

И. В. Украинаец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, И. В. Горлачева,
П. А. Безуглый, А. В. Туров

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

30*. АЛКИЛИРОВАНИЕ 1Н-2-ОКСО-3-КАРБЭТОКСИ-4-ГИДРОКСИХИНОЛИНА

Изучена реакция алкилирования 1Н-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолина на алкилгалогенидами в присутствии неорганических оснований. Рассмотрены новые методы синтеза 1-замещенных 2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолинов.

Этиловые эфиры 1-алкилзамещенных 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот представляют интерес как основа в синтезе соединений с высокой антигиперлипидной [2, 3], местноанестезирующей [4], противовоспалительной [5—7], антимикробной [8] и другими видами фармакологической активности. Известные методы их получения [7, 9, 10] основаны на использовании в качестве исходных соединений сложных эфиров N-алкилантрапиловых кислот. В то же время, алкилирование антрапиловой кислоты [11, 12] и последующая этерификация [13] редко дают выходы, превышающие 50%. Исходя из этого поиск оптимального метода синтеза 1-алкил-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолинов, в частности путем алкилирования 1Н-производного, имеет важное практическое значение. Кроме того, такие исследования представляют и теоретический интерес. В силу возможности существования пяти таутомерных форм эфира I (схема 1) и полидентности его аниона потенциально нуклеофильными являются как экзоциклические атомы кислорода, так и гетероатом азота. Не исключено, хотя и маловероятно из-за стерических препятствий, также и C(3)-алкилирование.

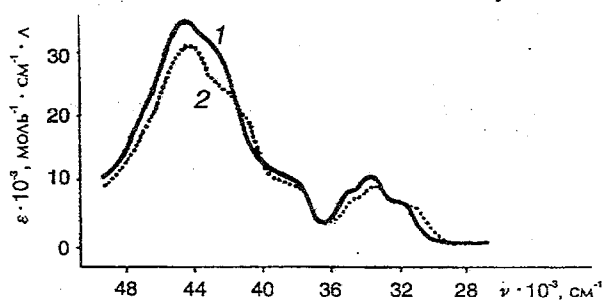


Рис. 1. ЭСП в этаноле: 1 — калиевой соли II; 2 — калиевой соли III

* Сообщение 29 см. [1].

Тем не менее, сравнение электронных спектров поглощения калиевых солей 1Н-эфира II и его N-этильного производного III (рис. 1) показывает, что группа NH участия в образовании аниона не принимает. Из этого следует, что прямое N-алкилирование эфира I становится невозможным.

Действительно, проведенные нами эксперименты позволили установить, что алкилирование аниона II этилйодидом как в воде, ацетоне или спирте при кипячении, так и в ДМСО или ДМФА при 70...80 °С приводит к образованию 4-этоксипроизводного IV, строение которого подтверждено встречным синтезом, т. е. обработкой 4-хлорзамещенного эфира V этилатом натрия [16].

Согласно квантово-химическим расчетам, проведенным по методу AM1 [17], в анионе II наибольшая электронная плотность сосредоточена на атоме кислорода в положении 4 хинолинового цикла (см. рис. 2), что, очевидно, и объясняет полученный результат. Следует все же отметить, что направление алкилирования анионов таутомерных соединений зачастую не коррелирует с величиной отрицательного заряда на потенциальных реакционных центрах [14].

Несколько иная картина наблюдается при алкилировании эфира I в кипящем ДМФА в присутствии избытка поташа. При использовании эквивалента этилйодида через 30 ч в этом случае выделены 2-этокси-3-карб-этокси-4-гидроксихинолин (VI) и 2-этокси-1,4-дигидрохинолон-4 (VII); при использовании избытка алкилирующего агента и сокращении времени реакции до 10 ч — этиловый эфир 2,4-диэтоксихинолин-3-карбоновой кислоты (VIII) и небольшое количество 4-этоксипроизводного IV. Вероятно, полученный результат можно объяснить тем, что при температурах порядка 155...160 °С значительный вклад в резонансный гибрид вносит 2,4-дигидроксиформа Ib, в которой первой алкилируется группа 2-ОН. По аналогии, хинолин VII можно рассматривать как продукт алкилирования 1,4-дигидроформы Ib. Однако это же соединение по спектру ПМР реакционной смеси обнаружено среди продуктов термоллиза 2-оксо-4-этоксихинолин-3-карбоновой кислоты (IX). Миграция алкильных заместителей характерна для многих гетероциклов [14, 19], в том числе и оксихинолонов [20]. Поэтому, скорее всего, образование хинолина VII — это не результат прямой атаки электрофилом атома кислорода в анионе 1,4-дигидроформы Ib, а продукт деструкции первоначально образующегося 4-этоксизамещенного эфира IV.

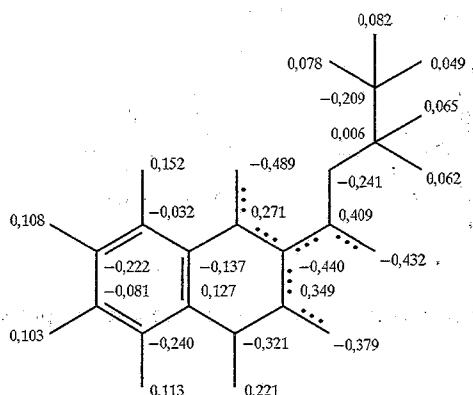


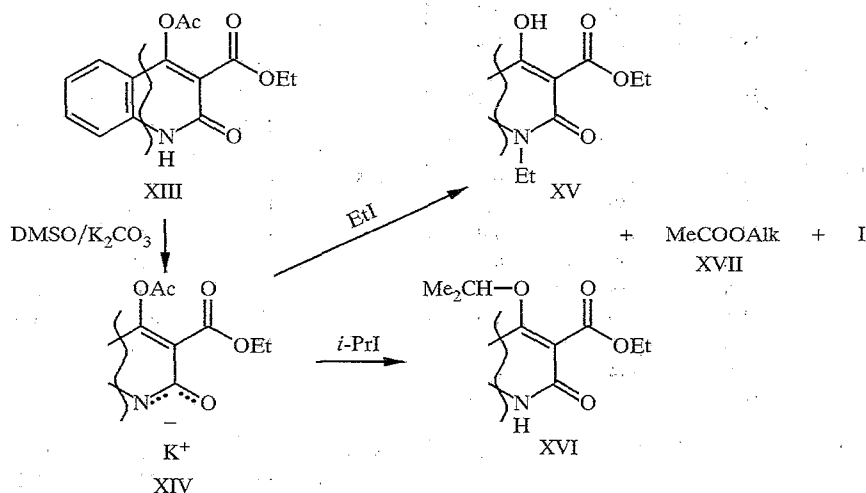
Рис. 2. Заряды на атомах наиболее стабильного конформера аниона II, рассчитанные по методу AM1 (полная оптимизация геометрической структуры проведена методом молекулярной механики MMX [18])

Анализ спектра ПМР диалкилзамещенного эфира VIII показывает, что, судя по химическому сдвигу протонов групп CH_2 , алкильные заместители находятся у атомов кислорода или азота. Этиловый эфир 1-этил-2-оксо-4-этоксихинолин-3-карбоновой кислоты (XI) получен независимым путем —

алкилированием калиевой соли III. Свойства эфиров VIII и XI различны (см. экспериментальную часть). Следовательно, диалкилзамещенному эфиру VIII могут соответствовать две структуры: Ib или Iв. Кислотный гидролиз этого соединения дает 2,4-диоксо-3Н-хинолин-3-карбоновую кислоту (XII), что служит однозначным доказательством его строения как этилового эфира 2,4-диэтоксихинолин-3-карбоновой кислоты, поскольку N-алкильные заместители в таких условиях не затрагиваются [16].

Известно, что анионы α - и γ -оксо(гидрокси)замещенных азатетероциклов в отличие от соответствующих amino- и меркаптопроизводных алкилируются преимущественно по гетероатому азота [14, 21, 22]. Учитывая это и все изложенное выше, представляется целесообразным алкилирование эфира I провести после блокирования группы 4-ОН. Мы изучили возможность использования для этого ацетильной защиты:

Схема 3



Из приведенной схемы видно, что в данном случае существенное влияние на направление реакции оказывают структурные факторы. Так, этилийодид алкилирует 4-ацетоксизамещенный эфир XIII по атому азота, тогда как увеличение размера входящей алкильной группы (изопропилийодид) в аналогичных условиях приводит к образованию уже 4-алкоксипроизводного XVI. Интересно, что при этом защитная группировка снимается уже в условиях синтеза. Существенный недостаток этого метода — заметное деацетилирование эфира XIII до алкилирования, сопровождающееся образованием соответствующих алкацетатов XVII и 1Н-производного I, в результате чего снижается его эффективность.

Не исключена возможность успешного применения 4-О-алкильной защиты. Однако, с одной стороны, в большинстве случаев удаление таких защитных групп требует достаточно жестких условий [16, 23], что влечет за собой неизбежный гидролиз 3-карбэтоксигруппы. С другой стороны, 1-алкил-2-оксо-3-карбэтокси-4-алкоксихинолины по физическим свойствам представляют собой жидкости (например, эфир XI), что значительно усложняет практическую работу с ними. По этим причинам 4-О-алкильные защитные группы в данном исследовании нами не рассматривались.

Достаточно интересным выглядит и другой способ защиты группы 4-ОН эфира I — метод «скрытой функциональности» [23]. 1Н-2-Оксо-3-карбэтокси-4-хлорхинолин (XVIII), легко получаемый из эфира I в две стадии [16], в системе ДМСО/К₂СО₃ образует амбидентный анион XIX, который, в свою очередь, с высокими выходами алкилируется алкилгалогенидами нормального строения по атому азота, о чем свидетельствуют электронные спектры поглощения образующихся N-алкилпроизводных XX (см. таблицу). В

Электронные спектры поглощения синтезированных соединений в этаноле

Соединение	$\nu \cdot 10^{-3}$, см ⁻¹	λ , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$, моль ⁻¹ см ⁻¹ л	Соединение	$\nu \cdot 10^{-3}$, см ⁻¹	λ , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$, моль ⁻¹ см ⁻¹ л
II	44,3	226	34,2	XXa	48,3	207	21,2
	42,9	233	31,4*		43,3	231	25,1
	38,6	259	10,5		40,4	248	8,5*
	35,0	286	8,9*		35,7	280	6,7
	33,7	297	10,8		34,9	287	6,1
	31,8	314	6,3*		29,3	341	5,3
					28,0	357	4,0*
III	44,1	227	30,3	XXb	48,3	207	21,5
	42,0	238	23,7*		42,6	235	27,4
	38,4	260	9,7		40,2	249	7,7*
	34,9	287	8,2*		35,8	279	6,1
	33,4	299	9,7		34,9	287	5,7
	31,3	319	6,3*		29,2	342	4,9
					28,0	357	3,8*
VI	46,3	216	16,2	XXг	48,4	207	21,4
	41,7	240	33,2		42,5	236	26,9
	40,6	246	28,4*		40,2	249	7,8*
	37,2	269	6,4*		35,7	280	6,2
	35,8	279	8,0		34,8	287	5,6
	34,5	290	8,4		29,1	343	4,9
	31,6	316	1,4*		28,0	357	3,8*
	29,9	334	1,6				
	28,6	350	1,1*				
VII	46,6	215	15,2	XXI	47,6	210	31,4
	44,1	227	43,0		43,0	233	35,2
	41,9	239	9,2*		41,8	239	35,2
	38,9	257	2,2		37,6	267	4,0*
	37,6	266	6,2		36,4	275	4,2
	36,4	275	6,1		34,9	287	3,0
	33,0	303	1,8*		32,8	305	2,0*
	31,7	315	5,1		31,4	318	3,2
	30,5	328	2,1		29,9	334	4,2
XVI	48,5	206	25,3				
	43,4	230	27,7				
	40,9	244	8,9*				
	36,2	276	6,4				
	35,2	284	5,9*				
	29,4	340	4,8				
	27,7	360	2,7*				

* Обозначены перегибы на спектрограмме.

отличие от обычного пути синтеза 1-алкил-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидрокси-хинолинов, предполагающего алкилирование антралиловой кислоты, в этом методе могут эффективно использоваться более дешевые алкилхлориды. Однако превращение получаемых при этом 1-алкил-2-оксо-3-карбэтокси-4-хлорхинолинов XX в соответствующие 4-ОН-производные XV, показанное на примере N-этилзамещенного эфира XXб, требует больших затрат времени, по крайней мере с использованием ацетата натрия. Анализируя электронный спектр поглощения продукта алкилирования аниона XIX изопропилйодидом (рис. 3), мы пришли к выводу, что он соответствует

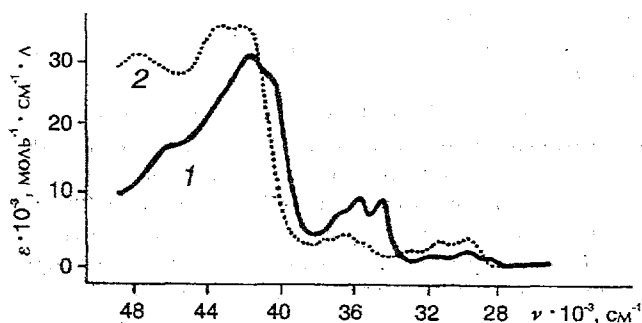
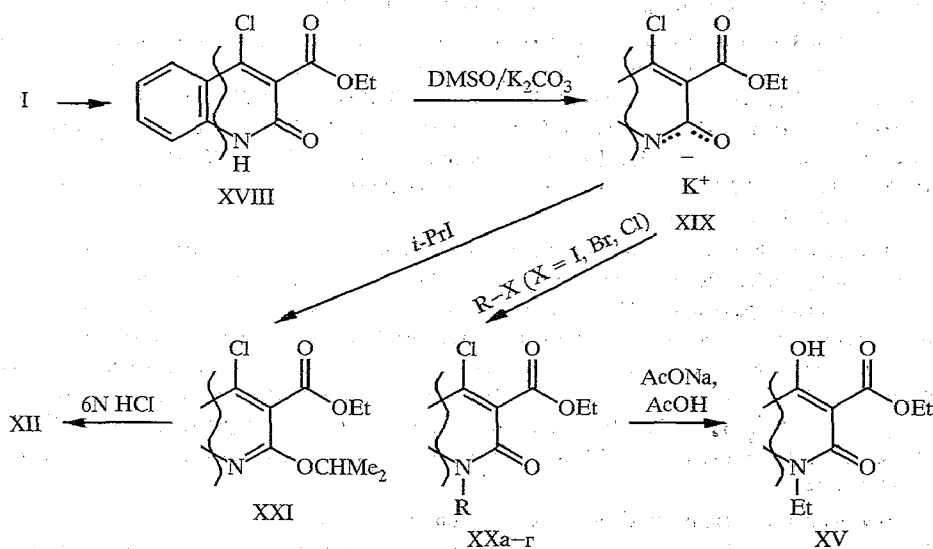


Рис. 3. ЭСП в этаноле: 1 — эфира VI; 2 — эфира XXI

хинолиновой (а не хинолоновой-2) структуре [16], т. е. алкилирование проходит по атому кислорода с образованием этилового эфира 2-изопропилокси-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (XXI). Подтверждением этого служит и продукт кислотного гидролиза эфира XXI — 2,4-диоксохинолин-3-карбоновая кислота (XII).

Схема 4



XX a R = Me, б R = Et, в R = C₃H₁₁, г R = C₁₀H₂₁

В целом, подводя итог проведенному исследованию, наиболее рациональным из известных методов получения 1-алкил-2-оксо-3-карбоэтоксид-4-гидроксихинолинов следует признать традиционный путь, подробно описанный нами ранее [7]. Тем не менее, рассмотренные в данной работе варианты также могут быть использованы, особенно, в синтезе производных с такими N-алкильными заместителями, получение которых обычным способом по каким-либо причинам затруднительно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры поглощения зарегистрированы на спектрометре Specord M-40 в растворе этанола (10^{-5} ... 10^{-4} моль/л). Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY, внутрен-

ний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-4615 В, энергия ионизации 70 эВ при баллистическом нагреве образца.

Калиевые соли этиловых эфиров 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот II и III получены по методике работы [7].

Данные элементного анализа на С, Н, N и Cl соответствуют расчетным.

Этиловый эфир 2-оксо-4-этоксихинолин-3-карбоновой кислоты (IV, $C_{14}H_{15}NO_4$). К раствору 2,71 г (0,01 моль) калиевой соли II в 20 мл воды, спирта или ацетона прибавляют 0,89 мл (0,011 моль) этилиодида и кипятят (при проведении синтеза в ДМСО и ДМФА выдерживают на водяной бане при 70...80 °С) в течение 15 ч. Охлаждают (в случае использования органического растворителя разбавляют реакционную смесь водой). Выделившийся осадок эфира IV отфильтровывают, высушивают. Выходы 76...88%. $T_{пл}$ 174...176 °С (этанол).

Смешанная проба с эфиром IV, полученная обработкой этилового эфира 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (V) этилатом натрия [16], не дает депрессии температуры плавления. ЭСП и спектры ПМР этих соединений идентичны.

Этиловый эфир 2-этоксид-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (VI). Смесь 2,33 г (0,01 моль) эфира I, 2 г безводного K_2CO_3 и 0,81 мл (0,01 моль) этилиодида в 30 мл ДМФА кипятят 30 ч. Охлаждают, добавляют 100 мл воды. Фильтруют. Фильтрат подкисляют HCl до pH ~4. Выделившийся осадок эфира VI отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 1,35 г (52%). $T_{пл}$ 86...87 °С (диэтиловый эфир). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 12,20 (1H, с, OH), 8,11 (1H, д, 5-H), 7,66 (2H, м, 7,8-H), 7,39 (1H, т, 6-H), 4,39 (4H, м, CH_2CH_3), 1,31 м. д. (6H, м, CH_2CH_3). Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 261 (20) $[M]^+$, 246 (13) $[M-CH_3]^+$, 232 (17) $[M-C_2H_5]^+$, 215 (16) $[M-C_2H_5OH]^+$, 200 (32) $[M-CH_3C_2H_5OH]^+$, 187 (100) $[M-C_2H_5ONCO]^+$, 171 (33), 161 (12), 145 (41), 119 (84), 92 (21), 77 (17). Найдено, %: С 64,32; Н 5,84; N 5,4. $C_{14}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: С 64,36; Н 5,79; N 5,36.

2-Этоксид-1,4-дигидрохинолон-4 (VII). Остаток на фильтре после фильтрования щелочного раствора (см. предыдущий пример) промывают водой, высушивают. Получают 0,56 г (30%) хинолона VII. $T_{пл}$ 226...228 °С (этанол). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 11,28 (1H, с, NH), 7,76 (1H, д, 5-H), 7,50 (1H, т, 7-H), 7,27 (1H, д, 8-H), 7,14 (1H, т, 6-H), 5,84 (1H, с, 3-H), 4,16 (2H, с, CH_2CH_3), 1,42 м. д. (3H, т, CH_2CH_3). Масс-спектр: 189 (100) $[M]^+$, 161 (75) $[M-C]^+$, 133 (18), 119 (86), 105 (18), 92 (22), 77 (19). Найдено, %: С 69,85; Н 5,81; N 7,42. $C_{11}H_{11}NO_2$. Вычислено, %: С 69,83; Н 5,86; N 7,40.

Этиловый эфир 2,4-диэтоксихинолин-3-карбоновой кислоты (VIII). Смесь 2,33 г (0,01 моль) эфира I, 3 г безводного K_2CO_3 и 1,62 мл (0,02 моль) этилиодида в 30 мл ДМФА кипятят 10 ч. Охлаждают, разбавляют 100 мл воды. Водный слой декантируют. Остаток обрабатывают 20 мл гексана и фильтруют. Получают 0,13 г (5%) эфира IV. Фильтрат чистят углем и упаривают. Получают 1,96 г (68%) эфира VIII в виде маслообразной жидкости с желтоватым оттенком. R_f 0,44 (Silufol UV-254, гексан—эфир, 5 : 1). n_D^{20} 1,5519. Спектр ПМР (CDCl₃): 8,04 (1H, д, 5-H), 7,78 (1H, д, 8-H), 7,61 (1H, т, 7-H), 7,35 (1H, т, 6-H), 4,67...4,14 (6H, м, CH_2CH_3), 1,58...1,30 м. д. (9H, м, CH_2CH_3). Найдено, %: С 66,47; Н 6,58; N 4,83. $C_{16}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 66,42; Н 6,62; N 4,84.

4-Этоксид-1,2-дигидрохинолон-2 (X). Выдерживают на металлической бане 2,33 г (0,01 моль) кислоты IX [16] при 250...260 °С 30 мин. Остаток растирают с 20 мл этанола, отфильтровывают и высушивают. По данным спектра ПМР, полученное вещество содержит ~7% 1,4-дигидрохинолона VII. После двойной перекристаллизации из этанола получают 1,36 г (72%) 4-этоксипроизводного X. $T_{пл}$ >270 °С. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 11,18 (1H, с, NH), 7,76 (1H, д, 5-H), 8,0 и 2,0 Гц, 5-H), 7,49 (1H, т, д, $J = 7,9$ и 1,8 Гц, 7-H), 7,26 (1H, д, $J = 7,9$ Гц, 8-H), 7,13 (1H, т, д, $J = 7,2$ и 1,7 Гц, 6-H), 5,72 (1H, с, 3-H), 4,27 (2H, к, $J = 7,0$ Гц, CH_2CH_3), 1,40 м. д. (3H, т, $J = 7,0$ Гц, CH_2CH_3). Найдено, %: С 69,81; Н 5,90; N 7,44. $C_{11}H_{11}NO_2$. Вычислено, %: С 69,83; Н 5,86; N 7,40.

Этиловый эфир 1-этил-2-оксо-4-этоксихинолин-3-карбоновой кислоты (XI). Смесь 2,99 г (0,01 моль) калиевой соли III и 0,81 мл (0,01 моль) этилиодида в 20 мл этанола кипятят 15 ч, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают гексаном, чистят углем и фильтруют. После упаривания раствора получают 2,13 г (74%) эфира XI. Маслообразная жидкость. R_f 0,40 (Silufol UV-254, гексан—эфир, 1 : 3). n_D^{20} 1,5626. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 7,93 (1H, д, 5-H), 7,64 (1H, т, 7-H), 7,46 (1H, д, 8-H), 7,29 (1H, т, 6-H), 4,42...4,13 (6H, м, CH_2CH_3), 1,40...1,21 м. д. (9H, м, CH_2CH_3). Найдено, %: С 66,40; Н 6,22; N 4,86. $C_{16}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 66,42; Н 6,62; N 4,84.

2,4-Диоксохинолин-3-карбоновая кислота (XII, $C_{10}H_7NO_4$) синтезирована кислотным гидролизом эфиров VIII и XXI, проведенным по методике работы [16]. Выход 84 и 78% соответственно. Полученное вещество идентифицировано по температуре плавления смешанной пробы с заводским образцом и по данным спектров ПМР [7].

Этиловый эфир 1-этил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (XV). А. Смесь 2,75 г (0,01 моль) 4-ацетоксипроизводного XIII [16], 2 г безводного K_2CO_3 и 0,81 мл (0,01 моль) этилиодида в 15 мл ДМСО выдерживают при 60 °С и перемешивании в течение 15 ч. Охлаждают. Добавляют к реакционной смеси 100 мл воды, 30 мл эфира и тщательно перемешивают. Эфирный слой отделяют, сушат безводным $CaCl_2$ и после отгонки растворителя получают 0,15 г (17%) этилацетата XVII. Водный слой подкисляют HCl до pH 3,5...4. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Полученное вещество обрабатывают кипящим эфиром и осадок отфильтровывают. Получают 0,79 г (34%) эфира I. После упаривания эфирной вытяжки выделяют 1,48 г (57%) N-этилзамещенного эфира XV.

Б. К раствору 2,79 г (0,01 моль) 4-Cl-замещенного эфира XXб в 15 мл ледяной $AsOH$ добавляют 1,64 г (0,02 моль) безводного ацетата натрия, 3...5 капель уксусного ангидрида и кипятят 100 ч. Охлаждают, добавляют 100 мл воды. Осадок эфира XV отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 1,97 г (76%).

Идентичность соединений XV, полученных различными методами, установлена по температуре плавления смешанных проб с заводским образцом, а также по данным спектров ПМР [7].

Этиловый эфир 2-оксо-4-изопропилоксихинолин-3-карбоновой кислоты (XVI). Получен по методу А предыдущего опыта. Выход 73%. $T_{пл}$ 130...132 °С (этанол). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 11,86 (1H, с, NH), 7,87 (1H, д, $J=8,0$ Гц, 5-H), 7,59 (1H, т, $J=7,4$ Гц, 7-H), 7,34 (1H, д, $J=7,2$ Гц, 8-H), 7,24 (1H, т, $J=7,9$ Гц, 6-H), 4,63 (1H, м, $CH(CH_3)_2$), 4,28 (2H, к, CH_2CH_3), 1,34 (6H, д, $CH(CH_3)_2$), 1,26 м. д. (3H, т, CH_2CH_3). Найдено, %: C 65,45; H 6,19; N 5,13. $C_{15}H_{17}NO_4$. Вычислено, %: C 65,44; H 6,22; N 5,09.

Этиловый эфир 1-этил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (XXб, $C_{14}H_{14}ClNO_3$). Смесь 2,51 г (0,01 моль) этилового эфира 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (XVIII) [16], 1,5 г безводного поташа и 0,81 мл (0,01 моль) этилиодида в 15 мл ДМСО перемешивают при 60 °С в течение 15 ч. Охлаждают, добавляют 100 мл воды. Выделившийся осадок эфира XXб отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 2,23 г (80%). $T_{пл}$ 81...83 °С (этанол).

Смешанная проба с образцом, полученным обработкой эфира XV хлорокисью фосфора [16], не дает депрессии температуры плавления. ЭСП и спектры ПМР этих соединений идентичны.

По аналогичным методикам были получены:

Этиловый эфир 1-метил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (XXа). Выход 93%. $T_{пл}$ 87...88 °С (этанол). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 8,07 (1H, д, 5-H), 7,79 (2H, м, 7,8-H), 7,47 (1H, т, 6-H), 4,40 (2H, к, OCH_2), 3,63 (3H, с, CH_3), 1,36 м. д. (3H, т, OCH_2CH_3). Найдено, %: C 58,74; H 4,60; N 5,32; Cl 13,31. $C_{13}H_{12}ClNO_3$. Вычислено, %: C 58,77; H 4,55; N 5,27; Cl 13,34.

Этиловый эфир 1-амил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (XXв). Выход 77%. $T_{пл}$ 56...57 °С (пропанол-2). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 8,01 (1H, д, 5-H), 7,76 (2H, м, 7,8-H), 7,44 (1H, т, 6-H), 4,38 (2H, к, OCH_2), 4,19 (2H, т, NCH_2), 1,60 (6H, м, $(CH_2)_3CH_3$), 1,34 (3H, т, OCH_2CH_3), 0,89 м. д. (3H, т, $N(CH_2)_4CH_3$). Найдено, %: C 63,42; H 6,30; N 4,38; Cl 11,00. $C_{17}H_{20}ClNO_3$. Вычислено, %: C 63,45; H 6,26; N 4,35; Cl 11,02.

Этиловый эфир 1-децил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (XXг). Выход 74%. $T_{пл}$ 35...36 °С (этанол). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 8,04 (1H, д, 5-H), 7,74 (2H, м, 7,8-H), 7,44 (1H, т, 6-H), 4,39 (2H, к, OCH_2), 4,25 (2H, т, NCH_2), 1,70...1,06 (19H, м, $OCH_2CH_3 + NCH_2(CH_2)_8CH_3$), 0,85 м. д. (3H, т, $(CH_2)_9CH_3$). Найдено, %: C 67,41; H 7,70; N 3,63; Cl 9,08. $C_{22}H_{30}ClNO_3$. Вычислено, %: C 67,42; H 7,72; N 3,57; Cl 9,05.

Этиловый эфир 2-изопропилокси-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (XXI). Выход 71%. $T_{пл}$ 36...38 °С (пентан). R_f 0,75 (Silufol UV-254, пентан—эфир, 10:1). Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 8,12 (1H, д, $J=8,0$ Гц, 5-H), 7,84 (1H, д, $J=4,0$ Гц, 8-H), 7,67 (1H, т, $J=4,0$ Гц, 6-H), 7,59 (1H, т, $J=4,0$ Гц, 7-H), 5,47 (1H, м, $CH(CH_3)_2$), 4,41 (2H, кв, OCH_2), 1,36 (6H, д, $CH(CH_3)_2$), 1,33 (3H, т, OCH_2CH_3). Масс-спектр: 293 (14) $[M]^+$, 264 (10) $[M-C_2H_5]^+$, 248 (21) $[M-OC_2H_5]^+$, 206 (84), 179 (100), 163 (48), 150 (18), 114 (27). Приведены значения m/z только для изотопа ^{35}Cl . Найдено, %: C 61,39; H 5,53; N 4,78; Cl 12,08. $C_{15}H_{16}ClNO_3$. Вычислено, %: C 61,33; H 5,49; N 4,77; Cl 12,07.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ukrainets I. V., Bezugly P. A., Taran S. G., Gorokhova O. V., Turov A. V. // *Tetrah. Lett.* — 1995. — Vol. 36. — P. 7747.
2. Українець І. В., Безуглий П. А., Горохова О. В., Трескач В. І., Туров А. В. // *ХГС.* — 1993. — № 1. — С. 105.
3. Українець І. В., Таран С. Г., Безуглий П. А., Коваленко С. Н., Туров А. В., Марусенко Н. А. // *ХГС.* — 1993. — № 9. — С. 1223.
4. Українець І. В., Горохова О. В., Таран С. Г., Безуглий П. А., Филимонова Н. І., Туров А. В. // *ХГС.* — 1994. — № 10. — С. 1400.
5. Українець І. В., Таран С. Г., Евтифеева О. А., Туров А. В. // *ХГС.* — 1993. — № 8. — С. 1101.
6. Українець І. В., Горохова О. В., Таран С. Г., Туров А. В. // *ХГС.* — 1994. — № 10. — С. 1397.
7. Українець І. В., Горохова О. В., Таран С. Г., Безуглий П. А., Туров А. В., Марусенко Н. А., Евтифеева О. А. // *ХГС.* — 1994. — № 7. — С. 958.
8. Girges M. M., Hanna M. A., Hassan H. M., Moawad E. B. // *Collect. Czechosl. Chem. Commun.* — 1988. — Vol. 53. — P. 179.
9. 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.
10. Proctor G. R., Ross W. J., Tapia A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1972. — N 8. — P. 1803.
11. Українець І. В., Безуглий П. А., Горохова О. В., Трескач В. І., Георгиянц В. А., Слободзян С. В. // Харьковск. гос. фармац. ин-т. — Харьков, 1990. — Деп. в УкрНИИТИ 5.12.90, № 1966-Ук90.
12. Hosgoren Halil, Topal Giray // *Turk. Kim. Derg.* — 1990. — Vol. 14. — P. 303.
13. Агрономов А. Е., Шабаров Ю. С. Лабораторные работы в органическом практикуме. — М.: Химия, 1974. — С. 75.
14. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — 280 с.
15. Пожарский А. Ф., Солдатенков А. Т. Молекулы - перстни. — М.: Химия, 1993. — 256 с.
16. Українець І. В., Таран С. Г., Горохова О. В., Марусенко Н. А., Коваленко С. Н., Туров А. В., Филимонова Н. І., Івков С. М. // *ХГС.* — 1995. — № 2. — С. 195.
17. Dewar M., Zoebisch E., Healy F., Stewart J. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1985. — Vol. 107. — P. 3902.
18. Burket U., Allinger N. L. // *Molecular Mechanics.* — Amer. Chem. Soc. Washington D. C., 1986. — P. 386.
19. Hermecz I., Meszaros Z., Simon K. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* — 1984. — N 8. — P. 1795.
20. Ramesh M., Shanmugam P. // *Indian J. Chem.* — 1985. — Vol. 24 B. — P. 602.
21. Hopkins G. C., Jonak J., Tieckelmann H., Minnemeyer J. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31. — P. 3969.
22. Guo Hui-Yuan, Sun Lan-Ying, Cao Yi-Cheng, Tian Zhi-Ming, Zhang Zhi-Ping // *Chin. J. Pharm.* — 1991. — Vol. 22, N 8. — P. 339.
23. Маки Р., Смит Д. Путеводитель по органическому синтезу. — М.: Мир, 1985. — 352 с.