

И. В. Украинец*, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

153*. СИНТЕЗ ГЕТАРИЛАМИДОВ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

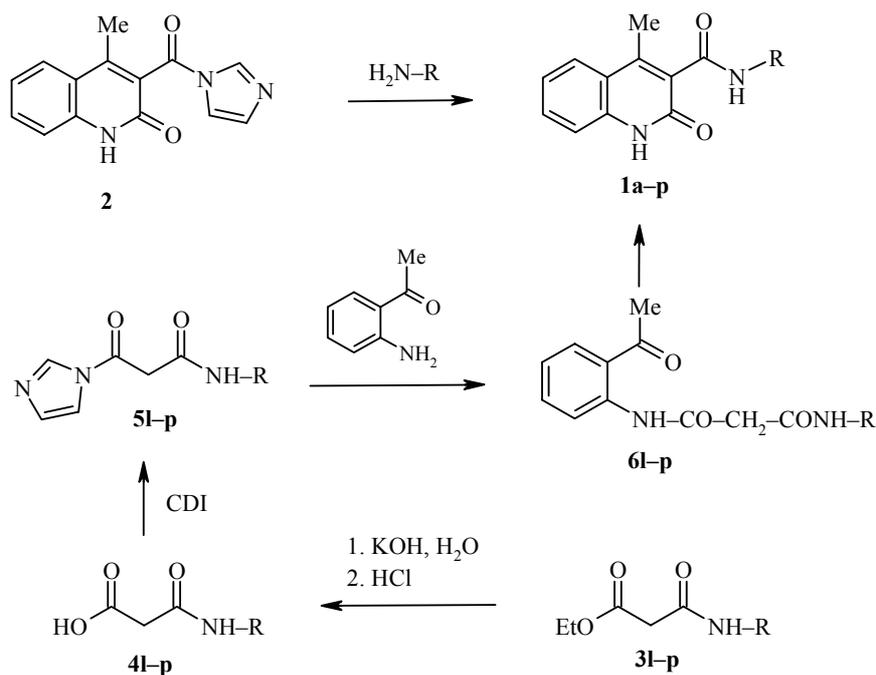
Гетариламиды 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты предложено получать по двум принципиально различным схемам с учетом термической устойчивости исходных гетариламинов.

Ключевые слова: 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, амидирование, внутримолекулярная циклизация.

Предложенные нами ранее способы получения 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов, хорошо зарекомендовавшие себя в синтезе N-алкил- [2], арилалкил- [3] и арил- [4] замещенных производных, хотя и отличаются некоторыми деталями осуществления эксперимента, все же имеют одну общую черту – все они основаны на предварительном выделении соответствующей хинолин-3-карбоновой кислоты. В большинстве случаев такой подход был оправданным, несмотря на то, что методику активирования карбонильного атома углерода карбоксильной группы исходной хинолин-3-карбоновой кислоты приходилось каждый раз модифицировать с учетом свойств того или иного амина.

Один из описанных методов, очевидно, можно применить также и для синтеза гетариламидов 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1**. Сразу, однако, отметим, что хлорангидриды 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот в реакциях с азаетариламинами вместо амидов часто образуют устойчивые N-ацилгетариламиновые соли [5]. По этой причине "хлорангидридный" вариант в данном исследовании нами не рассматривался. А вот использование в качестве ацилирующего агента имидазолида 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) представляется более перспективным и в эксперименте действительно показывает вполне удовлетворительные результаты (метод А, табл. 1). Тем не менее, уже отмечавшаяся ранее [4] необычно низкая реакционная способность имидазолида **2** и обусловленная этим необходимость применения высококипящих растворителей в отдельных случаях привели к серьезным осложнениям. Так, например, при ацилировании в таких условиях термически неустойчивого 2-амино-5-изо-бутил-1,3,4-тиадиазола соответствующий гетариламид **1n** получить удалось, но из-за низкой скорости реакции он оказался настолько сильно загрязненным окрашенными

* Сообщение 152 см. [1].



1 a R = пиридин-4-ил, **b** R = пиридин-3-ил, **c** R = пиридин-2-ил,
d R = 5-хлорпиридин-2-ил, **e** R = 3,5-дихлорпиридин-2-ил, **f** R = 3-метилпиридин-2-ил,
g R = 4-метилпиридин-2-ил, **h** R = 5-метилпиридин-2-ил, **i** R = 6-метилпиридин-2-ил,
j R = пиазин-2-ил, **k** R = бензимидазол-2-ил; **1, 3-6** R = тиазол-2-ил,
m R = 5-изо-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, **n** R = 5-изо-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил,
o R = бензтиазол-2-ил, **p** R = 6-бромбензтиазол-2-ил; CDI – N, N'-карбонилдимидазол

в бурый цвет продуктами разложения свободного амина, что осуществить очистку конечного продукта не удалось даже после многократной перекристаллизации. Проведение синтеза в атмосфере аргона существенно ситуацию не улучшает. Поэтому именно для подобных случаев нами предложена совершенно иная схема сборки целевых структур, позволяющая синтезировать гетариламиды типа **1n** с хорошими выходами и, что особенно важно, с высокой степенью чистоты. Для этого на основе гетариламинов одним из подходящих методов [6, 7] вначале получают этиловые эфиры соответствующих N-гетарилмалонаминовых кислот **3I-p** (метод Б). Последующий щелочной гидролиз дает кислоты **4**, которые после обработки N,N'-карбонилдимидазолом превращают в имидазолиды **5**, непосредственно используемые далее для ацилирования *орто*-аминоацетофенона. В принципе, основных свойств свободного имидазола, выделяющегося в результате последовательного формирования имидазолидов **5I-p**, а затем и диамидов **6I-p**, вполне достаточно для замыкания хинолонового цикла, поэтому добавление более мощных основных катализаторов на заключительной стадии не требуется.

Т а б л и ц а 1

Характеристики гетариламидов 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты 1a–p

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (с разл.)	Выход*, %
		С	Н	N		
1a	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>68.73</u>	<u>4.57</u>	<u>14.95</u>	339.2	79
		68.81	4.69	15.04		
1b	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>68.70</u>	<u>4.78</u>	<u>15.13</u>	278.5	80
		68.81	4.69	15.04		
1c	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>68.89</u>	<u>4.82</u>	<u>15.15</u>	292.6	73
		68.81	4.69	15.04		
1d	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	<u>61.13</u>	<u>3.75</u>	<u>13.47</u>	366.0	75
		61.25	3.86	13.39		
1e	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	<u>55.28</u>	<u>3.28</u>	<u>11.93</u>	261.5**	71
		55.19	3.18	12.07		
1f	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>69.72</u>	<u>5.23</u>	<u>14.20</u>	297.4	68
		69.61	5.15	14.33		
1g	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>69.74</u>	<u>5.22</u>	<u>14.25</u>	305.1	76
		69.61	5.15	14.33		
1h	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>69.55</u>	<u>5.10</u>	<u>14.41</u>	373.3	77
		69.61	5.15	14.33		
1i	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>69.76</u>	<u>5.28</u>	<u>14.43</u>	285.7	81
		69.61	5.15	14.33		
1j	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂	<u>64.17</u>	<u>4.40</u>	<u>20.08</u>	324.6	78
		64.28	4.32	19.99		
1k	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	<u>67.83</u>	<u>4.54</u>	<u>17.72</u>	348.2	73
		67.92	4.43	17.60		
1l	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	<u>59.05</u>	<u>3.97</u>	<u>14.65</u>	296.5	75
		58.93	3.89	14.73		
1m	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	<u>58.59</u>	<u>4.86</u>	<u>16.93</u>	321.9	77
		58.52	4.91	17.06		
1n	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	<u>59.55</u>	<u>5.41</u>	<u>16.47</u>	397.0	74
		59.63	5.30	16.36		
1o	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	<u>64.59</u>	<u>4.02</u>	<u>12.46</u>	370.2	82
		64.46	3.91	12.53		
1p	C ₁₈ H ₁₂ BrN ₃ O ₂ S	<u>52.24</u>	<u>2.99</u>	<u>10.05</u>	379.5	85
		52.19	2.92	10.14		

* Соединения **1a–k** получены по методу А, соединения **1l–p** – по методу Б.

** Форма кристаллов – иглы.

*** Форма кристаллов – сrostки пластинок.

Гетариламиды **1a–p** представляют собой бесцветные или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества. Не совсем обычное свойство, получившее в современной научной литературе название *one-pot* кристаллизация, отмечено для 3,5-дихлорпиридин-2-иламида **1e**.

При кристаллизации из ДМФА это соединение способно одновременно образовывать два различных типа кристаллов – мелкие бесцветные иглы и светло-желтые сростки пластинок. Зарегистрированные после простого механического разделения спектры ЯМР ^1H этих образцов оказались совершенно идентичными, а вот температуры плавления различаются на несколько градусов (табл. 1). Приведенные факты служат подтверждением того, что мы имеем дело с одним и тем же веществом, только находящимся в разных полиморфных модификациях.

Спектры ЯМР ^1H всех синтезированных гетариламидов **1a–p** (табл. 2) достаточно надежно подтверждают их химическое строение. Осложнения, требующие дополнительных комментариев и разъяснений, при этом не наблюдаются, хотя один момент обозначить все же следует. Касается он спектра бензимидазол-2-иламида **1k**, в котором сигналы протонов Н-4 и Н-7 бензимидазольного ядра проявляются в виде абсолютно неразрешенного уширенного мультиплета общей интенсивностью 2H, тогда как протоны Н-5 и Н-6 дают обычный хорошо разрешенный секстет с типичной для бензимидазолов КССВ 3.0 Гц. В спектрах ЯМР ^1H очень близких по строению 3-(бензимидазол-2-ил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов [8, 9] подобные аномалии не встречались, поэтому единственным источником наблюдаемого эффекта может быть только разделяющая хинолоновый и бензимидазольный фрагменты молекулы карбамидная группировка. Точнее, не столько она, как в целом остаток 2-аминобензимидазола, который, как известно [10], не является обычным амином и в некотором отношении напоминает иминопериодическое бензимидазолон. Вероятно, именно такой тип таутомерии проявляется в растворе амида **1k**, а наблюдаемое уширение сигналов протонов Н-4 и Н-7 объясняется медленным переходом между его имидной и амидной таутомерными формами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на спектрометре Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления амидов **1a–p** определены на автоматическом приборе Mettler Toledo FP62 (режим градиента температуры 2 °С/мин). Синтез имидазолида **2** описан в работе [4]. N-Гетарилмалонаминовые кислоты **4** и их этиловые эфиры **3** получены по известным методикам [6, 7]. В синтезах использованы безводный ДМФА для пептидного синтеза и N,N'-карбонилдимидазол фирмы Fluka, а также *орто*-аминоацетофенон фирмы Aldrich.

Пиридин-4-иламид 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1a). К раствору 2.53 г (0.01 моль) имидазолида **2** в 10 мл безводного ДМФА прибавляют 0.94 г (0.01 моль) 4-аминопиридина и кипятят с защитой от влаги воздуха 8 ч. Охлаждают, разбавляют холодной водой и подкисляют уксусной кислотой до pH ~5.5. Выделившийся осадок амида **1a** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из смеси ДМФА–этанол.

Гетариламиды 1b–k получают аналогично.

Спектры ЯМР ¹H гетариламидов 1a–r

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)							R
	NH (1H, c)	NH-R (1H, c)	Хиноловое ядро				4-CH ₃ (3H, c)	
			H-5 (1H, д, д)	H-7 (1H, т, д)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т, д)		
1a	12.04	10.78	7.83 (J=8.1, J=1.1)	7.56 (J=7.7, J=1.3)	7.34 (J=8.2)	7.25 (J=7.7, J=1.3)	2.42	8.46 (2H, д, д, J=4.6, J=1.5, H-2',6'); 7.64 (2H, д, д, J=4.6, J=1.5, H-3',4')
1b	12.02	10.63	7.82 (J=8.2, J=1.0)	7.57 (J=7.7, J=1.3)	7.39 (J=8.1)	7.25 (J=7.7, J=1.1)	2.43	8.81 (1H, д, J=2.5, H-2); 8.30 (1H, д, д, J=4.8, J=1.3, H-6); 8.15 (1H, д, д, J=8.3, J=1.5, H-4'); 7.33 (1H, т, J=7.6, H-5')
1c	11.94	10.93	См. R	7.55 (J=7.6, J=1.0)	7.32 (J=8.1)	7.23 (J=7.5, J=1.2)	2.43	8.32 (1H, д, J=4.6, H-6); 8.24 (1H, д, J=8.5, H-3'); 7.83 (2H, м, H-5 хинолона + H-4'); 7.13 (1H, т, д, J=6.2, J=1.0, H-5')
1d	11.96	11.13	7.82 (J=8.2, J=1.0)	7.54 (J=7.5, J=1.1)	7.32 (J=8.2)	7.24 (J=7.7, J=1.1)	2.43	8.38 (1H, д, J=2.4, H-6); 8.27 (1H, д, J=9.0, H-3'); 7.95 (1H, д, д, J=9.0, J=2.8, H-4')
1e	11.97	10.87	7.83 (J=8.1, J=1.2)	7.55 (J=7.7, J=1.1)	7.32 (J=8.2)	7.24 (J=7.7, J=1.1)	2.54	8.47 (1H, д, J=2.2, H-6); 8.31 (1H, д, J=2.2, H-4')
1f	11.88	10.43	7.82 (J=8.2, J=1.1)	7.54 (J=7.6, J=1.2)	7.33 (J=8.0)	См. R	2.44	8.24 (1H, д, J=4.5, H-6); 7.69 (1H, д, J=7.5, H-4'); 7.28–7.16 (2H, м, H-6 хинолона + H-5'); 2.33 (3H, c, CH ₃)
1g	11.93	10.85	7.81 (J=8.1, J=1.2)	7.55 (J=7.7, J=1.3)	7.31 (J=8.2)	7.25 (J=7.6, J=1.1)	2.42	8.17 (1H, д, J=5.0, H-6); 8.09 (1H, c, H-3'); 6.97 (1H, д, J=5.1, H-5); 2.35 (3H, c, CH ₃)

1h	11.92	10.81	7.82 ($J=8.0, J=1.0$)	7.54 ($J=7.7, J=1.1$)	7.30 ($J=8.2$)	7.23 ($J=7.8, J=1.0$)	2.42	8.16 (1H, c, H-6); 8.11 (1H, д, $J=8.5, H-3$); 7.65 (1H, д, $J=8.5, J=2.1, H-4$); 2.26 (3H, c, CH ₃)
1i	11.89	10.84	7.80 ($J=8.1, J=1.2$)	7.54 ($J=7.6, J=1.1$)	7.31 ($J=8.0$)	7.23 ($J=7.7, J=1.1$)	2.41	8.03 (1H, д, $J=7.9, H-3$); 7.70 (1H, τ, $J=7.9, H-4$); 6.98 (1H, д, $J=7.6, H-5$); 2.38 (3H, c, CH ₃)
1j	12.01	11.27	7.83 ($J=8.1, J=1.2$)	7.57 ($J=7.8, J=1.2$)	7.33 ($J=8.2$)	7.25 ($J=7.7, J=1.2$)	2.45	9.48 (1H, c, H-3'); 8.41 (2H, м, H-5', 6')
1k	12.24	См. R	7.85 ($J=8.1, J=1.1$)	7.58 ($J=7.7, J=1.2$)	7.34 ($J=8.1$)	7.26 ($J=7.6, J=1.2$)	2.53	12.03 (2H, уш. c, 2NH); 7.47 (2H, уш. м, H-4', 7'); 7.09 (2H, м, H-5', 6')
1l	12.93	12.08	7.85 ($J=8.1, J=1.2$)	7.58 ($J=7.7, J=1.0$)	7.35 ($J=8.2$)	7.27 ($J=7.6, J=1.0$)	2.43	7.51 (1H, д, $J=3.8, H-5$); 7.31 (1H, д, $J=3.8, H-4$)
1m	12.86	12.12	7.86 ($J=8.1, J=1.1$)	7.60 ($J=7.6, J=1.1$)	7.33 ($J=8.2$)	7.25 ($J=7.5, J=1.1$)	2.42	3.40 (1H, м, CH); 1.45 (6H, д, $J=6.6, 2CH_3$)
1n	12.88	12.09	7.84 ($J=8.1, J=1.1$)	7.59 ($J=7.6, J=1.0$)	7.34 ($J=8.2$)	7.26 ($J=7.5, J=1.0$)	2.42	2.89 (2H, д, $J=7.0, CH_2$); 2.03 (1H, м, CH); 0.95 (6H, д, $J=6.5, 2CH_3$)
1o	12.81	12.10	7.86 ($J=8.0, J=1.2$)	7.60 ($J=7.7, J=1.2$)	См. R	7.27 ($J=7.8, J=1.3$)	2.44	8.02 (1H, д, $J=8.0, H-7$); 7.77 (1H, д, $J=7.9, H-4$); 7.45 (1H, τ, $J=7.9, H-6$); 7.38-7.30 (2H, м, H-8 хинолона + H-5')
1p	12.92	12.11	7.86 ($J=8.0, J=1.1$)	См. R	7.35 ($J=8.1$)	7.27 ($J=7.7, J=1.1$)	2.43	8.30 (1H, д, $J=1.9, H-7$); 7.70 (1H, д, $J=8.6, H-4$); 7.60 (2H, м, H-7 хинолона + H-5')

Тиазол-2-иламид 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (II). К раствору 1.86 г (0.01 моль) N-тиазол-2-илмалонаминовой кислоты (**4I**) в 10 мл безводного ДМФА прибавляют 1.78 г (0.011 моль) N,N'-карбонилдиимидазола и, защищая от влаги воздуха, выдерживают при 55–60 °С до прекращения выделения CO₂ (~4 ч). Повышать температуру реакционной смеси на этой стадии не следует из-за высокой склонности N-гетарилмалонаминовых кислот (особенно в растворе) к декарбоксилированию. К полученному таким образом раствору имидазолида **5I** в ДМФА прибавляют 1.35 г (0.01 моль) *орто*-аминоацетофенона и кипятят 12 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют холодной водой и подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH ~5.5. Осадок тиазол-2-иламида **II** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Кристаллизуют из смеси ДМФА–этанол.

Гетариламиды 1m–p получают аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Лю Янян, *ХГС*, 214 (2009).
2. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, О. В. Горохова, *ХГС*, 1841 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 1493 (2008)].
3. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, В. Н. Кравченко, *ХГС*, 78 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 64 (2008)].
4. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, О. И. Набока, *ХГС*, 239 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 178 (2008)].
5. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *ХГС*, 542 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 475 (2006)].
6. Н. В. Гарная, Дис. канд. фармацевт. наук, Харьков, 1988.
7. В. И. Трескач, Дис. докт. хим. наук, Харьков, 1992.
8. I. V. Ukrainets, P. A. Bezugly, S. G. Taran, O. V. Gorokhova, A. V. Turov, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7747 (1995).
9. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. В. Туров, *ХГС*, 239 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 198 (1992)].
10. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1961, т. 5, с. 214.

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

Поступило 10.12.2007