

УДК 547.832.7

О.Ю. Панкіна, М.І. Короткіх

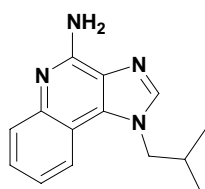
СИНТЕЗ 2-ОКСОПОХІДНИХ ІМІДАЗО[4,5-G]ХІНОЛІНУ ТА ІМІДАЗО[4,5-F]ХІНОЛІНУ

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, м. Донецьк

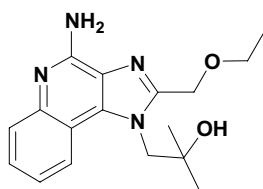
В роботі досліджено напрями взаємодії 5-амінопохідних бензімідазол-2-ону з ацетоцтовим естером (реакція Конрада-Лімпаха) та ацетилацетоном (реакція Комба) в залежності від умов перетворення. Виявлено, що проміжні амінокротонати та енамінокетони циклізуються в 2-оксопохідні імідазо[4,5-f]хіноліну в дифенілоксиді або в 2-оксопохідні імідазо[4,5-g]хіноліну в поліфосфорній кислоті. Такий результат пояснюється тим, що в нейтральному середовищі дифенілоксиду амінокротонати знаходяться в формі енольних Н-хелатів, в яких кротонатний фрагмент наближений до нуклеофільнішого атома 4 конденсованого кільця. В поліфосфорній кислоті такі комплекси руйнуються й утворюються термодинамічно стабільніші лінійні конденсовані цикли. Встановлено, що амінокротонати циклізуються в похідні імідазо[4,5-f]хінолін-2,9-діонів та імідазо[4,5-g]хінолін-2,8-діонів, що підтверджено даними ЯМР та ІЧ-спектроскопії, квантовохімічних розрахунків.

Ключові слова: імідазохіноліни; амінопохідні бензімідазолу; реакція Комба; реакція Конрада-Лімпаха.

Імідазохіноліни мають будову близьку до основ нуклеозидів. Серед них знайдено сполуки з противірусною та протипухлинною активністю [1]. Деякі похідні імідазохінолінів збуджують імунні модулятори цитокінів та здатні активувати Толл-подібні рецептори. Сполуки ряду досліджуються в лікуванні раку шкіри, особливо немеланомного типу та для терапії підшкірних інфекцій. Так, були синтезовані протипухлинні та противірусні ліки іміквімод та резиквімод, які є перспективними також для лікування герпетичних захворювань [2].



Іміквімод



Резиквімод

Серед похідних імідазохінолінів особливий інтерес становлять сполуки з N,N'-дизаміщенням

карбамідним фрагментом в молекулі, зокрема 2-оксопохідні цих гетероциклів. Наявність такого полярного апротонного фрагменту (імідазолону) повинно сприяти проникненню сполуки в клітини організму і підвищенню їх біологічної активності. Різноманітними можуть бути також напрями їх біологічної дії (антибактеріальна, подібно до димексиду, протиалергічна, подібно оксатоміду [3], тощо).

Класичним способом одержання різноманітних імідазохінолінів є реакція Філіпса між одіамінохінолінами та карбоновими кислотами [4,5]. Таким способом одержують імідазо[4,5-c], [4,5-f] і [4,5-g]хіноліни. Описано синтез імідазо[4,5-f]хінолінів з 5-амінобензімідазолів і в-кетоестерів в умовах реакції Конрада-Лімпаха [6].

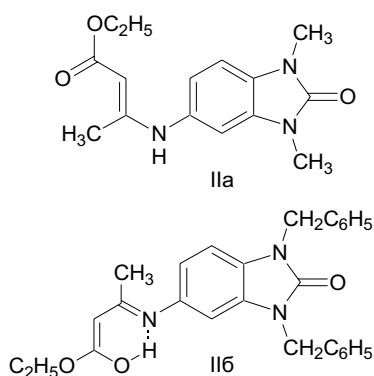
Метою даного дослідження є вивчення можливостей реакцій Конрада-Лімпаха та Комба для побудови конденсованих гетероциклів на основі N,N'-дизаміщених бензімідазол-2-онів.

Для цього вирішено застосувати 5-амінопохідні ряду бензімідазол-2-ону (Іа,б), які отримано шляхом алкілювання 5-нітробензімідазол-2-ону диметилсульфатом чи бензилхлоридом з

наступним відновленням синтезованих діалкіл-пхідних 5-нітробензімідазол-2-ону гідразингідратом [7] або цинком в суміші формиатної кислоти та толуену.

При взаємодії амінів Iа,б з надлишком ацетоцтового естеру (реакція Конрада-Лімпах) при 150–155°C утворюються етилові естери β-(1,3-діалкіл-2-оксобензімідазол-5-іл)амінокротонової кислоти (IIа-б) (схема 1).

Як і для вихідного ацетоцтового естеру, для одержаних амінокротоонатів характерна кетенольна таутомерія. Так, за даними спектрів ЯМР ¹H амінокротоонату IIа характерна кетоформа, а для IIб – енольна форма Н-хелату. В спектрі ЯМР ¹H сполуки IIа синглетний сигнал етиленового фрагменту знаходиться при δ 6,38 м.ч., атом водню при подвійному зв'язку проявляється при δ 8,19 м.ч., а триплетний і квадруплетний сигнали етильного фрагменту при δ 1,33 і 4,36 м.ч. відповідно.



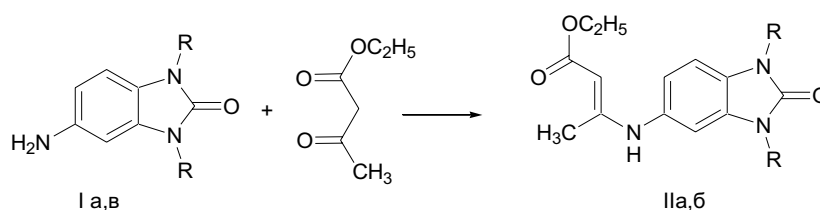
В спектрі ЯМР ¹H сполуки IIб синглетний сигнал етиленового фрагменту знаходиться при δ 4,49 м.ч., атом водню хелатизованої вторинної

аміногрупи – в суттєво слабкішому полі, ніж для аналога IIа (при δ 13,85 м.ч.), а триплетний і квадруплетний сигнали етильного фрагменту при δ 1,26 і 3,50 м.ч. відповідно.

При нагріванні сполук IIа,б в дифенілноксиді при 250–255°C утворюються 1,3-діалкіл-7-метилімідазо[4,5-f]хінолін-2,9-діони (IIIа,б) (схема 2). Спектри ЯМР ¹H отриманих сполук IIIа,б характеризуються наявністю дублетних сигналів хінолінового фрагменту (δ 6,97, 7,14 і 7,06, 7,45 м.ч.). Хімічні зсуви сигналів протонів NH (δ 7,59–8,14 м.ч.) також свідчать на користь хінолонової структури IIIа,б тому, що для гідроксиформ характерні, зазвичай, суттєво більші хімічні зсуви (в області приблизно δ 12–13 м.ч.).

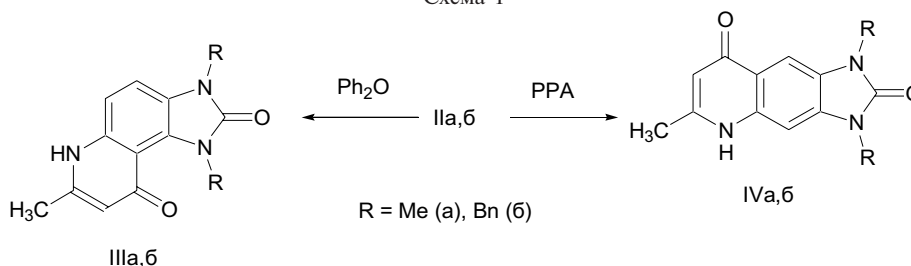
В ІЧ-спектрах сполук IIIа,б в КВг виявлені широкі одиничні смуги поглинання карбонільних груп в області частот ν 1680–1685 см⁻¹, котрі перевищують частоту поглинання модельного менш кон'югованого 5-амінобензімідазол-2-ону (ν 1658 см⁻¹).

При нагріванні амінокротоонатів IIа,б в поліфосфорній кислоті при 150–155°C спостерігається інший напрямок перебігу реакції: утворюються сполуки ізомерні IIIа,б – 1,3-діалкіл-6-метилімідазо[4,5-g]хінолін-2,8-діони (IVа,б). На відміну від спектрів ізомерів IIIа,б, яким притаманні два дублетних сигнали протонів СН, спектри ЯМР ¹H сполук IVа,б характеризуються наявністю синглетних сигналів хінолінового фрагменту (δ 6,22–6,86 м.ч.). Раніше спорідненими продуктами взаємодії амінопхідних бензімідазолу з β-кетоестерами приписували будову 8-гідроксіімідазохінолінів [8]. Проте у нашому випадку в ІЧ-спектрі сполук IVа,б в КВг присутні дві групи смуг, характерні для оксогруп (ν 1635, 1640 і 1678, 1700 см⁻¹). Перша група відноситься до імідазолонної карбонільної групи



R = Me (а), Bn (б,в)

Схема 1



R = Me (а), Bn (б)

Схема 2

(в спектрі модельного менш кон'югованого 5-амінобензімідазол-2-ону вона закономірно спостерігається в області більших частот – при ν 1658 cm^{-1}). Друга група смуг відноситься до хінолонового фрагменту. Це дає підставу віднести структуру до лінійних імідазохінолін-8-онів IVa,б.

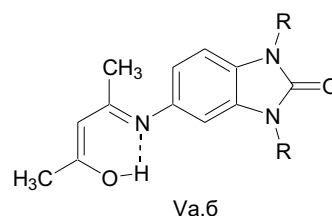
Додаткову інформацію про стан сполук IIIa, IVa знайдено за даними розрахунків цих структур методом DFT (B3LYP5, 6-31G, RHF). Різниця загальних енергій для сполуки IIIa, що знаходиться в формі 1,3,7-триметилімідазо[4,5-f]хінолін-2,9-діону і в формі 9-гідрокси-1,3,7-триметилімідазо[4,5-f]хінолін-2-ону становить 9,3 ккал/моль на користь першої, а для сполуки IVa – 11,7 ккал/моль, тобто діоксосполуки IIIa, IVa є термодинамічно стабільнішими, ніж відповідні гідрокси-оксоформи.

Ймовірною причиною циклізації амінокротонатів IIa,б в ангулярні цикли IIIa,б є існування в нейтральному дифенілоксидному середовищі сполук у вигляді енольних Н-хелатів, в яких кротонатний фрагмент наближений до нуклеофільнішого атома 4 конденсованого кільця. В поліфосфорній кислоті такий хелатний цикл розривається й, внаслідок вирівнювання нуклеофільностей атомів в положеннях 4 і 6, утворюються термодинамічно стабільніші лінійні цикли IVa,б.

Реакція Комба аналогічна реакції Конрада-Лімпаха, але перебігає з β -дикетонами. Хоч існують повідомлення про синтез імідазоафтиридинів, цю реакцію [9] для отримання імідазохінолінів ще не використовували.

При взаємодії амінів Ia,б з надлишком ацетилацетону при 150–155°C утворюються 4-(1,3-діалкіл-2-оксобензімідазол-5-іл)амінопент-3-ен-2-они (Va,б) (схема 3).

На відміну від аналогів IIa, для сполук Va,б кето-енольна рівновага не спостерігається. Обидві сполуки у вільному стані знаходяться в формі енольних Н-хелатів. В спектрах ЯМР ^1H сполук Va,б в CDCl_3 присутні синглетні сигнали етиленого фрагменту δ 5,18, 5,50 м.ч., сигнали атома водню хелатної вторинної аміногрупи при δ 12,32, 12,40 м.ч., а також синглетні сигнали двох метильних груп (δ 1,93–2,23 м.ч.).



При заміні CDCl_3 на диметилсульфоксид- d_6 або CD_3CN положення хелатного сигналу NH практично не змінюється (δ 12,34 і 12,38 м.д. відповідно), що доводить хелатну енольну будову сполук Va,б.

При нагріванні сполук Va,б в дифенілоксиді при 250–255°C утворюються 1,3-діалкіл-7,9-диметилімідазо[4,5-f]хінолін-2-они (VIa,б). Спектри ЯМР ^1H одержаних сполук VIa,б характеризуються наявністю двох дублетних сигналів хінолінового фрагменту в положеннях 4, 9 (δ 6,90, 7,03 и 7,11, 7,12 м.ч.) (схема 4).

При нагріванні енамінокетонів Va,б в поліфосфорній кислоті при 150–155°C, також як і в реакції кротонатів IIa,б, спостерігається зміна напрямку перетворення: внаслідок атаки положення 6 конденсованого ядра утворюються лінійні 1,3-діалкіл-6,8-диметилімідазо[4,5-g]хінолін-2-они (VIIa,б). Спектри ЯМР ^1H отриманих сполук VIIa,б характеризуються наяв-

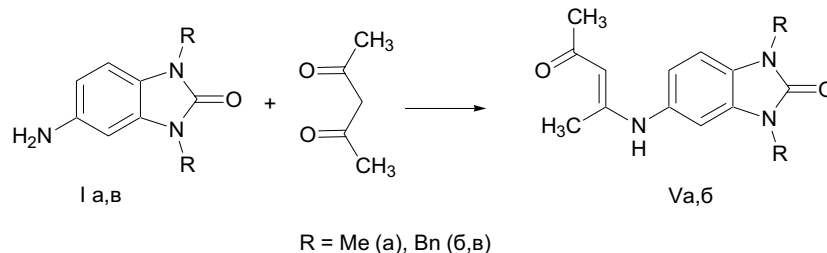


Схема 3

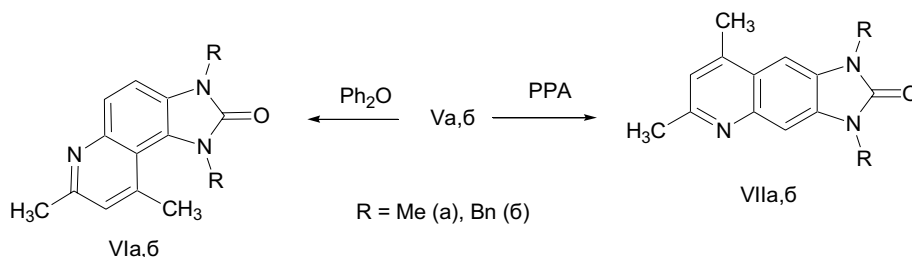


Схема 4

ністю синглетних сигналів хінолінового фрагменту (δ 7,13–7,54 м.ч.).

Ймовірні причини двох напрямів перебігу реакції Комба аналогічні таким для перетворення кротолатів Іа,б.

Таким чином, в даній роботі знайдено, що в залежності від умов протікання реакції (в дифенілоксиді або поліфосфорній кислоті) реакції Конрада-Лімпаха (з ацетооцтовим естером) та Комба (з ацетилацетоном) 5-амінобензімідазол-2-онів Іа,б перебігають в двох напрямках: в бік 2-оксопхідних ангулярних імідазо[4,5-f]хінолінів ІІа,б, VIа,б або лінійних імідазо[4,5-g]хінолінів IVа,б, VIІа,б відповідно через проміжні ациклічні інтермедіати ІІа,б та Va,б.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записували на приладі Bruker Avance II 400 з робочою частотою 400 МГц у розчинах DMSO-d_6 , CD_3CN і CDCl_3 , внутрішній стандарт – ТМС. Контроль індивідуальності одержаних сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюенти – суміш хлороформ-метанол, 10:1, хлороформ, проявник – пара йоду). ІЧ спектри записували на спектрометрі Specord IR-75 в таблетках КВг (концентрація сполук в таблетці 0.5%).

5-Аміно-1,3-диметилбензімідазол-2-он (Іа)

5 г (24,1 ммоль) 1,3-диметил-5-нітробензімідазол-2-ону [6] розчиняли в суміші 12 мл (318 ммоль) форміатної кислоти і 40 мл толуену, потім додавали 4,6 г (72,3 ммоль) цинкового пилу. Одержану суміш кип'ятили протягом 12 год, охолоджували та додавали 30 мл води. Водний шар відокремлювали, а до толуенного додавали 30 мл 15%-ного водного розчину КОН. Одержаний розчин кип'ятили до повного зняття формільної групи (контроль методом ТШХ). Толуенну фазу сушили і відганяли розчинник, залишок розтирали в петролейному етері. Осад перекристалізували з бензену. Вихід 2,35 г (55%), $T_{\text{пл.}}=135\text{--}136^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.ч.: 3,40 с (3H, $\text{N}^1\text{-CH}_3$), 3,41 с (3H, $\text{N}^3\text{-CH}_3$), 5,21 уш. с (2H, NH_2), 6,42 с (1H, H^4), 6,50 д (1H, H^7 , $J=8,2$ Гц), 6,80 д (1H, H^6 , $J=8,2$ Гц). ІЧ (KBr), ν , cm^{-1} : 1620 ср (C=C), 1656 с (C=O), 2860 сл (ν_s CH_3), 2900 сл ($\nu_{\text{ас}}$ CH_3), 3020 сл ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 3190 ср, 3290 ср, 3400 ср (NH).

5-Аміно-1,3-добензилбензімідазол-2-он (Іб)

Відновлення 1,3-добензил-5-нітробензімідазол-2-ону проводили аналогічно синтезу сполуки Іа але без додавання толуену. Вихід 70%, $T_{\text{пл.}}=132\text{--}134^\circ\text{C}$ (2-пропанол). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 5,10 уш.с. (2H, NH_2), 5,20 с (4H, $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$, $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 6,29 с (1H, H^4), 6,35 д (1H, H^7 , $J=8,2$ Гц), 6,60 д (1H, H^6 , $J=8,2$ Гц), 7,32 с (10H, $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

Загальна методика синтезу етилових естерів β -(1,3-діалкіл-2-оксобензімідазол-5-іл)амінокрото-

нових кислот (ІІа,б)

Суміш 11,3 ммоль аміну Іа,б і 15 мл (117,7 ммоль) ацетооцтового естеру нагрівали протягом 7 год при 140–150°C. Надлишок ацетооцтового естеру відганяли в вакуумі досуха. Залишок розтирали у теплому гексані. Олієподібну речовину або осад відділяли та сушили.

Етиловий естер β -(1,3-диметил-2-оксобензімідазол-5-іл)амінокротонової кислоти (ІІа)

Вихід 82% (олія). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 0,88 т (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, $J=8,0$ Гц), 1,94 с (3H, CH_3), 3,45 с (3H, $\text{N}^1\text{-CH}_3$), 3,49 с (3H, $\text{N}^3\text{-CH}_3$), 4,36 кв (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, $J=8,0$ Гц), 6,38 с (1H, =CH), 6,82 с (1H, H^4), 7,01 д (1H, H^7 , $J=8,0$ Гц), 7,09 д (1H, H^6 , $J=8,0$ Гц), 8,19 с (1H, NH). Знайдено, %: С 62,34, Н 6,57, N 14,56. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Обчислено, %: С 62,27, Н 6,62, N 14,52.

Етиловий естер β -(1,3-добензил-2-оксобензімідазол-5-іл)амінокротонової кислоти (ІІб)

Вихід 93%. $T_{\text{пл.}}=60\text{--}61^\circ\text{C}$ (гексан). ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.ч.: 1,26 т (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, $J=8,0$ Гц), 2,43 с (3H, CH_3), 3,50 кв (2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, $J=8,0$ Гц), 5,01 с (2H, $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 5,09 с (2H, $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 5,20 с (1H, =CH), 6,90–7,34 м (10H, $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7,56 д (1H, H^7 , $J=8,0$ Гц), 7,88 с (1H, H^4), 7,94 д (1H, H^6 , $J=8,0$ Гц), 13,85 с (1H, NH). Знайдено, %: С 73,40, Н 6,25, N 9,49. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$. Обчислено, %: С 73,45, Н 6,16, N 9,52.

Загальна методика синтезу 1,3-діалкіл-7-метилімідазо[4,5-f]хінолін-2,9-діонів (ІІІа,б)

Суміш 4,7 ммоль амінокротонової Іа,б і 8 мл дифенілоксиду нагрівали протягом 2 год при 250°C. Розчин охолоджували, додавали 15 мл петролейного етеру, осад, що випав, відфільтровували, промивали теплим петролейним етером та перекристалізували з відповідної суміші розчинників.

1,3,7-Триметилімідазо[4,5-f]хінолін-2,9-діон (ІІІа)

Вихід 55%, $T_{\text{пл.}}=205\text{--}206^\circ\text{C}$ (пентан-бензол, 2:1). ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.ч.: 2,66 с (1H, $\text{C}^7\text{-CH}_3$), 3,45 с (6H, $\text{N}^1\text{-CH}_3$, $\text{N}^3\text{-CH}_3$), 6,85 с (1H, H^8), 6,99 д (1H, H^4 , $J=8,0$ Гц), 7,06 д (1H, H^5 , $J=8,0$ Гц), 7,59 с (1H, NH). ІЧ (KBr), ν , cm^{-1} : 1600 ср (C=C), 1680 с (C=O), 2830 сл (ν_s CH_3), 2900 сл ($\nu_{\text{ас}}$ CH_3), 3005 сл, 3040 сл, ($\text{C-H}_{\text{ар}}$), 3400 сл (NH). Знайдено, %: С 64,25, Н 5,35, N 17,20, $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Обчислено, %: С 64,19, Н 5,39, N 17,27.

1,3-Добензил-7-метилімідазо[4,5-f]хінолін-2,9-діон (ІІІб)

Вихід 60%, $T_{\text{пл.}}=234\text{--}236^\circ\text{C}$ (вода-ацетон, 1:1). ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.ч.: 2,28 с (1H, $\text{C}^7\text{-CH}_3$), 5,22 с (2H, $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 5,23 с (2H, $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 6,86 с (1H, H^8), 7,11 д (1H, H^4 , $J=8,0$ Гц), 7,32–7,35 м (10H, $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7,47 д (1H, H^5 , $J=8,0$ Гц), 8,14 с (1H,

NH). ІЧ, (KBr), ν , см^{-1} : 1600 ср (C=C), 1685 с (C=O), 2845 сл , (CH₂), 2840 сл ($\nu_{\text{с}}$ CH₂), 2905 сл , ($\nu_{\text{ас}}$ CH₂), 3045 сл (C–H_{ар}), 3260 сл (NH). Знайдено, %: С 75,72, Н 5,57, N 10,53. C₂₅H₂₁N₃O₂. Обчислено, %: С 75,93, Н 5,35, N 10,63.

*Загальна методика синтезу 1,3-діалкіл-6-метилімідазо[4,5-*g*]хінолін-2,8-діонів (IVa,б)*

Суміш 4,7 ммоль амінокротонату IIa,б і 10 мл поліфосфорної нагрівали протягом 5 год при 150–155°C. Розчин охолоджували, додавали 20 мл води, нейтралізували NH₄CO₃ до рН 7, осад, що випав, відфільтровували, промивали водою та перекристалізовували з відповідної суміші розчинників.

*1,3,6-Триметилімідазо[4,5-*g*]хінолін-2,8-діон (IVa)*

Вихід 80%, T_{пл.} 222–224°C (бензол–пентан, 1:3). ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.ч.: 2,46 с (1H, C⁶–CH₃), 3,41 с (6H, N¹–CH₃, N³–CH₃), 6,28 с (1H, H⁷), 6,95 с (1H, H⁴), 7,56 с (1H, H⁹), 8,59 с (1H, NH). ІЧ, (KBr), ν , см^{-1} : 1620 (C=C), 1640 (C=O), 1700 (C=O), 1705 с (C=O), 2820 ($\nu_{\text{с}}$ CH₃), 2850 сл ($\nu_{\text{ас}}$ CH₃), 3040 сл (CH_{ар}), 3420 сл (NH). Знайдено, %: С 64,22, Н 5,43, N 17,14. C₁₄H₁₅N₃O₂. Обчислено, %: С 64,19, Н 5,39, N 17,27.

*1,3-Дибензил-6-метилімідазо[4,5-*g*]хінолін-2,8-діон (IVб)*

Вихід 90%, T_{пл.} >250°C (бензол–петролейний етер, 5:1). ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.ч.: 2,34 с (1H, C⁶–CH₃), 5,10 с (2H, N¹–CH₂–C₆H₅), 5,18 с (2H, N³–CH₂–C₆H₅), 6,23 с (1H, H⁷), 6,94 с (1H, H⁴), 7,28–7,40 м (10H, N¹–CH₂–C₆H₅, N³–CH₂–C₆H₅), 8,06 с (1H, H⁹), 10,71 с (1H, NH). ІЧ, (KBr), ν , см^{-1} : 1635 ср (C=C), 1678 с (C=O), 1700 с (C=O), 2830 ($\nu_{\text{с}}$ CH₂), 2890 ($\nu_{\text{ас}}$ CH₂), 3005 сл , 3030 сл (CH_{ар}), 3190 сл , 3360 сл , ш (NH). Знайдено, %: С 75,77, Н 5,65, N 10,47. C₂₅H₂₁N₃O₂. Обчислено, %: С 75,93, Н 5,35, N 10,63.

Загальна методика синтезу 4-(1,3-діалкіл-2-оксобензімідазол-5-іл)амінопент-3-ен-2-онів (Va,б). Реакцію амінів IIa,б з ацетилацетоном проводили у надлишку ацетилацетону аналогічно методиці синтезу сполук IIIa,б.

4-(1,3-Диметил-2-оксобензімідазол-5-іл)амінопент-3-ен-2-он (Va)

Вихід 80% (олія). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.ч.: 1,93 с (1H, CH₃), 2,09 с (1H, CO–CH₃), 3,41 с (3H, N³–CH₃), 3,93 с (3H, N¹–CH₃), 5,18 с (1H, =CH), 6,75 с (1H, H⁴), 6,85 д (1H, H⁷, J=8,0 Гц), 6,91 д (1H, H⁶, J=8,0 Гц), 12,40 с (1H, NH). Знайдено, %: С 64,77, Н 6,74, N 16,31. C₁₄H₁₇N₃O₂. Обчислено, %: С 64,85, Н 6,61, N 16,21.

4-(1,3-Дибензил-2-оксобензімідазол-5-іл)амінопент-3-ен-2-он (Vб)

Вихід 90% (олія). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.ч.: 1,76 с (1H, CH₃), 2,23 с (1H, CO–CH₃), 5,11 с (2H, N¹–CH₂–C₆H₅), 5,13 с (2H, N³–CH₂–C₆H₅), 5,50 с (1H, =CH), 6,62 с (1H, H⁴), 6,71 д (1H, H⁷,

J=8,0 Гц), 6,81 д (1H, H⁶, J=8,0 Гц), 7,29–7,41 м (10H, N¹–CH₂–C₆H₅, N³–CH₂–C₆H₅), 12,38 с (1H, NH); (CD₃CN) δ , м.ч.: 1,80 с (1H, CH₃), 2,03 с (1H, CO–CH₃), 5,14 с (4H, N¹–CH₂–C₆H₅, N³–CH₂–C₆H₅), 5,17 с (1H, =CH), 6,76 д (1H, H⁷, J=8,0 Гц), 6,80 с (1H, H⁴), 6,94 д (1H, H⁶, J=8,0 Гц), 7,32–7,34 м (10H, N¹–CH₂–C₆H₅, N³–CH₂–C₆H₅), 12,38 с (1H, NH); (DMSO-d₆) δ , м.ч.: 1,83 с (1H, CH₃), 1,94 с (1H, CO–CH₃), 5,08 с (4H, N¹–CH₂–C₆H₅, N³–CH₂–C₆H₅), 5,16 с (1H, =CH), 6,80 д (1H, H⁷, J=8,0 Гц), 7,05 с (1H, H⁴), 7,07 д (1H, H⁶, J=8,0 Гц), 7,26–7,32 м (10H, N¹–CH₂–C₆H₅, N³–CH₂–C₆H₅), 12,34 с (1H, NH). Знайдено, %: С 79,76, Н 5,03, N 10,97. C₂₆H₂₅N₃O₂. Обчислено, %: С 79,89, Н 6,12, N 10,81.

*Загальна методика синтезу 1,3-діалкіл-7,9-диметилімідазо[4,5-*f*]хінолін-2-онів (VIa,б)*

Циклізацію енамінокетонів Va,б виконували в дифенілоксиді аналогічно синтезу сполук IIIa,б.

*1,3,7,9-Тетраметилімідазо[4,5-*f*]хінолін-2-он (VIa)*

Вихід 51%, T_{пл.} 149–150°C (бензол–петролейний етер, 4:1). ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.ч.: 1,95 с (1H, C⁷–CH₃), 2,09 с (1H, C⁹–CH₃), 3,35 с (6H, N¹–CH₃, N³–CH₃), 6,90 д (1H, H⁴, J=8,0 Гц), 7,00 с (1H, H⁸), 7,12 д (1H, H⁵, J=8,0 Гц). Знайдено, %: С 69,55, Н 6,37, N 17,46. C₁₄H₁₅N₃O. Обчислено, %: С 69,69, Н 6,27, N 17,41.

*1,3-Дибензил-7,9-диметилімідазо[4,5-*f*]хінолін-2-он (VIб)*

Вихід 59%, T_{пл.} 142–144°C (толуен–гексан, 1:2). ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.ч.: 2,13 с (1H, C⁷–CH₃), 2,39 с (1H, C⁹–CH₃), 5,11 с (2H, N¹–CH₂–C₆H₅), 5,16 с (2H, N³–CH₂–C₆H₅), 6,77 с (1H, H⁸), 7,03 д (1H, H⁴, J=8,0 Гц), 7,11 д (1H, H⁵, J=8,0 Гц), 7,32–7,35 м (10H, N¹–CH₂–C₆H₅, N³–CH₂–C₆H₅). Знайдено, %: С 79,30, Н 5,92, N 10,77. C₂₆H₂₃N₃O. Обчислено, %: С 79,39, Н 5,89, N 10,68.

*Загальна методика синтезу 1,3-діалкіл-6,8-диметилімідазо[4,5-*g*]хінолін-2-онів (VIIa,б)*

Циклізацію енамінокетонів Va,б виконували в поліфосфорній кислоті аналогічно синтезу сполук IVa,б.

*1,3,6,8-Тетраметилімідазо[4,5-*g*]хінолін-2-он (VIIa)*

Вихід 80%, T_{пл.} 250–252°C (бензол–петролейний етер, 5:1). ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.ч.: 2,56 с (1H, C⁶–CH₃), 2,64 с (1H, C⁸–CH₃), 3,40 с (3H, N¹–CH₃), 3,43 с (3H, N³–CH₃), 7,13 с (1H, H⁷), 7,54 с (2H, H⁴, H⁹). Знайдено, %: С 69,43, Н 6,51, N 17,34. C₁₄H₁₅N₃O. Обчислено, %: С 69,69, Н 6,27, N 17,41.

*1,3-Дибензил-6,8-диметилімідазо[4,5-*g*]хінолін-2-он (VIIб)*

Вихід 88%, T_{пл.} >250°C (бензол). ЯМР ¹H

(DMSO-d₆) δ, м.ч.: 2,55 с (1H, C⁶-CH₃), 2,58 с (1H, C⁸-CH₃), 5,11 с (4H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅), 7,11 с (1H, H⁷), 7,29-7,35 м (10H, N¹-CH₂-C₆H₅, N³-CH₂-C₆H₅), 7,38 с (1H, H⁴), 7,40 с (1H, H⁹). Знайдено, %: С 79,55, Н 5,73, N 10,49. С₂₆H₂₃N₃O. Обчислено, %: С 79,39, Н 5,89, N 10,68.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Smith K.J., Hate S., Skelton H. The imidazoquinolines and their place in the therapy of cutaneous disease // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2003. – Vol.4. – № 7. – P.1105-1119.
2. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway / H. Hemm, T. Kaisho, Os. Takeuchi, et al. // *Nat. Immunol.* – 2002. – Vol.3, No2. – P. 196–200.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
4. Synthesis and SAR study of imidazoquinolines as a novel structural class of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 inhibitors / Shiro T., Takahashi H., Kakiguchi K. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol.22. – № 1. – P.285-288.
5. Suschitzky H., Sutton M.E. Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part XXW Routes to Naphthimidazoles and Imidazoquinolines // *J. Chem. Soc.* – 1968. – P.3058-3062.
6. Condensation of 5-aminobenzimidazoles with b-ketoester / A. Elkihel, M. Elouar, M. Ahbala, et al. // *Arabian J. Chem.* – 2010. – Vol.3. – № 1. – P.9-12.
7. Synthesis of 1,3-dialkyl-5-(hetaryl-1-yl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ones / Smolyar N.N., Pankina O.Yu. Bondarenko A.I., et al. // *Russian J. Org. Chem.* – 2011. – Vol.47. – № 8. – P.1190-1193.
8. Smolyar N.N., Lomov D.A. Reactions of 1,3-dialkyl-5-amino-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ones with acetylacetone and ethyl acetoacetate. // *Russian J. Org. Chem.* – 2009. – Vol.45. – № 3. – P.421-424.

Надійшла до редакції 06.11.2014

SYNTHESIS OF 2-OXODERIVATIVES OF IMIDAZO-[4,5-G]QUINOLINE AND IMIDAZO[4,5-F]QUINOLINE

O.Yu. Pankina, N.I. Korotkikh

The L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry, Donetsk, Ukraine

The pathways of interaction between 5-aminoderivatives of benzimidazol-2-one and acetoacetic ester (i.e. Conrad-Limpach reaction) and acetylacetone (i.e. Combes reaction) are studied in this work depending on the reaction conditions. The intermediate aminocrotonates and enamino ketones are cyclized into 2-oxoderivatives of imidazo[4,5-f]quinolines in diphenyloxide or into imidazo[4,5-g]quinolines in polyphosphoric acid. This result may be explained by the fact that aminocrotonates exist as H-chelates in neutral medium of diphenyloxide in which a crotonate fragment is close to the most nucleophilic fourth atom of the condensed ring. In polyphosphoric acid, such complexes are broken and more thermodynamically stable line condensed compounds are formed. It was also found that intermediate aminocrotonates are cyclized into imidazo[4,5-f]-quinolin-2,9-diones and imidazo[4,5-g]quinolin-2,8-diones derivatives that has been confirmed by NMR- and IR-spectroscopies and quantum chemical calculations.

Keywords: imidazoquinolines; amino derivatives of benzimidazole; Combes reaction; Conrad-Limpach reaction.

REFERENCES

1. Smith K.J., Hate S., Skelton H. The imidazoquinolines and their place in the therapy of cutaneous disease. *Expert Opin. Pharmacother.*, 2003, vol. 4, no. 7, pp. 1105-1119.
2. Hemm H., Kaisho T., Takeuchi Os., Sato S., Sanjo H., Hoshino K., Horiuchi T., Tomizawa H., Takeda K., Akira Sh. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol.*, 2002, vol. 3, no. 2, pp. 196-200.
3. Mashkovskiy M.D. Lekarstvennye sredstva. Moscow, Novaya volna, 2012. 1216 p. (in Russian).
4. Shiro T., Takahashi H., Kakiguchi K., Inoue Y., Masuda K., Nagata H., Tobe M. Synthesis and SAR study of imidazoquinolines as a novel structural class of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, vol. 22, no. 1, pp. 285-288.
5. Suschitzky H., Sutton M.E. Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part XXW. Routes to naphthimidazoles and Imidazoquinolines. *J. Chem. Soc. C.*, 1968, pp. 3058-3062.
6. El kihel A., El ouar M., Ahbala M., Mouzdahir A., Harjane T., Knouzi N. Condensation of 5-aminobenzimidazoles with b-ketoester. *Arab. J. Chem.*, 2010, vol. 3, no. 1, pp. 9-12.
7. Smolyar N.N., Pankina O.Yu., Bondarenko A.I., Borodkin Ya.S., Khizhan A.I. Synthesis of 1,3-dialkyl-5-(hetaryl-1-yl)-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ones. *Russ. J. Org. Chem.*, 2011, vol. 47, no. 8, pp. 1190-1193.
8. Smolyar N.N., Lomov D.A. Reactions of 1,3-dialkyl-5-amino-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-ones with acetylacetone and ethyl acetoacetate. *Russ. J. Org. Chem.*, 2009, vol. 45, no. 3, pp. 421-424.