

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат^a

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

92.* РЕАКЦИЯ 1-R-2-ОКСО-4-ХЛОР-3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИНОВ С АНИЛИНАМИ

Предложен препаративный метод получения и осуществлен синтез 4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов. Проведено рентгеноструктурное исследование 2-оксо-1-пропил-4-(4-хлорфениламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, позволившее обосновать легкость декарбоксилирования таких соединений. Приведены результаты изучения противовоспалительной активности синтезированных соединений.

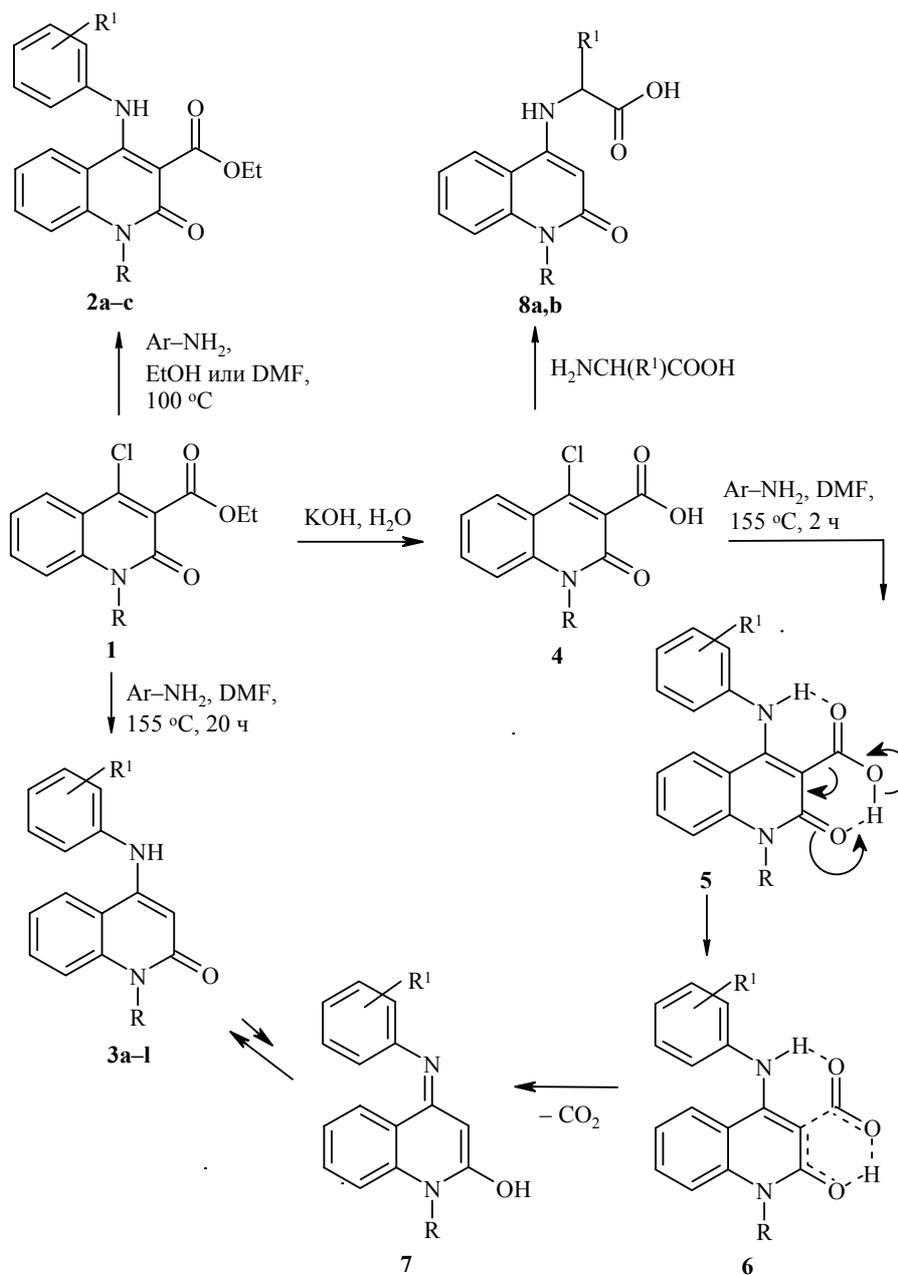
Ключевые слова: 4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолины, декарбоксилирование, противовоспалительная активность, РСА.

Этиловые эфиры 1-R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот легко вступают в реакцию с алкиламинами, образуя соответствующие 4-алкиламинопроизводные, обладающие противовоспалительной активностью [2]. Продолжая исследования в этой области и с целью установления структурно-биологических закономерностей в данном ряду соединений, мы изучили поведение 1-R-2-оксо-4-хлор-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов **1** в реакциях с ароматическими аминами.

Оказалось, что в кипящем этаноле анилины реагируют с хлорхинолонами **1** подобно алифатическим аминам, т. е. образуют этиловые эфиры 1-R-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **2**. Аналогичный результат получен и после проведения синтеза в ДМФА при 100 °С. Однако в кипящем ДМФА проходят более глубокие структурные преобразования, заключающиеся в разрушении этоксикарбонильной группы и приводящие в конечном результате к 1-R-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолинам **3**.

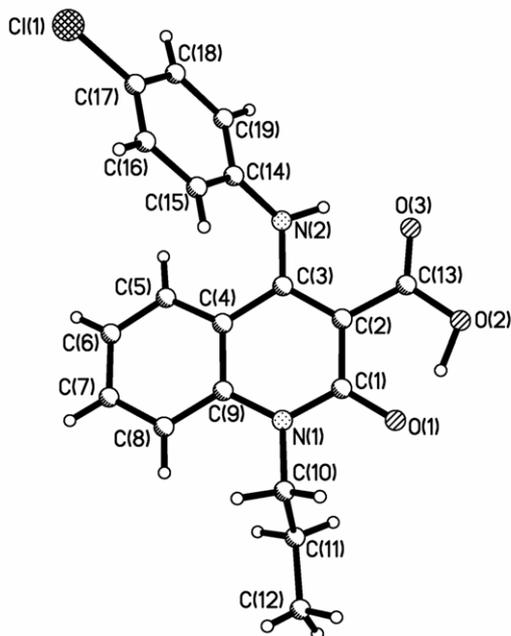
Следует все же отметить, что для полного превращения образующихся на первой стадии аминоэфиров **2** в 3Н-4-ариламинохинолоны **3** требуется кипячение реакционной смеси не менее 20 ч. В противном случае продукт изучаемой реакции будет состоять из смеси двух веществ – эфира **2** и 3Н-производного **3**. Более гладко 1-R-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолины **3** можно синтезировать взаимодействием анилинов с 1-R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновыми кислотами **4**. Продолжительность реакции при этом сокращается до 2 ч, а получаемые 3Н-4-ариламинохинолоны **3** имеют высокую степень чистоты, поскольку промежуточные 1-R-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты **5**

* Сообщение 91 см. [1].



2 a R = H, R¹ = 4-OEt; **b** R = H, R¹ = 4-Cl; **c** R = Me, R¹ = H; **3, 5 a-d** R = H, **e-l** R = Pr; **a** R¹ = 4-F; **b** R¹ = 4-Cl; **c** R¹ = 2-OMe-5-Cl; **d** R¹ = 4-OEt; **e** R¹ = 2-F; **f** R¹ = 3-F; **g** R¹ = 4-F; **h** R¹ = 3-CF₃; **i** R¹ = 4-Cl; **j** R¹ = 2-COOH; **k** R¹ = 4-COOH; **l** R¹ = 4-SO₂NH-(4,6-диметил-пиримидин-2-ил); **8 a, b** R = Pr, **a** R¹ = H, **b** R¹ = Me

настолько легко декарбоксилируются, что их невозможно выделить после проведения синтеза в кипящем ДМФА. Тем не менее, в более мягких условиях, например в кипящем этаноле, кислоты **5** достаточно устойчивы и при необходимости их можно легко выделить [3]. Из этого следует, что отщепление CO_2 происходит уже после образования 4-аминохинолин-3-карбоновых кислот **5**, причем активирующее влияние на этот процесс



Строение молекулы кислоты **5i** с нумерацией атомов

оказывают как 4-амино-, так и группы 2-C=O. Известно, что β -оксо-кислоты, к которым можно отнести и кислоты **5**, декарбоксилируются очень легко. При этом суммарная скорость декарбоксилирования зависит от концентрации самой оксокислоты и от концентрации ее аниона, а быстрое декарбоксилирование таких соединений обусловлено переносом протона карбоксила к соседней группе C=O путем образования водородной связи [4].

По данным РСА (рисунок, табл. 1, 2), дигидропиридиновое кольцо 2-оксо-1-пропил-4-(4-хлорфениламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**5i**) находится в конформации сильно уплощенной *ванны* (параметры складчатости: $S = 0.19$, $\Theta = 79.8^\circ$, $\Psi = 0.8^\circ$ [5]). Отклонения атомов N₍₁₎ и C₍₃₎ от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0.09 и 0.13 Å соответственно. При этом наблюдается скрученность двойной связи C₍₂₎-C₍₃₎ (торсионный угол C₍₁₎-C₍₂₎-C₍₃₎-C₍₄₎ -12.2(4)°). Двойная связь C₍₂₎-C₍₃₎ 1.390(4) Å удлинена по сравнению с ее средним значением 1.334 Å [6], а связи N₍₂₎-C₍₃₎ 1.361(4) и C₍₂₎-C₍₁₃₎ 1.482(4) Å укорочены (средние значения 1.416 и 1.502 Å соответственно). Причиной такого перераспределения электронной плотности может быть либо образование внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) N₍₂₎-H_(2N)...O₍₃₎ H...O 1.84(5) Å, N-H...O 143(4)°, либо конъюгационные взаимодействия между ариламиным заместителем и карбоксильной группой. Длина связи C₍₁₃₎-O₍₃₎ 1.217(4) Å, соответствующая ее среднему

Т а б л и ц а 1

Межатомные расстояния (*l*) в структуре кислоты 5i

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
Cl ₍₁₎ -C ₍₁₇₎	1.747(3)	C ₍₈₎ -C ₍₉₎	1.411(5)	C ₍₁₎ -C ₍₂₎	1.447(4)
N ₍₁₎ -C ₍₉₎	1.384(4)	C ₍₁₁₎ -C ₍₁₂₎	1.504(5)	C ₍₂₎ -C ₍₁₃₎	1.482(4)
N ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.361(4)	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₉₎	1.392(4)	C ₍₄₎ -C ₍₅₎	1.402(5)
O ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.259(4)	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎	1.376(5)	C ₍₅₎ -C ₍₆₎	1.371(5)
O ₍₃₎ -C ₍₁₃₎	1.217(4)	C ₍₁₈₎ -C ₍₁₉₎	1.386(5)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1.370(5)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.390(4)	N ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.355(4)	C ₍₁₀₎ -C ₍₁₁₎	1.519(5)
C ₍₃₎ -C ₍₄₎	1.452(4)	N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	1.476(4)	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎	1.380(5)
C ₍₄₎ -C ₍₉₎	1.413(4)	N ₍₂₎ -C ₍₁₄₎	1.419(4)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₆₎	1.386(5)
C ₍₆₎ -C ₍₇₎	1.378(5)	O ₍₂₎ -C ₍₁₃₎	1.319(4)	C ₍₁₇₎ -C ₍₁₈₎	1.382(5)

значению 1.210 Å, позволяет предположить, что основной вклад в перераспределение электронной плотности во фрагменте N₍₂₎...C₍₃₎...C₍₂₎...C₍₁₃₎ вносят конъюгационные взаимодействия. Образование очень сильной ВМВС O₍₂₎-H₍₂₀₎...O₍₁₎ [H...O 1.37(7) Å, O-H...O 160(5)°] приводит к удлинению связи O₍₁₎-C₍₁₎ 1.259(4) Å (среднее значение 1.210 Å). При этом длина связи C₍₁₃₎-O₍₂₎ 1.319(4) Å соответствует среднему значению длин связей в карбоксильной группе, а расстояние между атомом O₍₂₎ и атомом H₍₂₀₎ составляет 1.117 Å. Это позволяет предположить, что на поверхности потенциальной энергии существует только один минимум, соответствующий нахождению протона на атоме O₍₂₎.

Т а б л и ц а 2

Валентные углы (ω) в структуре кислоты 5i

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₉₎	122.0(3)	O ₍₃₎ -C ₍₁₃₎ -C ₍₂₎	123.2(3)	C ₍₉₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	118.9(3)
C ₍₉₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	121.1(3)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₉₎	119.5(3)	C ₍₅₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	120.2(3)
O ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₁₎	118.8(3)	C ₍₁₉₎ -C ₍₁₄₎ -N ₍₂₎	119.5(3)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎ -C ₍₉₎	120.2(3)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	119.6(3)	C ₍₁₇₎ -C ₍₁₆₎ -C ₍₁₅₎	119.1(3)	N ₍₁₎ -C ₍₉₎ -C ₍₄₎	119.6(3)
C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₃₎	121.5(3)	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎ -Cl ₍₁₎	119.4(2)	N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₁₁₎	112.8(3)
N ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₂₎	120.9(3)	C ₍₁₇₎ -C ₍₁₈₎ -C ₍₁₉₎	119.0(3)	O ₍₃₎ -C ₍₁₃₎ -O ₍₂₎	120.4(3)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	118.6(3)	C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₁₀₎	116.8(3)	O ₍₂₎ -C ₍₁₃₎ -C ₍₂₎	116.4(3)
C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	122.2(3)	C ₍₃₎ -N ₍₂₎ -C ₍₁₄₎	125.2(3)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₄₎ -N ₍₂₎	120.9(3)
C ₍₆₎ -C ₍₅₎ -C ₍₄₎	120.9(3)	O ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	121.6(3)	C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎ -C ₍₁₆₎	120.6(3)
C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	120.9(3)	C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₎	119.4(3)	C ₍₁₆₎ -C ₍₁₇₎ -C ₍₁₈₎	121.4(3)
N ₍₁₎ -C ₍₉₎ -C ₍₈₎	121.5(3)	C ₍₁₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₃₎	118.9(3)	C ₍₁₈₎ -C ₍₁₇₎ -Cl ₍₁₎	119.1(3)
C ₍₈₎ -C ₍₉₎ -C ₍₄₎	118.8(3)	N ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	120.4(3)	C ₍₁₈₎ -C ₍₁₉₎ -C ₍₁₄₎	120.2(3)
C ₍₁₂₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₁₀₎	111.5(3)	C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₉₎	118.8(3)		

Стерическое отталкивание между ароматическим циклом C₍₁₄₎...C₍₁₉₎ и

хинолоновым фрагментом [укороченные контакты $H_{(5)}\dots C_{(14)}$ 2.53 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [7]), $H_{(5)}\dots C_{(15)}$ 2.85 (2.87), $C_{(5)}\dots C_{(14)}$ 3.01 (3.42), $C_{(5)}\dots C_{(15)}$ 3.09 (3.42), $C_{(15)}\dots C_{(4)}$ 3.15 Å (3.42 Å)] обуславливает пирамидальную конфигурацию атома $N_{(2)}$ (сумма валентных углов составляет 355°). Этим же, вероятно, объясняются *sc*-ориентация хлорфенильного заместителя относительно связи $C_{(3)}-C_{(4)}$ (торсионный угол $C_{(14)}-N_{(2)}-C_{(3)}-C_{(4)}$ 42.9(4)°) и разворот плоскости ароматического кольца относительно связи $C_{(3)}-N_{(2)}$ (торсионный угол $C_{(3)}-N_{(2)}-C_{(14)}-C_{(15)}$ 25.3(5)°).

Отталкивание между заместителем при атоме $N_{(1)}$ и соседними карбонильной группой и атомом водорода в *peri*-положении бензольного кольца [внутримолекулярные контакты $H_{(8)}\dots C_{(10)}$ 2.52 (2.87), $H_{(8)}\dots H_{(10a)}$ 1.93 (2.34), $H_{(10a)}\dots C_{(8)}$ 2.48 (2.87), $H_{(10b)}\dots O_{(1)}$ 2.35 Å (2.46 Å)] приводит к удлинению связи $N_{(1)}-C_{(9)}$ 1.384(4) Å по сравнению со средним значением 1.355 Å. Заместитель при атоме $N_{(1)}$ расположен перпендикулярно плоскости дигидроцикла (торсионный угол $C_{(9)}-N_{(1)}-C_{(10)}-C_{(11)}$ 91.3(4)°).

В кристалле кислоты **5i** обнаружены также межмолекулярная водородная связь $C_{(15)}-H_{(15)}\dots O_{(2)'} (-1-x, 0.5+y, 0.5-z)$ $H\dots O'$ 2.31 Å, $C-H\dots O'$ 148° и укороченные межмолекулярные контакты $Cl_{(1)}\dots H_{(6)'}$ $(-x, y-0.5, 0.5-z)$ 2.88, $Cl_{(1)}\dots H_{(19)'}$ $(-x, 0.5+y, 0.5-z)$ 3.02 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 3.06 Å).

Другими словами, карбоксильные группы кислот **5**, благодаря внутри- и межмолекулярным водородным связям, сорентированы в пространстве в очень удобном для декарбоксилирования положении. Немаловажную роль, очевидно, играет также и способность 4-аминогрупп к аминок-иминной таутомерии, что должно способствовать образованию промежуточного енольного интермедиата **7**. Вероятно схожий эффект оказывает и 4-гидроксигруппа (за счет кетоенольной таутомерии) в 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислотах, имеющих аналогичную систему ВМВС [8] и также склонных к легкому декарбоксилированию [9].

Подобно анилинам в кипящем ДМФА с 4-хлорхинолин-3-карбоновыми кислотами реагируют и алифатические аминокислоты, с хорошими выходами образуя соответствующие 4-(карбоксиалкиламино)хинолоны **8**, что позволяет в целом рекомендовать данный метод как препаративный.

Полученные 4-аминохинолоны **2**, **3**, **5**, **8** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с четкими температурами плавления, растворимые в ДМФА и ДМСО, малорастворимые в спиртах (за исключением эфиров **2**), практически нерастворимые в воде. Их химическое строение подтверждено данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР 1H (табл. 3 и 4), а на отдельных примерах – хромато-масс-спектрометрически.

Как отличительную особенность спектров ЯМР 1H этиловых эфиров 1-*R*-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **2** можно отметить существенный парамагнитный сдвиг сигналов протонов групп 4-NH по сравнению с 4-N-алкильными аналогами [2]. Он составляет в среднем 1.8 м. д. и обусловлен соседством с ароматическим кольцом. Протон в положении 3 хинолонового ядра в спектрах ЯМР 1H 3Н-4-ариламинохинолонов **3** проявляется еще одним характеристическим сигналом – синглетом интенсивностью 1Н в области 5.05–6.24 м. д. (табл. 4).

Характеристики 1R-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов 3a-l

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (ДМФА)	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₁₅ H ₁₁ FN ₂ O	<u>70.71</u>	<u>4.43</u>	<u>11.14</u>	323–325	87
		70.86	4.36	11.02		
3b	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O	<u>66.43</u>	<u>4.22</u>	<u>10.27</u>	296–298	90
		66.55	4.10	10.35		
3c	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	<u>63.77</u>	<u>4.26</u>	<u>9.38</u>	329–331	81
		63.90	4.36	9.31		
3d	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>72.96</u>	<u>5.87</u>	<u>9.86</u>	289–291	82
		72.84	5.75	9.99		
3e	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O	<u>72.90</u>	<u>5.70</u>	<u>9.55</u>	194–196	88
		72.96	5.78	9.45		
3f	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O	<u>72.82</u>	<u>5.88</u>	<u>9.59</u>	181–183	79
		72.96	5.78	9.45		
3g	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O	<u>72.80</u>	<u>5.85</u>	<u>9.58</u>	213–215	84
		72.96	5.78	9.45		
3h	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₂ O	<u>65.97</u>	<u>4.86</u>	<u>8.17</u>	185–187	77
		65.89	4.95	8.09		
3i	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O	<u>69.24</u>	<u>5.53</u>	<u>8.90</u>	240–242	79
		69.12	5.48	8.96		
3j	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>70.95</u>	<u>5.72</u>	<u>8.57</u>	247–249	81
		70.79	5.63	8.69		
3k	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>70.90</u>	<u>5.77</u>	<u>8.75</u>	294–296	80
		70.79	5.63	8.69		
3l	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	<u>62.33</u>	<u>5.39</u>	<u>15.02</u>	252–254	75
		62.19	5.44	15.11		

Образующиеся при ионизации нейтральных молекул катион-радикалы (молекулярные ионы) в масс-спектрах аминохинолонов **3**, содержащих в N-арильных фрагментах алкоксигруппы, характеризуются высокой устойчивостью, о чем свидетельствуют их максимальные по интенсивности пики. Специфической характеристикой спектра хлорзамещенного соединения **3c** являются дублетные сигналы пиков молекулярного иона* [M]⁺ 300/302 и фрагмента [M–OMe]⁺ 269/271 при соотношении интенсивностей сигналов в каждом дублете 3:1, что обусловлено наличием в молекуле исследуемого вещества одного атома хлора, природная распространенность двух изотопов которого (³⁵Cl и ³⁷Cl) составляет 75.53 и 24.47% соответственно [10].

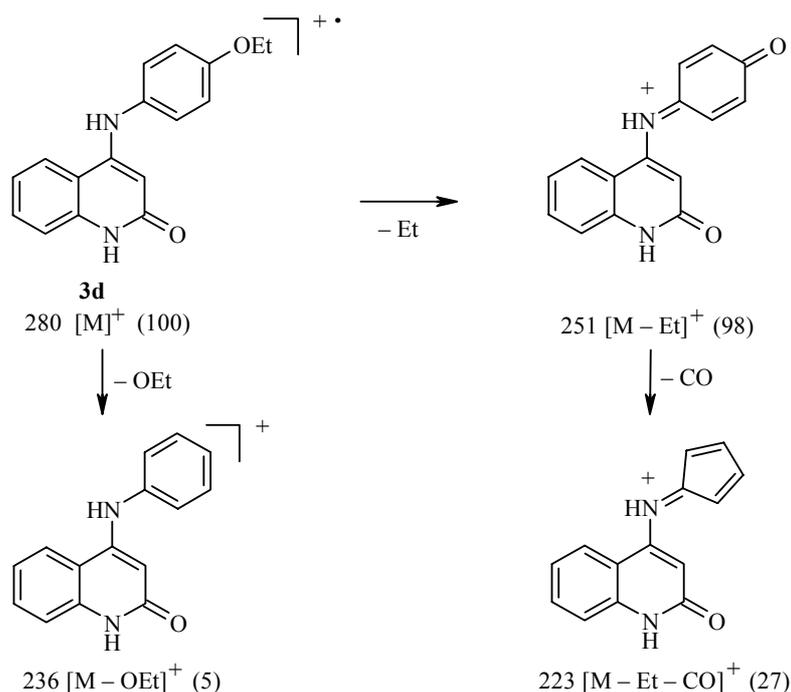
Типичный распад ароматических соединений типа Ar–O–Alk под воздействием электронного удара протекает путем преимущественной диссоциации связей Ar–O с образованием ионов [M – OAlk]⁺, тогда как интенсивность ионов [M – Alk]⁺ обычно значительно ниже [10]. Действительно, фрагментация молекулярного иона метоксизамещенного хинолона **3c** протекает именно по такой схеме (интенсивность пика [M – OMe]⁺ 269 составляет 77%, а пика [M – Me]⁺ 300 – 12%), после чего уже следует последовательная потеря атома хлора и фенильного заместителя. Характерное для *мета*- и *пара*-метоксиаренов элиминирование CH₂O в случае

* Здесь далее для пиков ионов в масс-спектрах приведены значения *m/z*.

Спектры ЯМР ^1H 1R-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов 3a–l

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*					
	4-NH (1H, c)	H-5 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H аром. (м, H-6,8 + 4-N-Ar)	H-3 (1H, c)	R ¹
3a	8.64	8.19 ($J = 8.0$)	7.63 ($J = 7.2$)	7.50–7.18 (6H)	5.56	–
3b	8.70	8.17 ($J = 8.0$)	7.64 ($J = 7.5$)	7.52–7.17 (6H)	5.74	–
3c	8.32	8.07 ($J = 8.1$)	7.48 ($J = 7.5$)	7.35–7.18 (5H)	5.05	3.77 (3H, c, OCH ₃)
3d	8.23	8.05 ($J = 8.2$)	7.38 ($J = 7.4$)	7.26–6.90 (6H)	5.51	4.06 (2H, к, $J = 6.9$, OCH ₂); 1.40 (3H, т, $J = 6.9$, CH ₃)
3e	8.53	8.19 ($J = 8.0$)	7.62 ($J = 7.3$)	7.55–7.21 (6H)	5.28	–
3f	8.75	8.13 ($J = 8.0$)	7.63 ($J = 7.2$)	7.56–6.85 (6H)	5.96	–
3g	8.61	8.16 ($J = 8.0$)	7.61 ($J = 7.3$)	7.54–7.16 (6H)	5.17	–
3h	8.87	8.14 ($J = 7.9$)	7.68 ($J = 7.1$)	7.60–7.23 (6H)	5.95	–
3i	8.55	8.13 ($J = 7.8$)	7.62 ($J = 7.1$)	7.51–7.18 (6H)	5.88	–
3j	10.20	8.00 ($J = 8.0$)	7.66 ($J = 7.5$)	7.95 (1H, д, $J = 8.1$, H-3'); 7.52–7.05 (5H)	6.24	12.60 (1H, c, COOH)
3k	8.79	8.13 ($J = 7.9$)	7.64 ($J = 7.4$)	7.93 (2H, д, $J = 8.1$, H-3',5'); 7.52 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.35 (2H, д, $J = 8.1$, H-2',6'); 7.27 (1H, т, $J = 7.4$, H-6)	6.16	12.42 (1H, c, COOH)
3l	8.83	8.09 ($J = 8.0$)	7.63 ($J = 7.5$)	7.95 (2H, д, $J = 8.6$, H-3',5'); 7.51 (1H, д, $J = 8.1$, H-8); 7.40 (2H, д, $J = 8.6$, H-2',6'); 7.25 (1H, т, $J = 7.5$, H-6)	6.13	11.41 (1H, c, SO ₂ H); 6.73 (1H, c, H-5 пиримидина); 2.25 (6H, c, 2CH ₃)

* Сигналы протонов групп 1-NH хинолонов **3a–d** имеют вид синглета в области 10.92–11.18 м. д.; 1-N-пропильный фрагмент хинолонов **3e–l** проявляется тремя сигналами – 4.10 (2H, т, NCH₂), 1.56 (2H, м, NCH₂CH₂) и 0.91 м. д. (3H, т, CH₃).



хинолона **3c** в значительной степени подавлено (интенсивность пика $[\text{M} - \text{CH}_2\text{O}]^+$ 270 составляет всего 14%), что может служить дополнительным подтверждением именно *орто*-метоксизамещения.

Напротив, в масс-спектре 4-этоксипроизводного **3d** первичный процесс распада молекулярного иона связан с потерей этильной группы и образованием осколочного иона (251), имеющего хиноидную структуру, с последующим выбросом молекулы CO. Второй путь фрагментации, т. е. разрыв связи RO-Et для 4-этоксифениламинохинолона **3d**, можно считать нехарактерным, поскольку интенсивность соответствующего пика $[\text{M} - \text{OEt}]^+$ 236 в спектре составляет всего лишь 5%.

Противовоспалительные свойства синтезированных соединений изучены на белых крысах обоего пола массой 180–200 г на модели каррагенинового отека стопы по известной методике [11]. Воспаление вызывали субплантарным введением в одну из задних лапок 0.1 мл 1% раствора каррагенина. Исследуемые вещества и препарат сравнения (вольтарен) вводили внутривенно в дозе 8 мг/кг (ED_{50} вольтарена) за 1 ч до инъекции каррагенина. О развитии отека судили по изменению объема стопы, который измеряли в динамике через 1, 2, 3, 4 и 5 ч онкометрически. Анализ полученных экспериментальных данных показывает, что этиловые эфиры 1-R-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **2** не оказывают практически никакого влияния на протекание воспалительной реакции. Из группы 3Н-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов **3** внимания заслуживает только *орто*-фторзамещенное производное **3e**, по уровню антиэкссудативной активности (50%) почти не уступающее вольтарену (65%). Интересно, что для остальных веществ этой группы характерны провоспалительные свойства, т. е. они усиливают воспалительную реакцию, причем максимально (на 250–300%) этот эффект прояв-

ляется опять же в случае монофторфениламинохинолонов, но уже *мета*- и *пара*-замещенных **3f,g**. 4-(Карбоксиалкиламино)хинолоны **8a,b** проявляют умеренное (30–32%) антиэкссудативное действие в течение 1 ч после введения флогогена, однако ко второму часу активность резко снижается и переходит в слабовыраженную противовоспалительную.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на магнитном масс-спектрометре KRATOS MS 890 А, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца, нагрев штока прямого ввода теплом камеры, температура камеры 250 °С.

2-Оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновые кислоты **4**, их сложные эфиры **1** и 2-оксо-1-пропил-4-(4-хлорфениламино)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (**5i**) получены по известным методикам [12, 13 и 3 соответственно].

Этиловый эфир 2-оксо-4-(4-этоксифениламино)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (2a). Смесь 2.51 г (0.01 моль) этилового эфира 2-оксо-4-хлорхиолин-3-карбоновой кислоты (**1**, R = H), 1.50 г (0.01 моль) *пара*-фенетидина и 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина в 30 мл этанола кипятят 5 ч. При осуществлении синтеза в ДМФА триэтиламин не добавляют, реакционную смесь выдерживают 4–5 ч при 100 °С. По окончании реакции реакционную смесь разбавляют водой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.13 г (89%). Т. пл. 190–192 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.12 (1H, с, CONH); 8.53 (1H, с, 4-NH); 8.02 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.50 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 7.27 (1H, д, $J = 8.1$, H-8); 7.14 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 7.00 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 6.83 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 4.00 (2H, к, $J = 6.9$, Ar-OCH₂); 3.51 (2H, к, $J = 8.0$, COOCH₂); 1.16 (3H, т, $J = 6.9$, Ar-OCH₂CH₃); 1.00 (3H, т, $J = 7.0$, COOCH₂CH₃).

Соединения 2b,c и **3i** получают по аналогичной методике.

Этиловый эфир 2-оксо-4-(4-хлорфениламино)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (2b). Выход 92%. Т. пл. 222–224 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.41 (1H, с, CONH); 8.68 (1H, с, 4-NH); 7.94 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.53 (1H, т, $J = 7.4$, H-7); 7.27 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.32 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 7.26 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 6.99 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 3.68 (2H, к, $J = 7.0$, COOCH₂); 1.00 (3H, т, $J = 7.0$, COOCH₂CH₃).

Этиловый эфир 1-метил-2-оксо-4-фениламино-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (2c). Выход 83%. Т. пл. 149–151 °С (из этанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.73 (1H, с, 4-NH); 8.12 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.78–6.95 (8H, м, H-7,8,6 + C₆H₅); 3.57 (3H, с, N-CH₃); 3.49 (1H, т, $J = 7.0$, COOCH₂); 0.99 (3H, т, $J = 7.0$, COOCH₂CH₃).

2-Оксо-1-пропил-4-(4-хлорфениламино)-1,2-дигидрохиолин (3i). А. К раствору 2.93 г (0.01 моль) этилового эфира 4-хлор-2-оксо-1-пропилхиолин-3-карбоновой кислоты (**1**, R = Pr) в 20 мл ДМФА прибавляют 1.27 г (0.01 моль) *n*-хлоранилина и кипятят с обратным холодильником 20 ч, после чего реакционную смесь охлаждают и разбавляют водой. Выделившийся осадок аминокхинолона **3i** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Выход 1.98 г (63%).

Б. К раствору 2.65 г (0.01 моль) 2-оксо-1-пропил-4-хлорхиолин-3-карбоновой кислоты (**4**, R = Pr) в 10 мл ДМФА прибавляют 1.27 г (0.01 моль) *n*-хлоранилина и кипятят с обратным холодильником 2 ч. Далее реакционную смесь обрабатывают по методике предыдущего опыта. Выход 2.46 г (79%).

Смешанная проба образцов аминокхинолона **3i**, полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления, их спектры ЯМР ^1H идентичны.

По аналогичной методике получены остальные 1-R-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохиолины **3** (табл. 3), а также соединения **8a,b**.

2-Оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-4-иламиноуксусная кислота (8a). Выход 80%. Т. пл. 255–257 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.56 (1H, с, COOH); 7.94 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.57 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.43 (1H, д, $J = 8.1$, H-8); 7.20 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.10 (1H, т, $J = 6.0$, 4-NH); 5.29 (1H, с, H-3); 4.10 (2H, т, $J = 7.7$, NCH₂CH₂); 3.89 (2H, д, $J = 6.9$, NCH₂COOH); 1.54 (2H, м, NCH₂CH₂); 0.92 (3H, т, $J = 7.4$, NCH₂CH₂CH₃). Найдено, %: С 64.43; Н 6.33; N 10.61. C₁₄H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 64.60; Н 6.20; N 10.76.

2-(2-Оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-4-иламино)пропионовая кислота (8b). Выход 75%. Т. пл. 212–214 °С (из ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 12.60 (1H, с, COOH); 8.15 (1H, д, *J* = 8.0, H-5); 7.59 (1H, т, *J* = 7.6, H-7); 7.44 (1H, д, *J* = 8.1, H-8); 7.20 (1H, т, *J* = 7.6, H-6); 6.88 (1H, д, *J* = 6.4, 4-NH); 5.30 (1H, с, H-3); 4.03 (3H, м, NCH₂ + CH–CH₃); 1.51 (5H, м, NCH₂CH₂ + CH₃); 0.90 (3H, т, *J* = 7.4, NCH₂CH₂CH₃). Найдено, %: С 65.77; Н 6.48; N 10.11. C₁₅H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 65.68; Н 6.61; N 10.21.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы 2-оксо-1-пропил-4-(4-хлорфениламино)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**5i**) моноклинные, при 20 °С: *a* = 11.062(5), *b* = 10.678(4), *c* = 14.290(6) Å, β = 104.03(3)°, *V* = 1638(1) Å³, *M_r* = 356.80, *Z* = 4, пространственная группа *P*2₁/*c*, *d*_{выч} = 1.447 г/см³, μ(МоК α) = 0.255 мм⁻¹, *F*(000) = 744. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2740 отражений (2588 независимых, *R*_{int} = 0.023) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (МоК α , графитовый монохроматор, 2θ/θ-сканирование, 2θ_{max} = 50°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [14]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Структура уточнена по *F*² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до *wR*₂ = 0.136 по 2531 отражениям (*R*₁ = 0.052 по 1925 отражениям с *F* > 4σ(*F*), *S* = 1.050). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 250566). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1, 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, О. В. Шишкин, *XГС*, 217 (2006).
2. П. А. Безуглый, И. В. Украинец, Н. Скаиф, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Фармаком*, № 3, 23 (2003).
3. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, С. В. Слободзян, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *XГС*, 1362 (2005).
4. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва, 1991.
5. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
6. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Struc. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, **2**, 741.
7. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
8. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, A. N. Dakkah, L. V. Sidorenko, *Acta Crystallogr.*, **E58**, O254 (2003).
9. И. В. Украинец, Дис. докт. хим. наук, Харьков, 1992.
10. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичюс, *Масс-спектрометрия биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1987.
11. С. М. Дроговоз, И. А. Зупанец, Н. А. Мохорт, Л. В. Яковлева, Б. М. Клебанов, в кн. *Доклинические исследования лекарственных средств*, под ред. А. В. Стефанова, Авиценна, Киев, 2001, с. 292.
12. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, И. В. Горлачева, П. А. Безуглый, А. В. Туров, *XГС*, 1104 (1996).
13. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, С. М. Ивков, *XГС*, 195 (1995).
14. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1 (1998).

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

Поступило в редакцию 14.09.2004

^aAn-Najah National University
College of Pharmacy, Palestine, Nablus, P.O. Box 7
e-mail: nidajjaradat@yahoo.com