

УДК 547.544.3:547.551.55

СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 6-АЛКІЛСУЛЬФОНІЛ-4-МЕТИЛ-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОНІВ

В.О.Зубков, І.С.Гриценко, Т.О.Цапко

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

Ключові слова: 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінова кислота;
сульфони; синтез; ізомеризація

Здійснено синтез ряду нових 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів шляхом алкілування відповідної сульфінної кислоти різноманітними алкілгалогенідами. Вивчені деякі особливості взаємодії алілброміду з 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфіновою кислотою.

THE SYNTHESIS AND SOME SPECIFIC PROPERTIES OF 6-ALKYLSULFONYL-4-METHYL-1,2-DI-HYDROQUINOLIN-2-ONES REACTIVITY

V.A.Zubkov, I.S.Gritsenko, T.A.Tsapko

The synthesis of new 6-alkylsulfonyl-4-methyl-1,2-dihydroquinoline-2-ones has been carried out by alkylation of the corresponding sulfinic acid with different alkyl halides. Some peculiarities of the interaction of allylic bromide with 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-6-sulfinic acid have been studied.

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ 6-АЛКИЛСУЛЬФОНИЛ-4-МЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-2-ОНОВ

В.А.Зубков, И.С.Гриценко, Т.А.Цапко

Осуществлен синтез новых 6-алкилсульфонил-4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-онов путем алкилирования соответствующей сульфоновой кислоты различными алкилгалогенидами. Изучены некоторые особенности взаимодействия аллилбромиды с 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфиновой кислотой.

Серед сірковмісних сполук, в яких атом сірки знаходиться у вищому ступені окиснення, цікавим, але практично не вивченим класом є похідні сульфонів. Аналіз літературних даних засвідчив, що більшість робіт, присвячених хімії сульфонів, стосується арилсульфонів. У той же час даних про вивчення гетерилсульфонів значно менше, а щодо їх біологічних властивостей, то існують лише поодинокі посилання. Як приклади БАР даного класу можна назвати сполуки з антимікробною [1], протівірусною по відношенню до ВІЛ [2, 3, 4], антималярійною [5], протизапальною, анагетичною [6, 7, 8] та протипухлинною [9] дією. У сучасній медичній практиці застосовуються тільки два лікарських препарати з цієї групи — 4,4'-діамінодіфенілсульфон (діафенілсульфон, дапсон) та його аналог солісульфон (рис. 1), які чинять антимікробну дію по відношенню до мікобактерій лепри та туберкульозу [10].

Враховуючи вищезазначене та продовжуючи дослідження сульфовмісних похідних хінолонів, ми поставили за мету даної роботи розробку методу синтезу 6-алкілсульфонілхінолін-2-онів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

Серед існуючих методів синтезу сульфонів можна виділити п'ять найбільш розповсюджених шляхів, а саме: а) окиснення органічних сульфідів та сульфоксидів; б) алкілування сульфінних кислот та їх солей; в) ацилювання ароматичних вуглеводородів галогенангідрідами сульфокислот за Фриделем-Крафтсем (синтез арилсульфонів); г) сульфонування аренів з одержанням симетричних ароматичних сульфонів; д) декарбоксілювання карбонових кислот, що містять сульфонільну групу в α -положенні [11].

Для синтезу цільових хінолін-6-сульфонілпохідних 3а-ж ми обрали найбільш зручний метод в, а саме алкілування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти (2) (схема 1). Вихідна сульфінна кислота 2 була одержана в результаті відновлення 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (1) натрію сульфідом у лужному середовищі за відомою методикою. Синтез цільових 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (3а-ж) було здійснено за реакцією алкілування сульфінної кислоти 2 відповідними алкілгалогенідами в системі ДМСО/К₂СО₃. Структура та індивідуальність сполук підтверд-

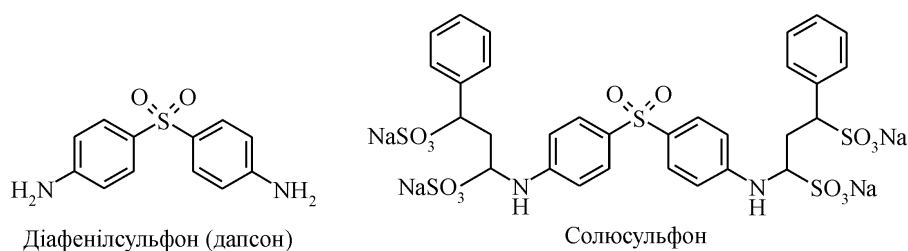
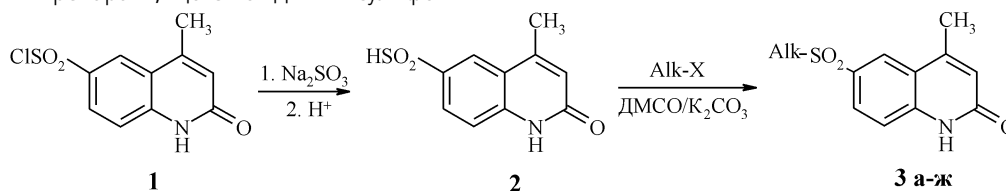


Рис. 1. Лікарські препарати, що є похідними сульфонів.



X = Cl, Br

Alk = а) CH₃; б) C₂H₅; в) C₃H₇; г) *n*-C₄H₉; д) *n*-C₅H₁₁; е) *n*-C₆H₁₃; ж) CH₂Ph

Схема 1

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (3а-з)

Сполука	Alk	Брутто-формула	Т.пл., °С	Вихід, %	R _f , гексан-і-пропанол (1:1)
3а	CH ₃	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ S	283-284	63	0,39
3б	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ S	210-212	72	0,36
3в	<i>n</i> -C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ S	214-216	85	0,46
3г	<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ S	216-218	84	0,55
3д	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₁₅ C ₁₉ N ₂ O ₃ S	200-202	79	0,61
3е	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ S	210-211	80	0,64
3ж	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S	286-288	72	0,43
3з	CH ₂ CH=CH ₂	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S	229-230	73	0,40

жені даними ПМР-спектроскопії (табл. 2), чистота контролювалась тонкошаровою хроматографією (табл. 1). Синтезовані 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-они (3а-ж) представляють собою білі кристалічні речовини з чіткими темпера-

турами плавлення, розчинні у спиртах, ДМФА, ДМСО, не розчинні у воді.

Достатньо цікавими виявилися результати взаємодії 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти (2) з алілбромідом (схема 2). Літе-

Таблиця 2

Спектри ПМР 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (3а-з)

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.						
	1-NH (1H, c)	H хінол.				4-CH ₃ хінол. (3H, c)	Alk
		5H (1H, c)	7H (1H, дд)	8H (1H, д)	3H (1H, c)		
3а	11,98	8,14	7,96	7,44	6,50	2,47	3,22 (3H, c)
3б	12,00	8,10	7,92	7,45	6,50	2,47	3,28 (2H, кв); 1,10 (3H, т)
3в	11,95	8,10	7,93	7,46	6,51	2,48	3,50 (2H, т); 1,42-1,61 (2H, м); 0,90 (3H, т)
3г	12,00	8,10	7,94	7,45	6,50	2,47	3,34 (2H, т); 1,41-1,60 (2H, м); 1,20-1,39 (2H, м); 0,82 (3H, т)
3д	11,97	8,10	7,94	7,46	6,52	2,50	3,25 (2H, т); 1,40-1,67 (2H, м); 1,10-1,36 (4H, м); 0,80 (3H, т)
3е	11,94	8,10	7,93	7,44	6,52	2,47	3,34 (2H, т); 1,40-1,67 (2H, м); 1,04-1,38 (6H, м); 0,80 (3H, т)
3ж	11,98	7,79	7,70	7,35	6,50	2,32	7,19-7,31 (3H, м); 7,05-7,18 (2H, м); 4,67 (2H, c)
3з	11,92	8,08	7,88	7,44	6,51	2,47	5,57-5,77 (1H, м); 5,28 (1H, д); 5,17 (1H, д); 4,10 (2H, д)

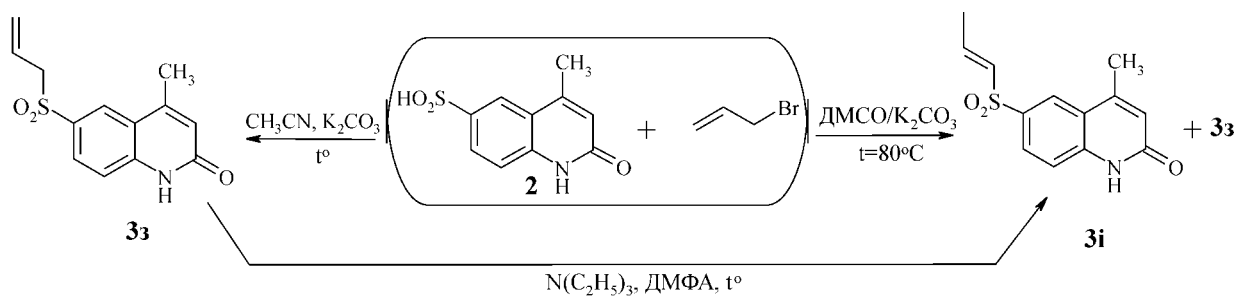


Схема 2

ратурні дані свідчать, що реакція алкілування арилсульфонових кислот β,γ -ненасиченими алкілгалогенідами відбувається неоднозначно. В якості продуктів такої взаємодії були виділені як β,γ -ненасичені сульфи [12, 13], так і продукти ізомеризації α,β -ненасичені сульфи [14], а також їх суміші в різних співвідношеннях [15]. При цьому зазначається, що результат реакції не завжди є прогнозованим та залежить від декількох факторів, а саме умов проведення синтезу (сольватуючі властивості розчинника, температура, тривалість реакції) та природи вихідної сульфінної кислоти або її солі [14, 15].

У нашому випадку при проведенні реакції алкілування за загальною методикою одержання сульфонів 3а-ж згідно з даними ПМР-спектроскопії спостерігалось утворення суміші двох продуктів у співвідношенні приблизно 85 : 15%. Переважаючою сполукою в суміші є 4-метил-6-пропенілсульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-он (3i), якому відповідають сигнали в ПМР-спектрі при 7,73-7,94 м.д. (2H, м, $\text{CH}=\text{CH}$) та 1,85 м.д. (3H, д, CH_3) (рис. 2). А мінорний продукт ідентифіковано як 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-он (3z). Зміни часу та температурного режиму проведення реакції в системі ДМСО/ K_2CO_3 не приводили до

зсуву рівноваги в бік утворення тільки одного із зазначених ізомерів.

Одержати 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-он (3z) в індивідуальному стані нам вдалося, замінивши розчинник, в якому проводилася реакція алкілування, з ДМСО на ацетонітрил. У спектрі ПМР сполуки 3z спостерігаються сигнали, характерні для алільного фрагменту, та зовсім відсутні сигнали ізомерного пропенілсульфону 3i (рис. 3, табл. 2).

Для одержання 4-метил-6-пропенілсульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3i) також в індивідуальному стані нами була зроблена спроба провести ізомеризацію 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3z). Відомо, що ізомеризація алільного радикалу в пропенільний для ненасичених сульфонів є можливою в умовах основного каталізу та обумовлена підвищеною рухливістю протона при α -вуглецевому атомі сульфонільної групи [16]. Нами було встановлено, що в присутності сильних основ (натрію гідроксиду, натрію етилату) алілсульфон 3z розщеплюється з утворенням відповідної сульфінної кислоти 2. Тому для спроб ізомеризації 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3z) були використані третинні аміни. При проведенні реакції в піридині

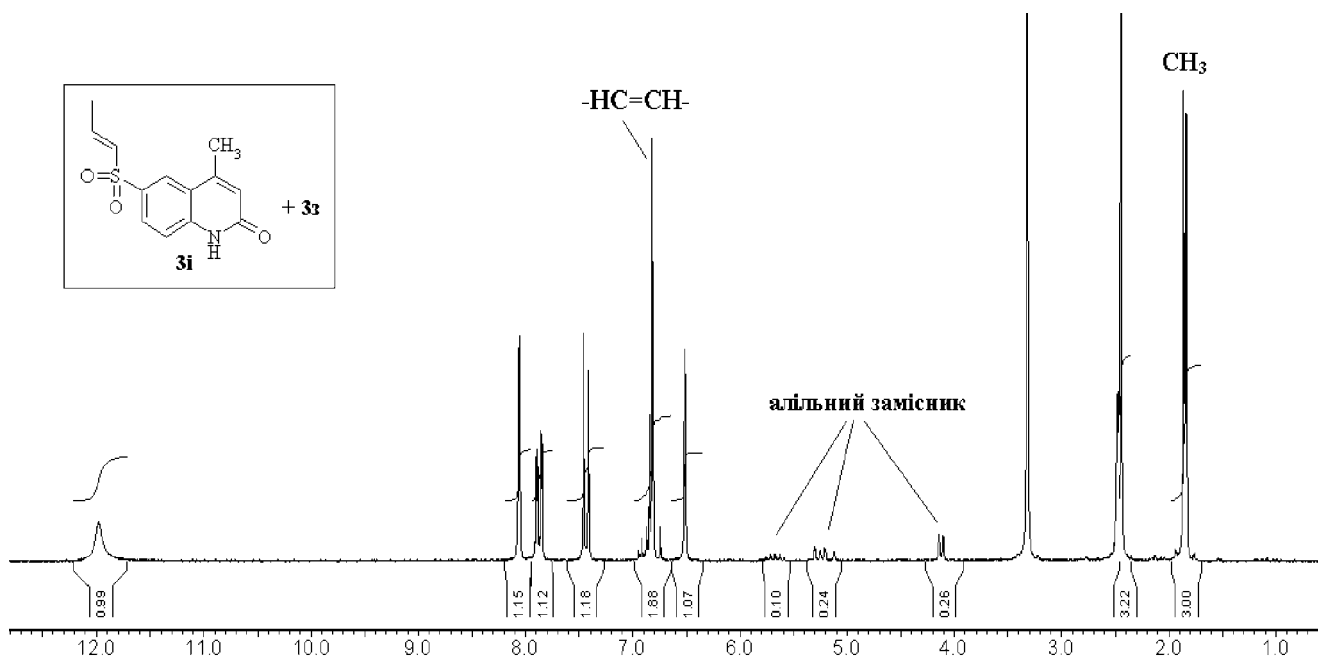


Рис. 2. ПМР-спектр суміші 4-метил-6-пропенілсульфоніл-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3i) та алілсульфону 3z.

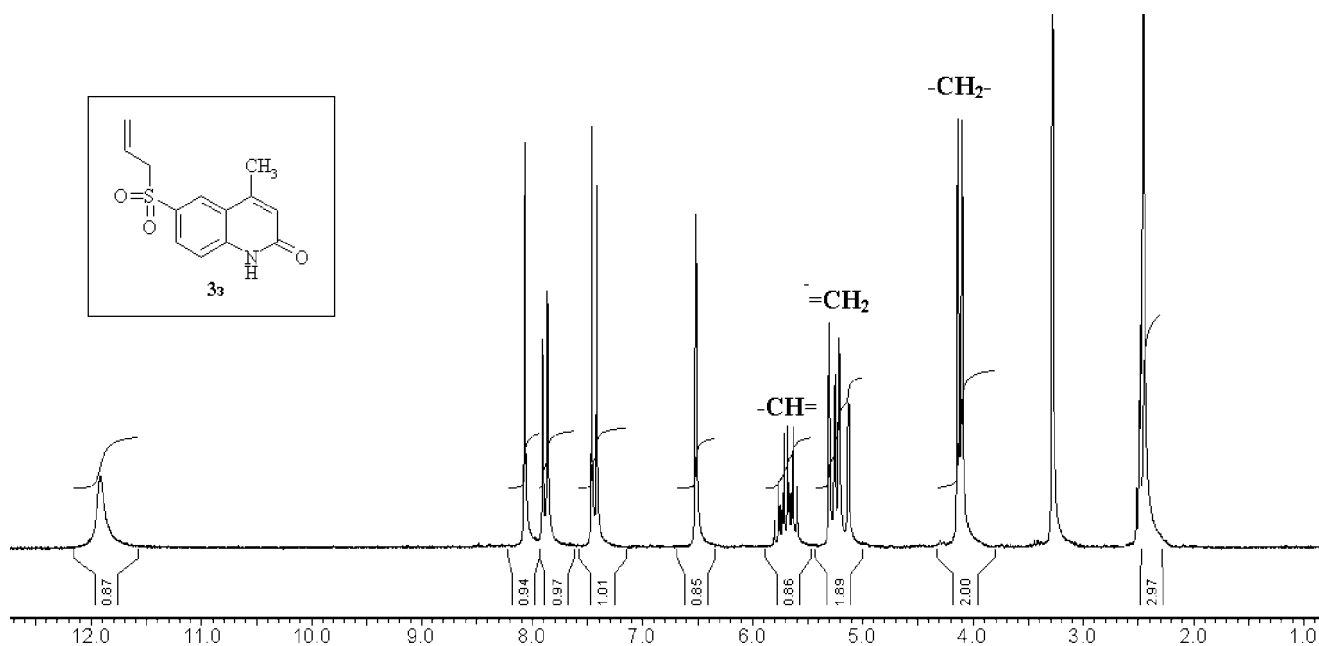


Рис. 3. ПМР-спектр 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (33).

ізомеризація зовсім не відбувається, тоді як при кип'ятінні алілсульфону 3з в суміші ДМФА-триетиламін (1:1) утворюється α,β -ненасичений ізомер 3і, але ізомеризація не відбувається повністю. Незалежно від часу перебігу реакції (0,5-24 год) присутня домішка алілсульфону (3з), яка складає близько 15%.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО- D_6 на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота — 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС. Мас-спектри записані на приладі "Varian 1200L", іонізуюча напруга — 70 eV.

Синтез 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти (2). 0,2 Моль Na_2SO_3 та 0,22 Моль $NaHCO_3$ розчиняють у 100 мл води при нагріванні. При постійному перемішуванні та нагріванні (80-90°C) порціями протягом 30-40 хв додають 0,1 Моль 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (1). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. Підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Вихід — 76%. Т.пл. — 240-250°C (з розкладенням). ПМР-спектр: 11,87 (1H, с, NH); 7,90 (1H, с, 5-H); 7,75 (1H, дд, 7-H); 7,40 (1H, д, 8-H); 6,47 (1H, с, 3-H); 2,44 (3H, с, 4-CH₃); протон ОН-групи знаходиться в дейтерообміні з водою розчинника.

Загальна методика синтезу 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів 3а-ж. 0,01 Моль сульфінної кислоти 2 та 0,011 Моль K_2CO_3 нагрі-

вають у 15 мл диметилсульфоксиду до розчинення сульфінної кислоти. Додають 0,011 Моль алкілгалогеніду та перемішують при 80°C протягом 1,5-2 год. До реакційної суміші додають 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою. Кристалізують з етанолу. Виход див. у табл. 1.

Синтез 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (3з). 0,01 Моль сульфінної кислоти 2, 0,011 Моль K_2CO_3 та 0,011 Моль алілброміду кип'ятять у 20 мл ацетонітрилу протягом 2 год. Розчинник відганяють, до залишку додають воду, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Вихід — 73%. Мас-спектр, m/z (%): 263 (3) [M^+], 222 (23) [$M^+ - CH_2 - CH = CH_2$], 158 (38) [$M^+ - CH_2 - CH = CH_2 - SO_2$].

Ізомеризація 6-алілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону. 0,01 Моль алілсульфону 3і кип'ятять у суміші 5 мл диметилформаміду та 5 мл триетиламіну протягом 1 год. До реакційної суміші додають 50 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Вихід — 45%.

Висновки

1. За реакцією алкілування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти алкілгалогенідами синтезовано ряд нових 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів.

2. Встановлено, що продуктами взаємодії 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфінової кислоти з алілбромідом є аліл- або пропенілсульфон у залежності від умов проведення синтезу.

Література

1. Padmavathi V., Thriveni P., Reddy G.S. et al. // *Eur. J. of Medicinal Chemistry*. — 2008. — Vol. 43, №5. — P. 917-924.
2. Samuele A., Kataropoulou A., Viola M. et al. // *Antiviral Res.* — 2009. — Vol. 81, №1. — P. 47-55.

3. Young S.D., Amblard M.C., Britcher S.F. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 1995. — Vol. 5, №5. — P. 491-496.
4. Silvestri R., De Martino G., La Regina G. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №12. — P. 2482-2493.
5. Posner G.H., O'Dowda H., Caferroa T. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1998. — Vol. 39, №16. — P. 2273-2276.
6. Tozko-parana B., Kupelib E., Yesiladac E. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15, №4. — P. 1808-1814.
7. Shaabana M.R., Salehb T.S., Mayhoubc A.S. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16, №12. — P. 6344-6352.
8. Verbista B., De Cleyna M., Surkyna M. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18, №8. — P. 2574-2579.
9. Leona L.G., Machina R.P., Rodriguez C.M. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18, №19. — P. 5171-5173.
10. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2008. — 1206 с.
11. *Химическая энциклопедия: В 5 т. Т. 4. / Ред. кол.: Н.С.Зефиров и др.* — М.: "Большая Российская энциклопедия", 1995. — 639 с.
12. Пат. 3711555 США, МПК C 07 C 61/04, A 61 K 31/185. *Aryl allyl sulfones* / J. Martel, C. Huynh (FR). — Оубл.: 25.11.1973. — НКИ 260/607. — 18 с.
13. Пат. 6806387 США, МПК⁷ C 07 C 315/00. *Process for preparation of allyl sulfone derivatives and intermediates for the preparation* / Toshiya Takahashi, Hirotada Kakiya, Shinzo Seko (JP). — Оубл.: 18.03.04. — НКИ 568/28. — 11 с.
14. Dmowski W., Piasecka-Maciejewska K. // *J. of Fluorine Chemistry.* — 2005. — Vol. 126, №6. — P. 877-882.
15. Bourgeat-Lamy E., Eugene F., Langlois B. et al. // *J. of Fluorine Chemistry.* — 1992. — Vol. 58, №2-3. — P. 136.
16. Оае С. *Химия органических соединений серы / Пер. с яп.; Под ред. Е.Н.Прилежаевой.* — М.: Химия, 1975. — 512 с.

Надійшла до редакції 02.07.2009 р.