

УДК 547.831.4

**СИНТЕЗ 4-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ  
2-ХЛОРХИНОЛИНКАРБАЛЬДЕГИДОВ-3**

**Р. В. КОМБАРОВ\*, А. Г. КОМБАРОВА, Г. П. ТОКМАКОВ, М. А. ЮРОВСКАЯ\*\***

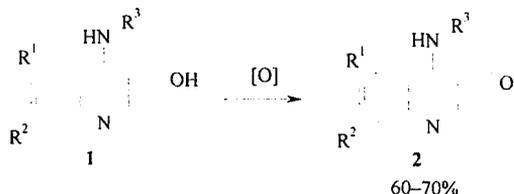
(Кафедра органической химии)

Предложен метод синтеза ранее неизвестных 4-амино-6-метокси-2-хлорхинолинкарбальдегидов-3 путем замещения подвижного хлора в положении 4 в 6-метокси-2,4-дихлорхинолинкарбальдегиде-3 серией различных вторичных аминов. С помощью эксперимента ЯМР 2D NOESY однозначно установлена структура продуктов реакции замещения.

Известно, что 4-аминозамещенные производные хинолина обладают широким спектром биологической активности и являются объектами системных исследований уже много лет. Еще в 1940-х г. был синтезирован наиболее известный из всех аминохинолинов — препарат хлорохин, который нашел применение не только для лечения и профилактики малярии, но и при артритах и красной волчанке. В последнее время среди соединений ряда 4-аминопроизводных хинолина обнаружены новые разнообразные виды биологической активности [3,5,8]. Все это объясняет повышенный интерес к разработкам новых удобных методов синтеза производных 4-аминозамещенного хинолина.

В нашей работе мы представляем способ синтеза ранее неизвестных 4-амино-2-хлорхинолинкарбальдегидов-3, являющихся удобными субстратами для дальнейших модификаций [1,7] за счет наличия в них

двух реакционноспособных центров: альдегидной группы в положении 3 и подвижного атома галогена в положении 2 хинолинового кольца. Следует отметить, что существует достаточно ограниченное число публикаций по синтезу 4-аминохинолинкарбальдегидов-3. В основе большинства известных методов лежит реакция окисления гидроксиметильного фрагмента в хинолине 1 до соответствующего альдегидного производного 2



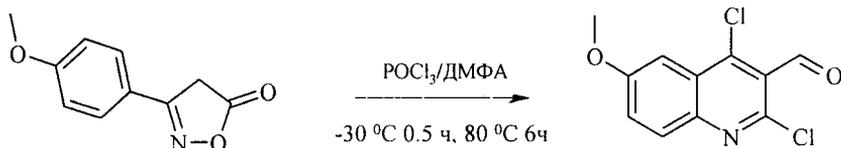
В качестве окисляющего агента применяют диоксид марганца, хлорхромат пиридиния и т.п. [4,9]. Однако синтез исходных производных 1 достаточно сложен.

\* ООО «АСИНЭКС».

\*\* Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова.

В данной работе в качестве исходного субстрата мы предлагаем использовать производное 2,4-дихлорхинолинкарбальдегида-3, синтез которого представлен в работе [2]. В основе этого способа лежит реакция, где в качестве субстрата используется 3-арилизоксазолон-5, который в условиях реакции формилирования по Вильсмайеру — Хааку дает 2,4-

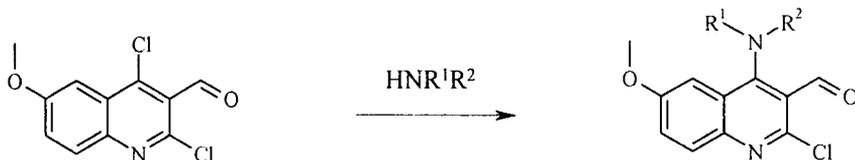
хлорхинолинкарбальдегид-3. В качестве исходного соединения мы использовали 3-(4-метоксифенил)изоксазолон-5, при этом соответствующий 6-метокси-2,4-дихлорхинолинкарбальдегид-3 получается с относительно хорошим выходом, что, вероятно, связано с активирующим влиянием метоксигруппы в бензольном заместителе исходного гетероцикла.



40%

Известно, что для некоторых 2,4-дихлорхинолиновых субстратов, где атомы хлора дополнительно активированы находящимся в положении 3 акцепторным заместителем, реакция нуклеофильного замещения протекает в первую очередь по положению 4, благодаря чему удается получать продукты с высокой степенью региоселективности [6]. В качестве N-нуклеофилов наиболее часто применяют первичные и вторичные амины. В настоящей работе мы ограничились исследованием взаимодействия 6-

метокси-2,4-дихлорхинолинкарбальдегида-3 только с серией вторичных аминов по двум причинам: во-первых, выбранные нами вторичные амины наиболее часто используются в качестве фармакофорных фрагментов, а, во-вторых, вполне вероятно, что при взаимодействии 6-метокси-2,4-дихлорхинолинкарбальдегида-3 с первичными аминами реакция параллельно будет идти и по альдегидной группе субстрата с образованием нежелательного иминного производного.



3a-e

Мы установили, что взаимодействие 6-метокси-2,4-дихлорхинолинкарбальдегида-3 с разнообразными вторичными аминами проходит региоселективно с замещением хлора в положении 4 и образованием аминопроизводных 3a-e. Для алифатических вторичных аминов наилучшие

результаты были достигнуты при проведении реакции в этиловом спирте и присутствии 1 экв. триэтилamina. Реагенты лучше брать в стехиометрических количествах, или с 5% избытком вторичного амина. Как правило, продукт реакции выкристаллизовывается при охлаждении реак-

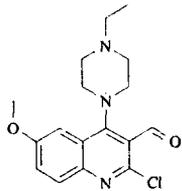
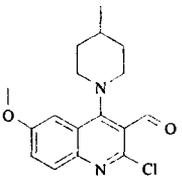
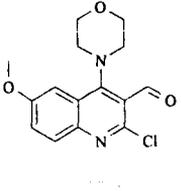
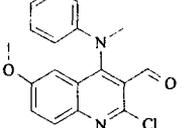
ционной смеси. Выходы соединений 3a-d варьируются от умеренных до высоких и зависят в основном от растворимости продуктов в этиловом спирте. Исключение составил только синтез соединения 3e. Для его получения требуются более жесткие условия: длительное нагревание в ДМФА в присутствии 2 экв. поташа и 2 экв. N-метиланилина. Соединение 3e

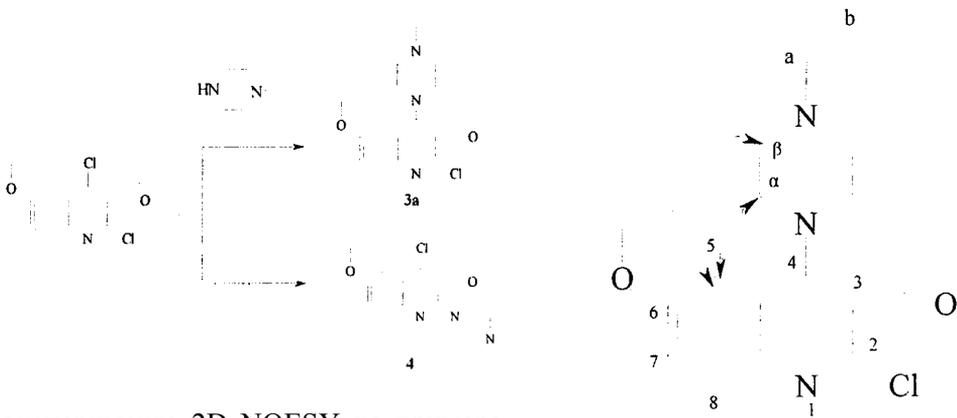
удаётся выделить хроматографически с выходом только 15% (табл. 1).

Чистота и состав полученных соединений подтверждены данными хроматомасс-спектрометрии и элементного анализа (табл. 1). Структура соединений 3a-e подтверждена данными спектров ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2). Точное подтверждение структуры продуктов этой реакции мы получили с помощью

Т а б л и ц а 1

Характеристика соединений 3a-e

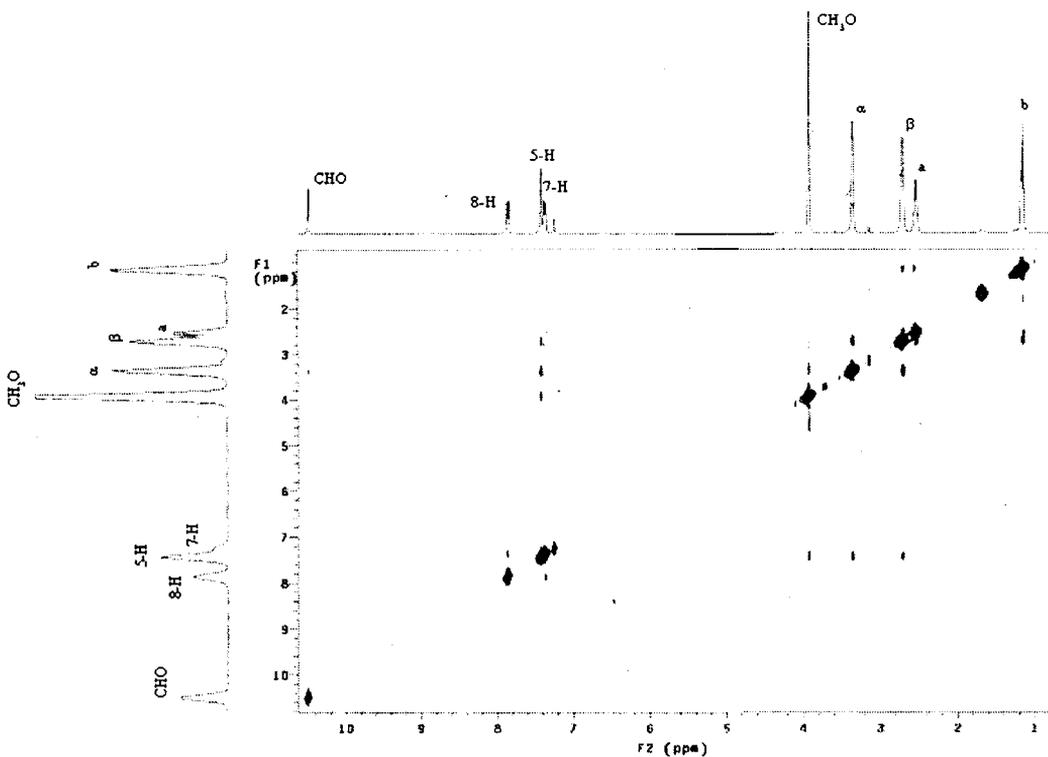
Со-единение	Структура	Брутто-формула	Хро-мато-масс, (M+H) <sup>+</sup>	Найдено, %			Т. пл., °С (растворитель)	Вы-ход, %
				Вычислено, %				
				С	Н	N		
3a		C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	334	<u>61,34</u> 61,17	<u>6,31</u> 6,00	<u>12,51</u> 12,59	147-149 (этанол)	47
3b		C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	319	<u>64,47</u> 64,05	<u>6,22</u> 6,01	<u>8,95</u> 8,79	124-126 (этанол)	66
3c		C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	307	<u>58,91</u> 58,73	<u>5,04</u> 4,93	<u>9,47</u> 9,13	169-171 (этанол)	25
3d		C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	291	<u>62,12</u> 61,97	<u>5,43</u> 5,20	<u>9,69</u> 9,63	144-146 (этанол)	78
3e		C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	327	<u>66,31</u> 66,16	<u>4,78</u> 4,63	<u>8,77</u> 8,57	136-138 (пропанол-2)	15



эксперимента 2D NOESY на примере продукта взаимодействия 6-метокси-2,4-дихлорхинолинкарбальдегида-3 с N-этилпиперазином.

В спектре 2D NOESY (см. рисунок) присутствуют кросс-пики, отражающие специфическое взаимодействие (сближенность в пространстве) прото-

на в положении 5 хинолинового ядра с протонами групп  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> и  $\beta$ -CH<sub>2</sub> пиперазинового цикла, что однозначно свидетельствует в пользу структуры 3а.



Спектр 2D NOESY соединения 3а в CDCl<sub>3</sub>

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 3а-е

Соединение	Спектры ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц), ДМСО- $d_6$
3а	1,05 (3H, т, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2$ ); 2,34 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,40–2,68 (8H, м, $\text{CH}_2$ -пиперазинил); 3,94 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7,38 (1H, с, 5-H); 7,45 (1H, д, 7-H); 7,84 (1H, д, 8-H); 10,40 (1H, с, $\text{CHO}$ )
3б	1,02 (3H, д, $\text{CH}_3$ ); 1,40–1,82 (5H, м, $\beta$ - $\text{CH}_2$ -пиперидинил, $\gamma$ - $\text{CH}$ -пиперидинил); 3,04–3,45 (4H, м, $\alpha$ - $\text{CH}_2$ -пиперидинил); 3,94 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7,38 (1H, с, 5-H); 7,46 (1H, д, 7-H); 7,80 (1H, д, 8-H); 10,38 (1H, с, $\text{CHO}$ )
3с	3,28 (4H, м, $\text{CH}_2\text{N}$ -морфолинил); 3,88 (4H, т, $\text{CH}_2\text{O}$ -морфолинил); 3,95 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7,42 (1H, с, 5-H); 7,50 (1H, д, 7-H); 7,87 (1H, д, 8-H); 10,40 (1H, с, $\text{CHO}$ )
3д	1,94 (4H, м, $\beta$ - $\text{CH}_2$ -пирролидинил); 3,76 (4H, т, $\alpha$ - $\text{CH}_2$ -пирролидинил); 3,90 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7,35–7,70 (3H, м, 5,7,8-H); 10,02 (1H, с, $\text{CHO}$ )
3е	3,45 (3H, с, $\text{CH}_3\text{N}$ ); 3,68 (3H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); 6,70 (1H, д, $J = 8,5$ , о-Н Ph); 6,81 (1H, т, $J = 8,5$ р-Н Ph); 7,01 (1H, д, $J = 2,5$ , 5-H); 7,19 (1H, т, $J = 8,5$ , м-Н Ph); 7,55 (1H, дд, $J = 8,5$ , $J = 2,5$ , 7-H), 7,96 (1H, д, $J = 8,5$ , 8-H); 10,20 (1H, с, $\text{CHO}$ )

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе Varian «Мегсигу-400» (400 МГц). Хромато-масс спектры получены на приборе «Surveyor MSQ» фирмы Thermo Finnigan. Условия хроматографирования: колонка Waters XTerra MS C18 3,5  $\mu\text{m}$  2,1x30 мм, растворители: А — 0,1% раствор муравьиной кислоты, В — ацетонитрил, температура колонки 25°C, детектирование: диодная матрица (PDA) в диапазоне длин волн 190–800 нм, метод ионизации — АРСІ (химическая ионизация при атмосферном давлении), регистрация положительных ионов. ТСХ осуществляли на пластинках Sorbfil в системе хлороформ — метанол, 50:1.

Синтез соединений 3а-д  
(общая методика)

Смесь 1 ммоль 2,4-дихлор-6-метоксихинолинкарбальдегида-3, 1,05 ммоль алифатического вторичного амина и 1 ммоль триэтиламина в 5 мл спирта кипятят, перемешивая, 1 ч (контроль ТСХ). Выпавший после

охлаждения осадок отфильтровывают и промывают холодным спиртом (2x5 мл) и водой (5 мл), сушат на воздухе. Аналитически чистый образец получают перекристаллизацией из спирта.

## 4-Метиланилино-6-метокси-2-хлорхинолинкарбальдегид-3 (3е)

Смесь 0,512 г (2 ммоль) 2,4-дихлор-6-метоксихинолинкарбальдегида-3, 0,434 мл (4 ммоль) N-метиланилина и 0,552 г (4 ммоль) поташа в 5 мл ДМФА перемешивают при 70°C 10 ч (контроль ТСХ). Реакционную массу охлаждают и выливают в 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Соединение выделяют хроматографически на колонке с силикагелем, собирая интенсивно окрашенную в красный цвет фракцию, элюент хлористый метилен — гексан 1:1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Комбаров Р.В., Юровская М.А. — ХГС, 2003, 410. — 2. Ashok K., Sride-

vi G., Umadevi Y. — *Synthesis*, 1993, 6, 623. — 3. Elworthy T., Ford A., Bantle G., Morgans D., Ozer R., et al. — *J. Med. Chem.*, 1997, 40, № 17, 2674. — 4. Godard A., Queguiner G. — *J. Heterocycl. Chem.*, 1980, 17, 465. — 5. Marecki P., Bambury R. — *Pharm. Sci.*, 1984, 73, № 8, 1141. — 6. Mekheimer R. — *J. Chem.*

*Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 2183. — 7. Meth-Cohn O., Narine B., Tamowski B. et al. — *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 2509. — 8. Pellerano C., Savini L., Massarelli P. et al. — *Farmaco*, 1990, 45, № 3, 269. — 9. Wissner A., Berger D., Boshelli D. et al. — *J. Med. Chem.*, 2000, 43, № 17, 3244.

*Статья поступила  
23 сентября 2004 г.*

#### SUMMARY

A series of novel 4-amino-2-chloro-6-methoxy-3-quinolinecarbaldehydes has been synthesized by the reaction of 2,4-dichloro-6-methoxy-3-quinolinecarbaldehyde with various secondary amines. The accurate structure of the final compounds was confirmed with 2D NOESY <sup>1</sup>H NMR experiment on example of 2-chloro-4-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-methoxy-3-quinolinecarbaldehyde