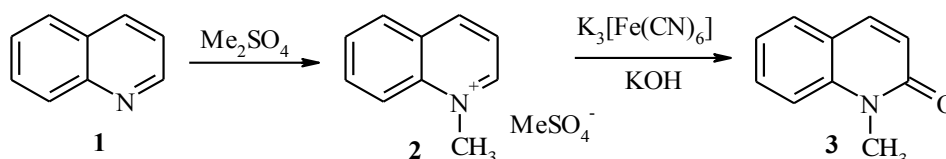


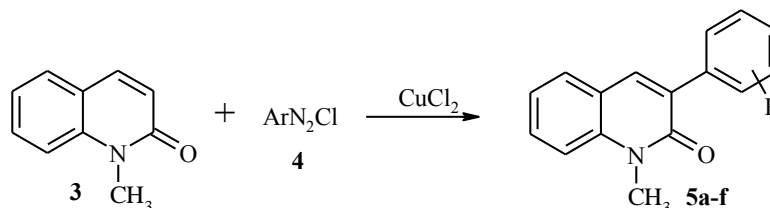
УДК: 547.831.8

1-МЕТИЛ-1Н-ХІНОЛІН-2-ОН У РЕАКЦІЇ МЕЄРВЕЙНА

Відомо, що похідні арил(гетарил)хінолін-2-онів входять до складу багатьох біологічно активних речовин, які мають антибактеріальну, кардіотонічну, протипухлинну та антивірусну дію [1-6], а також є корисними матеріалами для харчової, нафтопереробної та лакофарбової промисловості [7-10]. Тому і синтез таких речовин привертає значну увагу науковців. В літературі описані методи одержання сполук такого класу за допомогою реакцій гетероциклізації [11, 12]. У нашому дослідженні ми використали препаративно вагому реакцію в органічному синтезі - арилювання ненасичених сполук арендіазонієвими солями (реакція Меєрвейна) для отримання цільових продуктів. З цією метою синтезували вихідний 1-метил-1Н-хінолін-2-он (N-метилкарбостирил) **3** за методикою, близькою до описаної в [13], виходячи з хіноліну **1**. N-метилування хіноліну здійснювали диметилсульфатом, а потім одержану сіль **2** окиснювали за допомогою $K_3[Fe(CN)_6]$:



Ми вперше дослідили взаємодію 1-метилхінолін-2-ону **3** з ароматичними солями діазонію в умовах купрокаталізу і знайшли умови, за яких відбувається арилювання в положення 3 хінолінового кільця. Встановлено, зокрема, що арендіазоній хлориди **4** взаємодіють з N-метилкарбостирилом **3** за наявності $CuCl_2$, що дало змогу одержати 3-арил-1-метилхінолін-2-они **5a-f** з помірними виходами (20–30%). Найкраще реакція проходить у кислому середовищі. Натомість, при попередній нейтралізації діазосолі утворюються забарвлені речовини і вихід цільових продуктів значно зменшується. Виходи і температури плавлення одержаних речовин наведені в таблиці.



R = 4-Br (**a**); 3-NO₂ (**b**); 4-NO₂ (**c**); 4-COCH₃ (**d**); 4-SO₂NH₂ (**e**); 2-Cl-4-NO₂ (**f**)

Таблиця 1

Виходи і температури плавлення одержаних речовин

Номер сполуки	Вихід, %	Т.пл., °С (розчинник для кристалізації)
5a	37%	165–166 (EtOH)
5b	34%	148–149 (EtOH)
5c	41%	205–207 (EtOH/DMF)
5d	32%	151–152 (EtOH)
5e	39%	>250 (EtOH/DMF)
5f	35%	182–183 (EtOH/DMF)

Експериментальна частина

Спектри ЯМР записували на приладах Varian 400 (**5a-f** – ¹H і **5a-d** – ¹³C), розчинник ДМСО-D₆ та Bruker 500 (**5e**, **5f** – ¹³C), розчинник CDCl₃. Хімічні зміщення (δ, м.ч.) наведено відносно сигналів ДМСО або CDCl₃. Результати хромато-мас-спектрометричного аналізу синтезованих сполук (прилад GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B) підтверджують їхню чистоту та будову.

Метосульфат 1-метилхінолінію (**2**)

У тришийкову колбу ємністю 100 мл, яка оснащена мішалкою, зворотним холодильником і крапельною лійкою поміщають 3.23 г (0.025 моль) свіжоперегнаного хіноліну і додають при розмішуванні за 7–10 хв. 3.28 г (0.026 моль) диметилсульфату. Реакція проходить бурхливо; для контролю за її перебігом колбу періодично охолоджують водою. Під кінець реакції вміст колби затвердіває. Вихід сполуки **2** кількісний. Для використання в наступній стадії отриманий метосульфат 1-метилхінолінію розчиняють в 30 мл води.

1-Метилкарбостирил (3)

У плоскодонній колбі ємністю 100 мл готують розчин 1.98 г (0.006 моль) ферриціаніду калію (червоної кров'яної солі) у 10 мл води, змішують його з розчином метосульфату 1-метилхінолінію в 5 мл води і доливають 3.2 мл бензолу. Потім додають за 20–30 хв. розчин 0.5 г (0.009 М) КОН в 5 мл води невеликими порціями, періодично перемішуючи вміст колби вручну круговими рухами, але не збовтуючи її. Через 30 хв. бензольний шар відокремлюють, а водний екстрагують бензолом (20 мл) за 2–3 прийоми. Всі екстракти об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію, розчинник відганяють, а залишок переганяють у вакуумі при 152–156°C / 3 мм. рт. ст. Вихід 63–67% 1-метилкарбостирилу **3**, який застигає у приймачі.

3-Арил-1-метилхінолін-2(1H)-они (5)

Суміш 0.007 моль відповідного аміну, 5 мл концентрованої хлоридної кислоти та 3 мл води нагрівають до кипіння. Одержаний розчин охолоджують до температури 0–5°C, витримують при цій температурі 5 хв. Випадає осад гідрохлориду аміну. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні і ефективному охолодженні додають краплями розчин 0.5 г нітриту натрію в 5 мл води. Після закінчення додавання нітриту натрію реакційну суміш залишають на 15 хв. в льодяній бані. Отриманий розчин фільтрують, фільтрат докrapують у тришийкову колбу з мішалкою та лічильником бульбашок, яка містить 1.1 г (0.007 моль) 1-метил-2-хінолону, 0.05 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 20 мл ацетону. В процесі реакції випадає осад. Після закінчення виділення азоту (~2 год) реакційну суміш розводять водою, продукт відфільтровують і перекристалізують з відповідного розчинника (див. табл. 1)

3-(4-Бромофеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-он 5a. Вихід 37%, Т. пл. 165–166°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.77 (с, 3H, CH_3); 7.25 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.36 (д, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.5–7.65 (м, 6H); 7.77 (с, 1H, 3-Н хінолон). ЯМР ^{13}C : 29.9; 114.0; 116.7; 120.5; 122.2; 122.3; 127.4; 128.9; 130.5; 131.2; 135.6; 136.8; 139.6; 161.1. Знайдено, %: С 61.02, Н 4.09, N 4.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}$. Вирахувано, %: С 61.17, Н 3.85, N 4.46.

1-Метил-3-(3-нітрофеніл)хінолін-2(1H)-он 5b. Вихід 34%, Т. пл. 148–149°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.69 (с, 3H, CH_3); 7.30 (т, J = 7.4 Гц, 1H, хінолон); 7.41 (д, J = 7.8 Гц, 1H); 7.85 (т, J = 7.8 Гц, 1H); 7.63–7.67 (м, 2H); 7.90 (с, 1H, 3-Н хінолон); 8.11 (д, J = 7.8 Гц, 1H, C_6H_4); 8.19 (д, J = 7.8 Гц, 1H, C_6H_4); 8.57 (с, 1H, C_6H_4). ЯМР ^{13}C : 30.0; 114.1; 120.2; 122.6; 122.7; 123.7; 128.9; 129.2; 129.7; 131.1; 135.1; 137.8; 138.2; 139.8; 148.0; 175.0. Знайдено, %: С 68.32, Н 4.14, N 9.76. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 68.57, Н 4.32, N 9.99.

1-Метил-3-(4-нітрофеніл)хінолін-2(1H)-он 5c. Вихід 41%, Т. пл. 205–207°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.81 (с, 3H, CH_3); 7.30 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.41 (д, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.62 – 7.67 (м, 2H); 7.91 (м, 3H, C_6H_4 + 3-Н хінолон); 8.27 (д, J = 8.6 Гц, 2H, C_6H_4). ЯМР ^{13}C : 30.0; 114.2; 120.2; 122.6; 123.3 (2C); 129.3; 129.8 (2C); 130.0; 131.4; 131.2; 138.2; 140.0; 143.3; 147.3; 160.8. Знайдено, %: С 68.49, Н 4.34, N 9.87. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 68.57, Н 4.32, N 9.99.

1-[4-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигідро-3-хінолініл)феніл]-1-етанон 5d. Вихід 32%, Т. пл. 151–152°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.60 (с, 3H, COCH_3); 3.75 (с, 3H, NCH_3); 7.24 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.34 (д, J = 8.2 Гц, 1H, хінолон); 7.54–7.60 (м, 2H); 7.76–7.83 (м, 3H); 7.97 (д, J = 7.4 Гц, 2H, C_6H_4). Мас-спектр m/z (I, %): 277 (M^+ , 70), 262 (100), 234 (48), 219 (34), 204 (11), 190 (15). Знайдено, %: С 78.11, Н 5.67, N 4.89. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вирахувано, %: С 77.96, Н 5.45, N 5.05.

4-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигідро-3-хінолініл)-1-бензенсульфонамід 5e. Вихід 39%, Т. пл. >250°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.69 (с, 3H, CH_3); 7.30 (т, J = 7.4 Гц, 1H, хінолон); 7.41–7.45 (м, 2H, C_6H_6); 7.54 (д, J = 8.6 Гц, 1H, хінолон); 7.65 (т, J = 7.4 Гц, 1H, хінолон); 7.80 (д, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.87–7.95 (м, 4H, $\text{NH}_2 + \text{C}_6\text{H}_4$); 8.18 (с, 1H, 3-Н хінолон). ЯМР ^{13}C : 30.2; 115.1; 120.4; 122.8; 125.7 (2C); 129.7 (3C); 130.0; 131.6; 138.4; 140.0; 140.5; 143.7; 160.6. Знайдено, %: С 61.37, Н 4.64, N 9.08. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: С 61.13, Н 4.49, N 8.91.

3-(2-Хлоро-4-нітрофеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-он 5f. Вихід 35%, Т. пл. 182–183°C. ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 3.70 (с, 3H, CH_3); 7.34 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.61 (д, J = 8.6 Гц, 1H, хінолон); 7.71 (т, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 7.75 (д, J = 8.2 Гц, 1H, C_6H_3); 7.81 (д, J = 7.8 Гц, 1H, хінолон); 8.08 (с, 1H, 3-Н хінолон); 8.26 (д,д, J=8.2 Гц і 2.3 Гц, 1H, C_6H_3); 8.39 (д, J = 2.3 Гц, 1H, C_6H_3). ЯМР ^{13}C : 30.2; 115.3; 119.8; 122.5; 122.9; 124.5; 129.3; 129.8; 132.1; 133.4; 134.6; 139.7; 140.3; 143.3; 148.1; 159.6. Знайдено, %: С 61.23, Н 3.23, N 8.68. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 61.06, Н 3.52, N 8.90.

РЕЗЮМЕ

Досліджено взаємодію 1-метилхінолін-2-ону з арендіазонієвими солями в умовах купрокаталізу у водно-ацетоновому середовищі. Встановлено, що ця сполука арилиється у положення 3 хінолонового ядра з утворенням 3-арил-1-метилхінолін-2(1H)-онів.

РЕЗЮМЕ

Исследовано взаимодействие 1-метилхинолин-2-она с арендиазониевыми солями в условиях купрокатализа в водно-ацетоновой среде. Установлено, что это соединение арилируется в положение 3 хинолонового ядра с образованием 3-арил-1-метилхинолин-2(1H)-онов.

SUMMARY

The interaction of 1-methyl-1*H*-quinolin-2-one with arenediazonium salts under the copper catalytic reaction mode has been investigated. It was found that arylation took place in the 3 position of quinolone ring under applied conditions to form 3-aryl-1-methylquinolin-2(1*H*)-one.

ЛІТЕРАТУРА

1. Da Silva A.D. Biological Activity and Synthetic Metodologies for the Preparation of Fluoroquinolones, A Class of Potent Antibacterial Agents / A.D. Da Silva, M.V. Almeida; M.V.N. de Souza et.al. // *Cur. Med. Chem.* – 2003 – Vol. 10, N 1. – P. 21-39.
2. Sales E. M. Recent Studies About Synthesis and Biological Activity of Quinolones and Derivatives: a Review / E. M. Sales, J. D. Figueroa-Villar // *World J. of Pharm. and Pharmac. Sci.* – 2016. – Vol. 5 (8). – P. 253-268.
3. Sule C. Novel Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of New Quinolone-Hybrids / C. Sule, B. Hacer, O. Serap Basoglu et.al. // *Lett. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 13. – P. 636-651.
4. Blackburn T.P. Synthesis and 5-hydroxytryptamine antagonist activity of 2-[[2-(dimethylamino)ethyl]thio]-3-phenylquinoline and its analogues / T.P. Blackburn, B. Cox, A.J. Guildford, D.J. he Count et. al. // *J. Med. Chem.* - 1987. - Vol 30. - P. 2252-2259.
5. Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids / J.P. Michael // *Nat. Prod. Rep.* - 1999. – Vol. 35(16). - P. 697-709.
6. Payack J.F. A concise synthesis of a novel antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor / J.F. Payack, E. Vazquez, L. Matty et.al. // *J. Org. Chem.* - 2005. - Vol 70. - P. 175-178.
7. Saad Khudhur Mohammed Metal complexes of mixed ligands (quinolone antibiotics and α -aminonitrile derivatives) their applications: an update with Mn(II), Cu(II) and Cr (III) ions and study the biological activity / Saad Khudhur Mohammed, Mohammed H.A. Al-Amery // *Org. Chem.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 29-45.
8. Kumar A. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Isoxazoline Derivatives of Carbostyryl / A. Kumar, J. Fernandes, P. Kumar // *J. Pharm. and Pharmac. Sci.* – 2014. - Vol. 3(2). – P. 1267-1277.
9. Jayashree B.S. Design and synthesis of 2-quinolones as antioxidants and antimicrobials: a rational approach / B.S. Jayashree, S. Thomas, Y. Nayak // *Med. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 19. – P. 193-209.
10. Sabbah D.A. N-Phenyl-4-hydroxy-2-quinolone-3-carboxamides as selective inhibitors of mutant H1047R phosphoinositide-3-kinase (PI3K α) / D.A. Sabbah, W. Wang, Y. Dong et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012.– Vol. 20. – P. 7175-7183.
11. Meth-Cohn O. The synthesis of quinolines from N-alkylformanilides and activated acetic acids / O. Meth-Cohn // *Synthesis.* – 1986. – P. 76–78.
12. Wehrmeister H.L. Synthesis of carbostyryl derivatives by reaction of aldehydes with oxazolines / H.L. Wehrmeister // *J. Het. Chem.* – 1976. – Vol.13. – P. 61–63.
13. Методы получения химических реактивов и препаратов // Москва. – 1965. – Вып. 12. – С.51, 52.

Поступило до редакції 10.11.2016 р.

Ю. В. Остап'юк, Д. А. Фролов, В. Е. Скробала*, А. М. Бабський, В. С. Матійчук
Львівський національний університет імені Івана Франка
***Комунальна 5-та міська клінічна лікарня, м. Львів**

УДК 547.789.1

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ N-(5-R-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)ТІОФЕН-2- ТА N-(5-R-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ- 2-ІЛ)-4-БРОМОТІОФЕН-2-КАРБОКСАМІДІВ

Тіазольний цикл входить до складу ряду біологічно і фармакологічно важливих продуктів природного і синтетичного походження. Так, активним хімічним центром коферменту тіаміну є тіазольний фрагмент [1]. Похідні тіазолу використовуються в медицині як антибіотики [2-5], антиконвульсанти [6], препарати для лікування виразкової хвороби [7, 8], протимікробні засоби [9, 10]. Дослідження протипухлинної активності різних похідних 2-ациламініотіазолу виявили їхню сильну інгібуючу здатність щодо широкого спектра ракових клітинних ліній людини [11-17]. У даній роботі нами здійснено синтез та досліджено протипухлинну активність похідних N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамідів **5a-h** та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофен-2-карбоксамідів **6a-f**.

Вихідними реагентами для отримання цільових амідів слугували 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-аміни **4a-j**. Їх отримували взаємодією 3-арил-2-хлоропропаналів **2a-j** з тіосечовиною [18]. 3-Арил-2-хлоропропаналі в свою чергу отримано арилюванням акролеїну арендіазонієвими солями. Ацилювання 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-амінів здійснювали класичним методом за допомогою хлорангідридів тіофен-2- та 4-бромотіофен-2-карбонових кислот.

Отримані аміді **5a-h** і **6a-f** – це високоплавкі речовини сірого кольору, погано розчинні у неполярних розчинниках, добре у ДМСО та ДМФА.