

УДК 547.831:615.012.1

СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВИНИЛСУЛЬФИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ СЛОЖНОЭФИРНЫЕ ФУНКЦИИ

¹Мусалов М.В., ^{1,2}Шкурченко И.В., ¹Ишигеев Р.С., ¹Мусалова М.В.,
¹Зинченко С.В., ¹Амосова С.В., ¹Потапов В.А.

¹Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук, Иркутск, e-mail: musalov_maxim@irioch.irk.ru;

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», Иркутск

На основе реакций нуклеофильного присоединения 2-меркаптохинолина к диалкиловым эфирам ацетилендикарбоновой кислоты разработаны эффективные методы синтеза Z- и E-изомеров диметилового и диэтилового эфиров 2-(хинолин-2-илсульфанил)-2-бутендиовой кислоты с количественными выходами. Реакции осуществляются без применения каких-либо катализаторов при пониженной температуре (0 °С) при использовании в качестве растворителя хлористого метилена или ацетонитрила. Реакции протекают стереоселективно и приводят к смеси Z- и E-аддуктов с преобладанием в смеси Z-изомера. Так, для диметилового эфира 2-(хинолин-2-илсульфанил)-2-бутендиовой кислоты соотношение двух изомеров Z- и E-строения равно 5 : 3 (CH₂Cl₂). При проведении аналогичной реакции в ацетонитриле доля E-изомера снижается до соотношения 5 : 2. Аналогичная картина наблюдается в случае реакции с этильным производным: соотношение Z- и E-изомеров диэтилового эфира 2-(хинолин-2-илсульфанил)-2-бутендиовой кислоты в хлористом метилене составляет 10 : 5, в ацетонитриле 10 : 4. Таким образом, увеличение полярности растворителя увеличивает долю Z-изомера в смеси продуктов. Диметилвый и диэтиловый эфиры 2-(хинолин-2-илсульфанил)-2-бутендиовой кислоты – новые винилсульфиды, которые могут быть использованы для органического синтеза и получения новых биологически активных соединений. Наличие хинолиновой фармакофорной группы, винилсульфанильной и сложноэфирной функции делает эти соединения перспективными для использования их в фармакологии, медицинской и органической химии.

Ключевые слова: фармакофорная группа, нуклеофильное присоединение, 2-меркаптохинолин, диалкиловые эфиры 2-(хинолин-2-илсульфанил)-2-бутендиовой кислоты, сложноэфирные функции

SYNTHESIS OF NEW FUNCTIONAL VINYL SULFIDES CONTAINING ESTER FUNCTIONS

¹Musalov M.V., ^{1,2}Shkurchenko I.V., ¹Ishigeev R.S., ¹Musalova M.V.,
¹Zinchenko S.V., ¹Amosova S.V., ¹Potapov V.A.

¹A.E. Favorskiy Irkutsk Institute of Chemistry, SD RAS, Irkutsk, e-mail: musalov_maxim@irioch.irk.ru;

²Irkutsk State University, Irkutsk

Based on the 2-mercaptoquinoline addition to dialkyl esters of acetylenedicarboxylic acid, effective methods for the synthesis of Z- and E-isomers of dimethyl and diethyl esters of 2-(quinolin-2-ylsulfanyl)-2-butendioic acid in quantitative yields have been developed. The reaction was carried out under catalyst-free conditions at a temperature of 0 °C in methylene chloride or acetonitrile. The reaction of 2-mercaptoquinoline with dialkyl esters of acetylenedicarboxylic acid proceeds stereoselectively and leads to a mixture of Z- and E-adducts with a predominance of Z-isomer in the mixture. Thus, the ratio of the Z- and E-isomers of dimethyl ester of 2-(quinolin-2-ylsulfanyl)-2-butendioic acid is 5 : 3 (CH₂Cl₂). When a similar reaction was carried out in acetonitrile, the proportion of the E-isomer decreased to a ratio of 5 : 2. A similar picture was observed in the case of a reaction with ethyl derivative: the ratio of Z- and E-isomers of diethyl ester of 2-(quinolin-2-ylsulfanyl)butendioic acid in chloride methylene is 10 : 5, in acetonitrile 10 : 4. Thus, increasing the polarity of the solvent increases the content of the Z-isomer in the product mixture. Dimethyl and diethyl esters of 2-(quinolin-2-ylsulfanyl)butendioic acid are new vinyl sulfides which can be used for the organic synthesis and preparation of new biologically active compounds. The presence of pharmacophore quinoline, vinylsulfanyl and ester groups makes these compounds promising for use in pharmacology, medical and organic chemistry.

Keywords: pharmacophore group, nucleophilic addition, 2-mercaptoquinoline, dialkyl esters of 2-(quinolin-2-ylsulfanyl)-2-butendioic acid, ester functions

Винилсульфиды – ценные мономеры и полупродукты для органического синтеза [1, 2]. Способность винилсульфидов к реакциям гетероциклизации, диенового синтеза, гидроксирования позволяет получать различные функциональные циклические и линейные соединения. Винилсульфиды вступают в реакции электрофильного и радикального присоединения к двойной связи, радикальной

и электрофильной полимеризации и сополимеризации, что позволяет использовать их для получения растворимых и нерастворимых полимеров с самыми разнообразными свойствами [3–5]. Такие полимеры используются в качестве сорбентов золота, серебра и платины, для очистки сточных вод химических и химико-металлургических предприятий от ионов ртути, в качестве пленок, покрытий, изоляцион-

ных и термостойких высокопрочных материалов [6, 7].

Сообщается об антимикробном, в частности бактерицидном, действии производных винилсульфидов. Известно, что дивинилсульфид и его низшие линейные олигомеры, имеющие в своем составе поливинилсульфидные блоки, с аллил- и метилсульфоксидными остатками в качестве концевых групп, обладают сильным бактерицидным действием [3, с. 169].

Хинолин привлекает пристальное внимание ученых в области химии и биологии. Хинолин – конденсированный гетероцикл с широким спектром биологической активности. Хинолиновое ядро, являясь ключевым строительным элементом многих природных соединений, играет важную роль при разработке многих синтетических соединений с различными фармакологическими свойствами. Введение хино-

линового ядра в органические субстраты определяет их биологическую активность, что делает хинолин очень перспективным соединением для разработки новых лекарственных препаратов. Соединения, полученные на основе хинолина, обладают антибактериальным, противомаларийным, противовоспалительным, анальгетическим, противоопухолевым, гипотензивным и антгельминтным действиями [8–10].

Ниже представлены некоторые производные хинолина, которые активно используются в клинической практике: хинин (жаропонижающее, противомаларийное, обезболивающее, противовоспалительное действие), хлорохин (противомаларийное), амидиахин (противомаларийное и противовоспалительное), саквинавир (антиретровирусное), мефлохин (противотуберкулезное), ворелоксин (противораковое) (Схема 1) [11, 12]:

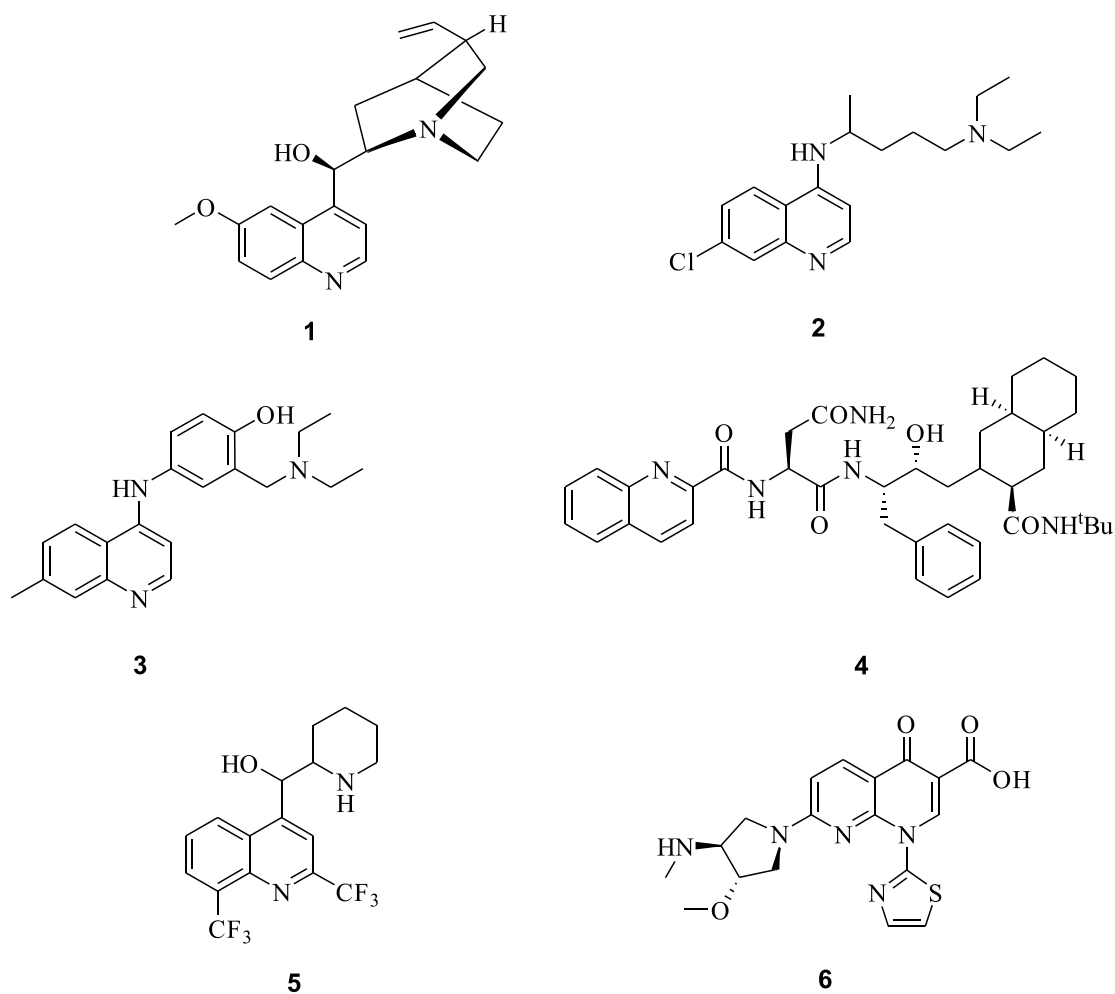


Схема 1. Фармакологические препараты – производные хинолина и его аналогов: хинин (1), хлорохин (2), амидиахин (3), саквинавир (4), мефлохин (5), ворелоксин (6)

В связи с этим производные винилсульфидов, содержащих хинолиновый цикл и сложноэфирные группы с потенциальной биологической активностью, представляют большой интерес.

Такой широкий спектр биологической активности хинолина, в совокупности с его синтетической универсальностью, делает это соединение весьма перспективным для разработки новых фармацевтических препаратов.

Таким образом, синтез новых ранее неизвестных соединений, имеющих в своем составе винилсульфидную группу и фармакофорный хинолиновый цикл, представляется очень актуальной и важной задачей.

Цель исследования: разработка удобных способов получения новых функционализированных винилсульфидов, содержащих сложноэфирные функции и хинолиновый фрагмент, на основе реакции нуклеофильного присоединения 2-меркаптохинолина к диметиловому и диэтиловому эфирам ацетилендикарбоновой кислоты.

Материалы и методы исследования

Диметиловый и диэтиловый эфиры ацетилендикарбоновой кислоты, 2-меркаптохинолин – импортные реактивы (Alfa Aesar).

Спектры ЯМР сняты в дейтерохлороформе на спектрометре Bruker DPX-400 на рабочих частотах 400.1 (спектры ^1H) и 100.6 (спектры ^{13}C). Гексаметилдисулфоксан применен как внутренний стандарт. СНNS-анализатор Thermo Scientific Flash 2000 использован для элементного анализа. Температуры плавления определены на приборе Voëtius (PHMK 05 VEB Wagetchnik Rapido).

Диметиловый эфир 2-(хинолин-2-илсульфанил)-2-бутендиовой кислоты (13, 15). Охлажденный на ледяной бане раствор 2-меркаптохинолина (0,161 г, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавили по каплям к охлажденному на ледяной бане раствору диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (0,11 г, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали 2 ч при 0°C и 24 ч при комнатной температуре. На роторном испарителе отогнали хлористый метилен, затем сушили продукт в вакууме. Получили диметиловый эфир 2-(2-хинолинилсульфанил)-2-бутендиовой кислоты (**13**, **15**) с количественным выходом в виде порошка светло-желтого цвета. Т. пл. $89\text{--}91^\circ\text{C}$. Соотношение **13** : **15** составляет 5 : 3. Найдено, %: С 59.65; Н 4.49; N 4.81; S 10.89. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.39; Н 4.32; N 4.62; S 10.57.

Z-изомер (13). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.76 (с, OCH_3), 3.81 (с, OCH_3), 6.89 (с, =CH), 7.55–7.63 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$),

7.76–7.86 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 7.94–8.01 (м, 1H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 8.37–8.42 (м, 1H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 51.4 (CH_3), 51.9 (CH_3), 121.1 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 126.3 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 126.7 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 127.3 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 127.9 (=CH), 128.4 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 131.0 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 137.5 (SCH=), 142.3 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 147.7 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 156.6 (=C-S), 164.7 (C=O), 164.8 (C=O).

E-изомер (15). Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 3.69 (с, OCH_3), 3.83 (кв, OCH_3), 6.89 (с, =CH), 7.59–7.65 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 7.77–7.87 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 7.91–8.01 (м, 1H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 8.43–8.49 (м, 1H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 51.6 (CH_3), 51.8 (CH_3), 121.0 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 126.5 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 126.3 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 127.5 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 128.0 (=CH), 128.5 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 130.9 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 137.7 (SCH=), 142.1 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 147.9 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 156.8 (=C-S), 164.5 (C=O), 165.0 (C=O).

Диэтиловый эфир 2-(2-хинолинилсульфанил)-2-бутендиовой кислоты (14, 16). Охлажденный на ледяной бане раствор 2-меркаптохинолина (0,161 г, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавили по каплям к охлажденному на ледяной бане раствору диэтилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (0,17 г, 1 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл). Смесь перемешивали 2 ч при 0°C и 24 ч при комнатной температуре. На роторном испарителе отогнали хлористый метилен, затем сушили продукт в вакууме. Получили 0,331 г диэтилового эфира 2-(2-хинолинилсульфанил)-2-бутендиовой кислоты (**14**, **16**) в виде порошка светло-желтого цвета с количественным выходом. Т. пл. $79\text{--}81^\circ\text{C}$. Соотношение **14** : **16** составляет 2 : 1. Найдено, %: С 61.34; Н 4.98; N 4.48; S 9.42. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 61.61; Н 5.17; N 4.23; S 9.68.

(Z)-изомер (14). Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J, Гц): 0.90 (т, CH_3), 1.28 (т, CH_3), 4.01 (кв, OCH_2), 4.26 (кв, OCH_2), 6.93 (с, =CH), 7.58–7.66 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 7.78–7.88 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 7.98–7.04 (м, 1H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 8.33–8.38 (м, 1H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J, Гц): 13.9 (CH_3), 14.2 (CH_3), 61.3 (CH_2), 62.2 (CH_2), 121.3 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 126.5 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 126.8 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 127.2 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 127.6 (=CH), 128.5 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 130.9 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 137.6 (SCH=), 142.2 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 147.7 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 156.5 (=C-S), 164.5 (C=O), 164.7 (C=O).

(E)-изомер (16). Спектр ЯМР ^1H (400.13 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J, Гц): 1.13 (т, CH_3), 1.25 (т, CH_3), 4.13 (кв, OCH_2), 4.22 (кв, OCH_2), 6.86 (с, =CH), 7.60–7.67 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 7.80–7.89 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 7.97–7.03 (м, 1H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 8.34–8.39 (м, 1H, $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMSO- d_6), δ , м. д. (J, Гц): 14.1 (CH_3), 14.4 (CH_3), 61.5 (CH_2), 62.3 (CH_2), 121.4 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 126.6 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 126.9 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$), 127.1 ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$),

127.8 (=CH), 128.4 (C₉H₈N), 131.0 (C₉H₈N), 137.9 (SCH=), 142.4 (C₉H₈N), 147.6 (C₉H₈N), 156.6 (=C-S), 164.6 (C=O), 164.9 (C=O).

Результаты исследования и их обсуждение

Ранее нами осуществлена разработка селективного способа получения функциональных винилсульфидов на основе реакции 2-меркаптохинолина с алкилпропиолатами [13]. Были найдены условия регио- и стереоселективного присоединения 2-меркаптохинолина к алкиловым эфирам пропиоловой кислоты. Реакция протекает при комнатной температуре в метаноле. При этом образуются преимущественно (Z)- и (E)-изомеры метил-3-(хинолин-2-илсульфанил)акрилата (**7, 8**) и этил-3-(хинолин-2-илсульфанил)акрилата (**9, 10**) (Схема 2).

В продолжение этих исследований с целью расширения спектра ранее неизвестных

функциональных винилсульфидов, имеющих в своем составе хинолиновое кольцо и сложноэфирные фрагменты, нами были изучены реакции 2-меркаптохинолина с диалкиловыми эфирами ацетилендикарбоновой кислоты.

Нуклеофильное присоединение 2-меркаптохинолина к диалкиловым эфирам ацетилендикарбоновой кислоты проводили при охлаждении до 0 °С с последующим перемешиванием при комнатной температуре в хлористом метиле или ацетонитриле. Установлено, что взаимодействие 2-меркаптохинолина с диалкиловыми эфирами ацетилендикарбоновой кислоты в данных условиях протекает стереоселективно, и приводит к (Z)- и (E)-изомерам диалкиловых эфиров 2-(хинолин-2-илсульфанил)бутендиовой кислоты (**13-16**) (рис. 2). Винилсульфиды **13-16** ранее в литературе описаны не были.

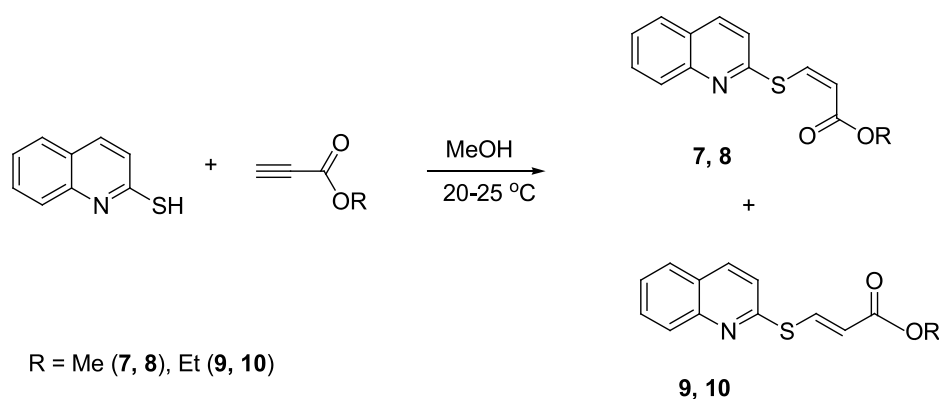


Схема 2. Взаимодействие 2-меркаптохинолина с алкилпропиолатами

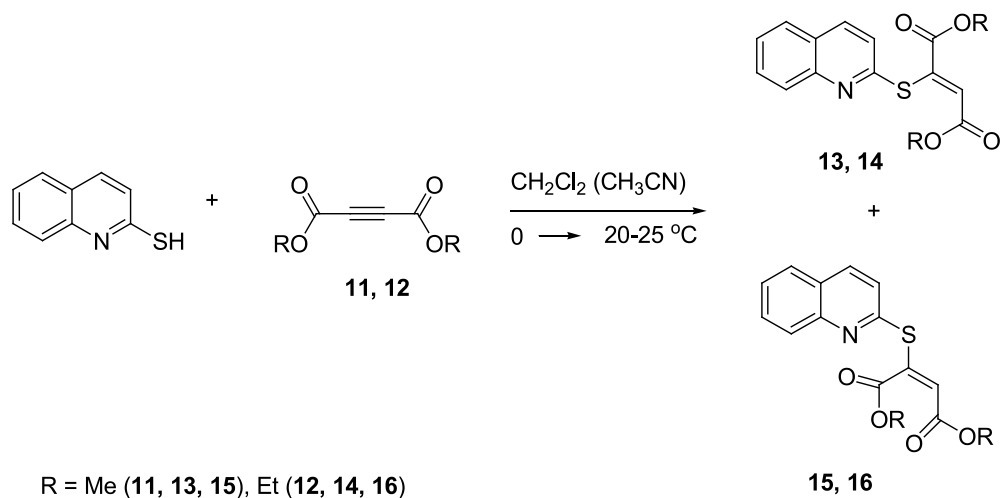


Схема 3. Синтез диалкиловых эфиров 2-(хинолин-2-илсульфанил)бутендиовой кислоты

Установлено, что взаимодействие 2-меркаптохинолина с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (**11**) в хлористом метиле приводит к образованию двух стереоизомеров (*Z*)- и (*E*)-строения диметилового эфира 2-(хинолин-2-илсульфанил)-2-бутендиовой кислоты **13** и **15** в соотношении 5 : 3. При проведении аналогичной реакции в ацетонитриле доля (*E*)-изомера снижается до соотношения 5 : 2. Аналогичная картина наблюдается в случае реакции с соединением (**12**): соотношение двух стереоизомеров (*Z*)- и (*E*)-строения диэтилового эфира 2-(хинолин-2-илсульфанил)-2-бутендиовой кислоты **14** и **16** в хлористом метиле составляет 10 : 5, в ацетонитриле 10 : 4. Таким образом, увеличение полярности растворителя увеличивает долю (*Z*)-изомера.

Для доказательства строения синтезированных соединений использован метод спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. Аналитические данные элементного анализа подтвердили состав синтезированных соединений. Спектральные и аналитические данные получены на материально-технической базе Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Заключение

Таким образом, впервые реализованы реакции нуклеофильного присоединения 2-меркаптохинолина к диалкиловым эфирам ацетилендикарбоновой кислоты (**11**, **12**). На базе полученных результатов разработаны эффективные способы получения новых функциональных винилсульфидов, содержащих хинолиновый цикл и сложноэфирные группы: (*Z*)- и (*E*)-изомеров диалкиловых эфиров 2-(хинолин-2-илсульфанил)-2-бутендиовой кислоты, которые могут быть использованы для органического синтеза и получения новых биологически активных соединений.

Список литературы

1. Trofimov B.A., Shainyan B.A. S. Patai, Z. Rappoport (Eds.). Chemistry of sulphur-containing functional groups. Chichester: J. Wiley & Sons. 1993. P. 659–797.
2. Amosova S.V., Yaroshenko T.I., Larina L.I., Timokhina L.V., Potapov V.A. Synthesis of Novel Pyrimidine Derivatives Containing the Vinylsulfanyl Group by Regio- and Stereoselective Addition of Thiouracils to Ethynyl Ketones. *Heteroatom Chemistry*. 2015. T. 26. № 3. P. 187–193.
3. Трофимов Б.А., Амосова С.В. Дивинилсульфид и его производные. Новосибирск: Наука, 1983. 264 с.
4. Шаглаева Н.С., Баяндин В.В., Мултуев П.В. Сополимеризация дивинилсульфида с 2-метил-5-винилпиридином // Пластические массы. 2017. № 7–8. С. 26–28.
5. Шаглаева Н.С., Баяндин В.В., Орхокова Е.А. Гомополимеризация дивинилсульфида // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2016. Т. 6. № 4. С. 161–163.
6. Ермакова Т.Г., Шаулина Л.П., Кузнецова Н.П., Голентовская И.П., Мячина Г.Ф., Ружников М.С., Амосова С.В. Сетчатые сополимеры 1-винил-1,2,4-триазола с дивинилсульфидом в качестве сорбентов благородных металлов и способ их получения // Патент РФ № 2321600. Патентообладатели: Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, ГОУ ВПО «Иркутский государственный университет». 2008. Бюл. № 10.
7. Шаглаева Н.С. Сопolíмеры N- и C-винилзамещенных производных азотсодержащих гетероциклов, акрил- и метакриламинов: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.06. Иркутск, 2006. 298 с.
8. Liu B., Li F., Zhou T., Tang X.-Q., Hu G.-W. Quinoline Derivatives with Potential Activity Against Multidrug-resistant Tuberculosis. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018. Vol. 55. № 8. P. 1863–1873.
9. Solomon V.R., Lee H. Quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Current medicinal chemistry*. 2011. Vol. 18. № 10. P. 1488–1508.
10. Pathak D., Singh D. Quinoline: a diverse therapeutic agent. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016. Vol. 7. № 1. P. 1–13.
11. Keri R.S., Patil S.A. Quinoline: a promising antitubercular target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2014. Vol. 68. № 8. P. 1161–1175.
12. Chu X.M., Wang C., Liu W., Liang L.L., Gong K.K., Zhao C.Y., Sun K.L. Quinoline and quinolone dimers and their biological activities: an overview. *European journal of medicinal chemistry*. 2019. Vol. 161. P. 101–117.
13. Ишигеев Р.С., Шкурченко И.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Новые производные хинолина с потенциальной биологической активностью // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 10. С. 202–206.