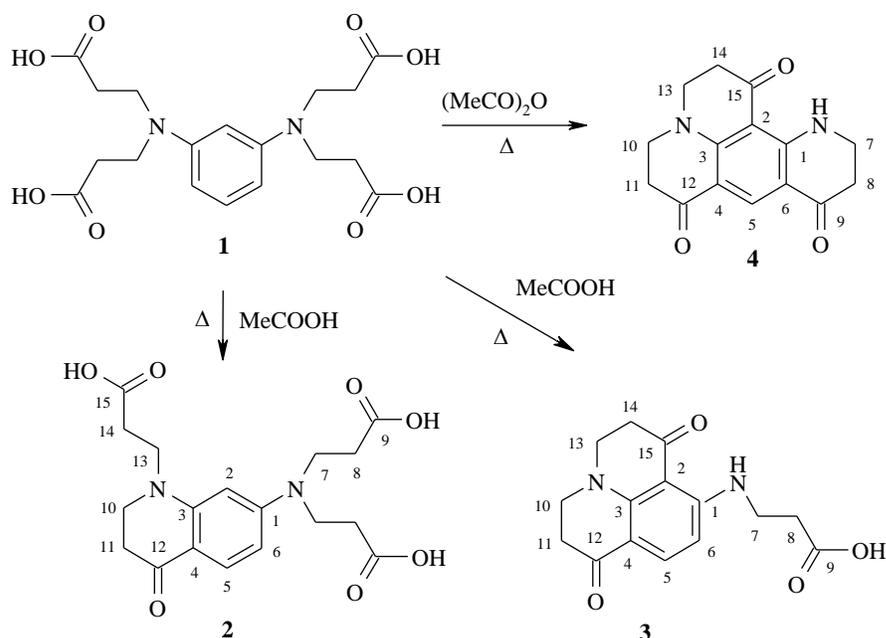


## К ВОПРОСУ ЦИКЛИЗАЦИИ 3-(2-КАРБОКСИЭТИЛ)- 3-[БИС(2-КАРБОКСИЭТИЛ)АМИНО]АНИЛИНО}ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

**Ключевые слова:** карбоксиэтиламиноанилинопропановая, хинолинилпропановая кислоты, N-(пиридохинолинил)-β-аланин, пиридофенантролинтрион, циклизация.

Система бензо[*i,j*]хинолизина (юлолидина) входит в состав ряда алкалоидов [1]. Производные хинолизина используются в качестве лекарственных препаратов [2], некоторые из них обладают антимикробным действием [3]. Циклизация N-арил-N-карбоксиэтил-β-аланинов в производные 1-(2-карбоксиэтил)тетрагидрохинолинона описана в ряде работ, в то время как циклизация, приводящая к образованию производных хинолизина, представляет более трудную задачу. Один из первых синтезов

дикетопроизводных юлолидина осуществлен циклизацией N,N-бис(2-цианоэтил)анилина в присутствии хлористого алюминия [4]. Действием ПФК на N-карбоксиэтил-N-метилendioкси- и N-этилендиоксифенил-β-аланины выделены соответствующие бензо[*i,j*]хинолизиндионы [5]. При нагревании 3-{(2-карбоксиэтил)-3-[бис(2-карбоксиэтил)амино]анилино}-пропановой кислоты (**1**), полученной взаимодействием *m*-фенилендиамина с акриловой кислотой, в уксусной кислоте образуются продукты частичной циклизации 3-{7-[бис(2-карбоксиэтил)амино]-4-оксо-3,4-дигидро-1(2H)-хинолинил}пропановая кислота (**2**) и 3-[9-(3-гидрокси-3-оксипропил)-4,6-диоксо-3,4,6,7,8,9-гексагидропиридо[3,2-*g*]хинолин-1(2H)-ил]пропановая кислота. При более детальном изучении этого процесса, после нагревания тетракарбоксы кислоты **1** в ледяной уксусной кислоте из реакционной массы, наряду с соединением **2**, нами выделен трициклический N-(1,7-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-8-ил)-β-аланин (**3**). При кипячении соединения **1** в уксусном ангидриде происходят деалкилирование карбоксиэтилгруппы и циклизация с образованием 2,3,11,12-тетрагидро-1H,5H-[3,2,1-*gh*]фенантролин-1,7,9(6H,10H)-триона (**4**).



Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на приборе Varian Unity Inova (300 и 75 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Waters ZQ 2000.

**3-(2-Карбоксиэтил)-3-[бис(2-карбоксиэтил)амино]анилино}пропановая кислота (1)** получена с выходом 70% по методике [6]. Т. пл. 157.0–157.7 °С (т. пл. 159–160 °С [6]).

**3-{7-[Бис(2-карбоксиэтил)амино]-4-оксо-3,4-дигидро-1(2H)-хинолинил}пропановая кислота (2)** и **N-(1,7-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-8-ил)-β-аланин (3)**. Кипятят 5 г (13 ммоль) тетракарбоксы кислоты **1** в 30 мл уксусной кислоты 8 ч, жидкие фракции отгоняют, оставшуюся массу растворяют в этиловом спирте и оставляют при 4 °С. Образовавшиеся кристаллы **3** отфильтровывают, промывают этанолом и кристаллизуют из уксусной кислоты. Выход **3**

0.95 г (26%). Т. пл. 192–193 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.51–2.57 (4H, м,  $C_{(11,14)}$ -H); 2.65 (2H, т,  $J = 6.7$ ,  $C_{(8)}$ -H); 3.39–3.45 (4H, м,  $C_{(10,13)}$ -H); 3.50 (2H, д, т,  $J = 6.1$ ,  $J = 5.8$ ,  $C_{(7)}$ -H); 6.22 (1H, д,  $J = 9.2$ ,  $C_{(6)}$ -H);

7.71 (1H, д,  $J = 9.2$ ,  $C_{(5)}$ -H); 10.21 (1H, т,  $J = 5.8$ , NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 33.55 ( $C_{(8)}$ ); 36.02 ( $C_{(11)}$ ); 37.12 ( $C_{(14)}$ ); 37.84 ( $C_{(7)}$ ); 49.08 ( $C_{(10)}$ ); 50.01 ( $C_{(13)}$ ); 100.95 ( $C_{(6)}$ ); 101.53 ( $C_{(2)}$ ); 108.01 ( $C_{(4)}$ ); 134.71 ( $C_{(5)}$ ); 155.61 ( $C_{(3)}$ ); 156.91 ( $C_{(1)}$ ); 172.66 ( $C_{(9)}$ ); 188.96 ( $C_{(12)}$ ); 194.36 ( $C_{(15)}$ ). Масс-спектр (20 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 289 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100). Найдено, %: С 62.33; Н 5.49; N 9.41.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 62.56; Н 5.62; N 9.73.

Из фильтрата, полученного после отделения кислоты **3**, отгоняют жидкие фракции, оставшуюся массу растворяют в метаноле и пропускают через колонку с силикагелем (элюент метанол). Выход **2** 1.95 г (41%). Т. пл. 197–198 °С (т. пл. 194–195 °С [6]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.42 (2H, т,  $J = 6.8$ ,  $C_{(11)}$ -H); 2.48–2.54 (6H, м,  $C_{(8,14)}$ -H); 3.43 (2H, т,  $J = 6.8$ ,  $C_{(10)}$ -H); 3.61–3.65 (6H, м,  $C_{(7,13)}$ -H); 5.82 (1H, д,  $J = 1.8$ ,  $C_{(2)}$ -H); 6.14 (1H, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 1.8$ ,  $C_{(6)}$ -H); 7.53 (1H, д,  $J = 9.0$ ,  $C_{(5)}$ -H); 12.33 (3H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 31.10 ( $C_{(14)}$ ); 32.21 ( $C_{(8)}$ ); 37.32 ( $C_{(11)}$ ); 46.29 ( $C_{(7)}$ ); 46.54 ( $C_{(13)}$ ); 48.89 ( $C_{(10)}$ ); 92.76 ( $C_{(2)}$ ); 102.54 ( $C_{(6)}$ ); 110.56 ( $C_{(4)}$ ); 129.56 ( $C_{(5)}$ ); 152.15 ( $C_{(1)}$  или  $C_{(3)}$ ); 152.20 ( $C_{(1)}$  или  $C_{(3)}$ ); 173.06 ( $C_{(9)}$ ); 173.28 ( $C_{(15)}$ ); 190.03 ( $C_{(12)}$ ). Масс-спектр (20 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 379 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100). Найдено, %: С 57.01; Н 6.11; N 6.99.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 57.19; Н 5.87; N 7.41.

**2,3,11,12-Тетрагидро-1H,5H-пирrido[3,2,1-gh][1,7]фенантролин-1,7,9(6H,10H)-трион (4)**. Растворяют 8.77 г (22 ммоль) тетракарбоксихлориды **2** в 50 мл уксусного ангидрида и кипятят 3 ч. Жидкие фракции отгоняют, оставшуюся массу очищают способом быстрой колоночной хроматографии (элюент метанол). Выход 1.19 г (20%). Т. пл. 287–288 °С. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3218 (NH); 2852–2962 (алиф. С–H); 1577; 1626; 1661 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.63–2.67 (2H, м,  $C_{(8)}$ -H); 2.72–2.82 (4H, м,  $C_{(11,14)}$ -H); 3.55–3.60 (4H, м,  $C_{(10,13)}$ -H); 3.66–3.72 (2H, м,  $C_{(7)}$ -H); 8.60 (1H, с,  $C_{(5)}$ -H); 10.34 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.49–2.71 (6H, м,  $C_{(8,11,14)}$ ); 3.55–3.67 (6H, м,  $\text{CH}_2\text{N}$   $C_{(7,10,13)}$ ); 8.20 (1H, с,  $C_{(5)}$ -H); 10.21 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 35.63 ( $C_{(11)}$ ); 35.89 ( $C_{(14)}$ ); 36.41 ( $C_{(8)}$ ); 48.7 ( $C_{(7)}$ ); 49.21 ( $C_{(13)}$ ); 49.21 ( $C_{(10)}$ ); 100.68 ( $C_{(2)}$ ); 108.68 ( $C_{(4)}$ ); 109.42 ( $C_{(6)}$ ); 133.39 ( $C_{(5)}$ ); 156.24 ( $C_{(1)}$ ); 158.12 ( $C_{(3)}$ ); 189.72 ( $C_{(12)}$ ); 190.46 ( $C_{(9)}$ ); 193.77 ( $C_{(15)}$ ). Масс-спектр (20 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 271 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100). Найдено, %: С 66.22; Н 5.09; N 9.99.  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 66.66; Н 5.22; N 10.36.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. K. Hill, *Chemistry of Alkaloids*, New York, van Nostrand Reinhold, 1970.
2. A. Takagi, M. Yajima, M. Saeki, Eur. Pat. 203795; *Chem. Abstr.*, **107**, 7428 (1987).
3. J. Takagi, T. Nagamitsu, N. Yasuda, H. Kimura, N. Asahara, Jpn. Pat. 63130594 (1986); *Chem. Abstr.*, **109**, 149342 (1988).
4. F. G. Mann, V. B. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1898 (1951).
5. К. Кантминене, Г. Микульскене, О. Хорми, З. И. Бересневичюс, *ХГС*, 487 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 422 (2002)].
6. В. Ю. Мицкявичюс, *ХГС*, 523 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 456 (1996)].

**В. Новиковайте, З. И. Бересневичюс, Г. Микульскене<sup>а</sup>**

Каунасский технологический университет,  
Каунас LT-50254, Литва  
e-mail: [zigmuntas.beresnevicius@ktu.lt](mailto:zigmuntas.beresnevicius@ktu.lt)

Поступило 30.10.2006

<sup>а</sup>Институт биохимии,  
Вильнюс LT-08662, Литва  
e-mail: [gemat@bchi.lt](mailto:gemat@bchi.lt)