

И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева, О. В. Горохова,  
П. А. Безуглый, А. В. Туров, Л. Н. Воронина, Н. И. Филимонова

## 4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

### 19\*. НОВЫЙ СИНТЕЗ 3-АЛКИЛ-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИНОВ

3-Алкилзамещенные 2-оксо-4-гидроксихинолины получены с высокими выходами из N,N'-ди-2-карбалкоксианилидов алкилмалоновых кислот в условиях конденсации Дикмана. Для синтезированных соединений обнаружены некоторые виды биологической активности.

Известные методы синтеза 3-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолинов основаны либо на ацилировании анилинов алкилмалоновыми эфирами с одновременной термической циклизацией образующихся анилидов [2, 3], либо на ацилирование алкилантранилатов хлорангидридами моноэтиловых эфиров алкилмалоновых кислот с последующим замыканием хинолонового цикла по Дикману [4, 5].

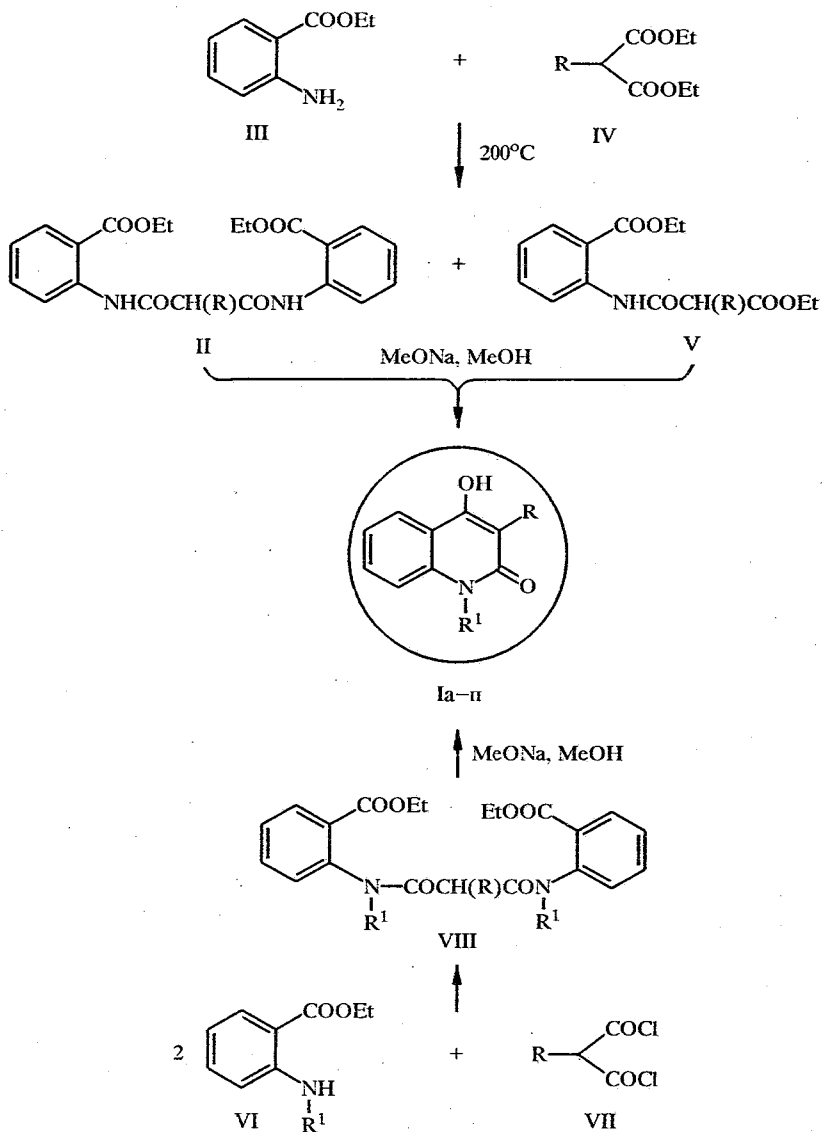
Основные недостатки этих методов связаны с образованием симметричных дианилидов в первом случае и малой доступностью ацилирующих агентов [6, 7] во втором. Кроме того, в некоторых случаях первый метод не приводит к желаемым результатам. Так, например, реакция с аллилмалоновым эфиром не позволяет получить 3-аллил-2-оксо-4-гидроксихинолин (Iв) [3]. Нами были предприняты попытки усовершенствования методов синтеза 3-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолинов.

Ранее сообщалось о синтезе 3,3-дизамещенных 2,4-диоксохинолинов термоллизом симметричных ди-2-карбэтоксанилидов алкилмалоновых кислот [8]. В присутствии оснований, т. е. в условиях конденсации Дикмана, эти соединения с высокими выходами образуют 3-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолины I. Поскольку синтез N,N'-ди-2-карбалкоксианилидов алкилмалоновых кислот II весьма прост, то в целом данный метод можно рекомендовать в качестве препаративного. Один из его недостатков — нерациональное использование алкилантранилатов. Однако и этот недостаток в большинстве случаев удастся устранить путем подбора наиболее оптимального соотношения реагентов.

Как известно, ацилирование анилинов диэтилмалонатами практически всегда сопровождается образованием симметричных дианилидов [2, 3, 9—12]. Кроме того, экспериментально установлено [13], что даже выделенные в чистом виде этиловые эфиры малонаниловых кислот в аналогичных условиях (нагревание до 170...200 °С) легко превращаются в дианилиды с элиминированием соответствующих диэтилмалонатов. Учитывая все это, при ацилировании сложных эфиров антраниловой кислоты III диэтилмалонатами IV с низшими алкильными заместителями целесообразно вводить в реакцию двойной избыток антранилата (метод А). С удлинением углеводородной цепи алкильного заместителя ацилирующая способность второй этоксикарбонильной группы малоновых эфиров IV падает настолько (очевидно, по причине стерических препятствий), что удовлетворительные результаты можно получить уже и при эквимолярных соотношениях эфиров III и IV (метод Б).

\* Сообщение 18 см. [1].

В качестве еще одного положительного момента следует отметить то, что данный способ не требует разделения моно- и дианилидов алкилмалоновых кислот V и II, которые в различных соотношениях всегда присутствуют в реакционной смеси (см. схему).



I R<sup>1</sup> = H: а R = CH<sub>3</sub>; б R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; в R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; г R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; д R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; е R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>;  
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>12</sub>H<sub>25</sub>;  
о R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; п R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

Значительно расширяет возможности метода использование в качестве ацилирующих агентов доступных дихлорангидридов алкилмалоновых кислот VII (метод В), позволяющее легко синтезировать как 1H-2-оксо-3-алкил-4-гидроксихинолины Ia—o, так и их 1-замещенные аналоги IIп.

Несмотря на широкое распространение в природе [14], 3-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолины по-прежнему остаются практически неизученными в фармакологическом отношении. Работы, касающиеся этой темы и связанные

в основном с выделением из растительного сырья и установлением структуры алкалоидов данной группы [15—19], посвящены синтетическим методам их получения [20, 21]. Лишь в немногочисленных публикациях приводятся сведения об изучении биологических свойств 3-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолинов, причем чаще их антимикробной и фунгицидной активности [3, 14]. Синтезированные нами хинолоны Ia—п были испытаны на противовоспалительную, антиоксидантную и антимикробную активности. Изучено также влияние этих соединений на выделительную функцию почек и свертывающую систему крови. В результате проведенных биологических испытаний установлено, что 3-алкилхинолоны Ia—п не проявляют выраженного противовоспалительного действия на модели каррагенинового отека. Практически неактивными (МПК  $\geq$  60 мкг/мл) эти соединения оказались и в отношении *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 78857) и *Bacillus subtilis* (ATCC 6633). Из всей группы веществ незначительный антикоагулянтный эффект отмечен лишь у 3-бензилзамещенного производного Io, тогда как остальные соединения не влияли на гуморальный гемостаз. Интересная закономерность обнаружена при изучении влияния хинолонов Ia—п на выделительную функцию почек. Оказалось, что вещества, содержащие четное число атомов углерода в алкильном заместителе, проявляют выраженное, хотя и уступающее гипотиазиду, мочегонное действие. В то же время хинолоны I с нечетным числом атомов углерода в алкильных цепях или же вообще не влияют на мочеотделение, или же вызывают сильное уменьшение диуреза, превосходя по активности (например, хинолоны Id, o) антидиуретический гормон адиурекрин.

Антиоксидантную активность исследуемых соединений определяли по скорости спонтанного неиндуцированного перекисного окисления липидов на модели токсического поражения печени крыс тетрахлорметаном. О скорости перекисного окисления липидов судили по количеству образующегося в гомогенатах печени малонового диальдегида [22]. При этом установлено, что все хинолоны I обладают выраженным антиоксидантным действием, достоверно превышающим в большинстве случаев активность препарата сравнения — витамина E.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Противовоспалительная, антимикробная, диуретическая и антикоагулянтная активности хинолонов Ia—п изучены по известным методикам [23—26].

**3-Алкилзамещенные 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолины. А.** Смесь 3,3 г (0,02 моль) этилантранилата и 0,01 моль соответствующего малонового эфира IV выдерживают 4 ч при 200...210 °С. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют раствор метилата натрия [из 0,92 г (0,04 моль) металлического натрия и 20 мл абсолютного метанола] и кипятят 5 ч. Прибавляют 50 мл воды, отгоняют метанол, охлаждают, подкисляют HCl до pH 3...4. Выпавший осадок хинолона I отфильтровывают, промывают водой, высушивают.

**Б.** Аналогично при использовании эквимольных количеств этилантранилата и алкилзамещенного малонового эфира IV.

**В.** К раствору 0,02 моль N-алкилзамещенного этилантранилата VI в 20 мл хлористого метилена прибавляют 2,8 мл (0,02 моль) триэтиламина, затем добавляют по каплям при перемешивании и охлаждении 0,01 моль дихлорангидрида алкилмалоновой кислоты VII. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 5 ч, после чего прибавляют 100 мл воды и перемешивают. Органический слой отделяют, растворитель отгоняют (под конец при пониженном давлении) и остаток обрабатывают аналогично описанному в методе А.

## Характеристики 3-алкил-2-оксо-4-гидроксиинолонов

| Соединение | Брутто-формула                                  | T <sub>пл</sub> , °C<br>(этанол) | Параметры спектров ПМР, δ, м. д. |                |                          |                          |                          |                          |   | R      | Метод    | Выход, % |
|------------|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|--------|----------|----------|
|            |   |                                  | NH<br>(1H, c)                    | OH*<br>(1H, c) | H <sub>аром</sub>        |                          |                          |                          |   |        |          |          |
|            |   |                                  |                                  |                | 5-H<br>(1H, д, д, J, Гц) | 7-H<br>(1H, т, д, J, Гц) | 8-H<br>(1H, д, д, J, Гц) | 6-H<br>(1H, т, д, J, Гц) |   |        |          |          |
| 1          | 2   | 3                                | 4                                | 5              | 6                        | 7                        | 8                        | 9                        | 10  | 11     | 12       |          |
| Ia         | C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>  | 264...266                        | 11,32                            | 10,08          | 7,97<br>(8,0; 1,3)       | 7,45<br>(7,5; 1,4)       | 7,27<br>(8,0; 1,3)       | 7,13<br>(7,2; 1,6)       | 2,01 (3H, c, CH <sub>3</sub> )  | А      | 94       |          |
| Iб         | C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> | 260...261                        | 11,27                            | 10,03          | 7,86<br>(8,0; 1,2)       | 7,43<br>(7,4; 1,8)       | 7,24<br>(8,0; 1,3)       | 7,12<br>(7,3; 1,5)       | 2,57 (2H, κ, CH <sub>2</sub> );<br>1,01 (3H, т, CH <sub>3</sub> )   | А      | 92       |          |
| Iв         | C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> | 198...200                        | 11,33                            | 10,14          | 7,90<br>(7,8; 1,4)       | 7,46<br>(7,7; 1,5)       | 7,26<br>(7,9; 1,3)       | 7,12<br>(7,0; 1,9)       | 6,09...5,68 (1H, м, CH=CH <sub>2</sub> );<br>5,12...4,83 (2H, м, CH=CH <sub>2</sub> )   | А<br>В | 61<br>88 |          |
| Iг         | C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> | 234...236                        | 11,26                            | 9,99           | 7,96<br>(8,0; 1,3)       | 7,47<br>(7,3; 1,4)       | 7,26<br>(8,0; 1,2)       | 7,13<br>(7,3; 1,8)       | 2,54 (2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ); 1,45<br>(2H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,90<br>(3H, т, CH <sub>3</sub> )  | А      | 93       |          |
| Iд         | C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> | 194...195                        | 11,17                            | 9,96           | 7,91<br>(8,0; 1,4)       | 7,43<br>(7,5; 1,5)       | 7,24<br>(8,0; 1,2)       | 7,11<br>(7,5; 1,2)       | 3,44 (1H, м, CH);<br>1,28 (6H, д, CH <sub>3</sub> × 2)  | Б<br>В | 67<br>90 |          |
| Iе         | C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> | 190...192                        | 11,29                            | 9,99           | 7,89<br>(8,0; 1,3)       | 7,43<br>(7,3; 1,4)       | 7,25<br>(8,0; 1,2)       | 7,12<br>(7,4; 1,8)       | 2,57 (2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> );<br>1,40 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> );<br>0,87 (3H, т, CH <sub>3</sub> )  | Б      | 83       |          |
| Iж         | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> | 182...184                        | 11,28                            | 9,98           | 7,89<br>(7,9; 1,5)       | 7,46<br>(7,1; 1,3)       | 7,26<br>(7,9; 1,1)       | 7,14<br>(7,2; 1,8)       | 2,56 (2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ); 1,35<br>(6H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,87<br>(3H, т, CH <sub>3</sub> )  | Б      | 87       |          |
| Iз         | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> | 213...214                        | 11,26                            | 9,96           | 7,88<br>(7,8; 1,3)       | 7,46<br>(7,1; 1,3)       | 7,26<br>(7,8; 1,2)       | 7,13<br>(7,0; 1,5)       | 2,55 (2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> );<br>1,30 (8H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> );<br>0,86 (3H, т, CH <sub>3</sub> ) | Б      | 86       |          |

| 1  | 2   | 3         | 4     | 5     | 6                  | 7                  | 8  | 9                  | 10  | 11     | 12       |
|----|---|-----------|-------|-------|--------------------|--------------------|--|--------------------|---|--------|----------|
| Ии | C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> | 174...176 | 11,25 | 9,96  | 7,85<br>(7,9; 1,5) | 7,47<br>(7,1; 1,4) | 7,25<br>(7,9; 1,6)                               | 7,11<br>(7,1; 1,6) | 2,52 (2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> );<br>1,26 (10H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> );<br>0,84 (3H, т, CH <sub>3</sub> )                                    | Б      | 79       |
| Ик | C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> | 177...178 | 11,26 | 9,97  | 7,86<br>(7,9; 1,6) | 7,46<br>(7,2; 1,5) | 7,26<br>(7,9; 1,6)                               | 7,12<br>(7,2; 1,7) | 2,53 (2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> );<br>1,24 (12H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> );<br>0,84 (3H, т, CH <sub>3</sub> )                                    | Б      | 83       |
| Лл | C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> | 173...175 | 11,24 | 9,94  | 7,85<br>(8,0; 1,6) | 7,44<br>(7,2; 1,6) | 7,24<br>(8,0; 1,6)                               | 7,12<br>(7,4; 1,8) | 2,52 (2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> );<br>1,23 (14H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> );<br>0,84 (3H, т, CH <sub>3</sub> )                                    | Б      | 76       |
| Им | C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> | 147...149 | 11,22 | 9,95  | 7,86<br>(8,0; 1,5) | 7,44<br>(7,3; 1,8) | 7,24<br>(8,0; 1,5)                               | 7,12<br>(7,1; 1,7) | 2,53 (2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> );<br>1,23 (16H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub> );<br>0,85 (3H, т, CH <sub>3</sub> )                                    | Б      | 74       |
| Ип | C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> | 164...166 | 11,24 | 9,92  | 7,86<br>(8,0; 1,5) | 7,43<br>(7,3; 1,7) | 7,24<br>(8,0; 1,5)                               | 7,12<br>(7,1; 1,8) | 2,52 (2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> );<br>1,22 (20H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CH <sub>3</sub> );<br>0,84 (3H, т, CH <sub>3</sub> )                                  | Б      | 70       |
| Ю  | C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> | 218...219 | 11,39 | 10,38 | 7,98<br>(8,0; 1,6) | 7,48<br>(7,3; 1,7) | 7,33...7,00<br>(7H, м, 6,8-H + НР <sub>h</sub> ) |                    | 3,94 (2H, с, CH <sub>2</sub> -Ph)   | Б<br>В | 72<br>89 |
| Пп | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> | 118...120 | —     | 9,98  | 7,97<br>(8,0; 1,6) | 7,56<br>(7,0; 2,0) | 7,41<br>(8,0; 1,5)                               | 7,22<br>(7,0; 2,0) | 3,57 (3H, с, N-CH <sub>3</sub> ); 2,61<br>(2H, т, CH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> );<br>1,38 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> );<br>0,87 (3H, т, CH <sub>3</sub> ) | В      | 90       |

\* Сигналы исчезают при добавлении D<sub>2</sub>O вследствие дейтерообмена.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Украинец И. В., Таран С. Г., Безуглый П. А., Коваленко С. Н., Туров А. В., Марусенко Н. А.* // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1223.
2. *Clarke E. A., Grundon M. F.* // J. Chem. Soc. — 1964. — N 1. — P. 438.
3. *Baker R. H., Lappin G. R., Riegel B.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1946. — Vol. 68. — P. 1284.
4. *Безуглый П. А., Украинец И. В., Трескач В. И., Туров А. В.* // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1533.
5. А. с. 1705286 СССР / *Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В.* // Б. И. — 1992. — № 2.
6. *Безуглый П. А., Украинец И. В., Трескач В. И., Георгиянц В. А., Бевз Н. Ю.* / Харьковск. гос. фармац. ин-т. — Харьков, 1990. — Деп. в УкрНИИНТИ 19.02.90, № 267 Ук-90.
7. *Украинец И. В., Горохова О. В., Георгиянц В. А., Безуглый П. А., Трескач В. И.* / Харьковск. гос. фармац. ин-т. — Харьков, 1991. — Деп. в УкрНИИНТИ 22.03.91, № 367 Ук-91.
8. *Украинец И. В., Таран С. Г., Безуглый П. А., Евтифеева О. А.* // ХГС. — 1993. — № 9. — С. 1219.
9. *Безуглый П. А., Трескач В. И., Украинец И. В., Гриненко В. В., Бевз Н. Ю.* // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 1410.
10. *Петонин П. А., Панферова Н. Т.* // ЖОХ. — 1951. — Т. 21. — С. 1533.
11. *Dhawan A. K., Hora V., Hora I. M.* // J. Indian. Chem. Soc. — 1981. — Vol. 58. — P. 199.
12. *Lutz P. E., Ashburn G., Freek J. A., Jordan R. H., Leake N. H., Martin T. A., Rowlett R. J., Wilson J. W.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1946. — Vol. 68. — P. 1285.
13. *Украинец И. В.* // Дис. ... д-ра хим. наук. — Харьков, 1992.
14. *Украинец И. В., Безуглый П. А., Слободзян С. В., Горохова О. В., Трескач В. И.* / Харьковск. гос. фармац. ин-т. — Харьков, 1991. — Деп. в УкрНИИНТИ 13.06.91, № 870 Ук-91.
15. *Юнусов С. Ю.* Алкалоиды. — Ташкент: Фан, 1968. — 199 с.
16. *Ахмеджанова В. И.* / Дис. ... канд. хим. наук. — Ташкент, 1975.
17. *Бессонова И. А.* // Дис. ... д-ра хим. наук. — Ташкент, 1977.
18. *Рашкес Я. В.* // Дис. ... д-ра хим. наук. — Ташкент, 1974.
19. *Терентьев П. Б., Станкявичюс А.* Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. — Вильнюс: Мокслас, 1987. — С. 226.
20. *Ramesh M., Shanmugam P.* // Indian. J. Chem. — 1985. — Vol. 24 B. — P. 602.
21. *Masayuki S., Katsuro K., Chikara K.* // Chem. Pharm. Bull. — 1986. — Vol. 35. — P. 1319.
22. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 241 с.
23. *Шварц Д. Я., Субаев Р. Д.* // Фармакология и токсикология. — 1982. — № 1. — С. 46.
24. *Навашин Р. М., Фомина Н. П.* Справочник по антибиотикотерапии. — М.: Медицина, 1974. — С. 36.
25. *Берхин Е. Б.* // Фармакология и токсикология. — 1964. — № 4. — С. 501.
26. *Безуглый П. А., Трескач В. И., Украинец И. В., Крылов Ю. Ф., Ладинская М. Ю., Моряков Н. П., Лобанова Е. Г.* // Хим.-фарм. журн. — 1990. — Т. 24. — С. 31.

Украинская фармацевтическая академия,  
Харьков 310002

Поступило в редакцию 06.05.94