

УДК 54.057:547.831.7/8:615.28

3-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛ-2-МЕТИЛ-1Н-ХИНОЛИН-4-ОН — ЭФФЕКТИВНЫЙ РЕАГЕНТ В СИНТЕЗЕ 3-АМИНОМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ ХИНОЛОНОВ

В.А.Зубков, И.С.Гриценко, С.Г.Таран, И.Н.Подольский, О.Л.Каменецкая

Национальный фармацевтический университет,
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: vaz@emails.ru

Ключевые слова: 2-метил-1Н-хинолин-4-он; основания Манниха; переаминирование

Осуществлен синтез 3-диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-она по реакции Манниха. Разработан эффективный способ получения 3-аминометилированных хинолин-4-онов, который основан на реакции переаминирования основания Манниха.

3-DIMETHYLAMINOMETHYL-2-METHYL-1H-QUINOLIN-4-ONE AS AN EFFECTIVE REAGENT IN THE 3-AMINOMETHYL SUBSTITUTED QUINOLONES SYNTHESIS

V.A.Zubkov, I.S.Gritsenko, S.G.Taran, I.N.Podolsky, O.L.Kamenetskaya

The synthesis of 3-dimethylaminomethyl-2-methyl-1H-quinolin-4-one via the Mannich reaction has been performed. The effective method of obtaining 3-aminomethylated quinolin-4-ones based on the reaction of Mannich base reamination has been elaborated.

3-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛ-2-МЕТИЛ-1Н-ХІНОЛІН-4-ОН — ЕФЕКТИВНИЙ РЕАГЕНТ У СИНТЕЗІ 3-АМИНОМЕТИЛЗАМІЩЕНИХ ХІОЛОНОВ

В.О.Зубков, І.С.Гриценко, С.Г.Таран, І.М.Подольський, О.Л.Каменецька

Здійснено синтез 3-диметиламінометил-2-метил-1Н-хінолін-4-ону за реакцією Маніха. Розроблено ефективний спосіб одержання 3-амінометильзованих хінолін-4-онів, який базується на реакції переамінування основи Маніха.

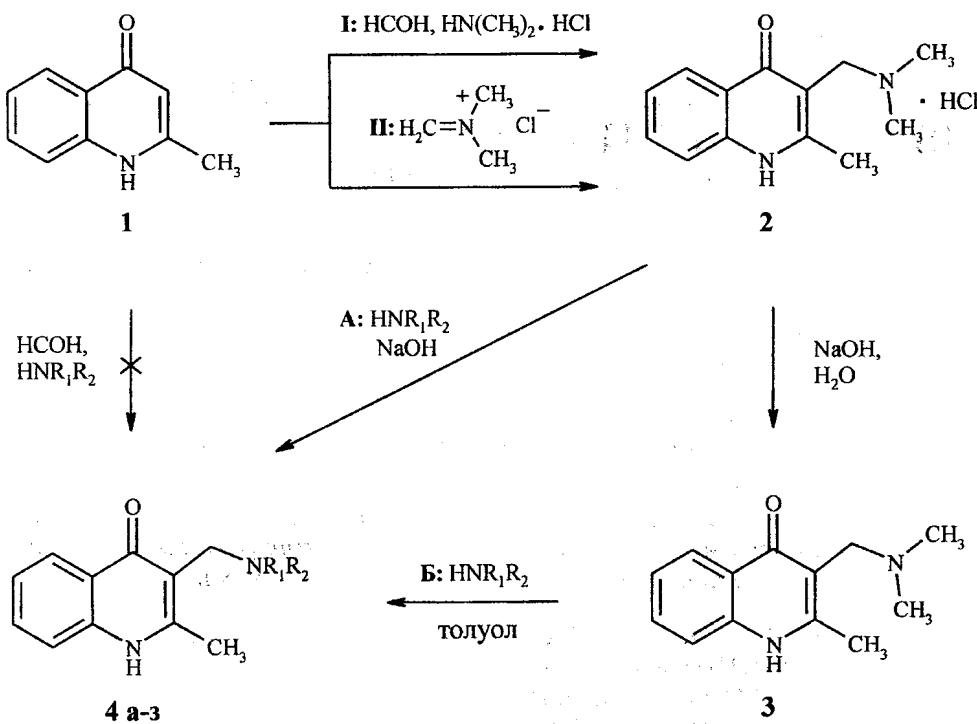
Одним из перспективных направлений создания новых лекарственных препаратов является поиск потенциальных лекарственных веществ, избирательно действующих на определенный вид рецепторов в организме человека. Большое внимание в настоящее время уделяется поиску биологически активных веществ, влияющих на серотониновые рецепторы [1].

Значительную группу веществ, влияющих на серотонинергическую иннервацию, составляют 5-ти и 6-ти членные конденсированные гетероциклы, содержащие в 3-ем положении различные аминоалкильные заместители [1-5]. Известны также некоторые производные хинолинов и хинолонов, которые проявляют аналогичные виды фармакологической активности [6, 7]. Поэтому нам представлялся перспективным синтез производных хинолонов, которые содержали бы аминоалкильные заместители в положении 3 и являлись бы, таким образом, структурными аналогами известных серотониновых агонистов (антагонистов).

Ранее было показано, что 2-метилхинолин-4-оны при взаимодействии с вторичными аминами в классических условиях реакции Манниха достаточно легко образуют 3-аминометильные производные [8]. Известно, что однозначно реакция Манниха протекает только при использовании

вторичных аминов, так как аммиак и первичные амины могут реагировать с заменой всех стоящих у азота атомов водорода [9, 10]. Нами подтверждено, что взаимодействие 2-метил-хинолин-4-она 1 с первичными алифатическими аминами, аминами, а также с диэтиламином в условиях реакции Манниха приводит к образованию преимущественно побочных продуктов, не растворимых в большинстве органических растворителях. Известно также, что основания Манниха могут использоваться как алкилирующие агенты в реакциях с аминами и метиленактивными соединениями. Особенно легко такое алкилирование происходит в том случае, если основание Манниха образовано амином, который впоследствии может легко отщепляться, например, диметиламином [9, 11]. В связи с этим целями данной работы было осуществить синтез 3-диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-она и изучить его взаимодействие с первичными аминами и диэтиламином.

Гидрохлорид 3-диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-она 2 был получен нами двумя способами: кипячением в этаноле 2-метил-4-хинолона 1 с формальдегидом и гидрохлоридом диметиламина (способ I), а также аминометилированием 2-метил-4-хинолона 1 хлоридом N,N-диметилимония (способ II) (схема 1).



4 а $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Et}$; 6 Р $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Bn}$; в $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Ph}$; г $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$;
д $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$; е $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; ж $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = 3,4\text{-диMeC}_6\text{H}_3$;
з $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = 4\text{-COOEtC}_6\text{H}_4$.

Схема 1

Применение солей имония позволяет однозначно провести синтез, повысить выход целевых продуктов по сравнению с обычной реакцией Манниха, а также упрощает проведение самой реакции [12]. В данном случае мы тоже отметили все эти преимущества, и способ II является более предпочтительным для синтеза гидрохлорида 2. Полученная соль 2 при кипячении в толуоле в присутствии порошкообразного NaOH легко всту-

пает в реакцию переаминирования с первичными алифатическими аминами, анилинами и диэтиламином, образуя целевые 3-N-R-аминометильные хинолоны 4а-з (способ А). Окончание реакции определяют по прекращению выделения диметиламина из реакционной среды.

Соединения 4а-з можно получить при взаимодействии свободного основания 3 с первичными аминами и диэтиламином в кипящем толуоле

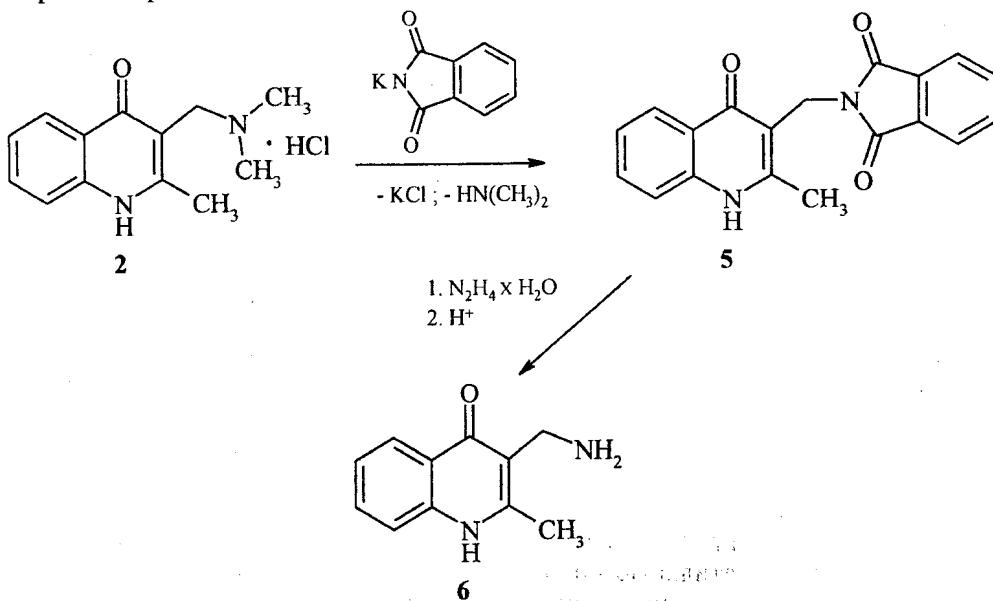


Схема 2

Таблиця 1

Характеристики 2-метил-3-R₁,R₂-аминометил-1Н-хинолин-4-онов (3, 4а-з)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °C	Выход, % (Способ синтеза)
		C	H	N		
3	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O	72,23 72,19	7,35 7,46	12,93 12,95	188 (разл.)	38
4а	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	73,86 73,74	8,31 8,25	11,53 11,46	187-189 (разл.)	56 (A)
4б	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O	77,78 77,67	6,59 6,52	10,12 10,06	193-195	61 (A) 33 (Б)
4в	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O	77,20 77,25	6,17 6,10	10,67 10,60	172-174 (разл.)	48 (A) 28 (Б)
4г	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O	77,60 77,67	6,58 6,52	10,12 10,06	182-184 (разл.)	58 (A)
4д	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O	77,76 77,67	6,60 6,52	9,95 10,06	170-172 (разл.)	60 (A)
4е	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O	77,89 77,67	6,48 6,52	9,94 10,06	174-176 (разл.)	52 (A) 25 (Б)
4ж	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O	77,95 78,05	6,96 6,89	9,69 9,58	206-208 (разл.)	53 (A)
4з	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	71,50 71,41	5,87 5,99	8,40 8,33	126-128	51 (A)

(способ Б). Однако суммарный выход конечных продуктов по этому способу в пересчете на гидрохлорид 2 оказался существенно ниже, чем выходы синтезов с использованием непосредственно самого гидрохлорида 2 (табл. 1). Это, очевидно, связано с хорошей растворимостью 3-диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-она 3 в воде и соответственно с потерями вещества на стадии получения свободного основания.

Нам было интересно получить незамещенный 3-аминометил-2-метил-1Н-хинолин-4-он, так как это соединение обладает наибольшим структурным сходством в синтезированном ряду с биогенным амином — триптамином. Кроме того, наличие в структуре свободной аминогруппы позволяет в дальнейшем провести большое количество разнообразных химических превращений с ее участием.

Для синтеза 3-аминометил-2-метил-1Н-хинолин-4-она 6 был использован метод получения первичных аминов по Габриэлю (схема 2), так как весьма затруднительно получить этот первичный амин теми способами, которые были рассмотрены выше. Вначале гидрохлоридом 3-диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-она 2 мы алкилировали фталимида калия в среде диметилформамида. Затем гидразинолизом полученного алкилфталимида 5 с последующим подкислением реакционной среды уксусной кислотой был получен 3-аминометил-2-метил-1Н-хинолин-4-он 6.

Строение полученных соединений доказано данными элементного анализа и ПМР-спектроскопии (табл. 1, 2).

Для оценки перспективности синтезированных 2-метил-3-R₁,R₂-аминометил-1Н-4-оксохино-

линов 3, 4а-з как биологически активных веществами было проведено компьютерное прогнозирование их фармакологической активности с помощью программы PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex and Training) [13]. Полученные результаты (табл. 3) свидетельствуют о том, что данный класс соединений является перспективным в плане поиска новых биологически активных веществ, так как синтезированные соединения показали достаточно большую вероятность наличия биологического действия в широком спектре фармакологической активности.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury VX-200, рабочая частота — 200 МГц, растворитель ДМСО-D₆, внутренний стандарт ТМС.

Гидрохлорид 3-диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-она (2)

Способ (I): 0,05 Моль 2-метилхинолин-4-она, 0,05 Моль формалина и 0,05 Моль гидрохлорида диметиламина кипятят с обратным холодильником в этаноле в течение 2 час. Спирт отгоняют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают ацетоном. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают (выход — 72%). Используют в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки.

Способ (II): 0,05 Моль 2-метилхинолин-4-она, 0,055 Моль хлорида N,N-диметилимонания [12] в 100 мл ацетонитрила перемешивают 0,5 час, а затем кипятят с обратным холодильником 1 час. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают (выход — 85%).

Таблиця 2

Спектри ПМР 2-метил-3-R₁R₂-аминометил-1Н-хинолин-4-онов (3, 4а-з) (δ , м.д.)

Соединение	Химический сдвиг, δ , м.д.					
	NH хинона (1Н, с)	Наром	NH	CH ₂	2-CH ₃ (3Н, с)	другие протоны
3	11,28	8,06 (1Н, д); 7,56 (1Н, т); 7,46 (1Н, д); 7,22 (1Н, т)		3,34 (2Н, с)	2,45	2,20 (6Н, с, N(CH ₃) ₂)
4а	11,24	8,06 (1Н, д); 7,52 (1Н, д.т.); 7,43 (1Н, д); 7,22 (1Н, д.т.)		3,34 (2Н, с)	2,47	2,41 (4Н, к, N(CH ₂ CH ₃) ₂); 0,95 (6Н, т, N(CH ₂ CH ₃) ₂)
4б	11,28	8,06 (1Н, д); 7,62-7,10 (10Н, м)		3,72 (2Н, с); 3,61 (2Н, с)	2,38	
4в	11,41	8,08 (1Н, д); 7,58 (1Н, д.т.); 7,47 (1Н, д); 7,26 (1Н, д.т.); 7,03 (1Н, т); 6,65 (2Н, д); 6,48 (1Н, т)	5,32 (1Н, т)	4,12 (2Н, д)	2,40	
4г	11,56	8,08 (1Н, д); 7,66-7,38 (2Н, м); 7,26 (1Н, т); 7,02-6,84 (2Н, м); 6,72 (1Н, д); 6,44 (1Н, т)	4,80 (1Н, т)	4,20 (2Н, д)	2,48	2,00 (3Н, с, CH ₃)
4д	11,52	8,08 (1Н, д); 7,64-7,42 (2Н, м); 7,24 (1Н, т); 6,88 (1Н, т); 6,48-6,26 (3Н, м)	5,32 (1Н, т)	4,08 (2Н, д)	2,42	2,12 (3Н, с, CH ₃)
4е	11,42	8,08 (1Н, д); 7,58 (1Н, т); 7,48 (1Н, д); 7,27 (1Н, т); 6,86 (2Н, д); 6,58 (2Н, д)	5,10 (1Н, т)	4,10 (2Н, д)	2,42	2,12 (3Н, с, CH ₃)
4ж	11,48	8,06 (1Н, д); 7,64-7,40 (2Н, м); 7,26 (1Н, т); 6,78 (1Н, д); 6,48-6,32 (2Н, м)	5,06 (1Н, т)	4,06 (2Н, д)	2,42	2,07 (3Н, с, CH ₃); 2,03 (3Н, с, CH ₃)
4з	11,56	8,08 (1Н, д); 7,72-7,42 (4Н, м); 7,26 (1Н, т); 6,68 (2Н, д)	6,44 (1Н, т)	4,28-4,08* (2Н, м)	2,42	4,28-4,08* (2Н, м, CH ₂ CH ₃); 1,22 (3Н, т, CH ₂ CH ₃)

* - сигналы протонов двух CH₂ групп накладываются и проявляются в виде мультиплета с интегральной интенсивностью 4 протона.

Таблиця 3

Комп'ютерное прогнозирование биологической активности 2-метил-3-R₁R₂-аминометил-1Н-4-оксохинолинов (3, 4а-з)

Вид биологической активности	Pa/Pi*	Соединение								
		3	4а	4б	4в	4г	4д	4е	4ж	4з
Антineопластическая	Pa Pi	0,594 0,036	0,582 0,046	0,714 0,009	0,796 0,026	0,747 0,026	0,790 0,033	0,778 0,037	0,790 0,033	0,741 0,030
Ноотропная	Pa Pi	0,510 0,012	0,618 0,016	0,374 0,218	0,454 0,010	0,428 0,022	0,311 0,015	0,322 0,013	0,311 0,015	0,530 0,014
Кардиотоническая	Pa Pi	0,591 0,012	0,572 0,016	0,591 0,021	0,601 0,019	0,632 0,015	0,592 0,020	0,611 0,018	0,566 0,025	0,669 0,012
Антигипоксическая	Pa Pi	0,638 0,015	0,675 0,007	0,607 0,031	0,578 0,054	0,568 0,063	0,600 0,036	0,595 0,040	0,575 0,056	0,575 0,057
Противовоспалительная	Pa Pi	0,653 0,101	0,448 0,113	0,437 0,056	0,587 0,123	0,452 0,079	0,502 0,075	0,534 0,118	0,528 0,056	0,574 0,075
Стимулятор родовой деятельности	Pa Pi	0,591 0,021	0,566 0,024	0,591 0,021	0,601 0,019	0,632 0,015	0,592 0,020	0,611 0,018	0,566 0,025	0,669 0,012
Коррекция аутоиммунных нарушений	Pa Pi	0,508 0,045	0,582 0,053	0,714 0,056	0,796 0,030	0,747 0,060	0,790 0,033	0,778 0,039	0,790 0,033	0,741 0,065
Противоаллергическая	Pa Pi	0,362 0,061	0,361 0,066	0,525 0,021	0,414 0,044	0,460 0,032	0,390 0,054	0,408 0,046	0,399 0,063	0,425 0,050
Противовирусная	Pa Pi	0,653 0,015	0,494 0,022	0,451 0,019	0,587 0,018	0,514 0,015	0,478 0,026	0,534 0,022	0,478 0,026	0,548 0,016
Антипротозойная	Pa Pi	0,561 0,074	0,448 0,040	0,387 0,070	0,472 0,062	0,411 0,069	0,502 0,073	0,495 0,069	0,445 0,075	0,574 0,058

Примечание: * - Pa - вероятность наличия, Pi - вероятность отсутствия биологического действия.

Общая методика получения 3-N-R-аминометильных хинолонов (4a-3)

Способ (A): 0,01 Моль гидрохлорида 3-диметиламино-метил-2-метил-1Н-хинолин-4-она (2), 0,015 Моль тонко растертого гидроксида натрия и 0,01 Моль соответствующего амина кипятят в 50 мл толуола в течение 5–6 час до прекращения выделения диметиламина из реакционной среды. Толуол отгоняют, остаток обрабатывают водой. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Способ (Б): 3-Диметиламинометил-2-метил-1Н-хинолин-4-он (3) 0,03 Моль гидрохлорида 3-диметиламино-метил-2-метил-1Н-хинолин-4-она (2) растворяют в минимальном количестве воды и обрабатывают 10% раствором NaOH. Выделившееся основание отфильтровывают и кристаллизуют из воды.

0,01 Моль 3-диметиламино-метил-2-метил-1Н-хинолин-4-она (3) и 0,01 Моль соответствующего амина кипятят в 50 мл толуола в течение 4–5 час до прекращения выделения диметиламина из реакционной среды. Толуол отгоняют, остаток обрабатывают водой. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Література

1. Zefirova O.N., Zefirov N.S. // Zh. Org. Khim. — 2000. — №36. — P. 1273.
2. Baxter G., Kennett G., Blaney F., Blackburn T. // Trends Pharmacol. Sci. — 1995. — №16. — P. 105.
3. Kennett G.A., Ainsworth K., Trail B., Blackburn T.P. // Neuropharmacology. — 1997. — №36. — P. 233.
4. Glennon R.A., Dukat M., El-Bermawy M. et al. // J. Med. Chem. — 1994. — №37. — P. 1929.
5. Comoy C., Marot C., Podona T. et al. // J. Med. Chem. — 1996. — №39. — P. 4285.
6. Evans E. // Pharmacol. Biochem. and Behavior. — 1991. — №40. — P. 1033.
7. Ohuchi M. // USP №5571820. — 1996. — №16.
8. Зубков В.О., Безуглый П.О., Таран К.А. и др. // Вісник фармації. — 2003. — №4. — С. 3.
9. Органикум. Практикум по органіческій хімії. — М.: Мир, 1979. — В 2-х т. — Т. 2. — 442 с.
10. Самсонія Ш.А., Таргамадзе Н.Л., Суворов Н.Н. // Успехи хімії. — 1994. — Т. 63, №10. — С. 866.
11. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1969. — 944 с.
12. Титце Л., Айхер Т. Препартивная органическая химия. — М.: Химия, 1999. — 704 с.
13. Porolikov V., Filimonov D. Rational Approaches to Drug Design // Eds. H.-D. Holtje, W. Sippl. — Barselona: Prous Science, 2001. — P. 403.

Надійшла до редакції 14.03.2005 р.

3-Аминометил-2-метил-1Н-хинолин-4-он (6)

0,01 Моль 2-метил-хинолин-4-она и 0,01 Моль калія фталимида нагревают в 20 мл диметилформаміда при 110°C в течение 1 час. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают.

К 0,005 Моль алкилфталимида (5) в 30 мл этанола добавляют 0,01 Моль гидразин гідрата и реакціонну смесь кипятят в течение 2 часов. Выпавший осадок отфильтровывают. Фільтрат упаривають і подкисляють уксусною кислотою до pH 6. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из этанола. Выход — 57%, Т.пл. — 196–198°C. Спектр ПМР: 12,28 (1H, с); 8,08 (1H, д); 7,96 (2H, с); 7,65 (2H, д); 7,33 (1H, кв); 3,88 (2H, с); 2,55 (3H, с).

Выводы

1. В условиях реакции Манниха осуществлен синтез 3-диметиламино-метил-2-метил-1Н-хинолин-4-она, который является эффективным реагентом для получения 3-аминометилзамещенных хинолонов.

2. 3-Аминометилзамещенные хинолоны являются перспективными биологически активными веществами.