

## ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ АЛКИЛ(АРИЛ)МЕТИЛКЕТОНОВ, ДИЭТИЛОКСАЛАТА И МЕТА-ЗАМЕЩЕННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ В СИНТЕЗЕ ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Известно достаточно большое количество разнообразных лекарственных препаратов, в молекулах которых присутствует гетероциклическая система хинолина. Важный практический интерес представляет расширение рядов азагетероциклических соединений с широким спектром биологической активности при низкой острой токсичности и минимальным побочным действием.

Конденсацией метилкетонов (ацетона и *пара*-бромацетофенона) с диэтилоксалатом в присутствии метилата натрия с последующим действием *мета*-фенилендиамина или *мета*-аминофенола в среде уксусной кислоты нами синтезированы 7-амино- и 7-гидрокси-4-метилхинолин-2-карбоновые кислоты, 7-амино-4-(4'-бромфенил)- и 4-(4'-бромфенил)-7-гидроксихинолин-2-карбоновые кислоты. Установлено, что осуществляемая гетероциклизация протекает легче при использовании в качестве метилкетона *пара*-бромацетофенона. В случае ацетона реакция сопровождается значительным осмолением. Отмечено, что более удобным нуклеофильным реагентом в синтетическом плане является *мета*-аминофенол. Строение синтезированных соединений подтверждалось методами ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. В ИК спектрах твердых образцов соединений присутствуют полосы поглощения, отвечающие колебаниям связей C<sub>Ar</sub>-H, C<sub>Ar</sub>-C<sub>Ar</sub>, O-H, N-H, C=O. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H характеризуются набором сигналов, соответствующих ароматическим и метильным протонам, а также протонам NH<sub>2</sub>, OH и COOH групп. В масс-спектрах высокого разрешения, записанных в растворе ДМСО и ацетонитрила в режиме электрораспыления, наблюдаются сигналы молекулярных ионов [M]<sup>+</sup> и протонированных молекул [M+H]<sup>+</sup>.

Исходя из общности структур известных биологически активных соединений хинолинового ряда и синтезированных нами представителей предположено, что данные вещества будут обладать потенциальной биологической активностью и найдут применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств.

**Ключевые слова:** гетероциклизация, метилкетоны, диэтилоксалат, *мета*-аминофенол, *мета*-фенилендиамин, 4,7-дизамещенные хинолин-2-карбоновые кислоты.

Ключевой задачей современной органической химии является синтез веществ с различными видами биологической активности, среди которых особое место принадлежит соединениям, содержащим гетероциклическое хинолиновое ядро [1]–[14].

Конденсацией метилкетонов (ацетона и *пара*-бромацетофенона) с диэтилоксалатом в присутствии метилата натрия с последующим действием *мета*-фенилендиамина или *мета*-аминофенола в среде уксусной кислоты синтезированы 4,7-дизамещенные хинолин-2-карбоновые кислоты (1) (Схема 1).

Alk = CH<sub>3</sub> (1а,б), Ar = n-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (1в,г);

X = NH<sub>2</sub> (1а,в), OH (1б,г)

В таблице 1 приведены физико-химические свойства синтезированных 4,7-дизамещенных хинолин-2-карбоновых кислот (1).

Следует отметить, что осуществляемая гетероциклизация протекает легче при ис-

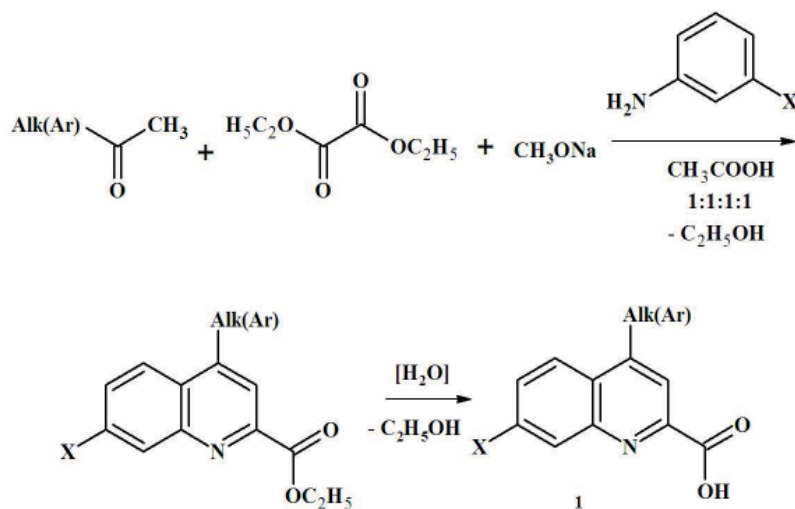


Схема 1

пользовании в качестве метилкетона *para*-бромацетофенона. В случае ацетона реакция сопровождается значительным осмолением.

Строение синтезированных соединений подтверждалось методами ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии и масс-спектрометрии.

ИК спектры твердых образцов соединений (**1**) характеризуются присутствием в высокочастотной области полос поглощения валентных колебаний  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$  бензольного кольца с частотой  $3100-3050\text{ см}^{-1}$ ,  $3280-3270\text{ см}^{-1}$  –  $\text{OH}$ -группы в составе  $\text{COOH}$ , а также валентных колебаний  $\text{C}-\text{H}$  связей алкильных фрагментов в диапазоне частот  $2970-2880\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{N}-\text{H}$  в области частот  $3450-3350\text{ см}^{-1}$ . Интенсивные полосы поглощения при  $1660-1630\text{ см}^{-1}$  соответствуют валентным колебаниям карбонильной группы. Колебания  $\text{C}-\text{C}$  связей ароматического кольца зарегистрированы при  $1610-1590$ ,  $1540-1500$  и  $1460-1440\text{ см}^{-1}$ . Область менее  $1500\text{ см}^{-1}$  («отпечатков пальцев») содержит наибольшее количество полос, различающихся по интенсивности и информативности. Полосы деформационных колебаний связей  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$  отражаются в спектре в области  $869-775\text{ см}^{-1}$ , а полосы деформационных колебаний связей  $\text{O}-\text{H}$  наблюдаются при  $1401\text{ см}^{-1}$ .

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , зарегистрированных в растворе диметилсульфоксида присутствуют группы сигналов в области 6,3–8,5 м.д., соответствующие ароматическим протонам хинолинового ядра, а также *para*-бромфенильного

фрагмента. В области 1,1–1,2 м.д. отмечаются химические сдвиги метильных групп. В слабopольной части спектров зарегистрированы сигналы протонов карбоксильных групп при  $\delta$  9,8–10,0 м.д., что исключает предположение о возможном образовании сложных эфиров.

В масс-спектрах высокого разрешения, записанных в растворе ДМСО и ацетонитрила в режиме электрораспыления, наблюдаются сигналы молекулярных ионов  $[\text{M}]^+$  и протонированных молекул  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

В настоящий момент ведутся исследования на предмет выявления различных видов изначально прогнозируемой биологической активности синтезированных соединений.

### Экспериментальная часть

ИК спектры соединений (**1**) записаны на ИК-Фурье спектрометре Bruker Alpha (приставка НПВО, ZnSe). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений (**1**) в ДМСО- $d_6$  получены на ЯМР Фурье-спектрометре Bruker AVANCE II (400 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры соединений (**1**) записаны на квадрупольно-времяпролётном масс-спектрометре сверхвысокого разрешения maXis impact HD, Bruker Daltonik GmbH (ЦКП «CAOC», ИОС УрО РАН). Регистрировали положительные ионы в режиме электрораспылительной ионизации (ESI) в диапазоне масс 50–1300 Da. Образцы, растворенные в ДМСО, и разбавленные ацетонитрилом (соотношение ДМСО/MeCN = 1 : 90), вво-

Таблица 1 – Характеристики 7-амино-, 7-гидроксихинолин-2-карбоновых кислот (**1**)

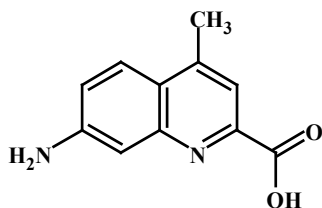
Соединение	Заместители		Т. пл. (разл.), °C	Брутто-формула (молекулярная масса)	Выход, %
	Alk(Ar)	X			
1a	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	157-159	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (202,2093)	43
1б	CH <sub>3</sub>	OH	120-122	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> (203,1941)	37
1в	<i>n</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH <sub>2</sub>	>300	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (343,1747)	45
1г	<i>n</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OH	>300	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>3</sub> (344,1595)	48

дили шприцевым насосом при скорости потока 240 мкл/ч.

**Синтез 7-амино-, 7-гидроксихинолин-2-карбоновых кислот. Общая методика [15].**

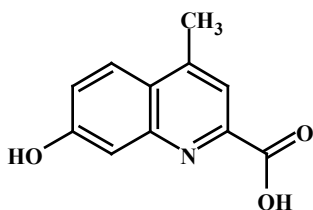
К метилату натрия, предварительно полученному взаимодействием 25 ммоль метилового спирта и гидроксида натрия в диоксане, добавляли смесь 25 ммоль ацетона (для соединений **1а,б**) или *para*-бромацетофенона (для соединений **1в,г**) и 3,4 мл (25 ммоль) диэтилоксалата. Реакционную смесь кипятили 1–2 часа, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20 мл ледяной уксусной кислоты и 25 ммоль *meta*-фенилендиамин (для соединений **1а,в**) или *meta*-аминофенола (для соединений **1б,г**). Содержимое колбы вновь кипятили 10–12 часов. Выпавший осадок отфильтровывали или растворитель испаряли, промывали 100 мл растворителя, сушили и отмывали горячим 95% этанолом от растворимых цветных примесей.

**7-амино-4-метилхинолин-2-карбоновая кислота**



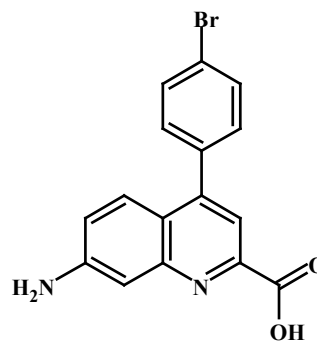
Выход: 2,16 г, 43%. Т. пл. 157–159 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3431  $\nu$  ( $\text{NH}_2$ ); 2975  $\nu$  ( $\text{CH}_3$ ); 1632  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1602, 1530, 1486  $\nu$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 776, 685, 642  $\delta$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,2 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,8 с (2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,2–6,7 группа сигналов (4H<sub>аром</sub>); 9,8 с (1H, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 203,0815  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**7-гидрокси-4-метилхинолин-2-карбоновая кислота**



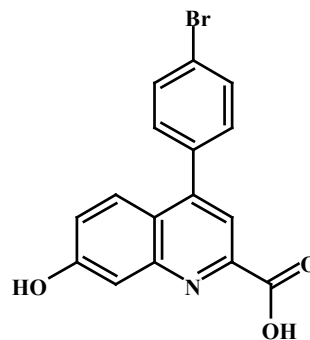
Выход: 1,89 г, 37%. Т. пл. 120–122 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3298–3247  $\nu$  (OH); 1674  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1505, 1494, 1455  $\nu$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 854, 809, 776  $\delta$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,1 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,0 – 7,4 группа сигналов (4H<sub>аром</sub>); 10,04 с (1H, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 204,0651  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**7-амино-4-(4'-бромфенил)хинолин-2-карбоновая кислота**



Выход: 3,89 г, 45 %. Т. пл. >300°С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3354  $\nu_s$  ( $\text{NH}_2$ ); 3050–3100  $\nu$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ ); 2500–2700  $\nu$  (OH в МВС); 1668  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1633, 1532, 1488  $\nu$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 1488, 1412  $\nu$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$  пиридинового кольца); 1328  $\nu$  ( $\text{C}-\text{O}$ ); 1071, 1009  $\delta_{\text{пл}}$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ ); 778  $\nu$  ( $\text{C}-\text{Br}$ ); 513  $\delta$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3,75 с (2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,80 д (1H<sub>аром</sub>,  $\text{C}^5\text{H}$ ); 7,25 с (1H<sub>аром</sub>,  $\text{C}^8\text{H}$ ); 7,47 д (2H<sub>аром</sub>,  $\text{C}^2\text{H}$  и  $\text{C}^6\text{H}$ ); 7,53 д (1H<sub>аром</sub>,  $\text{C}^6\text{H}$ ); 7,62 с (1H<sub>аром</sub>,  $\text{C}^3\text{H}$ ); 7,75 д (2H<sub>аром</sub>,  $\text{C}^3\text{H}$  и  $\text{C}^5\text{H}$ ); 9,83 с (1H, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 343,0075  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**4-(4'-бромфенил)-7-гидроксихинолин-2-карбоновая кислота**



Выход: 4,11 г, 48 %. Т. пл. >300 °С . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3330  $\nu$  (OH, МВС); 3279  $\nu$  (OH в COOH); 3024  $\nu$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ ); 1632  $\nu$  ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1600, 1539, 1456  $\nu$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 1081, 1008  $\nu$  (1,4-замещ.

бензол); 1401  $\delta$ (OH); 1231 ( $\delta_{\text{плоские}}(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H})$ ); 869, 832,  $\delta_{\text{неплоские}}(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H})$ ; 775  $\nu(\text{C}-\text{Br})$ ,  $\delta_{\text{неплоские}}(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H})$ .  
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 6,3–8,5 м

( $8\text{H}_{\text{аром}}$ ); 10,04 с (1H, COOH). Масс-спектр,  $m/z$ : 343,9918 [M] $^+$ .

13.09.2017

**Список литературы:**

1. Бояршинов В.Д., Михалев А.И., Юшкова Т.А., Коньшина Т.М., Ухов С.В. Синтез и биологическая активность хинолин-2-карбоксамидов // Фундаментальные исследования. – 2015. № 2-8. С. 1715-1719.
2. Бражко Е.А. Биологическая активность диалкоксизамещенных (хинолин-4-илсульфанил)карбоновых кислот // Вестник БГУ. Серия 2, Химия. Биология. География. – 2015. № 3. С. 26-29.
3. Земцова М.Н. Синтез и противовирусная активность некоторых производных хинолинового ряда // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 5. – С. 9-11.
4. Андреев Ю.А., Дорогов М.В., Кравченко Д.В., Ивашенко А.В. Синтез и биологическая активность 8-сульфамоил-1,3-диоксо-4-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-С]хинолинов // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. 2006. Т. 49. № 6. С. 53-59.
5. Татаринов Д.А., Осипова В.И., Богданов А.В., Криволапов Д.Б., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. Синтез новых 2-[2-(диалкил(диарил)фосфорил)-2-метилпропил]хинолин-4-карбоновых кислот // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51, № 8. – С. 717-722.
6. Дубровин А.Н., Михалёв А.И., Данилов Ю.Л. Поиск биологически активных веществ среди 2-замещенных хинолин-4-карбоновых кислот // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2014. – № 5-2. – С. 37-39.
7. Струнин Б.П., Фассахова Л.Ф., Сапожников Ю.Е., Гармонов С.Ю., Мусин Р.З., Гуревич П.А. Политрил – новое антибактериальное средство // Вестник Казанского технологического университета. – 2006. – № 5. – С. 27-31.
8. Vaitilingam B., Nayyar A., Palde P.B., Monga V., Jain R. Synthesis and antimycobacterial activities of ring-substituted quinolinecarboxylic acid/ester analogues. Part 1 // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2004. – Vol. 1. – № 12 – P. 4179-4188.
9. Monga V., Nayyar A., Vaitilingam B., Palde P.B. Ring-substituted quinolines. Part 2: Synthesis and antimycobacterial activities of ring-substituted quinolinecarbohydrazide and ring-substituted quinolinecarboxamide analogues. – 2004. – Том 12. – № 24. – P. 6465-6472
10. Dalya Al-Saad, Misal Giuseppe Memeo, Quadrelli P. Nitrosocarbonyls 1: Antiviral Activity of N-(4-Hydroxycyclohex-2-en-1-yl)quinoline-2-carboxamide against the Influenza A Virus H1N1 // ScientificWorldJournal. – 2014. – №18. – P. 516-526.
11. Edwards T.C., Lomonosova E., Patel J.A., Li Q., Villa J.A. Inhibition of hepatitis B virus replication by N-hydroxyisoquinolinediones and related polyoxygenated heterocycles // Antiviral Research. – 2017. – № 143. – P. 205-217.
12. Badoğlu C., Yurdakul Ş. FT-IR spectroscopic and dft computational study on solvent effects on 8-hydroxy-2-quinolinecarboxylic acid // Optics and spectroscopy. – 2015. – Vol. 118. – № 3. – P. 385-409.
13. Li W., Zhang Z.-W., Wang S.-Y., Ren S. M., Jiang T. Synthesis and analysis of potential DNA intercalators containing quinoline-glucose hybrids // Chemical Biology & Drug Design. – 2009 – № 74 – P. 80-85.
14. Byler K. G., Wang C., Setzer W. N. Quinoline alkaloids as intercalative topoisomerase inhibitors // Journal of Molecular Modeling. – 2009. – № 15 – P. 1417-1426.
15. Кунавина Е.А., Козьминых В.О. Синтез и особенности строения 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация – 2017. – № 2. С. 22-24.

**Сведения об авторах:**

**Кунавина Елена Александровна**, доцент кафедры химии химико-биологического факультета  
Оренбургского государственного университета, кандидат химических наук  
E-mail: kea20072007@yandex.ru

**Дюсенов Арстан Исаевич**, студент химико-биологического факультета  
Оренбургского государственного университета  
E-mail: dexter.56@mail.ru

**Жданова Анна Владимировна**, студентка химико-биологического факультета  
Оренбургского государственного университета  
E-mail: anyazhdanova95@mail.ru

460018, г. Оренбург, пр. Победы, 13, тел.: (3532) 372485

**Козьминых Владислав Олегович**, профессор кафедры химии естественнонаучного факультета  
Пермского государственного гуманитарно-педагогического университета, доктор химических наук  
E-mail: kvoncstu@yahoo.com

614990, г. Пермь, ул. Сибирская, 24, тел.: (342) 2386378