

УДК 547.831.7:547.327

АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНОВ АМИДАМИ ХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В.А.Зубков, И.С.Гриценко, И.Н.Подольский, Е.А.Таран

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua*Ключевые слова: хинолин-4-оны; таутомерия; алкилирование; амиды хлоруксусной кислоты*

Изучена реакция алкилирования 2-метилхинолин-4-онов амидами хлоруксусной кислоты. С помощью спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа установлено направление алкилирования. Показано, что в системах ДМСО/К₂СО₃ и ДМФА/NaOH образуются 4-О-алкилпроизводные хинолинов.

ALKYLATION OF 2-METHYLQUINOLIN-4-ONES WITH THE CHLOROACETIC ACID AMIDES

V.A.Zubkov, I.S.Gritsenko, I.N.Podolsky, Ye.A.Taran

Alkylation reaction of 2-methylquinolin-4-ones with amides of the chloroacetic acid has been studied. The direction of alkylation has been determined by NMR spectroscopy and X-ray analysis. It has been shown that alkylation of 2-methylquinolin-4-ones in such systems as DMSO/K₂CO₃ and DMF/NaOH results in formation of 4-O-alkyl derivatives of quinolines.

АЛКИЛУВАННЯ 2-МЕТИЛХИНОЛІН-4-ОНІВ АМІДАМИ ХЛОРОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

В.О.Зубков, І.С.Гриценко, І.М.Подольський, К.А.Таран

Вивчена реакція алкілування 2-метилхінолін-4-онів амідами хлороцтової кислоти. За допомогою спектроскопії ЯМР і рентгеноструктурного аналізу визначено напрямок алкілування. Показано, що в системах ДМСО/К₂СО₃ і ДМФА/NaOH утворюються 4-О-алкілпохідні хінолінів.

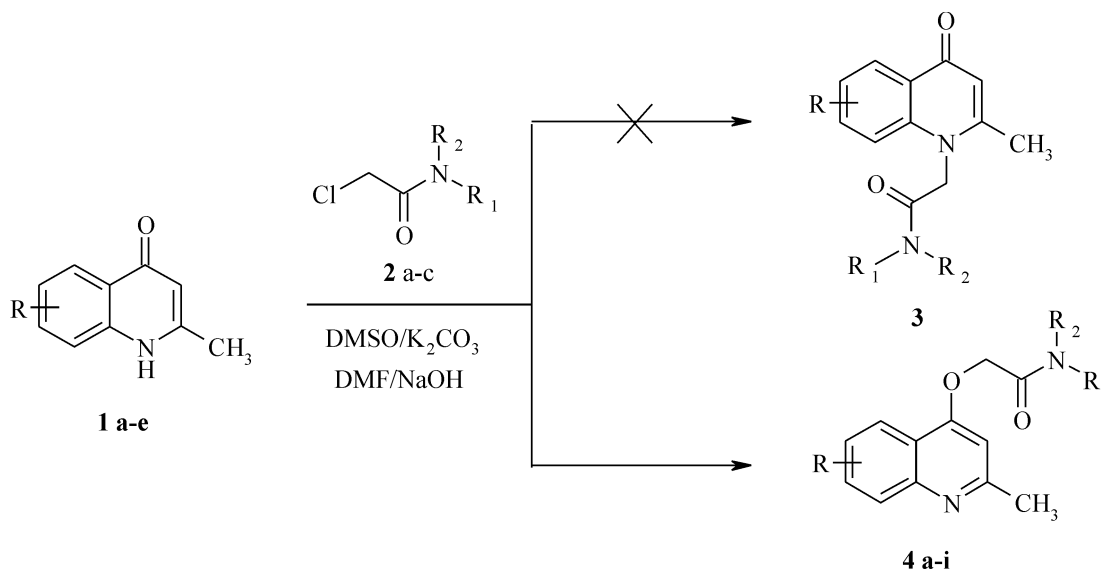
2-Алкилхинолин-4-он является структурным фрагментом многочисленных природных биологически активных веществ [1]. В последние десятилетия было выделено большое количество алкалоидов производных 2-алкилхинолин-4-онов из растений и продуктов жизнедеятельности микроорганизмов [2-3]. В структурах практически всех этих соединений кольцевой атом азота является либо незамещенным, либо содержит алкильные группы. Для оценки перспективности синтеза аналогов природных алкалоидов, содержащих N-алкилхинолин-4-оновый фрагмент, нами была изучена реакция алкилирования 2-метилхинолин-4-онов.

2-Метилхинолин-4-оны могут существовать в виде двух таутомерных форм, вследствие чего алкилирование этих соединений возможно с образованием как N-, так и O-алкилпроизводных или же смеси обоих изомеров. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что, действительно, алкилирование 2-алкил(арил)хинолин-4-онов алкилгалогенидами в присутствии неорганических оснований проходит неоднозначно. Так, в одних работах авторы описывают образование только исключительно либо O-алкилпроизводных [4], либо N-алкилпроизводных [7], в других — смеси O- и N-изомеров 2-алкил(арил)хинолин-4-онов в различных соотношениях [5, 6]. Также отмечается, что в направлении алкилирования важную роль играет наличие, характер и положение заместителей в ароматическом кольце хинолоновой системы [8].

Исходные 2-метилхинолин-4-оны **1a-e** были получены из соответствующих анилинов и ацетуксусного эфира по известной методике [9]. Алкилирование их амидами хлоруксусной кислоты **2a-c** было проведено в системах ДМСО/К₂СО₃ и ДМФА/NaOH при температуре 70-80 °С. В результате реакции с хорошими выходами были получены целевые соединения **4a-i** (табл. 1). Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена данными ТСХ и ЯМР спектроскопии (схема 1).

Использование в синтезе разных оснований (К₂СО₃ или NaOH) существенно не влияло на выход конечных продуктов.

При попытке определить направление алкилирования 2-метилхинолин-4-онов с помощью ЯМР-спектроскопии появились определенные затруднения, поскольку спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C не позволяют сделать однозначный вывод, по какому из путей протекает реакция. Действительно, 2-(2-метил-4-оксохинолин-1(4H)-ил)ацетамиды **3** и 2-[(2-метилхинолин-4-ил)окси]ацетамиды **4** являются структурными изомерами, а данные спектроскопии можно равновероятно отнести к обеим из этих структур. Спектр ЯМР ¹H этилового эфира 4-(2-амино-2-оксоэтокси)-2-метилхинолин-6-карбоновой кислоты **4e** несколько отличается от спектров соединений **4a-d**, и анализ этого спектра



4 a R = H, R₁ = R₂ = H; **4 b** R = 8-CH₃, R₁ = R₂ = H; **4 c** R = 8-OCH₃, R₁ = R₂ = H; **4 d** R = 6-OCH₃, R₁ = R₂ = H; **4 e** R = 6-COOEt, R₁ = R₂ = H; **4 f** R = 8-CH₃, R₁ = H, R₂ = CH₃; **4 g** R = 8-OMe, R₁ = H, R₂ = CH₃; **4 h** R = H, R₁, R₂ = пиперидино **4 и** R = 8-CH₃, R₁, R₂ = пиперидино.

Схема 1

позволил сделать предположение, что алкилирование 2-метилхинолин-4-онов амидами хлоруксусной кислоты протекает с образованием O-алкилпроизводных (рис. 1). Так, сигналы протонов карбамидной группы соединения **4e** наблюдаются в виде двух уширенных синглетов при 7,78 и 7,52 м.д. соответственно, в то же время амидная группа соединений **4a-d** проявляется в виде уширенного синглета с интегральной интенсивностью в два протона.

Такое различие в сигналах амидной группы можно объяснить наличием достаточно прочной внутримолекулярной водородной связи [10] и, очевидно, что такая связь может образоваться только в случае O-алкилирования этилового эфира 2-метилхинолин-4-он-6-карбоновой кислоты (рис. 2).

Кроме того, в пользу O-алкилирования 2-метилхинолин-4-онов свидетельствуют данные ЯМР ¹³C спектроскопии. Сигнал углеродного атома C-4 2,8-диметил-4-(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтокси)

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений 4a-i

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т.пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
4a	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	$\frac{66,62}{66,65}$	$\frac{5,62}{5,59}$	$\frac{12,94}{12,95}$	192-194	52
4b	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	$\frac{67,71}{67,81}$	$\frac{6,05}{6,13}$	$\frac{12,11}{12,17}$	164-166	55
4c	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	$\frac{63,29}{63,40}$	$\frac{5,64}{5,73}$	$\frac{11,31}{11,38}$	248-250	51
4d	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	$\frac{63,48}{63,40}$	$\frac{5,81}{5,73}$	$\frac{11,49}{11,38}$	225-227	46
4e	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄	$\frac{62,40}{62,49}$	$\frac{5,68}{5,59}$	$\frac{9,60}{9,71}$	242-244	61
4f	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	$\frac{68,72}{68,83}$	$\frac{6,67}{6,60}$	$\frac{11,40}{11,47}$	176-178	56
4g	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	$\frac{64,71}{64,60}$	$\frac{6,28}{6,20}$	$\frac{10,70}{10,76}$	206-208	53
4h	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂	$\frac{71,72}{71,81}$	$\frac{7,14}{7,09}$	$\frac{9,91}{9,85}$	79-80	36
4i	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂	$\frac{72,39}{72,46}$	$\frac{7,49}{7,43}$	$\frac{9,48}{9,39}$	118-120	48

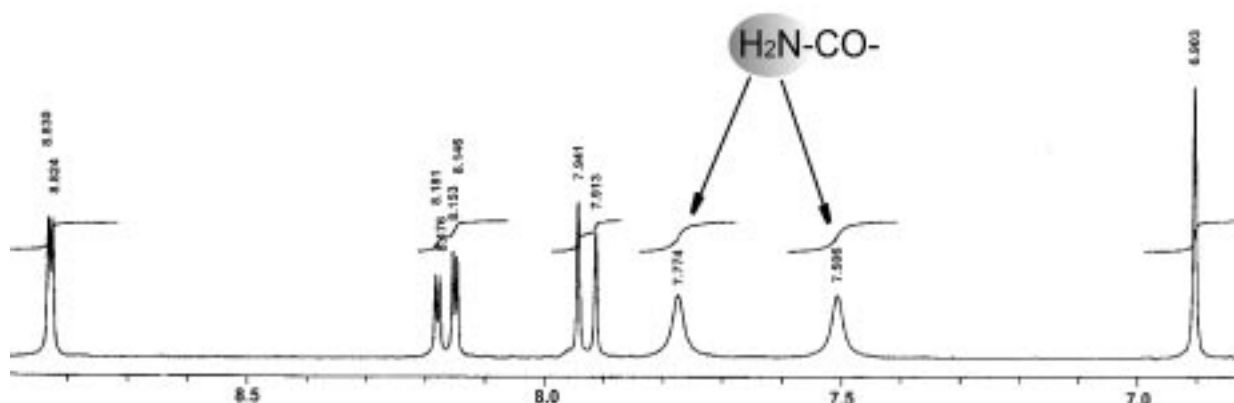


Рис. 1. Фрагмент ЯМР ^1H спектра этилового эфира 4-(2-амино-2-оксоэтокси)-2-метилхинолин-6-карбоновой кислоты **4e**.

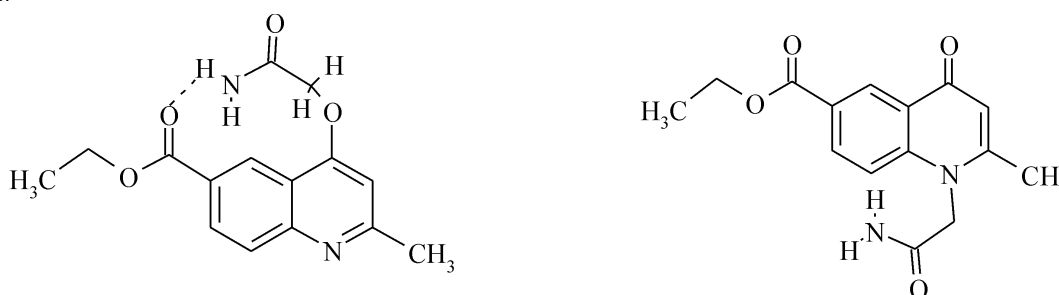


Рис. 2. Вероятность образования водородной связи в молекуле соединения **4e** и его N-изомера.

хинолина **4i** наблюдается в спектре при 166 м.д., хотя для 4-хинолоновой системы сигнал углерода C-4 должен проявляться в более слабых полях [11].

Окончательно вопрос о направлении алкилирования удалось разрешить, проведя рентгеноструктурный анализ для 2,8-диметил-4-(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтокси)хинолина **4i**. Согласно дан-

ным рентгеноструктурного анализа алкилирование 2-метилхинолин-4-онов амидами хлоруксусной кислоты в системах ДМСО/ K_2CO_3 и ДМФА/ NaOH протекает с образованием O-алкилпроизводных.

Общий вид молекулы 2,8-диметил-4-(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтокси)хинолина **4i** и ее основные геометрические параметры приведены на рис. 3.

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H 2-[(2-метилхинолин-4-ил)окси]ацетамидов 4a-i

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д. (J, Гц)			
	NH амида	H аром	CH ₂ (2H, c)	Другие протоны
4a	8,12 (1H, д, J = 8,2);	7,92...7,62 (4H, м); 7,50 (1H, т); 6,88 (1H, c)	5,18	2,58 (3H, c)
4b	8,12 (1H, д, J = 8,2);	7,55...7,31 (4H, м); 6,82 (1H, c)	4,69	2,65 (3H, c); 2,60 (3H, c)
4c	7,52 (2H, c, ушир.)	7,80 (1H, д, J = 8,2); 7,37 (1H, т, J = 7,6); 7,13 (1H, д, J = 7,6); 6,83 (1H, c)	4,68	3,92 (3H, c); 2,56 (3H, c)
4d	7,58 (2H, c, ушир.)	7,76 (1H, д, J = 9,2); 7,52 (1H, д, J = 2,7); 7,32 (1H, д.д, J ₁ = 9,2, J ₂ = 2,7); 6,78 (1H, c)	4,70	3,89 (3H, c); 2,54 (3H, c)
4e	7,78 (1H, c); 7,51 (1H, c)	8,83 (1H, д, J = 2,0); 8,16 (1H, д.д, J ₁ = 8,8, J ₂ = 2,0); 7,93 (1H, д, J = 8,8); 6,90 (1H, c)	4,83	4,40 (2H, к, J = 7,1); 2,62 (3H, c); 1,37 (3H, т, J = 7,1)
4f	8,00 (1H, c, ушир.)	8,15 (1H, д, J = 8,5); 7,54 (1H, д, J = 7,0); 7,36 (1H, т, J = 7,0); 6,85 (1H, c)	4,71	2,71 (1H, д, J = 4,6); 2,65 (3H, c); 2,60 (3H, c)
4g	8,00 (1H, c, ушир.)	7,83 (1H, д, J = 8,2); 7,38 (1H, т, J = 8,1); 7,13 (1H, д, J = 7,6); 6,86 (1H, c)	4,70	3,92 (3H, c); 2,71 (1H, д, J = 4,6); 2,56 (3H, c)
4h		8,34...8,28 (2H, м); 8,06 (1H, т.д, J = 7,9, J ₂ = 1,4); 7,82 (1H, т, J = 7,9); 7,41 (1H, c)	5,44	3,50...3,32 (4H, м); 1,67...1,60 (6H, м)
4i		7,96 (1H, д, J = 8,2); 7,52 (1H, д, J = 6,7); 7,34 (1H, т, J = 7,6); 6,85 (1H, c)	5,04	3,47...3,42 (4H, м); 1,63...1,50 (6H, м)

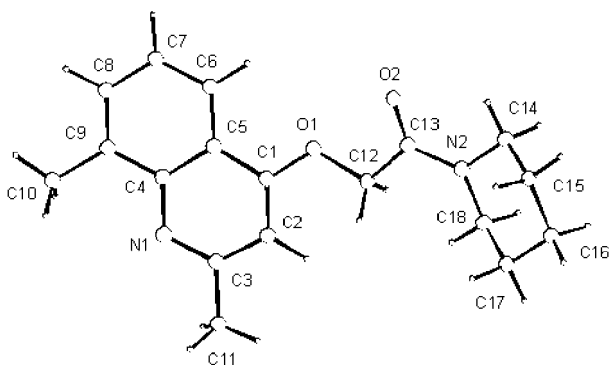


Рис. 3. Общий вид молекулы 2,8-диметил-4-(2-оксо-2-пиперидин-1-илэтокси)хинолина **4i**. Основные длины связей (Å) и валентные углы (град.): O(1)-C(1) 1.366(2), O(1)-C(12) 1.424(2), O(2)-C(13) 1.219(2), N(1)-C(3) 1.323(3), N(1)-C(4) 1.372(3), N(2)-C(13) 1.348(3), N(2)-C(14) 1.454(3), N(2)-C(18) 1.450(3); C(1)O(1)C(12) 116.1(2), C(3)N(1)C(4) 117.6(2), C(13)N(2)C(14) 120.6(2), C(13)N(2)C(18) 125.9(2), C(14)N(2)C(18) 113.4(2).

Центральная бициклическая система N(1)C(1-9) практически планарна: отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0,055 Å; двугранный угол между 6-членными циклами N(1)C(1-5) и C(4-9) составляет лишь 2,7°. Распределение длин связей в данной бициклической системе указывает на весьма существенную делокализацию электронной плотности. Пиперидиновый цикл N(2)C(14-18) имеет конформацию *кресла*: группировка C(14)C(15)C(17)C(18) плоская в пределах 0,002 Å, “уголки” N(2)C(14)C(18) и C(15-17) образуют с данной плоскостью двугранные углы 51,3 и 46,7°. Атом N(1) имеет плоскотригональную конфигурацию связей — сумма валентных углов при этом атоме составляет 359,8(6)°. Конформация молекулы **4i** весьма благоприятна для сопряжения неподеленной электронной пары атома N(2) с π-системой двойной связи C(13)=O(2) (торсионный угол O(2)-C(13)-N(2)-C(14) составляет лишь -0,9°, то есть данные системы параллельны). Действительно, связь N(2)-C(13) 1,348(3) Å существенно укорочена по сравнению с интервалом 1,43-1,45 Å, характерным для чисто одинарной связи N(sp²)-C(sp²) [12, 13].

Экспериментальная часть

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения (**4i**) с линейными размерами 0,12 × 0,43 × 0,49 мм проведено при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (CuKα — излучение, λ = 1,54178 Å, отношение скоростей сканирования 2θ/ω 1,2, θ_{макс} = 65°, сегмент сферы 0 ≤ h ≤ 12, 0 ≤ k ≤ 20, -11 ≤ l ≤ 11). Всего было

Литература

1. Manske R.H.F., Rodrigo R.G.A. *The Alkaloids* (Vol. XVII). — Academic Press. — New York, 1979. — P. 177.
2. Michael J.P. // *Nat. Prod. Rep.* — 2005. — Vol. 22, №5. — P. 627-646.

собрано 3040 отражений (2772 симметрически независимых, фактор усреднения R_{int} = 0,019). Кристаллы соединения (**4i**) моноклинные, a = 10,995(3), b = 17,105(5), c = 9,263(3) Å, β = 110,42(2)°, V = 1632,5 Å³, M = 300,4, Z = 4, d_{выч} = 1,22 г/см³, μ = 6,4 см⁻¹, F(000) = 640, пространственная группа P2₁/c (N 14). Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [14]. В уточнении использовано 2138 отражений с I > 3σ(I) (199 уточняемых параметров, число отражений на параметр — 10,7). Около 660% атомов водорода было выявлено из разностного синтеза электронной плотности, положения остальных были рассчитаны геометрически. Все атомы H были включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. При уточнении была использована весовая схема Чебышева [15] с четырьмя параметрами: 1,11, -0,43, 0,32 и -0,55. Окончательные значения факторов расходимости: R = 0,061 и R_w = 0,063, GOF = 1,082. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет 0,25 и -0,31 е/Å³. Учет поглощения в кристалле был выполнен с помощью метода азимутального сканирования [16]. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения (**4i**) задепонирован в Кэمبرиджском банке структурных данных (CCDC 611478).

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury VX-200, рабочая частота — 200 МГц, растворитель ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС.

Общая методика получения 2-[(2-метилхинолин-4-ил)окси]ацетамидов **4a-i**.

0,01 Моль 2-метилхинолин-4-она **1a-e**, 0,01 Моль амида хлоруксусной кислоты **2a-c** и 0,015 Моль тонко растертого поташа нагревают в 20 мл ДМСО при 70-80°C в течение 5-6 ч на магнитной мешалке при перемешивании. Разбавляют реакционную среду 150 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя. При использовании систем ДМФА/NaOH алкилирование проводили в сходных условиях.

Выводы

1. Изучена реакция алкилирования 2-метилхинолин-4-онов амидами хлоруксусной кислоты в системах ДМСО/К₂СО₃ и ДМФА/NaOH.
2. С помощью спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа установлено, что в данной реакции образуются 4-О-алкилпроизводные хинолинов.

3. Michael J.P. // *Nat. Prod. Rep.* — 2000. — Vol. 17, №6. — P. 603-620.
4. Ko T.C., Hour M.J., Lien J.C. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11, №3. — P. 279-282.
5. Kuo S.C., Lee H.Z., Juang J.P. et al. // *J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36, №9. — P. 1146-1156.
6. Somanathan R., Smith K.M. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1981. — Vol. 18. — P. 1077-1079.
7. Shim S.C., Chae S.A., Lee D.Y. et al. // *J. Kor. Chem. Soc.* — 1994. — Vol. 38, №10. — P. 774-775.
8. Hadjeri M., Mariotte A.M., Boumendjel A. // *Chem. Pharmac. Bull.* — 2001. — Vol. 49, №10. — P. 1352-1355.
9. Hodgkinson A. // *J. Org. Chem.* — 1969. — №34. — P. 1709.
10. Зубков В.О. Синтез, будова, реакційна здатність та біологічна активність похідних 2-іміно-2H-1-бензопірану: Автореф. дис. ... канд. хім. наук. — X., 1994. — 24 с.
11. Х. Гюнтер. Введение в курс спектроскопии ЯМР / Пер. с англ. — М.: Мир, 1984. — 478 с.
12. Burke-Laing M., Laing M. // *Acta Crystallogr. (B)*. — 1976. — Vol. 32, №12. — P. 3216-3224.
13. Allen F.H., Kennard O., Watson D.G. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* — 1987. — №12. — P. S1-19.
14. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. *CRYSTALS. Chemical Crystallography Laboratory: Univ. of Oxford, 1996.* — №10.
15. Carruthers J.R., Watkin D.J. // *Acta Cryst. (A)*. — 1979. — Vol. 35, №3. — P. 698-699.
16. North A.C.T., Phillips D.C., Mathews F.S. // *Acta Crystallogr. (A)*. — 1968. — Vol. 24, №2. — P. 351-359.

Надійшла до редакції 16.07.2008 р.