

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

86*. СИНТЕЗ МЕТИЛОВЫХ (ЭТИЛОВЫХ) ЭФИРОВ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АМИНО-2-ОКСОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Изучено несколько вариантов синтеза сложных эфиров 1-N-замещенных 4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот, один из которых рекомендован в качестве препаративного.

Ключевые слова: 3-алкоксикарбонил-4-аминохинолин-2-он, 4-хлорхинолин-2-он, алкилирование, N-дебензилирование.

Сложные эфиры 1-замещенных 4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот **1** представляют интерес как потенциально биологически активные вещества, а также как основа для дальнейших химических превращений с достаточно широким синтетическим потенциалом.

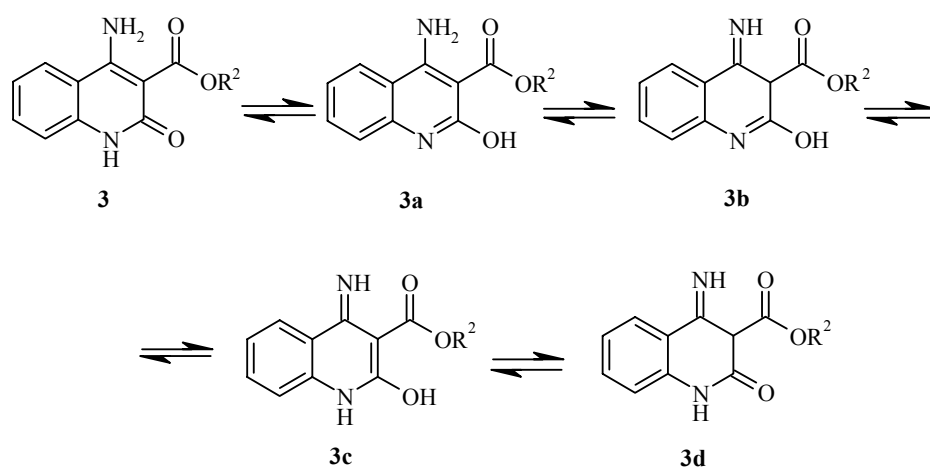
Обычный метод получения соединений такого рода заключается в ацилировании антранилонитрила **2** хлорангидридом соответствующей кислоты, содержащей достаточно активную метиленовую группу, с последующим замыканием 4-аминохинолонового цикла под действием основных катализаторов [2, 3]. В синтезе 3-алкоксикарбонил-1Н-4-амино-2-оксохинолинов **3** этот способ дает хорошие результаты [4] и, в принципе, может быть использован для получения 1-N-алкильных производных **1** (схема 1, метод А). К сожалению, алкилирование антранилонитрила **2** не проходит количественно и получаемые N-алкильные производные **4** всегда содержат примесь исходного соединения, эффективно избавиться от которого (особенно в случае низших N-алкильных заместителей) позволяет только хроматография. Используя в синтезе антранилонитрилов **4** доступные N-алкилантраниловые кислоты [5], из синтетической схемы можно исключить хроматографическую очистку, но вместе с тем такая модификация вносит несколько дополнительных стадий – этерификацию, амидирование в автоклаве, дегидратацию амида и удаление N-защитной группы [2, 3], что далеко не всегда оправдано.

Второй возможный вариант получения сложных эфиров 1-замещенных 4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот (**1**) – алкилирование предварительно выделенных 1Н-производных **3** (метод Б). За счет реализации лактам-лактимной, енамино-имино и кето-енольной таутомерии для эфиров **3** возможно существование пяти таутомерных форм (схема 2), в которых потенциально нуклеофильными центрами могут быть оба атома азота, кислород группы 2-C=O или же атом углерода в положении 3 хинолонового цикла.

* Сообщение 85 см. [1].

щитной группировки [2]. Следовательно, при алкилировании эфиров **3** в системе ДМФА–K₂CO₃ 4-аминогруппу можно исключить из числа вероятных мишеней для электрофильной атаки. Из-за стерических препятствий маловероятным представляется также и образование 3-алкилпроизводных. Проведенные нами эксперименты показали, что при взаимодействии эфиров **3** с алкилгалогенидами 4-аминогруппа действительно не затрагивается. При этом образуются два типа продуктов реакции: целевые 1-N-алкильные производные **1** и изомерные им эфиры 4-амино-2-алкоксихинолин-3-карбоновых кислот (**6**), причем более высокие выходы последних свидетельствуют о существенном вкладе в резонансный гибрид эфиров **3** в щелочной среде 4-амино-2-гидроксиформы **3a**.

Схема 2



Учитывая изложенное выше, интерес представляет иной подход к синтезу аминоэфиров **1**, основанный на использовании легкодоступных этиловых эфиров 1-замещенных 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот **7** [7]. Модификация 4-гидроксизаместителя таких соединений в первичную аминогруппу, по крайней мере теоретически, противоречий не вызывает. Известно несколько практических способов такого превращения. Прежде всего, это непосредственное замещение 4-гидроксигруппы на NH₂ реакцией 3-R-4-гидроксихинолонов-2 с бензиламмонийхлоридом при 300 °C [8]. С бензиламином похожая реакция проходит в сравнительно мягких условиях (180 °C), но приводит лишь к 4-бензиламинохинолонам и только последующее каталитическое гидрирование дает 4-аминопроизводные [9]. Очевидно, что данные методы непригодны для получения аминоэфиров **1** по причине термической неустойчивости исходных 4-гидроксипроизводных **7** [10], в первом случае, и высокой реакционной способности их сложноэфирной группировки [11], во втором, и поэтому нами не рассматривались.

Более предпочтительным выглядит промежуточное превращение

4-гидроксиэфиров **7** в хлорпроизводные **8**, синтез которых возможен также алкилированием 1Н-2-оксо-4-хлорхинолинов **9** [12]. Нуклеофильное замещение атома хлора в этих соединениях под действием первичных и вторичных алкил- и ариламинов проходит легко [13]. Однако аммиак в такую реакцию не вступает – после 5-часового пропускания сухого газообразного аммиака в раствор хлорзамещенного эфира **8** в спирте или ДМФА выделено только исходное соединение. При атмосферном давлении такую замену удастся осуществить только для высокореакционноспособных 3-нитро-4-хлорхинолонов-2 [14], тогда как в остальных случаях необходима обработка аммиаком в автоклаве [8], что неприемлемо для синтеза аминоэфиров **1** из-за неизбежного амидирования алкоксикарбонильной группы.

Не дал положительного результата и метод, с успехом использованный нами в синтезе сложных эфиров 1Н-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот (**2**) – обработка хлоридов N-(1Н-3-алкоксикарбонил-2-оксохинолин-4-ил)пиридиния алкил- или ариламинами [4]. Оказалось, что в отличие от 1Н-производного, этиловые эфиры 1-алкил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновых кислот **8** с пиридином соответствующие четвертичные соли **10** не образуют.

Тем не менее, замещение атома хлора эфиров **8** на первичную аминогруппу осуществить все же удалось, хотя и косвенно – через 4-бензил-аминопроизводные **11**. Для удаления бензильной защиты в органической химии наиболее часто используют каталитическое гидрирование [9, 15] или катализируемый кислотами гидролиз [16, 17]. Первый способ, как

Т а б л и ц а 1

Характеристики сложных эфиров
1-**R**-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот **1a–g**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
1a	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>63.31</u>	<u>5.85</u>	<u>11.51</u>	173–175 (этанол)	83 (В)
		63.40	5.73	11.38		
1b	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>65.50</u>	<u>6.79</u>	<u>10.10</u>	154–156 (этанол)	46 (А)
		65.68	6.61	10.21		
1c	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	<u>67.66</u>	<u>7.47</u>	<u>9.15</u>	137–139 (метанол)	72 (В)
		67.53	7.33	9.26		
1d	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>68.28</u>	<u>7.54</u>	<u>8.93</u>	133–135 (метанол)	70 (В)
		68.33	7.65	8.85		
1e	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃	<u>69.22</u>	<u>7.81</u>	<u>8.62</u>	136–138 (метанол)	35 (В)
		69.06	7.93	8.48		
1f	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>70.29</u>	<u>5.34</u>	<u>9.16</u>	215–217 (этанол)	87 (В)
		70.12	5.23	9.09		
1g	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>65.18</u>	<u>5.37</u>	<u>10.76</u>	237–239 (этанол)	81 (В)
		65.11	5.46	10.85		

правило, довольно продолжителен по времени (6–12 ч) и, кроме того, небезопасен. Напротив, гидролиз 1-**R**-3-алкоксикарбонил-4-бензиламино-

2-оксохинолинов **11** конц. HCl проходит в течение 2 мин. Интересно отметить, что сложноэфирная группа при этом не затрагивается. Следует, однако, учитывать, что слишком длительная обработка 4-бензиламинохинолонов **11** кипящей конц. HCl сопровождается не только дебензилированием, но и разрушением алкоксикарбонильной группы с образованием 1-R-4-амино-2-оксохинолинов **12** – через 15 мин их содержание в смеси, судя по спектру ЯМР ^1H , составляет ~40% по отношению к эфирам **1**. Вся цепочка превращений 4-гидроксиэфиров **7** в конечные 4-аминопроизводные **1** (метод В) легко осуществима без выделения промежуточных 4-хлор- и 4-бензиламинохинолонов. Помимо упомянутого выше гидрирования и использованного нами кислотного гидролиза завершающая стадия при необходимости может быть проведена любым другим подходящим методом – выбор N-дебензилирующих агентов и условий их применения достаточно широк [18–25], что в целом делает предложенный способ практически универсальным и позволяет рекомендовать его в качестве препаративного.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H сложных эфиров
1-R-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот 1a–g

Со- еди- не- ние	Химические сдвиги, δ , м. д.						
	4-NH ₂ (2H, c)	H аром.				R	R ²
		H-5 (1H, д)	H-8 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H-6 (1H, т)		
1a	8.00	8.15	7.41	7.64	7.21	3.46 (3H, c, NCH ₃)	4.21 (2H, к, OCH ₂); 1.19 (3H, т, CH ₃)
1b	7.99	8.14	7.41	7.62	7.22	4.02 (2H, т, NCH ₂); 1.54 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.90 (3H, т, CH ₃)	4.20 (2H, к, OCH ₂); 1.20 (3H, т, CH ₃)
1c	8.06	8.17	7.39	7.65	7.20	4.09 (2H, т, NCH ₂); 1.53 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 1.30 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.85 (3H, т, CH ₃)	3.73 (3H, c, OCH ₃)
1d	8.07	8.16	7.39	7.63	7.19	4.07 (2H, т, NCH ₂); 1.52 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 1.21 (8H, м, (CH ₂) ₄ CH ₃); 0.80 (3H, т, CH ₃)	3.71 (3H, c, OCH ₃)
1e	8.07	8.16	7.39	7.64	7.20	4.06 (2H, т, NCH ₂); 1.51 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 1.22 (10H, м, (CH ₂) ₅ CH ₃); 0.83 (3H, т, CH ₃)	3.77 (3H, c, OCH ₃)
1f	8.36	8.20	6.36	7.64–7.10 (7H, м, H-7,6 + N-C ₆ H ₅)		См. H-7 и H-6	4.18 (2H, к, OCH ₂); 1.21 (3H, т, CH ₃)
1g	7.98	7.93	–	7.38 (д)	7.07	3.87 (2H, т, NCH ₂); 2.84 (2H, т, NCH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.87 (2H, к, NCH ₂ CH ₂ CH ₂)	4.20 (2H, к, OCH ₂); 1.23 (3H, т, CH ₃)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

Этиловый эфир 1-пропил-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1b). А. К смеси 5.91 г (0.05 моль) антранилонитрила **2** и 13.8 г (0.1 моль) безводного K_2CO_3 в 80 мл ДМФА прибавляют 6.83 мл (0.07 моль) 1-йодпропана и перемешивают 5 ч при 90 °С. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь водой. Выделившийся маслянистый осадок N-пропилантранилонитрила **4** экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Органические вытяжки объединяют, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке (адсорбент – силикагель L100/250) в системе растворителей CH_2Cl_2 –гексан, 3:1.

N-Пропилантранилонитрил **4** R_f 0.60; (Silufol UV-254, CH_2Cl_2 –гексан, 3:1); исходный антранилонитрил **2** (в тех же условиях) R_f 0.31. Полученные 4.25 г (0.026 моль) N-пропилантранилонитрила **4** растворяют в 50 мл CH_2Cl_2 , прибавляют 4.2 мл (0.03 моль) триэтиламина, а затем при перемешивании и охлаждении небольшими порциями прибавляют 4.52 г (0.03 моль) этоксималонилхлорида. Через 4–5 ч реакционную смесь выливают в 100 мл холодной воды, тщательно перемешивают и переносят в делительную воронку. Органический слой отделяют, сушат $CaCl_2$, растворитель удаляют, в конце – при пониженном давлении. К остатку – анилиду **5** – прибавляют раствор этилата натрия (из 1.15 г (0.05 моль) металлического натрия и 50 мл абсолютного этанола) и кипятят 1 ч (использование в качестве основного катализатора метилата натрия в метаноле сопровождается переэтерификацией). Охлаждают, прибавляют 200 мл воды. Выделившийся осадок аминоэфира **1b** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 6.34 г (46% в пересчете на антранилонитрил **2**).

Метилловый эфир 1-октил-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1e). В. Аминоэфир **3** ($R^2 = Me$) алкилируют 1-бромоктаном по методике предыдущего опыта, время реакции 8 ч. По окончании реакции смесь выливают в воду и продукты алкилирования экстрагируют CH_2Cl_2 . При этом не вступивший в реакцию исходный аминоэфир **3** (~7%) выделяется в виде нерастворимого в CH_2Cl_2 осадка. Его отфильтровывают и сушат. Растворитель из фильтрата отгоняют, к остатку прибавляют гексан, тщательно размешивают и фильтруют. Осадок на фильтре (аминоэфир **1e**) промывают несколько раз гексаном, сушат. Выход 35%.

Метилловый эфир 2-октилокси-4-аминохинолин-3-карбоновой кислоты (6, R = C₈H₁₇, R² = Me). Оставшийся после выделения аминоэфира **1e** гексановый фильтрат (см. предыдущий пример) чистят углем, после чего растворитель удаляют. Получают эфир **6** в виде светло-желтой маслянистой жидкости. Выход 52%. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.14 (1H, д, H-5); 7.71 (2H, с, NH₂); 7.55 (1H, т, H-7); 7.45 (1H, д, H-8); 7.23 (1H, т, H-6); 4.25 (1H, т, OCH₂); 3.76 (3H, с, COOCH₃); 1.64 (2H, к, OCH₂CH₂); 1.35 (2H, к, OCH₂CH₂CH₂); 1.13 (8H, м, (CH₂)₄CH₃); 0.76 (3H, т, CH₃). Найдено, %: С 69.10; Н 7.78; N 8.64. C₁₉H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: С 69.06; Н 7.93; N 8.48.

Этиловый эфир 1-метил-4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (1a). С. Раствор 2.47 г (0.01 моль) этилового эфира 4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (**7**) в 15 мл $POCl_3$ кипятят 2 ч. Избыток $POCl_3$ отгоняют, в конце – при пониженном давлении. Остаток обрабатывают смесью льда и воды. После разложения $POCl_3$ к реакционной смеси прибавляют Na_2CO_3 до pH 8 водного слоя. Выделившийся 4-хлорзамещенный эфир **8** можно отфильтровать и охарактеризовать. Однако целесообразнее его экстрагировать CH_2Cl_2 (3 × 30 мл). Проверяют pH водного слоя и при необходимости добавляют Na_2CO_3 . Растворитель удаляют, к остатку прибавляют 30 мл этанола, 1.31 мл (0.012 моль) бензиламина, 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина и кипятят 5 ч. Обратный холодильник меняют на нисходящий и отгоняют спирт. Полученный 4-бензиламинохинолон **11** также можно выделить в чистом виде [13]. Если такой необходимости нет, то реакционную смесь обрабатывают водой и выделившийся 4-бензиламинохинолон **11** экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 30 мл). Органические вытяжки объединяют, промывают водой и отгоняют растворитель. К остатку прибавляют 15 мл конц. HCl, быстро нагревают до кипения, кипятят 2 мин, после чего сразу выливают в холодную воду. Нейтрализуют реакционную смесь Na_2CO_3 . Через несколько часов выпавший осадок 4-аминоэфира **1a** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.04 г (83%).

Сложные эфиры 1-замещенных 4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот (**1c,d,f,g**) получены аналогично (табл. 1, 2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *XTC*, 1195 (2005).
2. R. W. Carling, P. D. Leeson, K. W. Moore, C. R. Moyes, M. Duncton, M. L. Hudson,

- R. Baker, A. C. Foster, S. Grinwood, J. A. Kemp, G. R. Marshall, M. D. Tricklebank, K. L. Saywell, *J. Med. Chem.*, **40**, 754 (1997).
3. M. Rowley, J. J. Kulagowski, A. P. Watt, D. Rathbone, G. I. Stevenson, R. W. Carling, R. Baker, G. R. Marshall, J. A. Kemp, A. C. Foster, S. Grinwood, R. Hargreaves, C. Hurley, K. L. Saywell, M. D. Tricklebank, P. D. Leeson, *J. Med. Chem.*, **40**, 4053 (1997).
 4. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, Н. Скаиф, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Журн. орг. фарм. хим.*, **2**, вып.1 (2004).
 5. Н. А. Джарадат, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 2000.
 6. H. Gunther, *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, 1995.
 7. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *ХТС*, 958 (1994).
 8. W. Stadlbauer, Th. Карре, *Monatsh. Chem.*, **113**, 751 (1982).
 9. W. Stadlbauer, Th. Карре, *Bull. Slov. Chem. Soc. (Vestn. Slov. Kem. Drus)*, **33**, 271 (1986).
 10. И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Шишкин, О. В. Горохова, С. Г. Таран, Н. А. Джарадат, А. В. Туров, *ХТС*, 516 (2000).
 11. И. В. Украинец, Дис. докт. хим. наук, Харьков, 1992.
 12. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, И. В. Горлачева, П. А. Безуглый, А. В. Туров, *ХТС*, 1104 (1996).
 13. P. A. Bezugly, I. V. Ukrainets, Skaif Nicola, O. V. Gorokhova, L. V. Sidorenko, *Pharmacom*, No. 3, 23 (2003).
 14. P. Roschger, W. Fiala, W. Stadlbauer, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 225 (1992).
 15. A. Marinetti, P. Hubert, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.*, 1815 (2000).
 16. P. Kowalski, Z. Majka, T. Kowalska, *ХТС*, 845 (1998).
 17. M. Pawlowski, M. Gorczyca, *Pol. J. Chem.*, **55**, 837 (1981).
 18. N. M. Howarth, J. R. Malpass, C. R. Smith, *Tetrahedron*, **54**, 10899 (1998).
 19. H. Suzuki, A. Tsukuda, M. Kondo, M. Aizawa, Y. Senoo, N. Megumi, W. Toshiko, Y. Yuusaku, M. Yasuoki, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1671 (1995).
 20. P. Q. Huang, X. Zheng, S. L. Wang, J. L. Ye, L. R. Jin, *Tetrahedron Asymmetry*, **10**, 3309 (1999).
 21. M. K. H. Doll, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 1379 (1996).
 22. J. V. B. Kanth, C. K. Reddy, M. Periasamy, *Synth. Commun.*, **24**, 313 (1994).
 23. A. A. Haddach, A. Kelleman, M. V. Deaton-Rewolinski, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 399 (2002).
 24. S. D. Bull, S. G. Davies, G. Fenton, A. W. Mulvaney, R. S. Prasad, A. D. Smith, *Chem. Commun.*, 337 (2000).
 25. L. Cipolla, A. Palma, B. L. Ferla, F. Nicotra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2161 (2002).

Национальный фармацевтический
университет,
Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило в редакцию 06.04.2004