

УДК 54.057:547.831.7

ЗРУЧНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-(2-МЕТИЛ-4-ОКСО-1,4-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-ІЛ) ПРОПАНОВИХ КИСЛОТ

В.О.Зубков, Т.О.Цапко, І.С.Гриценко, Н.І.Рушчак*

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua

* Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: основи Манніха; алкілювання; 2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-он; пропанова кислота

Показано, що алкілювання діетилмалонатів четвертинними солями 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-онів у присутності етилату натрію — це зручний спосіб синтезу 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанових кислот. Реакція перебігає в м'яких умовах із високими виходами кінцевих продуктів.

A CONVENIENT METHOD OF SYNTHESIS OF 3-(2-METHYL-4-OXO-1,4-DIHYDROQUINOLINE-3-YL)PROPANOIC ACIDS

V.O.Zubkov, T.O.Tsapko, I.S.Gritsenko, N.I.Rushchak

It has been shown that alkylation of diethylmalonates with quaternized 3-dimethylaminomethyl-2-methyl-1,4-dihydroquinoline-4-ones in the presence of sodium ethoxide is a convenient method of synthesis of 3-(2-methyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-yl)propanoic acids. The reaction has proceeded under mild conditions with high yields of target products.

УДОБНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-(2-МЕТИЛ-4-ОКСО-1,4-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-ИЛ)ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ

В.А.Зубков, Т.А.Цапко, И.С.Гриценко, Н.И.Рушчак

Показано, что алкилирование диетилмалонатов четвертичными солями 3-диметиламинометил-2-метил-1,4-дигидрохинолин-4-онов в присутствии этилата натрия — это удобный способ получения 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)пропановых кислот. Реакция протекает в мягких условиях с высокими выходами конечных продуктов.

Хінолін-3-алкілкарбонові кислоти є достатньо цікавими та перспективними сполуками з точки зору пошуку нових БАР. На сьогоднішній день існують роботи, в яких дані сполуки були вивчені як агенти для лікування хвороби Альцгеймера [1] та протиепілептичні засоби [2]. Окремо слід відзначити, що літературні дані стосовно 4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл-пропанових кислот обмежуються ліченими публікаціями [3, 4]. Раніше ми повідомляли про можливість використання 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-ону як ефективного алкілятора в реакціях з ароматичними амінами [5]. Відомим є також той факт, що в реакціях з СН-кислотами аналогічне застосування мають основи Манніха [6]. Тому метою даної роботи був синтез 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанових кислот в умовах "синтезу малонових естерів" [7] з використанням в якості алкілюючих реагентів 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-онів.

Хімічні перетворення, за допомогою яких було здійснено синтез, представлені на схемах 1 та 2. На першій стадії були одержані четвертинні солі 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-онів **2a-b**. Відомо, що алкілювання 1,3-дикар-

бонільних сполук основами Манніха може перебігати без перетворення останніх на триметиламінометилітові солі [8]. Але в данному випадку ця стадія виявилася критично необхідною, оскільки при безпосередній взаємодії сполук **1a-b** з малоновим естером в умовах основного каталізу (Na_2CO_3 , NaOH , NaOEt) та достатньо високої температури перебігу реакції (120-140°C) відбувалися більш глибокі хімічні перетворення, в результаті чого були виділені тугоплавкі нерозчинні в органічних розчинниках речовини. Отже, використання четвертинних солей дозволило уникнути цих перешкод, і при кип'ятінні сполук **2a-b** з малоновим естером в абсолютному етанолі в присутності алкоголяту натрію були синтезовані заміщені малонати **3a-b** з високими виходами.

Для перетворення дієстерів **3a-b** у цільові 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанові кислоти **5a-b** було здійснено лужний та кислотний гідроліз цих сполук. Як відомо, кип'ятіння малонових естерів у водних розчинах лугів дуже часто супроводжується декарбоксілюванням однієї з карбоксильних груп, і як продукт реакції одержують відповідну аліфатичну кислоту [9]. Проте в даній роботі було показано, що навіть тривале

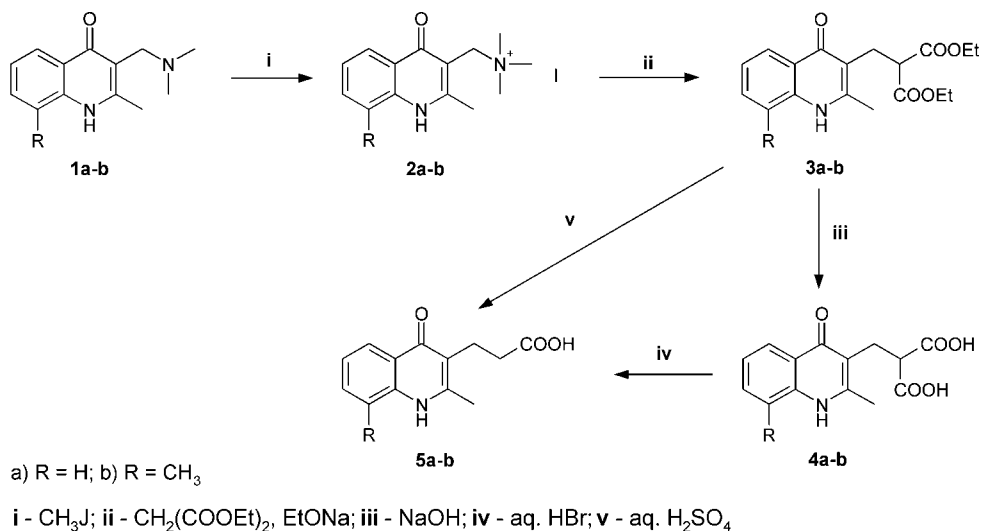


Схема 1

кип'ятіння діестерів **3a-b** з 3,5-5-кратним надлишком лугів не призводить до декарбоксілювання, а в результаті були виділені відповідні заміщені малонові кислоти **4a-b**. Монодекарбоксілювати сполуку **4a-b** вдалося шляхом довготривалого нагрівання в концентрованій бромистоводневій кислоті. Також 3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанові кислоти **5a-b** були одержані безпосередньо з діестерів **3a-b** у результаті кислотного гідролізу при кип'ятінні в середовищі 50% сульфатної кислоти (схема 1).

2-Бензил-3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанова кислота **7** була одержана двома аналогічними способами, які відрізняються лише тією стадією, на якій вводиться бензильний замісник (схема 2). Слід відзначити, що виходи проміжного дизаміщеного малонового естеру **6** є однаково високими в обох випадках.

Структури одержаних сполук підтверджені даними ¹H ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу (табл.).

Експериментальна частина

Температури плавлення визначали за допомогою приладу Кофлера і не корегували. ¹H ЯМР-

спектри синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-D₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота — 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС. Визначення елементного складу сполук проводилось за допомогою елементного аналізатора "ELEMENTAR vario EL cube" (похибка ±0.3%).

3-Диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-он **1a** одержували за описаною раніше методикою [5]. Сполуку **2b** синтезують аналогічно. Вихід — 52%.

N,N,N-Триметил-1-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метанамонію йодид **2a**. До 2,16 г (10 ммоль) 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-ону **1a** додають 50 мл сухого ацетонітрилу та 1,25 мл (20 ммоль) метилйодиду. Суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 16 год. Осад відфільтровують і промивають ацетонітрилом. Вихід — 3,5 г (98%).

Сполуку **2b** одержують аналогічно. Вихід — 3,5 г (94%).

Діетиловий естер 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)маленової кислоти **3a**. До 2 г (5,6 ммоль) **N,N,N**-триметил-1-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метанамонію йодиду **2a** додають 15 мл абсолютного етанолу та 0,85 мл

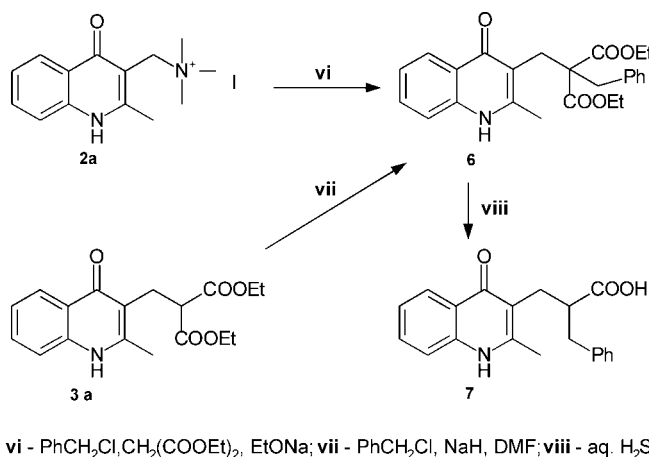


Схема 2

Таблиця

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	Брутто-формула	Т. пл., °C	Розраховано/ Знайдено, %			¹ H ЯМР- спектри (ДМСО-D ₆ , δ, м.ч.)
			C	H	N	
2b	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	>300	73,01/ 72,90	7,88/ 7,80	12,16/ 12,12	2.13 с (6H, 2xCH ₃), 2.52 с (3H, 2-CH ₃), 2.55 с (3H, 8-CH ₃), 3.38 с (2H, CH ₂), 7.17 т (J 7.8, 7.2 Гц, 1H, C-6), 7.43 д (J 7.2 Гц, 1H, C-7), 7.96 д (J 7.8 Гц, 1H, C-5), 10.21 уш. с (1H, NH)
3a	C ₁₈ H ₂₁ NO ₅	195-197	65,24/ 65,20	6,39/ 6,33	4,23/ 4,26	1.06 т (J 2x7.0 Гц, 6H, 2xCH ₂ CH ₃), 2.38 с (3H, 2-CH ₃), 2.94 д (J 7.6 Гц, 2H, CH ₂), 3.92-4.16 м (5H, H _{алиф.}), 7.25 т (J 2x7.3 Гц, 1H, C-6), 7.45 д (J 8.5 Гц, 1H, C-8), 7.58 т (J 8.5, 7.3 Гц, 1H)
3b	C ₁₉ H ₂₃ NO ₅	152-153	66,07/ 66,12	6,71/ 6,73	4,06/ 4,10	1.07 т (J 2x7.0 Гц, 6H, 2xCH ₂ CH ₃), 2.48 с (3H, 2-CH ₃), 2.49 с (3H, 8-CH ₃), 2.96 д (J 7.6 Гц, 2H, CH ₂), 3.89-4.14 м (5H, H _{алиф.}), 7.16 т (J 8.2, 7.1 Гц, 1H, C-6), 7.42 д (J 7.1 Гц, 1H, C-7), 7.91 д (J 8.2 Гц, 1H, C-5), 10.15 уш. с (1H, NH)
4a	C ₁₄ H ₁₃ NO ₅	272-274	61,09/ 61,13	4,76/ 4,77	5,09/ 5,12	2.41 с (3H, 2-CH ₃), 2.89 д (J 7.3 Гц, 2H, CH ₂), 3.79 т (J 2x7.3 Гц, 1H, CH _{алиф.}), 7.25 т (J 2x7.3 Гц, 1H, C-6), 7.46 д (J 8.3 Гц, 1H, C-8), 7.58 т (J 8.0, 7.3 Гц, 1H, C-7), 8.02 д (J 8.3 Гц, 1H, C-5), 11.49 уш. с (1H, NH), 12.68 уш. с (2H, 2xOH)
4b	C ₁₅ H ₁₅ NO ₅	279-280	62,28/ 62,26	5,23/ 5,20	4,84/ 4,79	2.53-2.46 м (2-CH ₃ , 8-CH ₃ *), 2.91 д (J 7.3 Гц, 2H, CH ₂), 3.78 т (J 2x7.3 Гц, 1H, CH _{алиф.}), 7.16 т (J 7.8, 7.1 Гц, 1H, C-6), 7.43 д (J 7.1 Гц, 1H, C-7), 7.92 д (J 7.8 Гц, 1H, C-5), 10.15 уш. с (1H, NH), 12.60 уш. с (2H, 2xOH)
5a	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	286-288	67,52/ 67,56	5,67/ 5,70	6,06/ 6,10	2.27-2.46 м (5H, 2-CH ₃ , CH ₂), 2.70 т (J 8.0, 7.0 Гц, 2H, CH ₂), 7.22 т (J 2x7.4 Гц, 1H, C-6), 7.45 д (J 8.0 Гц, 1H, C-8), 7.56 т (J 8.0, 7.4 Гц, 1H, C-7), 8.04 д (J 8.0 Гц, 1H, C-5), 11.47 с (1H, NH)
5b	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	269-270	68,56/ 68,59	6,16/ 6,19	5,71/ 5,75	2.36 т (J 2x8.0 Гц, 2H, CH ₂), 2.45-2.57 м (2-CH ₃ , 8-CH ₃ *), 2.73 т (J 2x8.0 Гц, 2H, CH ₂), 7.17 т (J 7.9, 6.4 Гц, 1H, C-6), 7.43 д (J 6.4 Гц, 1H, C-7), 7.95 д (J 7.9 Гц, 1H, C-5), 10.36 уш. с (1H, NH)
6	C ₂₅ H ₂₇ NO ₅	214-216	71,24/ 71,27	6,46/ 6,48	3,32/ 3,35	0.98 т (J 2x7.1 Гц, 6H, 2xCH ₃), 2.24 с (3H, 2-CH ₃), 3.13 с (2H, CH ₂), 3.21 с (2H, CH ₂) 3.93 д кв (J 7.1, 2.3 Гц, 4H, 2xCH ₂), 7.11-7.37 м (6H, H _{аром.}), 7.44 д (J 8.1 Гц, 1H, C-8), 7.57 ддд (J 8.0, 6.7, 1.4 Гц, 1H, C-7), 8.04 дд (J 8.0, 1.4 Гц, 1H, C-5), 11.37 с (1H, NH)
7	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅	221-222	74,75/ 74,72	5,96/ 5,95	4,36/ 4,38	2.36 с (3H, 2-CH ₃), 2.61-2.80 м (3H, H _{алиф.}), 2.81-3.11 м (2H, H _{алиф.}), 6.98-7.33 м (6H, H _{аром.}), 7.45 д (J 8.1 Гц, 1H, C-8), 7.57 т (J 8.1, 7.0 Гц, 1H, C-7), 8.04 д (J 7.0 Гц, 1H, C-5), 11.42 с (1H, NH), 12.16 уш. с (1H, OH)

* Сигнали метильних груп накладаються на сигнал ДМСО

(5,6 ммоль) діетилмалонату. При інтенсивному перемішуванні до реакційної суміші порціями додають розчин етилату натрію, який готують з 0,13 г натрію (5,6 ммоль) та 10 мл абсолютного етанолу. Кип'ятять зі зворотним холодильником до припинення виділення триметиламіну з реакційної суміші. Додають воду, підкислюють розведеною HCl до pH 5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Вихід — 1,45 г (78%).

Сполуку **3b** одержують аналогічно. Вихід — 1,55 г (80%).

2-((2-Метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонова кислота 4a. До 1 г (3 ммоль) діетилового естеру 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти **3a** додають 15 мл 1 М розчину NaOH та кип'ятять протягом 12 год. Підкислюють HCl до pH 4,5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід — 0,75 г (93%).

Сполуку **4b** одержують аналогічно. Вихід — 0,76 г (88%).

3-(2-Метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанова кислота 5a

Спосіб iv. 0,65 г (2,6 ммоль) 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти

4a нагрівають у 10 мл концентрованої HBr при 95-100°C протягом 3 год. Підлужують розчином NaOH до pH 4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід — 0,46 г (81%).

Спосіб v. 0,80 г (2,6 ммоль) діетилового естеру 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти **3a** нагрівають у 15 мл 50% розчину H₂SO₄ при 110-120 °C протягом 6 год. Підлужують розчином NaOH до pH 4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід — 0,40 г (70%).

Сполуку **5b** одержують аналогічно. Виходи — 0,52 г (82%) (*спосіб iv*) та 0,47 г (74%) (*спосіб v*).

Діетиловий естер 2-бензил-2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти 6

Спосіб vi. Одержують аналогічно сполуці **3a**, використовуючи як 1,3-дикарбонільну сполуку бензилмалоновий естер. Вихід — 1,9 г (81%).

Спосіб vii. До 1,33 г (4 ммоль) діетилового естеру 2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонату **3a** в 15 мл сухого ДМФА додають 0,18 г (4,4 ммоль) 60% суспензії NaN у вазеліновій олії. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хв, після чого додають 0,92 мл (8 ммоль) хлористого

бензилу та продовжують перемішувати протягом 12 год. Реакційну масу розбавляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують, висушують. Кристалізують з толуолу. Вихід — 1,5 г (89%).

2-Бензил-3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)пропанова кислота 7. 1 г (2,6 ммоль) Діетилового естеру 2-бензил-2-((2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-іл)метил)малонової кислоти **6** нагрівають у 15 мл 50% розчину H_2SO_4 , до якого додано 2 мл пропанолу-2, при 110–120°C протягом 6 год. Підлужують розчином NaOH до pH 4. Осад,

що утворився, відфільтровують та кристалізують з пропанолу-2. Вихід — 0,58 г (75%).

Висновки

Таким чином, 3-диметиламінометил-2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-они виявилися універсальними алкілюючими реагентами, що дозволяють проводити алкілювання як N-нуклеофілів [5], так і СН-активних сполук. Вказана реакція може знайти широке використання для створення молекулярного різномайття структури 2-метил-1,4-дигідрохінолін-4-онів.

Література

1. Cheng Y., Judd T.C., Bartberger M.D. et al. // *J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 54, №16. — P. 5836-5857.
2. Пат. US 0114441 (США) // С.А. — 2003. — Vol. 139. — P. 53023.
3. Gyul'budagyan L.V., Chukhadzhyan E.O. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 1971. — Vol. 4. — P. 610-612.
4. Gataullin R.R., Abdrakhmanov I.B. // *Rus. J. Org. Chem.* — 2007. — Vol. 43. — P. 723-728.
5. Зубков В.А., Гриценко И.С., Таран С.Г. и др. // *ЖОФХ.* — 2005. — Т. 3, вип. 2. — С. 23-27.
6. Семенов Б.Б., Юровская М.А. *Препаративная химия граминов.* — М.: Компания Спутник, 2005. — 184 с.
7. House H.O. *Modern Synthetic Reactions.* — Menlo Park, California: W. A. Benjamin, 1972. — 856 p.
8. Пат. US 0119260 (США) // С.А. — 2005. — Vol. 143. — 26609.
9. *Органикум / Пер. с нем.* — В 2-х т. — 4-е изд. — М.: Бином, 2008. — Т. 2. — 488 с.

Надійшла до редакції 03.10.2011 р.