

УДК 547.631.6.831+579.864

Л. В. Гришук^{1,2}, **Е. І. Іванов**, Г. М. Турянська²¹Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України,
відділ каталізу,
Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна.²Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
кафедра фармацевтичної хімії,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна.

СИНТЕЗ НОВИХ 6-R-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОНІВ

Реакція гетероциклізації 2-хлороацетиламінобензофенонів, як з електроноакцепторними так і електронодонорними замісниками у 5 положенні, з нітритом натрію в середовищі ДМФА або ДМСО приводить до нових 6-заміснених 3-нітро-4-феніл 1,2-дигідрохінолін-2-онів, потенційних біологічно активних сполук.

Ключові слова: хлороацетиламінобензофенон, 1,2-дигідрохінолін-2-он, метилхінолін-2-он, трифторометоксихинолін-2-он, 6-трифторометил-сульфанілхінолін-2-он

Хіноліни виявляють широкий спектр біологічної активності. На їх основі створені й уведені в клінічну практику багато відомих препаратів седативної, протипухлинної, протигрибкової, антибактеріальної і ін. дії. Винятково висока антибактеріальна активність, широкий спектр дії і відсутність придбаної резистентності до мікроорганізмів у результаті введення атома фтору у молекулу хінолону дозволили створити високоефективні синтетичні антибіотики ряду фторхінолону – норфлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин, цiproфлоксацин, тосуфлоксацин і ін. [1–3].

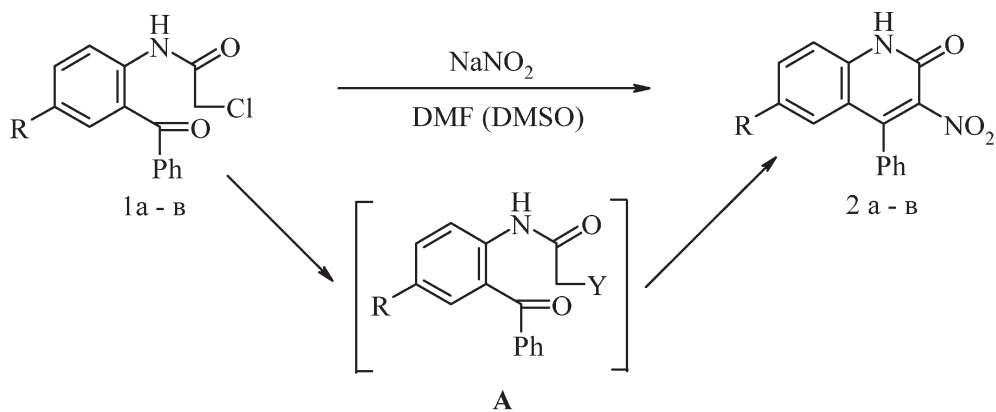
Раніше [4, 5] ми повідомляли про синтез похідних 1,2-дигідрохінолін-2-ону взаємодією ацилованих бензофенонів з деякими ациклическими та аліциклическими амінами та роданідом калію у середовищі ДМСО або ДМФА. Досліджена антибактеріальна активність 6-R-3-нітро(тіоціанато)-4-феніл 1,2-дигідрохінолін-2-онів (R = Br, Cl, NO₂) на штамах сапрофітних і умовно-патогенних бактерій [6].

В продовження цієї роботи для подальших біологічних досліджень отримані нові 1,2-дигідрохінолінони-2 (**2 а-в**) з електроноакцепторними і електронодонорними замісниками у положенні 6 молекули хіноліну. Як зручні вихідні для отримання хінолінів використовувались 2-амінобензофенони, котрі самі виявляють широкий спектр біологічної активності [7, 8]. Згідно з [8] були отримані 5-R-2-хлороацетиламінобензофенони (**1 а-в**) з виходами 70–90%.

Реакція циклізації проходить через стадію утворення продуктів нуклеофільного заміщення типу **A**, що дозволяє розглядати це перетворення як модифікацію реакції Фрідлендера.

Наявність електронодонорного метильного замісника у 5 положенні вихідного бензофенону (**1а**) суттєво не вплинула на реакцію гетероциклізації – взаємодія вихідних тривала, як і у випадку сполук з R = O–CF₃ (**2б**) і S–CF₃ (**2в**), близько 24 годин при кімнатній температурі.

Синтезовані сполуки (**2 а-в**) – безбарвні кристалічні речовини, помірно розчинні у полярних протонних і апротонних розчинниках.



R = CH₃ (**1a**, **2a**), O-CF₃ (**1b**, **2b**), S-CF₃ (**1v**, **2v**);

Структура синтезованих сполук підтверджена ІЧ спектроскопією, мас-спектрометрією і даними спектроскопії ¹H ЯМР.

За даними мас-спектрів для сполук (**2a-b**) пік молекулярних іонів є базовим.

Основні первинні процеси фрагментації цих сполук пов'язані з розпадом замісника у положенні 3 молекули хіноліну.

У ІЧ спектрах синтезованих сполук у інтервалі 1600-1620 см⁻¹ присутні смуги поглинання валентних коливань зв'язків C=C і C=N ароматичних ядер і групи NO₂ при 1370–1380 см⁻¹ і 1530–1550 см⁻¹, відповідно. Широка смуга в інтервалі 3200–3550 см⁻¹ характеризує валентні коливання асоційованих NH-груп.

Наявність атома сульфуру у заміснику 6 3-нітро-6-трифторометил-сульфаніл-4-феніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**2v**, R = S-CF₃) змінює характер спектру ПМР молекули 1,2-дигідрохінолін-2-ону. Сигнал ароматичного протону при атомі C5 хінолінового циклу зміщується у область більш слабкого поля ($\delta = 7.88$ м.ч.) у порівнянні з сигналом такого ж протону у сполуки (**2a**, R = CH₃) і (**2b**, R = O-CF₃): $\delta = 6.89$ м.ч. і $\delta = 6.96$ відповідно. Поява атома S приводить до зміни електронної густини структури ароматичного кільця, що обумовлює можливість спин-спінової взаємодії між протоном при атомі C5 і протонами при атомах C7 і C8 хінолінового циклу. Це проявляється у спектрі ПМР сполуки (**2v**) у вигляді пари дублетів з константами J=1.44 Гц і J=8.9 Гц між дублетами. Сигнал протону C5 у сполуки (**2a**) – розширений синглет з інтенсивністю 1H при $\delta = 6.96$ м.ч.

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук зареєстровані на приладі Spесord M-80 в таблетках KBr. Мас-спектри записані на мас-спектрометрі MX-1321 з використанням системи прямого введення зразка з енергією іонізуючого випромінювання 70 еВ. Спектри ¹H ЯМР зареєстровані на приладі Varian-VXR-300 (300 МГц) в розчинах DMSO-d₆ з ТМС як внутрішній стандарт. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254 (елюент етилацетат – гексан, 1:3).

2-Хлороацетиламінобензофенони (**1a-b**) синтезовані за методикою [5].

3-Нітро-6-метил-4-феніл-1,2-дигідрохінолін-2-он (2а), 3-нітро-6-трифторо-метокси-4-феніл-1,2-дигідрохінолін-2-он (2б), 3-нітро-6-трифторо-метилсульфаніл-4-феніл-1,2-дигідрохінолін-2-он (2в). Загальна методика.

До розчину відповідного 2-хлороацетиламінобензофенону (**1 а-в**) (0.01 моль) в 50 см³ ДМСО (ДМФА) додавали (0.02 моль) натрій нітриту, (0.02 моль) сечовини, (0.02 моль) пірокатехіну і перемішували суміш до повного розчинення компонентів. Реакційну суміш залишали на 24 г при кімнатній температурі, потім випарювали розчинник під зниженим тиском або реакційну суміш виливали у 600 см³ води. Утворений твердий залишок фільтрували, промивали водою, сушили на повітрі і кристалізували з етилового (ізопропілового) спирту.

2а. Вихід 28 %; М.В. 280; C₁₆H₁₂N₂O₃; T_{пл.} = 318 – 320 °С (етанол).

Мас-спектр, m/z: (M⁺) 280. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 12.59 с (1H, NH), 7.35-7.57 м, (4H, аром.), 7.32-7.47 м (3H, аром.), 6.89 розш. с (1H, аром.), 2.26 с (3H, CH₃).

ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1370, 1550, 1610, 1655, 2960, 3200–3500.

2б. Вихід 28 %, М.В. 350; C₁₆H₉N₂O₄F₃; T_{пл.} = 255–257 °С, (етанол).

Мас-спектр, m/z: (M⁺) 350. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 13.05 с (1H, NH), 7.58-7.60 м (5H, аром.), 7.38 м (2H, аром.), 6.96 розш. с (1H, аром.).

ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1380, 1530, 1610, 1655, 3200-3550.

2в. Вихід 29 %, М.В. 366; C₁₆H₉N₂O₄SF₃; T_{пл.} = 246 – 248 °С, (ізопропанол).

Мас-спектр, m/z: (M⁺) 366. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 13.15 с (1H, NH), 7.88 дд (1H, аром.), 7.59-7.61 м (4H, аром.), 7.39 м (3H, аром.), J=1,04 Гц, J=8,9 Гц. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1375, 1530, 1610, 1655, 3200-3550.

Література

1. *Synthesis of 5-Fluoro Analogues of Norfloxacin and Ciprofloxacin* / D. B. Moran, C. B. Ziegler, T. S. Dunne, N. A. Kuck, Y. Lin // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32, N 6. – P. 1313–1318.
2. *8-Methyl-7-substituted-1,6-naphthyridine-3-carboxylic Acids as New 6-Desfluoroquinolone Antibacterials* / S. Sabatini, V. Cecchetti, O. Tabarrini, A. Fravolini // *J. Heterocycl. Chem.* – 1999. – Vol. 36, N 4. – P. 953–957.
3. *Верейтинова В. П., Тарасенко О. А., Грищенко Л. Н.* Фторхінолони // *Провизор.* – 2002. – № 19. – С. 36–40.
4. *Синтез 2,3,4,6-тетразамещенных хинолинов на основе 5-R-2-хлороацетиламино-бензофенонов* / Э. И. Иванов, Л. В. Гришук, Р. Ю. Иванова, А. В. Мазепа // *Журн. орг. хим.* – 1999. – Т. 35, № 12. – С. 1877–1881.
5. *Про синтез 3-заміщених 1,2-дигідрохінолінів* / Л. В. Гришук, С. А. Андронаті, Е. І. Іванов, В. Є. Кузьмін, Г. М. Турянська // *Вісник Одеського національного університету.* – 2003. – Т. 8, № 7. – С. 109–117.
6. *Синтез і антибактеріальна активність нових похідних 1,2-дигідрохінолін-2-ону* / Л. В. Гришук, Е. І. Іванов, Г. М. Турянська, Н. О. Єлинська, І. В. Фабіянська // *Журн. орган. і фарм. хімії.* – 2007. – (направлена до друку).
7. *Данилин В. В.* Синтез, строение и некоторые свойства производных 1,5- бенздиазоцин-2-она: Дис... канд. Хим. наук: 02.00.03. – Одесса, 1982. – 125 с.
8. *Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. V. o-Aminobenzophenones* / L. H. Sternbach, R. Fryer Ian, W. Metlesics, Sach G. Stempel A. // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27, N 11. – P. 3781–3788.

Л. В. Гришчук^{1,2}, **Э. И. Иванов**, А. М. Турянская²

¹Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины,
отдел катализа,
Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина.

²Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова,
кафедра фармацевтической химии,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина.

СИНТЕЗ НОВЫХ 6-*R*-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-2-ОНОВ

Резюме

Реакция гетероциклизации 2-хлорацетиламинобензофенонов, как с электроноакцепторными так и электронодонорными заместителями в 5 положении, с нитритом натрия в среде ДМФА либо ДМСО приводит к новым 6-замещенным 1,2-дигидрохинолин-2-онам, потенциальным биологически активным соединениям.

Ключевые слова: хлорацетиламинобензофенон, 1,2-дигидрохинолин-2-он, метилхинолин-2-он, трифторметоксихинолин-2-он, 6-трифторметил-сульфанилхинолин-2-он

L. V. Grishchuk^{1,2}, **E. I. Ivanov**, A. M. Turyanskaya²

¹A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine,
Department of catalysis,
86, Lustdorfskaya doroga, Odessa, 65080, Ukraine.

²I. I. Mechnikov Odessa National University,
Department of the pharmaceutical chemistry,
2, str. Dvoryanskaya, Odessa, 65026, Ukraine.

SYNTHESIS OF THE NEW 6-*R*-1,2-DIHYDROQUINOLINE-2-ONE

Summary

Heterocyclization reaction of 2-chloroacetylaminobenzophenones, either with electron-donating, or electron-withdrawn substituents in the 5 position, with sodium nitrite in DMF or DMSO medium brings to new 6-substituted 1,2-dihydroquinoline-2-ones, the potential biologically active compounds.

Keywords: chloroacetylaminobenzophenone, 1,2-dihydroquinoline-2-one, methylquinoline-2-one, trifluoromethoxyquinoline-2-one, trifluoromethyl-sulfanylquinoline-2-one

Thank you for evaluating AnyBizSoft PDF Splitter.

A watermark is added at the end of each output PDF file.

To remove the watermark, you need to purchase the software from

<http://www.anypdftools.com/buy/buy-pdf-splitter.html>