

З. И. Бересневичюс, В. Вилюнас

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИНОХИНОЛИНОВ
С НЕНАСЫЩЕННЫМИ КАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ**

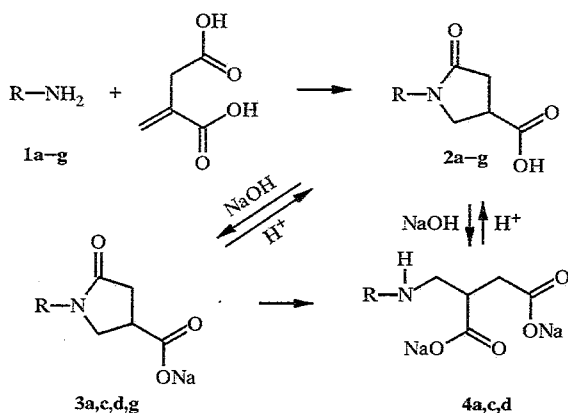
4*. СИНТЕЗ 4-КАРБОКСИ-1-ХИНОЛИЛ-2-ПИРРОЛИДИНОВ

Взаимодействием аминохинолинов с итаконовой кислотой синтезированы 1-хинолил-4-карбокси-2-пирролидиноны. Осуществлена дециклизация последних до 2-(хинолиламинометил)янтарных кислот.

Ключевые слова: хинолиламинобутановая кислота, 1-хинолил-4-карбокси-2-пирролидиноны, биологическая активность.

Производные пирролидинона представляют интерес как соединения, обладающие широким спектром полезных свойств. Они проявляют рострегулирующее [2], психотропное, противоопухолевое [3] действие, используются для синтеза лекарственных препаратов [4].

Нам казалось интересным получить до сих пор не описанные 1-хинолил-4-карбокси-2-пирролидиноны **2**. Эти соединения синтезированы с выходом 30—60% при нагревании соответствующих аминохинолинов **1** с итаконовой кислотой в воде или толуоле.



a R = 4-C₉H₆N; b R = 5-C₉H₆N; c R = 2-CH₃-5-C₉H₅N; d R = 6-C₉H₆N;
e R = 2-CH₃-6-C₉H₅N; f R = 4-CH₃-8-C₉H₅N; g R = 5-Br-8-C₉H₅N

Пирролидиноны **2** устойчивы к кислотному гидролизу. Действие эквивалентного количества щелочей приводит к получению натриевых солей карбокси-пирролидинонов **3**, а нагревание с избытком щелочей сопровождается раскрытием пирролидинонового кольца с образованием динатриевых солей 2-(хинолиламинометил)янтарных кислот **4**. Свободные 2-(хинолиламинометил)янтарные кислоты выделить не удалось — при нейтрализации или подкислении растворов солей **4** выделялись циклические соединения **2**.

* Сообщение 3 см [1].

Физико-химические свойства синтезированных соединений

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (разл.), раство- ритель	Спектр ЯМР ¹ Н*, δ, м. д., КССВ, Гц					Вы- ход, %
		С	Н	N		CH ₃ (с)	CH ₂ CO (д)	CH (м)	NCH ₂ (д)	аром., м	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2a	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>65.90</u> 65.62	<u>4.51</u> 4.72	<u>10.78</u> 10.93	176, вода		2.63—2.85(м)	3.18—3.60	4.63 (J = 6)	6.40—8.33 (6H)	59
2b	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>65.47</u> 65.62	<u>4.61</u> 4.72	<u>10.84</u> 10.93	273, этанол		2.81 (J = 6)	3.20—3.68	4.10 (J = 8)	6.69—9.08 (6H)	30
2c	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>66.48</u> 66.66	<u>5.40</u> 5.22	<u>10.19</u> 10.36	244, этанол	2.63	2.84 (J = 6)	3.22—3.72	4.12 (J = 7)	6.6—8.18 (5H)	47
2d	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>65.31</u> 65.62	<u>4.82</u> 4.72	<u>10.93</u> 10.93	265, этанол		2.95 (J = 6)	3.21—3.65	4.19 (J = 7)	7.6—9.05 (6H)	52
2e	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>65.85</u> 66.66	<u>5.39</u> 5.22	<u>10.14</u> 10.36	219, этанол	2.60	2.79 (J = 8)	3.18—3.58	4.13 (J = 7)	7.25—8.28 (5H)	56
2f	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>66.95</u> 66.66	<u>5.10</u> 5.22	<u>10.26</u> 10.36	202, этанол	2.76	2.94 (J = 6)	3.18—3.61	4.09 (J = 7)	7.4—8.85 (5H)	36
2g	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₂ O ₃	<u>49.62</u> 50.17	<u>3.28</u> 3.31	<u>8.38</u> 8.36	206, пропанол-2		2.81 (J = 9)	3.36—3.53	4.08—4.38(м)	7.58—9.09 (5H)	31

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
3a	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃ Na	<u>60.31</u> 60.43	<u>3.80</u> 3.99	<u>9.79</u> 10.07	322, этанол		2.76 (J=6)	2.91—3.38	3.38 (J=8)	6.43—8.30 (6H)	100
3c	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₃ Na	<u>61.42</u> 61.64	<u>4.37</u> 4.48	<u>9.91</u> 9.59	372, этанол	2.74	2.84 (J=8)	3.03—3.48	4.23 (J=8)	6.7—8.33 (5H)	100
3d	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃ Na	<u>60.28</u> 60.43	<u>3.72</u> 3.99	<u>9.83</u> 10.07	359, этанол		2.85 (J=8)	3.28—3.45	3.89 (J=8)	7.46—8.70 (6H)	100
3e	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ O ₃ Na	<u>61.55</u> 61.64	<u>4.42</u> 4.48	<u>9.94</u> 9.58	310, этанол						100
3g	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₂ O ₃ Na	<u>46.84</u> 47.08	<u>2.68</u> 2.82	<u>7.54</u> 7.84	291, этанол						100
4a	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ Na ₂	<u>52.66</u> 52.84	<u>3.59</u> 3.80	<u>8.59</u> 8.80	367, этанол		2.55—2.88(м)	3.18—3.58	3.46 (J=4)	6.48—8.40 (6H)	44
4c	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ Na ₂	<u>54.02</u> 54.22	<u>4.06</u> 4.25	<u>8.21</u> 8.43	383, этанол	2.59	2.63—2.88(м)	3.13—3.40	3.13—3.40(м)	6.63—8.10 (5H)	51
4d	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ Na ₂	<u>52.60</u> 52.84	<u>3.64</u> 3.80	<u>8.57</u> 8.80	370, этанол		2.38—2.65(м)	2.83—3.20	3.20—3.45(м)	6.58—8.38 (6H)	43

* Спектры соединений 2a—f записаны в CF₃COOH, 2g — в ДМСО-d₆; 3, 4 — в D₂O.

В спектрах ЯМР ^1H пирролидинонов **2** (в CF_3COOH) и их натриевых солей **3** (в D_2O) имеются дублеты протонов у $\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(5)}$ в интервалах 2.63—2.95 и 4.08—4.69 м. д. и мультиплеты протонов у $\text{C}_{(4)}$ в области 3.18—3.72 м. д. При сравнении спектров ЯМР ^1H соединений **3** и **4** видно, что протоны метиленовой группы фрагмента NHCH_2 аминокарбоксибутановых кислот по сравнению с сигналами аналогичной группы циклических соединений **3** сдвинуты в сторону более сильных полей на 0.9—1.1 м. д.

Опыты, проведенные в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АН России докт. мед. наук Л. Л. Мироновой, показали, что соединения **3** и **4** проявляют стимулирующее действие на пролиферацию изолированных клеток почек обезьян. Дециклизация производных пирролидинона **3** не имеет существенного влияния на пролиферативную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Tesla BS-487 С (80 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol и Silufol UV-254. Физико-химические данные синтезированных соединений приведены в таблице.

4-Карбокси-1-хинолил-2-пирролидиноны 2. Кипятят 7.2 г (55 ммоль) итаконовой кислоты и 50 ммоль соответствующего аминокинолина **1a,d,e** в 40 мл воды 6 ч или **1b,c,e** в 40 мл толуола 40 ч. Реакционную смесь оставляют при 5 °С на сутки. Образовавшиеся кристаллы фильтруют, кристаллизуют из этанола.

Натриевые соли 4-карбокси-2-пирролидинонов 3. В 30 мл 90 % этанола, содержащего 0.8 г (20 ммоль) гидроксида натрия, растворяют 20 ммоль соответствующего пирролидинона **2**. Раствор выливают в 100 мл ацетона. Выделившийся осадок кристаллизуют из этанола.

Динатриевые соли 2-(хинолиламинометил)янтарных кислот 4. Кипятят 1.2 г (30 ммоль) гидроксида натрия и 14 ммоль пирролидинона **2** в 20 мл 60% этанола 4 ч. Реакционную смесь оставляют при 4 °С. Образовавшиеся кристаллы фильтруют, промывают этанолом, сушат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. З. И. Бересневичюс, В. Вилонас, *XTC*, № 7, 925 (2000).
2. J. Fujiwara, S. Arai, M. Nishida, M. Oyamada, Jap. Pat. 02115161; *Chem. Abstr.*, **113**, 110935 (1990).
3. H. Jizuka, T. Oguchi, Y. Aoki, N. Ohto, K. Horikomi, T. Miwa, T. Kamioka, S. Kawashima, Eur. Pat. Appl. 668275; *Chem. Abstr.*, **124**, 8606 (1996).
4. J. W. Lampe, Y. L. Chou, R. G. Hanna, S. V. Di Meo, P. W. Erhardt, A. A. Hagedorn, W. R. Ingebretsen, E. Cantor, *J. Med. Chem.*, **36**(8), 1041 (1993).

Каунасский технологический университет,
Каунас 3028, Литва
e-mail: zigmuntas.beresnevicius@ctf.ktu.lt

Поступило в редакцию 15. 02. 99