



УДК 547.831.3+543.51

Масс-спектрометрический анализ 1-ацил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолинов

Шихалиев Х.С., Селеменев В.Ф., Медведева С.М.,
Пономарева Л.Ф., Коптева Н.И.

ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж

Поступила в редакцию 4.12.2013 г.

Аннотация

Методом колоночной хроматографии получены индивидуальные 1-ацил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолины, подобраны эффективные элюирующие смеси. Методом масс-спектрометрии установлена структура полученных соединений и определены основные направления фрагментации. Найдены три маршрута распада молекулы 1-ацил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолина под действием электронного удара. Реализация одного из них обусловлена протеканием циклопропил-аллильной перегруппировки.

Ключевые слова: хинолины, масс-спектрометрия, колоночная хроматография, циклопропил-аллильная перегруппировка

Individual 1-acyl-2,2,5-trimethyl-4,4-dichlorocyclopropan[c]quinolines are received by method of a column chromatography. Effective the mixtures of eluents are picked up. The structure of the obtained compounds is established and the main directions of fragmentation is determined by the method of mass spectrometry. Three routes of disintegration of a molecule 1-acyl-2,2,5-trimethyl-4,4-dichlorocyclopropan[c]quinoline under the action of electronic impact are found. Realization of one of them is caused by course of a cyclopropyl-allyl rearrangement.

Keywords: quinolines, mass spectrometry, columnar chromatography, cyclopropyl-allyl regrouping

Введение

В настоящий момент известно, что производные 2,2,4-триметилгидрохинолинов используются в качестве антиоксидантов различных материалов, содержащих кратные углерод-углеродные связи, в том числе растительных масел и продуктов их переработки [1-2]. Кроме этого различные функциональные производные 2,2,4-триметилгидрохинолинов и полициклические системы на их основе проявляют различные виды физиологической активности. Например, 6-фенил-2,2,4-триметилдигидрохинолин, дигидрохинолины конденсированные с бензопирановым или пиридиновым циклом обладают противораковой активностью [3-9] и противовоспалительным действием [11-14], 6-замещенные-2,2,4-диметилдигидрохинолины – противомикробной активностью [10]. Как правило, проявление активности обусловлено проявлением свойств агониста, медиатора или модулятора того или иного рецептора. Производные 2,2,4-триметилхинолина могут входить в состав поверхностно-активных веществ, увеличивая спектр их практически полезных свойств.

В связи с вышеизложенным легкодоступные 2,2,4-триметилгидрохинолины, являющиеся представителями пространственно затрудненных гетероциклических аминов, весьма перспективны. Наличие в них нескольких реакционных центров – вторичной аминогруппы, аллильного метила и ароматического кольца – делает их ценными субстратами для синтеза разнообразных линейных и конденсированных систем. Химия 2,2,4-триметилгидрохинолинов достаточно хорошо изучена, в частности, подробно исследована их реакционная способность по аминогруппе со многими электрофильными реагентами и по ароматическому ядру в реакциях электрофильного замещения. В то же время многие аспекты химии 2,2,4-триметилгидрохинолинов остались открытыми. К таковым, прежде всего, относятся: разработка стратегии направленного синтеза функционально замещенных гидрохинолинов высокой степени чистоты и установление их структуры современными физико-химическими методами анализа.

Целью работы являлось собой выделение индивидуальных 1-ацил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолины методом колоночной хроматографии, подтверждение на основе данных масс-спектрометрии их строения и установление возможности циклопропил-аллильной перегруппировки.

Эксперимент

На основе реакции циклоприсоединения дихлоркарбена к 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинам были синтезированы 1-ацил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолины 1-3 представленные на рис. 1 [15].

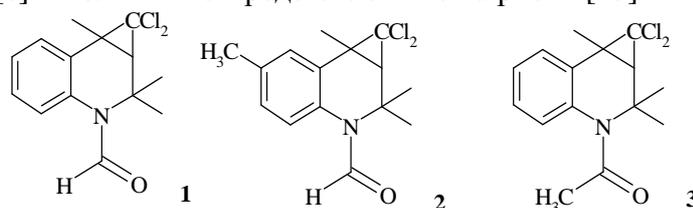


Рис.1. 1-ацил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолины 1-3

Соединения 1-3 содержат примеси исходных дигидрохинолинов, а также ряд продуктов их окисления. Их очистку осуществляли методом колоночной хроматографии. В качестве сорбента использовали силикагель 60, 40-63 мкм (Panreac), высота колонки 40 см. Установлено, что оптимальными элюентами для выделения индивидуальных дихлорциклопропан[с]хинолинов 1-3 является смесь хлороформ : этилацетат в соотношении 3 : 1, скорость пропускания 2 см³/мин.

Масс-спектры записывали на спектрометре МХ-1321 с прямым вводом при 100–150 °С и ускоряющем напряжении 70 эВ.

Обсуждение результатов

В масс-спектрах соединений 1-3 (табл. 1) наблюдаются пики молекулярных ионов, согласующиеся со структурой этих соединений. В качестве примера на схемах 1 и 2 приведены пути наиболее вероятной фрагментации под действием электронного удара N-формил-2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолина 1.

Таблица 1. Масс-спектры 2,2,5-триметил-4,4-дихлорциклопропан[с]хинолинов 1-3

Соединение	m/e (I _{отн} , %)
1	283 ([M ⁺], 28), 268 (14), 248 (42), 240 (11), 220 (18), 212 (12), 205 (14), 204 (12), 184 (53), 173 (65), 172 (100), 169 (40), 168 (36), 158 (38), 144 (62), 117 (42), 103 (8)
2	297 ([M ⁺], 30), 282 (17), 262 (40), 254 (11), 234 (15), 236 (16), 219 (18), 218 (10), 198 (50), 187 (60), 186 (100), 183 (42), 182 (26), 172 (34), 158 (67), 131 (40), 117 (13)
3	297 ([M ⁺], 25), 282 (28), 268 (18), 248 (46), 240 (14), 220 (15), 212 (10), 205 (13), 204 (16), 184 (55), 173 (100), 172 (20), 169 (36), 168 (32), 158 (35), 144 (65), 117 (44), 103 (15)

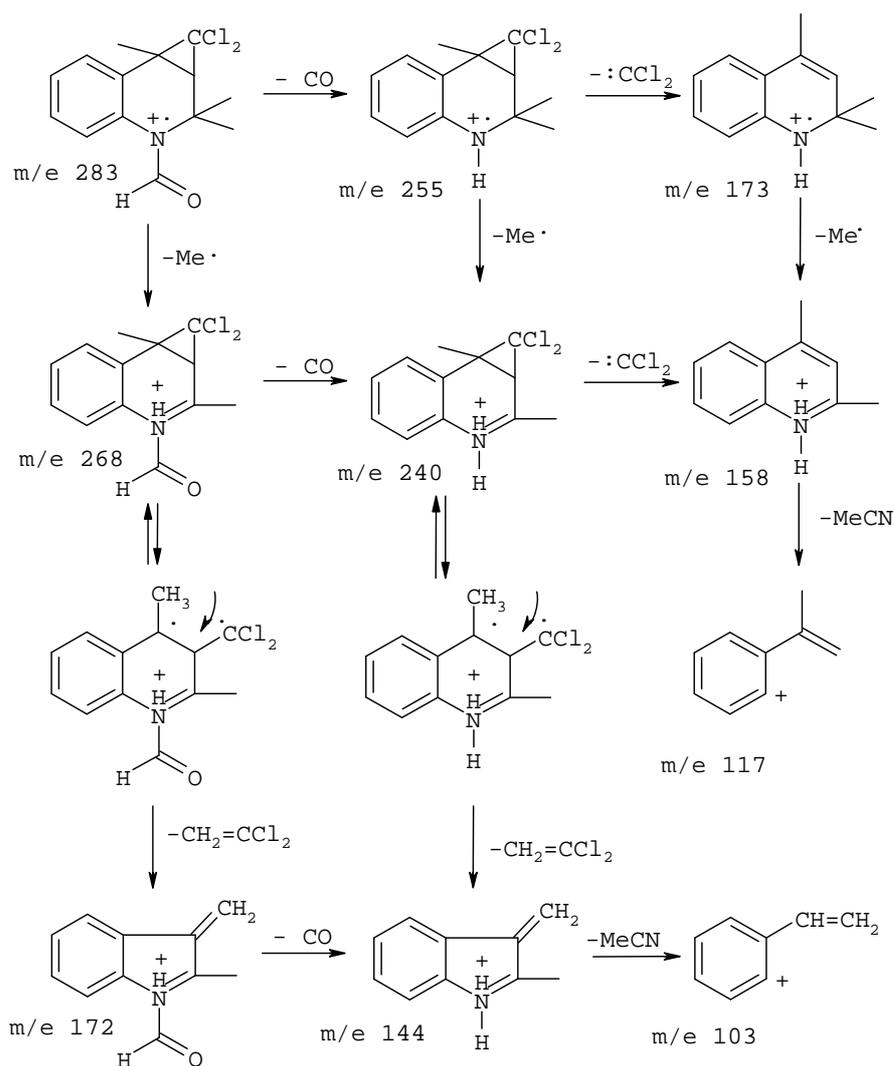


Схема 1. Фрагментация молекулярного ион-радикала соединения 1

Фрагментация молекулярного ион-радикала соединения 1 протекает по трём направлениям, два из которых представлены на схеме 1. Обращает на себя внимание тот факт, что максимальная интенсивность (100%), в отличие от исходных 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов, наблюдается не для иона [M-Me]⁺, а для иона с m/e 172. Последний, очевидно, образуется в результате последовательного элиминирования из молекулярного иона метильного радикала и нейтрального

дихлорэтана с образованием очень стабильного катиона индола. Указанная структура этого катиона подтверждается наличием в масс-спектре пика иона с m/e 144, образующегося в результате выброса молекулы CO из него.

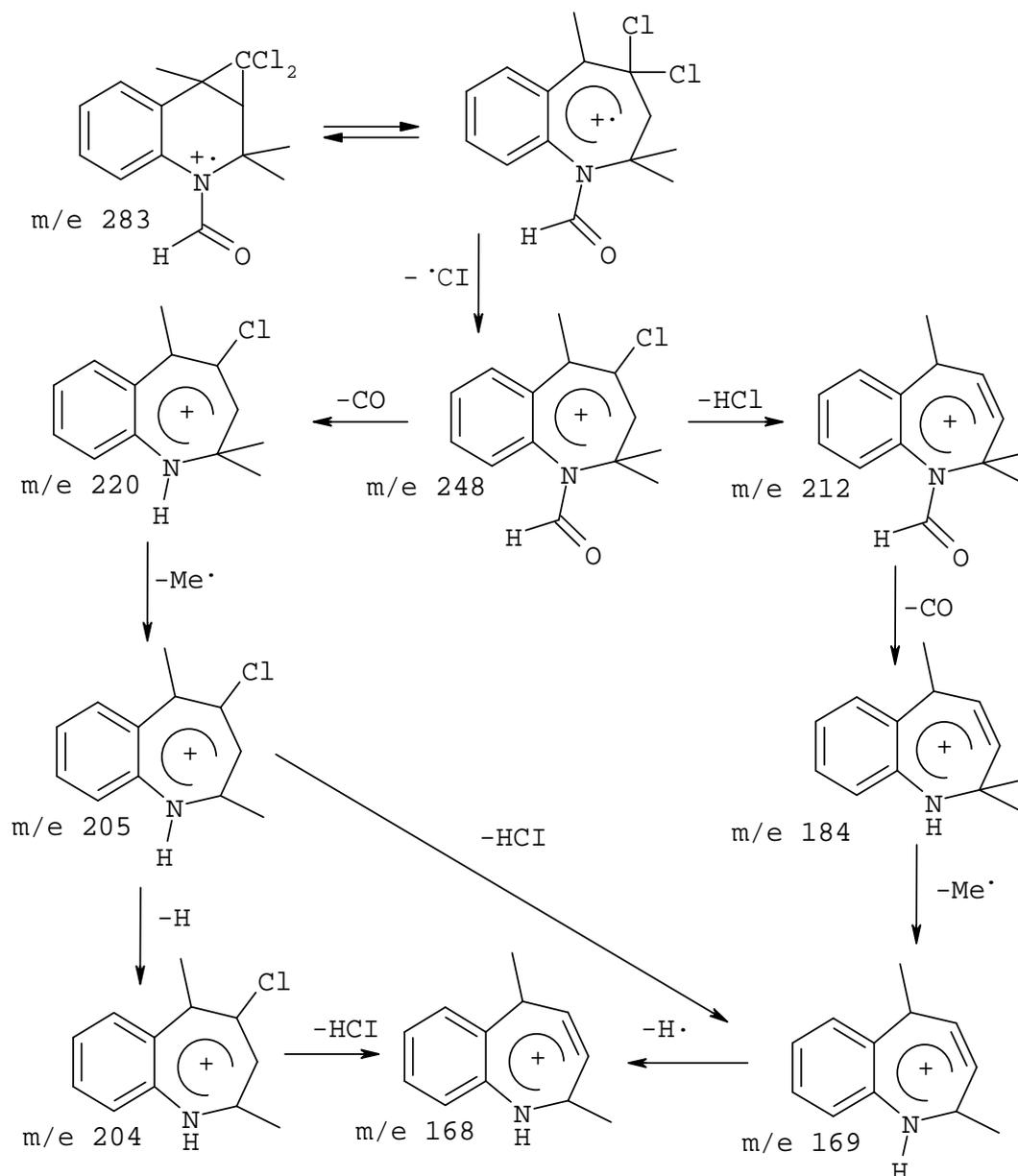


Схема 2. Фрагментация молекулярного иона соединения 1

Катион индола с m/e 144 может образовываться также путём последовательного элиминирования из молекулярного иона молекулы CO, метила и дихлорэтана.

Альтернативным путём фрагментации высокоэнергетического ион-радикала с m/e 255 является выброс дихлоркарбена с образованием ион-радикала исходного 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина с m/e 173. Образование последнего подтверждается наличием в масс-спектре характерного для всех 2,2,4-триметилгидрохинолинов [16] иона $[M-Me]^+$ с m/e 158, соответствующего стабильному катиону 2,4-диметилхинолина. Фрагментация последнего, как и катиона 3-метил-2-метилиндола с m/e 144, протекает по обычной для

азотсодержащих гетероциклических соединений схеме [172] с выбросом нейтральной молекулы ацетонитрила.

На схеме 2 показан третий путь фрагментации молекулярного иона соединения 1. Этот путь может быть связан с циклопропил-аллильной перегруппировкой [18] молекулярного иона с элиминированием атома хлора из переходного состояния. В результате расширения гидропиридинового цикла образуется стабильный катион 1-формил-2,2,5-триметил-4-хлор-1,2-дигидробензоазепина с m/e 248 (42%). Структура этого катиона подтверждается наличием в масс-спектре большой группы пиков осколочных ионов m/e 220, 212, 205, 204, 184, 168, 163, 128 и 127, предшественником которых может быть только ион с бензоазепиновой структурой. Наибольшей интенсивностью из этой группы обладает ион с m/e 184 (48%), который образуется путём последовательного элиминирования из базового иона с m/e 248 молекул HCl и CO.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации

Список литературы

1. Касаикина О.Т., Карташева З.С., Лобанова Т.В. и др. Особенности ингибирования окисления углеводов гидрированными хинолинами // Нефтехимия. 1982. Т. 22. № 2. С. 265-271.
2. Касаикина О.Т., Лобанова Т.В., Фенцов Д.В. Механизм ингибирования процессов окисления углеводов 2,2,4-триметил-6-окси-1,2,3,4-тетрагидрохинолином // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1983. № 10. С. 2212-2218.
3. Hudson A. R., Roach S. L., Higuchi R. I. et al. Synthesis and Characterization of Nonsteroidal Glucocorticoid Receptor Modulators for Multiple Myeloma // J. Med. Chem. 2007. V. 50. №19. P. 4699-4709.
4. Zhi L., Tegley C.M., Marschke K.B. et al. 5-Aryl-1,2,3,4-tetrahydrochromeno[3,4-f]quinolin-3-ones as a Novel Class of Nonsteroidal Progesterone Receptor Agonists: Effect of A-Ring Modification // J. Med. Chem. 1999. V. 42. №8. P. 1466-1472.
5. Jones T.K., Gottardis M.M., Mais D.E. et al. 5-Aryl-1,2-dihydrochromeno[3,4-f]quinolines: A Novel Class of Nonsteroidal Human Progesterone Receptor Agonists // J. Med. Chem. 1998. V. 41. №3. P. 291-302.
6. Hamann L.G., Higuchi R. I., Zhi L. et al. Synthesis and Biological Activity of a Novel Series of Nonsteroidal, Peripherally Selective Androgen Receptor Antagonists Derived from 1,2-Dihydropyridono[5,6-g]quinolines // J. Med. Chem. 1998. V. 41. № 4. P. 623-639.
7. Edwards J.P., Zhi L., Pooley C.L.F. et al. Preparation, Resolution, and Biological Evaluation of 5-Aryl-1,2-dihydro-5H-chromeno[3,4-f]quinolines: Potent, Orally Active, Nonsteroidal Progesterone Receptor Agonists // J. Med. Chem. 1998. V. 41. № 15. P. 2779-2785.
8. Pooley Ch.L., Edwards J.P., Goldman M.E. et al. Discovery and Preliminary SAR Studies of a Novel, Nonsteroidal Progesterone Receptor Antagonist Pharmacophore // J. Med. Chem. 1998. V. 41. № 18. P. 3461-3466.
9. Method for preventing or treating a disease related to the glucocorticoid receptor: пат. US 2011275620 США: МПК А61К31/47; А61К31/4709; А61К31/497; А61К31/5377;

A61K31/541; A61P25/00; A61P25/28; A61P3/04; A61P3/10; A61P9/10; A61P9/12 / Mamoru M., Masato N., Toshiyuki M., Sachiko K., Masatomo K., Miwa T.; заявитель и патентообладатель Santen pharma CO LTD. – № US201113135790; заявл. 14.07.2011; опубл. 10.11.2011. - 94 с.

10. Brown Ch.W., Liu S., Klucik J. et al. Novel Heteroarotinoids as Potential Antagonists of *Mycobacterium bovis* BCG // J. Med. Chem. 2004. V. 47. № 4. P. 1008-1017.

11. Synthesis method for alkaloid secondary metabolite aspernigerin having anticancer activity: пат. CN 102285915 Китай: МПК C07D215/08 / Ling Y., Wu Q., Yang X.; Univ China Agricultural. – № CN 102285915; заявл. 24.06.2011; опубл. 21.12.2011. - 7 с.

12. Kym P.R., Kort M.E., Coghlan M.J. et al. Nonsteroidal Selective Glucocorticoid Modulators: The Effect of C-10 Substitution on Receptor Selectivity and Functional Potency of 5-Allyl-2,5-dihydro-2,2,4-trimethyl-1H-[1]benzopyrano[3,4-f]quinolines // J. Med. Chem. 2003. V. 46. № 6. P. 1016-1030.

13. Elmore S.W., Coghlan M.J., Anderson D.D. et al. Nonsteroidal Selective Glucocorticoid Modulators: the Effect of C-5 Alkyl Substitution on the Transcriptional Activation/Repression Profile of 2,5-Dihydro-10-methoxy-2,2,4-trimethyl-1H-[1]benzopyrano[3,4-f]quinolines // J. Med. Chem. 2001. V. 44. № 25. P. 4481-4491.

14. 8-Phenyl-5,6,7,8-hydroquinoline tachykinin receptor antagonists: пат. WO 2006060346 США: МПК A61K31/47 / Jianming B., Devita R., Jinlong J., Sander M.; Merck & CO INC. – № WO 2006060346; заявл. 28.11.2005; опубл. 08.06.2006. - 40 с.

15. Шмырева Ж.В., Шихалиев Х.С., Шапиро А.Б. и др. Взаимодействие дихлоркарбена с 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолином и его производными. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1988. № 5. С.1413-1415.

16. Иванов Ю.А., Чернышева Т.Н., Покровская И.Е. и др. Синтез и свойства производных 2,2,4-триметилзамещенных гидрированных хинолинов и некоторых их аналогов // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. № 3. С. 628-633.

17. Тахистов В.В. Практическая масс-спектрометрия органических соединений // Л.: Изд-во Ленингр. ун-та. 1977. 268 С.

18. Зефиоров Н.С., Казимирчик И.Б., Лукин К.А. Циклоприсоединение дихлоркарбена к олефинам // М.: Наука. 1985. 152 с.

Шихалиев Хидмет Сафарович – д.х.н., проф., заведующий кафедрой органической химии ВГУ; Воронеж, тел. +7(473)220-84-33

Селеменев Владимир Федорович – д.х.н., проф. заведующий кафедрой аналитической химии ВГУ; Воронеж, тел.: +7(473)220-83-62

Медведева Светлана Михайловна – к.х.н., доцент кафедры органической химии ВГУ; Воронеж, тел. +7(473)220-85-21

Пономарева Людмила Федоровна – к.х.н., ассистент кафедры органической химии ВГУ; Воронеж, тел. +7(473)220-85-21

Коптева Наталия Ивановна – к.х.н., доцент кафедры органической химии ВГУ; Воронеж, тел. +7(473)220-85-21

Shikhaliev Khidmet S. – professor, head of Department of Organic Chemistry, Voronezh State University, Voronezh

Selemenev Vladimir F. – professor, head of Department of Analytical Chemistry, Voronezh State University, Voronezh

Medvedeva Svetlana M. – assistant professor Chair of Organic Chemistry Voronezh State University; Voronezh

Ponomaryova Lyudmila F. – assistant professor Chair of Organic Chemistry Voronezh State University; Voronezh

Kopteva Nataliya I. – assistant professor Chair of Organic Chemistry Voronezh State University; Voronezh