ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ — 1995. — № 2. — С. 195 — 203

И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, С. М. Ивков

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

20*. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ ХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Разработаны препаративные методы синтеза этиловых эфиров 2,4-дихлор- и 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновых кислот. Изучено поведение указанных соединений в условиях щелочного и кислотного гидролиза, в реакциях с некоторыми нуклеофильными реагентами, а также их отношение к восстановительному дегалогенированию. Приводятся результаты изучения антимикробной и противовоспалительной активности синтезированных соединений.

Галоидзамещенные хинолина представляют значительный интерес не только как предшественники различных производных хинолинового ряда [2—6], но и как соединения, обладающие ценными фармакологическими свойствами [7—13]. Данное сообщение связано с разработкой препаративных методов получения этиловых эфиров 2,4-дихлор- и 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновых кислот, изучением их реакционной способности и некоторых фармакологических свойств.

Этиловый эфир 2,4-дихлорхинолил-3-карбоновой кислоты (II) был получен при обработке 1Н-2-оксо-3-этоксикарбонил-4-гидроксихинолина (I) кипящей хлорокисью фосфора. Это же соединение в аналогичных условиях образуется из 4-О-ацетильного (III) и 4-этокси- (IV) производных эфира I. Следовательно, указанные защитные группы неэффективны. В отличие от 4-хлорхинолин-3-карбоксилатов, которые при взаимодействии с ДМСО легко превращаются в 4-гидроксипроизводные [14], попытка заменить какой-либо атом хлора (или оба) эфира II на оксигруппу этим методом не дала желаемого результата. Осуществить такую замену удалось с помощью безводного ацетата натрия. При взаимодействии 2,4-дихлорхинолинов с нуклеофильными реагентами обычно образуется смесь 2- и 4-замещенных изомеров [13]. Вероятно, аналогичного результата можно ожидать и в случае эфира II. Однако с эквимолярным количеством ацетата натрия это соединение образует этиловый эфир 1Н-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (V), а с двойным избытком бензиламина — 2-бензиламино-3-карбэтокси-4-хлорхинолин (VI) с высокими выходами. Полученный результат свидетельствует о преимущественном замещении атома хлора в положении 2 хинолинового ядра, что, очевидно, вызвано активирующим влиянием как со стороны этоксикарбонильной группы, так и циклического атома азота. Для однозначного решения вопроса о строении эфира V по описанной выше методике из хинолона VII (реакция которого с $POCl_3$ заведомо не может привести к изменению хинолоновой структуры) синтезирован этиловый эфир 1-этил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (VIII). В качестве другого модельного соединения конденсацией антранилового альдегида с диэтилмалонатом получен этиловый эфир 1Н-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (IX). Сравнение электронных спектров поглощения этих соединений свидетельствует о наличии в их структуре одной и той же сопряженной системы (рис. 1).

* Сообщение 19 см. [1].

Схема

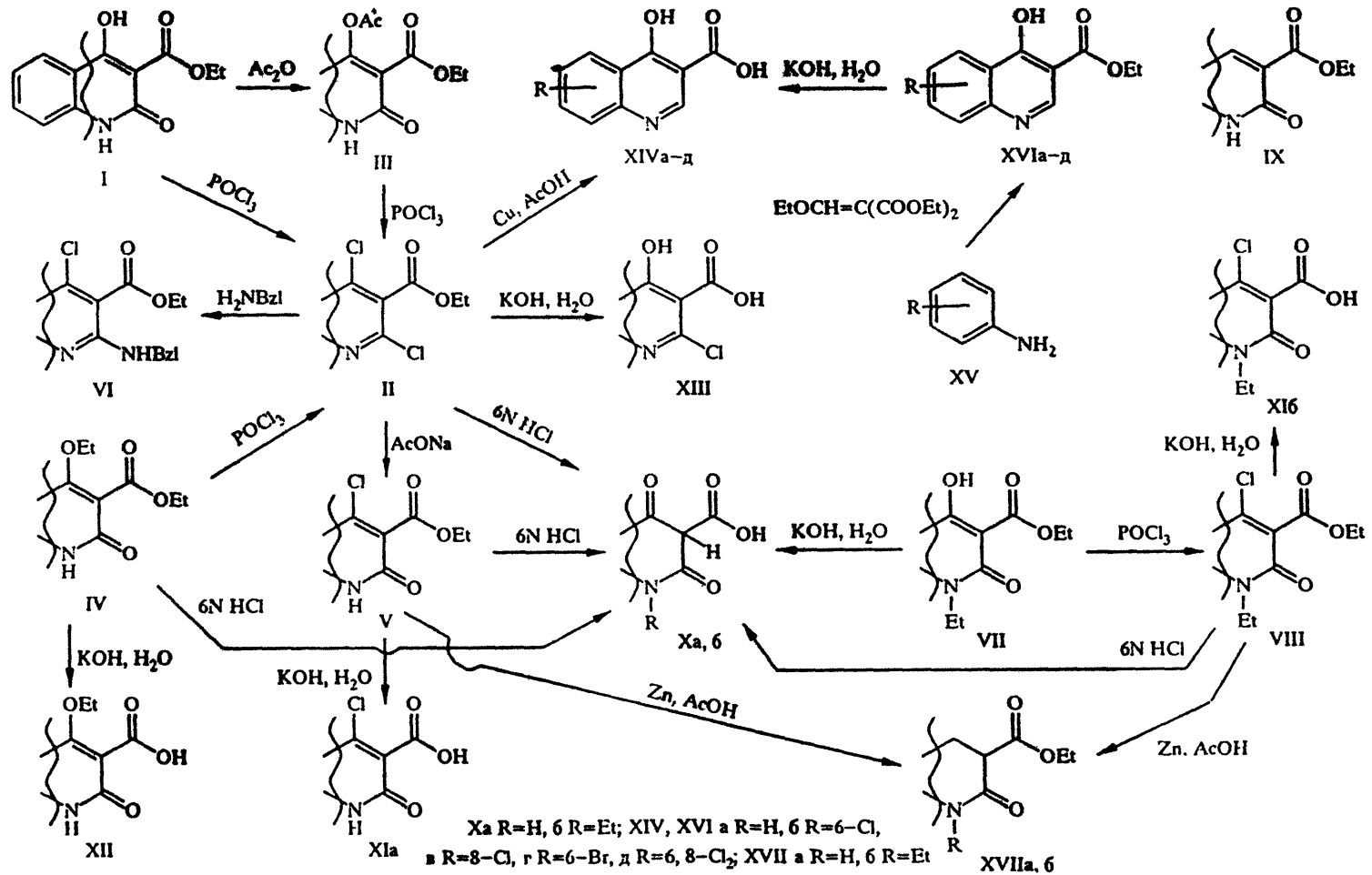
Ac2O
POCl3
Cu, AcOH
KOH, H2O
EtOCH=C(COOEt)2
H2NBzl
6N HCl
AcONa
Zn, AcOH
I
II
III
IV
V
VI
VII
VIII
IX
XII
XIa
XIII
XIVa–д
XV
XVIa–д
XI6
Xa, б
XVIIa, б
Xa R=H, б R=Et; XIV, XVI а R=H, б R=6–Cl,
в R=8–Cl, г R=6–Br, д R=6, 8–Cl2; XVII а R=H, б R=Et

Таблица 1

Характеристики 4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот XIV и их этиловых эфиров XVI

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл.}$, °C	Параметры спектров ПМР, δ, м. д.*							Выход, %
			$H_{аром}$					$COOCH_2CH_3$		
			2-H	5-H	6-H	7-H	8-H	CH_2 (2 H, к)	CH_3 (3 H, т)	
XIVa	$C_{10}H_7NO_3$	262...264*2 (разл.)	8,38 (1H, с)	8,27 (1H, д)	7,59 (1H, т)	7,91 (1H, т)	7,80 (1H, д)	—	—	97
XIVб	$C_{10}H_6ClNO_3$	260...262*2 (разл.)	8,85 (1H, с)	8,09 (1H, с)	—	7,81 (2H, д)		—	—	92
XIVв	$C_{10}H_6ClNO_3$	268...270 (разл.)	8,59 (1H, с)	8,18 (1H, д)	7,53 (1H, т)	8,00 (1H, д)	—	—	—	94
XIVг	$C_{10}H_6BrNO_3$	276...278 (разл.)	8,38 (1H, с)	8,31 (1H, с)	—	8,00 (1H, д)	7,75 (1H, д)	—	—	90
XIVд	$C_{10}H_5Cl_2NO_3$	273...275 (разл.)	8,63 (1H, с)	8,20 (1H, с)	—	8,17 (1H, с)	—	—	—	91
XVIa	$C_{12}H_{11}NO_3$	267...269*2	8,35 (1H, с)	8,22 (1H, д)	7,63 (1H, т)	7,92 (1H, т)	7,83 (1H, д)	4,22	1,31	94
XVIб	$C_{12}H_{10}ClNO_3$	303...305*2	8,43 (1H, с)	8,13 (1H, с)	—	7,67 (2H, д)		4,25	1,32	89
XVIв	$C_{12}H_{10}ClNO_3$	253...254	8,43 (1H, с)	8,14 (1H, д)	7,43 (1H, т)	7,88 (1H, д)	—	4,23	1,29	83
XVIг	$C_{12}H_{10}BrNO_3$	318...320	8,37 (1H, с)	8,23 (1H, с)	—	7,87 (1H, д)	7,58 (1H, д)	4,22	1,29	90
XVIд	$C_{12}H_9Cl_2NO_3$	280...282	8,44 (1H, с)	8,08 (1H, с)	—	7,95 (1H, с)	—	4,28	1,32	77

* Протоны групп 4-OH проявляются в виде синглетных сигналов при 11,66...13,49 м. д.; протоны групп COOH кислот XIV — в виде синглетных сигналов при 13,91...14,79 м. д.

*2 Лит. данные: температуры плавления 269 °C с разл. (XIVa), 261 °C с разл. (XIVб), 269...270 °C с разл. (XVIa) и > 280 °C (XVIб) [21].

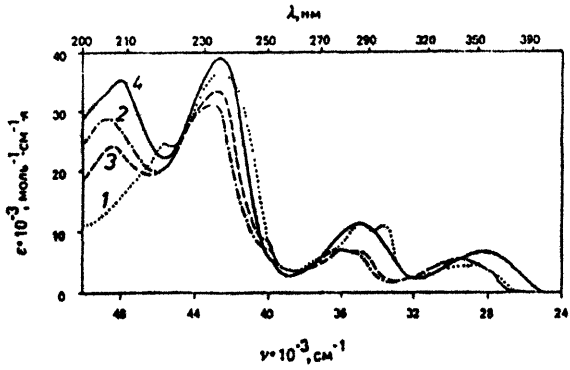

Рис. 1. ЭСП в пропаноле-2: *1* — эфира I; *2* — эфира V; *3* — эфира VIII; *4* — эфира IX

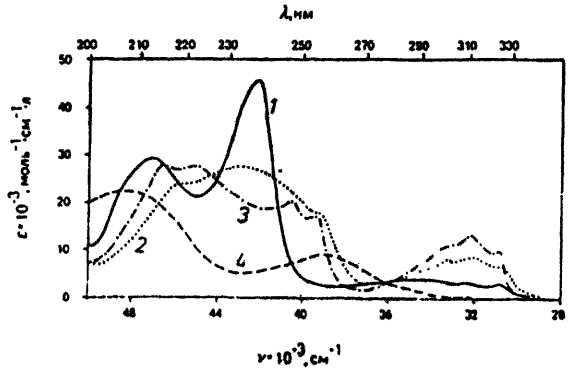

Рис. 2. ЭСП в пропаноле-2: *1* — эфира II; *2* — кислоты XIII; *3* — кислоты XIVa; *4* — эфира XVIIб

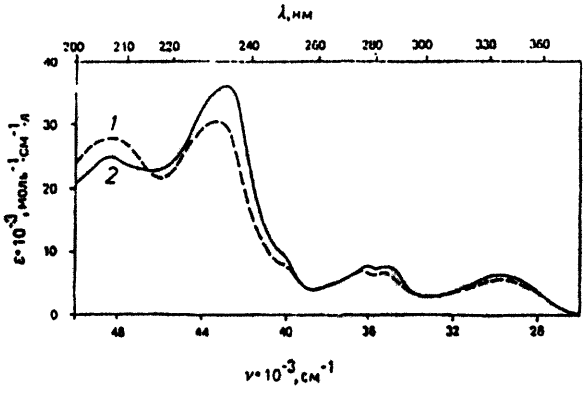

Рис. 3. ЭСП в пропаноле-2: *1* — XIa; *2* — кислоты XIб

Электронные спектры поглощения оказались наиболее удобными и достаточно информативными и для анализа других представленных на схеме структурных изменений, поскольку спектры соединений с хинолиновой структурой существенно отличаются по своим характеристикам от спектров хинолонов-2. Известно, что 2,4-дихлорхинолин гидролизуется 6 н. HCl до 4-хлоркарбостирила [13]. Обобщая приведенные на схеме и рисунках 1—3 данные, можно сделать вывод, что кислотный гидролиз этиловых эфиров 2,4-дихлор- (II), 2-оксо-4-хлор- (V, VIII) и 2-оксо-4-этокси- (IV) хинолин-3-карбоновых кислот приводит к 2,4-диоксопроизводным Xa,б,

тогда как щелочной гидролиз в большинстве случаев позволяет сохранить заместители в положениях 2 и 4 хинолинового ядра (кислоты XI и XII). Исключение составляет эфир II, который гидролизуется водным раствором КОН до кислоты XIII. Масс-спектр этого соединения свидетельствует о наличии одного атома хлора в молекуле [15]. Сопоставление приведенных данных со спектрами электронного поглощения кислоты XIII (рис. 2) и ее изомера — кислоты XIa (рис. 3) — позволяет надежно интерпретировать продукт щелочного гидролиза эфира II как 2-хлор-4-гидроксихинолин-3-карбоновую кислоту.

Следует отметить также интересное поведение этилового эфира 2,4-дихлорхинолин-3-карбоновой кислоты II в условиях восстановительного дегалогенирования медью в ледяной уксусной кислоте. Образование при этом 4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты (XIVa) оказалось несколько неожиданным. Известный и хорошо изученный метод синтеза таких молекулярных систем — реакция Гоулда—Джекобса [16], которая и была использована нами для подтверждения строения кислоты XIVa встречным синтезом. Более широкая доступность замещенных анилинов XV, используемых в синтезе 3-карбэтокси-4-гидроксихинолинов XVI по Гоулду—Джекобсу, в сравнении с соответствующими антраниловыми кислотами позволяет рассматривать полученный нами результат лишь как своего рода альтернативу. В то же время, восстановление 1-R-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоксилатов V, VIII цинком в ледяной уксусной кислоте

Таблица 2

ЭСП некоторых хинолин-3-карбоновых кислот и их этиловых эфиров в пропаноле-2

Соединение	$\nu \cdot 10^{-3}$, $см^{-1}$	λ, нм	$\varepsilon \cdot 10^{-3}$, $моль^{-1} \cdot см^{-1} \cdot л$	Соединение	$\nu \cdot 10^{-3}$, $см^{-1}$	λ, нм	$\varepsilon \cdot 10^{-3}$, $моль^{-1} \cdot см^{-1} \cdot л$
I	45,7	219	24,4	XIa	48,4	207	27,9
	42,6	235	36,4		43,3	231	30,5
	34,9	287	11,4		40,2	249	8,2*
	33,6	298	10,9		36,3	275	6,7
	29,0	345	4,3		35,3	283	6,6
					29,6	338	5,5
II	47,1	212	29,3	XIб	48,4	207	25,0
	42,2	237	45,6		42,8	234	36,0
	35,2	284	3,8		40,2	249	9,9*
	33,8	296	3,6*		36,0	278	7,5
	32,2	311	2,9		35,0	286	7,2
	30,8	325	2,8		29,6	338	6,2
V	48,8	205	28,8	XIII	45,8	218	24,1
	43,0	233	31,4		43,0	233	27,5
	40,2	249	7,9*		39,4	254	18,2*
	36,3	275	7,3		33,2	301	8,0
	35,2	284	6,6*		32,0	313	8,7
	29,3	341	5,5		30,7	326	6,9
VIII	48,5	206	24,1	XIVa	46,6	216	27,9
	42,7	234	33,6		45,2	221	27,8
	40,2	249	9,0*		40,6	246	20,2
	36,0	278	7,0		39,4	254	17,3
	35,0	286	6,7		32,0	313	12,7
	29,4	340	5,4		30,9	324	9,9
IX	48,0	208	35,2	XVIIб	48,2	207	22,5
	42,7	234	39,0		39,0	256	9,1
	34,9	287	11,3		35,0	286	2,1
	28,2	355	6,6				

* Обозначены перегибы на спектрограмме.

можно рекомендовать в качестве препаративного метода получения этиловых эфиров 1-R-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновых кислот XVII.

Сопоставление электронных спектров поглощения, приведенных в табл. 2 и на рисунках 1—3, показывает, что переход от хинолоновой-2 системы к хинолиновой сопровождается гипсохромным смещением двух первых длинноволновых полос и приводит к существенному перераспределению интенсивности поглощения в коротковолновой части спектра. В случае эфиров XVII спектры свидетельствуют о гидрировании связи $C_{(3)}$—$C_{(4)}$, поскольку по своей природе они очень близки к спектрам этиловых эфиров малонаниловых кислот [17]. Для масс-спектров эфиров XVII характерна легкость образования ионов $[M-H]^+$, основное направление фрагментации которых связано с расщеплением этоксикарбонильной группы, что обусловливает появление фрагментных ионов $[M-H_2OC_2H_5]^+$ и максимальных по интенсивности пиков $[M-HCOOC_2H_4]^+$.

Изучение антимикробной активности синтезированных соединений проведено методом двухкратных серийных разведений в бульоне Хоттингера (pH 7,2...7,4) с последующим высевом на плотную питательную среду (мясопептонный агар) [18] по отношению к следующим тест-штаммам: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 78857) и *Bacillus subtilis* (ATCC 6633). Из результатов проведенных исследований следует, что 2-оксо-4-хлор- и 2-хлор-4-гидроксихинолин-3-карбоновые кислоты проявляют избирательное антимикробное действие по отношению к *St. aureus*. Минимальная подавляющая рост указанной тест-культуры концентрация кислот XI и XIII составляет 30 мкг/мл. В ряду 4-гидроксипроизводных XIV, XVI (табл. 1) более высокую активность проявляют этиловые эфиры XVI, однако *St. aureus* к ним оказался практически нечувствительным. Минимальная подавляющая рост концентрация дихлорзамещенного эфира XVIд по отношению к *Ps. aeruginosa* составила 60 мкг/мл и 30 мкг/мл — по отношению к остальным тест-культурам.

Противовоспалительную активность синтезированных соединений, изученную по методике работы [19] на модели каррагенинового отека при пероральном способе введения, можно классифицировать как слабовыраженную.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электронные спектры поглощения получены на спектрометре Specord M-40 в растворе пропанола-2 (10^{-4}.. 10^{-3} моль/л). Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО-D_6 или $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT-461 B, ионизирующее напряжение 70 эВ при баллистическом нагреве образца.

Этиловые эфиры 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (I и VII) получены по разработанной нами ранее методике [20]. Синтез 4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот (XIV) и их этиловых эфиров (XVI) осуществлен по известному способу [21].

Данные элементного анализа на C, H, N и галоген соответствуют расчетным.

Этиловый эфир 2,4-дихлорхинолин-3-карбоновой кислоты (II, $C_{12}H_9Cl_2NO_2$). А. Раствор 2,33 г (0,01 моль) эфира I в 15 мл $POCl_3$ кипятят 3 ч. Избыток $POCl_3$ отгоняют при пониженном давлении, к остатку добавляют 20 мл ледяной воды и затем нейтрализуют раствором Na_2CO_3. Осадок эфира II отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 2,62 г (97%). $T_{пл}$ 85...86 °C (этанол). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 8,23 (1 H, д. д, J = 7,0 Гц и 1,5 Гц, 5-H), 8,05 (1 H, д. д, J = 7,2 и 1,8 Гц, 8-H), 7,84 (1 H, т. д, J = 6,5 и 1,8 Гц, 7-H), 7,68 (1 H, т. д, J = 7,0 и 1,5 Гц, 6-H), 4,55 (2 H, к, J = 7,0 Гц, $COOCH_2$), 1,46 м. д. (3 H, т, J = 7,0 Гц, CH_3).

Б. Раствор 2,75 г (0,01 моль) 4-ацетоксипроизводного III в 20 мл $POCl_3$ кипятят 3 ч или выдерживают в течение 5 сут при комнатной температуре и обрабатывают аналогично описанному для метода А. Выход 2,59 г (96%).

В. Из 2,61 г (0,01 моль) 4-этоксипроизводного IV аналогично методике первого опыта получают 2,53 г (93%) эфира II.

Идентичность образцов эфира II, полученных различными методами, устанавливают по отсутствию депрессии температуры плавления смешанных проб, а также по спектрам ПМР.

2-Оксо-3-карбэтокси-4-ацетоксихинолин (III, $C_{14}H_{13}NO_5$). А. К раствору 11,66 г (0,05 моль) эфира I и 4,05 г (0,05 моль) пиридина в 30 мл сухого диоксана добавляют при охлаждении и перемешивании 3,7 мл (0,051 моль) ацетилхлорида. Оставляют на 4...5 ч. Добавляют 100 мл воды. Выделившийся осадок хинолина III отфильтровывают, промывают раствором $NaHCO_3$, водой и высушивают. Выход 9,87 г (72%). $T_{пл}$ 166...168 °С (этанол). Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 12,30 (1 H, с, NH), 7,69 (2 H, т, 5,7-H), 7,50...7,12 (2 H, м, 6,8-H), 4,30 (2 H, к, $\underline{CH_2}CH_3$), 2,43 (3 H, с, CH_3CO), 1,28 м. д. (3 H, т, $CH_2\underline{CH_3}$).

Б. Раствор 11,66 г (0,05 моль) эфира I в 30 мл уксусного ангидрида кипятят 30 мин. Избыток Ac_2O отгоняют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают по методике, изложенной в способе А. Выход 12,48 г (91%).

Смешанная проба с эфиром III, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления.

Этиловый эфир 2-оксо-4-этоксихинолин-3-карбоновой кислоты (IV, $C_{14}H_{15}NO_4$). К раствору 2,51 г (0,01 моль) этилового эфира 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (V) в 10 мл абсолютного этанола добавляют раствор этилата натрия (из 0,46 г (0,02 моль) металлического натрия и 10 мл абсолютного этанола) и кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в подкисленную HCl воду (pH 4). Выделившийся осадок эфира IV отфильтровывают, промывают раствором Na_2CO_3, затем водой и высушивают. Выход 2,04 г (78%). $T_{пл}$ 174...176 °С (этанол). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 12,21 (1 H, с, NH), 7,92 (1 H, д, 5-H), 7,66...7,10 (3 H, м, 6,7,8-H), 4,48 (2 H, к, $\underline{CH_2}CH_3$), 4,36 (2 H, к, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,49 (3 H, т, $CH_2\underline{CH_3}$), 1,44 м. д. (3 H, т, $CH_2\underline{CH_3}$).

Этиловый эфир 2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (V, $C_{12}H_{10}ClNO_3$). К раствору 2,7 г (0,01 моль) эфира II в 15 мл ледяной AcOH добавляют 0,82 г (0,01 моль) безводного AcONa и кипятят 10 ч. Охлаждают, добавляют 100 мл воды. Осадок эфира V отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 2,41 г (96%). $T_{пл}$ 194...196 °С (этанол). Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 12,44 (1 H, с, NH), 7,88 (1 H, д, J = 8,0 Гц, 5-H), 7,68 (1 H, т, д, J = 7,8 и 1,2 Гц, 7-H), 7,35 (2 H, м, 6,8-H), 4,34 (2 H, к, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,31 м. д. (3 H, т, $CH_2\underline{CH_3}$).

Этиловый эфир 2-бензиламино-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (VI, $C_{19}H_{17}ClN_2O_2$). К раствору 2,7 г (0,01 моль) эфира II в 20 мл метанола добавляют 2,14 г (0,02 моль) бензиламина и кипятят 6 ч. Охлаждают, добавляют 100 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают, получают 2,35 г (69%) эфира VI. $T_{пл}$ 180...182 °С (водный этанол). R_f 0,65 (Silufol UV-254, хлороформ—пропанол-2, 16 : 1). Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 8,46 (1 H, д, J = 8,0 Гц, 5-H), 8,09 (1 H, т, NH, при добавлении D_2O исчезает), 7,78 (1 H, д, J = 4,0 Гц, 8-H), 7,63 (1 H, т, J = 4,0 Гц, 6-H), 7,55 (1H, т, J = 4,0 Гц, 7-H), 7,29 (5 H, с, $H_{аром}$, $CH_2C_6H_5$), 4,58 (2 H, с, NCH_2, расщепление этого сигнала в дублет наблюдается в растворе C_6D_6), 4,05 (2 H, к, J = 7,0 Гц, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,07 м. д. (3 H, т, J = 7,0 Гц, $CH_2\underline{CH_3}$).

Этиловый эфир 1-этил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (VIII, $C_{14}H_{14}ClNO_3$) синтезирован аналогично получению эфира II (А) с выходом 83%. $T_{пл}$ 81...83 °С (этанол). Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 8,05 (1 H, д, 5-H), 7,78 (2 H, м, 7,8-H), 7,45 (1 H, т, 6-H), 4,39 (2 H, к, OCH_2), 4,32 (2 H, к, NCH_2), 1,31 (3 H, т, $OCH_2\underline{CH_3}$), 1,24 м. д. (3 H, т, $NCH_2\underline{CH_3}$).

Этиловый эфир 2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (IX, $C_{12}H_{11}NO_3$). К смеси 1,21 г (0,01 моль) антранилового альдегида и 1,60 г (0,01 моль) диэтилмалоната в 10 мл пропанола-2 добавляют несколько капель пиперидина и кипятят 2 ч, затем выдерживают при комнатной температуре 8...10 ч. Осадок эфира IX отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают. Выход 1,54 г (71%). $T_{пл}$ 160...161 °С (этанол). Лит. данные: $T_{пл}$ 163...164 °С [22]. Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 12,04 (1 H, с, NH), 8,51 (1 H, с, 4-H), 7,80 (1 H, д, J = 8,0 Гц, 5-H), 7,60 (1 H, т, J = 7,8 Гц, 7-H), 7,31 (1 H, д, J = 7,8 Гц, 8-H), 7,20 (1 H, т, J = 7,8 Гц, 6-H), 4,24 (2 H, к, CH_2), 1,28 м. д. (3 H, т, CH_3).

Общая методика кислотного гидролиза этиловых эфиров хинолин-3-карбоновых кислот. Раствор 0,01 моль соответствующего этилового эфира II, IV, V или VIII в 30 мл 6 н. HCl кипятят в течение 3 ч. Охлаждают, добавляют раствор Na_2CO_3 до pH ~3,5. Осадок кислоты X отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выходы 74...90%. Известные 2,4-диоксохинолин-3-карбоновые кислоты Xa,б идентифицированы по температуре плавления смешанных проб с заведомыми образцами, а также по данным спектров ПМР [20].

2-Оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновая кислота (XIa, $C_{10}H_6ClNO_3$). Раствор 2,51 г (0,01 моль) эфира V в 20 мл 10% водного раствора KOH кипятят до растворения осадка (~2 ч) Охлаждают, подкисляют HCl до pH 4 Осадок кислоты XIa отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Выход 2,17 г (90%) $T_{пл}$ 243 °C (разл , этанол)

По аналогичным методикам были получены

1-Этил-2-оксо-4-хлорхинолин-3-карбоновая кислота (XIб, $C_{12}H_{10}ClNO_3$). Выход 84% $T_{пл}$ 174 175 °C (этанол) Спектр ПМР (ДМСО-D_6) 14,70 (1 H, уш с, COOH), 8,07 (1 H, д, 5-H), 7,96 7,65 (2 H, м, 7,8 H), 7,44 (1 H, т, 6-H) 4,33 (2 H, к $\underline{CH_2}CH_3$) 1,24 м д (3 H, т, CH_3)

2-Оксо-4-этоксихинолин-3-карбоновая кислота (XII, $C_{12}H_{11}NO_4$) Выход 91% $T_{пл}$ 212 214 °C (этанол) Спектр ПМР (ДМСО-D_6) 13,74 (1 H, уш с, COOH), 12,07 (1 H, с, NH), 7,91 (1 H, д д, J = 7,9 и 1,8 Гц, 5 H) 7,64 (1 H, т д, J = 7,2 и 1,7 Гц 7-H), 7,38 (1 H, д, J = 7,9 Гц, 8-H), 7,28 (1 H, т д, J = 7,2 и 1,3 Гц, 6-H), 4,32 (2 H, к, OCH_2), 1,41 м д (3 H, т, CH_3)

2-Хлор-4-гидроксихинолин-3-карбоновая кислота (XIII, $C_{10}H_6ClNO_3$). Выход 89% $T_{пл}$ 197 °C (разл., этанол) Спектр ПМР (ДМСО-D_6) 12,41 (1 H, с, OH), 8,19 (1 H, д, J = 8,0 Гц, 5-H), 7,90...7,20 м. д (3 H, м, 6,7,8-H) Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %) 223 (29) $[M]^+$, 205 (100) $[M-H_2O]^+$, 179 (25) $[M-CO_2]^+$, 170 (74) $[M-H_2OCl]^+$ Приведены значения m/z только для изотопа ^{35}Cl

4-Гидроксихинолин-3-карбоновая кислота (XIVa). Смесь 2,7 г (0,01 моль) эфира II и 5 г медного порошка в 30 мл ледяной AcOH кипятят 5 ч Охлаждают, фильтруют, остаток промывают спиртом. К фильтрату добавляют 50 мл воды, раствор KOH до pH 8 8,5, перемешивают и фильтруют. Фильтрат подкисляют HCl до pH ~3,5 Осадок кислоты XIVa отфильтровывают, промывают водой, высушивают Масс-спектр 189 (33) $[M]^+$, 171 (56) $[M-H_2O]^+$, 145 (100) $[M-CO_2]^+$, 117 (58)

Смешанная проба с образцом кислоты XIVa, полученным по методике работы [21], не дает депрессии температуры плавления ЭСП этих соединений идентичны

Этиловый эфир 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (XVIIa, $C_{12}H_{13}NO_3$). Смесь 2,51 г (0 01 моль) эфира V и 5 г цинковой пыли в 30 мл ледяной AcOH кипятят при перемешивании 5 ч Охлаждают, фильтруют, остаток на фильтре промывают спиртом Фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха Выход 1,47 г (67%) $T_{пл}$ 210 211 °C (этанол) Спектр ПМР (ДМСО-D_6) 10,36 (1 H, с, NH), 7,09 (1 H, т д, J = 7,0 и 1,3 Гц, 7-H), 6,85 (1 H, д. д, J = 8,0 и 1,6 Гц, 5-H), 6,62 (1 H, т д, J = 7,2 и 1,8 Гц, 6-H), 6,36 (1 H, д д, J = 7,4 и 1,5 Гц, 8-H), 3,93 (2 H, к, $COOCH_2$), 3,72 (1 H, с, 3-H), 3,25 (2 H, д, CH_2), 0,93 м д (3 H, т, CH_3). Масс-спектр 219 (38) $[M]^+$, 218 (92) $[M-H]^+$, 172 (73) $[M-H_2OC_2H_5]^+$, 146 (100) $[M-HCOOC_2H_4]^+$

Этиловый эфир 1-этил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (XVIIб, $C_{14}H_{17}NO_3$) получен аналогично с выходом 63% $T_{пл}$ 127 129 °C (гексан) Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 7,21 (1 H, т д, J = 6,8 и 1,3 Гц, 7-H), 6,96 (1 H, д, J = 8,0 Гц, 5-H), 6,78 (1 H, т, J = 7,0 Гц, 6-H), 6,47 (1 H, д д, J = 7,2 и 1,6 Гц, 8-H), 3,99 (4 H, к, NCH_2 + $COOCH_2$), 3,76 (1 H, с, 3-H), 3,31 (2 H, д, CH_2), 1,26 (3 H, т $NCH_2\underline{CH_3}$), 0,98 м д (3 H, т, $COOCH_2CH_3$) Масс-спектр 247 (18) $[M]^+$, 246 (80) $[M-H]^+$, 200 (29) $[M-H_2OC_2H_5]^+$, 174 (100) $[M-HCOOC_2H_4]^+$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Украинец И В , Таран С Г , Евтифеева О А , Горохова О В , Безуглый П А , Туров А В , Воронина Л П , Филимонова Н И* // ХГС — 1994 — № 5 — С 673
2. *Гюльбудагян Л В , Аксанян И Л* // Арм хим журн — 1988 — Г 41 — С 654
3. *Рубцов М В , Баичиков А I* Синтетические химико-фармацевтические препараты — М Медицина, 1971 — 328 с
4. *Маки Р., Смит Д* Путеводитель по органическому синтезу — М Мир, 1985 — 352 с
5. *Вейганд К , Хильгетаг I* Методы эксперимента в органической химии — М Химия, 1968. — 944 с
6. *Пожарский А Ф* Теоретические основы химии гетероциклов — М Химия, 1985 — 280 с
7. *Машковский М Д* Лекарственные средства — М Медицина, 1988 — Т 2 — 576 с
8. *Сигидин Я А , Шварц I Я , Арзамасцев А П , Либерман С С* Лекарственная терапия воспалительного процесса — М Медицина, 1988 — С 211
9. *Ruckdeschel G* // Europ J Clin Microbiol — 1984 — Vol 3 — P 373
10. *Radl S , Kovarova L.* // Collect Czechosl Commun — 1991 — Vol 56, N 11A — P 2406
11. Химико-фармацевтическое производство за рубежом // Экспресс-информация ВНИИСОНТИ — 1989 — Вып 14 — С 10

12. *Глушков Р. Г., Левшин И. Б., Марченко И. Б., Падейская Е. Н.* // Хим.-фарм. журн. — 1984. — № 9. — С. 1048.
13. *Rowlett R. J., Lutz R. E.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1946. — Vol. 68. — P. 1288.
14. *Harris N. D.* // Synthesis. — 1972. — N 11. — P. 625.
15. *Терентьев П. Б., Станкявичюс А.* Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. — Вильнюс: Мокслас, 1987. — 280 с.
16. *Вацуро К. В., Мищенко Г. Л.* Именные реакции в органической химии. — М.: Химия, 1976. — С. 145.
17. *Украинец И. В.* Дис....канд. фарм. наук. — Харьков, 1988.
18. *Паваши Р. М., Фомина Н. Н.* Справочник по антибиотикотерапии. — М.: Медицина, 1974. — С. 36.
19. *Шварц Д. Я., Сюбаев Р. Д.* // Фармакология и токсикология. — 1982. —№ 1.— С. 46.
20. *Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В., Слободзян С. В.* // ХГС. — 1992. — № 5. — С. 636.
21. *Riegel B., Lappin G. R., Adelson B. H., Albisetti C. G. ,Dodson R. M., Baker R. H.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1946. — Vol. 68, N 7. — P. 1264.
22. *Coutts R. T., Wibberley D. G.* // J. Chem. Soc.— 1962. — N 6. — P. 2518.

Украинская фармацевтическая академия,
Харьков 310002

Поступило в редакцию 06.05.94