

С. Г. Таран, И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко,
О. В. Горохова, Джарадат Нидааль Амин

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

44*. СИНТЕЗ 2-R-3-ОКСОМОРФОЛИНО[5,6-*c*]-6-R'-ХИНОЛИН-5-ОНОВ

Обработка 1-R'-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-иламидов α -галогензамещенных карбоновых кислот метилатом натрия приводит к образованию 2-R-3-оксоморфолино-[5,6-*c*]-6-R'-хинолин-5-онов. Изучена противотуберкулезная активность синтезированных соединений.

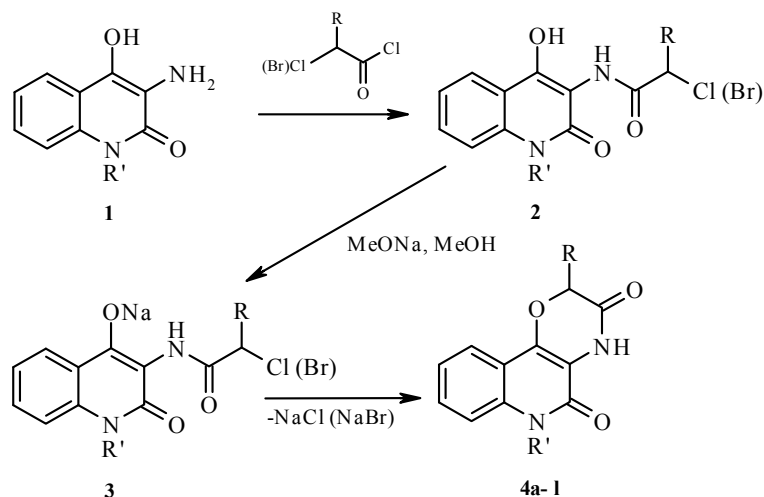
Ключевые слова: 4-оксихинолоны-2, карбостирил, морфолинохинолинон, противотуберкулезная активность.

Достаточно универсальный способ получения 3-замещенных 2-оксо-4-гидроксихинолинов (алкил- [2], алкокси-, карбалкоксииалкил- [3], ациламино- [4]), заключающийся в ацилировании алкилантранилатов диэфирами или дихлорангидридами монозамещенных малоновых кислот с последующей циклизацией образующихся продуктов в соответствующие хинолоны под воздействием алкоголятов щелочных металлов, несмотря на высокую эффективность, имеет определенные ограничения в практическом использовании. Поскольку формирование хинолонового кольца осуществляется только под влиянием основных катализаторов, то главным требованием для его успешного применения является устойчивость заместителя малонового эфира в щелочной среде.

Одним из примеров, когда указанный метод не может быть реализован, является синтез 1-R'-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-иламидов α -галогенкарбоновых кислот **2**, так как обработка промежуточных в данном случае этиловых эфиров 2-карбалкоксиианилидов галоидациламино малоновых кислот алкоголятами щелочных металлов неминуемо приводит бы к дегидрогалогенированию либо замещению атома галогена на алкокси-группу. Поэтому в данном и аналогичных случаях следует использовать традиционную схему синтеза — вводить требуемый заместитель в предварительно полученный хинолон. Применительно к амидам **2** такая схема включает ацилирование 3-аминохинолинов **1** хлорангидридами α -галогенкарбоновых кислот. 3-Замещенные 2-оксо-4-гидроксихинолины за счет 4-оксигрупп проявляют выраженные кислотные свойства [5], поэтому последующая обработка галоидпроизводных **2** метилатом натрия сопровождается образованием натриевых солей **3**, которые в условиях синтеза легко циклизуются в 2-R-3-оксоморфолино[5,6-*c*]-6-R'-хинолин-5-оны (**4a–I**) с высокими выходами (табл. 1).

Исследование противотуберкулезной активности синтезированных соединений проведено в Национальном институте аллергических и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения США

* Сообщение 43 см. [1].



4a R' = H, R = H; **b** R' = Me, R = H; **c** R' = Et, R = H; **d** R' = Pr, R = H;
e R' = Bu, R = H; **f** R' = *i*-Bu, R = H; **g** R' = H, R = Me; **h** R' = Me, R = Me; **i**
R' = Et,
R = Me; **j** R' = Pr, R = Me; **k** R' = Bu, R = Me; **l** R' = *i*-Bu, R = Me

(контракт № 01-AI-45246) по известной методике [6, 7]. Установлено, что из всей группы веществ только морфолинохинолины **4d,e,i** в концентрации 12.5 мкг/мл вызывают незначительное торможение роста *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Остальные соединения оказались неактивными.

Т а б л и ц а 1

Характеристики 2-R-3-оксоморфолино[5,6-с]-6-R'-хинолин-5-онов

| Соединение | Брутто-формула | Т. пл., °С (ДМФА) | Найдено, % Вычислено, % | | | Выход, % |
|------------|---|----------------------|----------------------------|-------------|--------------|----------|
| | | | С | Н | Н | |
| 4a | C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₃ | 300–304 (возг.) | <u>61.16</u> | <u>3.70</u> | <u>12.92</u> | 97 |
| | | | 61.11 | 3.73 | 12.96 | |
| 4b | C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃ | 270–272 (возг.) | <u>62.58</u> | <u>4.42</u> | <u>12.15</u> | 94 |
| | | | 62.61 | 4.38 | 12.17 | |
| 4c | C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ | 250–254 (возг.) | <u>63.90</u> | <u>4.97</u> | <u>11.44</u> | 90 |
| | | | 63.93 | 4.95 | 11.47 | |
| 4d | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ | 226–230 (возг.) | <u>65.14</u> | <u>5.42</u> | <u>10.81</u> | 91 |
| | | | 65.11 | 5.46 | 10.85 | |
| 4e | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 220 (возг.) | <u>66.11</u> | <u>5.93</u> | <u>10.34</u> | 89 |
| | | | 66.16 | 5.92 | 10.29 | |
| 4f | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 240–242 (возг.) | <u>66.18</u> | <u>5.90</u> | <u>10.26</u> | 86 |
| | | | 66.16 | 5.92 | 10.29 | |
| 4g | C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃ | 256–260 (возг.) | <u>62.65</u> | <u>4.42</u> | <u>12.11</u> | 92 |
| | | | 62.61 | 4.38 | 12.17 | |
| 4h | C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ | 226 (возг.) | <u>63.96</u> | <u>4.92</u> | <u>11.49</u> | 94 |
| | | | 63.93 | 4.95 | 11.47 | |
| 4i | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ | 225–226 | <u>65.14</u> | <u>5.48</u> | <u>10.81</u> | 90 |
| | | | 65.11 | 5.46 | 10.85 | |
| 4j | C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 210–212 | <u>66.14</u> | <u>5.94</u> | <u>10.27</u> | 88 |
| | | | 66.16 | 5.92 | 10.29 | |
| 4k | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ | 192–194 | <u>67.15</u> | <u>6.31</u> | <u>9.80</u> | 91 |
| | | | 67.12 | 6.34 | 9.78 | |
| 4l | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ | 228–230 | <u>67.11</u> | <u>6.36</u> | <u>9.72</u> | 83 |
| | | | 67.12 | 6.34 | 9.78 | |

Спектры ЯМР ^1H 2-R-3-оксоморфолино[5,6-c]-6-R'-хинолин-5-онов, δ , м.д.

| Соединение | NH морфолина (1H, с) | H аром. | | ОСН(R)СО | R' |
|------------|-------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|---|
| | | 10-H (1H, д) | 9,8,7-H (3H, м) | | |
| 4a | 10.22 | 7.69 | 7.58–7.11 | 4.79 (2H, с, CH ₂) | 11.95 (1H, с, NH) |
| 4b | 9.63 | 7.80 | 7.63–7.20 | 4.79 (2H, с, CH ₂) | 3.68 (3H, с, Me) |
| 4c | 9.80 | 7.78 | 7.62–7.19 | 4.78 (2H, с, CH ₂) | 4.32 (2H, к, NCH ₂); 1.23 (2H, т, Me) |
| 4d | 9.70 | 7.81 | 7.62–7.21 | 4.79 (2H, с, CH ₂) | 4.28 (2H, т, NCH ₂); 1.71 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.96 (3H, т, Me) |
| 4e | 10.20 | 7.78 | 7.63–7.18 | 4.74 (2H, с, CH ₂) | 4.27 (2H, т, NCH ₂); 1.50 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0.92 (3H, т, Me) |
| 4f | 10.19 | 7.75 | 7.59–7.19 | 4.79 (2H, с, CH ₂) | 4.14 (2H, д, NCH ₂); 2.10 (1H, м, NCH ₂ CH); 0.88 (6H, д, Me x 2) |
| 4g | 10.13 | 7.71 | 7.57–7.13 | 4.90 (1H, к, CH) 1.51 (3H, д, Me) | 11.92 (1H, с, NH) |
| 4h | 9.45 | 7.81 | 7.60–7.20 | 4.90 (1H, к, CH) 1.56 (3H, д, Me) | 3.67 (3H, с, Me) |
| 4i | 10.21 | 7.80 | 7.66–7.20 | 4.90 (1H, к, CH) 1.50 (3H, д, Me) | 4.32 (2H, к, NCH ₂); 1.22 (3H, т, Me) |
| 4j | 10.21 | 7.81 | 7.64–7.19 | 4.92 (1H, к, CH) 1.50 (3H, д, Me) | 4.25 (2H, т, NCH ₂); 1.64 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.95 (3H, т, Me) |
| 4k | 10.20 | 7.81 | 7.63–7.21 | 4.91 (1H, к, CH) 1.52 (3H, д, Me) | 4.29 (2H, т, NCH ₂); 1.41 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0.93 (3H, т, Me) |
| 4l | 10.19 | 7.80 | 7.61–7.18 | 4.91 (1H, к, CH) 1.50 (3H, д, Me) | 4.16 (2H, д, NCH ₂); 2.14 (1H, м, NCH ₂ CH); 0.89 (6H, д, Me x 2) |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. 3-Амино-1-R'-2-оксо-4-гидроксихинолины (1) получены по методике работы [4].

1-R'-2-Оксо-4-гидроксихинолин-3-иламиды α -хлор(бром)карбоновых кислот (2) (Общая методика). К смеси 0.01 моль 3-аминохинолина 1 и 1.53 мл (0.011 моль) триэтиламина в 20 мл ацетона добавляют 0.011 моль хлорангидрида соответствующей хлор(бром)замещенной карбоновой кислоты и оставляют на 3–4 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют HCl до pH 3. Осадок

амида **2** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Полученные амиды используют в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки.

2-R-3-Оксоморфолино[5,6-с]-6-R'-хинолин-5-оны (4a-I). К раствору 0.01 моль соответствующего амида **2** в 50 мл абсолютного метилового спирта добавляют раствор метилата натрия [из 0.35 г (0.015 моль) металлического натрия и 20 мл абсолютного метилового спирта] и кипятят 2 ч, после чего реакционную смесь охлаждают, подкисляют АсОН до pH ~4. Выделившийся осадок морфолинохинолина **4** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Шишкин, О. В. Горохова, С. Г. Таран, Джарадат Нидадь Амин, А. В. Туров, *ХТС*, № 4, 516 (2000).
2. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева, О. В. Горохова, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Л. Н. Воронина, Н. И. Филимонова, *ХТС*, № 5, 673 (1994).
3. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, О. Л. Кодолова, А. В. Туров, *ХТС*, № 7, 928 (1997).
4. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, А. А. Огиренко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, *ХТС*, № 8, 1113 (1996).
5. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, Укр. фарм. академия, Харьков, 1994. Деп. в УкрИНТЭИ 15.08.94, № 1640-Ук 94.
6. С. В. Inderleid, M. Salfinger in *Manual of Clinical Microbiology*, Ed. P. R. Murray, E. J. Baron, M. A. Pfaller, F. C. Tenover, R. H. Tenover, ASM Press, Washington D. C., 1995, 1385.
7. K. S. Collins, S. G. Franzblau, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **41**, 1004 (1997).

Национальная фармацевтическая академия
Украины, Харьков, 310002
e-mail: igor@iiv.kharkov.ua

Поступило в редакцию 21.12.98