

УДК 547.831.8

**Л. Г. Кладько, С. В. Водзінський, Ю. В. Ішков**

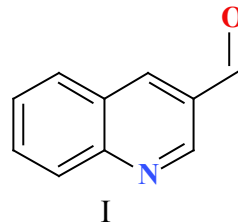
Одеський національний університет імені І.І. Мечникова,  
Проблемна науково-дослідна лабораторія синтезу лікарських препаратів (ПНДЛ-5),  
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна.  
E-mail: jvi@eurocom.od.ua

## СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ ХІНОЛІН-3-КАРБАЛЬДЕГІДІВ

Дегалогенування низки заміщених 2-хлорхінолін-3-карбальдегідів було здійснено шляхом заміни хлору на йод за реакцією Фінкільштейну, захисту альдегідної функції через утворення ацеталей, видаленням йоду при обробці останніх дитіонітом натрію та наступним зняттям ацетального захисту.

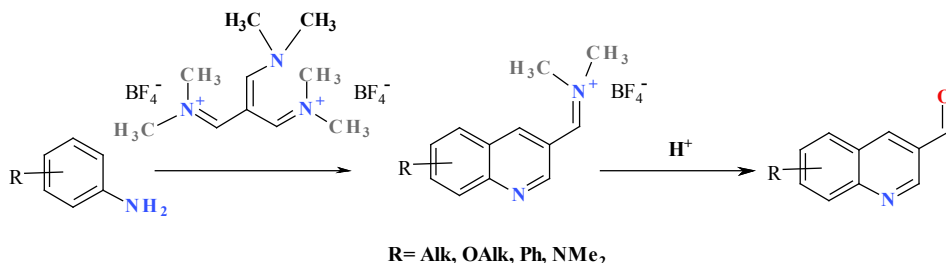
**Ключові слова:** хінолін, альдегід, дегалогенування, ацеталь, дитіоніт

Альдегіди хінолінової низки завжди привертала увагу як високоактивні проміжні сполуки для отримання речовин, які мають різноманітні фармакофорні властивості [1]. Незаміщені ізомерні хінолін-2- та хінолін-4-карбальдегіди виробляються у промислових масштабах, хінолін-6- та хінолін-8-карбальдегіди з високими виходами утворюються при окисненні відповідних метилхінолінів діоксидом селену [2]. Цей метод підходить також для отримання хінолін-7- та хінолін-5-карбальдегідів, але розділення 7- та 5-метилхінолінів, які одночасно утворюються при введенні у реакцію Скраупа 3-метиланіліну і дотепер є складною задачею [3].



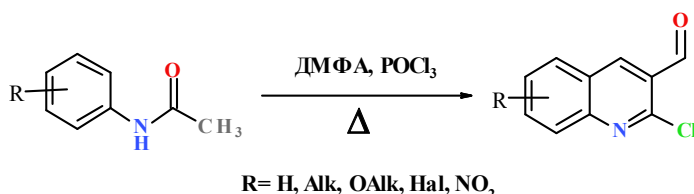
Незважаючи на чисельні спроби розробити надійний препаративний метод отримання хінолін-3-карбальдегіду (I), він й досі залишається доволі важкодоступним та коштовним. Так, альдегід (I) отримували термічним розкладом тозилгідразиду хінолін-3-карбонової кислоти за Мак-Фадієном та Стівенсоном [4], окисненням 3-метилхіноліну діоксидом селену [5], відновленням 3-ціанохіноліну двухлористим оловом [6], але з малими та часто невідтворюваними виходами. Найкращий метод отримання хінолін-3-карбальдегіду запропонував Цималковський – це відновлення 3-ціанохіноліну воднем на нікелі Ренею у метанольному розчині у присутності семікарбазиду, причому семікарбазид альдегіду (I) утворюється з майже кількісним виходом [7].

У 2001 році з'явилось повідомлення про новий метод отримання хінолін-3-карбальдегідів з високими виходами у м'яких умовах шляхом взаємодії заміщених анілінів з біс-тетрафторборатною сіллю «вінамідинію» [8].



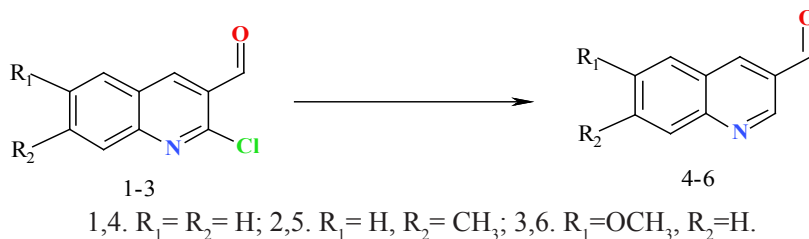
Неможливість отримання незаміщеного хінолін-3-карбальдегіду (I) та складність синтезу «вінамідинієвої» солі є значними недоліками цього методу.

Проте найбільш відомим та цікавим методом отримання заміщених хінолін-3-карбальдегідів залишається реакція подвійного формілювання та циклізації заміщених ацетанлідів комплексом Вільсмайера у середовищі хлориду фосфору, яка була відкрита наприкінці 70-х років минулого сторіччя Отто Мет-Коном [9].



Цей метод дозволяє відносно просто та з високими виходами отримувати 2-хлорхінолін-3-карбальдегіди з різноманітними замісниками у бензольному кільці. Такі альдегіди, як згодом показав сам автор, можуть бути гарними вихідними сполуками для отримання цілої низки похідних хінолін-3-карбальдегіду [10]. Але й досі немає надійного методу дегалогенування цих сполук.

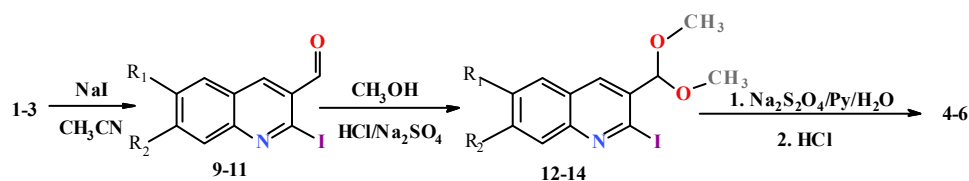
Отже метою даної роботи була розробка зручного та надійного методу дегалогенування заміщених 2-хлорхінолін-3-карбальдегідів.



У якості вихідних сполук ми вибрали 2-хлорхінолін-3-карбальдегід (1), 2-хлор-7-метилхінолін-3-карбальдегід (2) та 2-хлор-6-метоксихінолін-3-карбальдегід (3). Для дегалогенування альдегіду (3) ми вирішили відтворити методику, яку використав для цієї сполуки Мет-Кон – спочатку її альдегідна функція була захищена перетворенням на циклічний ацеталь, 2-хлор-3-(1,3-діоксолан)-2-іл-7-метилхінолін (7), який при взаємодії з цинком в лужному етанолі протягом 5 діб при кімнатній температурі давав лише сліди бажаного 7-метилхінолін-3-карбальдегіду (5) проти 35% власне у автора [10]. При температурі кипіння цієї суміші протягом 7 год

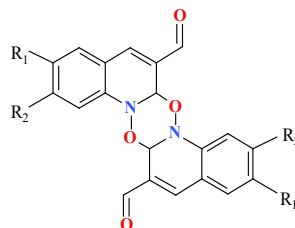
альдегід (5) ми виділяли з виходом до 12.5%. В тих же умовах відповідний диметилацеталь – 2-хлор-3-диметоксиметил-7-метилхінолін (8) вже через 4.5 год давав вже 26.5% альдегіду (5). Якщо реакція проводилась в лужному метанолі обидва хлорацеталі (7,8) давали лише сліди альдегіду (6). Цікаво, що хлоральдегід (3) та його ацеталі (7,8) зовсім не реагували з дитіонітом натрію, який зазвичай використовується для дегалогенування  $\alpha$ -хлоркетонів [11].

Сподіваючись на кращі результати дегалогенування у випадку 2-йодзаміщених хінолін-3-карбальдегідів ми провели заміну хлору на йод у сполуках (1-3) за реакцією Фінкельштейну, яка була описана Мет-Коном для альдегідів (1,2) [10]. Реакцію проводили при кип'ятінні розчину хлоральдегідів (1-3) в ацетонітрилі з надлишком йодиду натрію в присутності каталітичної кількості соляної кислоти. З йодальдегідів (9-11) звичайним чином були отримані відповідні диметилацеталі (12-14).



1, 4, 9, 12.  $R_1 = R_2 = \text{H}$ ; 2, 5, 10, 13.  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ; 3, 6, 11, 14.  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$ .

Обробка йодальдегідів (9-11) та йодацеталей (12-14) цинком у лужному середовищі призводила до повного витрачання вихідних сполук, але у продуктах реакції ми не знайшли бажаних альдегідів (4-6). Спроба дегалогенування сполук (12-14) дитіонітом натрію у киплячій суміші води та метанолу у присутності піридину також була безрезультатною. Але при проведенні реакції у суміші піридин-вода, 1:1 через 2.5 год альдегіди (3-6) були виділені з невеликими виходами, відповідно, 14%, 9% та 16%. Цікаво, що головним продуктом у реакціях дегалогенування сполук (12-14) дитіонітом натрію була малорозчинна речовина. Її мас-спектр містив молекулярні іони з  $m/z$ , відповідно, 344, 372 та 404, що на нашу думку може бути наслідком утворення структури з центральним діоксидіазіновим циклом на кшталт 2,3,9,10-заміщених баН,13аН-7,14-діокса-7а,14а-діазадибензо[а,һ]антрацен-6,13-дикарбальдегідів.



Таким чином, проведене дослідження показало можливість утворення 6,7-заміщених хінолін-3-карбальдегідів при дегалогенуванні відповідних 2-йодо-3-диметоксиметильних похідних, правда з невеликими виходами. Оптимізація цього методу отримання заміщених хінолін-3-карбальдегідів буде метою наших наступних досліджень.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ПМР вимірювали на спектрометрі DPX-300 фірми «Bruker» з робочою частотою 300.13 МГц, внутрішній стандарт – ТМС, розчинник  $\text{CDCl}_3$ . Мас-спектри FАВ записані на приборі VС 7070 EQ. Десорбцію іонів здійснювали пучком атомів ксенону з енергією 8 kV з матриці, яка є розчином сполуки, яка досліджується, у 3-нітробензиловому спирті. ТШХ здійснювали на платівках Silufol UV-254. 2-хлорхінолін-3-карбальдегід (1), 2-хлор-7-метилхінолін-3-карбальдегід (2), 2-хлор-6-метоксихінолін-3-карбальдегід (3) отримували за методикою, описаною в роботі [10].

**2-Йодохінолін-3-карбальдегід (9).** Суміш 19.2 г (0.1 моль) 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду (1), 40 г (0.267 моль) безводного йодиду натрію, 250 мл ацетонітрилу та 3.6 мл (0.043 моль) концентрованої соляної кислоти кип'ятили зі зворотним холодильником 5 год. Потім зворотний холодильник замінювали на спадний, протягом 4 год відганяли 150 мл ацетонітрилу, до залишку додавали 250 мл води, охолоджували до кімнатної температури та нейтралізували  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до рН 10-11. Осад відфільтровували, ретельно промивали водою та сушили на повітрі при 80 °С. Кристалізували з етанолу. Вихід 23.5 г (83%).  $T_{\text{пл}}$  150-152 °С, літ. [10], 150-152 °С. Мас-спектр, m/z: 283 ( $\text{M}^+$ ).

**2-Йодо-7-метилхінолін-3-карбальдегід (10).** Отримували аналогічно сполуці (9) з 20.6 г (0.1 моль) 2-хлор-7-метилхінолін-3-карбальдегіду (2), 40 г (0.267 моль) безводного йодиду натрію, 250 мл ацетонітрилу та 3.6 мл (0.043 моль) концентрованої соляної кислоти. Вихід 26.1 г (91%).  $T_{\text{пл}}$  180-181 °С, літ. [10], 180-181 °С. Мас-спектр, m/z: 297 ( $\text{M}^+$ ).

**2-Йодо-6-метоксихінолін-3-карбальдегід (11).** Отримували аналогічно сполуці (9) з 22.2 г (0.1 моль) 2-хлор-6-метоксихінолін-3-карбальдегіду (3), 40 г (0.267 моль) безводного йодиду натрію, 250 мл ацетонітрилу та 3.6 мл (0.043 моль) концентрованої соляної кислоти. Вихід 26.2 г (86.4%).  $T_{\text{пл}}$  140-142 °С. Мас-спектр, m/z: 313 ( $\text{M}^+$ ), ПМР спектр ( $\delta$ , м. д.):, 10.48 с (1H, СНО), 8.55 с (1H, хінолін-4), 7.87 д (1H, хінолін-7), 7.45 дд (1H, хінолін-8), 7.15 д (1H, хінолін-5); 3.94 с (3H,  $\text{CH}_3$ ).

**2-Йодо-3-диметоксиметилхінолін (12).** До розчину 11.9 г (0.042 моль) 2-йодохінолін-3-карбальдегіду (9) у 120 мл абсолютного метанолу додавали 6 мл 24% розчину  $\text{HCl}$  в абсолютному метанолі та 18 г безводного сульфату натрію. Суміш перемішували при кімнатній температурі 13 год, потім нейтралізували прокаленим карбонатом натрію до лужної реакції, розчин фільтрували, осад на фільтрі промивали метанолом (~ 60 мл) який потім додавали до фільтрату. Фільтрат упарювали на водяній бані до об'єму 50 мл, охолоджували до кімнатної температури та додавали 120 мл крижаної води. Осад, який випадав, відфільтровували, промивали водою та сушили на повітрі до постійної маси. Кристалізували з гексану. Вихід 11.2 г (80.3%).  $T_{\text{пл}}$  64-66 °С. Мас-спектр, m/z: 329 ( $\text{M}^+$ ).

**3-Диметоксиметил-2-йодо-7-метилхінолін (13).** Отримували аналогічно з 12.5 г (0.042 моль) 2-йодо-7-метилхінолін-3-карбальдегіду (10), 120 мл абсолютного метанолу та 6 мл 24% розчину  $\text{HCl}$  в абсолютному метанолі. Вихід 11.8 г (84%).  $T_{\text{пл}}$  66-68 °С. Мас-спектр, m/z: 343 ( $\text{M}^+$ ).

**3-Диметоксиметил-2-йодо-6-метоксихінолін (14).** Отримували аналогічно з 13.2 г (0.042 моль) 2-йодо-6-метоксихінолін-3-карбальдегіду (11), 120 мл абсолютного метанолу та 6 мл 24% розчину  $\text{HCl}$  в абсолютному метанолі. Вихід 11.6 г (79%).  $T_{\text{пл}}$  65-66 °С. Мас-спектр, m/z: 359 ( $\text{M}^+$ ).

**Загальна методика дегалогенування сполук (12-14).** Суміш 0.024 моль диметилацеталю (12-14), 24 мл піридину, 22 мл води та 8 г (0.039 моль) 85% дітїоніту натрію кип'ятили зі зворотним холодильником 2.5 год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли 200 мл води, осад, що випадав, відфільтровували, промивали водою, сушили на повітрі та екстрагували теплим (40 °С) бенzenом (3 x 25 мл). Об'єднані екстракти упарювали досуха, додавали 30 мл 10% соляної кислоти, перемішували 30 хв при кімнатній температурі, фільтрували, фільтрат нейтралізували до лужної реакції карбонатом натрію та екстрагували бенzenом (3 x 30 мл). Об'єднані екстракти упарювали досуха, екстрагували киплячим гексаном (3 x 10 мл). Екстракт фільтрували, охолоджували до 5 °С, кристали, що випадали, відфільтровували та сушили на повітрі.

Хінолін-3-карбальдегід (4), вихід 0.53 г (14%),  $T_{пл.}$  69 °С, літ. 69-70 °С [7], мас-спектр, m/z: 157 ( $M^+$ ).

7-Метилхінолін-3-карбальдегід (5), вихід 0.37 г (9%),  $T_{пл.}$  115-116 °С, літ. 119-120 [10], мас-спектр, m/z: 171 ( $M^+$ ).

6-Метоксихінолін-3-карбальдегід (6), вихід 0.72 г (16%),  $T_{пл.}$  102-103 °С, літ. 102 °С [7], мас-спектр, m/z: 187 ( $M^+$ ).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Гетероциклические соединения* // Под ред. Р. Эльдерфилда. – М: ИЛ, 1955. – Т.4. – С.126-132.
2. Родионов В.М., Беркенгейм М.А. Синтез Вз-хинолиналидегидов // Журн. Органич. Химии. – 1944 – Т.14, № 5. – С.330-336.
3. Ішков Ю.В., Галкін Б.М., Кириченко Г.М., Водзінський С.В. Спосіб отримання чистих ізомерних 5- та 7-метил-8-нітрохінолінів // Патент на корисну модель № 84756, МПК C07D 215/18, зареєстровано 25.10.2013 р.
4. Cook A.H., Heilbron J.M., Steger L. New therapeutics agents of the quinoline series. Part IV. Lutidylquinolines // J. Chem. Soc. – 1943. – P. 413-417. <http://dx.doi.org/10.1039/JR9430000413>
5. Brown B.R., Hammick D.L.L., Thewlis B.H.  $\omega$ -Halogenomethyl-pyridines, -quinolines, and -isoquinolines // J. Chem. Soc. – 1951. – P. 1145-1149. <http://dx.doi.org/10.1039/JR9510001145>
6. Furst A., Harper H.A., Seiwald R.J., Morris M.D., Nevé R.A. The preparation and microbiological evaluation of the inhibitory effects of some acrylic acid derivatives // Arch. Biochem. Biophysics. – 1950. – Vol. 31, № 2. – P.190-196. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-9861\(51\)90205-6](http://dx.doi.org/10.1016/0003-9861(51)90205-6)
7. Zymalkowski F., Tinapp P. Zur Chemie des Chinolin-carbaldehyds-(3) // Justus Liebig's Ann. Chem. – 1966. – Bd. 699. – S. 98-106. <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19666990110>
8. Tom N.J., Ruel E.M. An efficient synthesis of substituted quinolines // Synthesis. – 2001. – №9. – P. 1351-1355. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-15221>
9. Meth-Cohn O., Narine B. A versatile new synthesis of quinolines, thienopyridines and related fused pyridines // Tetrahedron Lett. – 1978. – Vol. 19, № 23. – P. 2045-2048. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94745-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94745-8)
10. Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowski B., Hayes R., Keyzad A., Rhouti S., Robinson A. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines. Part 9. Synthetic application of the 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 1981. – P. 2509-2517. <http://dx.doi.org/10.1039/P19810002509>
11. Chung S.-K., Hu Q.-Y. Reaction of  $\alpha$ -haloketones with  $Na_2S_2O_4$ . A convenient dehalogenation procedure // Synth. Commun. – 1982. – Vol., 12? № 4. – P. 261-266. <http://dx.doi.org/10.1080/00397918209409232>

Стаття надійшла до редакції 13.09.15

**Л. Г. Кладько, С. В. Водзинский, Ю. В. Ишков**

Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова,  
Проблемная научно-исследовательская лаборатория синтеза лекарственных препара-  
тов (ПНИЛ-5), ул. Дворянская, 2, Одесса, 65082, Украина.  
E-mail: jvi@eurocom.od.ua

## СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ ХИНОЛИН-3-КАРБАЛЬДЕГИДОВ

Дегалогенирование ряда замещенных 2-хлорхинолин-3-карбальдегидов было осуществлено путем замены хлора на йод по реакции Финкельштейна, защиты альдегидной функции посредством образования ацеталей, удалением йода при обработке дитионитом натрия и последующим снятием ацетальной защиты.

**Ключевые слова:** хинолин, альдегид, дегалогенирование, ацеталь, дитионит

**L. G. Kladko, S. V. Vodzinskii, Yu. V. Ishkov,**

I. I. Mechnikov Odessa National University,  
Research Laboratory for Drug Design (PNIL-5),  
Ukraine, Odessa, 65082, Dvorjanskaja Str., 2  
E-mail: jvi@eurocom.od.ua

## SYNTHESIS OF SUBSTITUTED QUINOLINE-3-CARBALDEHYDE

**Summary:** Dehalogenation of a series substituted 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes was investigated. It was found that zinc dust in alkali ethanol practically do not react with 2-chloro-3-(1,3-dioxolan)-2-yl-7-methylquinolines for a 5 day at ambient temperature. Increase temperature to boiling point of reaction mixture lead to increase yield 7-methylquinoline-3-carbaldehyde to 12.5%. This reaction with 2-chloro-3-dimetoxyethyl-7-methylquinoline give 26.5 above aldehyde. Replacement of ethanol to methanol give only traces of desired aldehyde. Neither 2-chloro-7-methylquinoline-3-carbaldehyde, nor his acetals do not react with sodium dithionite. Furthermore for activation of halogen we replaced chloraldehydes to iodoaldehydes by Finkelstein reaction, then protect aldehyde function by formation of dimethylacetals and treatment his by sodium dithionite in mixture pyridine-water. Desired aldehydes was obtained with poor to moderate yields. Increasing yields of this reaction is goal our further investigations.

**Key words:** quinoline, aldehyde, dehalogenation, acetal, dithionite

## REFERENCES

1. Elderfield R., ed. *Geterocycliccheskie soedinenija* [Heterocyclic compounds], Moskow, Inostrannaja literatura, 1955, vol. 4., pp.126-132.
2. Rodionov V.M., Berkengejm M.A. *Sintez Bz-hinolinaldehydov*. Zhurnal organicheskoy himii. – Russian journal of organic chemistry, 1944, t. 14, no. 5, pp. 330-336. (in Russian)
3. Ishkov Ju.V., Galkin B.M., Kirichenko G.M., Vodzins'kij S.V. *Sposib otrimannja chistih izomernih 5- ta 7-metil-8-nitrohlinolinv* [The way to obtain pure isomeric 5- and 7-methyl-8-nitroquinolines]. Patent UA, no. 84756, 2013.
4. Cook A.H., Heilbron J.M., Steger L. *New therapeutics agents of the quinoline series. Part IV. Lutidylquinolines*. J. Chem. Soc., 1943, pp. 413-417. <http://dx.doi.org/10.1039/JR9430000413>
5. Brown B.R., Hammick D.Ll., Thewlis B.H.  *$\omega$ -Halogenomethyl-pyridines, -quinolines, and -isoquinolines*. J. Chem. Soc., 1951, pp. 1145-1149. <http://dx.doi.org/10.1039/JR9510001145>

6. Furst A., Harper H.A., Seiwald R.J., Morris M.D., Nevé R.A. *The preparation and microbiological evaluation of the inhibitory effects of some acrylic acid derivatives*. Arch. Biochem. Biophysics, 1950, vol. 31, no 2, pp.190-196. [http://dx.doi.org/10.1016/0003-9861\(51\)90205-6](http://dx.doi.org/10.1016/0003-9861(51)90205-6)
7. Zymalkowski F., Tinapp P. *Zur Chemie des Chinolin-carbaldehyds-(3)* Justus Liebigs Ann. Chem., 1966, vol. 699, pp. 98-106. <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.19666990110>
8. Tom N.J., Ruel E.M. *An efficient synthesis of substituted quinolines*. Synthesis, 2001, no 9, pp. 1351–1355. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-15221>
9. Meth-Cohn O., Narine B. *A versatile new synthesis of quinolines, thienopyridines and related fused pyridines*. Tetrahedron Lett., 1978, vol. 19, no 23, pp. 2045-2048. [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94745-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94745-8)
10. Meth-Cohn O., Narine B., Tarnowski B., Hayes R., Keyzad A., Rhouati S., Robinson A. *A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines. Part 9. Synthetic application of the 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes*. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1981, pp. 2509-2517. <http://dx.doi.org/10.1039/P19810002509>
11. Chung S.-K., Hu Q.-Y. *Reaction of  $\alpha$ -haloketones with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ . A convenient dehalogenation procedure*. Synth. Commun., 1982, – vol.12, no 4, pp. 261-266. <http://dx.doi.org/10.1080/00397918209409232>