

Р. В. Комбаров, М. А. Юровская^а

**2-ХЛОРХИНОЛИН-3-КАРБАЛЬДЕГИД
В СИНТЕЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ХИНОЛИНОВЫХ СИСТЕМ**

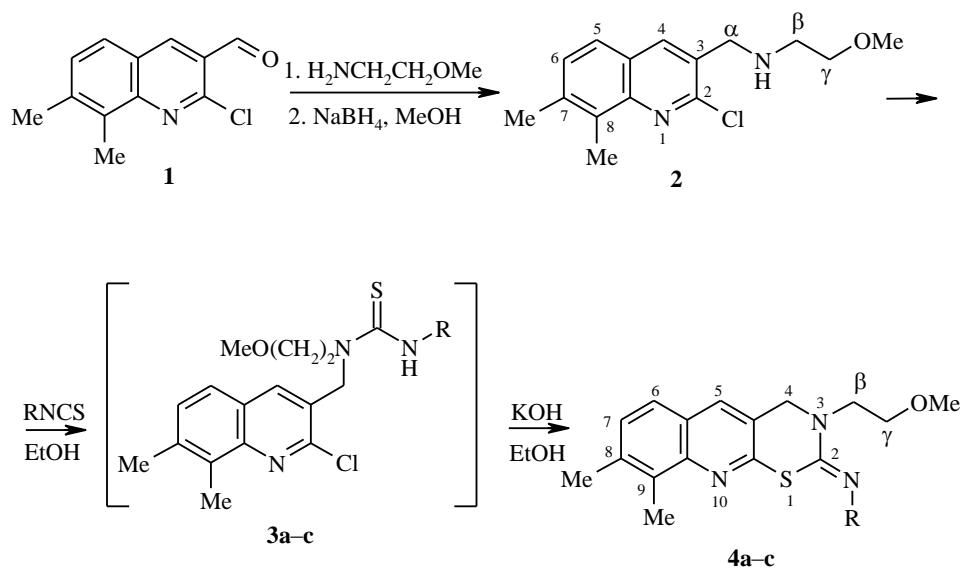
**1. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
3,4-ДИГИДРО-2Н-[1,3]ТИАЗИНО[6,5-*b*]ХИНОЛИНОВ**

Разработан метод синтеза производных неизвестной ранее гетероциклической системы – 3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазино[6,5-*b*]хинолинов – на основе 7,8-диметил-2-хлорхинолин-3-карбальдегида путем последовательных стадий превращения его в основание Шиффа с первичным амином, восстановления в соответствующее аминотетильное производное, получения тиомочевин под действием изотиоцианатов и гетероциклизации их за счет внутримолекулярного замещения атома хлора.

Ключевые слова: 3,4-дигидро-2Н-[1,3]тиазино[6,5-*b*]хинолины, 2-метоксиэтиламин, основания Шиффа, тиомочевины, внутримолекулярная нуклеофильная циклизация.

Системы, представляющие собой хинолиновый фрагмент, аннелированный к частично насыщенному гетероциклу, являются весьма интересными объектами исследования возможной биологической активности. Ранее мы показали, что синтез одной из таких систем – 4,5-дигидро[1,4]оксазепино[7,6-*b*]хинолонов-3 – легко осуществляется на основе 3-аминометилхинолонов-2 [1].

Цель данного исследования – разработка метода синтеза неизвестной ранее гетероциклической системы дигидротиазинохинолина. В основе предлагаемого нами синтеза лежит метод, использованный для получения пиридоптиазинов, где ключевой стадией является гетероциклизация изотиурониевой соли под действием этилата натрия с внутримолекулярным нуклеофильным замещением подвижного атома галогена в положении 2 пиридинового кольца [2]. Однако сведений об использовании хинолиновых структур в подобных синтезах в литературе нет. В качестве исходной хинолиновой структуры для синтеза дигидротиазинохинолинов мы использовали замещенный 2-хлор-3-хинолинкарбальдегид [3], который является достаточно универсальным синтоном для построения конденсированных гетероциклов [4, 5]. Для синтеза производных системы дигидротиазинохинолинов мы предлагаем следующую последовательность превращений:



3, 4 a R = Me, **b** R = CH₂Ph, **c** R = 4-MeC₆H₄

Эта последовательность включает образование основания Шиффа альдегида **1** с первичным амином, его восстановление до соответствующего аминотимильного производного **2**, которое превращается в тиомочевину **3** при действии изотиоцианатов. Циклизация этих тиомочевин в присутствии KOH в спирте и приводит к образованию целевых производных дигидротиазинохинолинов **4**. Поскольку целью исследования является не просто синтез новой гетероциклической системы, а получение ее производных, наиболее перспективных с точки зрения биологической активности, то в качестве первичного амина мы использовали 2-метоксиэтиламин. Выбор этой модели обусловлен данными расчета параметров молекулы, удовлетворяющих критериям Липински [6, 7] для соединений, обладающих возможной биологической активностью (log P, число свободно вращающихся связей, количество и сочетание гетероатомов в молекуле и т. д.) Наилучшие результаты были получены для амина NH₂(CH₂)₂OMe.

Синтез аминов **2** необходимо проводить в довольно мягких условиях, так как при взаимодействии 2-хлор-3-хинолинкарбальдегида **1** с первичным амином помимо необходимого нам образования основания Шиффа возможно нежелательное нуклеофильное замещение атома хлора в положении 2 хинолинового субстрата. Наилучшие результаты были получены при проведении реакции в этиловом спирте с использованием эквивалентного количества триэтилортоформиата в качестве водоотнимающего средства. Полученные таким образом основания Шиффа легко восстанавливаются NaBH₄ в метаноле до соответствующих аминов, которые в свою очередь представляют большой интерес, как с точки зрения биологических свойств, так и с точки зрения использования их для синтеза комбинаторных библиотек производных.

Очевидно, что при взаимодействии амина с изотиоцианатами первоначально образуются соответствующие тиомочевины **3**, которые в индивидуальном виде могут быть выделены и охарактеризованы. Однако подбор

Характеристики соединений 2, 4а–с

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель)	Выход, %
		С	Н	N		
2	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O	64.87	7.04	10.15	58–61 (водн. этанол)	94
		64.63	6.87	10.05		
4а	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ OS	65.30	6.76	13.70	105 (возг.) 127–129 (этанол)	65
		64.73	6.71	13.32		
4б	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ OS	70.77	6.47	10.77	120–122 (этанол)	89
		70.56	6.44	10.73		
4с	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ OS	70.98	6.77	11.07	136–138 (этанол)	92
		70.56	6.44	10.73		

соответствующих условий позволил нам провести циклизацию под действием КОН без их выделения, что существенно упрощает метод синтеза. Показано, что скорость и полнота протекания реакции мало зависят от структуры изотиоцианатов, что говорит об универсальности такого метода для синтеза разнообразных производных, где в качестве R может быть заместитель алкильного, бензильного и фенильного типа. Об образовании циклических структур **4** однозначно свидетельствуют данные элементного анализа, подтверждающие состав полученных соединений (табл. 1), и спектров ЯМР ¹H (табл. 2). При образовании циклических структур в спектрах ЯМР ¹H соединений **4** происходит сдвиг сигналов протонов 4-, β- и γ-метиленовых групп в область слабых полей (по сравнению с положением сигналов в спектрах исходных ациклических соединений **2**, причем наиболее существенный сдвиг претерпевают сигналы протонов 4-Н (α-Н структуры **2**) и γ-Н на 0.85 и 0.95 м. д., соответственно, сигналы протонов β-Н смещаются приблизительно на 0.65 м. д., что может служить спектральным критерием образования циклических структур.

Спектры ЯМР ¹H соединений 2, 4а–с

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)
2	2.25 (1H, уш. с, NH); 2.45 и 2.61 (по 3H, 2 с, 7- и 8-Ме); 2.75 (2H, т, β-Н); 3.25 (3H, с, OMe); 3.44 (2H, т, γ-Н); 3.92 (2H, с, α-Н); 7.45 (1H, д, J ₅₆ = 10, 5-Н); 7.73 (1H, д, J ₆₅ = 10, 6-Н); 8.34 (1H, с, 4-Н)
4а	2.43 и 2.62 (по 3H, 2 с, 8- и 9-Ме); 3.28 (3H, с, OMe); 3.70 (2H, т, β-Н); 3.86 (3H, с, =N-Me); 4.18 (2H, т, γ-Н); 4.78 (2H, с, 4-Н); 7.30 (1H, д, J ₇₆ = 10, 7-Н); 7.61 (1H, д, J ₆₇ = 10, 6-Н); 8.05 (1H, с, 5-Н)
4б	2.38 и 2.42 (по 3H, 2 с, 8- и 9-Ме); 3.32 (3H, с, OMe); 3.75 (2H, т, β-Н); 4.25 (2H, т, γ-Н); 4.87 (2H, с, 4-Н); 6.12 (2H, с, CH ₂ Ph); 7.13–7.29 (5H, м, Ph); 7.34 (1H, д, J ₇₆ = 10, 7-Н); 7.58 (1H, д, J ₆₇ = 10, 6-Н); 8.05 (1H, с, 5-Н)
4с	2.30, 2.44 и 2.53 (по 3H, 3 с, 8-, 9-Ме и MeC ₆ H ₄); 3.28 (3H, с, OMe); 3.65 (2H, т, β-Н); 3.87 (2H, т, γ-Н); 4.65 (2H, с, 4-Н); 6.71 (2H, д, J = 10, 3'-, 5'-Н), 7.12 (2H, д, J = 10, 2'-, 6'-Н); 7.40 (1H, д, J ₇₆ = 10, 7-Н); 7.68 (1H, д, J ₆₇ = 10, 6-Н); 8.18 (1H, с, 5-Н)

При использовании изотиоцианатов, не содержащих атома галогена, простым и надежным методом контроля чистоты полученных соединений **4** является проба Бельштейна на содержание галогенов, положительная для исходного амина и отрицательная для продуктов циклизации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker AM-400 (400 МГц). Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil в системе хлороформ–метанол, 20:1.

Синтез исходного **7,8-диметил-2-хлорхинолин-3-карбальдегида (1)** проводили по методике аналогичной, представленной в работе [3].

N-[(7,8-Диметил-2-хлорхинолин-3-ил)метил]-2-метоксиэтиламин (2). К суспензии 3 г (13.6 ммоль) альдегида **1** в 30 мл этилового спирта добавляют 1.6 мл (15.0 ммоль) триэтилортоформиата и 0.75 мл (14.0 ммоль) 2-метоксиэтиламина (происходит растворение альдегида). Реакционную массу перемешивают 2 ч при 50 °С. Выпавший после охлаждения осадок, отфильтровывают и промывают 2 × 10 мл этилового спирта. Полученное таким образом основание Шиффа без дальнейшей очистки восстанавливают 0.76 г (20 ммоль) боргидрида натрия в 50 мл метилового спирта. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают 50 мл воды. Выделившееся кристаллы отфильтровывают, промывают 2 × 15 мл воды, сушат на воздухе. Получают 3.67 г амина **2**, пригодного для дальнейших синтезов без дополнительной очистки. Аналитический образец получают перекристаллизацией из 90% водного этилового спирта.

8,9-Диметил-3-(2-метоксиэтил)-2-имино-3,4-дигидро-2H-[1,3]тиазино[6,5-b]хинолины (4a–c). К раствору 0.278 г (1 ммоль) амина **2** в 3–4 мл этилового спирта добавляют 1 ммоль соответствующего изотиоцианата. Реакционную смесь кипятят 30 мин (контроль ТСХ). Затем добавляют 0.062 г (1.1 ммоль) гидроксида калия и кипятят еще 20 мин (контроль ТСХ). Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают 2 × 5 мл воды и перекристаллизовывают из этилового спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. В. Комбаров, М. А. Юровская, *ХТС*, 1310 (2002).
2. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, И. С. Наровян, Е. М. Арзанунтс, Р. Г. Пароникян, И. С. Саркисян, Н. Е. Акопян, *Хим.-фарм. журн.*, **28**, № 1, 20 (1994).
3. O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *Tetrahedron Lett.*, 3111 (1979).
4. O. Meth-Cohn, S. Rhouati, B. Tarnowski, *Tetrahedron Lett.*, 4885 (1979).
5. O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, R. Hayes, S. Rhouati, A. Robinson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2509 (1981).
6. K. Calkins, *Bio-Century*, 10 (5), A1 (2002).
7. Ch. A. Lipinski, *J. Pharm. Toxicol. Methods*, **44**, 235 (2000).

ООО "АСИНЕКС", Москва 123182, Россия
e-mail: R.Kombarov@asinex.com

Поступило в редакцию 19.12.2002

^aМосковский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119234, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.su