в первых двух случаях 2-незамещенные, а в последнем - 2-пентафторфенил-5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3(7*H*)-оны. Продуктами реакции кислот **I** с тиосемикарбазидом оказались 7,7-диметил-5-тиосемикарбазоно-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты и 5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3(7*H*)-оны [3]. Гидразиды карбоновых кислот в реакции с кислотами **I** исследованы не были.

Целью настоящей работы является исследование взаимодействия кислот **I** с бензоилгидразином (**IIa**) и изоникотиноилгидразином (**IIb**). Наш интерес к изоникотиноилгидразину (изониазиду) обусловлен тем, что это соединение является малотоксичным и дешевым анти-туберкулезным препаратом [4], а также представляет собой исходное для получения других лекарственных препаратов, например фтивазида [4], поэтому от возможных продуктов реакции соединений **I** и **IIb** ожидалось проявление биологической активности.

Нами установлено, что в результате реакции кислот **Ia-f** (этанол, 78°C, 2 ч) с гидразидами **Ia** и **Ib** образуются 5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3(7*H*)-оны (**IIIa-f**), т.е. бензоильный и изоникотиноильный фрагменты в продуктах реакции отсутствуют.

Строение соединений **IVa-f** подтверждено спектральными данными, а также встречным синтезом пиридо[4,3,2-*de*]циннолина **IVa** из кислоты **Ia** и гидразина [1]. Так, в ИК-спектрах обнаружена полоса валентных колебаний связи N²-H в области 3150-3156 см⁻¹ и карбонильной группы C³=O в области 1657-1668 см⁻¹. В спектрах ¹H ЯМР наряду с сигналами протонов заместителей при C⁵ присутствуют: сигналы в области 1,06–1,07 м.д. [6H, с, (CH₃)₂C⁸], 2,71–2,76 м.д. (2H, с, C⁹H₂), 3,01–3,07 м.д. (2H, с, C⁷H₂), 8,22–8,35 м.д. (1H, с, C⁴H), 12,49–12,76 м.д. (1H, уш.с, (N²H)).

По-видимому, первая стадия реакции связана с присоединением молекулы гидразина **II** к атому C⁵ молекулы кислоты **I** и образованием интремедиата **Int 1**. Далее следует нуклеофильная атака атома азота, связанного с карбонильной группой, на атом углерода карбоксила в положении 4, что приводит к формированию пиридазинового фрагмента (интремедиат **Int 2**). Далее в интремедиате **Int 2** возможен перенос протона от гидроксила, связанного с атомом углерода C³, к атому кислорода ароматного (изоникотиноильного фрагмента) и образование цвиттер-ионного интремедиата **Int 3**. Образование связи C-O в этом интремедиате (**Int 4**) создает предпосылки для отщепления молекулы кислоты R²COOH за счет разрыва связи N²-C(OH)R². Получившийся при этом пиридоциннолин (**Int 5**), содержащий фрагмент N²=C³-OH, вероятно, изомеризуется в более стабильный лактам (**Int 6**), который затем дегидратируется до продукта реакции **III**.



I, III : R¹=H (a), CH₃(b), CH₃O (c), C₂H₅O (d), Br (e), Cl (f); **II** : C₆H₅ (a), 4-C₅H₄N (4-пиридил) (b)

Пиридоциннолины **III a-f** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и ДМСО, плавящиеся с разложением.

Согласно полученным результатам выход соединений, синтезированных на основе изо-никотиноилгидразина, оказался в среднем несколько выше.

Образования 2-арил-5-(бензоил/изоникотиноил)гидразино-7,7-диметил-5,6,7,8-тетра-

гидрохинолин-4-карбоновых кислот **IV**, возможных продуктов дегидратации интермедиа-тов **Int 1**, не зафиксировано.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на приборе ПТП-2, спектры ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ГМДС) зарегистрированы на спектрометре Varian MERCURY+300, ИК-спектры записаны на спектрофотометре

Spectrum Two в вазелиновом масле. Элементный анализ выполнен на анализаторе углерода, водорода, азота и серы CHNS-932 LECO. Рассчитанное и экспериментально определенное содержание углерода, водорода и азота совпало с точностью $\pm 0,3$ %.

Взаимодействие 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохино-лин-4-карбоновых кислот с бензоилгидразином (изоникотиноилгидразином) (общая методика). Эквимолекулярные количества кислоты **Ia-f** и гидразина **IIa** (способ А) или **IIb** (способ Б) в этаноле кипятили в течение 2 ч. После охлаждения реакционной массы до 0°C осадок 5-арил-8,8-диметил-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3(7H)-она (**IVa-f**) отфильтровали и промыли горячим этанолом.

8,8-Диметил-5-фенил-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3(7H)-она (IVa). *Способ А.* Синтезирован из 0,50 г (1,7 ммоль) кислоты **Ia** и 0,23 г (1,7 ммоль) гидразина **IIa**. Получено 0,20 г (41 %) соединения **IVa**. $T_{пл.} = 281-283^\circ\text{C}/\text{разл.}$ *Способ В.* Синтезирован из 0,50 г (1,7 ммоль) кислоты **Ia** и 0,23 г (1,7 ммоль) гидразина **IIb**. Получено 0,27 г (41 %) соединения **IVa**. $T_{пл.} = 280-282^\circ\text{C}/\text{разл.}$ *Встречный синтез.* Смесь 1,00 г (3,4 ммоль) кислоты **Ia** и 0,30 г (6,0 ммоль) 64 % гидразингидрата кипятили в 30 мл этанола в течение 2 ч. Реакционную массу охладили до 0°C, выпавший осадок отфильтровали и промыли на фильтре горячим этанолом. Получили 0,70 г (71 %) соединения **IVa**. $T_{пл.} = 282-284^\circ\text{C}/\text{разл.}$ Проба смешанного плавления с соединениями, полученными способами А и В, не показала депрессии температуры плавления.

8,8-Диметил-5-n-толил-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3(7H)-она (IVb). *Способ А.* Синтезирован из 0,50 г (1,6 ммоль) кислоты **Ib** и 0,22 г (1,6 ммоль) гидразина **IIa**. Получено 0,21 г (45 %) соединения **IVb**. $T_{пл.} = 278-280^\circ\text{C}/\text{разл.}$ *Способ В.* Синтезирован из 0,50 г (1,6 ммоль) кислоты **Ib** и 0,22 г (1,6 ммоль) гидразина **IIb**. Получено 0,48 г (98 %) соединения **IVb**. $T_{пл.} = 280-282^\circ\text{C}/\text{разл.}$

8,8-Диметил-5-n-метоксифенил-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3(7H)-она (IVc). *Способ А.* Синтезирован из 0,50 г (1,5 ммоль) кислоты **Ic** и 0,21 г (1,5 ммоль) гидразина **IIa**. Получено 0,25 г (51 %) соединения **IVc**. $T_{пл.} = 261-263^\circ\text{C}/\text{разл.}$ *Способ В.* Синтезирован из 0,50 г (1,5 ммоль) кислоты **Ic** и 0,21 г (1,5 ммоль) гидразина **IIb**. Получено 0,39 г (81 %) соединения **IVa**. $T_{пл.} = 260-262^\circ\text{C}/\text{разл.}$

8,8-Диметил-5-n-этоксифенил-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3(7H)-она (IVd). *Способ А.* Синтезирован из 0,50 г (1,5 ммоль) кислоты **Id** и 0,20 г (1,5 ммоль) гидразина **IIa**. Получено 0,35 г (70 %) соединения **IVd**. $T_{пл.} = 274-276^\circ\text{C}/\text{разл.}$ *Способ В.* Синтезирован из 0,50 г (1,5 ммоль) кислоты **Id** и 0,20 г (1,5 ммоль) гидразина **IIb**. Получено 0,43 г (86 %) соединения **IVd**. $T_{пл.} = 273-275^\circ\text{C}/\text{разл.}$

5-n-Бромфенил-8,8-диметил-8,9-дигидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3(7H)-она (IVe). *Способ А.* Синтезирован из 0,50 г (1,3 ммоль) кислоты **Ie** и 0,18 г (1,3 ммоль) гидразина **IIa**. Получено 0,25 г (52%) соединения **IVe**. $T_{пл.} = 274-276^\circ\text{C}/\text{разл.}$ *Способ В.* Синтезирован из 0,50 г (1,3 ммоль) кислоты **Ie** и 0,18 г

(1,3 ммоль) гидразина **IIb**. Получено 0,35 г (73%) соединения **IVe**. $T_{пл.} = 273-275^{\circ}\text{C}/\text{разл.}$

8,8-Диметил-5-*n*-хлорфенил-8,9-дигидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]цинно-лин-3(7*H*)-она (IVf). *Способ А.* Синтезирован из 0,50 г (1,5 ммоль) кислоты **If** и 0,21 г (1,5 ммоль) гидразина **IIa**. Получено 0,45 г (92 %) соединения **IVf**. $T_{пл.} = 297-299^{\circ}\text{C}/\text{разл.}$ *Способ В.* Синтезирован из 0,50 г (1,3 ммоль) кислоты **If** и 0,21 г (1,5 ммоль) гидразина **IIb**. Получено 0,44 г (90 %) соединения **IVf**. $T_{пл.} = 295-297^{\circ}\text{C}/\text{разл.}$

Список литературы

1. Руденко Д.А., Шуров С.Н., Вахрин М.И., и др. Взаимодействие 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот с гидразином. Синтез 5-замещенных 8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов // *Химия гетероциклических соединений*. 2012. №10. С.1634-1638.
2. Руденко Д.А., Карманов В.И., Павлов П.Т., и др. Л.Н.Баженова. Взаимодействие 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот с пентафторфенилгидразином. Синтез 5-замещенных 8,8-диметил-2-пентафторфенил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов. // *Фторные заметки*. 2012. 2(81).
3. Руденко Д.А., Карманов В.И., Шуров С.Н. Взаимодействие 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоновых кислот с тиосемикарбазидом. // *Вестник Пермского университета. Химия*. Пермь. 2012. вып. 4(8). С.81-85.
4. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. М.;Мир. 2003. С.119.

References

1. Rudenko D.A., Shurov S.N., Vakhrin M.I., Karmanov V.I., Schurov Yu.A. (2012), "Interaction of 2-substituted 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acid with hydrazine. Synthesis of 5-substituted 8,8-dimethyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]cynoline-3-ones", *Chemistry of heterocyclic compounds*, no.10, pp.1634-1638.
2. Rudenko D.A., Karmanov V.I., Pavlov P.T., Vakhrin M.I., Shurov S.N., Bazhenova L.N. (2012), "Interaction of 2-substituted 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acid with pentafluorophenylhydrazine. Synthesis of 5-substituted 8,8-dimethyl-2-pentafluorophenyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]cynoline-3-ones", *Fluorine notes*, 2(81).
3. Rudenko D.A., Karmanov V.I., Shurov S.N. (2012), "Interaction of 2-substituted 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acid with thiosemicarbazide", *Bulletin of Perm State University, Series "Chemistry"* no. 4(8), pp.81-85. (In Russ).
4. Soldatenkov A.T., Kolyadina N.M., Shendrik I.V. (2003), *Fundamentals of organic chemistry of drugs*. М.:Mir. P.119.

Об авторах

Руденко Дарья Андреевна,
аспирант
кафедра органической химии
ФБГОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Шуров Сергей Николаевич,
доктор химических наук, профессор
кафедра органической химии
ФБГОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, Пермь, ул. Букирева, 15
seshurov@yandex.ru

Шаврина Татьяна Владимировна,
старший преподаватель
кафедра органической химии
ФБГОУ ВО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»
614990, Пермь, ул. Букирева, 15

Майорова Ольга Александровна,
ведущий инженер
лаборатория синтеза активных реагентов
институт технической химии УрО РАН
614013, Пермь, ул. Академика Королева,3

About the authors

Rudenko Dar'ya Andreevna
graduate student
department of organic chemistry
614990, Perm State University,
15 Bukireva st., Perm, Russia

Shurov Sergey Nikolaevich
doctor of chemistry, professor
department of organic chemistry
614990, Perm State University,
15 Bukireva st., Perm, Russia
seshurov@yandex.ru

Shavrina Tat'yana Vladimirovna
senior lecturer
department of organic chemistry
614990, Perm State University,
15 Bukireva st., Perm, Russia

Mayorova Ol'ga Alexandrovna
leading engineer
laboratory of synthesis of active reagents
614013, Institute of Technical Chemistry
of the Perm Federal Research Center UB RAS
614013, 3 Koroleva st., Perm, Russia

Информация для цитирования

Руденко Д.А., Шуров С.Н. Шаврина Т.В., Майорова О.А. Исследование взаимодействия 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с бензоил- и изоникотиноилгидразинами // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 2. С. 191–196. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-191-196.

Rudenko D.A., Shurov S.N. Shavrina T.V., Majorova O.A. *Issledovanie vzaimodejstviya 2-aril-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetragidrohlinol-4-karbonovyh kislot s benzoil - i izo-nikoti-noilgidrazinami* [The study of interaction of 5-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids with benzoyl- and isonico-tinoilhydrazines] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 2. P. 191–196 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-191-196.