

УДК 547.831

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-МЕТИЛ- И 2-СТИРИЛХИНОЛИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Дубровин А.Н., Михалев А.И., Ухов С.В., Данилов Ю.Л., Вахрин М.И., Тихонова Н.Е.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения России», Пермь, e-mail: perm@pfa.ru

6-R-2-метилхинолин-4-карбоновые кислоты получены взаимодействием 6-R-изатина с ацетоном в щелочной среде. Реакцией 2-метилхинолин-4-карбоновых кислот с ароматическими альдегидами в присутствии катализатора уксусного ангидрида (метод А) или пиперидина (метод В) были синтезированы 6-R-2-стирилхинолин-4-карбоновые кислоты. Квантово-химическая оптимизация геометрии молекулы 2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты была получена путем расчетов с использованием пакета программ GAUSSIAN 03W. Квантово-химические расчеты были проведены с целью исследования механизма реакции получения 6-R-2-стирилхинолин-4-карбоновых кислот. Структура полученных соединений 6-R-2-метил- и 6-R-2-стирилхинолин-4-карбоновых кислот подтверждена спектральными методами анализа. Чистота соединений подтверждена данными тонкослойной хроматографии. Определены физико-химические свойства конечных продуктов реакции: 6-R-2-метил- и 6-R-2-стирилхинолин-4-карбоновых кислот. Разработанные методики синтеза 6-R-2-стирилхинолин-4-карбоновых кислот могут быть использованы в препаративной органической химии для получения потенциально биологически активных веществ хинолинового ряда.

Ключевые слова: 2-метил-, 6-R-2-стирилхинолин-4-карбоновые кислоты, кислотный и основной катализ, квантово-химические расчеты

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 2-METHYL AND 2-STYRYLQUINOLINE-4-CARBOXYLIC ACIDS

Dubrovin A.N., Mikhalev A.I., Ukhov S.V., Danilov Y.L., Vakhnin M.I., Tikhonova N.E.

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, e-mail: perm@pfa.ru

6-R-2-methylquinoline-4-carboxylic acids were prepared by reaction of 6-R-isatin with acetone in alkaline medium. 6-R-2-styrylquinoline-4-carboxylic acids were synthesized by the reaction of 2-methylquinoline-4-carboxylic acids with aromatic aldehydes in the presence of acetic anhydride (method A) or piperidine (method B) catalyst. The quantum chemical geometry molecule optimizations of 2-methylquinoline-4-carboxylic acid were obtained by calculations using the Gaussian 03W program package. Quantum-chemical calculations have been found to be useful to investigate the reaction mechanism for obtaining 6-R-2-styrylquinoline-4-carboxylic acids. The structures of the synthetic compounds 6-R-2-methyl-6-R-2-styrylquinoline-4-carboxylic acids have deduced by spectroscopic techniques. The purity of the compounds was confirmed by TLC. The physicochemical properties resulting products 6-R-2-methyl- 6-R-2-styrylquinoline-4-carboxylic acids were determined. Developed methods of synthesis 6-R-2-styrylquinoline-4-carboxylic acid can be used in preparative organic chemistry for preparation potentially biologically active quinoline series compounds.

Keywords: 2-methyl-, 6-R-2-styrylquinoline-4-carboxylic acids, acid and base catalysis, quantum-chemical calculations

Гетероциклическая система хинолина является основой многих синтетических лекарственных средств. Перспективным направлением является поиск новых биологически активных веществ (БАВ) в ряду хинолин-4-карбоновой (цинхониновой) кислоты, среди которых выявлены соединения с различной активностью. Малоизученными являются 2-стирилхинолин-4-карбоновые кислоты и их амиды. Среди данного ряда соединений в медицинской практике используется хиноксидин (хинифурил) в качестве антибактериального средства. [5]. Синтезированные 2-(2-R-винил)-4-хинолинкарбоновые кислоты в исследованиях показали слабую противомикробную активность по отношению к микроорганизмам кишечной группы [3]. Структурные аналоги данных соединений 2-ариламиноцинхониновые кислоты при биологических испытаниях на животных показали противовоспалительную активность [7]. Приведенные данные литературы

свидетельствуют о том, что среди производных хинолин-4-карбоновой кислоты имеются биологически активные вещества.

Целью исследования является разработка методик синтеза новых биологически активных соединений в ряду производных цинхониновой кислоты на основе 2-метилхинолин-4-карбоновых кислот в реакции с ароматическими альдегидами, изучение их физико-химических свойств. С целью поиска новых биологически активных веществ представляло интерес осуществить синтез 6-R-2-стирилхинолин-4-карбоновых кислот для последующего изучения противовоспалительной, анальгетической, противомикробной активности.

Материалы и методы исследования

Структура полученных соединений подтверждена спектральными методами анализа. ЯМР ¹H-спектры записаны на спектрометре ЯМР MERCURY-300 фирмы Varian, (300 МГц), в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ГМДС. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol

UV-254 в системе «углерод четыреххлористый /ацетон» (3:1), пятна детектировали парами йода. Данные элементного анализа синтезированных веществ соответствуют вычисленным значениям.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным литературы, 2-стирилхинолины могут быть получены конденсацией метильных производных хинолина с ароматическим альдегидами в присутствии основных или кислотных катализаторов. Наиболее часто в реакции в качестве катализаторов используются: пиперидин, уксусная кислота–толуол, уксусный ангидрид. В работе [6] нами показано, что конденсация замещенных амидов 2-метилхинолин-3-карбоновых кислот с ароматическими альдегидами успешно протекает при нагревании исходных веществ при температуре 170–175 °С в п-ксилоле в течение 5 часов с образованием замещенных амидов 2-стирилхинолин-3-карбоновой кислоты. В настоящей работе с целью изучения вероятного механизма, выбора оптимальных

условий протекания реакции нами были получены 2-метилхинолин-4-карбоновые кислоты (1–3). 6-Н-2-метил- и 6-бром-2-метилхинолин-4-карбоновые кислоты соединения (1,3) получены по методу [2], их константы соответствуют литературным данным.

Методика получения 6-хлор-2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты (2)

К 10,0 г (0,07 моль) 5-хлоризатина прибавляют 61,0 г (1,05 моль) ацетона и 60 г 33% водного раствора КОН, нагревают на водяной бане с обратным холодильником 8 часов. Остаток обрабатывают 10% раствором HCl, отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды. Получают 5-хлор-2-метилхинолин-4-карбоновую кислоту (2). C₁₁H₈ClNO₂. Т пл., 262–263. °С. Выход 11,7 г (78%).

Структура 6-Н-2-метилхинолин-4-карбоновых кислот (соединений 1-3) подтверждена данными ЯМР¹H – спектров (табл. 1).

Таблица 1

Спектральные характеристики 6-Н-2-метилхинолин-4-карбоновых кислот

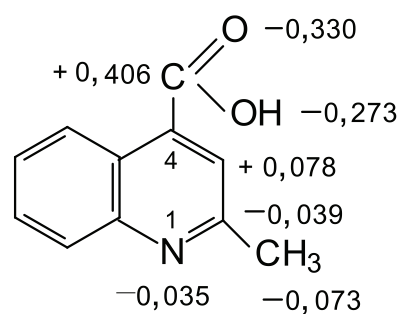
Соединение	R	ЯМР ¹ H-спектр δ, м.д.:			
		3H, CH ₃ , с	C ³ H, с	НетН, м	1H, COOH, с. уш.
1.	H	2,73	7,83	7,61–8,68	13,83
2.	Cl	2,72	7,92	7,77–8,76	13,90
3.	Br	2,72	7,91	7,87–8,92	13,96

Взаимодействие между ароматическими альдегидами и 2-метилазинами протекает по типу альдольно-кетоновой конденсации. В качестве метиленового компонента в реакции можно использовать α- и γ-метилпиперидины, α- и γ-метилхинолины, проявляющие С–Н кислотность. Синтез, механизм реакции в условиях кислотного и основного катализа, структура 2-стирилзамещенных азинов приведены в работах [1, 9].

Полученные 2-метилхинолин-4-карбоновые кислоты нами были использованы в дальнейших исследованиях. Для изучения реакционной способности 2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты проведены квантово-химические расчеты с использованием пакета программ

GAUSSIAN 03W [8] неэмпирическим методом Хартри–Фока RHF/6-31 G (d) с полной оптимизацией геометрических параметров молекулы. Установлено (рисунок), что на гетероатоме азота, углероде метильной группы, на кислороде карбонильной группы имеются отрицательные заряды соответственно: 0,035; 0,073; 0,330, а на углероде карбонильной группы положительный

заряд 0,406 в единицах заряда электрона. Эти данные свидетельствуют о реакционной способности метильной группы в 2-метилхинолин-4-карбоновой кислоте.



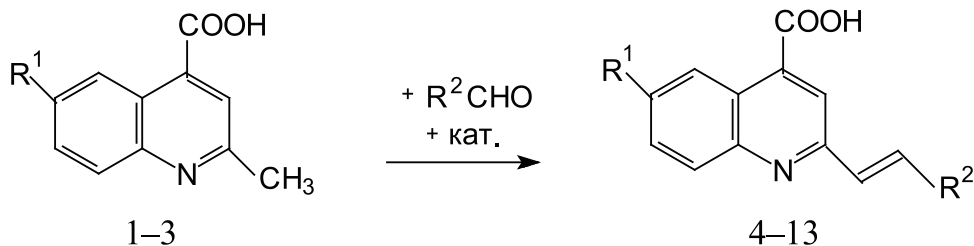
Заряды на атомах в 2-метилхинолин-4-карбоновой кислоте

В структуре 2-метилхинолин-4-карбоновых кислот важное значение имеет наличие гетероатома азота и карбоксильной группы в положении C₄ хинолинового кольца, которые обладают электроакцепторными свойствами. Предполагаемый механизм реакции ароматического альде-

гида с 2-метилхинониновой кислотой, вероятно, протекает через стадию образования 2-β-оксиэтильного производного, которое при отщеплении воды преобразуется в соответствующее стирильное производное. Роль основных и кислотных катализаторов, по-видимому, заключается в образовании промежуточного карбаниона, который атакует атом углерода карбонильной группы соответствующего ароматического альдегида. Проведенные расчеты зарядов на ато-

мах 2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты подтверждают предполагаемый механизм реакции с ароматическими альдегидами в условиях кислотного или основного катализа.

В настоящей работе с целью выбора оптимальных условий протекания реакции с участием исходных веществ нами были получены 6-R¹-2-стирилхинолин-4-карбоновые кислоты в условиях кислотного и основного катализа по следующей схеме.



- 1–3
- R¹ = H; (1)
- R¹ = Cl; (2)
- R¹ = Br; (3)
- R¹ = Br; R² = C₆H₄NO₂-4; (4)
- R¹ = Br; (5)
- R² = C₆H₃OH-2-NO₂-4; (6)
- R¹ = Br; R² = C₆H₄Br-3; (7)
- R¹ = Br; R² = C₆H₄Br-4; (8)
- R¹ = H; (9)
- R² = C₆H₃OH-2-NO₂-4; (10)
- R¹ = Br; R² = C₆H₃OH-2-Br-5; (11)
- R¹ = Br; R² = C₆H₃OH-4-OCH₃-3. (12)
- R¹ = Br; R² = C₆H₃OH-4-OCH₃-3. (13)

- 4–13
- R¹ = H; R² = C₆H₄Br-3; (9)
- R¹ = Br; R² = C₆H₃(OH)₂-2,4; (10)
- R¹ = H; R² = C₆H₃(OH)₂-3,4; (11)
- R¹ = Br; R² = C₆H₃OH-2-Br-5; (12)
- R¹ = Br; R² = C₆H₃OH-4-OCH₃-3. (13)

Полученные соединения (4)–(13) – это бесцветные кристаллические вещества светло-желтого цвета, нерастворимые в воде и растворимые при нагревании в диксане и ДМФА, их характеристики приведены в табл. 2.

Таблица 2
Характеристики 6-R¹-2-R²-стирилхинолин-4-карбоновых кислот(4-13)

Соединение	R ¹	R ²	Брутто-формула	Т.пл., °С	Выход, %		R _f *
					метод А	метод Б	
4.	Br	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₁₈ H ₁₁ BrN ₂ O ₄	312-313	80	85	0,46
5.	Br	C ₆ H ₃ OH-2-NO ₂ -4	C ₁₈ H ₁₁ BrN ₂ O ₅	> 350	...	80	0,36
6.	Br	C ₆ H ₄ Br-3	C ₁₈ H ₁₁ Br ₂ NO ₂	165-168	77	81	0,43
7.	Br	C ₆ H ₄ Br-4	C ₁₈ H ₁₁ Br ₂ NO ₂	305-306	78	82	0,45
8.	H	C ₆ H ₃ OH-2-NO ₂ -4	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₅	318-320	76	75	0,37
9.	H	C ₆ H ₄ Br-3	C ₁₈ H ₁₂ BrNO ₂	139-140	78	83	0,44
10.	Br	C ₆ H ₃ (OH) ₂ -2,4	C ₁₈ H ₁₂ BrNO ₄	226-228	...	82	0,27
11.	H	C ₆ H ₃ (OH) ₂ -3,4	C ₁₈ H ₁₃ NO ₄	288-289	72	83	0,46
12.	Br	C ₆ H ₃ OH-2-Br-5	C ₁₈ H ₁₃ Br ₂ NO ₃	300-301	...	82	0,32
13.	Br	C ₆ H ₃ OH-4-OCH ₃ -3	C ₁₉ H ₁₄ Br ₂ NO ₄	238-240	...	80	0,36

Примечание. *в системе «углерод четыреххлористый – ацетон» (3:1).

Структура полученных соединений (1–13) подтверждена данными ЯМР ^1H -спектров. В спектрах ЯМР соединений (1–3, табл. 1) характерным является наличие сигнала протона при C_3 атоме хинолинового цикла при 7,83–7,92 и аналогично для (4–13) в области 8,19–8,32 м.д. виде синглета.

Общая методика получения производных 6- R^1 -2- R^2 -стирилхинолин-4-карбоновых кислот (4–13)

(Метод А). Смесь 1,87 г (0,01 моль) 2-метилхинолин-4-карбоновой кислоты, 0,01 моль ароматического альдегида и 5 мл уксусного ангидрида кипятят в течение 4 часов, охлаждают, выливают в холодную воду. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, эфиром и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают соединения 4, 6–9, 11.

(Метод Б). Смесь 1,87 г (0,01 моль) 2-метилхинолиновой кислоты, 0,01 моль соответствующего альдегида, 3–5 кап пиперидина, 3 мл п-ксилола нагревают 5 часов при 140–150 °С. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают гексаном и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают соединения 4–13.

В результате проведенных опытов было установлено, что 2-стирилзамещенные хинолин-4-карбоновых кислот образуются с более высокими выходами по методу Б, чем по методу А.

По данным литературы, стирилзамещенные азинов в различных растворителях могут существовать в форме цис- или транс-изомеров. Определение формы изомеров можно установить на основании данных ЯМР-спектров [4], где константы спин-спинового взаимодействия колеблются для цис-изомеров в пределах 6–12, а транс-изомеров 10–19 Гц.

В работах [1] на основании данных спектроскопии ЯМР показано, что производные 2-стирилхинолина и 2-стирилхиноксалина существуют в виде транс-изомеров, а их константы спин-спинового взаимодействия составляют около 16 Гц.

В спектрах ЯМР-соединений (4–13) имеются сигналы протонов δ , м.д.: связи $\text{Het}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$ при 7,35–8,09 д; группа линий ароматических и гетероциклических протонов в области 6,96–8,76; карбоксильной группы при 12,10–13,87 уш. с. На основании данных ЯМР- ^1H -спектров соединений и найденных значений $J = 16,0\text{--}16,5$ Гц можно предположить, что данные соединения существуют в виде транс-изомеров в данном растворителе.

Выводы

1. В ходе проведенного исследования установлено, что при взаимодействии 6- R^2 -метилхинолин-4-карбоновой кислоты с ароматическими альдегидами в присутствии катализаторов – уксусного ангидрида (метод А) или пиперидина (метод Б) – образуются соответствующие 6- R^1 -2-стирилхинолин-4-карбоновые кислоты.

2. На основании данных ЯМР ^1H -спектров установлено, что полученные 6- R^2 -стирилхинолин-4-карбоновые кислоты существуют в виде транс-изомеров по отношению к двойной связи $\text{Het}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}$.

3. Полученные 6- R^1 -2-стирилхинолин-4-карбоновые кислоты представляют интерес как потенциально биологически активные вещества для их изучения на наличие противовоспалительной и анальгетической активности.

Список литературы

1. Синтез и структура стирилзамещенных азинов / Е.Н. Гулакова, А.Г. Ситин, Л.Г. Кузьмина, О.А. Федорова // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – Вып. 2. – С. 253–260.
2. Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л., Галкина М.В. Методика получения 2-метилхинолин-4-карбоновых кислот // Журнал органической химии – 2003. – Т. 39. – № 12. – С. 1874.
3. Липкин А.Е., Беспалова Ж.П. Синтез на основе 2-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты // Химико-фармацевтический журнал. – 1970. – Т. 4. – № 1. – С. 24–26.
4. Сергеев Н.М. Спектроскопия ЯМР. – М.: Изд-во Московского ун-та, 1981. – 279 с.
5. Сухова Н.М., Лукевиц Э. Новый антибактериальный препарат хинифурил // Химико-фармацевтический журнал. – 1991. – Т. 25. – № 12. – С. 75–77.
6. Ухов С.В., Коньшин М.Е. Исследование нафтиридинов. 14* Анилиды 2-метилхинолин-3-карбоновой кислоты и синтез на их основе 2-замещенных 2-оксо-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*]-1,6-нафтиридинов // Химия гетероциклических соединений. – 1989. – № 2. – С. 238–240.
7. Синтез и противовоспалительная активность 2-ариламинохинолиновых кислот и амидов 1,2-дигидро-2-оксохинолиновой кислоты / О.А. Янборисова, Т.М. Коньшина, Ю.М. Работников и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 1995. – Т. 29. – № 6. – С. 32–33.
8. Gaussian 03W, Revision D.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

9. Ogata Y., Kawasaki A., Hirata H. Condensation of 2-Methylquinoline with Benzaldehydes in Acetic Anhydride // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions. – 1972. – Part 2, № 9. – P. 1120–1124.

References

1. Gulakova E.N., Sitin A.G., Kuzmina L.G., Fedorova O.A. Sintez i struktura stirlzameschennykh azinov // Zhurnal organicheskoy khimii 2011. T. 47. Vyip. 2. pp. 253–260.

2. Zemtsova M.N., Trakhtenberg P.L., Galkina M.V. Metodika polucheniya 2-metilkhinolin-4-karbonovyykh kislot // Zhurnal organicheskoy khimii 2003. T. 39. no. 12. pp.1874.

3. Lipkin A.E., Bespalova Zh.P. Sintez na osnove 2-metil-4-khinolinkarbonovoy kisloty // Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal 1970. T. 4. no. 1. pp. 24–26.

4. Sergeev N.M. Spektroskopiya YaMR. M.: Izd-vo Moskovskogo un-ta, 1981. 279 p.

5. Sukhova N.M., Lukevits E. Novyy antibioticheskyy preparat khinifuril // Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal. 1991. T. 25. no. 12. pp. 75–77.

6. Ukhov S.V., Konshin M.E. Issledovanie naftiridinov. 14* Anilidy 2-metilkhinolin-3-karbonovoy kisloty i sintez na ih osnove 2-zameschennykh 2-okso-3-fenil-1,2,3,4-tetragidobenzo[b]-1,6-naftiridinov // Himija geterociklicheskih soedinenij 1989. no. 2. pp. 238–240.

7. Yanborisova O.A., Konshina T.M., Rabotnikov Yu.M., i dr. Sintez i protivovos-palitel'naya aktivnost 2-arilaminotsinkhonorinovykh kislot i amidov 1,2-digidro-2-oksotsinkhonorinovykh kisloty // Khimiko-farmaceuticheskij zhurnal. 1995. T. 29. no. 6. pp. 32-33.

8. Gaussian 03W, Revision D.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman,

J.A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, and J.A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

9. Ogata Y., Kawasaki A., Hirata H. Condensation of 2-Methylquinoline with Benzaldehydes in Acetic Anhydride // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1972. Part 2, no. 9. pp. 1120–1124.

Рецензенты:

Хомов Ю.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО, ГБОУ ВПО ПГФА Министерства здравоохранения России, г. Пермь;

Игидов Н.М., д.фарм.н. доцент, профессор кафедры органической химии, ГБОУ ВПО ПГФА Министерства здравоохранения России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 16.04.2013.