

И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, А. В. Туров^a

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

147.* СИНТЕЗ И ТАУТОМЕРИЯ 2-МЕТИЛ-9Н-ФУРО[2,3-*b*]-ХИНОЛИН-4-ОНА

2-Бромметил-3,9-дигидро-2Н-фуоро[2,3-*b*]хинолин-4-он под действием водных растворов щелочей подвергается дегидробромированию и превращается в 2-метил-9Н-фуоро[2,3-*b*]хинолин-4-он, в кислой среде существующий в 4-оксо-, а в щелочной – в 4-гидрокситаутомерных формах.

Ключевые слова: фуоро[2,3-*b*]хинолин, дегидробромирование, таутомерия.

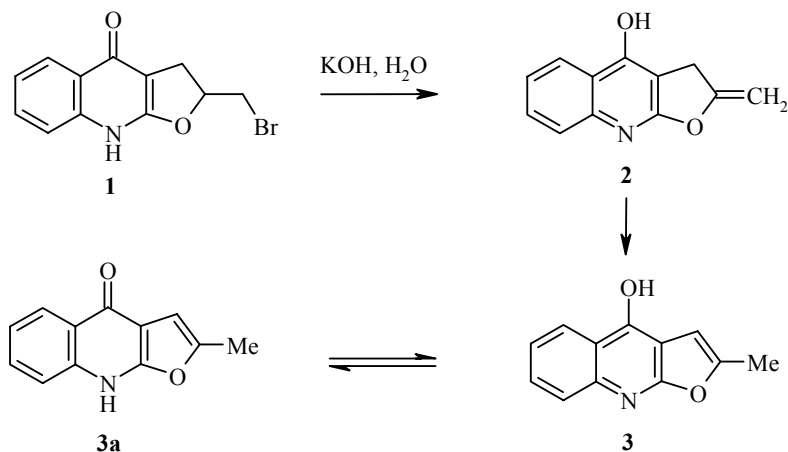
Фуоро[2,3-*b*]хинолиновые алкалоиды широко распространены в природе. Особенно часто их обнаруживают и выделяют из многочисленных видов растений семейства *Rutaceae* [2–7]. Комплексные препараты, изготавливаемые на основе содержащего фуорохинолины растительного сырья, издавна применяются народной и официальной медициной в качестве противосудорожных [8], анти-ВИЧ [9], противогрибковых [10], цитотоксических [11] и противомикробных [12] средств. Лекарства такого типа стандартизуют, как правило, по содержанию одного-двух основных компонентов, а иногда и вообще по суммарному количеству всех алкалоидов. В то же время, влияние на организм человека каждого компонента в отдельности известно далеко не всегда, что в конечном итоге отрицательно сказывается на эффективности и безопасности лечения. Отсюда вполне закономерны все чаще появляющиеся в последнее время исследования, направленные на изучение биологических свойств не природных смесей, а конкретно того или иного фуорохинолинового алкалоида. В результате γ -фагарин оказался мощным ингибитором фосфодиэстеразы 5 человека [13], скиммианин – антагонистом 5-гидрокси-триптаминовых (5-НТ) рецепторов у животных [14], конфусамелин – ингибитором агрегации тромбоцитов [15], диктамнин – сильным мутагеном по отношению к *Salmonella typhimurium* [16]. У акронидина выявлен противомаларийный [17], а у НА-7 (N-бензил-7-метокси-2,3,4,9-тетрагидрофуоро[2,3-*b*]хинолин-3,4-дион) – антиаритмический [18] эффекты.

Вместе с тем, выделение индивидуальных алкалоидов из растений зачастую является довольно трудоемким процессом. Поэтому в данном случае особую актуальность приобретает органический синтез, позволяющий получать не только природные соединения, но и их модифицированные аналоги. Известны две принципиально различные схемы сборки фуоро[2,3-*b*]хинолиновой системы. Первая заключается в предварительном

* Сообщение 146 см. [1].

получении фурановых интермедиатов, после чего уже к ним достраивается хинолиновый фрагмент [19, 20]. Вторая, используемая более часто, предполагает формирование фуранового цикла на основе 3-замещенных хинолонов-2 [21, 22]. Именно такой подход и был реализован нами в синтезе 2-бромметил-2,3-дигидро-9Н-фуро[2,3-*b*]хинолин-4-она (**1**), с высоким выходом образующегося при бромировании 3-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолина молекулярным бромом [23].

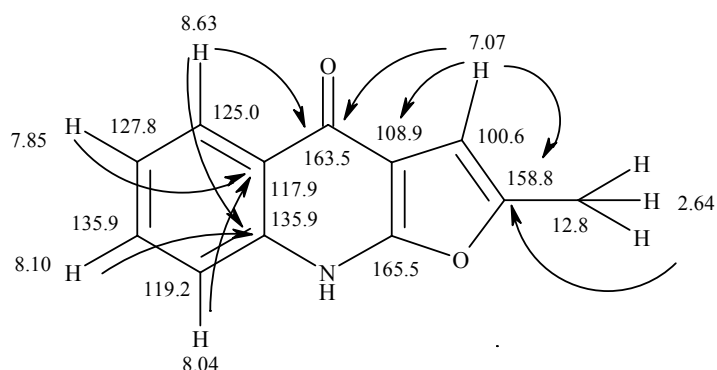
Обработка схожих по строению 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хинолинов водными растворами гидроксидов щелочных металлов сопровождается гидролизом оксазольного ядра и протекает через промежуточные 2-метиленпроизводные, которые при необходимости могут быть выделены и охарактеризованы [24]. В отличие от этого, фурановый цикл 2-бромметилфуорохинолина **1** в аналогичных условиях не раскрывается. Согласно данным хромато-масс-спектрометрии, в процессе реакции затрагивается только подвергающаяся дегидробромированию боковая бромметильная группировка и в конечном итоге образуется индивидуальное вещество с молекулярной массой 199 а.е.м. Отсутствие в масс-спектре пика характеристичного для метилзамещенных соединений иона $[M-CH_3]^+$ позволяет предположить, что изучаемый образец является 2-метиленфуорохинолином **2**. Однако спектрокопия ЯМР 1H однозначно фиксирует присутствие метильной, а не метиленовой группы. Следовательно, полученное соединение существует в виде ароматического 2-метилзамещенного таутомера **3**.



Для более детального установления строения синтезированного соединения мы регистрировали его спектры ЯМР на ядрах 1H и ^{13}C , а также произвели эксперименты по гетероядерной $^1H-^{13}C$ корреляции. Оказалось, что в протонном спектре, измеренном в ДМСО, сигналы большинства протонов сильно уширены, что, вероятнее всего, обусловлено наличием в молекуле таутомерного равновесия $3 \rightleftharpoons 3a$ в соотношении $\sim 1:1$, в котором протон группы 4-ОН частично мигрирует к гетероциклическому атому азота. Отмеченная особенность не позволила изучать гетероядерные корреляции в ДМСО.

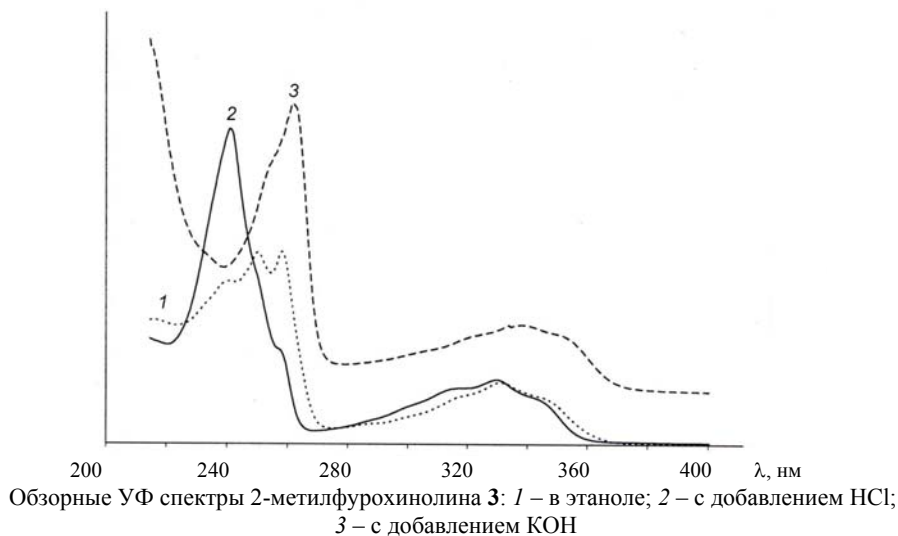
Более подходящим растворителем для этих целей оказалась трифторуксусная кислота. И хотя в данном случае из-за быстрого дейтериеобмена

сигналы протонов групп NH или OH в спектре отсутствуют, тем не менее, не проявляется и отмеченная выше таутомерия, поскольку сильно кислая среда сдвигает равновесие в сторону более основной NH-формы **3a**. В спектре наблюдаются два дублета и два триплета ароматической системы 1,2-дизамещенного бензольного ядра, а также синглеты метильной группы и еще одного ароматического протона. Все это дает основания исследуемое соединение в растворе трифторуксусной кислоты характеризовать как 2-метил-9H-фуоро[2,3-*b*]хинолин-4-он (**3a**). В таблице приведены найденные гетероядерные корреляции через 1 (спектры HMQC) и через 2, 3 (спектры HMBC) химические связи. Полученные данные позволяют отнести все сигналы и в углеродном спектре и тем самым подтвердить сделанный вывод. При этом отнесения сигналов протонированных атомов углерода следуют из наличия корреляций с соответствующими протонами в спектре HMQC, а сигналы четвертичных атомов углерода можно отнести на основании наличия дальних корреляций в спектре HMBC. Интересно, что для некоторых протонов в спектре HMQC видны корреляции через 4 химические связи. В частности имеется *W*-взаимодействие между протонами 2-метильной группы и атомом C-3a, поглощающим при 108.9 м. д., а также между протоном H-8 с химическим сдвигом 8.04 м. д. и карбонильным атомом C-4, поглощающим при 163.5 м. д. Имеются также слабые корреляции ряда протонов ароматического ядра с соответствующими им атомами углерода. Ниже на схеме приведены отнесения сигналов в протонном и углеродном спектрах изучаемой структуры и показаны важнейшие корреляции HMBC, послужившие основанием для таких отнесений.



Гетероядерные ^1H - ^{13}C корреляции для 2-метилфуорохинолина **3a**

δ , м. д.	HMQC	HMBC
8.63	125.0	163.5; 135.9; 119.2 (<i>w</i>); 117.9
8.10	135.9	135.9; 125.0; 117.9
8.04	119.2	127.8; 117.9; 163.5 (<i>w</i>)
7.85	127.8	135.9; 125.0; 119.2; 117.9
7.07	100.6	158.8; 108.9; 163.5
2.64	12.8	158.8; 108.9 (<i>w</i>); 100.6



Как видно из приведенной схемы, сигналы всех атомов углерода имеют химические сдвиги, соответствующие их расположению в молекуле. Сочленение фуранового цикла с 4-хинолоновым фрагментом следует из наличия в спектре НМВС корреляций для сигнала поглощающего при 163.5 м. д. карбонильного атома С-4 с фурановым протоном Н-3 при 7.07 м. д. с одной стороны, а с другой – с сигналом хинолонового протона Н-5 при 8.63 м. д.

Наглядно существование синтезированного 2-метил-9Н-фуоро[2,3-*b*]хинолин-4-она в нейтральных растворах в виде двух таутомеров иллюстрирует УФ спектрофотометрия (рисунок). Так, записанный в этаноле спектр практически представляет собой наложение спектров, зарегистрированных отдельно в кислой (4-оксоформа **3a**) и щелочной (4-гидроксиформа **3**) средах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 2-метилфуорохинолина **3**, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY, а также гетероядерные корреляционные спектры НМQC и НМВС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{\text{CH}} = 140$ и $^{2-3}J_{\text{CH}} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и НМQC составило 128, а в спектрах НМВС – 400. Во всех случаях растворитель $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектр записан на приборе Hewlett Packard 5890/5972 в режиме полного сканирования в диапазоне m/z 35–700, ионизация ЭУ 70 эВ; хроматографическая колонка Hewlett Packard-5MS: длина 25 м, внутренний диаметр 0.2 мм, неподвижная фаза – пленка полисилоксана (5% дифенилполисилоксан, 95% диметилполисилоксан) толщиной 0.33 мкм, газ-носитель – гелий. УФ спектры получены на спектрометре Specord M-40.

2-Метил-9Н-фуоро[2,3-*b*]хинолин-4-он (3a). Смесь 2.80 г (0.01 моль) 2-бром-метил-2,3-дигидро-9Н-фуоро[2,3-*b*]хинолин-4-она (**1**) или соответствующего количества его гидробромида [23] и 20 мл 10% водного раствора KOH кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и подкисляют HCl до pH 6. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 1.69 г (85%). Т. пл. 282–284 °C (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.63 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5); 8.10 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7); 8.04 (1H, д, $J = 7.8$, Н-8); 7.85 (1H, т, $J = 7.7$, Н-6); 7.07

(1H, с, Н-3); 2.64 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 165.5 (C-9a), 163.5 (C=O), 158.8 (C-2), 135.9 (C-7 + C-8a), 127.8 (C-6), 125.0 (C-5), 119.2 (C-8), 117.9 (C-4a), 108.9 (C-3a), 100.6 (C-3), 12.8 (CH₃). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 199 [M]⁺ (100), 198 [M-H]⁺ (46), 170 [M-HCO]⁺ (21), 128 (63). Найдено, %: С 72.42; Н 4.63; N 7.10. С₁₂H₉NO₂. Вычислено, %: С 72.35; Н 4.55; N 7.03.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, С. В. Шишкина, *ХТС*, 1033 (2008).
2. P. K. Tarus, P. H. Coombes, N. R. Crouch, D. A. Mulholland, B. Moodley, *Phytochemistry*, **66**, 703 (2005).
3. C. W. Halstead, P. I. Forster, P. G. Waterman, *Natur. Prod. Res.*, **20**, 940 (2006).
4. I. Komala, M. Rahmani, M. A. Sukari, H. B. Mohd Ismail, G. E. Cheng Lian, A. Rahmat, *Natur. Prod. Res.*, **20**, 355 (2006).
5. C. Wattanapiromsakul, P. I. Forster, P. G. Waterman, *Phytochemistry*, **64**, 609 (2003).
6. C. Ito, M. Itogawa, A. Sato, C. M. Hasan, M. A. Rashid, H. Tokuda, T. Mukainaka, H. Nishino, H. Furukawa, *J. Natur. Prod.*, **67**, 1488 (2004).
7. J. J. Chen, C. Y. Duh, H. Y. Huang, I. S. Chen, *Planta Med.*, **69**, 542 (2003).
8. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичус, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1987, с. 226.
9. J. L. McCormick, T. C. McKee, J. H. Cardellina, M. R. Boyd, *J. Natur. Prod.*, **59**, 469 (1996).
10. W. Zhao, J. L. Wolfender, K. Hostettmann, R. Xu, G. Qin, *Phytochemistry*, **47**, 7 (1998).
11. V. S. Prakash Chaturvedula, J. K. Schilling, J. S. Miller, R. Andriantsiferana, V. E. Rasamison, D. G. Kingston, *J. Natur. Prod.*, **66**, 532 (2003).
12. F. Hanawa, N. Fokialakis, A. L. Skaltsounis, *Planta Med.*, **70**, 531 (2004).
13. K. W. Nam, K. H. Je, Y. J. Shin, S. S. Kang, W. Mar, *Arch. Pharm. Res.*, **28**, 675 (2005).
14. J. T. Cheng, T. K. Chang, I. S. Chen, *J. Auton. Pharmacol.*, **14**, 365 (1994).
15. K. S. Chen, Y. L. Chang, C. M. Teng, C. F. Chen, Y. C. Wu, *Planta Med.*, **66**, 80 (2000).
16. F. Hafele, O. Schimmer, *Mutagenesis*, **3**, 349 (1988).
17. L. K. Basko, S. Mitaku, A. Skaltsounis, N. Ravelomanantsoa, F. Tillequin, M. Koch, J. Bras, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **38**, 1169 (1994).
18. G. J. Chang, M. J. Su, S. C. Kuo, T. P. Lin, Y. S. Lee, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**, 380 (2006).
19. H. Tuppy, F. Böhm, *Monatsh. Chem.*, **87**, 720 (1956).
20. H. Tuppy, US Pat. 2895956 (1959). <http://ep.espacenet.com>
21. W. Friedrichsen, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD-ROM: 7-Volume Set*, A. R. Katritzky, C. W. Ress (Eds.), Elsevier Sci. Ltd., Oxford, 1997, vol. 4, p. 988.
22. F. M. el-Taweel, D. A. Ibrahim, M. A. Hanna, *Boll. Chim. Farm.*, **140**, 287 (2001).
23. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, А. В. Туров, *ХТС*, 1677 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1426 (2007)].
24. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, А. В. Туров, *ХТС*, 736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 617 (2007)].

Национальный фармацевтический университет,
Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 30.11.2006

^aКиевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua