



На правах рукописи

Кашасв Артем Григорьевич

**СИНТЕЗ ГЕТАРИЛХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ ГИДРАЗИДОВ
4-ХИНОЛИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

16 ИЮН 2011

Самара – 2011

Работа выполнена на кафедре органической химии
ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент
Зимичев Анатолий Викторович

Официальные оппоненты: доктор фармацевтических наук, профессор
Смирнов Виктор Александрович

кандидат химических наук, доцент
Зайцев Валерий Петрович

Ведущая организация: Саратовский государственный универси-
тет им. Н.Г. Чернышевского

Защита состоится 28 июня 2011 г. в 14 часов на заседании диссертационного
Совета Д 212.217.05 при ГОУ ВПО «Самарский государственный технический
университет» по адресу г. Самара, ул. Молодогвардейская 244, ауд. 200.

Отзывы и замечания по работе в двух экземплярах, заверенные печатью, про-
сим направлять по адресу: Россия, 443100, Самара, ул. Молодогвардейская, 244,
СамГТУ, Главный корпус на имя ученого секретаря диссертационного совета Д
212.217.05; тел./факс: (846) 3335255, e-mail: kinterm@samgtu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Самар-
ский государственный технический университет»

Автореферат разослан 27 мая 2011.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 212.217.05,
к.х.н., доцент



Саркисова В.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

В последние годы проводится все больше исследований, связанных с разработкой методов синтеза органических соединений, обладающих определенными типами биологической активности и являющихся перспективными лекарственными препаратами. При этом одной из ключевых проблем функционально-ориентированного молекулярного дизайна новых фармакологически активных соединений была и остается проблема выбора доступного субстрата, обладающего большими препаративными возможностями. Гидразиды карбоновых кислот гетероциклического ряда, в том числе и производных хинолина, будучи полифункциональными субстратами, в полной мере отвечают этим требованиям.

В литературе опубликовано значительное количество данных о биологической активности соединений, содержащих хинолиновый фрагмент, в том числе по активности и токсичности. Некоторые соединения нашли применение в качестве химиотерапевтических препаратов, обладающих противомикробной, противопротозойной, противогрибковой и бронхолитической активностью (монтелукаст, хинифурил, хлорхинальдол, гидроксиклорин, хлорин). Эффективные противомаларийные препараты найдены среди аминохинолинов. Изопропиламид 2-(4-хлоранилино)цинхониновой кислоты проявляет противовоспалительную и анальгетическую активность. Несмотря на достаточно широкое использование производных 4-хинолинкарбоновых кислот, потенциал их исследования еще далеко не исчерпан.

Перспективным направлением работы, в связи с возрастающей потребностью в разработке эффективных и безопасных лекарственных средств, является синтез новых гетероциклических систем, содержащих наряду с фрагментом хинолина 1,3,4-оксадиазольный, 1,2,4-триазиновый и 1,2,4-триазольный циклы.

Цель работы: разработка методов синтеза 4-гетарилхинолинов на основе гидразидов 4-хинолинкарбоновых кислот, а также исследование свойств полученных соединений.

В соответствии с поставленной целью решались следующие основные задачи:

- синтез 4-(1,2,4-триазин-3-ил)-, 4-(1,2,4-триазол-3-ил) и 5-замещенных 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов;
- синтез гидразонов на основе гидразидов 4-хинолинкарбоновых кислот;
- установление структуры полученных соединений и поиск путей их практического использования.

Научная новизна:

На основе гидразидов 4-хинолинкарбоновых кислот проведен синтез 2-R-6-R'-4-(-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов, 2-R-6-R'-4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов и 2-R-6-R'-4-(5-X-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)хинолин-4-карбогидразидов.

Обнаружено, что при синтезе гидразидов 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этинил]-6-R-4-хинолинкарбоновых кислот из соответствующих эфиров наблюдается восстановление и нитрогруппы, и винильного фрагмента.

Циклизацией 2-[2-(2-аминофенил)-1-этинил]-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина в условиях реакции Вильсмайера синтезирован 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3'-бихинолин.

На основе рентгеноструктурного анализа установлены особенности пространственной структуры 2,6-диметил-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина и 4-аллил-3-(2-метил-4-хинолил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тиона. Показано, что гетероциклические заместители находятся в разных плоскостях с хинолиновым фрагментом.

Масс-спектрометрически установлена относительная устойчивость различных циклов синтезированных соединений под влиянием электронного удара; показано, что наиболее устойчивым является хинолиновое ядро.

Рассмотрена зависимость значений величины квантовых выходов флуоресценции 2-R-6-R'-4-(5-X-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов от наличия электронодонорного заместителя в оксадиазольном кольце.

Практическая значимость. В результате проведенных исследований разработаны методы синтеза новых перспективных физиологически активных соединений в ряду 4-хинолинкарбоновых кислот и проведена их химическая трансформация с получением широкой гаммы соединений, содержащих ароматические радикалы, различные функциональные группы, пяти- и шестичленные гетероциклические ядра.

Среди синтезированных соединений в ряду 4-гетарилхинолинов найдены вещества, обладающие умеренной вирусингибирующей активностью в отношении вируса осповакцины.

Изучены фотофизические свойства 2-R-6-R'-4-(5-X-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов. Установлено, что 5-незамещенные 2-R-6-R'-4-(5-X-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолины обладают достаточно высоким квантовым выходом флуоресценции и могут быть использованы в качестве органических люминофоров.

На защиту выносятся следующие положения:

- синтез новых 4-гетарилхинолинов с фрагментами изатина, 1,3,4-оксадиазола, 1,2,4-триазола и 1,2,4-триазина;
- изучение особенностей пространственного строения 4-аллил-3-(2-метил-4-хинолил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тиона и 2,6-диметил-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина;
- изучение химического поведения 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этинил]хинолинов в реакции восстановления.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы докладывались на Всероссийских научно-практических конференциях студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2007 г, 2008 г), Российских молодежных научных конференциях «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2008 г, 2009 г), Международной конфе-

ренции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009 г).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, 2 статьи в изданиях зарубежной печати, тезисов докладов 7.

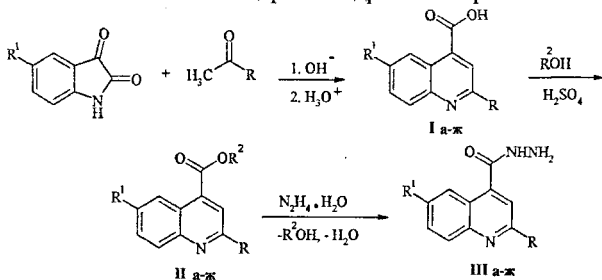
Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованных источников. Текст диссертации изложен на 105 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц, 5 рисунков, 153 литературных ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов. В первой главе проанализированы литературные данные по методам синтеза и химическим свойствам гидразидов карбоновых кислот. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Третья глава включает описание проведенных экспериментов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез гидразидов замещенных 4-хинолинкарбоновых кислот

Метилловые и этиловые эфиры 4-хинолинкарбоновых кислот (II а-ж) получали по известным методикам этерификацией 4-хинолинкарбоновых кислот (Iа-ж) в присутствии серной кислоты в качестве катализатора. Исходные кислоты получали из метилкетонов и 5-*R*-изатинов по реакции Пфитцингера, являющейся частным случаем общего синтеза Фридлендера. Варьирование субстрата и реагента в данной реакции позволяет синтезировать из доступных исходных соединений с хорошим выходом широкую гамму 4-хинолинкарбоновых кислот, что в конечном счете позволяет ввести в них необходимые функциональные группы для перехода к целевым продуктам минимальными средствами.

Последующее кипячение сложных эфиров с гидразингидратом, играющим роль растворителя и реагента, в течение 3-4 ч приводит к образованию соответствующих гидразидов (III а-ж). Реакцию можно проводить также и при использовании небольшого избытка гидразингидрата в спирте.



$R=CH_3$, $R^1=H$ (а); $R=R^1=CH_3$ (б); $R=CH_3$, $R^1=CH_3O$ (в); $R=Ph$, $R^1=H$ (г); $R=Ph$, $R^1=CH_3$ (д); $R=Ph$, $R^1=CH_3O$ (е) $R=2$ -тиенил, $R^1=H$ (ж).

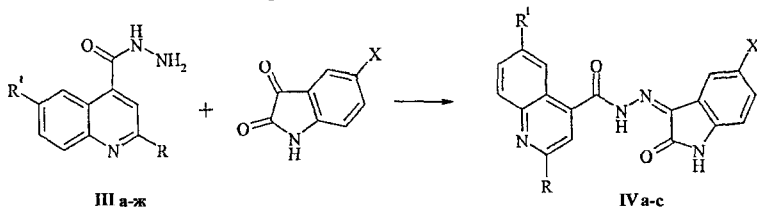
После очистки гидразиды получены с выходами 84-96%. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения, отвечающие колебаниям связей CO и NH, в областях 1661-1622 и 3340-3150 cm^{-1} соответственно*.

* - Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов»

2. Синтез гидразонов изатинового ряда с фрагментом хиолина

Гидразоны изатинов, содержащие в своей структуре хинолиновый фрагмент, представляют интерес при разработке лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительным действием.

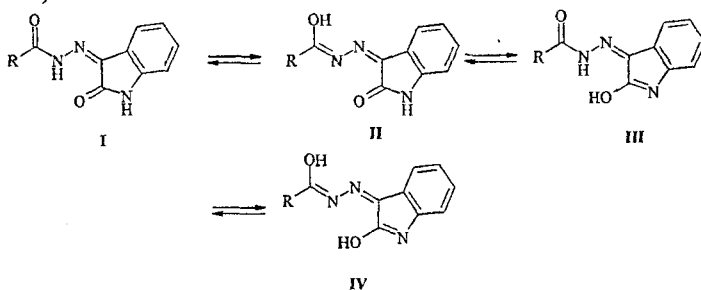
Подобно ароматическим альдегидам изатины достаточно легко реагируют с гидразидами 4-хиолинкарбоновых кислот. 2-R-6-R¹-(5-X-2-Оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)хиолин-4-карбогидразиды (IV а-с) получены конденсацией гидразидов 2-R-6-R¹-4-хиолинкарбоновых кислот (III а-ж) с замещенными 5-X-изатинами при кипячении в диоксане:



R=CH₃, R¹=H, X=H (IVа); R=CH₃, R¹=CH₃, X=H (IVб); R=CH₃, R¹=CH₃, X=OCH₃ (IVв); R=CH₃, R¹=OCH₃, X=H (IVг); R=CH₃, R¹=OCH₃, X=CH₃ (IVд); R=CH₃, R¹=OCH₃, X=OCH₃ (IVе); R=CH₃, R¹=H, X=OCH₃ (IVж); R=Ph, R¹=H, X=H (IVз); R=Ph, R¹=CH₃, X=H (IVи); R=Ph, R¹=H, X=CH₃ (IVк); R=Ph, R¹=CH₃, X=CH₃ (IVл); R=Ph, R¹=OCH₃, X=H (IVм); R=Ph, R¹=OCH₃, X=CH₃ (IVн); R=Ph, R¹=OCH₃, X=OCH₃ (IVо); R=Ph, R¹=H, X=OCH₃ (IVп); R=CH₃, R¹=CH₃, X=CH₃ (IVр); R=Ph, R¹=CH₃, X=OCH₃ (IVс)

Реакция протекает исключительно по карбонильному атому углерода в третьем положении, поскольку его электрофильность значительно выше, чем атома углерода лактамной группировки из-за отсутствия сопряжения с атомом азота.

Гидразоны изатинов могут существовать в виде нескольких таутомерных форм (I-IV):



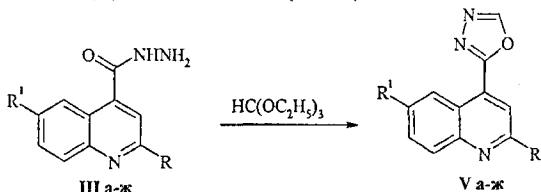
Анализ ИК и ЯМР ¹H спектров полученных соединений указывает на то, что гидразоны в кристаллическом состоянии и в растворе ДМСО находятся в форме I. Полосы поглощения при 1530 см⁻¹, которые должны были бы появиться при образовании структуры II или IV (N=C=O) отсутствуют. Структура I также подтверждается наличием полос поглощения двух карбонильных групп в ИК спектрах и узким синглетным сигналом NH-группы изатинового фрагмента в спектрах ЯМР ¹H.

3. Синтез 4-гетарилхинолинов

Среди направлений в химии хинолина, которым уделяется повышенное внимание, следует выделить химию гетарилхинолинов – соединений, состоящих из двух гетероциклических фрагментов, одним из которых является хинолин. В ряду гетарилхинолинов известны препараты, проявляющие противораковую, противогрибковую, антибактериальную активности.

В свете сказанного наше внимание привлекли 4-гетарилхинолины с 1,3,4-оксадиазольным, 1,2,4-триазольным и 1,2,4-триазиновым циклами. Учитывая уникальные фармакофорные свойства хинолинов и указанных 5- и 6-членных азотсодержащих гетероциклов, можно было ожидать проявления этими соединениями разнообразной биологической активности.

Для получения 5-незамещенных 1,3,4-оксадиазолов использовали конденсацию гидразидов замещенных 4-хинолинкарбоновых кислот (III а-ж) с ортомуравьиным эфиром при кипячении гидразидов с избытком ортомуравьиного эфира в течение 20 ч. 1,3,4-Оксадиазолы (V а-ж) выделены с выходами 75-94%.

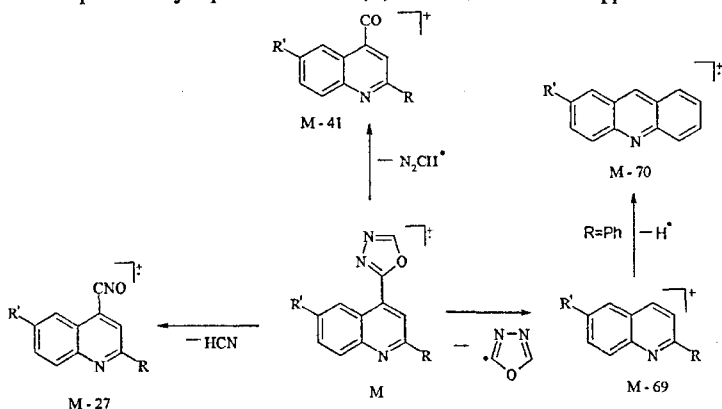


R=CH₃, R¹=H (Va); R=CH₃; R¹=CH₃ (Vб); R=CH₃, R¹=OCH₃ (Vв); R=Ph, R¹=H (Vг); R=Ph, R¹=CH₃ (Va); R=Ph, R¹=OCH₃ (Ve); R=2-тиенил, R¹=H (Vж)

Строение 2-R-1,3,4-оксадиазолов (V а-ж) подтверждено комплексом спектральных свойств. В спектрах ЯМР ¹H протон оксадиазольного фрагмента в наибольшей степени дезэкранирован и резонирует в области 9.55-9.63 м. д. (в растворе ДМСО-*d*₆). Протон Н-5 хинолинового фрагмента обычно проявляется в виде синглета (для 6-замещенных производных) или дублета с КССВ ³J_{5,6} = 9.54 Гц в области 8.44-9.03 м. д., причем при наличии в 6-ом положении электронодонорной группы сигнал смещается в сильное поле (для 6-CH₃O δ 8.44-8.48 м. д., 6-CH₃ δ 8.71 м. д., 6-H 8.97-9.03 м. д.). Сигнал протона Н-3 представляет собой синглет в области 7.94-8.59 м. д. В этом случае на значение химического сдвига наибольшее влияние оказывает заместитель во 2-ом положении (для 2-CH₃ δ 7.89-7.94 м. д., для 2-Ph δ 8.42-8.59 м. д., для 2-тиенил δ 8.56 м. д.). В случае 2-фенил- и 2-(2-тиенил)-производных (V г-ж) сдвиг протона Н-3 в слабое поле объясняется, в первую очередь, его попаданием в области дезэкранирования как “своего” кольца, так и второй ароматической системы. Стоит также отметить, что величина химического сдвига протона Н-3 больше, чем в незамещенном хинолине, что свидетельствует об акцепторном влиянии 1,3,4-оксадиазольного цикла на хинолиновое ядро.

В масс-спектрах 5-незамещенных 2-R-1,3,4-оксадиазолов (V а-ж) наиболее интенсивный пик отвечает молекулярному иону, что отражает его наи-

большую стабильность к электронному удару. Второй по интенсивности пик отвечает потере молекулярным ионом 1,3,4-оксадиазольного фрагмента:



Также в масс-спектрах присутствуют пики осколочных ионов как результат распада 1,3,4-оксадиазольного цикла. Данный факт свидетельствует о его меньшей устойчивости к электронному удару по сравнению с хинолиновым. Для 2-фенилзамещенных хинолинов (V г-е) характерно, кроме того, наличие фрагментного иона с акридиновой структурой.

В ИК спектрах 5-незамещенных 2-R-1,3,4-оксадиазолов (V а-ж) в области $3113\text{-}3136\text{ см}^{-1}$ присутствует интенсивная полоса поглощения C-H связи 1,3,4-оксадиазольного цикла.

Рентгеноструктурный анализ геометрии молекулы соединения (V б) показывает, что оксадиазольное кольцо образует с плоскостью фрагмента хинолина диэдральный угол в $7.42 (8)^\circ$.

В кристалле присутствуют две «неклассические» водородные внутримолекулярные связи C3-H3...O12, и C6-H6...N15, а также «неклассическая» водородная межмолекулярная связь C13-H13...N15.

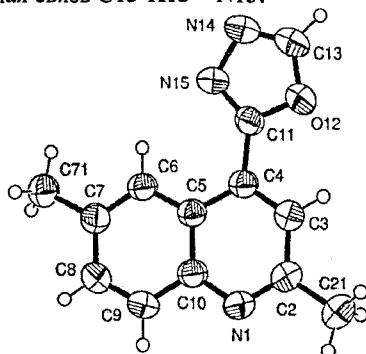
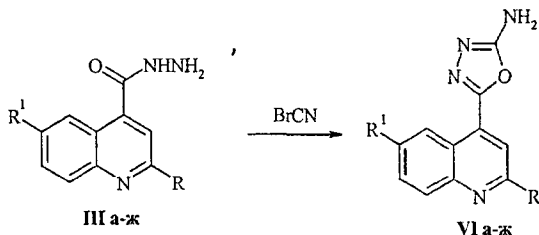


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения (V б).

Как правило, введение функциональных групп в гетероциклическое кольцо приводит к изменению биологической активности.

С целью расширения базы соединений с потенциальной биологической активностью, а также изучения взаимосвязи «структура-свойство» нами синтезирован ряд 2-R-6-R'-4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов (VI а-ж).

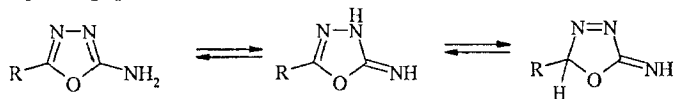
5-Аминозамещенные 2-R-1,3,4-оксадиазолы (VI а-ж) получены взаимодействием бромциана с гидразидами 2-R-6-R'-4-хинолинкарбоновых кислот (IIIа-ж) в среде абсолютного этанола:



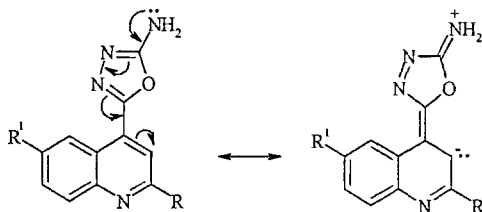
R=CH₃, R¹=H (VIa); R=R¹=CH₃ (VIб); R=CH₃, R¹=OCH₃ (VIв); R=Ph, R¹=H (VIг); R=Ph, R¹=CH₃ (VIд); R=Ph, R¹=OCH₃ (VIе); R=2-тиенил, R¹=H (VIж)

Синтезированные 2-R-6-R'-4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолины (VI а-ж) представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества.

Амино-1,3,4-оксадиазолы в принципе могут существовать в нескольких таутомерных формах:



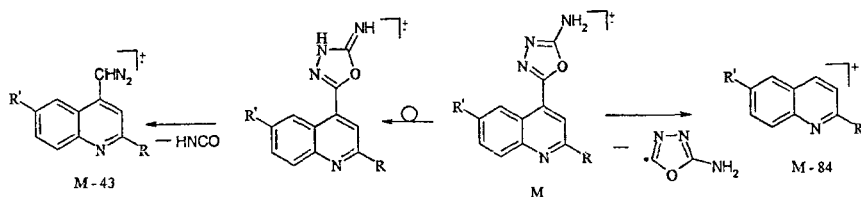
Наличие в растворе ДМСО-*d*₆ двухпротонного синглетного сигнала в области 7.52-7.82 м. д., отвечающего аминогруппе, свидетельствует в пользу первой структуры. Присутствие донорной аминогруппы в оксадиазольном кольце уменьшает его акцепторные свойства, что приводит к сильнопольному сдвигу протона Н-3 (δ 7.66-7.93 м. д. против 7.94-8.59 м. д. в соответствующих 5-незамещенных 1,3,4-оксадиазолах).



Протон Н-5 наиболее дезэкранирован и резонирует в интервале 8.33-9.22 м. д.

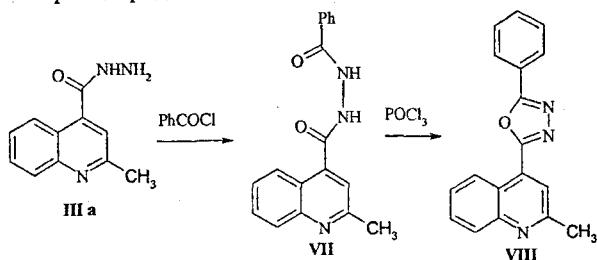
В масс-спектрах 2-метилзамещенных 4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов (VI а-в) наиболее интенсивный пик отвечает молекулярному иону. Кроме того, интенсивными являются пики осколочных ионов M - 43 и M - 84, наличие которых обусловлено потерей молекулярным ионом фрагментов HNCO и C₂H₃N₃O соответственно. В случае 2-фенил- и 2-(2-тиенил)-замещенных 4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов (VI г-ж) самый ин-

тенсивный пик соответствует фрагментному иону, образуемому при отщеплении 5-амино-1,3,4-оксадиазольного фрагмента от молекулярного иона.

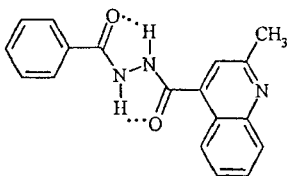


В ИК спектрах валентным колебаниям связи C=N оксадиазольного фрагмента отвечает сильная полоса поглощения в области 1641-1676 cm^{-1} . Широкая полоса в области 2800-3300 cm^{-1} соответствует аминогруппе.

Синтез 5-фенилзамещенного 1,3,4-оксадиазола (VIII) проводили посредством циклизации N'-бензоил-2-метилхинолин-4-карбогидразида (VII) в среде хлороксида фосфора, выступающего в роли дегидратирующего средства и растворителя. Исходный N'-бензоил-2-метилхинолин-4-карбогидрид (VII) получен ацилированием гидразида 2-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (III a) бензоилхлоридом в водном диоксане в присутствии Na_2CO_3 для связывания выделяющегося хлороводорода:



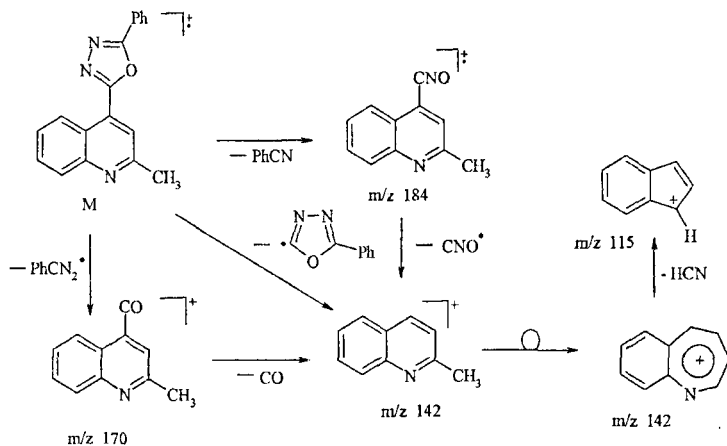
В спектре ЯМР ^1H N'-бензоил-2-метилхинолин-4-карбогидразида (VII) дублет δ 8.36 м. д. отвечает протону Н-5, а уширенный двухпротонный синглет с δ 10.61 м. д. — двум протонам NH-групп. Значительное дезэкранирование NH-протонов, по-видимому, объясняется наличием внутримолекулярных водородных связей:



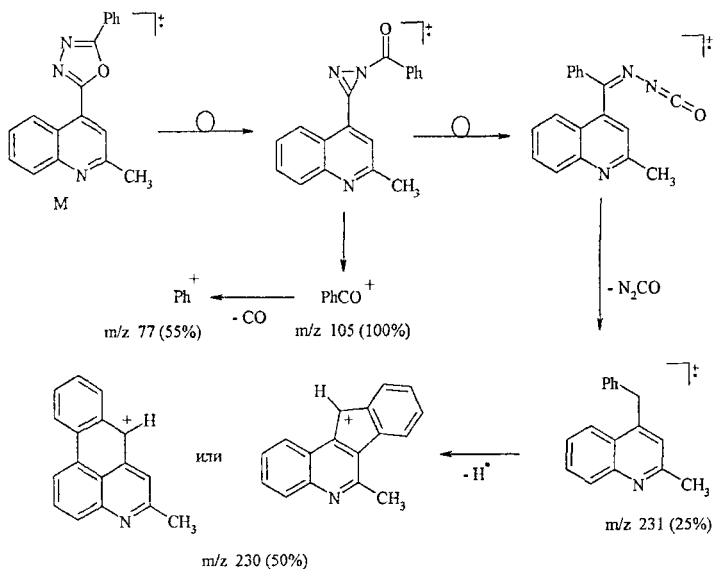
Исчезновение сигналов этих протонов в ЯМР ^1H и ИК спектрах продукта дегидратации свидетельствует в пользу образования замещенного 5-фенил-1,3,4-оксадиазола (VIII). Следует отметить, что протон Н-5 хинолинового фрагмента

в большей степени дезэранирован (δ 9.12 м. д.), чем в исходном N'-бензоил-2-метилхинолин-4-карбогидразиде (VII).

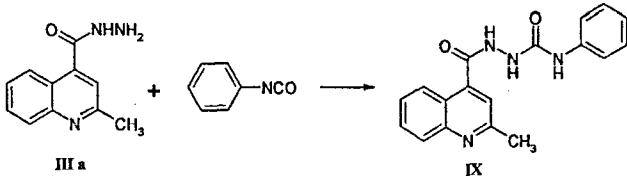
Масс-спектрометрический распад 5-фенил-2-R-1,3,4-оксадиазола (VIII) во многом похож на фрагментацию ранее рассмотренных 2-R-1,3,4-оксадиазолов (V а-ж):



Однако данная схема не объясняет наличие интенсивных пиков фрагментных ионов с m/z 230 (50%) и 105 (100%). Можно предположить, что данные ионы образуются из молекулярного после его перегруппировки согласно схеме:

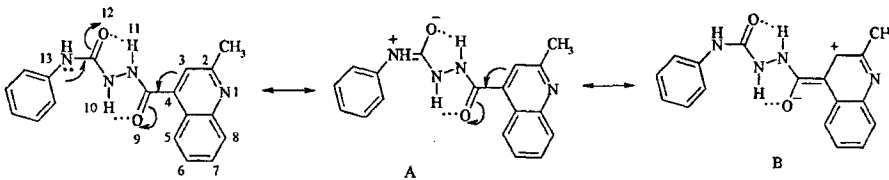


При взаимодействии гидразида 2-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (III а) с фенилизотиоцианатом в среде абсолютного этанола с выходом 76% выделен 2-[(2-метилхинолин-4-ил)карбонил]-N-фенилгидразинкарбоксамид (IX):

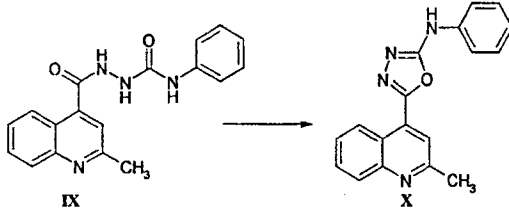


Реакция протекает как типичное нуклеофильное присоединение по карбонильной группе фенилизотиоцианата с последующей миграцией протона. В отличие от N-бензоилгидразида (VII) в данном случае NH-протоны гидразидного фрагмента проявляются в виде двух разрешенных достаточно сильно дезэкранированных синглетных сигналов с δ 8.83 и 10.34 м. д.

Для их отнесения необходимо рассмотреть прочность внутримолекулярных водородных связей O-9 – Н-10 и O-12 – Н-11, присутствующих в 2-[(2-метилхинолин-4-ил)карбонил]-N-фенилгидразинкарбоксамиде (IX). Как известно, прочность водородной связи растет с увеличением кислотности донора протона и основности акцептора протона. Поскольку донорные свойства фениламиногруппы выше, чем хинолинового фрагмента, вклад резонансной структуры А будет выше, чем В. Кроме того, кислотность протона Н-11 выше, чем Н-10. Таким образом, разделение зарядов между атомами O-12 – Н-11 выше, чем между O-9 – Н-10 и, следовательно, внутримолекулярная водородная связь O-12 – Н-11 будет прочнее. Как результат, протон Н-11 в большей степени дезэкранирован и ему соответствует химический сдвиг δ 10.34 м. д. Следует отметить, что данное значение близко к химическому сдвигу в N-бензоилгидразидае (VII) (δ 10.61 м. д.).

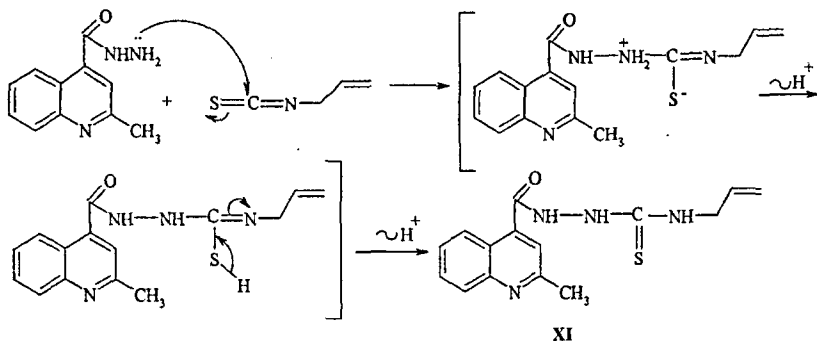


Дегидратация соединения (IX) под действием POCl_3 с выходом 72% приводит к 2-метил-4-(5-фениламино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолину (X):

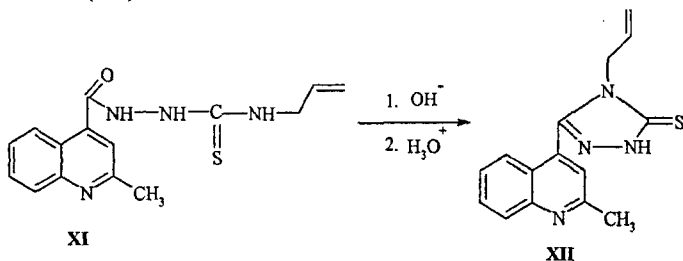


В ИК спектре вещества (X) полосы поглощения в области 3414 см^{-1} и 1620 см^{-1} отвечают колебаниям связей NH и C=N соответственно. В спектре ЯМР ^1H наиболее дезэкранированным ароматическим протоном является H-5 (δ 9.07 м. д.).

Нуклеофильное присоединение гидразида к атому углерода изотиоцианатной группы и последующая миграция протона, приводят к образованию 2-[(2-метилхинолин-4-ил)карбонил]-N-проп-2-ен-1-илгидразинкарботиоамида (XI):



Из полученного 2-[(2-метилхинолин-4-ил)карбонил]-N-проп-2-ен-1-илгидразинкарботиоамида (XI) под действием раствора щелочи при кипячении в течение 1 ч образуется 4-аллил-3-(2-метил-4-хинолил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тион (XII):



Отсутствие в ИК спектре вещества (XII) полос поглощения в области $2600\text{-}2500$ и $900\text{-}850 \text{ см}^{-1}$ (ν (S-H)) и наличие интенсивной полосы поглощения в области 1440 см^{-1} , отвечающей колебаниям тиоамидной группировки, свидетельствует в пользу тионовой структуры. Максимум в области 1348 см^{-1} , отвечающий валентному колебанию C=S в 1,2,4-триазолтионах, также подтверждает структуру соединения (XII).

В спектре ЯМР ^1H вещества (XII) протон H-3 проявляется в виде синглета при 7.66 м. д., тогда как в 2-метил-4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-1-ил)хинолине (VI а) при 7.93 м. д. Таким образом, акцепторные свойства 5-амино-1,3,4-оксадиазольного цикла несколько выше, чем 4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тионового. Протон H-5 резонирует при 8.00 м. д. ($J = 8.70$ Гц); сигнал аллильных протонов в виде дублета с КССВ $J = 5.04$ Гц находится в области 4.53 м. д.

Метиновый протон винильной группы проявляется при 5.62 м. д. в виде сложного мультиплета, симметричного относительно центра, а протоны группы =CH₂ в виде дублетов при 4.67 и 5.17 м. д. с КССВ 16.94 и 10.53 Гц соответственно, что отвечает их *транс*- и *цис*-расположению относительно метинового протона.

В спектре ЯМР ¹³C вещества (XII) сигнал тиокарбонильного атома углерода имеет химический сдвиг 207.15 м. д. Атомы углерода метильной и метиленовой групп резонируют в области 25.32 и 46.40 м. д. соответственно. Набор сигналов в интервале 118.07-159.03 м. д. отвечает ароматическим атомам углерода. Сигнал азометинового атома углерода находится в области 168.07 м. д.

В масс-спектре наиболее интенсивный пик отвечает молекулярному иону. Кроме того, интенсивны пики ионов, наличие которых обусловлено потерей молекулярным ионом атома водорода (M - 1), водорода и серы (M - 1 - 32), метильной группы (M - 15), а также фрагментов NCS-N-CH₂CH=CH₂ (m/z 169, 67%) и NH-CS-N-CH₂CH=CH₂ (m/z 168, 60%).

Рентгеноструктурное исследование соединения (XII) показало, что угол отклонения триазольного цикла от плоскости фрагмента хинолина составляет 41.45°. В кристалле обнаружены σ··π взаимодействия между Н8-C17=C18, а также «неклассическая» межмолекулярная водородная связь C21-H21A···N15.

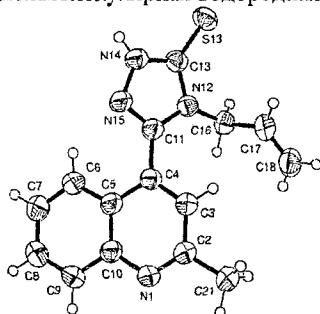
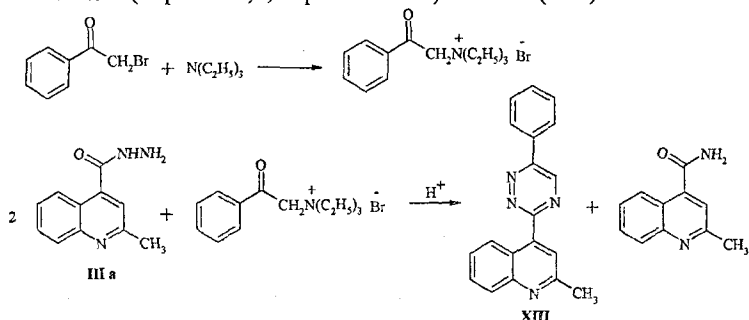


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения (XII).

При взаимодействии фенацил-N-триэтиламмоний бромида, генерируемого из фенацилбромида и триэтиламина, с гидразидом 2-метил-4-хинолинкарбоновой кислоты (III а) в присутствии НВг в среде этанола, был получен 2-метил-4-(6-фенил-1,2,4-триазин-3-ил)хинолин (XIII):



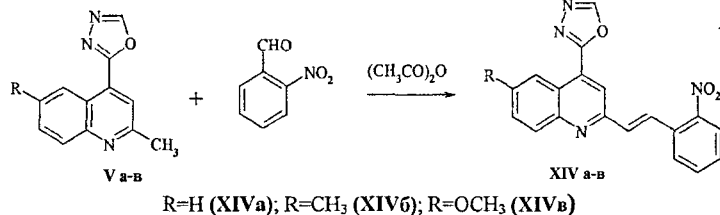
ИК спектр триазина (XIII) характеризуется бедностью поглощения выше 1620 см^{-1} . Валентные колебания $\text{C}-\text{H}_{\text{аром}}$ проявляются в области 3030 и 3072 см^{-1} и связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{N}$ при 1604 и 1593 см^{-1} соответственно. Интенсивные полосы поглощения в области 1408 и 1428 см^{-1} отвечают валентным колебаниям 1,2,4-триазинового цикла. В ЯМР ^1H спектре протону триазинового фрагмента отвечает синглет при 8.95 м. д.

Во всех 4-гетарилхинолинах протоны 2- CH_3 группы, при условии их наличия, проявляются в виде синглета в интервале 2.68-2.87 м. д., протоны 5- CH_2 – в виде синглета при 2.53-2.54 м. д., протоны 5- CH_2O группы – в виде синглета при 3.92-3.96 м. д. Кроме того, масс-спектрометрическое исследование относительной устойчивости различных циклов в новых линейных системах показало, что наиболее устойчивым является хинолиновый цикл. Данный факт можно объяснить большей способностью к делокализации положительного заряда и неспаренного электрона во фрагментных ионах, имеющих более длинную цепь сопряжения.

4. Синтез 2,3'-бихинолиновых систем

Поскольку в ходе выполнения работы удалось существенно повысить доступность производных 2-метил-6-R-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-хинолинкарбоновых кислот, представлялось интересным исследовать пути их модификации по метильной группе во 2-ом положении хинолинового ядра.

Конденсацией 2-метил-6-R-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов (V а-в) с 2-нитробензальдегидом в уксусном ангидриде был осуществлен синтез ряда 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этенил]-6-R-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов (XIV):

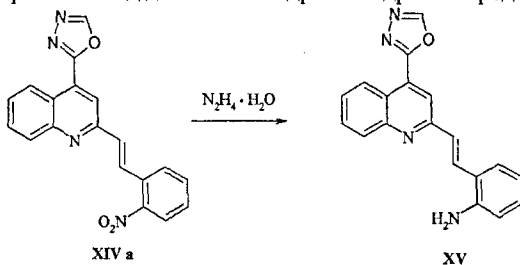


Все соединения выделены в виде термодинамически более стабильных *транс*-изомеров. Данный факт подтверждается наличием двух однопротонных дублетов в области 7.62-7.64 м. д. и 8.13-8.19 м. д. с КССВ $J = 16.14$ Гц, отвечающих протонам винильного фрагмента. Кроме того, в ИК спектрах в области 956-970 см^{-1} присутствует полоса поглощения, соответствующая деформационным колебаниям $\text{C}-\text{H}$ -связей в *транс*-дизамещенном фрагменте (в *цис*-изомерах, для сравнения, эта величина составляет 675-725 см^{-1}). Присутствие нитрогруппы подтверждается наличием интенсивных полос поглощения при 1520-1528 см^{-1} и 1344-1369 см^{-1} , отвечающих асимметричным и симметричным валентным колебаниям соответственно.

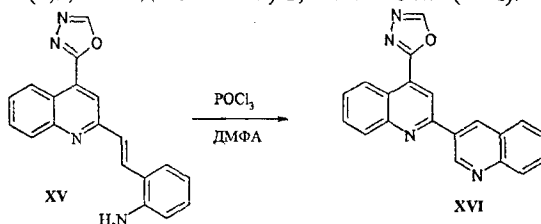
В отличие от 2-метилзамещенных производных (V а-в) в масс-спектрах 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этенил]-6-R-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов (XIV а-в) интенсивность пиков молекулярных ионов средняя либо низкая. Данный факт

отражает меньшую стабильность катион-радикалов при наличии в их составе электроноакцепторных групп. Основные направления распада связаны с отщеплением от молекулярного иона фрагментов CHO (M – 29), NO₂ (M – 46) и 2-O₂N-C₆H₄-C₂H (M – 147).

Изучено поведение соединения (XIVa) в различных экспериментальных условиях восстановления. Классические методы восстановления нитрогруппы (использование металлов (Fe, Zn, Sn) в соляной кислоте или Zn в водной щелочи) не позволяют получить продукты восстановления 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этинил]-6-R-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина (XV) с хорошими выходами. С препаративными выходами до соответствующего аминпроизводного восстановление удалось провести под действием гидразингидрата в среде этанола:



С целью расширения арсенала потенциально фармакологически активных производных хинолина циклизацией синтезированного 2-[2-(2-аминофенил)-1-этинил]-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина (XV) в условиях реакции Вильсмайера синтезирован 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3'-бихинолин (XVI):

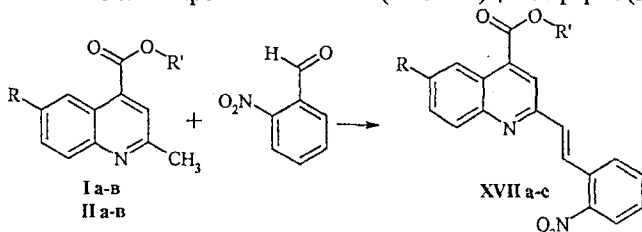


В спектрах ЯМР ¹H 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3'-бихинолина (XVI) протон 1,3,4-оксадиазольного фрагмента проявляется в виде синглета в области 9.59 м. д., сигналы протонов H-3 и H-5 хинолинового ядра, связанного с оксадиазольным циклом, находятся в области 8.35 м. д. и 8.99 м. д. соответственно. Сигналы протонов хинолиновых фрагментов резонируют в интервале 7.61-8.14 м. д..

В ИК спектре соединения (XVI) полоса поглощения в области 1620 см⁻¹ отвечает валентным колебаниям связи C=N оксадиазольного фрагмента.

Для осуществления синтеза ряда 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этинил]-6-R-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-R-хинолинов циклизацией 2-(хинолил-3'-ил)-4-(карбогидразидо)-6-R-хинолинов проведена конденсация 2-метил-6-R-4-хинолинкарбоновых кислот (I а-в) и их этиловых эфиров (II а-в) с 2-

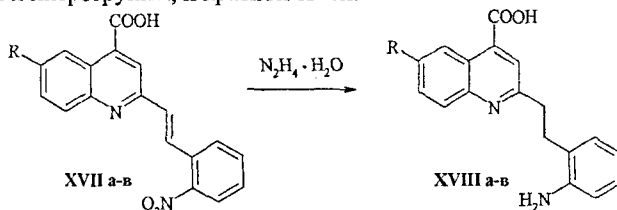
нитробензальдегидом в уксусном ангидриде с получением 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этинил]-6-R-4-хинолинкарбоновых кислот (XVII а-в) и их эфиров (XVII г-е):



R=CH₃, R'=H (XVIIа); R=CH₃, R'=H (XVIIб); R=OCH₃, R'=H (XVIIв); R=H, R'=C₂H₅ (XVIIг); R=CH₃, R'=C₂H₅ (XVIIд); R=OCH₃, R'=C₂H₅ (XVIIе)

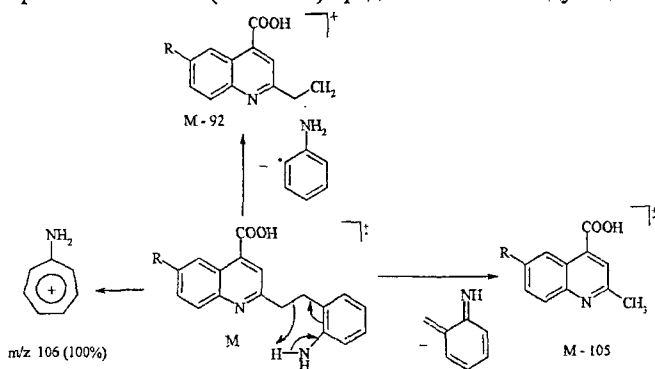
Для выделенных продуктов реакции выявлена *E*-конфигурация, которая подтверждается наличием двух дублетов (частично перекрывающихся с другими сигналами) с КССВ $J = 16.14$ Гц, которые соответствуют протонам винильного фрагмента.

Однако при дальнейшей обработке синтезированных 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этинил]-6-R-4-хинолинкарбоновых кислот (XVII а-в) гидразингидратом в описанных нами ранее условиях реакция протекает с одновременным восстановлением и нитрогруппы, и кратной связи:



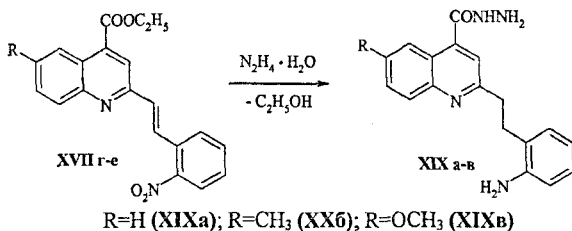
R=H (XVIIIа); R=CH₃ (XVIIIб); R=OCH₃ (XVIIIв)

В спектрах ЯМР ¹H метиленовые протоны проявляются в виде двух двухпротонных триплетов при 2.92-2.95 м. д. (NC-CH₂CH₂) и 3.17-3.22 м. д. (NC-CH₂CH₂). Основные направления фрагментации 2-[2-(2-аминофенил)-1-этил]-4-хинолинкарбоновых кислот (XVIII а-в) представлены на следующей схеме:



Помимо отрыва от молекулярного иона одного, двух или трех атомов водорода и последующего декарбокислирования, основные направления фрагментации связаны: с бензильным разрывом (образованием аминотропилиевого катиона), с отщеплением *орто*-метиленихинонимина вследствие проявления *орто*-эффекта и с отщеплением фрагмента $C_6H_4NH_2$.

При синтезе гидразидов (XIX а-в) из соответствующих эфиров 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этил]-6-R-4-хинолинкарбоновых кислот (XVII г-е) также наблюдается восстановление кратной связи, что делает невозможным осуществление встречного синтеза соединения (XVI) в данных экспериментальных условиях.



6. Биологическая активность синтезированных соединений

С целью установления взаимосвязи структуры и биологической активности синтезированные соединения были испытаны на вирусингибирующую активность в отношении вируса осповакцины в ГНЦ ВБ "Вектор" (г. Кольцово Новосибирской области). Вирусингибирующее действие оценивалось на культурах клеток Vero (фибропласты почек зелёной мартышки) по отношению к вирусу осповакцины, штамм ЛИВП, применяемый для вакцинации населения.

В результате изучения биологической активности некоторых полученных соединений для 2-метил-6-метокси-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина (V в) и 2,6-диметил-(5-метил-2-оксо-1,2-дигидро-3Н-индол-3-илиден)хинолин-4-карбогидраза (IV р) обнаружена умеренная активность против вируса осповакцины. Разработанные синтетические подходы позволяют осуществлять дальнейший скрининг в ряду 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов и гидразонов изатина с фрагментом хинолина.

7. Фотофизические свойства 2-R-6-R'-4-(5-X-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов

Известна высокая эффективность применения 4-гетарилхинолинов в качестве органических люминофоров. Особый интерес привлекают люминофоры, пригодные для применения в молекулярной биологии и медицине, причем диапазон перспектив их использования в биохимических исследованиях постоянно возрастает.

С целью изучения фотофизических свойств соединений (Vб), (Vв), (Ve), (VIб), (VIв), (VIe) произведен расчет квантовых выходов флуоресценции исследуемых образцов (таблица 1). В качестве стандарта при определении квантового выхода был выбран антрацен, широко применяемый в твердых органических

сцинтилляторах. Исходные растворы исследуемых образцов готовили раствором точной навески вещества в этаноле.

Таблица 1

Соединение	Стандарт		Образец		$\lambda_{\text{возб}}$, нм	n_D^{20}	ϕ
	A	S	A	S			
Vб	0.365	6133.2	0.413	1330.2	254	1.362	0.042
Vв	0.503	6389.4	0.499	11914			0.41
Vе	0.666	5202.6	0.527	10769			0.57
VIб	0.365	6133.2	0.205	3704.7			0.23
VIв	0.503	6389.4	0.584	10887			0.32
VIе	0.666	5202.6	0.546	4710.6			0.24

ϕ – квантовый выход стандарта; S – площадь под кривой флуоресценции; A – величина поглощения; n_D^{20} – показатель преломления

Из представленных данных наибольший квантовый выход флуоресценции зарегистрирован у 5-незамещенных 2-R-6-R'-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов (V в,е). Сопоставление данных анализа фотофизических свойств 2-фенил-6-метокси-4-(5-X-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов (V,VI е) показало, что наличие аминогруппы в оксадиазольном кольце соединения (VIе) значительно снижает его квантовый выход. Таким образом можно предположить, что в ряду замещенных 2-R-6-R'-4-(5-X-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов величина квантового выхода снижается по мере ослабления электрооакцепторных свойств оксадиазольного кольца при наличии донорной аминогруппы. Однако стоит отметить, что для 2,6-диметил-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина (Vб) значение квантового выхода флуоресценции оказалось наименьшим из исследуемых образцов, что вероятно обусловлено нарушением сопряжения системы, вызванным отклонением оксадиазольного цикла от плоскости фрагмента хинолина.

ВЫВОДЫ

1. Получен широкий ряд производных гидразидов 4-хинолинкарбоновых кислот, содержащих наряду с фрагментом хинолина 1,3,4-оксадиазольный, 1,2,4-триазиновый и 1,2,4-триазольный циклы. Конденсацией гидразидов 4-хинолинкарбоновых кислот с изатинами осуществлен синтез 2-R-6-R'-(5-X-2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)хиолин-4-карбогидразидов.
2. Методом рентгеноструктурного анализа 4-аллил-3-(2-метил-4-хинолил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-5-тиона и 2,6-диметил-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина установлено, что угол отклонения фрагмента хинолина от плоскости пятичленных азотсодержащих гетероциклов составляет 41° и 7° соответственно. В кристаллах исследуемых соединений обнаружены внутри- и межмолекулярные водородные связи, в которых участвуют атомы водорода C-H связей оксадиазольного цикла и хинолинового фрагмента.
3. На основе 2-метил-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов синтезированы соответствующие 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этил]-6-R-4-(1,3,4-оксадиазол-

2-ил)хинолины E-конфигурации. Циклизацией 2-[2-(2-аминофенил)-1-этенил]-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина; являющегося продуктом восстановления 2-[2-(2-нитрофенил)-1-этенил]-4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина, в условиях реакции Вильсмайера осуществлен синтез 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,3'-бихинолина.

- 4. По результатам биологических испытаний синтезированных веществ подтверждена целесообразность поиска новых физиологически активных соединений в ряду 4-гетарилхинолинов.
- 5. Рассмотрена зависимость значений величины квантовых выходов флуоресценции 2-R-6-R'-4-(5-X-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов от наличия электронодонорного заместителя в оксадиазольном кольце.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

Статьи

1. Кашаев А.Г., Зимичев А.В., Земцова М.Н., Klimochkin Ю.Н. Синтез и противотуберкулезная активность хинолиновых изостер изониазида. // Хим-фарм. журнал. 2011. Т. 45. №4. С. 21-23.
2. Кашаев А.Г., Зимичев А.В., Земцова М.Н. Синтез и химические свойства гидразидов 4-хинолинкарбоновых кислот (обзор) // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. 2011. Т. 54. №1. С. 3-13.
3. Kashaev A.G., Zimichev A.V., Rybakov V.B., Klimochkin Y.N., Zemtsova M.N. 2,6-Dimethyl-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)quinoline. // Acta Crystallogr. 2010. V. 66. P. 3333.
4. Kashaev A.G., Zimichev A.V., Rybakov V.B., Klimochkin Y.N., Zemtsova M.N. 4-Allyl-3-(2-methyl-4-quinolyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thione. // Acta Crystallogr. 2010. V. 66. P. 3090.
5. Кашаев А.Г., Зимичев А.В., Klimochkin Ю.Н., Земцова М.Н. Синтез 2-[2-(2-аминофенил)этил]-6-R-хинолин-4-карбоновых кислот из 2-[2-(2-нитрофенил)этенил]-6-R-хинолин-4-карбоновых кислот. // ЖОрХ. 2010. Т. 46. №9. С. 1420-1421.
6. Кашаев А.Г., Зимичев А.В. Мионов М.С. Синтез производных гидразидов 2-R-6-R'-4-хинолинкарбоновых кислот // Башкирский химический журнал. 2009. Т. 16. №3. С. 65-66.
7. Кашаев А.Г., Зимичев А.В. Синтез 2-R-6-R'-4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов // ЖОрХ. 2009. Т. 45. №11. С. 1738.
8. Кашаев А.Г. Зимичев А.В. Синтез замещенных 2-R-6-R'-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов и их винилогов // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. 2009. Т. 52. №11. С. 113-114.

Тезисы

1. Кашаев А.Г., Зимичев А.В., Мионов М.С. Синтез 2-замещенных цинхолиновых кислот на основе метоксиизатина. // Тез. докл. VIII всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск, 2007. С. 125.
2. Кашаев А.Г., Зимичев А.В., Мионов М.С. 2-Моно и 2,6-дизамещенные хинолинкарбоновые кислоты и их производные. // Тез. докл. VIII всерос-

- сийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке». - Томск, 2007. С. 139.
3. Кашаев А.Г., Зимичев А.В., Миронов М.С. Синтез и свойства 2-R-4-карбоксо-6-метоксихинолинов и их производных. // Тез. докл. VIII Российской молодёжной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». - Екатеринбург, 2008. С. 293-295.
 4. Кашаев А.Г., Миронов М.С. N-Оксиамиды 2-замещённых хинолинкарбонных кислот. // Тез. докл. IX всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов «Химия и химическая технология в XXI веке». - Томск, 2008. С. 123.
 5. Кашаев, А.Г., Зимичев А.В. Синтез замещённых 2-R-6-R'-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов. // В материалах Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». - Кисловодск, 2009. С. 337.
 6. Кашаев А.Г., Зимичев А.В., Миронов М.С. Синтез некоторых замещённых винилогов хинолина. // Тез. докл. VIII Российской молодёжной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». - Екатеринбург, 2008. С. 295-296.
 7. Кашаев А.Г., Зимичев А.В. Синтез 2-R-6-R'-4-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолинов // Тез. докл. XIX Российской молодёжной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». - Екатеринбург, 2009. С. 249.

Отпечатано с разрешения диссертационного Совета Д 212.217.05
ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»
Протокол № 3 от 24 мая 2011 г.
Заказ № 614 Объем п.л. Тираж 100 экз.
Формат 60x84/16. Отпечатано на ризографе.

ГОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»
Отдел типографии и оперативной полиграфии
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244