

И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, О. В. Бевз, О. В. Горохова

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

199*. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ *N,N'*-ДИЦИКЛОГЕКСИЛКАРБОДИИМИДА В СИНТЕЗЕ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО- 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Разработан новый метод получения сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, основанный на использовании в качестве ацилирующего агента моноэтилового эфира малоновой кислоты в присутствии *N,N'*-дциклогексилкарбодиимида и отличающийся высокими выходами и чистотой конечных продуктов. Предложены практические рекомендации, позволяющие легко избавляться от специфических примесей.

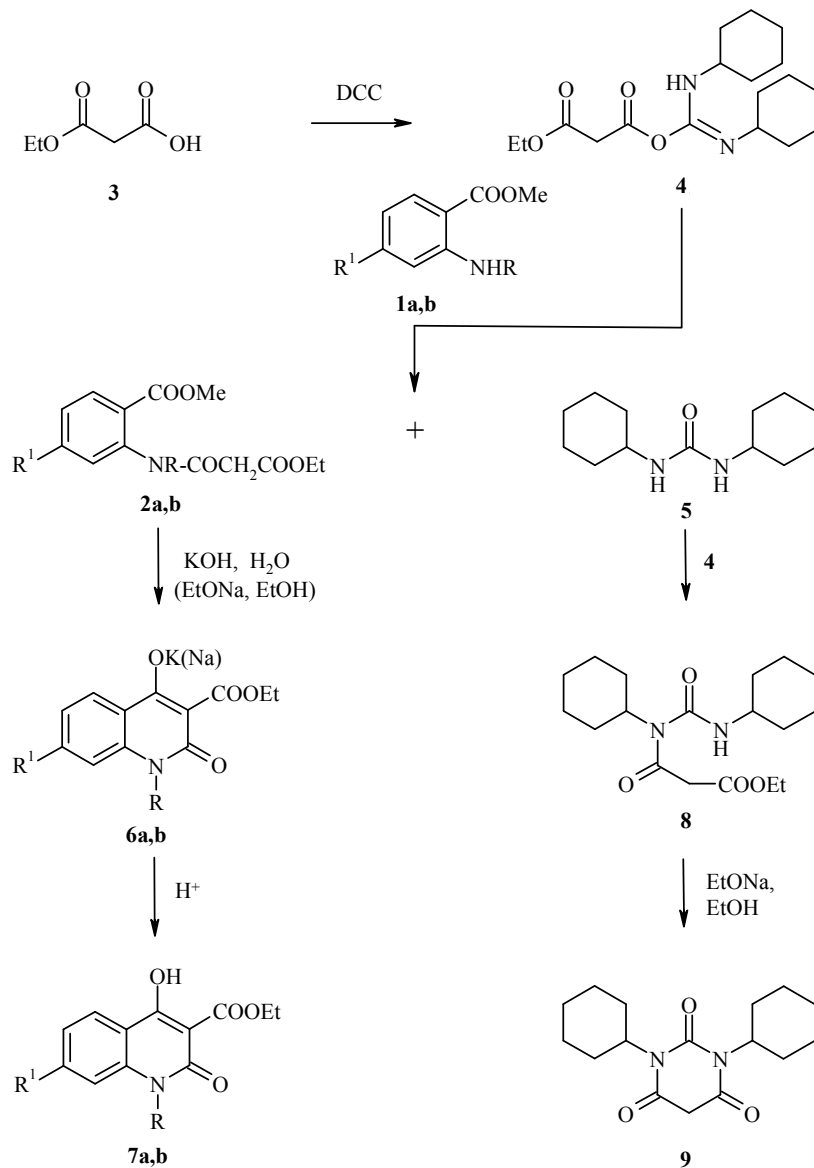
Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, ацилирование, конденсация Дикмана.

Сложные эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот сами по себе обладают ценными фармакологическими свойствами [2–4]. Однако благодаря своему уникальному строению и высокой реакционной способности гораздо больший интерес они представляют как основа для синтеза самых разнообразных биологически активных веществ с чрезвычайно широким спектром действия [5–11].

Один из наиболее распространенных и поэтому хорошо изученных путей синтеза этих соединений представляет собой ацилирование сложных эфиров антралиловых кислот **1** этоксималонилхлоридом с последующей циклизацией образующихся при этом этиловых эфиров 2-алкоксикарбонилмалонаниловых кислот **2** по Дикману.

Несмотря на простоту выполнения и удовлетворительные выходы конечных продуктов, данная схема синтеза имеет, к сожалению, один серьезный недостаток – использование этоксималонилхлорида. Высокая стоимость этого ацилхлорида и, что не менее важно, его неустойчивость [12] существенно снижают эффективность метода в целом. В то же время, полупродукт синтеза этоксималонилхлорида – моноэтиловый эфир малоновой кислоты (**3**) – доступное вещество, при получении и хранении которого трудностей не возникает [13]. Исходя из этого, представляется целесообразным активирование карбонильного атома углерода кислоты **3** проводить не путем превращения её в хлорангидрид, а другими методами.

* Сообщение 198 см. [1].



6, 7 a R = H, R¹ = Cl; **b** R = Me, R¹ = H,
DCC – *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид

В настоящее время наиболее распространенными реагентами такого типа являются *N,N'*-карбонилдиимидазол [14] и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид [15]. Первый из них – *N,N'*-карбонилдиимидазол – относительно дорогостоящий реагент, а синтезы с ним могут быть проведены только в строго безводных растворителях. По этой причине его использование при получении сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот хотя и возможно, но вряд ли целесообразно и в данном исследовании нами не рассматривалось.

N,N'-Дициклогексилкарбодимид – намного более доступный конденсирующий агент, не требующий специальной подготовки растворителей. Поэтому его применение для активирования кислоты **3** выглядит достаточно перспективным. Как известно, вступая во взаимодействие с кислотами *N,N'*-дициклогексилкарбодимид превращает карбоксильную группу в активированный эфир типа **4** (*O*-ацелизомочевину), который далее в мягких условиях реагирует с аминами, образуя соответствующие амиды с выходами 70–100% [15–17].

Эксперименты, проведенные нами на примере метиловых эфиров 4-хлор- и *N*-метилантраниловых кислот **1a,b**, показали, что в присутствии *N,N'*-дициклогексилкарбодимида эти ароматические амины действительно легко ацилируются моноэтилмалонатом **3** с высокими выходами. Причем, характеристичный недостаток метода – загрязнение продуктов реакции примесью *N,N'*-дициклогексилмочевины (**5**), которую зачастую бывает трудно отделить полностью – в данном случае удастся устранить на последующих стадиях. Образующиеся после гетероциклизации анилидов **2a,b** 4-*O*-калиевые или натриевые соли 4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов **6a,b** в отличие от дициклогексилмочевины **5** растворимы в воде, что позволяет разделить эти вещества без каких-либо затруднений. Последующее подкисление водных растворов солей **6a,b** дает целевые этиловые эфиры хинолин-3-карбоновых кислот **7a,b** с выходами не менее 90% в пересчете на исходные метилантранилаты **1a,b**, тогда как при использовании этоксималонилхлорида выходы в среднем составляют около 65% [18]. Кроме того, исследование чистоты синтезированных эфиров **7a,b** методом ВЭЖХ показало, что даже без дополнительной очистки содержание примесей в них не превышает 1%.

Таким образом, есть все основания модифицированный нами способ получения сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот рекомендовать как препаративный. Следует все же отметить, что использование при его реализации в качестве ацилирующего агента производного малоновой кислоты влечет за собой возможность образования еще одной специфической примеси. Активированный эфир **4** способен реагировать не только с аминами, но и с выделяющейся дициклогексилмочевинной **5**. Образующаяся при этом *N*-ацилмочевина **8** в присутствии алкоголятов натрия в безводных спиртах циклизуется в *N,N'*-дициклогексилбарбитуровую кислоту (**9**). Подобно целевым этиловым эфирам 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **7a,b**, этот продукт легко растворим в водных щелочах, но не растворяется в кислотах, поэтому избавляться от него даже сложнее, чем от дициклогексилмочевины **5**.

Понятно, что для формирования *N,N'*-дициклогексилбарбитуровой кислоты (**9**) требуются условия, практически реализуемые при синтезе хлорзамещенного эфира **7a** (сложноэфирная конденсация диэфиров **2**, полученных на основе замещенных в ароматическом ядре антраниловых кислот, возможна лишь в безводной среде). При получении 1-*N*-метилзамещенного эфира **7b** безводные условия не обязательны [18]. Следовательно, на чистоту целевого продукта эта побочная реакция повлиять уже не может, поскольку *N*-ацилмочевина **8** в водном растворе КОН

неминуемо гидролизуеться до дициклогексилмочевины **5** и малоновой кислоты. Тем не менее, на конечные выходы она, безусловно, влияет отрицательно и для ее подавления следует, во-первых, применять определенный порядок смешения реагентов. В рассматриваемом нами случае к раствору антранилата **1** и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида в хлористом метиле медленно прибавляют моноэтиловый эфир малоновой кислоты **3**, избегая тем самым большой концентрации ацилирующего агента. Во-вторых, учитывая экзотермичность реакции, нельзя допускать сильного повышения температуры реакционной смеси, необходимо применять эффективное перемешивание и соответствующее охлаждение. В-третьих, если завершающую стадию синтеза, т. е. гетероциклизацию, по каким-либо причинам предполагается проводить в безводной среде, то следует использовать эквимолярные количества реагентов, хотя обычно применяют 10% избыток *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида и кислоты [15, 16]. Соблюдение этих несложных в исполнении рекомендаций позволяет избегать образования крайне нежелательной примеси дициклогексилбар-битуровой кислоты **9** и проводить синтез целевых этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот более эффективно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Анализ чистоты эфиров **7a,b** методом ВЭЖХ проведен на жидкостном хроматографе Waters Alliance 2690 с фотодиодной матрицей Waters PAD 996 в качестве детектора. Условия хроматографирования: колонка – Symmetry C8 (Nova Pak C8) размером 3.9×150 мм; скорость потока подвижной фазы – 1 мл/мин; температура колонки – 40°C ; объем инъекции 20 мкл; детекция при длине волны 232 нм. Состав подвижной фазы: 65% ацетонитрила, 35% водного раствора перхлората аммония (5 мл 70% хлорной кислоты и 25% раствора аммиака до pH 2.5–3.0 на 1 л раствора).

В синтезе этиловых эфиров **7a,b** использованы коммерческие *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид и метиловые эфиры 4-хлор- и *N*-метилантраниловых кислот **1a,b** фирмы Fluka. Моноэтиловый эфир малоновой кислоты **3** получен по методике работы [13].

Приготовление испытуемого раствора. Помещают 0.025 г анализируемого вещества в мерную колбу на 25 мл, растворяют в 10 мл ацетонитрила, доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают. Пригодность хроматографической системы контролируют по следующим параметрам: симметрия основного пика анализируемого образца не должна превышать 1.5; относительное стандартное отклонение, вычисленное из площадей основного пика для пяти измерений, не должно превышать 2%; эффективность аналитической колонки, вычисленная по основному пику анализируемого образца, должна быть не менее 5000 т. т.

Этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-7-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (7a). К раствору 1.85 г (0.01 моль) метилового эфира 4-хлорантраниловой кислоты (**1a**) и 2.06 г (10 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида в 30 мл CH_2Cl_2 при охлаждении и перемешивании по каплям прибавляют 1.32 г (10 ммоль) соединения **3**. Оставляют при комнатной температуре на 6–8 ч.

Образовавшийся осадок дициклогексилмочевины **5** отфильтровывают, промывают на фильтре CH_2Cl_2 , после чего растворитель из фильтрата отгоняют на водяной бане (в конце – при пониженном давлении). К остатку прибавляют раствор этилата натрия (из 0.35 г (15 ммоль) металлического натрия и 25 мл абсолютного этилового спирта), нагревают до кипения и оставляют на 4 ч при комнатной температуре. К остывшей реакционной массе прибавляют 100 мл холодной воды и подкисляют HCl до pH 4. Выделившийся осадок эфира **7a** отфильтровывают, промывают водой, а затем растворяют при нагревании в 40 мл 5% водного раствора K_2CO_3 . Полученный раствор (примесь дициклогексилмочевины **5** при этом остается в осадке) чистят углем и через 30 мин фильтруют горячим. Охлаждают, подкисляют HCl до pH 4. Осадок эфира **7a** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.51 г (94%). При нагревании до ~ 200 °C эфир **7a** разлагается не плавясь. Его спектр ЯМР ^1H идентичен спектру заведомого образца [19].

Этиловый эфир 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (7b). К раствору 1.65 г (10 ммоль) метилового эфира *N*-метилантраниловой кислоты (**1b**) и 2.27 г (11 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодимида в 30 мл CH_2Cl_2 при охлаждении и перемешивании по каплям прибавляют 1.45 г (11 ммоль) моноэтилового эфира малоновой кислоты (**3**). Оставляют при комнатной температуре на 6–8 ч. Осадок дициклогексилмочевины **5** отфильтровывают, промывают на фильтре CH_2Cl_2 , после чего растворитель из фильтрата отгоняют на водяной бане (в конце – при пониженном давлении). К остатку прибавляют раствор 1.12 г (20 ммоль) KOH в 20 мл воды и перемешивают. Через 1 ч реакционную смесь нагревают до кипения (при этом калиевая соль **6b** переходит в раствор, а примесь дициклогексилмочевины **5** остается в осадке), добавляют активированный уголь и через 30 мин фильтруют горячим. Охлаждают, подкисляют HCl до pH 4. Выделившийся осадок эфира **7b** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 2.22 г (90%). Т. пл. 105–106 °C (этанол). Смешанная проба с заведомым образцом эфира **7b** [18] не дает депрессии температуры плавления, спектры ЯМР ^1H этих соединений идентичны.

***N,N'*-Дициклогексилбарбитуровая кислота (9).** К раствору 2.06 г (10 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодимида в 20 мл CH_2Cl_2 прибавляют 1.32 г (10 ммоль) соединения **3**. Через 4–5 ч осадок соединения **5** отфильтровывают. Растворитель из фильтрата отгоняют на водяной бане (в конце – при пониженном давлении). К остатку – *N*-ацилмочевина **8** – прибавляют раствор этилата натрия (из 0.5 г (22 ммоль) металлического натрия и 15 мл абсолютного этилового спирта) и кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой и подкисляют HCl до pH 4. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.58 г (54%). Т. пл. 201–203 °C (ДМФА). По данным работы [20], т. пл. 200–201 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 4.45 (2H, м, 2NCH); 3.58 (2H, с, COCH_2CO); 2.30–1.12 (20H, м, $2(\text{CH}_2)_5$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, О. С. Головченко, Абдель Насер Дакках, *Журн. орг. фарм. хим.*, **9**, вып. 2 (34), 38 (2011).
2. M. Rowley, J. J. Kulagowski, A. P. Watt, D. Rathbone, G. I. Stevenson, R. W. Carling, R. Baker, G. R. Marshall, J. A. Kemp, A. C. Foster, S. Grimwood, R. Hargreaves, C. Hurley, K. L. Saywell, M. D. Tricklebank, P. D. Leeson, *J. Med. Chem.*, **40**, 4053 (1997).
3. P. Molnár, S. L. Erdő, *Eur. J. Pharmacol.*, **311**, 311 (1996).

4. C. A. Hicks, M. A. Ward, N. Ragumoorthy, S. J. Ambler, C. P. Dell, D. Dobson, M. J. O'Neill, *Brain. Res.*, **819**, 65 (1999).
5. J. Jampilek, R. Musiol, M. Pesko, K. Kralova, M. Vejsova, J. Carroll, A. Coffey, J. Finster, D. Tabak, H. Niedbala, V. Kozik, J. Polanski, J. Csollei, J. Dohnal, *Molecules*, **14**, 1145 (2009).
6. R. Kimmel, S. Kafka, J. Košmrlj, *Carbohydr. Res.*, **345**, 768 (2010).
7. L.-J. Guo, C.-X. Wei, J.-H. Jia, L.-M. Zhao, Z.-S. Quan, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 954 (2009).
8. L. Tomei, S. Altamura, L. Bartholomew, M. Bisbocci, C. Bailey, M. Bosserman, A. Celluci, E. Forte, I. Incitti, L. Orsatti, U. Koch, R. De Francesco, D. B. Olsen, S. S. Carroll, G. Migliaccio, *J. Virology*, **78**, 938 (2004).
9. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzson, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuveesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
10. J. Shi, Z. Xiao, M. A. Ihnat, C. Kamat, B. Pandit, Z. Hu, P.-K. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 1187 (2003).
11. M. Rowley, P. D. Leeson, G. I. Stevenson, A. M. Moseley, I. Stansfield, I. Sanderson, L. Robinson, R. Baker, J. A. Kemp, G. R. Marshall, A. C. Foster, S. Grimwood, M. D. Tricklebank, K. L. Saywell, *J. Med. Chem.*, **36**, 3386 (1993).
12. M. F. Marguery, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **33**, ser. 3, 541 (1905).
13. П. А. Безуглый, В. И. Трескач, И. В. Украинец, С. В. Гриценко, Н. В. Гарная, В. А. Грудько, Н. Ю. Бевз, Пат. СССР 1474159 (1989).
14. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, т. 2, с. 119.
15. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Мир, Москва, 1970, т. 1, с. 422.
16. Р. Маки, Д. Смит, *Путеводитель по органическому синтезу*, Мир, Москва, 1985, с. 331.
17. F. Kurzer, K. Douraghi-Zadeh, *Chem. Rev.*, **67**, 107 (1967).
18. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *ХТС*, 958 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 829 (1994)].
19. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Л. А. Петрушова, О. В. Горохова, *ХТС*, 71 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 64 (2006)].
20. A. K. Bose, S. Garratt, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1310 (1962).

Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкина, 3, Харьков 61002, Украина
e-mail: univ@kharkov.ua

Поступило 15.09.2010