

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

(повне найменування вищого навчального закладу)

Факультет хімії та фармації

(повне найменування інституту/факультету)

Кафедра органічної хімії

(повна назва кафедри)

Дипломна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: «Синтез 2-хлорпохідних метилових естерів хінолінкарбонових кислот»

«Synthesis of 2-chloroderivatives of methyl esters of quinolinecarboxylic acids»

Виконала: студентка денної форми навчання
спеціальності 6.040101-Хімія
Каспер Катерина Георгіївна

Керівник д.хім.н., проф. Ішков Ю.В. _____

Рецензент к.хім.н., Ляпунов О.Ю.

Рекомендовано до захисту:

Протокол засідання кафедри

№ 3 від 20.11.2018 р.

Захищено на засіданні ЕК №

протокол № __ від 20.12.2018 р.

Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою/шкалою ECTS/ бали)

Завідувач кафедри

Голова ЕК

(підпис)

Ішков Ю.В.

(підпис)

Чеботарьов А. М.

Одеса – 2018

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота виконана в лабораторії Біотехнологічного науково-навчального центру Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова та присвячена синтезу 2-хлорпохідних метилових естерів ізомерних хінолінкарбонових кислот.

Мета роботи: синтез 2-хлорпохідних метилових естерів ізомерних хінолінкарбонових кислот.

Можлива галузь застосування: фармацевтична хімія, тонкий органічний синтез.

Ключові слова: хінолін, карбонова кислота, естер, диметилсульфат, гіпохлорит натрію, хлорокис фосфору, пентахлорид фосфору

Кваліфікаційна робота складається з: 47 стор. машинописного тексту, 2 таблиці, 32 джерел використаної літератури.

ЗМІСТ

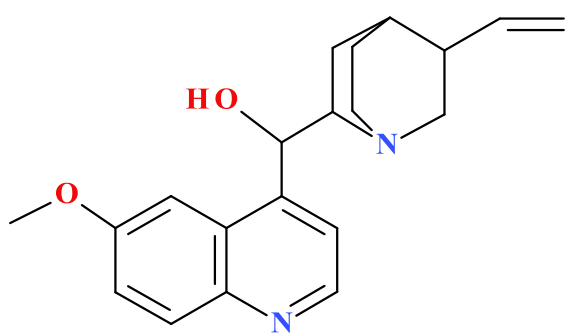
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Способи отримання хінолінкарбонових кислот.....	7
1.2. Синтез естерів хінолінкарбонових кислот.....	9
1.3. Способи синтезу хінолін-2-онів.....	12
1.4. Способи отримання 2-хлорпохідних хінолінів.....	16
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	23
2.1. Об'єкт дослідження.....	23
2.2. Методики експерименту.....	23
2.2.1. Хінолін-5-карбонова кислота.....	23
2.2.2. Хінолін-6-карбонова кислота.....	23
2.2.3. Хінолін-7-карбонова кислота.....	26
2.2.4. Хінолін-8-карбонова кислота.....	27
2.2.5. Загальна методика синтезу метилових естерів хінолінкарбонових кислот.....	28
2.2.6. Окислення метилових естерів хінолінкарбонових кислот.....	28
2.2.7. Отримання 2-хлорпохідних метилових естерів 5-, 6-, 7-, хінолінкарбонових кислот.....	30
2.3. Результати експерименту та їх обговорення.....	33
ВИСНОВКИ.....	43
ЛІТЕРАТУРА.....	44

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

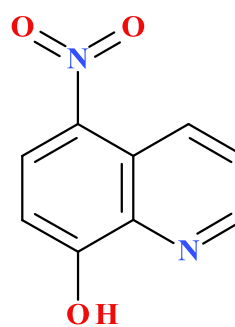
Скорочення	Назва
л	літр
мл	мілілітр
хв	хвилина
год	година
с	синглет
д	дублет
т	триплет
м	мультиплет
д.д.	дублет дублетів
ПМР	протонний магнітний резонанс
ДМСО	диметилсульфоксид
PQS	Pseudomonas Quinolone Signal
ДЦГКДІ	дициклогексилкарбодіїмід
ДМАП	4-диметиламінопіридин
°С	градус Цельсію
FABS	fast atom bombardement spectroscopy

ВСТУП

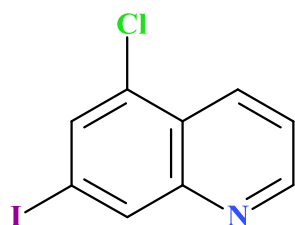
Безліч похідних такого гетероциклу, як хінолін, сама назва якого походить від першого лікарського засобу проти малярії – хініну, здавна знаходять широке застосування у фармацевтичній хімії. Ця біциклічна ароматична структура є фармакофорною оскільки лежить в основі багатьох сучасних лікарських препаратів, що мають найширший спектр біологічної активності [1]. Чисельні похідні хіноліну використовуються також у якості барвників, фотосенсибілізаторів, матеріалів для оптоелектроніки, тощо.



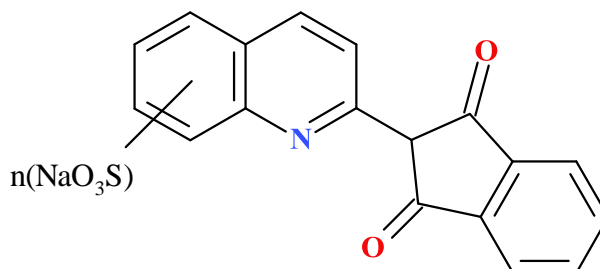
Хінін



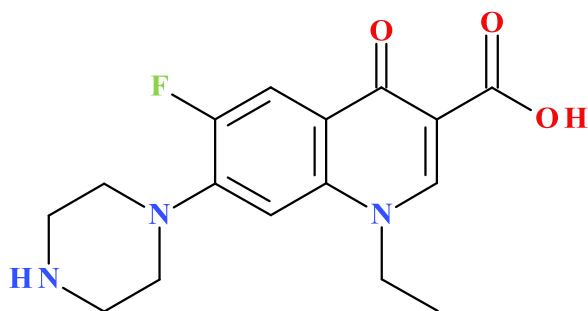
Нітроксолін



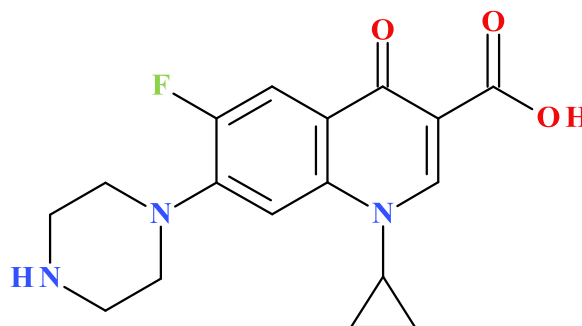
Ентеросептол



Хіноліновий жовтий (E 104)



Норфлораксацин



Ципрофлораксацин

Отже вдосконалення відомих та розробка нових методів отримання функціональних похідних такого важливого класу гетероциклічних сполук, як хіноліни, є цілком актуальною задачею.

Дана робота присвячена розробці зручного методу синтезу 2-хлорпохідних метилових естерів ізомерних хінолінкарбонових кислот. Ці сполуки є дуже цікавими для мікробіологів та фармацевтів у якості цінних білдінг-блоків для отримання ефективних антимікробних засобів.

Власному експерименту передують короткий огляд літератури по існуючим методам отримання хінолінкарбонових кислот, їх естерів, 2-оксо-та 2-хлорпохідних.

В И С Н О В К И

В результаті виконання магістерської роботи:

- Проведено аналіз літератури щодо методів синтезу хінолінкарбонових кислот, їх метилових естерів, 2-оксо- та 2-хлорпохідних хінолінів.
- Синтезована низка вихідних ізомерних хінолін-5-, 6-, 7-, 8-карбонових кислот та їх метилові естери.
- Розроблено зручний метод окислення метилових естерів хінолінкарбонових кислот у відповідні 2-оксопохідні системою гіпохлорит натрію - дигідрофосфат калію в двофазній системі бензен-вода.
- Взаємодією 2-оксопохідних з хлорокисом фосфору отримані метилові естери 2-хлорхінолін-5-, 6-, 7-, 8-карбонових кислот, їх будова доведена методами фізико-хімічного аналізу

ЛІТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1, 2 / М. Д. Машковский. – Харьков.: «Торсинг», 1998. - 543 с., 590 с.
2. Nikolaou K.C., Safina B.S., Funke C., Zak M., Zecri F.J. Stereocontrolled synthesis of the quinaldic acid macrocyclic system of thiostrepton // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – Vol. 41, № 11. – P. 1937-1940. doi: 10.1002/1521-3773(20020603)41:11<1937::AID-ANIE1937>3.0.CO;2-Y
3. Cain M., Weber R.W., Guzman F., Cook J.M., Barker S.A., Rice K.C., Crawley J.N., Paul S.M., Skolnick Ph. β -Carbolines: synthesis and neurochemical and pharmacological actions on brain benzodiazepine receptors // *J. Med. Chem.* – 1982. – Vol.25, № 9. – P. 1081–1091. doi: 10.1021/jm00351a015
4. Wang J., Zuo S., Chen W., Zhang X., Tan K., Tian Y., Wang J. Catalytic formation of ketones from unactivated esters through rhodium chelation-assisted C–O bond activation // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78, № 17. – P. 8217–8231. doi: 10.1021/jo400949p
5. Amino acid analogs as CCK antagonists / D.C. Horwell, J. Aranda, C. Augelli-Szafran et al. // US Patent 5331006. – Publ. 19.07.1994.
6. Elderfield R.C., Siegel M. Determination of Rho and Sigma constants for quinoline carboxylic acids and their methyl esters // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1951. – Vol. 73, № 12. – P. 5622–5628. doi: 10.1021/ja01156a037
7. White W.N., Lazdins D. Base-catalyzed hydrogen-tritium exchange rates of .omega.-tritium-substituted picolines and methylquinolines // *J. Org. Chem.* – 1969. – Vol. 34, № 9. – P. 2756–2759. doi: 10.1021/jo01261a059
8. Ullyot G.E., Taylor H.W., Dawson N. Analgesics. II. A new synthesis of aminophthalidylalkanes // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1948. – Vol. 70, № 2. – P. 542–545. doi: 10.1021/ja01182a033

9. Grundy J., James B.G., Pattenden G. Esterification of sterically hindered carboxylic acids using dimethyl sulphate // *Tetrahedron Lett.* – 1972. – Vol. 13, № 9. – P. 757-758. doi: 10.1016/S0040-4039(01)84430-0
10. Wilds A.L., Shunk C.H. The preparation of derivatives of chrysene by means of the robinson-mannich base synthesis of unsaturated ketones // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1943. – Vol. 65, № 3. – P. 469–475. doi: 10.1021/ja01243a048
11. White T., Haward R.N. The preparation and polymerisation of methyl vinyl ketone // *J. Chem. Soc.* – 1943. – P. 25-31. doi: 10.1039/JR9430000025
12. Campbell K.N., Schaffner I.J. The preparation of 4-methylquinolines // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1945. – Vol. 67, № 1. – P. 86–89. doi:10.1021/ja01217a031
13. MacDonald S.F. 4-Quinolinemethanol // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1947. – Vol. 69, № 5. – P. 1219–1220 doi: 10.1021/ja01197a511
14. Campaigne E., LeSuer W.M. 3-Thenoic acid // *Org. Synth.* – 1953. – Vol. 33. – 94-98. doi: 10.15227/orgsyn.033.0094
15. Capps J.D. Some derivatives of 6-methylquinoline // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1947. – Vol. 69, № 1. – P. 176–178. doi: 10.1021/ja01193a047
16. Родионов В.М., Беркенгейм А.М. Синтез ВЗ-хинолинальдегидов // *Журн. органич. химии.* – 1944. – Т. 15, № 5. – С. 330-336.
17. Jung J.C., Jung Y.J., Park O.S. Synthesis of 4-hydroxyquinolin-2(1H)-one analogues and 2-substituted quinolone derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – Vol. 38, № 1. – P. 61-67. doi 10.1002/jhet.5570380109
18. Hradil P., Hlaváč J., Lemr K. Preparation of 1,2-disubstituted-3-hydroxy-4(1H)-quinolinones and the influence of substitution on the course of cyclization // *J. Heterocyclic. Chem.* – 1999. – Vol. 36, № 1. – P. 141-144. doi: 10.1002/jhet.5570360121

19. Hradil P., Krejčí P., Hlaváč J., Wiedermannová I., Lyčka A., Bertolasi V. Synthesis, NMR spectra and X-ray data of chloro and dichloro derivatives of 3-hydroxy-2-phenylquinolin-4(1H)-ones and their cytostatic activity // *J. Heterocyclic Chem.* – 2004. – Vol. 41, № 3. – P. 375-379. doi: 10.1002/jhet.5570410311
20. Chhabra S.R., Harty C., Hooi D.S.W., Daykin M., Williams P., Telford G., Pritchard D.I., Bycroft B.W. Synthetic analogues of the bacterial signal (quorum sensing) molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-homoserine lactone as immune modulators // *J. Med. Chem.* – 2003 – Vol. 46, № 1. – P. 97-104. doi: 10.1021/jm020909n
21. Watterson S.H., Carlsen M., Dhar T.G.M., Shen Z.Q., Pitts W.J., Guo J., Gu H.H., Norris D., Chorba J., Chen P., Cheney D., Witmer M. Novel inhibitors of IMPDH: A highly potent and selective quinolone-based series // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13, № 3. – P. 543-546. doi: 10.1016/S0960-894X(02)00944-7
22. Clibbens D.A., Nierenstein M. CLXV. The action of diazomethane on some aromatic acyl chlorides // *J. Chem. Soc., Trans.* – 1915. – Vol. 107. – P. 1491-1494. doi: 10.1039/CT9150701491
23. Nierenstein M., Wang D.G., Warr J.C. The action of diazomethane on some aromatic acyl chlorides II. Synthesis of fisetol // *J. Am. Chem. Soc.* – 1924. – Vol. 46, № 11. – P. 2551–2555. doi: 10.1021/ja01676a028
24. Bunting J.W. Heterocyclic Pseudobases // *Adv. Het. Chem.* – 1980. – Vol. 25. – P. 1-82. doi: 10.1016/S0065-2725(08)60689-3
25. Cain M., Weber R.W., Guzman F., Cook J.M., Barker S.A., Rice K.C., Crawley J.N., Paul S.M., Skolnick Ph. β -Carbolines: synthesis and neurochemical and pharmacological actions on brain benzodiazepine receptors // *J. Med. Chem.* – 1982. – Vol. 25, № 9. – P. 1081–1091. doi: 10.1021/jm00351a015

26. Wang J., Zuo S., Chen W., Zhang X., Tan K., Tian Y., Wang J. Catalytic formation of ketones from unactivated esters through rhodium chelation-assisted C–O bond activation // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78, № 17. – P. 8217–8231. doi: 10.1021/jo400949p
27. Amino acid analogs as CCK antagonists / D.C. Horwell, J. Aranda, C. Augelli-Szafran et al. // US Patent 5331006. – Publ. 19.07.1994.
28. Elderfield R.C., Siegel M. Determination of Rho and Sigma constants for quinoline carboxylic acids and their methyl esters // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1951. – Vol. 73, № 12. – P. 5622–5628. doi: 10.1021/ja01156a037
29. White W.N., Lazdins D. Base-catalyzed hydrogen-tritium exchange rates of .omega.-tritium-substituted picolines and methylquinolines // *J. Org. Chem.* – 1969. – Vol. 34, № 9. – P. 2756–2759. doi: 10.1021/jo01261a059
30. Decker H. Ueber einige Ammoniumverbindungen // *Chem. Ber.* – 1892. – Bd.25, № 1. – S. 443-444. doi: 10.1002/cber.18920250172
31. Decker H. Ueber die Einwirkung von Alkalien auf Jodalkylate des Pyridins und ähnlicher Basen // *J. Prakt. Chem.* – 1893. – Bd.47, № 1. – S. 28-44. doi: 10.1002/prac.18930470102
32. Decker H., Kaufmann A. Über cyclische Ammoniumbasen *J. Prakt. Chem.* – 1911. – Bd.84, № 1. – S. 425-448. doi: 10.1002/prac.19110840126