

УДК 547.1;547.233;547.235;547.794

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХЛОРЭТИНФОСФОНАТОВ С 2-АМИНОХИНОЛИНОМ И 1-АМИНОИЗОХИНОЛИНОМ

© 2019 г. А. С. Крылов^а, А. С. Денисова^а, Е. Б. Эрхитуева^б, А. В. Догадина^{а, *}

^а Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: dog_alla@mail.ru

^б Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступило в Редакцию 14 июля 2019 г.

После доработки 14 июля 2019 г.

Принято к печати 18 июля 2019 г.

Реакция хлорэтинфосфонатов с 2-аминохинолином и 1-аминоизохинолином протекает хемо- и регио-селективно, приводя к образованию оригинальных конденсированных трициклических соединений с фармакофорными группами, а именно диалкиловых эфиров (имидазо[1,2-*a*]хинолин-2-ил)- и (имидазо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)фосфоновых кислот с высоким выходом.

Ключевые слова: хлорэтинфосфонат, аминохинолин, аминоизохинолин, фосфорилирование

DOI: 10.1134/S0044460X19120229

Недавно нами было установлено, что формирование фармакофорной конденсированной имидазо[1,2-*a*]пиридиновой системы можно легко осуществить через взаимодействие 2-аминопиридинов с хлорэтинфосфонатами [1]. Аналогичная реакция с 2-гидразинилпиридинами также проходит с образованием фосфонилированного бициклического цикла – диалкиловых эфиров ([1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-ил)метил]фосфоновой кислоты [2].

Представляется интересным осуществить подобным образом формирование имидазо[1,2-*a*]хинолинового и имидазо[2,1-*a*]изохинолинового скелетов, биологическая активность которых хорошо известна. Так, соединения, содержащие имидазо[1,2-*a*]хинолиновый каркас, проявляют высокую биологическую активность, например противораковую и антибактериальную [3]. Многие природные алкалоиды содержат в своей структуре имидазо[1,2-*a*]хинолиновый и имидазо[2,1-*a*]изохинолиновый фрагменты [4].

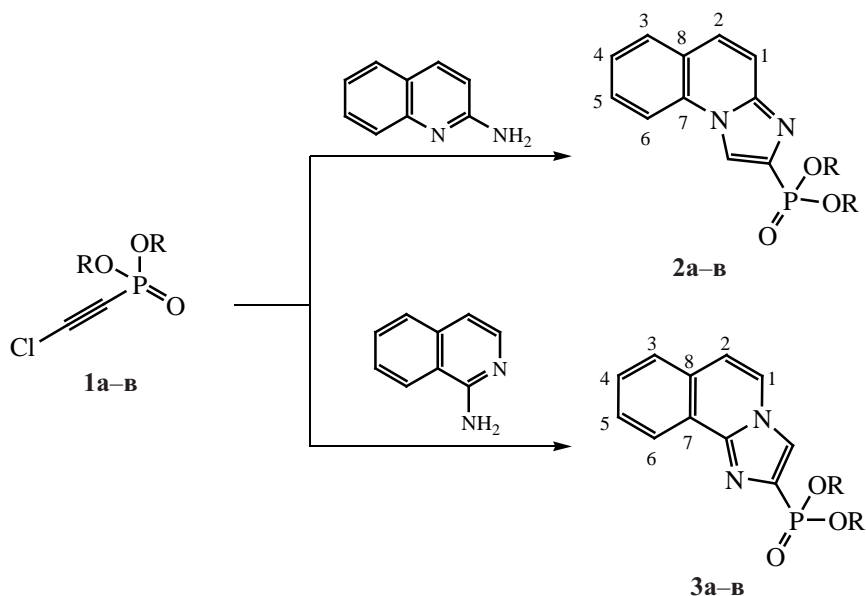
В данной работе представлены результаты исследования реакции хлорэтинфосфонатов с 2-аминохинолином и 1-аминоизохинолином, которые позволили получить аналогичные фосфонилированные конденсированные трехъядерные циклы (схема 1).

Реакцию проводили в условиях, аналогичных описанным в работе [1], при энергичном перемешивании эквимольной смеси исходных реагентов и небольшого избытка прокаленного карбоната калия в безводном ацетонитриле при температуре 40–50°C. Полученные с выходом 88–95% фосфонаты **2a–в**, **3a–в** очищали перекристаллизацией или колоночной хроматографией.

Строение соединений доказывали спектроскопией ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ³¹P с применением методов корреляционной гетероядерной спектроскопии (HMQC ¹H–¹³C) и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS-ESI).

Особенностью спектров ЯМР полученных фосфонатов **2a–в**, **3a–в** является отсутствие константы спин-спинового взаимодействия протона имидазо-

Схема 1.



R = Me (а), Et (б), *i*-Pr (в).

льного цикла с ядром фосфора. Отнесение этого сигнала подтверждается данными ЯМР ^{13}C : углероды $\text{CH}=\text{CP}$ -фрагмента резонируют дублетными сигналами в слабом поле с характерными константами спин-спинового взаимодействия с ядром фосфора $^1J_{\text{CP}} = 242.7$ Гц и $^2J_{\text{CP}} = 38.2$ Гц. Все параметры протонных спектров (имидазохинолин-2-ил)-фосфонатов **2а-в** и (имидазоизохинолин-2-ил)-фосфонатов **3а-в** имеют почти одинаковые значения. Отличия прослеживаются только в спектрах ЯМР ^{13}C в химических сдвигах ядра C^6 . Значения химического сдвига ядер C^6 (P)-имидазо[1,2-*a*]-хинолинов **2а-в** находятся при 115 м. д., а те же ядра C^6 (P)-имидазо[2,1-*a*]изохинолинов **3а-в** резонируют в области 123 м. д. В спектрах ЯМР ^1H фосфонатов **2б** и **3б** неэквивалентные протоны OCH_2 -групп представлены мультиплетными сигналами в области 4.1–4.3 м. д.

Химический сдвиг фосфора фосфонатов **2а-в**, **3а-в** находится в области 9–14 м. д., что соответствует наличию ядра фосфора фосфонатной группы у углерода sp^2 -гибридизации. Определенные молекулярные массы соединений **2а-в**, **3а-в** соответствуют рассчитанным значениям.

Таким образом, установлена возможность формирования новых фосфонилированных конденсированных циклов, а именно диалкил(имидазо[1,2-*a*]хинолин-2-ил)фосфонатов или диал-

кил(имидазо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)фосфонатов, хемо- и региоселективной реакцией хлорэтилфосфоната с 2-аминохинолином и 1-аминоизохинолином.

Методика синтеза фосфонатов 2а-в, 3а-в. К раствору 1 ммоль 2-аминохинолина или 1-аминоизохинолина в 5 мл безводного ацетонитрила добавляли 1.1 ммоль свежепрокаленного K_2CO_3 1 ммоль хлорэтилфосфоната **1а-в**. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при 40–50°C до полного исчезновения сигнала исходного хлорэтилфосфоната на спектре ЯМР ^{31}P (2–3 ч). По окончании реакции отфильтровывали осадок неорганических солей, полученный раствор упаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат) или перекристаллизацией из гептана.

Диметил(имидазо[1,2-*a*]хинолин-2-ил)фосфонат (2а). Выход 88%, бесцветное вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.87 д (6H, 2OCH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 11.3$), 7.50 д. т (1H, H^4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, $^4J_{\text{HH}} < 1.0$), 7.56 д (1H, H^1 , $^3J_{\text{AB}} = 9.6$), 7.57 д (1H, H^2 , $^3J_{\text{AB}} = 9.6$), 7.66 д. т (1H, H^5 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$), 7.81 д. д (1H, H^3 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$), 7.93 д. д (1H, H^6 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, $^4J_{\text{HH}} < 1.0$), 8.67 с ($\text{HC}=\text{CP}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д. (J , Гц): 53.24 д (OCH_3 , $^2J_{\text{CP}} = 5.6$), 115.36 (C^6), 117.30 (C^1), 120.36 д ($\text{HC}=\text{CP}$, $^2J_{\text{CP}} = 38.2$), 123.50 (C^7), 125.84

(C⁴), 128.26 (C²), 129.29 (C³), 129.49 (C⁵), 132.07 д (=CP, ¹J_{CP} = 242.7), 132.39 (C⁸), 145.70 д (C=N, ³J_{CP} = 23.5). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 13.77 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 277.0665 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₃N₂O₃P: 277.0677 [*M* + H]⁺).

Диэтил(имидазо[1,2-*a*]хинолин-2-ил)фосфонат (2б). Выход 91%, светло-желтое вязкое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 т (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 7.1), 4.15–4.32 м (4H, 2OCH₂, ³J_{HH} = 7.1, ³J_{HP} = 10.1), 7.48 д. т (1H, H⁴, ³J_{HH} = 7.6, ⁴J_{HH} = 0.6), 7.53 д (1H, H¹, ³J_{AB} = 10.1), 7.56 д (1H, H², ³J_{AB} = 10.1), 7.62 д. т (1H, H⁵, ³J_{HH} = 8.4, ⁴J_{HH} = 1.0), 7.78 д. д (1H, H³, ³J_{HH} = 7.6, ⁴J_{HH} = 0.6), 7.90 д.д (1H, H⁶, ³J_{HH} = 8.4, ⁴J_{HH} = 1.0), 8.65 с (HC=CP). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 16.37 д (CH₃, ³J_{CP} = 6.4), 62.74 д (OCH₂, ²J_{CP} = 5.5), 115.33 (C⁶), 117.36 (C¹), 120.00 д (HC=CP, ²J_{CP} = 36.8), 123.47 (C⁷), 125.71 (C⁴), 128.03 (C²), 129.23 (C³), 129.40 (C⁵), 132.40 (C⁸), 133.36 д (=CP, ¹J_{CP} = 240.9), 145.58 д (C=N, ³J_{CP} = 23.5). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 11.04 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 305.0975 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₇N₂O₃P: 305.0978 [*M* + H]⁺).

Диизопропил(имидазо[1,2-*a*]хинолин-2-ил)-фосфонат (2в). Выход 90%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 105–107°C (гептан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 562, 590, 752, 759, 995, 1014, 1101, 1139, 1176, 1239, 1248, 1267, 1385, 2975, 3104. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.33 д, 1.43 д (12H, 4CH₃, ³J_{HH} = 6.2), 4.79 д. септ. (2H, 2OCH, ³J_{HH} = 6.2, ³J_{HP} = 8.0), 7.46 д. т (1H, H⁴, ³J_{HH} = 7.2, ⁴J_{HH} = 0.6), 7.51 д (1H, H¹, ³J_{AB} = 9.6), 7.55 д (1H, H², ³J_{AB} = 9.6), 7.62 д. т (1H, H⁵, ³J_{HH} = 7.2, ⁴J_{HH} = 1.2), 7.76 д. д (1H, H³, ³J_{HH} = 7.2, ⁴J_{HH} = 1.2), 7.88 д. д (1H, H⁶, ³J_{HH} = 7.2, ⁴J_{HH} = 0.6), 8.59 с (HC=CP). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 23.88 д (CH₃, ³J_{CP} = 4.6), 24.07 д (CH₃, ³J_{CP} = 4.2), 71.32 д (OCH, ²J_{CP} = 5.5), 115.25 (C⁶), 117.52 (C¹), 119.54 д (HC=CP, ²J_{CP} = 37.8), 123.47 (C⁷), 125.56 (C⁴), 127.73 (C²), 129.18 (C³), 129.28 (C⁵), 132.44 (C⁸), 134.87 д (=CP, ¹J_{CP} = 241.2), 145.45 д (C=N, ³J_{CP} = 23.6). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 8.94 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 333.1353 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₁N₂O₃P: 333.1363 [*M* + H]⁺).

Диметил(имидазо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)-фосфонат (3а). Выход 91%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 73–75°C (гептан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.87 д (6H, 2OCH₃, ³J_{HH} =

11.3), 7.07 д (1H, H², ³J_{HH} = 7.3), 7.55–7.62 м (2H, H⁵, H⁴, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{HH} = 1.6), 7.67 д. д (1H, H³, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{HH} = 1.6), 7.91 д. д (1H, H¹, ³J_{HH} = 7.3), 8.15 с (HC=CP), 8.69 д. д (1H, H⁶, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{HH} = 1.6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 53.20 д (OCH₃, ²J_{CP} = 5.7), 114.79 (C²), 122.90 (C¹), 123.35 д (HC=CP, ²J_{CP} = 37.9), 123.66 (C⁷), 123.96 (C⁶), 127.03 (C³), 128.53 (C⁴), 129.17 (C⁵), 129.75 (C⁸), 131.03 д (=CP, ¹J_{CP} = 243.9), 145.15 д (C=N, ³J_{CP} = 23.7). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 14.10 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 277.0668 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₃H₁₃N₂O₃P: 277.0670 [*M* + H]⁺).

Диэтил(имидазо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)фосфонат (3б). Выход 95%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 114–116°C (гептан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.37 т (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 7.1), 4.16–4.33 м (4H, 2OCH₂, ³J_{HH} = 7.1, ³J_{HP} = 10.1), 7.07 д (1H, H², ³J_{HH} = 7.3), 7.56–7.63 м (2H, H⁴, H⁵, ³J_{HH} = 7.2, ⁴J_{HH} = 1.6), 7.67 д. д (1H, H³, ³J_{HH} = 7.2, ⁴J_{HH} = 1.6), 7.89 д (1H, H¹, ³J_{HH} = 7.3), 8.13 (HC=CP), 8.70 д. д (1H, H⁶, ³J_{HH} = 7.2, ⁴J_{HH} = 1.6). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 16.38 д (CH₃, ³J_{CP} = 6.5), 62.68 д (OCH₂, ²J_{CP} = 5.5), 114.65 (C²), 122.88 д (HC=CP, ²J_{CP} = 37.5), 122.90 (C¹), 123.80 (C⁷), 123.99 (C⁶), 126.99 (C³), 128.49 (C⁴), 129.06 (C⁵), 129.72 (C⁸), 132.40 д (=CP, ¹J_{CP} = 242.6), 145.01 д (C=N, ³J_{CP} = 23.7). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 11.54 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 305.0971 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₇N₂O₃P: 305.0974 [*M* + H]⁺).

Диизопропил(имидазо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)фосфонат (3в). Выход 93%, белые кристаллы, т. пл. 125–127°C (гептан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 569, 746, 777, 985, 1030, 1113, 1235, 1260, 1375, 1457, 1526, 1640, 2979, 3130. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32 д, 1.40 д (12H, 4CH₃, ³J_{HH} = 6.2), 4.84 д. септ. (2H, 2OCH, ³J_{HH} = 6.2, ³J_{HP} = 8.1), 7.07 д (1H, H², ³J_{HH} = 7.3), 7.59 д. т (1H, H⁵, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{HH} = 1.6), 7.62 д. т (1H, H⁴, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{HH} = 1.4), 7.69 д. д (1H, H³, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{HH} = 1.6), 7.89 д (1H, H¹, ³J_{HH} = 7.3), 8.09 с (HC=CP), 8.72 д. д (1H, H⁶, ³J_{HH} = 7.3, ⁴J_{HH} = 1.4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д. (*J*, Гц): 23.88 д (CH₃, ³J_{CP} = 4.8), 24.13 д (CH₃, ³J_{CP} = 4.8), 71.31 д (OCH, ²J_{CP} = 5.1), 114.44 (C²), 122.34 д (HC=CP, ²J_{CP} = 37.3), 122.94 (C¹), 124.01 (C⁷), 124.05 (C⁶), 126.95 (C³), 128.42 (C⁴), 128.91 (C⁵), 129.69 (C⁸), 132.40 д (=CP, ¹J_{CP} = 242.5), 144.82 д (C=N, ³J_{CP} = 23.9).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 9.47 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 355.1168 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: 355.1182 [$M + \text{Na}$] $^+$).

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на рабочих частотах 400.17, 100.63 и 162.01 МГц соответственно в растворе CDCl_3 . Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C использовали методы двумерной гетероядерной спектроскопии ЯМР НМРС. ИК спектры записаны на спектрометре ИК-Фурье IRAffinity-1, Shimadzu. Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением) получали на приборе Bruker microTOF.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ (№ 4.5554.2017/8.9) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института и Центра коллективного пользования «Методы анализа состава вещества» Санкт-Петербургского государственного университета, при финансовой

поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00365).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krylov A.S., Kaskevich K.I., Erkhiteva E.B., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. N 49. P. 4326. doi 10.1016/j.tetlet.2018.10.052
2. Krylov A.S., Petrosian A.A., Pitserskaya Yu.L., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2019. N 15. P. 1563. doi 10.3762/bjoc.15.159
3. Dumitrascu F., Georges F., Georgescu G., Caira M.R. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2019. Vol. 129. P. 155. doi 10.1016/bs.aihch.2019.01.004
4. Diaz G., Miranda I., Diaz M. Quinolines, Isoquinolines, Angustureine, and Congeneric Alkaloids Occurrence, Chemistry, and Biological Activity. In: *Phytochemicals. Isolation, Characterisation and Role in Human Health* / Ed. V. Rao. IntechOpen, 2015. doi 10.5772/59819

Reactions of Chloroethynylphosphonates with 2-Aminoquinoline and 1-Aminoisoquinoline

A. S. Krylov^a, A. S. Denisova^a, E. B. Erkhiteva^b, and A. V. Dogadina^{a, *}

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Moskovskii pr. 26, St. Petersburg, 190013 Russia
*e-mail: dog_alla@mail.ru

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Received July 14, 2019; revised July 14, 2019; accepted July 18, 2019

The reactions of chloroethynylphosphonates with 2-aminoquinoline and 1-aminoisoquinoline proceeded chemo- and regioselectively to form the original fused tricyclic compounds with pharmacophore groups, namely dialkyl (imidazo[1,2-*a*]quinolin-2-yl)- and (imidazo[2,1-*a*]isoquinolin-2-yl)phosphonates in high yield.

Keywords: chloroethynylphosphonate, aminoquinoline, aminoisoquinoline, phosphorylation