

УДК 54.057:547.831.7

СИНТЕЗ N^1 -АЛКІЛ-7-ДІАЛКІЛАМІНО-6-ФТОРОХІНОЛІН-4-ОН-3-КАРБОНІТРИЛІВ

Н.В.Спиридонова, О.В.Силін, С.М.Коваленко, І.О.Журавель

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: фторохінолони; реакція Гоулда-Якобса; антибактеріальні агенти

Синтезовано ряд N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів — вихідних сполук для побудови азоловмісних гетероциклічних систем на основі 6-фторохінолін-4-онів. Розроблено зручний *one-pot* протокол одержання 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилу.

SYNTHESIS OF N^1 -ALKYL-7-DIALKYLAMINO-6-FLUOROQUINOLIN-4-ON-3-CARBONITRILES
N.V.Spiridonova, O.V.Silin, S.M.Kovalenko, I.O.Zhuravel

N^1 -Alkyl-7-dialkylamino-6-fluoroquinolin-4-on-3-nitriles — initial structures for the construction of azole-containing heterocyclic systems of 6-fluoroquinolin-4-ones have been synthesized. An efficient *one-pot* protocol for synthesis of 6,7-difluoroquinolin-4-on-3-nitrile has been developed.

СИНТЕЗ N^1 -АЛКИЛ-7-ДИАЛКИЛАМИНО-6-ФТОРХІНОЛИН-4-ОН-3-КАРБОНІТРИЛОВ

Н.В.Спиридонова, А.В.Силин, С.Н.Коваленко, И.А.Журавель

Синтезирован ряд N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторхінолін-4-он-3-карбонітрилов — исходных структур для построения азолосодержащих гетероциклических систем на основе 6-фторхінолін-4-онов. Разработан удобный *one-pot* протокол получения 6,7-дифторхінолін-4-он-3-карбонітрила.

Інтенсивні дослідження в галузі терапії антибактеріальними агентами фторхінолонового ряду обумовлюють нагальну необхідність розробки методів синтезу нових гетероциклічних систем, зокрема на основі 6-фторохінолін-4-онів. Наявність карбонітрильного угруповання в положенні 3 хінолону надає широкі синтетичні можливості для створення нових азоловмісних ансамблів циклів (схема 1).

Для реалізації зазначеного синтетичного завдання як вихідну сполуку нами обрано 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрил. Найбільш поширеними синтетичними підходами до синтезу 3-заміщених хінолін-4-онів є модифікація реакції Гоулда-Якобса (Метод 1) [1, 2] і синтез на основі антранілового естеру (метод 2) [3] (схема 2).

Одним із недоліків першого підходу є невисока регіоселективність стадії термічної циклізації енаміну, внаслідок чого можливе утворення двох продуктів. Однак 5,6-дизаміщений ізомер (мінорний), що утворюється з просторово більш утрудненого інтермедіату, виділяється лише в незначних кількостях. Другий підхід (метод 2) позбавлений такої проблеми, проте є набагато дорожчим і крім того неоднозначним щодо наявності атома фтору (якщо $R_1 = R_2 = F$), який легко заміщується нуклеофільними реагентами. Враховуючи комерційну доступність вихідних реагентів, вивченість і достатній досвід застосування реакції Гоулда-Якобса для синтезу цільових структур, нами обрано саме цей синтетичний підхід.

З метою спрощення процедури і підвищення виходу кінцевого продукту нами проведено оптимізацію методики синтезу хінолону **1** і розроблено *one-pot* протокол, який виключає стадію виділення проміжного енаміну (схема 3).

Утворення 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилу **1** в NH-таутомерній формі підтверджено даними ^1H -ЯМР-спектроскопії: присутність у спектрах сигналів протонів Н-2 (s, 8.77 м.ч.) і NH (br.s, 12.01). При обробці хінолін-4-ону **1** алкілідіадами в середовищі диметилформаміду в присутності поташу виділено ряд N^1 -алкіл-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів **2** {1-10} (табл. 1). Напрямок алкілування не викликає сумніву, оскільки дана реакція досить добре досліджена для серії 3-заміщених хінолін-4-онів, незаміщених по положенню 2 [4, 5]. В ^1H -ЯМР-спектрах продуктів зникає сигнал NH-протону і з'являються відповідні сигнали алкільних замісників (табл. 2).

Для одержання кінцевих продуктів дослідження — N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів **3** {1-20} (табл. 3) використано реакцію заміщення атома фтору у 7-му положенні

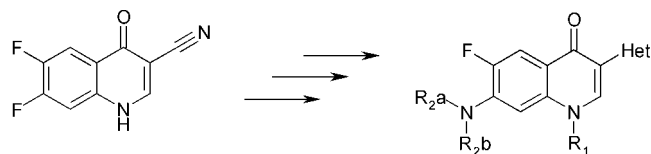


Схема 1

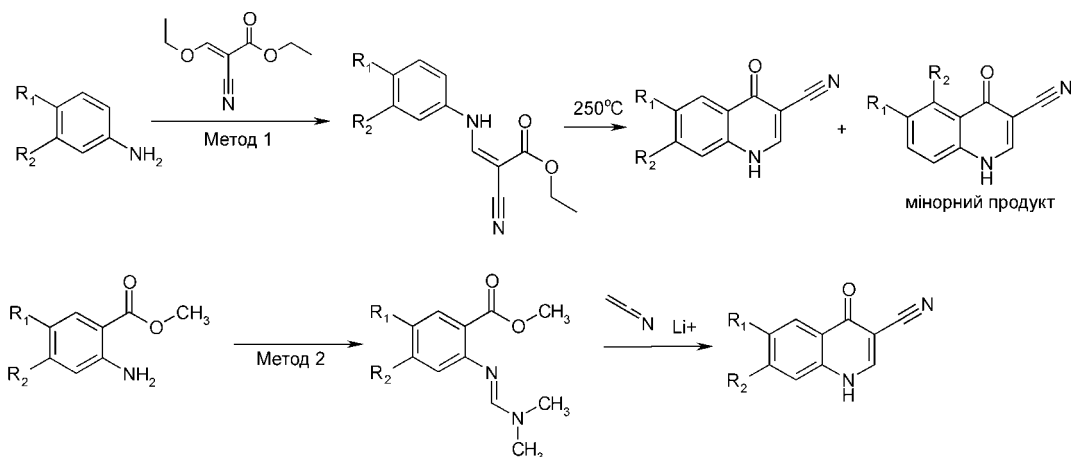


Схема 2

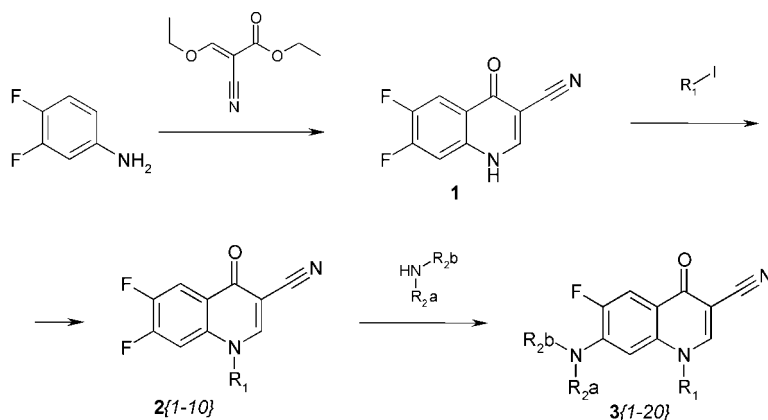


Схема 3

Таблиця 1

Характеристики N¹-R₁-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 1, 2{1-10}

Сполука	R ₁	Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т,пл., °С	ІЧ, ν, см ⁻¹	
						ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν CN, ν C=O, ν C=C
1	H	C ₁₀ H ₄ F ₂ N ₂ O 206.15	13.59/13.57	50	300-301	3190, 3143, 2939	2235, 1601, 1536
2{1}	CH ₃	C ₁₁ H ₆ F ₂ N ₂ O 220.18	12.72/12.70	87	300-301	3046, 2997	2215, 1629, 1608
2{2}	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₈ F ₂ N ₂ O 234.21	11.96/11.99	77	265-66	3043, 2993	2231, 1612
2{3}	n-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₁₀ F ₂ N ₂ O 248.23	11.29/11.31	71	185-87	3041, 2975, 2881	2225, 1610
2{4}	n-C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₁₂ F ₂ N ₂ O 262.26	10.68/10.70	73	180-82	3059, 2964, 2878	2233, 1621
2{5}	i-C ₅ H ₁₁	C ₁₅ H ₁₄ F ₂ N ₂ O 276.29	10.14/10.17	70	174-75	3057, 2960, 2874	2226, 1620
2{6}	CH ₂ =CH-CH ₂	C ₁₃ H ₈ F ₂ N ₂ O 246.22	11.38/11.39	86	200-202	3042, 2995	2223, 1604
2{7}	Ph-CH ₂	C ₁₇ H ₁₀ F ₂ N ₂ O 296.28	9.46/9.45	85	247-47	3060	2227, 1626
2{8}	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₁₈ H ₁₂ F ₂ N ₂ O 310.31	9.03/9.01	81	273-74	3053	2226, 1627
2{9}	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₁₇ H ₉ F ₃ N ₂ O 314.27	8.91/8.90	79	259-61	3056	2228, 1625
2{10}	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	C ₁₇ H ₉ ClF ₂ N ₂ O 330.72	8.47/8.49	88	266-68	3055	2223, 1625




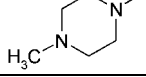
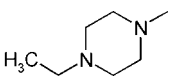




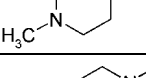
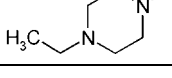
Таблиця 2

 ^1H -ЯМР-спектри N^1 - R_1 -6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 1, 2{1-10}

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.			
	H-2 (s, 1H)	H-5 (dd, 1H)	H-8 (dd, 1H)	N^1 - R_1
1	8.77	8.00	7.62	12.90 (br.s, 1H)
2{1}	8.84	7.95-8.10 (m, 2H)		3.84 (s, 3H)
2{2}	8.88	8.03-8.18 (m, 2H)		1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)
2{3}	8.88	8.02-8.20 (m, 2H)		0.89 (t, 3H), 1.75 (s, 2H), 4.25 (t, 2H)
2{4}	8.88	8.02-8.19 (m, 2H)		0.88 (t, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.70 (q, 2H), 4.29 (t, 2H)
2{5}	8.90	7.98-8.13 (m, 2H)		0.85 (m, 3H), 0.92 (s, 2H), 1.62 (m, 2H), 4.29 (t, 2H)
2{6}	8.88	7.90-8.12 (m, 2H)		4.95 (d, 2H), 5.12-5.30 (m, 2H), 6.00 (m, 1H)
2{7}	9.10	8.07	7.87	5.58 (s, 2H) 7.24 (m, 5H)
2{8}	9.10	8.08	7.88	2.24 (s, 3H), 5.53 (s, 2H) 7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H)
2{9}	9.10	8.09	7.91	5.58 (s, 2H) 7.18 (dd, 2H), 7.41 (dd, 2H)
2{10}	9.10	8.08	7.88	5.57 (s, 2H) 7.35 (d, 2H), 7.43 (d, 2H)

Таблиця 3

Характеристики N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 3{1-20}

Сполука	R1	R2	Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т.пл., °C	ν , cm^{-1}	
							ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν CN, ν C=O, ν C=C
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3{1}	CH ₃		C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O 285.32	14.73/14.70	94	260-63	3069, 2938, 2864	2221, 1625
3 {2}	CH ₃		C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O 299.35	14.04/14.07	83	238-41	3049, 2924, 2852	2223, 1620
3{3}	CH ₃		C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ O ₂ 287.30	14.63/14.67	87	>300	3067, 2984, 2875, 2842	2223, 1627
3{4}	CH ₃		C ₁₆ H ₁₇ FN ₄ O 300.34	18.65/18.69	85	>300	3069, 2929, 2805	2221, 1632, 1597
3{5}	CH ₃		C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O 314.37	17.82/17.85	84	286-89	3061, 2949, 2827	2220, 1629
3{6}	C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O 285.32	14.73/14.75	86	>300	3030, 2978, 2863	2217, 1632
3{7}	C ₂ H ₅		C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O 299.35	14.04/14.09	78	270-71	3056, 2927, 2816	2221, 1631
3{8}	C ₂ H ₅		C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O 313.38	13.41/13.38	89	215-17	3044, 2923, 2856	2219, 1618, 1587
3{9}	C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₁₆ FN ₃ O ₂ 301.32	13.95/13.97	91	273-75	3050, 2977, 2862	2218, 1621
3{10}	C ₂ H ₅		C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O 314.37	17.82/17.85	93	>300	3059, 2982, 2799	2220, 1631
3{11}	C ₂ H ₅		C ₁₈ H ₂₁ FN ₄ O 328.39	17.06/17.10	87	295-96	3060, 2977, 2821	2219, 1628

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3{12}	C ₂ H ₅		C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O 390.46	14.35/14.33	85	222-24	3047, 2935, 2821	2217, 1633
3{13}	C ₂ H ₅		C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O 376.44	14.88/14.91	92	271-73	3064, 2981, 2821	2219, 1619
3{14}	CH ₂ CHCH ₂		C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O 402.48	13.92/13.89	83	213-14	3045, 2935, 2819	2221, 1625
3{15}	Ph-CH ₂		C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O 361.42	11.63/11.65	88	>300	3042, 2980, 2935, 2853	2219, 1630
3{16}	Ph-CH ₂		C ₂₁ H ₁₈ FN ₃ O ₂ 363.39	11.56/11.52	81	>300	3046, 2980, 2858	2218, 1632
3{17}	Ph-CH ₂		C ₂₁ H ₁₈ FN ₃ OS 379.46	11.07/11.09	89	>300	3042, 2981, 2910, 2856	2218, 1629
3{18}	Ph-CH ₂		C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O 390.46	14.35/14.36	85	>300	3044, 2975, 2806	2219, 1632
3{19}	Ph-CH ₂		C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O 438.51	12.78/12.75	89	>300	3046, 2980, 2848	2217, 1632
3{20}			C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O 361.42	11.63/11.58	85	>300	3049, 2972, 2885, 2825	2217, 1632

на залишок діалкіламіну. Досить часто такі реакції проводять у ДМФА, піридині, ацетонітрилі або хлороформі [6-9]. Проте в нашому випадку використання хлороформу чи ацетонітрилу не забезпечувало гомогенності реакційного середовища, а проведення взаємодії в ДМФА чи піридині супроводжувалось утворенням незначної кількості побічних продуктів. Слід зауважити, що в усіх випадках завдяки дезактивації нуклеофільного заміщення не виявлено утворення продуктів заміщення атома фтору у 6-му положенні.

У ході роботи проведено ретельний добір умов взаємодії: розчинника, терміну та температури взаємодії, основи, умов виділення кінцевих продуктів. У результаті оптимізації останньої стадії ми домоглися простого і зручного способу одержання цільових сполук з високими виходами без додаткового очищення. За основу, яка полегшує перебіг реакції і зв'язує HF, що вивільняється в ході реакції, обрано DBU (1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундецен-7). Застосування інших основ, як правило, подовжує час реакції і зменшує вихід і чистоту цільової речовини.

Структуру сполук 3{1-20} (табл. 4) підтверджено даними ¹H-ЯМР- та ІЧ-спектроскопії.

Експериментальна частина

Всі розчинники та реагенти одержані із комерційних джерел. Температури плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-

спектри були записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри ¹H-ЯМР одержані на приладі Varian Mercury 200 (200 МГц) в DMSO-d₆, внутрішній стандарт — ТМС.

6,7-Дифторохінолін-4-он-3-карбонітрил 1. Суміш етилового естеру етоксиметиленціанооцтової кислоти (0,1 Моль, 16,9 г), 3,4-дифтораніліну (0,1 Моль, 12,9 г) в 200 мл дифенілоксиду нагрівали при 120°C протягом 1 год. Далі суміш нагрівали до кипіння і кип'ятили 45 хв. Після охолодження реакційну масу розбавляли хлористим метиленом впродовж (300 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом (2 по 50 мл) і висушували.

Загальна методика синтезу N¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 2{1-10}. В 30 мл диметилформаміду розчиняли 0,025 Моль (5,15 г) 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилу, додавали відповідний алкіл галогенід (0,03 Моль) і калію карбонат (0,1 Моль, 13,8 г). Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 6 год, охолоджували і розбавляли водою (100 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом (2 по 20 мл) і висушували.

Загальна методика синтезу N¹-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 3{1-20}. В 3 мл диметилсульфоксиду розчиняли N¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрил (0,001 Моль), додавали відповідний діалкіламін (0,0012 Моль) і DBU (0,0013 Моль, 200 мг). Реакційну суміш нагрівали при 70°C і постійному перемішуванні про-

Таблиця 4

¹H-ЯМР-спектри N¹-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів 3{1-20}

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.				
	H-2 (s, 1H)	H-5 (d, 1H)	H-8 (d, 1H)	N ¹ -R ₁	7-NR _{2a} R _{2b}
3{1}	8.68	7.72	6.99	3.85 (s, 3H)	1.65 (m, 6H), 3.22 (m, 4H)
3{2}	8.58	7.62	6.69	3.80 (s, 3H)	1.54 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 3.53 (m, 4H)
3{3}	8.59	7.75	7.03	3.87 (s, 3H)	2.97 (m, 4H), 3.78 (m, 4H)
3{4}	8.60	7.72	6.99	3.86 (s, 3H)	2.25 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 3.05 (m, 4H)
3{5}	8.68	7.71	6.98	3.85 (s, 3H)	1.02 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 2.53 (m, 4H), 3.23 (m, 4H)
3{6}	8.63	7.64	6.55	1.35 (t, 3H), 4.28 (q, 2H)	1.95 (m, 4H), 3.53 (m, 4H)
3{7}	8.72	7.72	7.02	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	1.65 (m, 6H), 3.22 (m, 4H)
3{8}	8.65	7.65	6.75	1.33 (t, 3H), 4.31 (q, 2H)	1.54 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 3.53 (m, 4H)
3{9}	8.73	7.74	7.04	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	2.97 (m, 4H), 3.78 (m, 4H)
3{10}	8.72	7.72	7.02	1.33 (t, 3H), 4.30 (q, 2H)	2.25 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 3.05 (m, 4H)
3{11}	8.72	7.72	7.02	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	1.02 (t, 3H), 2.38 (q, 2H), 2.53 (m, 4H), 3.23 (m, 4H)
3{12}	8.72	7.71	7.02	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	2.53 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 7.30 (m, 5H)
3{13}	8.73	7.76	7.09	1.33 (t, 3H), 4.32 (q, 2H)	3.37 (m, 8H), 6.80 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.23 (t, 2H)
3{14}	8.76	7.73	7.01	4.97 (d, 2H), 5.20-5.30 (m, 2H), 6.00 (m, 1H)	2.53 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 7.30 (m, 5H)
3{15}	9.00	7.70	6.90	5.58 (s, 2H), 7.34 (m, 5H)	1.52 (m, 6H), 3.02 (m, 4H)
3{16}	9.02	7.74	6.96	5.59 (s, 2H), 7.36 (m, 5H)	3.03 (m, 4H), 3.68 (m, 4H)
3{17}	9.02	7.72	6.95	5.58 (s, 2H), 7.35 (m, 5H)	2.64 (m, 4H), 3.27 (m, 4H)
3{18}	9.02	7.71	6.92	5.58 (s, 2H), 7.35 (m, 5H)	0.99 (t, 3H), 2.32 (q, 2H), 2.40 (m, 4H), 3.10 (m, 4H)
3{19}	9.04	7.76	6.97	5.58 (s, 2H), 7.34 (m, 5H)	3.37 (m, 8H), 6.80 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.23 (t, 2H)
3{20}	8.92	7.61	6.48	2.24 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.24 (d, 2H)	1.88 (m, 4H), 3.40 (m, 4H)

тягом 4 год. Після охолодження масу розбавляли водою (10 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою (3 по 5 мл) і висушували.

Висновки

Розроблено зручний *one-pot* протокол одержання 6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилу за ре-

акцією реакції Гоулда-Якобса. Запропоновані препаративні методи синтезу N¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-он-3-карбонітрилів і N¹-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрилів — вихідних сполук для побудови азоловмісних гетероциклічних систем на основі 6-фторохінолін-4-онів.

Література

1. Gould R.Jr., Jacobs, W.A. // *J. of the American Chem. Soc.* — 1939. — Vol. 61. — P. 2890-2893.
2. Edward H.E., Carol F.H., Larry S.L. // *J. of Med. Chem.* — 1979. — Vol. 22. — P. 816-821.
3. Zhang N., Wu Biqi, Powell D. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10, №24. — P. 2825-2828.
4. Tamura Y., Fujita M., Chen Ling C. et al. // *Chem. & Pharmac. Bull.* — 1981. — Vol. 29, №3. — P. 739-743.
5. Katritzky A.R., Ellison J., Frank J., Meszaros Z.R. // *J. of the Royal Netherlands Chem. Soc.* — 1981. — Vol. 100, №1. — P. 30-34.
6. Domagala J.M., Hanna L.D., Heifetz C.L. et al. // *J. of Med. Chem.* — 1986. — Vol. 29, №3. — P. 394-404.
7. Egawa H., Kataoka M., Shibamori K. et al. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 181-185.
8. Ziegler C.B., Kuck N.A., Harris S.M., Lin Yang-i // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 1543-1546.
9. Ziegler C.B., Curran W.V., Kuck N.A. et al. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1989. — Vol. 26. — P. 1141-1145.

Надійшла до редакції 29.04.2011 р.