

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат<sup>a</sup>

#### 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.

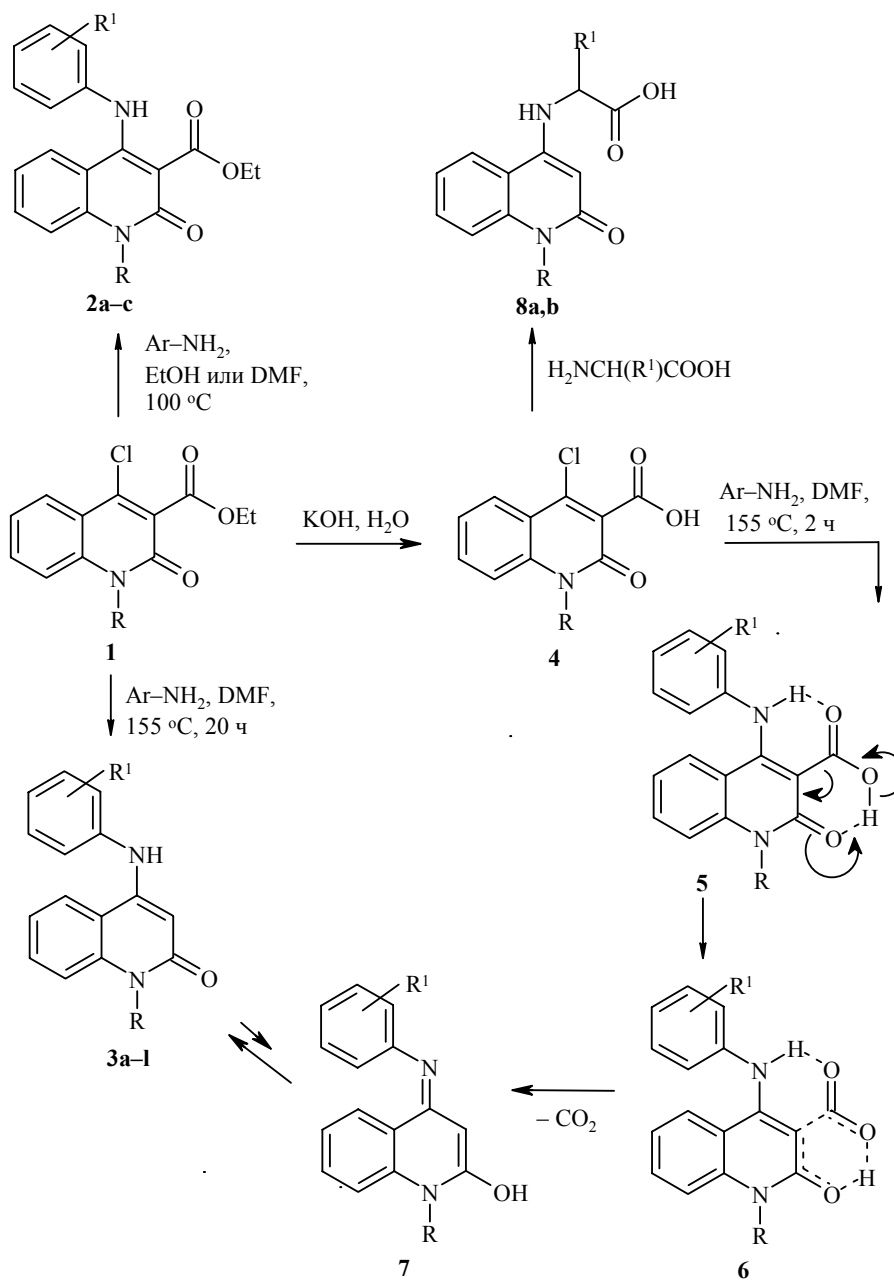
**Ключевые слова:** 4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолины, декарбоксилирование, противовоспалительная активность, РСА.

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**.

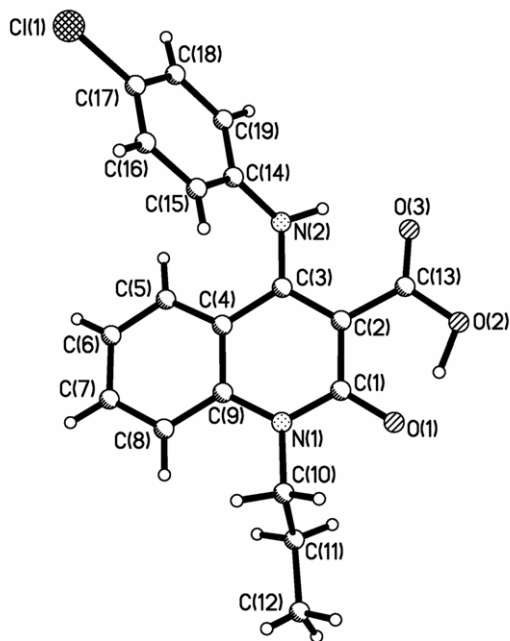
Следует все же отметить, что для полного превращения образующихся на первой стадии аминоэфиров **2** в 3Н-4-ариламинохинолоны **3** требуется кипячение реакционной смеси не менее 20 ч. В противном случае продукт изучаемой реакции будет состоять из смеси двух веществ – эфира **2** и 3Н-производного **3**. 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, R<sup>1</sup> = 4-OEt; **b** R = H, R<sup>1</sup> = 4-Cl; **c** R = Me, R<sup>1</sup> = H; **3, 5 a-d** R = H, **e-l** R = Pr;  
**a** R<sup>1</sup> = 4-F; **b** R<sup>1</sup> = 4-Cl; **c** R<sup>1</sup> = 2-OMe-5-Cl; **d** R<sup>1</sup> = 4-OEt; **e** R<sup>1</sup> = 2-F; **f** R<sup>1</sup> = 3-F; **g** R<sup>1</sup> = 4-F;  
**h** R<sup>1</sup> = 3-CF<sub>3</sub>; **i** R<sup>1</sup> = 4-Cl; **j** R<sup>1</sup> = 2-COOH; **k** R<sup>1</sup> = 4-COOH; **l** R<sup>1</sup> = 4-SO<sub>2</sub>NH-(4,6-диметил-  
 пиримидин-2-ил); **8 a, b** R = Pr, **a** R<sup>1</sup> = H, **b** R<sup>1</sup> = 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<sub>2</sub> 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  $\beta$ -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<sub>(1)</sub> и C<sub>(3)</sub> от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0.09 и 0.13 Å соответственно. При этом наблюдается скрученность двойной связи C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> (торсионный угол C<sub>(1)</sub>-C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub>-C<sub>(4)</sub> -12.2(4)°). Двойная связь C<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> 1.390(4) Å удлинена по сравнению с ее средним значением 1.334 Å [6], а связи N<sub>(2)</sub>-C<sub>(3)</sub> 1.361(4) и C<sub>(2)</sub>-C<sub>(13)</sub> 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<sub>(2)</sub>-H<sub>(2N)</sub>...O<sub>(3)</sub> H...O 1.84(5) Å, N-H...O 143(4)°, либо конъюгационные взаимодействия между ариламиным заместителем и карбоксильной группой. Длина связи C<sub>(13)</sub>-O<sub>(3)</sub> 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 <sub>(1)</sub> -C <sub>(17)</sub>	1.747(3)	C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub>	1.411(5)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	1.447(4)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(9)</sub>	1.384(4)	C <sub>(11)</sub> -C <sub>(12)</sub>	1.504(5)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(13)</sub>	1.482(4)
N <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1.361(4)	C <sub>(14)</sub> -C <sub>(19)</sub>	1.392(4)	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1.402(5)
O <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub>	1.259(4)	C <sub>(16)</sub> -C <sub>(17)</sub>	1.376(5)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1.371(5)
O <sub>(3)</sub> -C <sub>(13)</sub>	1.217(4)	C <sub>(18)</sub> -C <sub>(19)</sub>	1.386(5)	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub>	1.370(5)
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1.390(4)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub>	1.355(4)	C <sub>(10)</sub> -C <sub>(11)</sub>	1.519(5)
C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	1.452(4)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(10)</sub>	1.476(4)	C <sub>(14)</sub> -C <sub>(15)</sub>	1.380(5)
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(9)</sub>	1.413(4)	N <sub>(2)</sub> -C <sub>(14)</sub>	1.419(4)	C <sub>(15)</sub> -C <sub>(16)</sub>	1.386(5)
C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub>	1.378(5)	O <sub>(2)</sub> -C <sub>(13)</sub>	1.319(4)	C <sub>(17)</sub> -C <sub>(18)</sub>	1.382(5)

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

Т а б л и ц а 2

**Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре кислоты 5i**

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

Стерическое отталкивание между ароматическим циклом C<sub>(14)</sub>...C<sub>(19)</sub> 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 декарбоксации 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-гидрокси группа (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 декарбоксации [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		
<b>3a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O	<u>70.71</u>	<u>4.43</u>	<u>11.14</u>	323–325	87
		70.86	4.36	11.02		
<b>3b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O	<u>66.43</u>	<u>4.22</u>	<u>10.27</u>	296–298	90
		66.55	4.10	10.35		
<b>3c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>63.77</u>	<u>4.26</u>	<u>9.38</u>	329–331	81
		63.90	4.36	9.31		
<b>3d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>72.96</u>	<u>5.87</u>	<u>9.86</u>	289–291	82
		72.84	5.75	9.99		
<b>3e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O	<u>72.90</u>	<u>5.70</u>	<u>9.55</u>	194–196	88
		72.96	5.78	9.45		
<b>3f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O	<u>72.82</u>	<u>5.88</u>	<u>9.59</u>	181–183	79
		72.96	5.78	9.45		
<b>3g</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O	<u>72.80</u>	<u>5.85</u>	<u>9.58</u>	213–215	84
		72.96	5.78	9.45		
<b>3h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	<u>65.97</u>	<u>4.86</u>	<u>8.17</u>	185–187	77
		65.89	4.95	8.09		
<b>3i</b>	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	<u>69.24</u>	<u>5.53</u>	<u>8.90</u>	240–242	79
		69.12	5.48	8.96		
<b>3j</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.95</u>	<u>5.72</u>	<u>8.57</u>	247–249	81
		70.79	5.63	8.69		
<b>3k</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.90</u>	<u>5.77</u>	<u>8.75</u>	294–296	80
		70.79	5.63	8.69		
<b>3l</b>	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 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]<sup>+</sup> 300/302 и фрагмента [M–OMe]<sup>+</sup> 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 (<sup>35</sup>Cl и <sup>37</sup>Cl) составляет 75.53 и 24.47% соответственно [10].

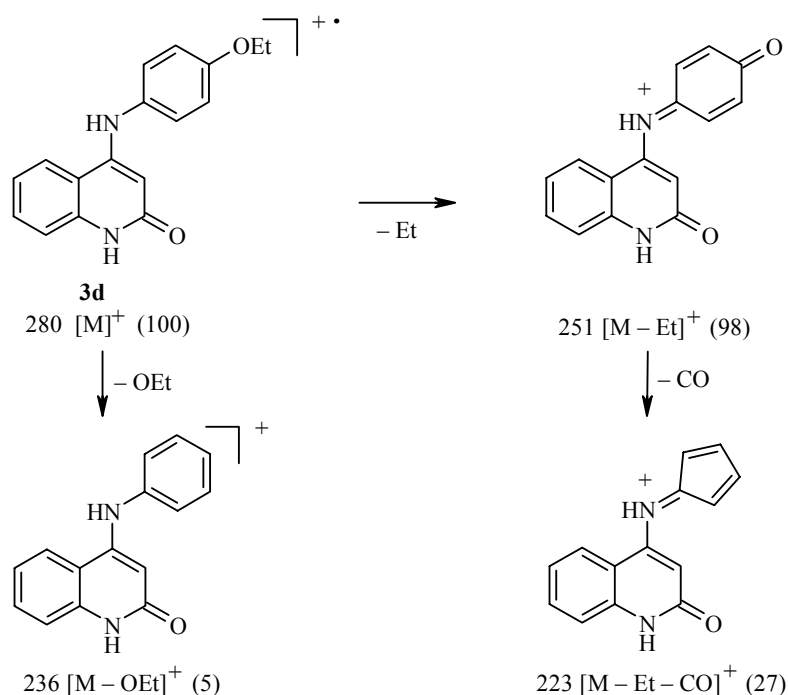
Типичный распад ароматических соединений типа Ar–O–Alk под воздействием электронного удара протекает путем преимущественной диссоциации связей Ar–O с образованием ионов [M – OAlk]<sup>+</sup>, тогда как интенсивность ионов [M – Alk]<sup>+</sup> обычно значительно ниже [10]. Действительно, фрагментация молекулярного иона метоксизамещенного хинолона **3c** протекает именно по такой схеме (интенсивность пика [M – OMe]<sup>+</sup> 269 составляет 77%, а пика [M – Me]<sup>+</sup> 300 – 12%), после чего уже следует последовательная потеря атома хлора и фенильного заместителя. Характерное для *мета*- и *пара*-метоксиаренов элиминирование CH<sub>2</sub>O в случае

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

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  1R-4-ариламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов 3a–l

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , 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 <sup>1</sup>
<b>3a</b>	8.64	8.19 ( $J = 8.0$ )	7.63 ( $J = 7.2$ )	7.50–7.18 (6H)	5.56	–
<b>3b</b>	8.70	8.17 ( $J = 8.0$ )	7.64 ( $J = 7.5$ )	7.52–7.17 (6H)	5.74	–
<b>3c</b>	8.32	8.07 ( $J = 8.1$ )	7.48 ( $J = 7.5$ )	7.35–7.18 (5H)	5.05	3.77 (3H, c, OCH <sub>3</sub> )
<b>3d</b>	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 <sub>2</sub> ); 1.40 (3H, т, $J = 6.9$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3e</b>	8.53	8.19 ( $J = 8.0$ )	7.62 ( $J = 7.3$ )	7.55–7.21 (6H)	5.28	–
<b>3f</b>	8.75	8.13 ( $J = 8.0$ )	7.63 ( $J = 7.2$ )	7.56–6.85 (6H)	5.96	–
<b>3g</b>	8.61	8.16 ( $J = 8.0$ )	7.61 ( $J = 7.3$ )	7.54–7.16 (6H)	5.17	–
<b>3h</b>	8.87	8.14 ( $J = 7.9$ )	7.68 ( $J = 7.1$ )	7.60–7.23 (6H)	5.95	–
<b>3i</b>	8.55	8.13 ( $J = 7.8$ )	7.62 ( $J = 7.1$ )	7.51–7.18 (6H)	5.88	–
<b>3j</b>	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)
<b>3k</b>	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)
<b>3l</b>	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 <sub>2</sub> H); 6.73 (1H, c, H-5 пиримидина); 2.25 (6H, c, 2CH <sub>3</sub> )

\* 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, NCH<sub>2</sub>), 1.56 (2H, м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) и 0.91 м. д. (3H, т, CH<sub>3</sub>).



хинолона **3c** в значительной степени подавлено (интенсивность пика  $[M - CH_2O]^+ 270$  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  $[M - OEt]^+ 236$  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 3H-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  $^1\text{H}$  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  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , 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-OCH<sub>2</sub>); 3.51 (2H, к,  $J = 7.0$ , COOCH<sub>2</sub>); 1.16 (3H, т,  $J = 6.9$ , Ar-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.00 (3H, т,  $J = 7.0$ , COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**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  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , 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,  $J = 7.0$ , COOCH<sub>2</sub>); 1.00 (3H, т,  $J = 7.0$ , COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**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  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , 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 + C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3.57 (3H, с, N-CH<sub>3</sub>); 3.49 (1H, т,  $J = 7.0$ , COOCH<sub>2</sub>); 0.99 (3H, т,  $J = 7.0$ , COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**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  $^1\text{H}$  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  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , 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,  $J = 7.7$ , NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.89 (2H, д,  $J = 6.9$ , NCH<sub>2</sub>COOH); 1.54 (2H, м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 0.92 (3H, т,  $J = 7.4$ , NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 64.43; Н 6.33; N 10.61. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. 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 <sup>1</sup>H, 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, NCH<sub>2</sub> + CH–CH<sub>3</sub>); 1.51 (5H, м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>); 0.90 (3H, т, J = 7.4, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 65.77; Н 6.48; N 10.11. С<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. 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,  $\beta = 104.03(3)^\circ$ ,  $V = 1638(1)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 356.80$ ,  $Z = 4$ , пространственная группа  $P2_1/c$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.447$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.255$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 744$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 2740 отражений (2588 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.023$ ) измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Siemens P3/PC (MoK $\alpha$ , графитовый монохроматор,  $2\theta/\theta$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ). 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  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.050$ ). 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, *ХГС*, 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, *ХГС*, 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, *ХГС*, 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, *ХГС*, 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

<sup>a</sup>An-Najah National University  
College of Pharmacy, Palestine, Nablus, P.O. Box 7  
e-mail: nidajjaradat@yahoo.com