

И. В. Украинец, С. Г. Таран, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова,  
А. А. Огиренко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова

#### 4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

##### 31\*. 3-АМИНО-1R-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИНЫ И ИХ АЦИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Разработан альтернативный метод получения и изучена антиоксидантная активность 3-ациламино-2-оксо-4-гидроксихинолинов. Приведены результаты исследования антигиперлипидемного и противомикробного действия промежуточных 2-оксо-3-(1-пиридинио)хинолин-4-олатов и 3-амино-2-оксо-4-гидроксихинолинов.

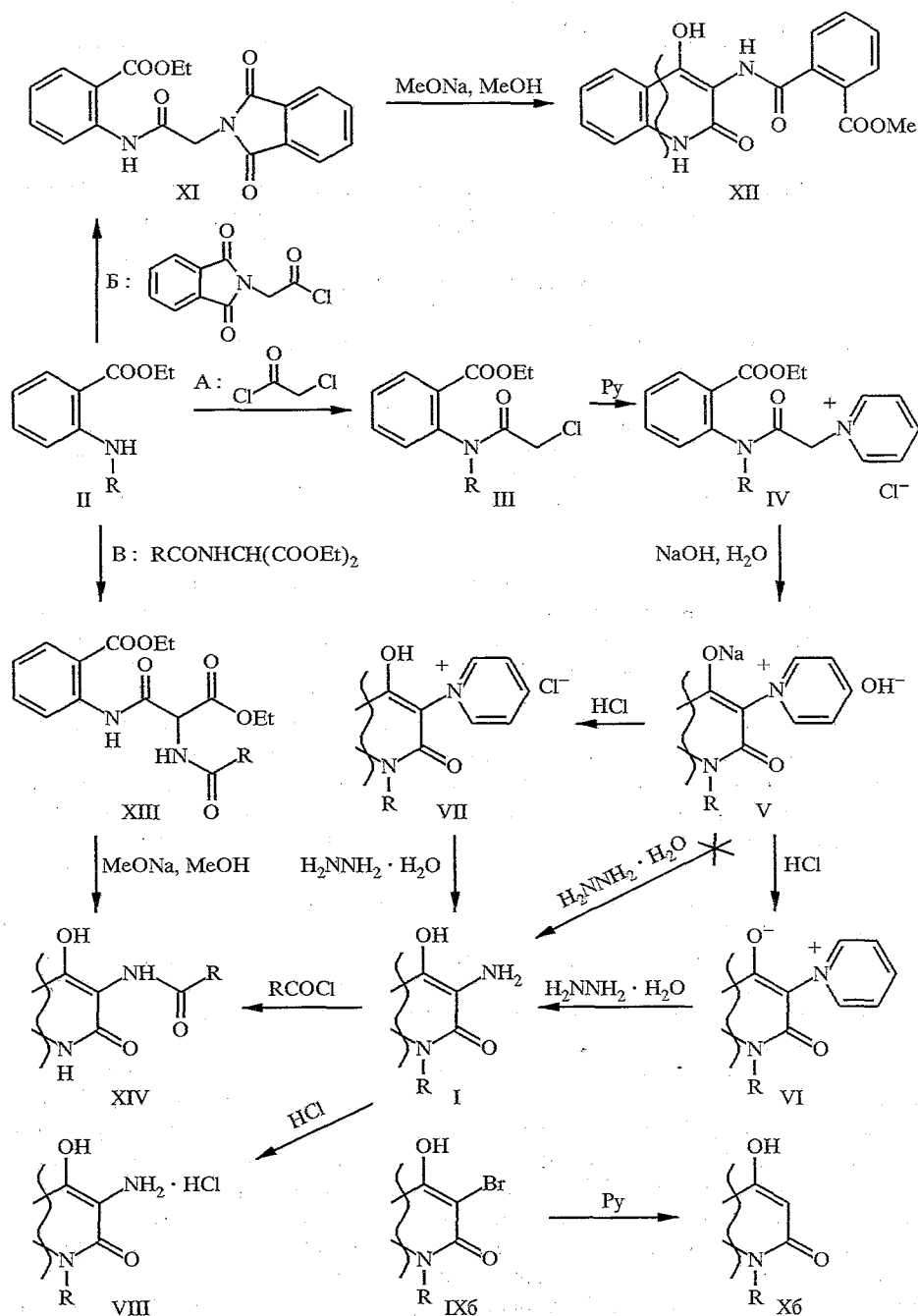
Типичный метод получения 3-амино-2-оксо-4-гидроксихинолинов I — полупродуктов синтеза биологически активных веществ — включает следующие стадии: ацилирование сложных эфиров антраниловых кислот II хлорацетилхлоридом; обработку полученных анилидов III пиридином; циклизацию образующихся при этом четвертичных солей IV в 2-оксо-3-(1-пиридинио)хинолин-4-олаты VI, взаимодействие которых с анилином или гидразин-гидратом дает целевые 3-аминохинолины (метод А) [2—5].

Как известно [6], четвертичные пиридиновые соли с электроноакцепторными группировками при атоме азота могут реагировать с аминами по двум направлениям: четвертичное ядро пиридиния вытесняется введенным в реакцию амином или же расщепляется с образованием глутаконового альдегида (расщепление Цинке), причем атом азота пиридина отходит в виде первичной аминогруппы с заместителем, находившимся у этого атома в соли пиридиния. В случае 2-оксо-3-(1-пиридинио)хинолин-4-олатов VI предпочтение, очевидно, следует отдать второму пути, поскольку первый характерен для реакций N—R-пиридилийхлоридов не с аминами, а с их гидроклоридами [6].

В целом рассматриваемый метод получения 3-аминохинолинов I достаточно прост и обычно не вызывает каких-либо затруднений. Следует лишь отметить необходимость тщательного контроля полноты превращения натриевых солей V в производные VI или их гидроклориды VII, так как они подобно калиевым солям 1-R-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолинов [7] чрезвычайно устойчивы к действию нуклеофильных реагентов, в том числе и к гидразин-гидрату. Кроме того, 3-аминохинолины I подвержены быстрому окислению, поэтому их лучше сразу же превращать в ацильные или другие производные, а при необходимости хранения — в соответствующие гидроклориды VIII.

Тем не менее, многостадийность таких синтезов побудила нас к поиску более рациональной синтетической схемы. Мы изучили возможность получения 2-оксо-3-(1-пиридинио)хинолин-4-олатов VI обработкой доступных 3-бром-2-оксо-4-гидроксихинолинов IX [8] кипящим пиридином. Однако, к сожалению, эта реакция приводит только к 3Н-2-оксо-4-гидроксихинолинам X, строение которых подтверждено встречным синтезом — декарбоксилированием соответствующих 1-R-2,4-диоксохинолин-3-карбоновых кислот [9].

\* Сообщение 30 см. [1].



I—X a R = H; б R = Me; в R = Et; г R = Pr; д R = Bu; е R = *i*-Bu; ж R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>  
 XIV а R = Me; б R = Et; в R = Pr; г R = *i*-Pr; д R = Bu; е R = *i*-Bu; ж R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>;  
 з R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; и R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; к R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; л R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>; м R = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>; н R = C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>; о R = C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>;  
 п R = C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>; р R = CH<sub>2</sub>-Ph; с R = Ph; т R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; у R = *m*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; ф R = *o*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 х R = *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; ц R = *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; ч R = *o*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; ш R = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 з R = 4-пиридил; ю R = 3-пиридил

Весьма привлекательным выглядит путь сборки 3-аминохинолинов циклизацией N-глицилантранилатов. Однако для замыкания хинолинового цикла заместитель при метиленовой группе N-ацильного остатка должен быть электроноакцепторной группой (фенил [10], этоксикарбонил [11, 12],

Характеристики 1-R-2-оксо-3-(1-пиридиinio)хиолин-4-олатов VIa—ж

Соеди- нение	Брутто- формула	T <sub>пл</sub> *, °C (этанол)	Спектры ПМР, δ, м. д.							Вы- ход, %
			Наром						R	
			2',6'-H (2H, д, J, Гц)	4'-H (1H, т, J, Гц)	5,5',3'-H (3H, м)	7-H (1H, т, J, Гц)	8-H (1H, д, J, Гц)	6-H (1H, т, J, Гц)		
VIa	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	>320 (220...222)	9,12 (6,0)	8,74 (7,5)	8,40...8,22	7,67 (7,0)	7,45 (8,0)	7,28 (7,5)	12,11 (1H, с, NH)	76
VIб	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	194...196 (156...158)	8,91 (6,0)	8,74 (7,4)	8,17...7,94	7,54 (7,0)	7,33 (8,0)	7,21 (7,5)	3,50 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	73
VIв	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	133...135 (186...188)	9,12 (6,0)	8,75 (7,5)	8,39...8,20	7,55 (7,1)	7,38 (8,0)	7,12 (7,0)	4,19 (2H, κ, NCH <sub>2</sub> ); 1,19 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	71
VIг	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	191...193 (174...176)	9,06 (6,0)	8,65 (7,5)	8,37...8,18	7,78 (7,0)	7,64 (8,0)	7,35 (7,0)	4,15 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,65 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,96 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	69
VIд	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	206...208 (178...180)	8,93 (6,0)	8,48 (7,6)	8,19...7,98	7,55 (7,4)	7,35 (8,0)	7,12 (7,4)	4,16 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,70...1,21 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,93 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	66
VIе	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	198...200 (186...188)	8,91 (6,0)	8,49 (7,6)	8,18...7,98	7,53 (7,5)	7,37 (8,0)	7,12 (7,3)	4,04 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ); 2,13 (1H, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 0,92 (6H, д, CH <sub>3</sub> ×2)	60
VIж	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	139...141 (97...98)	8,91 (6,0)	8,48 (7,5)	8,18...7,96	7,55 (7,0)	7,36 (8,0)	7,12 (7,3)	4,13 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,62 (2H, κв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,32 (6H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,87 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	62

\* В скобках приведены температуры плавления соответствующих гидрохлоридов VIIa—ж.

Характеристики 3-амино-1-R-2-оксо-4-гидроксиинолинов Ia—ж

Соединение	Брутто-формула	T <sub>пл</sub> <sup>*</sup> , °C	Спектры ПМР <sup>*2</sup> , δ, м. д.					Выход, %
			H <sub>аром</sub>			NH <sub>2</sub> (2H, c)	R	
			5-H (1H, д)	7, 8-H (2H, м)	6-H (1H, т)			
Ia	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	320* <sup>3</sup> (возг.): (>320)	7,71	7,32...7,17	7,08	4,98	11,59 (1H, c, NH)	83
Iб	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	256...258 (264...266)	7,77	7,40...7,28	7,12	5,00	3,51 (3H, c, CH <sub>3</sub> )	77
Iв	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	240...242 (248...250)	7,79	7,41...7,30	7,13	4,99	4,20 (2H, к, NCH <sub>2</sub> ); 1,21 (3H, c, CH <sub>3</sub> )	70
Iг	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	198...200 (208...210)	7,82	7,48...7,31	7,16	5,10	4,22 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,62 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,92 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	75
Id	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	194...196 (199...201)	8,17	7,65...7,50	7,34	5,08	4,27 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,76...1,20 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,92 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	80
Ie	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	172...176 (206...208)	8,16	7,70...7,54	7,32	5,03	4,15 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ); 2,10 (1H, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 0,88 (6H, д, CH <sub>3</sub> ×2)	73
Iж	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	146...148 (165...167)	8,18	7,79...7,55	7,34	5,05	4,26 (2H, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,58 (2H, кв, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,40...1,10 (6H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,84 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	71

\* В скобках приведены температуры плавления соответствующих гидрохлоридов VIIa—ж.

<sup>2</sup> Сигналы протонов 4-OH-групп в спектрах ПМР не проявляются, очевидно, вследствие быстрого дейтерообмена.<sup>3</sup> Сигналы протонов групп NH<sub>2</sub>·HCl солей VIIa—ж имеют вид уширенного синглета в области 8,86...9,33 м. д. По данным работы [2],  $T_{пл}$  360 °C.

Характеристики 3-ациламино-2-оксо-4-гидроксихинолинов XIVa—ю

Соединение	Брутто-формула	T <sub>пл</sub> *, °C	Спектры ПМР* <sup>2</sup> , δ, м. д.					Выход* <sup>3</sup> по способу, %	
			NHCOR (1H, c )	Hаром					R
				5-H (1H, д)	7-H (1H, т)	8-H (1H, д)	6-H (1H, т)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
XIVa	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	244...246	9,71	7,86	7,51	7,31	7,21	2,24 (3H, c, CH <sub>3</sub> )	A 53, B 81
XIVб	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	234...236	9,59	7,87	7,50	7,28	7,20	2,58 (2H, κ, COCH <sub>2</sub> ); 1,11 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	A 51, B 84
XIVв	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	188...190	9,70	7,85	7,50	7,29	7,20	2,54 (2H, т, COCH <sub>2</sub> ); 1,61 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,92 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	A 50, B 79
XIVг	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	204...206	9,64	7,86	7,50	7,29	7,20	3,00 (1H, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1,13 (6H, д, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	A 50
XIVд	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	182...184	9,66	7,86	7,50	7,30	7,20	2,58 (2H, т, COCH <sub>2</sub> ); 1,55 (2H, κв, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,29 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,89 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	A 49, B 78
XIVе	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	200...202	9,74	7,85	7,51	7,29	7,20	2,50 (2H, д, COCH <sub>2</sub> ); 2,09 (1H, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 0,94 (6H, д, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	A 47
XIVж	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	160...162	9,66	7,85	7,50	7,28	7,20	2,56 (2H, т, COCH <sub>2</sub> ); 1,59 (2H, κв, COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1,40...1,12 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,86 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	A 53

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
XIVз	$C_{16}H_{20}N_2O_3$	158...160	9,71	7,87	7,51	7,30	7,21	2,58 (2H, т, $COCH_2$ ); 1,57 (2H, кв, $COCH_2CH_2$ ); 1,41...1,10 (6H, м, $(CH_2)_3CH_3$ ); 0,87 (3H, т, $CH_3$ )	A 54
XIVи	$C_{17}H_{22}N_2O_3$	152...154	9,66	7,86	7,52	7,28	7,19	2,57 (2H, т, $COCH_2$ ); 1,59 (2H, кв, $COCH_2CH_2$ ); 1,40...1,10 (8H, м, $(CH_2)_4CH_3$ ); 0,87 (3H, т, $CH_3$ )	A 50, B 80
XIVк	$C_{18}H_{24}N_2O_3$	146...148	9,58	7,86	7,51	7,30	7,20	2,58 (2H, т, $COCH_2$ ); 1,59 (2H, кв, $COCH_2CH_2$ ); 1,40...1,12 (10H, м, $(CH_2)_5CH_3$ ); 0,85 (3H, т, $CH_3$ )	A 52
XIVл	$C_{19}H_{26}N_2O_3$	144...146	9,55	7,87	7,50	7,31	7,20	2,57 (2H, т, $COCH_2$ ); 1,62 (2H, кв, $COCH_2CH_2$ ); 1,40...1,11 (12H, м, $(CH_2)_6CH_3$ ); 0,85 (3H, т, $CH_3$ )	A 54
XIVм	$C_{20}H_{28}N_2O_3$	140...142	9,70	7,89	7,52	7,30	7,20	2,59 (2H, т, $COCH_2$ ); 1,61 (2H, кв, $COCH_2CH_2$ ); 1,40...1,10 (14H, м, $(CH_2)_7CH_3$ ); 0,84 (3H, т, $CH_3$ )	A 53, B 76
XIVн	$C_{21}H_{30}N_2O_3$	138...140	9,67	7,84	7,49	7,29	7,20	2,58 (2H, т, $COCH_2$ ); 1,56 (2H, кв, $COCH_2CH_2$ ); 1,40...1,10 (16H, м, $(CH_2)_8CH_3$ ); 0,83 (3H, т, $CH_3$ )	A 55
XIVо	$C_{22}H_{32}N_2O_3$	134...136	9,69	7,85	7,50	7,28	7,19	2,57 (2H, т, $COCH_2$ ); 1,57 (2H, кв, $COCH_2CH_2$ ); 1,40...1,11 (18H, м, $(CH_2)_9CH_3$ ); 0,83 (3H, т, $CH_3$ )	A 54
XIVп	$C_{25}H_{38}N_2O_3$	124...126	9,59	7,83	7,48	7,29	7,19	2,58 (2H, т, $COCH_2$ ); 1,60 (2H, кв, $COCH_2CH_2$ ); 1,40...1,10 (24H, м, $(CH_2)_{12}CH_3$ ); 0,84 (3H, т, $CH_3$ )	A 52
XIVр	$C_{17}H_{14}N_2O_3$	264...266	9,85	7,85	7,60...7,04 (8H, м, 7,8,6-H + Ph)			3,93 (2H, с, $CH_2$ Ph); Ph см. Наром	A 51, B 79
XIVс	$C_{16}H_{12}N_2O_3$	314...316	9,59	7,91	7,51	7,31	7,22	8,05 (2H, л, 2',6'-H); 7,60 (3H, т, 3',4',5'-H)	A 53, B 62

XIV <sub>T</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	310...312	9,56	7,99 (3H, м, 5-H + 2',6'-H)	7,52	7,30	7,21	2,40 (3H, т, CH <sub>3</sub> ); 7,66 (2H, д, 3',5'-H); 2',6'-H см. Наром	A 54
XIV <sub>Y</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	316...318	9,49	7,92 (3H, м, 5-H + 2',6'-H)	7,68...7,10 (5H, м, 7,8,6-H + 4',5'-H)			2,41 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2',4',5',6'-H см. Наром	A 50
XIV <sub>Ф</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	294...298	9,82	8,11...7,80 (2H, м, 5-H + 3'-H)	7,78...7,14 (6H, м, 7,8,6-H + 4',6',5'-H)			См. Наром	A 48
XIV <sub>X</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	296...298	9,86	8,03...7,76 (2H, м, 5-H + 3'-H)	7,74...7,21 (6H, м, 7,8,6-H + 4',6',5'-H)			См. Наром	A 54
XIV <sub>Ц</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	292...294	9,63	7,88	7,54	7,31	7,22	8,10 (1H, с, 2'-H); 8,98 (1H, д, 6'-H); 7,63 (2H, т, 4',5'-H)	A 49
XIV <sub>Ч</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	286...288	9,84	7,94	7,69...7,42 (3H, м, 7-H + 4',5'-H)	7,32	7,20	7,76 (2H, д, 3',6'-H); 4',5'-H см. 7-H	A 51
XIV <sub>Ш</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	>320	9,61	7,89	7,53	7,31	7,21	7,97 (2H, д, 2',6'-H); 7,75 (2H, д, 3',5'-H)	A 47
XIV <sub>Э</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	316...318	9,75	7,88	7,55	7,32	7,21	8,78 (2H, д, 2',6'-H); 7,96 (2H, д, 3',5'-H)	A 53
XIV <sub>Ю</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	300...302	9,72	7,90	7,65...7,46 (2H, м, 7-H + 5'-H)	7,33	7,22	9,17 (1H, с, 2'-H); 8,77 (1H, д, 6'-H); 8,36 (1H, д, 4'-H); 5'-H см. 7-H	A 51

\* Соединения XIV<sub>а</sub>—п кристаллизуют из этанола, XIV<sub>р</sub> — из диоксана, остальные — из ДМФА.

\*2 Сигналы протонов групп 4-OH проявляются в виде синглета в области 12,14...11,66 м. д.

\*3 Синглетные сигналы протонов групп NH хинолинового цикла находятся в области 11,86...11,03 м. д.  
Выходы приведены в пересчете на исходный этилантрайлат (II).

пиан [13—15], пиридиниевое кольцо в солях IV и т. д.), что обуславливает возможность генерирования промежуточного карбаниона. В противном случае реакции проходят по другим направлениям, а использование N-глицилантранилатов приводит к 3Н-1,4-бензодиазепин-2,5-дионам [16]. Защита аминогруппы N-глицилантранилатов остатком фталевой кислоты все же позволяет повысить кислотные свойства метиленовой группы до необходимой степени, в результате чего 2-карбэтоксанилид фталиламинуксусной кислоты (XI) легко циклизуется в присутствии метилата натрия в хинолон XII (метод Б). В принципе, очевидно, возможен переход от этих соединений к 3-аминохинолонам I, однако вряд ли данный вариант можно считать более простым и рациональным, чем способ А.

В связи с этим представляет интерес метод получения 3-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолинов [17]. Замена моноалкилированных диэтилмалонатов в качестве ацилирующих агентов на N-ациламиномалоновые эфиры и последующая обработка анилидов XIII метилатом натрия в метаноле позволяет получать конечные 3-ациламинохинолины XIV по более короткой схеме (метод В), без выделения промежуточных продуктов и в то же время с высокими выходами (см. табл. 3). Еще одно существенное преимущество данного способа заключается в том, что как потенциально биологически активные вещества интерес представляют не сами 3-аминохинолины I, а их производные (ацильные, основания Шиффа и т. д. [18—20]), и в отличие от традиционного пути требуемый заместитель вводится еще на стадии синтеза соответствующего N-ациламиномалонowego эфира. В целом можно констатировать, что конвергентная схема получения 3-ациламинохинолинов XIV эффективнее обычной линейной и поэтому может быть рекомендована в качестве препаративной.

Способность производных 2-оксо-4-гидроксихинолина к достаточно легкому окислению [21] послужила теоретическим обоснованием для изучения антиоксидантной активности 3-ациламино-2-оксо-4-гидроксихинолинов XIV, проведенному *in vitro* по методике работы [22]. При этом установлено, что некоторые из синтезированных соединений XIV<sub>д,т,ц</sub> превышают по активности витамин Е и не уступают иону. Изучена также противомикробная активность промежуточных 2-оксо-3-(1-пиридинио)хинолин-4-олатов VI, их гидрохлоридов VII и гидрохлоридов 3-амино-1R-2-оксо-4-гидроксихинолинов VIII по отношению к следующим тест-культурам: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) и *Bacillus subtilis* (ATCC 6633). Следует отметить более высокое антимикробное действие гидрохлоридов VII в сравнении с соответствующими 2-оксо-3-(1-пиридинио)хинолин-4-олатами VI, вероятно, вследствие лучшей растворимости, однако в целом данная группа веществ практического интереса не представляет, так как их МПК составляет не менее 60 мкг/мл. Антитиреоидную активность 2-оксо-3-(1-пиридинио)хинолин-4-олатов VI можно классифицировать как слабовыраженную. Их внутрижелудочное введение в дозе 10 мг/кг вызывает заметное снижение концентрации трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови животных. Однако у препарата сравнения — мерказолила — эти показатели значительно выше.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектр хинолона XII получен на приборе Finnigan MAT-4615 В, ионизирующее напряжение 70 эВ при баллистическом нагреве образца.

Данные элементного анализа приведены в табл. 4.

Общая методика получения ациламиномалоновых эфиров. К охлажденной на водяной бане со льдом смеси 2,11 г (0,01 моль) гидрохлорида диэтиламинмалоната, 10 мл воды и 30 мл хлористого метилена добавляют раствор 2,1 г (0,02 моль) карбоната натрия в 20 мл воды, а затем при



Данные элементного анализа

Соединение	Найдено, %			Вычислено, %		
	C	H	N	C	H	N
XIVa	60,57	4,58	12,86	60,55	4,62	12,84
XIVб	62,07	5,20	12,09	62,06	5,21	12,06
XIVв	63,41	5,73	11,35	63,40	5,73	11,38
XIVг	63,37	5,71	11,34	63,40	5,73	11,38
XIVд	64,57	6,24	10,77	64,60	6,20	10,76
XIVе	64,63	6,21	10,74	64,60	6,20	10,76
XIVж	65,72	6,59	10,19	65,68	6,61	10,21
XIVз	66,63	6,70	9,81	66,65	6,99	9,72
XIVи	67,50	7,27	9,33	67,53	7,33	9,26
XIVк	68,30	7,67	8,88	68,33	7,65	8,85
XIVл	69,04	7,90	8,49	69,06	7,93	8,48
XIVм	69,72	8,26	8,16	60,74	8,19	8,13
XIVн	70,34	8,45	7,83	70,36	8,44	7,81
XIVо	70,99	8,65	7,50	70,94	8,66	7,52
XIVп	72,46	9,20	6,78	72,43	9,24	6,76
XIVр	69,40	4,83	9,50	69,38	4,79	9,52
XIVс	68,60	4,30	9,94	68,57	4,32	9,99
XIVт	69,40	4,80	9,50	69,38	4,79	9,52
XIVу	69,39	4,77	9,53	69,38	4,79	9,52
XIVф	64,44	3,70	9,42	64,43	3,72	9,39
XIVх	61,02	3,55	8,93	61,06	3,52	8,90
XIVц	61,10	3,50	8,88	61,01	3,52	8,90
XIVч	53,47	3,13	7,84	53,50	3,09	7,80
XIVш	53,49	3,10	7,82	53,50	3,09	7,80
XIVэ	64,01	3,98	14,99	64,05	3,94	14,94
XIVю	64,08	3,93	14,90	64,05	3,94	14,94

перемешивании, не допуская сильного вспенивания, раствор 0,01 моль хлорангидрида соответствующей кислоты в 10 мл хлористого метилена. Перемешивают в течение 2 ч, подкисляют разбавленной HCl (1 : 1) до pH 4, после чего органический слой отделяют, обрабатывают активированным углем и упаривают. Полученные ациламино말로новые эфиры используют в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки.

Этил N-(хлорацетил)антранилат (IIIa, C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>). К раствору 1,65 г (0,01 моль) этилантранилата в 15 мл хлористого метилена добавляют 1,53 мл (0,011 моль) триэтиламина и 0,88 мл (0,011 моль) хлорацетилхлорида. Через 2 ч реакционную смесь разбавляют водой, органический слой отделяют и упаривают досуха. Выход 2,16 г (90%). T<sub>пл</sub> 74...76 °C (этанол). Спектр ПМР: 11,34 (1H, с, NH); 8,41 (1H, д, J = 8,0 Гц, 3-H); 7,98 (1H, д, д, J = 8,0 и 2,0 Гц, 6-H); 7,67 (1H, т, д, J = 8,0 и 2,0 Гц, 5-H); 7,26 (1H, т, д, J = 8,0 и 1,7 Гц, 4-H); 4,44 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl); 4,34 (2H, к, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,35 м. д. (3H, т, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Анилиды IIIб—ж получают по аналогичной методике и после удаления органического растворителя используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

1Н-2-Оксо-3-(1-пиридинно)хинолин-4-олат (VIa, C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Кипятят 30 мин 2,41 г (0,01 моль) анилида III в 20 мл пиридина. Охлаждают. Добавляют 50 мл ацетона. Осадок соли IV отфильтровывают, промывают ацетоном, после чего обрабатывают 10 мл 10% водного раствора NaOH и оставляют на 4...5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь подкисляют

HCl до pH 3 и перемешивают в течение 1 ч. Проверяют pH и в случае необходимости дополнительно подкисляют. Осадок 1Н-2-оксо-3-(1-пиридиinio)хинолин-4-олата (VIa) отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,82 г (76%).

**1-R-2-Оксо-3-(1-пиридиinio)хинолин-4-олаты VIb**—ж получены по аналогичной методике (табл. 1).

Общая методика получения 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-(1-пиридиний)хлоридов (VIIa—ж). Реакционную смесь после подкисления (см. предыдущий пример) нагревают до кипения, обрабатывают активированным углем и фильтруют. Постепенно из раствора выкристаллизовывается гидрохлорид VII. Его отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат.

**1Н-3-Амино-2-оксо-4-гидроксихинолин (Ia, C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).** Раствор 0,01 моль 1Н-2-оксо-3-(1-пиридиinio)хинолин-4-олата (VIa) или его гидрохлорида VIIa в 20 мл 50% гидразин-гидрата кипятят 4 ч. Разбавляют водой и отгоняют избыток гидразин-гидрата в виде азеотропной смеси. Охлаждают, нейтрализуют уксусной кислотой. Выделившийся осадок 3-аминохинолина Ia отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,46 г (83%).

Аналогично получены 1-R-3-амино-2-оксо-4-гидроксихинолины Ib—ж (табл. 2).

Общая методика получения гидрохлоридов 1-R-3-амино-2-оксо-4-гидроксихинолинов (VIIIa—ж). К суспензии 0,01 моль соответствующего 3-аминохинолина Iв в 10 мл воды прибавляют концентрированную HCl до pH 3. При этом 3-аминохинолин растворяется и через несколько минут выкристаллизовывается гидрохлорид VIII. Его быстро отфильтровывают и сушат в вакуум-экссикаторе.

**1-Метил-2-оксо-4-гидроксихинолин (Xб, C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>).** А. Раствор 2,54 г (0,01 моль) 1-метил-2-оксо-3-бром-4-гидроксихинолина (IXб) в 15 мл пиридина кипятят 45 мин. Охлаждают, разбавляют водой и подкисляют HCl до pH 3. Выпавший осадок хинолона Xб отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,68 г (96%).  $T_{пл}$  264...266 °C (этанол). По данным работы [23],  $T_{пл}$  265...267 °C. Спектр ПМР: 11,32 (1H, с, OH); 7,88 (1H, д,  $J = 8,0$  Гц, 5-H); 7,62 (1H, т. д,  $J = 7,4$  и 2,0 Гц, 7-H); 7,44 (1H, д,  $J = 7,8$  Гц, 8-H); 7,22 (1H, т. д,  $J = 7,4$  и 2,0 Гц, 6-H); 5,88 (1H, с, 3-H); 3,52 м. д. (1H, с, CH<sub>3</sub>).

Б. Выдерживают на металлической бане 2,19 г (0,01 моль) 1-метил-2,4-диоксохинолин-3-карбоновой кислоты [9] при температуре 290...300 °C до прекращения выделения CO<sub>2</sub> (10 мин). Охлаждают. После перекристаллизации из этанола получают 1,54 г (88%) хинолона Xб.

Смешанная проба образцов 1-метил-2-оксо-4-гидроксихинолина (Xб), полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ПМР их идентичны.

**2-Карбэтоксанилид фталиламиноуксусной кислоты (XI, C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).** Получают ацилированием этилантранилата фталиламиноацетилхлоридом по методике синтеза анилидов III. Выход 93%.  $T_{пл}$  172...174 °C (этанол). Спектр ПМР: 10,82 (1H, с, NH); 8,09 (1H, д,  $J = 8,0$  Гц, 3-H); 7,92 (4H, с, Наром фталимида); 7,87 (1H, д. д,  $J = 8,0$  и 2,0 Гц, 6-H); 7,60 (1H, т. д,  $J = 8,0$  и 2,0 Гц, 5-H); 7,21 (1H, т,  $J = 8,0$  Гц, 4-H); 4,49 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 4,22 (2H, к, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,28 м. д. (3H, т, CH<sub>3</sub>).

**3-(2-Карбометоксibenзоиламино)-1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин (XII, C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>).** К раствору 3,36 г (0,01 моль) анилида XI в 30 мл абсолютного метанола прибавляют раствор метилата натрия в метаноле [из 1,15 г (0,05 моль) металлического натрия в 30 мл метанола] и кипятят 4 ч. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь подкисленной HCl водой. Осадок хинолона XII отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,83 г (84%).  $T_{пл}$  178...180 °C (ДМФА). Спектр ПМР: 12,13 (1H, с, OH); 10,56 (1H, с, NH); 10,39 (1H, с, NH); 8,32...7,59 (8H, м, Наром); 3,91 м. д. (3H, с, CH<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  (относительная интенсивность, %): 338 (24) [M]<sup>+</sup>, 306 (37) [M - MeOH]<sup>+</sup>, 151 (100), 119 (66), 104 (30), 76 (38).

**3-Ацетиламино-2-оксо-4-гидроксихинолин (XIVa, C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).** А. К смеси 1,76 г (0,01 моль) 3-аминохинолина Ia и 1,53 мл (0,011 моль) триэтиламина в 20 мл ацетона прибавляют 0,86 г (0,011 моль) ацетилхлорида и оставляют на 2...3 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь подкисленной HCl водой. Осадок 3-ацетиламинохинолина XIVa отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2,02 г (93%). В пересчете на исходный этилантранилат выход составляет 53%.

Б. Смесь 1,65 г (0,01 моль) этилантранилата и 2,17 г (0,01 моль) ацетиламинмалонового эфира выдерживают на металлической бане при 170...180 °C в течение 5 ч. Охлаждают, прибавляют к реакционной смеси раствор метилата натрия в метаноле [из 1,15 г (0,05 моль) металлического натрия и 50 мл метанола] и кипятят 4...5 ч. После охлаждения прибавляют 100 мл воды, подкисляют HCl до pH 3...4. Выделившийся осадок 3-ацетиламинохинолина XIVa отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1,76 г (81%).

Идентичность образцов 3-ациламинохинолинов XIV, полученных различными методами, устанавливают по отсутствию депрессии температуры плавления смешанных проб, а также по спектрам ПМР.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Украинец И. В., Таран С. Г., Горохова О. В., Горлачева И. В., Безуглый П. А., Туров А. В. // ХГС. — 1996. — № 8. — С. 1104.
2. Pat. 269382 DDR / Schäfer H., Gewald K., Bellmann P., Müller H. // РЖХ. — 1990. — 9 О 57 П.
3. Pat. 242806 DDR / Schäfer H., Gewald K., Bellmann P., Dieter L. // РЖХ. — 1987. — 15 Н 118 П.
4. Esteve M. E., Gaozza C. H. // J. Heterocycl. Chem. — 1981. — Vol. 18. — P. 1061.
5. Pat. 3574216 USA / Stanley C. Bell, Penn Valley // С. А. — 1971. — Vol. 75. — N 5734.
6. Вейганд К., Хильгетмаг Г. Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968. — С. 504.
7. Украинец И. В., Таран С. Г., Евтифеева О. А., Туров А. В. // ХГС. — 1993. — № 8. — С. 1101.
8. Украинец И. В., Таран С. Г., Евтифеева О. А., Горохова О. В., Филимонова Н. И., Туров А. В. // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 204.
9. Украинец И. В., Горохова О. В., Таран С. Г., Безуглый П. А., Туров А. В., Марусенко Н. А., Евтифеева О. А. // ХГС. — 1994. — № 7. — С. 958.
10. Безуглый П. А., Украинец И. В., Трескач В. И., Туров А. В. // ХГС. — 1992. — № 4. — С. 522.
11. Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В., Слободзян С. В. // ХГС. — 1992. — № 5. — С. 636.
12. Lutz R. E., Ashburn G., Freek J. A., Jordan R. N., Leake N. H., Martin T. A., Rowlett R. J., Wilson J. W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1946. — Vol. 68. — P. 1285.
13. Coutts R. T., Wibberley D. G. // J. Chem. Soc. — 1962. — N 6. — P. 2518.
14. Khalifa M. A., Zayed E. M., Mohamed M. H., Elnagdi M. H. // Indian J. Chem. — 1983. — Vol. 22B. — P. 552.
15. Украинец И. В., Таран С. Г., Безуглый П. А., Коваленко С. Н., Туров А. В., Марусенко Н. А. // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1223.
16. Cho Nam Sook, Song Ki Youn // J. Heterocycl. Chem. — 1989. — Vol. 26. — P. 1807.
17. Украинец И. В., Таран С. Г., Евтифеева О. А., Горохова О. В., Безуглый П. А., Туров А. В. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 673.
18. Sami S. M., Sayed A. A., Ibrahim S. S., Ahmed S. Z. // Egypt. J. Chem. — 1984. — Vol. 27. — P. 11.
19. Pat. 52545665 USA / Meguro Kanji, Ikeda Hitoshi // РЖХ. — 1995. — 9 О 77 П.
20. Jain Arechana, Mukerjee Arya K. // Indian J. Chem. — 1987. — Vol. 26B. — P. 1102.
21. Stadlbauer W., Kappe T. // Monatsh. Chem. — 1985. — Bd 116. — S. 1005.
22. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 241 с.
23. Roschger P., Stadlbauer W. // Ann. — 1990. — N 8. — S. 821.