

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 8-АМИНОХИНОЛИНА МЕТОДОМ ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Д.Г. Ким, Е.В. Бердникова, Т.В. Мосунова

Методом хроматомасс-спектрометрии установлено, что 8-аллиламинохиолин и 8-диаллиламинохиолин при нагревании претерпевают амино-перегруппировку Кляйзена с образованием 7-аллил-8-аминохиолина и 7-аллил-8-аллиламинохиолина соответственно. В масс-спектрах производных 8-аминохиолина имеются пики соответствующие молекулярному иону, хиолину и 8-аминохиолину.

Ключевые слова: 8-аминохиолин, 8-аллиламинохиолин, 8-диаллиламинохиолин, 8-ацетиламинохиолин, 8-аллилацетиламинохиолин, 2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-h]хиолин, хроматомасс-спектрометрия, перегруппировка Кляйзена.

Введение

Производные 8-аминохиолина обладают противомаларийной, антимикробной, цитотоксической активностью [1–3]. В литературе имеются данные о синтезах производных 8-аминохиолина и их спектрах ЯМР. В то же время практически отсутствуют сведения об их масс-спектрах. В базе данных NIST имеется лишь масс-спектр 8-аминохиолина (1).

Целью данной работы является исследование 8-аллиламинохиолина (2), 8-диаллиламинохиолина (3), 8-ацетиламинохиолина (4), 8-аллилацетиламинохиолина (5), и 2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-h]хиолина (6) методом хроматомасс-спектрометрии (ХМС).

Обсуждение результатов

Ранее [4] было показано, что 8-аминохиолин (1) реагирует с аллилбромидом в присутствии щелочи с образованием смеси 8-аллиламинохиолина (2) (M=184) и 8-диаллиламинохиолина (3) (M=224). В настоящей работе эта смесь была исследована методом ХМС. На хроматограмме имеются 2 пика с m/z 184 и 2 пика с m/z 224. Это обусловлено тем, что при хроматографировании (температура инжектора 200 °С) соединения 2 и 3 претерпевают частично перегруппировку Кляйзена с образованием 7-аллил-8-аминохиолина и 7-аллил-8-аллиламинохиолина соответственно (схема 1).

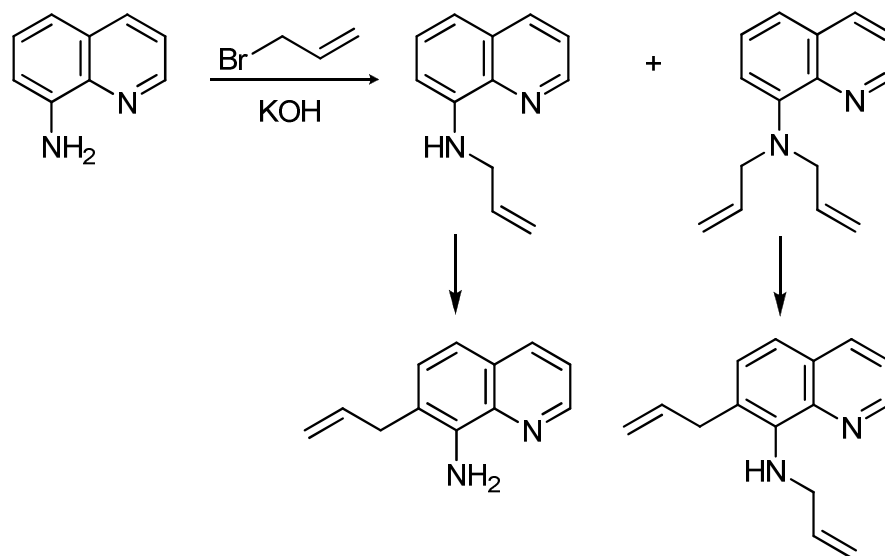


Схема 1. Аллилирование 8-аминохиолина

Известно, что N-метиланилин имеет меньшую температуру кипения, чем 2-метиланилин [5]. Это позволило нам предположить, что аллил **2** и диаллил **3** будут иметь меньшую температуру кипения, чем соответствующие продукты перегруппировки, т. е. меньшее время удерживания на хроматограмме.

В масс-спектре аллиламина **2** (рис. 1, таблица) имеется пик молекулярного иона ($M=184$) и пики, соответствующие элиминированию нейтральных молекул этена, этана, пропена, аллена и радикалов метила, винила и аллила. Максимальным является пик $[M-CH_3]^+$ с m/z 169, соответствующий элиминированию метильного радикала и образованию ароматического катиона пиразинохинолиния **A**. Пик с m/z 156 соответствует элиминированию молекулы этилена с образованием катион-радикала дигидроимидазо[5,4,3-*ij*]хинолиния **B**, который в свою очередь при элиминировании атома водорода образует катион имидазохинолиния **B1**, а при элиминировании молекулы водорода – катион-радикал имидазохинолиния **B2**. При элиминировании винильного радикала образуется катион дигидроимидазо[5,4,3-*ij*]хинолиния **B3**. Пики с m/z 142, 143 и 144 соответствуют элиминированию пропена, аллил-радикала и аллена и образованием катион-радикала[1,2]азетино[4,3,2-*ij*]хинолиния, катиона 1*H*-[1,2]азетино[4,3,2-*ij*]хинолиния и катион-радикала 8-аминохинолина соответственно (схема 2).

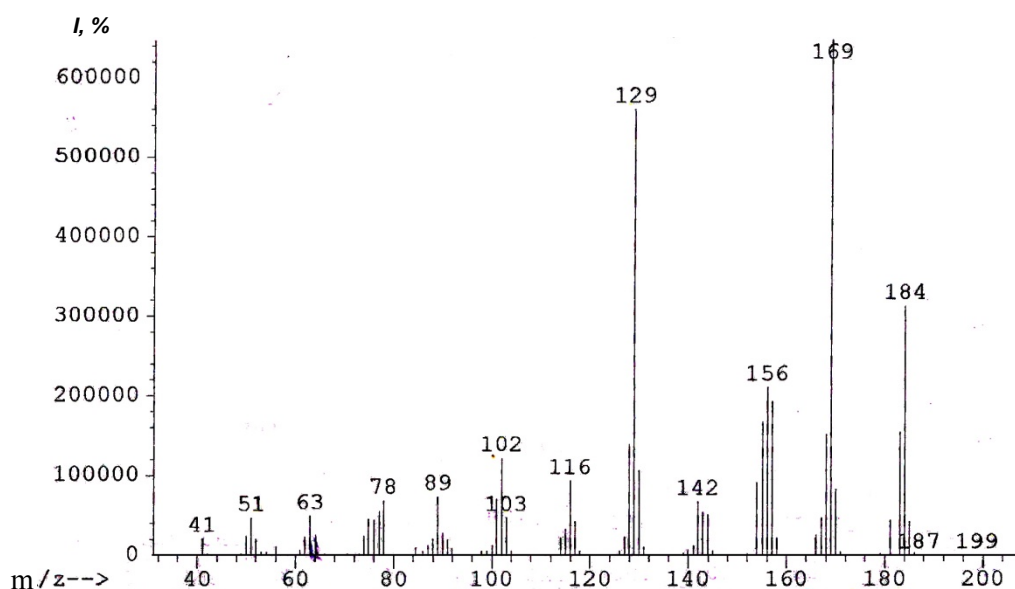


Рис. 1. Масс-спектр 8-аллилаинохинолина

Данные масс-спектров исследованных соединений

Соединение	Характеристики ионов: m/z ($I, \%$)
2 ($C_{12}H_{12}N_2$)	184 $[M]^{++}$ (53), 183 $[M-H]^+$ (28), 181 (8), 170 (13), 169 $[M-CH_3]^+$ (100), 168 (25), 167 (8), 157 (30), 156 $[M-C_2H_4]^{++}$ (33), 155 (28), 154 (15), 144 $[M-C_3H_4]^{++}$ (9), 143 $[M-C_3H_5]^+$ (10), 142 $[M-C_3H_6]^{++}$ (13), 130 (18), 129 $[M-C_3H_5N]^{++}$ (90), 128 (25), 117 (8), 116 (15), 103 (8), 102 (19), 101 (11), 89 (11), 78 (10), 77 (9), 76 (8), 75 (8), 63 (9), 51 (9)
3 ($C_{15}H_{16}N_2$)	224 $[M]^{++}$ (10), 184 (14), 183 $[M-C_3H_5]^+$ (100), 181 (13), 168 (15), 167 (8), 166 (9), 156 (9), 155 (10), 144 $[C_9H_8N_2]^{++}$ (8), 129 $[C_9H_7N]^{++}$ (21), 128 (11), 102 (10), 101 (6)
4 ($C_{11}H_{10}N_2O$)	186 $[M]^{++}$ (23), 183 (11), 171 $[M-CH_3]^+$ (22), 145 (11), 144 $[C_9H_8N_2]^{++}$ (100), 129 $[C_9H_7N]^{++}$ (5), 117 (18), 116 (12), 101 (5), 90 (6), 89 (9), 63 (5), 43 (7)
5 ($C_{14}H_{14}N_2O$)	226 $[M]^{++}$ (< 5), 211 $[M-CH_3]^+$ (< 5), 184 (15), 183 $[M-C_2H_3O]^+$ (100), 181 (10), 169 (25), 168 (19), 167 (31), 166 (7), 156 (11), 155 (14), 154 (11), 153 (9), 144 $[C_9H_8N_2]^{++}$ (9), 142 (8), 130 (6), 129 $[C_9H_7N]^{++}$ (34), 128 (12), 117 (5), 116 (6), 102 (11), 101 (8), 89 (5), 77 (6), 43 (12)
6 ($C_{12}H_{12}N_2$)	184 $[M]^{++}$ (14), 183 $[M-H]^+$ (100), 181 (12), 168 $[M-CH_4]^{++}$ (12), 166 (6), 156 $[M-C_2H_4]^{++}$ (7), 155 (8), 154 (15), 144 $[M-C_3H_4]^{++}$ (7), 129 $[M-C_3H_5N]^{++}$ (14), 128 (9), 102 (5), 91 (14)

Пики с интенсивностью менее 5 % не учитывались.

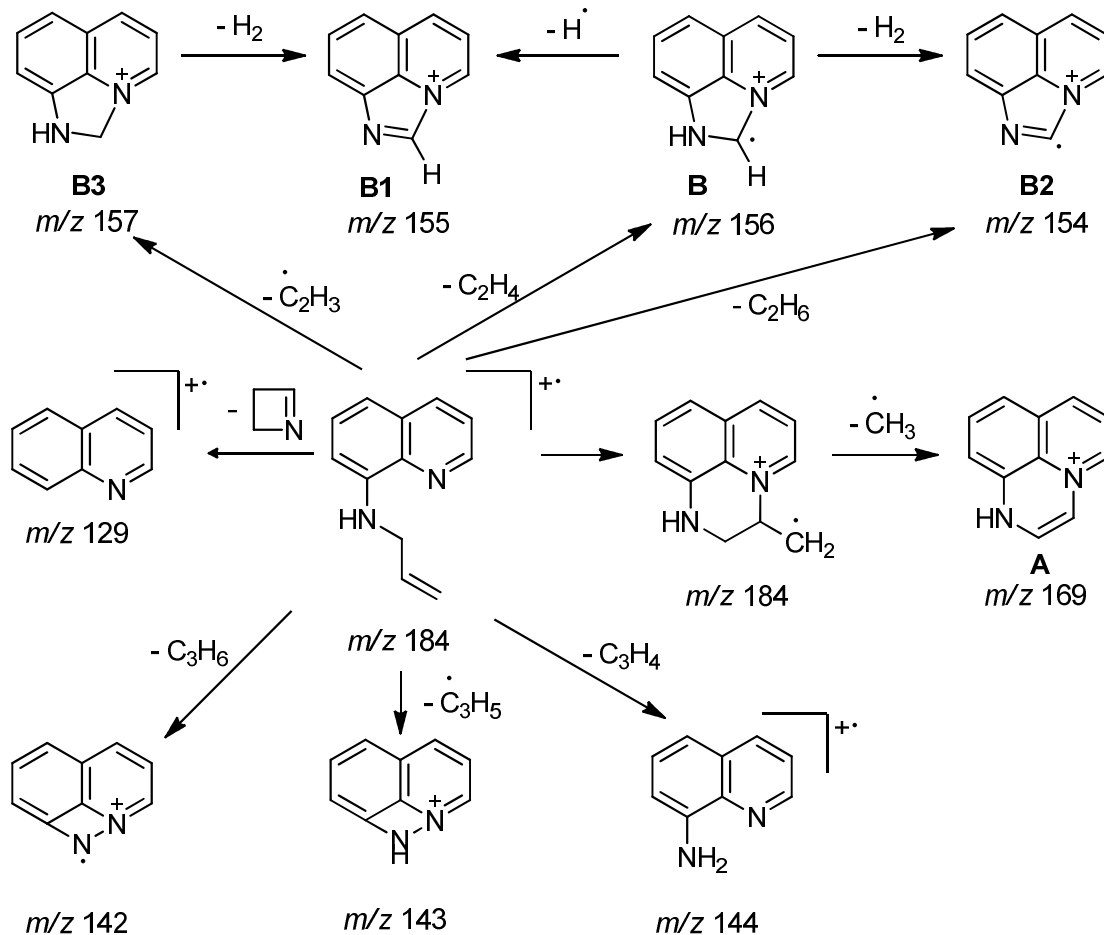


Схема 2. Основные процессы фрагментации 8-аллиламинохинолина

В масс-спектре 8-диаллиламинохинолина (рис. 2), в отличие от спектра 8-аминохинолина, максимальным является пик с m/z 183, соответствующий элиминированию аллильного радикала и образованию катиона 1-аллил[1,2]азетино[4,3,2-*ij*]хинолиния (схема 3), а пик $[M-CH_3]^+$ с m/z 209 составляет менее 5 %.

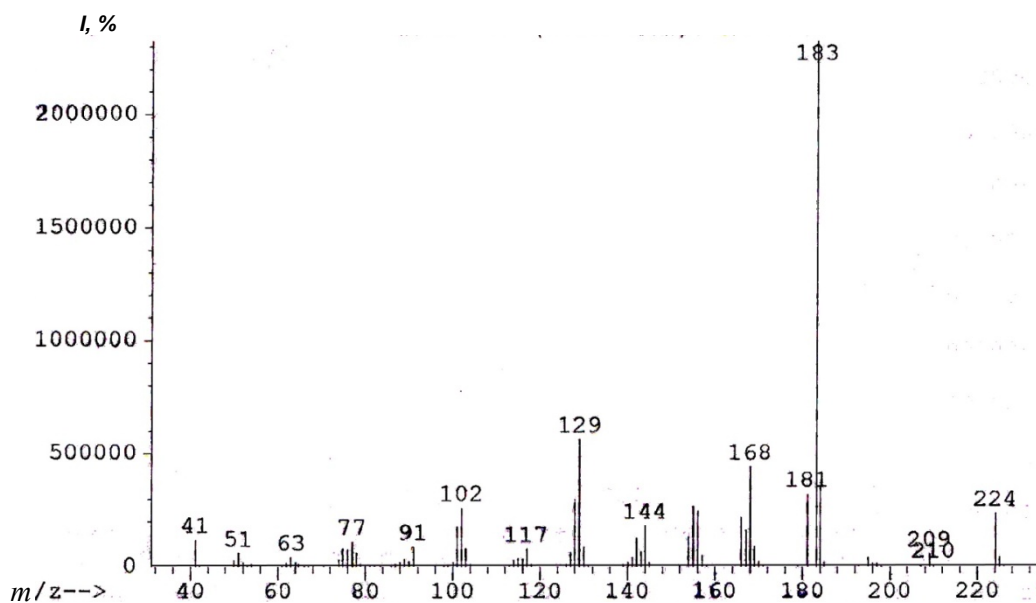


Рис. 2. Масс-спектр 8-диаллиламинохинолина

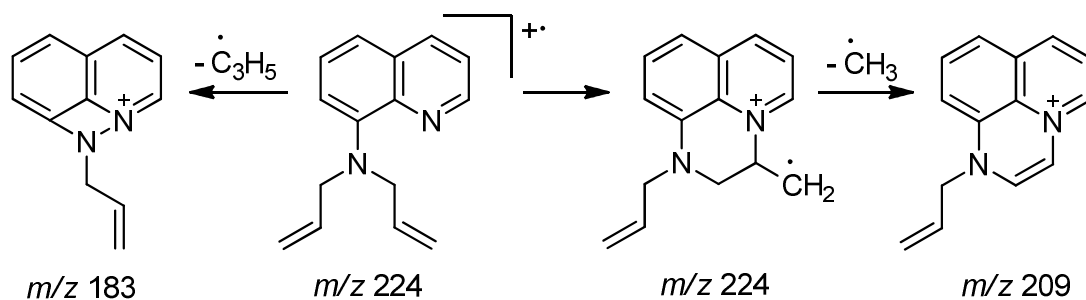


Схема 3. Основные процессы фрагментации 8-диаллиламиноквинолина

8-Ацетиламиноквинолин (4) получен ацелированием 8-аминоквинолина уксусным ангидридом. В масс-спектре ацетиламина 4 (рис. 3) максимальным является пик с m/z 144, соответствующий катион-радикалу 8-аминоквинолина и образующийся при элиминировании кетена. Имеются пики, соответствующие элиминированию метильного радикала (m/z 171) и азиридиона (m/z 129) (схема 4).

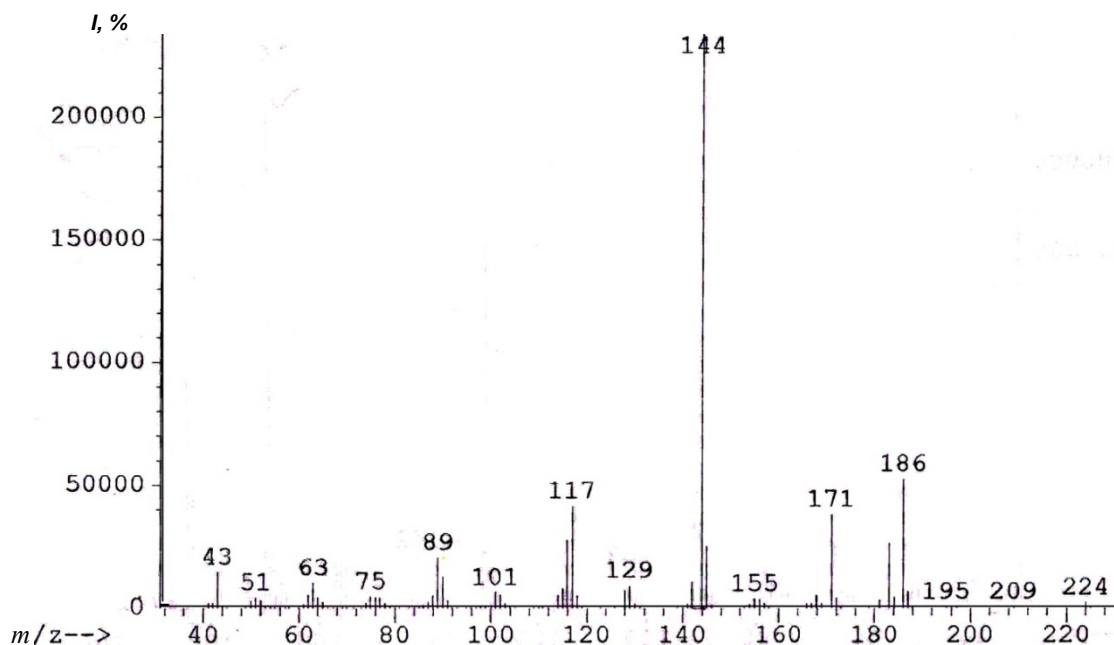


Рис. 3. Масс-спектр 8-ацетиламиноквинолина

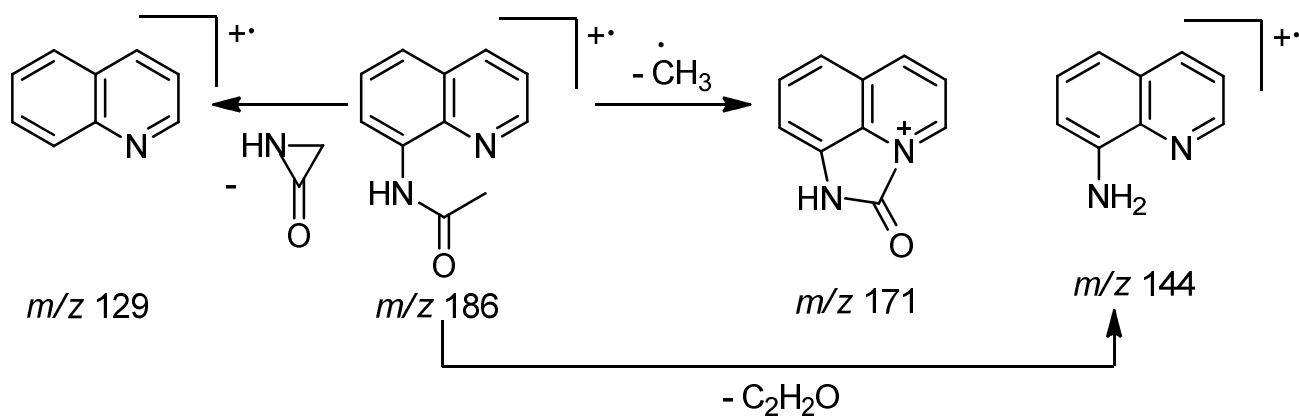


Схема 4. Основные процессы фрагментации 8-ацетиламиноквинолина

Органическая химия

8-Аллилацетиламинохиолин (**5**) получен взаимодействием 8-ацетиламинохиолина с аллилбромидом в ДМСО в присутствии щелочи. В масс-спектре его (рис. 4), в отличие от исходного 8-ацетиламинохиолина **4**, более выгодным является элиминирование ацетильного радикала, а соответствующий пик является максимальным (m/z 183). В масс-спектре нами не обнаружен пик с m/z 186, соответствующий элиминированию аллильного радикала (схема 5). Следует отметить, что в отличие от аллила **2**, при исследовании аллиламина **5** методом ХМС не происходит перегруппировки Кляйзена.

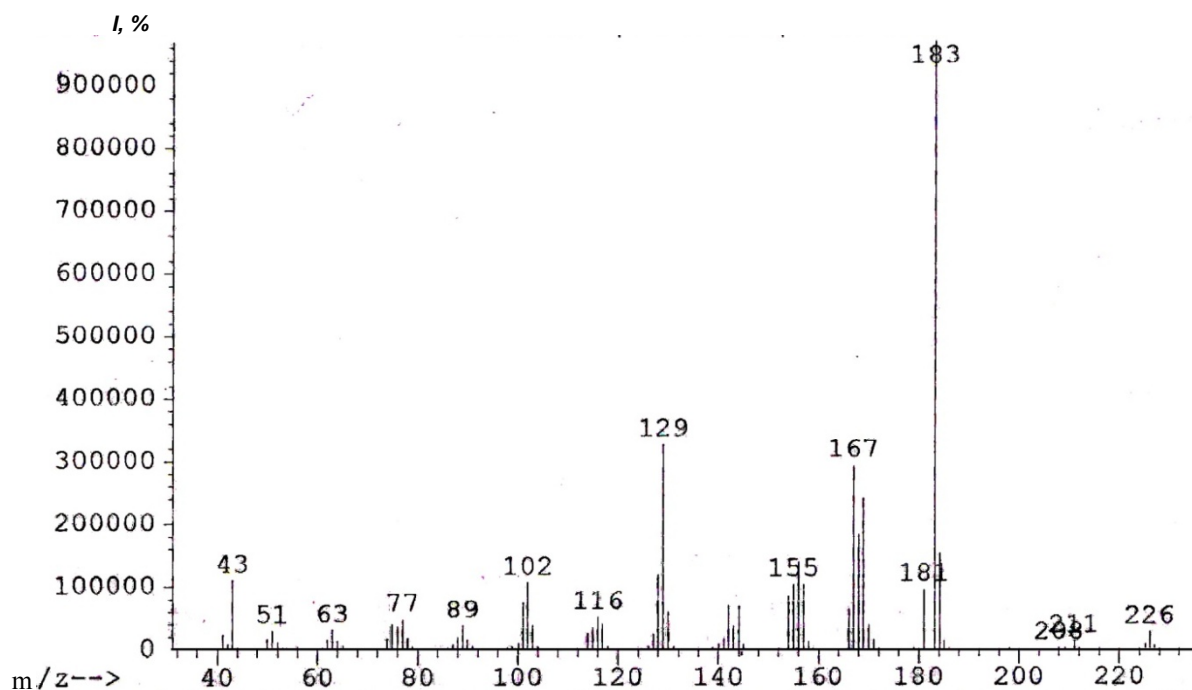


Рис. 4. Масс-спектр 8-аллилацетиламинохиолина

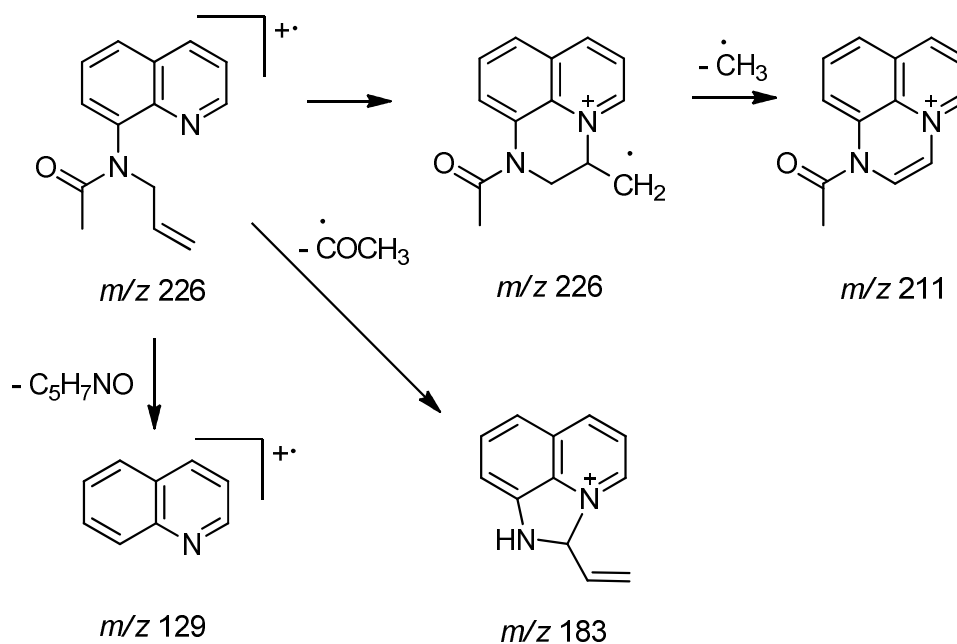


Схема 5. Основные процессы фрагментации 8-аллилацетиламинохиолина

2-Метил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*h*]хинолин (**6**) образуется при действии 15 % соляной кислоты на соединение **5**. По-видимому, вначале происходит гидролиз с образованием 8-аллиламинохинолина, который в кислой среде претерпевает перегруппировку Гофмана–Марциуса [6] с образованием 7-аллил-8-аминохинолина, и который внутримолекулярно циклизуется с образованием конечного продукта **6** (схема 6). Указанная цепь превращений является примером домино-реакции в органическом синтезе [7].

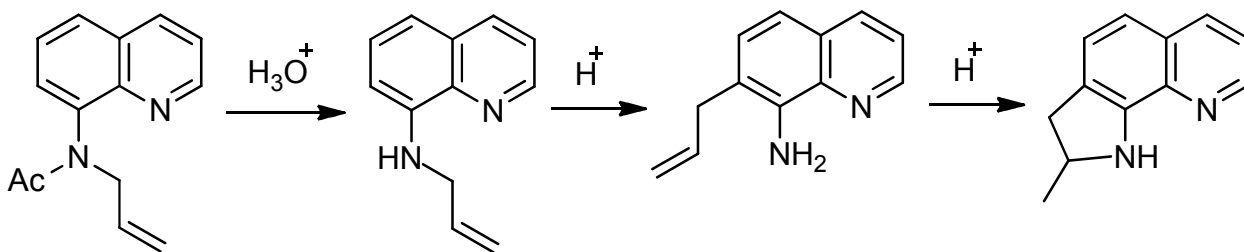


Схема 6. Образование 2-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*h*]хинолина

В масс-спектре (рис. 5) пирролохинолина **6** максимальным является пик $[M-H]^+$, что обусловлено легкостью отрыва пиррольного атома водорода.

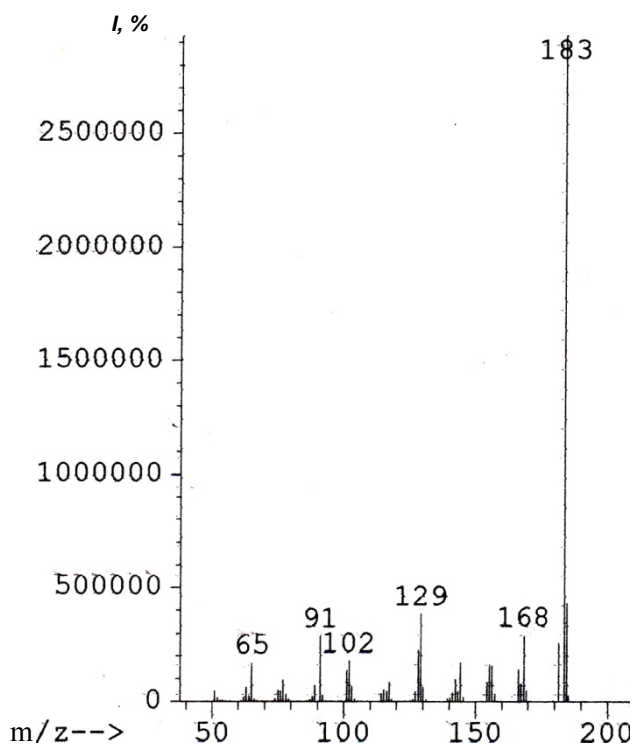


Рис. 5. Масс-спектр 2-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*h*]хинолина

Экспериментальная часть

Масс-спектры электронного удара сняты на хроматомасс-спектрометре ГХ/МС-ЭВМ фирмы Hewlet Packard, газовый хроматограф HP-5890, серия II, масс-селективный детектор MSD-5972 при энергии ионизации 70 эВ. 8-Аминохинолин является продажным реактивом и использовался без перекристаллизации.

8-Аллиламинохинолин и 8-диаллиламинохинолин. Аллилирование 8-аминохинолина аллилбромидом проводится в изопропиловом спирте в присутствии изопропилата натрия при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Спирт отгоняют, а остаток обрабатывают дихлорметаном и исследуют методом ХМС.

8-Ацетиламинохинолин. В 5 мл уксусного ангидрида растворяют 1,44 г (10 ммоль) 8-аминохинолина и нагревают на водяной бане в течение 2 ч. Затем добавляют холодную воду, выпавший осадок отделяют и экстрагируют дихлорметаном. Выход 65 %.

8-Аллилацетиламинохинолин. Получают по методу [4] взаимодействием 8-ацетиламинохинолина с аллилбромидом в ДМСО в присутствии щелочи.

2-Метил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*h*]хинолин. Получают по методу [4] действием 15%-ной соляной кислоты на 8-аллилацетиламинохинолин.

Заключение

Найдено, что 8-аллиламинохинолин и 8-диаллиламинохинолин при исследовании методом ХМС претерпевают amino-перегруппировку Кляйзена с образованием 7-аллил-8-аминохинолина и 7-аллил-8-аллиламинохинолина соответственно. Фрагментация 8-аллиламинохинолина протекает с разрывами связей С-*N* и С-С аллильной группы. В масс-спектрах всех исследуемых соединений имеются пики, соответствующие молекулярному иону, хинолину и 8-аминохинолину.

Литература

1. Comprehensive review on synthetic approach for antimalarial agents / A. Kumar, D. Paliwal, D. Saini et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – V. 85. – P. 147–178.
2. Synthesis, antimalarial, antileishmanial, antimicrobial, cytotoxicity, and methemoglobin (MetHb) formation activities of new 8-quinolinamines / K. Kaur, S.R. Patel, P. Patil et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2007. – V. 15. – P. 915–930.
3. Солдатенков, А.Т. Основы органической химии лекарственных средств / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – М.: Мир, 2003. – 192 с.
4. Синтез и гетероциклизация аллильных производных 8-аминохинолина / Д.В. Воробьев, Ю.В. Тихонова, Д.Г. Ким, А.В. Белик // Химия гетероцикл. соед. – 1997. – № 6. – С. 781–784.
5. Свойства органических соединений. Справочник / под ред. А.А. Потехина. – Л.: Химия, 1984. – 520 с.
6. Ли, Дж.Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Дж.Дж. Ли. – М.: Бинном, 2006. – 456 с.
7. Титце, Л. Domino-реакции в органическом синтезе / Л. Титце, Г. Браше, К. Герикс. – М.: Бинном, 2010. – 671 с.

Ким Дмитрий Гыманович – доктор химических наук, профессор, кафедра органической химии, химический факультет, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: kim_dg48@mail.ru

Бердникова Елена Владимировна – аспирант кафедры органической химии, химический факультет, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: berdnikovaev@susu.ac.ru

Мосунова Татьяна Владимировна – кандидат химических наук, доцент, кафедра экологии и природопользования, химический факультет, Южно-Уральский государственный университет. 454080, г. Челябинск, пр. им. В.И. Ленина, 76. E-mail: wik22@inbox.ru

Поступила в редакцию 2 декабря 2014 г.

STUDY OF 8-AMINOQUINOLINE DERIVATIVES BY GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY

D.G. Kim, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation, kim_dg48@mail.ru

E.V. Berdnikova, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation, berdnikovaev@susu.ac.ru

T.V. Mosunova, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation, wik22@inbox.ru

Chromatography-mass spectrometry method has revealed that under heating 8-allylaminoquinoline and 8-diallylaminoquinoline undergo amino-Claisen rearrangement to form 7-allyl-8-aminoquinoline and 7-allyl-8-allylaminoquinoline, respectively. The mass spectra of 8-aminoquinoline derivatives have peaks corresponding to the molecular ion, quinoline and 8-aminoquinoline.

Keywords: 8-aminoquinoline, 8-allylaminoquinoline, 8-diallylaminoquinoline, 8-acetylaminoquinoline, 8-allylacetylaminoquinoline, 2-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-h]quinoline, GC-MS, Claisen rearrangement.

References

1. Kumar A., Paliwal D., Saini D., Thakur A., Aggarwal S., Kaushik D. A Comprehensive Review on Synthetic Approach for Antimalarial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 85, pp. 147–178.
2. Kaur K., Patel S.R., Patil P., Jain M., Khan S.I., Jacob M.R., Ganesan S., Tekwanib B.L., Jaina R. Synthesis, Antimalarial, Antileishmanial, Antimicrobial, Cytotoxicity, and Methemoglobin (MetHB) Formation Activities of New 8-Quinolinamines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 15, pp. 915–930.
3. Soldatenkov A.T., Kolyadina N.M., Shendrik I.V. *Osnovy organicheskoy khimii lekarstvennykh sredstv* [Fundamentals of Organic Chemistry Drugs]. Moscow, World, 2003. 192 p.
4. Vorob'ev D.V., Tikhonova Yu.V., Kim D.G., Belik A.V. Synthesis and Heterocyclization Allyl Derivatives of 8-Aminoquinoline [Sintez i geterotsiklizatsiya allil'nykh proizvodnykh 8-amino-khinolina]. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1997, no. 6, pp. 781–784.
5. Potekhin A.A. *Svoystva organicheskikh soedineniy. Spravochnik* [Properties of Organic Compounds. Directory]. Leningrad, Khimiya, 1984. 520 p.
6. Li J.J. *Imennye reaktsii. Mekhanizmy organicheskikh reaktsiy* [Named Reaction. Mechanisms of Organic Reactions]. Moscow, Binom, 2006. 456 p.
7. Tittse L., Brashe G., Geriks K. *Domino-reaktsii v organicheskoy sinteze* [Domino Reactions in Organic Synthesis]. Moscow, Binom, 2010. 671 p.

Received 2 December 2014