

Профессору Ивару Калвиньшу,
 талантливому химику, блестящему руководителю,
 в честь юбилея

Н. Батенко*, О. Попова, С. Беляков^а, Р. Валтерс

СИНТЕЗ АМИНОВИНИЛПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИН- И ИЗОХИНОЛИН-5,8-ДИОНОВ

Получены аминovinилпроизводные хинолин-5,8-диона и изохинолин-5,8-диона. Структура (*E*)-7-(2-*N,N*-диэтиламинovinил)-6-хлорхинолин-5,8-диона подтверждено рентгеноструктурным анализом.

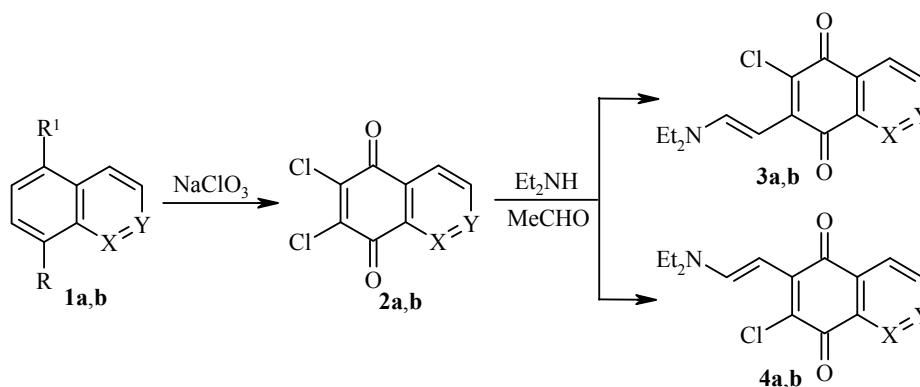
Ключевые слова: изохинолин-5,8-дион, хинолин-5,8-дион, аминovinилпроизводные.

Одной из важнейших проблем в разработке противораковых препаратов является получение селективно-действующих веществ с минимальными побочными эффектами. Разнообразные азотсодержащие гетероциклические хиноны продемонстрировали высокую противоопухолевую активность [1].

Особый интерес вызывают соединения, содержащие фрагмент хинолина, так как они являются селективными ингибиторами роста клеток некоторых видов опухолей [1, 2]. Однако влияние заместителей и механизм ингибирования до сих пор не вполне ясны. Известно, что соединения, содержащие заместитель в положении 7 хинолин-5,8-диона, значительно фармакологически активнее, чем 6-замещённые аналоги [2].

Исходя из упомянутых выше данных и нашего давнего интереса в области химии гетероциклических хинонов [3–5], было решено получить аминovinилпроизводные хинолин- и изохинолин-5,8-дионов.

После оценки описанных в литературе методов синтеза хинолин- и изохинолин-5,8-дионов был выбран метод [6], который, несмотря на невысокие выходы, позволяет легко получить соединения **2a,b** из доступных исходных **1a,b**.



1 a R = OH, R¹ = H; b R = H, R¹ = OH; 1–4 a X = N, Y = CH; b X = CH, Y = N

В реакции хинонов **2a,b**, диэтиламина и ацетальдегида, в которой C-нуклеофилом является *N*-винил-*N,N*-диэтиламин [3], образуется смесь 7- и 6-диэтиламинovinилпроизводных **3a,b** и **4a,b** соответственно. Различная

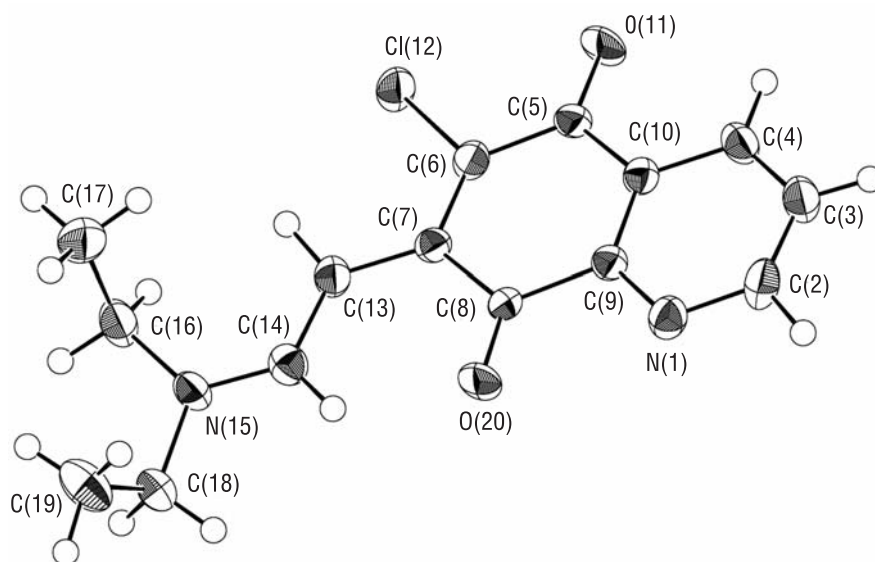
биологическая активность изомеров обуславливает важность определения места замещения. Анализ литературных данных показал, что механизм реакции нуклеофильного замещения атомов галогена не ясен, так же как и факторы, влияющие на региоселективность реакции. Имеются сообщения о том, что нуклеофильное замещение атомов галогена различными аминами преимущественно протекает по положению 7 [1, 6, 7]. Другие авторы констатировали преимущественное образование 6-замещённого изомера [8, 9]. В работе [8] проводилась оценка влияния среды и активности нуклеофильного реагента на региоселективность реакции: при использовании протонных растворителей, таких как этанол и метанол, образуется смесь изомеров с преобладанием С-6 изомера. Применение апротонных растворителей приводит к образованию смеси с бóльшим содержанием С-7 изомера.

Реакцию хиолин-5,8-диона **2a** с енамином мы проводили в CH_2Cl_2 , в результате получена смесь соединений **3a** и **4a** с соотношением изомеров 0.7:1.0 (определено по спектру ЯМР ^1H реакционной смеси), т. е. в апротонном растворителе образуется больше 6-замещённого изомера.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a** и **4a** наблюдается значительная разница в положении сигналов Н-4: если сигнал 6-аминовинилзамещённого **4a** появляется при 8.33 м. д., то сигнал 7-аминовинилзамещённого **3a** сдвинут в слабые поля до 8.48 м. д. Разница в сдвигах сигналов Н-2 не столь значительна, сигналы появляются при 8.92 (соединение **3a**) и 8.99 м. д. (соединение **4a**). Можно предположить, что на сдвиг сигнала Н-4 влияет наличие или отсутствие атома хлора при С-6. Сдвиг сигнала в слабые поля для С-7 изомера согласуется с данными [9]. По всей видимости, положение сигнала Н-4 можно использовать при отнесении соединения к 6- или 7-замещённому изомеру.

Смесь изомеров удалось разделить методом колоночной хроматографии. Строение изомера **3a** подтверждено РСА.

На рисунке представлена пространственная модель молекулы **3a**. Как видно, диэтиламинovinильный заместитель имеет *E*-конфигурацию. Все атомы молекулы **3a** лежат в одной плоскости, исключение составляют метильные группы и протоны при атомах С(16) и С(18). Анализ длин связей



Строение молекулы **3a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

показывает, что в молекуле **3a** нет классических двойных и одинарных связей, т. е. сопряжение охватывает почти всю молекулу. В кристаллической структуре наблюдается весьма сильное межмолекулярное π - π -взаимодействие в стопках молекул: параллельные плоскости молекул, связанные центром инверсии, отстоят друг от друга всего на 3.372(5) Å.

В работах [6, 7] были предложены резонансные структуры соединения **2b**, где положительный заряд локализован на атоме С-7, и, соответственно, реакции замещения протекают с преимущественным образованием 7-замещённого изомера. К сожалению, нам не удалось разделить смесь производных изохинолин-5,8-диона **3b** и **4b**. В спектре ЯМР ^1H смеси соединений **3b** и **4b** наблюдаются сигналы обоих изомеров с соотношением интенсивностей 1:2. При этом сигнал протона при С-4 появляется как уширенный синглет при 8.08 м. д, общий для обоих изомеров. Сигнал Н-1 наблюдается при 9.23 м. д. (мажорный изомер) и 9.36 м. д. (минорный изомер). Учитывая сдвиг сигналов для производных хинолин-5,8-диона, можно предположить, что сигнал 6-аминовинилзамещённого **4b** появляется в более слабых полях (9.36 м. д.), чем сигнал С-7 изомера **3b**, соответственно, реакция протекает с преимущественным образованием С-7 продукта. Однако строго доказать по какому из атомов, С-6 или С-7, преимущественно протекала реакция нуклеофильного замещения не представляется возможным.

Хиноны **3a,b** и **4a,b** являются глубоко окрашенными соединениями. В УФ спектрах соединений **3a** и **4a** наблюдается полоса внутримолекулярного переноса заряда при 596 и 598 нм соответственно. Ранее нами были синтезированы (*E*)-2-(2-*N,N*-диалкиламинотиазол-5-ил)-5-(*N,N*-диэтиламинovinил)-3,6-дихлор-1,4-бензохиноны, в УФ спектрах которых полоса внутримолекулярного переноса заряда наблюдалась в районе 557–566 нм [5].

В результате проведённой работы были получены продукты взаимодействия 6,7-дихлорхинолин- и изохинолин-5,8-дионов с С-нуклеофилом – *N*-винил-*N,N*-диэтиламином. Полученные соединения могут служить основой для построения потенциально биологически активных хинолинзамещённых гетероциклов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Thermo Electron Nicolet 5700 в таблетках КВг. УФ спектры записаны на спектрофотометре Perkin Elmer Lambda 35 в CHCl_3 . Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 300 (300 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba IEA1108 Elemental Analyzer. Рентгеноструктурный анализ выполнен на приборе Nonius Kappa CCD. Температуры плавления определены на нагревательном приборе Kruss KSP II. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинах Merck F254, проявление в УФ свете. Соединения **2a,b** получены по методике [6].

(E)-7-[2-(Диэтиламино)винил]-6-хлорхинолин-5,8-дион (3a) и (E)-6-[2-(диэтиламино)винил]-7-хлорхинолин-5,8-дион (4a). 2.00 г (8.8 ммоль) 6,7-Дихлорхинолин-5,8-диона (**2a**) растворяют в 50 мл CH_2Cl_2 . При комнатной температуре к раствору приливают 0.43 мл (8.8 ммоль) ацетальдегида. Затем в течение 10 мин прикапывают 1.82 мл (17.6 ммоль) Et_2NH . Перемешивают в течение 30 мин. Отфильтровывают осадок $\text{Et}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$, растворитель отгоняют в вакууме до объема 15 мл, нагревают и приливают 15 мл горячего гексана. Оставляют кристаллизоваться в тёмном месте при комнатной температуре на сутки, образовавшийся осадок отфильтровывают, промы-

вают гексаном и сушат при комнатной температуре. Выход 1.38 г (54%), тёмно-фиолетовые иглы. Смесь изомеров **3a** и **4a** разделяют колоночной хроматографией (элюент MeCN).

Соединение 3a. Выход 0.46 г (18%). R_f 0.65 (MeCN). Т. пл. 137–139 °С (с разл., MeCN). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 305 (4.20), 365 (4.19), 596 (4.07). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (6H, т, $^3J = 7.2$, $2CH_3CH_2$); 3.47 (4H, к, $^3J = 7.2$, $2CH_3CH_2$); 5.80 (1H, д, $^3J = 12.9$, NCH=CH); 7.63–7.67 (1H, м, Н-3); 8.48 (1H, д, $^3J = 7.2$, Н-4); 8.52 (1H, д, $^3J = 12.9$, NCH=CH); 8.92 (1H, д, $^3J = 3.1$, Н-2).

Соединение 4a. Выход 0.72 г (28%). R_f 0.38 (MeCN). Т. пл. 139–141 °С (с разл., MeCN). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1462, 1518, 1578, 1598, 1655, 2929. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 307 (4.20), 360 (4.08), 598 (4.05). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (6H, т, $^3J = 7.2$, $2CH_3CH_2$); 3.49 (4H, к, $^3J = 7.2$, $2CH_3CH_2$); 5.76 (1H, д, $^3J = 13.0$, NCH=CH); 7.56 (1H, д, $^3J = 7.7$, $^3J = 4.7$, Н-3); 8.33 (1H, д, $^3J = 7.7$, Н-4); 8.49 (1H, д, $^3J = 13.0$, NCH=CH); 8.99 (1H, д, $^3J = 4.7$, Н-2). Найдено, %: С 61.46; Н 4.99; N 9.40. $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 61.97; Н 5.20; N 9.63.

(E)-7-[2-(N,N-Диэтиламино)винил]-6-хлоризохинолин-5,8-дион (3b) и (E)-6-[2-(N,N-диэтиламино)винил]-7-хлоризохинолин-5,8-дион (4b). 2 г (8.8 ммоль) 6,7-Дихлоризохинолин-5,8-диона (**2b**) растворяют в 50 мл CH_2Cl_2 . При комнатной температуре к раствору приливают 0.43 мл (8.8 ммоль) ацетальдегида. Затем в течение 10 мин прикапывают 1.82 мл (17.6 ммоль) Et_2NH . Далее реакцию смесь обрабатывают аналогично методу получения соединений **3a**, **4a**. Выход 1.45 г (57%). Смесь изомеров разделить не удалось. R_f 0.68 (оба изомера, MeCN). Спектр ЯМР 1H (смесь изомеров, соотношение 2:1), δ , м. д. (J , Гц): 1.24–1.36 (6H, м, $2CH_3CH_2$ (оба изомера)); 3.50 (2.67H, к, $^3J = 7.2$, $2CH_3CH_2$ (мажорный изомер)); 3.68 (1.33H, к, $^3J = 7.2$, $2CH_3CH_2$ (минорный изомер)); 5.75 (0.33H, д, $^3J = 12.5$, NCH=CH (минорный изомер)); 5.85 (0.67H, д, $^3J = 12.8$, NCH=CH (мажорный изомер)); 8.08 (1H, уш. с, Н-4 (оба изомера)); 8.50 (0.33H, д, $^3J = 12.5$, NCH=CH (минорный изомер)); 8.60 (0.67H, д, $^3J = 12.8$, NCH=CH (мажорный изомер)); 8.96 (1H, д, $^3J = 5.2$, Н-3 (оба изомера)); 9.23 (0.67H, уш. с, Н-1 (мажорный изомер)); 9.36 (0.33H, уш. с, Н-1 (минорный изомер)). Найдено, %: С 61.97; Н 5.08; N 9.52. $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 61.97; Н 5.20; N 9.63.

Рентгеноструктурный анализ соединения 3a. Монокристаллы соединения **3a**, полученные кристаллизацией из MeCN, моноклинные. Параметры кристаллической решетки: a 7.9517(2), b 19.2140(6), c 9.5620(3) Å; β 112.185(1)°, V 1352.77(7) Å³; $F(000)$ 608; μ 0.285 mm^{-1} ; $d_{выч}$ 1.428 $g \cdot cm^{-3}$; Z 4; пространственная группа $P2_1/c$. Интенсивности 3231 независимого отражения измерены до $2\theta_{max}$ 56° при температуре –80 °С. В процессе расчётов использовалось 2235 рефлексов с $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована по программе SHELXS97 [10] и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с помощью комплекса программ SHELXL97 [10]. Окончательное значение фактора расходимости R 0.0983. Вся информация о кристаллической структуре депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 865657).

Работа выполнена при финансовой поддержке Латвийского совета по науке (грант 09/1617) и Европейского фонда регионального развития (2DP/2.1.1.2.0/10/APIA/VIAA/003).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. Garuti, M. Roberti, D. Pizzirani, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **7**, 481 (2007).
2. J. S. Lazo, D. C. Aslan, E. C. Southwick, K. A. Cooley, A. P. Ducruet, B. Joo, A. Vogt, P. Wipf, *J. Med. Chem.*, **44**, 4042 (2001).
3. Н. Г. Батенко, Г. А. Карливан, Р. Э. Валтер, *ХТС*, 803 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 691 (2005).]

4. N. G. Batenko, G. A. Karlivans, R. E. Valters, *Heterocycles*, **65**, 1569 (2005).
5. Н. Г. Батенко, Р. Валтер, Г. Карливан, *ХГС*, 835 (2000). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **36**, 733 (2000).]
6. I. A. Shaikh, F. Johnson, A. P. Grollman, *J. Med. Chem.*, **29**, 1329 (1986).
7. A. Defant, G. Guella, I. Mancini, *Eur. J. Org. Chem.*, 4201 (2006).
8. E. Y. Yoon, H. Y. Choi, K. J. Shin, K. H. Yoo, D. Y. Chi, D. J. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7475 (2000).
9. H. Y. Choi, D. W. Kim, D. Y. Chi, *J. Org. Chem.*, **67**, 5390 (2002).
10. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Рижский технический университет,
ул. Азенес, 14/24, Рига LV-1048, Латвия
e-mail: Nelli.Batenko@rtu.lv

Поступило 16.02.2012

^a Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: serg@osi.lv