



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38063 (13) U

(51) МПК (2006)
C07D 215/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 6-АЛКІЛСУЛЬФОНІЛ-4-МЕТИЛ-1,2-ДИГІДРО-2-ХІНОЛІНОНІВ

1

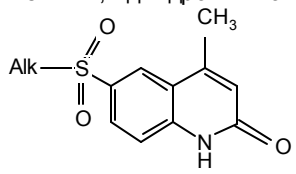
2

(21) u200807078

(22) 21.05.2008

(24) 25.12.2008

(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.

(72) ГРИЦЕНКО ІВАН СЕМЕНОВИЧ, UA, ЗУБКОВ
ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ, UA, ЦАПКО ТЕТЯНА
ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, ТАРАН КАТЕРИНА АНА-
ТОЛІІВНА, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA(57) 1. Спосіб одержання 6-алкілсульфоніл-4-
метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів загальної формули

де

Alk = алкіл або арилалкіл,
 шляхом відновлення сульфохлориду надлишком
натрію сульфїту в лужному середовищі при нагрі-
ванні з утворенням натрію сульфінату як проміж-
ного продукту реакції, який **відрізняється** тим, що
відновлюють 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-
хінолінсульфохлорид, а на одержаний як проміж-
ний продукт натрію 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-
хінолінсульфінат діють алкіл- або арилалкілгало-
генідами у середовищі вода - підходящий органічний
розчинник, наприклад, диметилформамід, при
температурі +75-85°C протягом 1 години.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що від-
новлення 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-
хінолінсульфохлориду проводять двократним
надлишком натрію сульфїту.

Корисна модель стосується органічної хімії, а саме способів одержання хінолін-2-онів, а саме 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів, які можуть бути використані як біологічно активні сполуки, а також як проміжні продукти при одержанні нових гетероциклічних систем, що містять у своїй структурі хіноліновий цикл.

Відомий спосіб одержання хінолін-8-сульфонілпропіонатів [Synthesis and caspase-3 inhibitory activity of 8-sulfonyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]quinolines / Dmitri V. Kravchenko, Volodymyr M. Kysil, Sergey E. Tkachenko, Sergey Maliarchouk, Ilya M. Okun, Alexandre V. Ivachtchenko // I1 Farmaco. - 2005. - Vol. 60. - P.804-809] включає відновлення похідного хінолін-6-сульфохлориду п'ятикратним надлишком натрію сульфїту в присутності натрію гідрокарбонату з утворенням проміжного продукту реакції натрію 6-хінолінсульфінату, а саме натрію 1,3-діоксо-4-феніл-2-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]хінолін-8-сульфінату. До отриманої натрієвої солі додають оцтову кислоту, і діють акриловою кислотою або метилакрилатом при кімнатній температурі протягом 24 годин з

одержанням хінолін-8-сульфонілпропіонатів, а саме 3-[1,3-діоксо-4-феніл-2-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]хінолін-8-сульфоніл]пропіонової кислоти або її метилового ефіру.

Недоліками способу є обмеженість синтезу тільки похідних 4-карбоксихіноліну, застосування для алкілування лише акрилової кислоти та метилметакрилату, використання п'ятикратного надлишку натрію сульфїту як відновника, довготривалість синтезу.

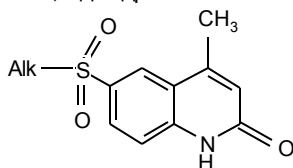
Завданням корисної моделі є створення способу одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів, який завдяки використанню 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлориду як вихідної речовини з подальшим алкілуванням натрію 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфінату як проміжного продукту реакції алкіл- або арилалкілгалогенідами дозволяє одержати широкий ряд цільових сполук за простою методикою, скоротити час реакції, отримати кінцеві продукти з високим ступенем чистоти.

(13) U

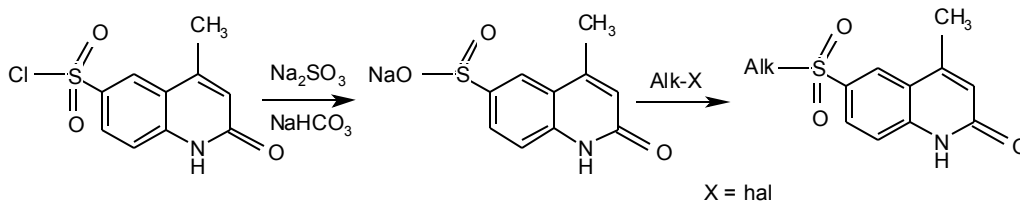
(11) 38063

(19) UA

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у способі одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів загальної формули



де Alk = алкіл або арилалкіл, відновлення сульфохлориду проводять надлишком натрію сульфїту в лужному середовищі при нагріванні з утворенням натрію сульфінату як проміжного продукту реакції, який відрізняється



Заявлений спосіб здійснюється наступним чином: до водного розчину натрію сульфїту та натрію гідрокарбонату при перемішуванні при температурі +80-90°C порціями додають 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлорид, після чого перемішують протягом 1,5-2 годин. Потім додають відповідний алкіл- або арилалкілгалогенід у розчині підходящого органічного розчинника, наприклад, диметилформаміду, та перемішують при +75-85°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляють п'ятикратною кількістю води, утворений осад відфільтровують, кристалізують з відповідного органічного розчинника, висушують. Отримують 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінони у вигляді білих кристалічних речовин, розчинних в органічних розчинниках, нерозчинних у воді.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

2,52г (0,02моль) натрію сульфїту та 1,68г (0,021моль) натрію гідрокарбонату нагрівають в 10мл води до розчинення. При перемішуванні та нагріванні до +80-90°C порціями додають 2,58г (0,01моль) 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлориду. Кожна наступна порція додається після розчинення попередньої. Після додавання всього 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлориду реакційну суміш перемішують протягом 1,5-2 годин при 80-90°C. До отриманого 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфінату натрію додають 10,70мл (0,01моль) н-бутилбромїду в 10мл диметилфор-

тим, що відновлюють 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлорид, а на одержаний як проміжний продукт натрію 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфінат діють алкіл- або арилалкілгалогенїдами у середовищі вода – підходящий органічний розчинник, наприклад, диметилформамід, при температурі +75-85°C протягом 1 години.

Згідно з заявленою корисною моделлю відновлення 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолінсульфохлориду проводять двократним надлишком натрію сульфїту.

Реакцію за заявленим способом здійснюють за наступною схемою:

мамїду. Реакційну суміш при перемішуванні нагрівають до +75-85°C протягом 1,5-2 годин. Розбавляють п'ятикратною кількістю холодної води, утворений осад відфільтровують, кристалізують з етанолу. Отримують 6-(н-бутил)сульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінон (6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінон, де Alk = н-C₄H₉). Вихід 21,30%. Т.пл. 215-217°C.

Приклад 2

При здійсненні заявленого способу за умовами, описаними у прикладі 1, але при використанні бензилхлориду, одержують 6-бензилсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінон (6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінон, де Alk = CH₂C₆H₅). Вихід 15,76%. Т.пл. 286-288°C.

Таким чином, заявлено спосіб одержання 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів, перевагами якого у порівнянні з прототипом є можливість отримання широкого ряду 6-алкілсульфоніл-4-метил-1,2-дигідро-2-хінолінонів, використовуючи різні алкіл- та арилалкілгалогенїди, короткотривалість синтезу, простота способу, що не потребує особливих умов проведення (високі температури, інертна атмосфера, використання мікрохвильових приладів, високо чисті розчинники тощо) та забезпечує відтворюваність результатів і високу чистоту цільових продуктів.

Отримані сполуки можна використати як біологічно активні субстанції, а також як вихідні сполуки для синтезу нових гетероциклічних систем.